ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ - ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΑΙΔΙΩΝ ΚΑΙ ΕΦΗΒΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Σαρκώματα οστών και ραβδομυοσάρκωμα σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Εμπειρία 25 ετών ενός κέντρου και νεότερα δεδομένα σε θεραπεία-πρόγνωση»

Σπυρομήτρου-Ξιούφη Παναγιώτα

Ιατρός

Ηράκλειο
Φεβρουάριος 2022

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Στειακάκη Ευτυχία - Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Στειακάκη Ευτυχία - Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
2. Αγγελάκη Σοφία - Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης
3. Ραϊσάκη Μαρία-Αναπλ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ακτινολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

© 2022
Σπυρομήτρου-Ξιούφη Παναγιώτα
ALL RIGHTS RESERVED

Πρόλογος - Ευχαριστίες

Πρωτίστως θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας κ. Στειακάκη Ευτυχία για την ουσιαστική βοήθεια της στην ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας, καθώς και για την υποστήριξη και τη συμπαράσταση της καθ' όλη τη διάρκεια του μεταπτυχιακού προγράμματος.
Ευχαριστώ ιδιαιτέρως και τις υπόλοιπες καθηγήτριες της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής της διπλωματικής μου εργασίας κ. Αγγελάκη Σοφία και κ. Ραϊσάκη Μαρία, καθώς και τους ιατρούς της Κλινικής Αιματολογίας και Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ για την πολύτιμη βοήθειά τους στη βελτίωση και ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας.
Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύζυγό μου και τους γονείς μου για την διαρκή υποστήριξη σε κάθε μου απόφαση που αφορά την εκπαίδευσή μου και τον επαγγελματικό μου προσανατολισμό.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

		Σελίδα
	Περίληψη	1
	Abstract	4
	Συντομογραφίες	7
	ΜΕΡΟΣ Α : ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΣΑΡΚΩΜΑΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΟΣ	
1.	**Εισαγωγή**	9
2.	**Μεθοδολογία Βιβλιογραφικής ανασκόπησης**	10
3	**Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση των οστεοσαρκωμάτων**	11
3.0	Βασικές αρχές θεραπείας οστεοσαρκωμάτων	11
3.1	Χημειοθεραπεία στο οστεοσάρκωμα	11
3.2	Χειρουργική αντιμετώπιση στο οστεοσάρκωμα	12
3.3	Ακτινοθεραπεία στο οστεοσάρκωμα	13
3.4	Μεταστατικό οστεοσάρκωμα	13
3.5	Υποτροπιάζον οστεοσάρκωμα	14
3.6	Νεότερες προσεγγίσεις στη θεραπεία του οστεοσαρκώματος	14
3.6.1	Στοχεύοντας την αγγειογένεση	15
3.6.2	Στοχεύοντας το mTOR μονοπάτι	18
3.6.3	Στοχεύοντας τις κινάσες ERK1/2	18
3.6.4	Στοχεύοντας υποδοχείς κινάσης τροπομυοσίνης	18
3.6.5	Στοχεύοντας το PD-1/PD-L1 (programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1) μονοπάτι	19
3.6.6	Στοχεύοντας το GD2 (Disialoganglioside 2)	19
3.6.7	Glembatumumab vedotin	19
3.6.8	Muramyl tripeptide phosphatidyl-ethanoolamine (MTP-PE)	19
3.6.9	Στοχεύοντας το RANK μονοπάτι	20
3.6.10	Διφωσφονικά	20
3.7	Προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με το οστεοσάρκωμα	20
4.	**Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία των σαρκωμάτων Ewing**	22
4.0	Βασικές αρχές θεραπείας στο σάρκωμα Ewing	22
4.1	Χημειοθεραπεία στο σάρκωμα Ewing	22

4.2	Τοπικός έλεγχος στο σάρκωμα Ewing	23
4.3	Μεταστατικό σάρκωμα Ewing και μεγαθεραπεία	24
4.4	Υποτροπιάζον σάρκωμα Ewing	26
4.5	Νεότερες προσεγγίσεις στη θεραπεία του σαρκώματος Ewing	26
4.5.1	Receptor tyrosine kinases (RTKs)	26
4.5.2	Στοχεύοντας το EWS-FLI1	28
4.5.3	Στοχεύοντας το mTOR μονοπάτι	29
4.5.4	Στοχεύοντας την αγγειογένεση	29
4.5.5	Στοχεύοντας την αναστολή τελομερασών	29
4.5.6	Στοχεύοντας τους polyADP ribose polymerase (PARP) αναστολείς (PARPi)	29
4.5.7	Στοχεύοντας τα PD-1 και PD-L1	30
4.6	Προγνωστικοί παράγοντες στο σάρκωμα Ewing	30
5.	**Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση του ραβδομυοσαρκώματος**	31
5.0	Βασικές αρχές στη θεραπεία του ραβδομυοσαρκώματος	31
5.1	Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση των ασθενών χαμηλού κινδύνου	33
5.2	Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση των ασθενών μέσου κινδύνου	34
5.3	Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση των ασθενών υψηλού κινδύνου	35
5.4	Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση των ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο	36
5.5	Νεότερες προσεγγίσεις στη θεραπεία του ραβδομυοσαρκώματος	37
5.5.1	Receptor tyrosine kinases (RTKs)	38
5.5.2	Στοχεύοντας το μονοπάτι mTOR	39
5.6	Προγνωστικοί παράγοντες στο ραβδομυοσάρκωμα	39
	ΜΕΡΟΣ Β: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ	
6.	**Σκοπός της μελέτης**	40
6.1	**Μεθοδολογία**	40
6.2	**Αποτελέσματα**	44
6.2.0	Χαρακτηριστικά των ασθενών με οστεοσάρκωμα	45
6.2.1	Έκβαση και καμπύλες επιβίωσης των ασθενών με οστεοσάρκωμα	47
6.2.2	Χαρακτηριστικά των ασθενών με σάρκωμα Ewing	50
6.2.3	Έκβαση και καμπύλες επιβίωσης των ασθενών με σάρκωμα Ewing	53
6.2.4	Χαρακτηριστικά των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα	56
6.2.5	Έκβαση και καμπύλες επιβίωσης των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα	58

6.3 Συζήτηση 62

6.3.0 Περιορισμοί της μελέτης (study limitations) 66

6.3.1 Μέλλον, προοπτική εξέλιξης της μελέτης 66

6.3.2 Συμπεράσματα 67

6.3.3 Χρηματοδότηση, έγκριση επιστημονικού συμβουλίου 68

7 Βιβλιογραφία 69

Περίληψη

Τίτλος εργασίας: «Σαρκώματα οστών και ραβδομυοσάρκωμα σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Εμπειρία 25 ετών ενός κέντρου και νεότερα δεδομένα σε θεραπεία-πρόγνωση»

Της: Σπυρομήτρου-Ξιούφη Παναγιώτας

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

1. Στειακάκη Ευτυχία - Καθηγήτρια Παιδιατρικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης

2. Αγγελάκη Σοφία - Καθηγήτρια Παθολογικής Ογκολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

3. Ραϊσάκη Μαρία-Αναπλ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ακτινολογίας
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Κρήτης

Ημερομηνία: Φεβρουάριος 2022

Εισαγωγή

Τα σαρκώματα οστών και τα σαρκώματα μαλακών μορίων, στα οποία συγκαταλέγεται το ραβδομυοσάρκωμα, είναι μία ετερογενής ομάδα όγκων μεσεγχυματικής προέλευσης που μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία. Συχνότερος πρωτοπαθής όγκος των οστών είναι το οστεοσάρκωμα, ακολουθούμενος από το σάρκωμα Ewing και το χονδροσάρκωμα. Η επίπτωσή τους αυξάνεται με την ηλικία μέχρι τα ≈15 έτη και κατόπιν φθίνει. Αντιμετωπίζονται με συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, κυρίως για τα Ewing, καθότι το οστεοσάρκωμα δεν είναι ακτινοευαίσθητο, και συχνά έχει δυσμενή πρόγνωση. Το ραβδομυοσάρκωμα, το πιο κοινό σάρκωμα μαλακών μορίων της παιδικής ηλικίας, είναι όγκος υψηλής κακοήθειας. Η αντιμετώπισή του περιλαμβάνει συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης, χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας. Η πρόγνωση στα ραβδομυοσαρκώματα χαμηλού-μέσου κινδύνου είναι συνήθως καλή με υψηλά ποσοστά επιβίωσης σε αντίθεση με τα υψηλού κινδύνου και τα υποτροπιάζοντα ραβδομυοσαρκώματα.

Η παρούσα μεταπτυχιακή εργασία θα ασχοληθεί με την ανασκόπηση νεότερων δεδομένων σχετικά με τη θεραπεία και την πρόγνωση των συγκεκριμένων

σαρκωμάτων. Επιπλέον, θα καταγραφεί η 25ετής εμπειρία της Κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του ΠαΓΝΗ.

Σκοπός

Σκοπός της μελέτης είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τα νεότερα δεδομένα στην θεραπεία και πρόγνωση ασθενών με σαρκώματα οστών και ραβδομυοσάρκωμα. Παράλληλα θα γίνει αναδρομική καταγραφή των παιδιών και εφήβων με οστεοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing και ραβδομυοσάρκωμα στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ τα έτη 1996-2021 με σκοπό να αποτυπωθεί η εμπειρία ενός κέντρου και να καταδειχθεί στην κλινική πράξη η επίδραση των νεότερων δεδομένων στη διάγνωση, θεραπεία και έκβαση της νόσου.

Μεθοδολογία

Η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας διενεργήθηκε στη βάση δεδομένων Pubmed και αφορά σε κλινικές μελέτες, ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις των τελευταίων πέντε ετών (από το 2016 έως το 2021). Μελετήθηκαν αναδρομικά όλα τα παιδιά, έφηβοι και νεαροί ενήλικες με οστεοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing και ραβδομυοσάρκωμα που διαγνώστηκαν, νοσηλεύτηκαν και παρακολουθούνται στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ από το 1996 έως το 2021. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τους ιατρικούς τους φακέλους και αναζητήθηκαν όλες οι διαθέσιμες πληροφορίες για τα κλινικά-επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών, το αποτέλεσμα της βιοψίας τους και τυχόν γενετικά χαρακτηριστικά, όπου ήταν διαθέσιμα, το θεραπευτικό πρωτόκολλο που ακολουθήθηκε, η πορεία και η έκβαση των ασθενών αυτών. Τα δεδομένα καταγράφηκαν σε υπολογιστικό φύλλο με αριθμό πρωτοκόλλου για τον κάθε ασθενή και ακολούθως έγινε στατιστική ανάλυση με τη χρήση του Microsoft Excel και του IBM SPSS Statistics 25.

Αποτελέσματα

Κατά το χρονικό διάστημα από το 1996 έως το 2021 διαγνώστηκαν στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ 14 ασθενείς με οστεοσάρκωμα, 13 ασθενείς με σάρκωμα Ewing και 11 ασθενείς με ραβδομυοσάρκωμα. Η διάμεση ηλικία των ασθενών με οστεοσάρκωμα ήταν 13,9 έτη, με σάρκωμα Ewing 12,1 έτη και με ραβδομυοσάρκωμα 6,5 έτη. Μεταστατική νόσο στη διάγνωση είχαν 4 ασθενείς με σάρκωμα Ewing και 1 ασθενείς με οστεοσάρκωμα. Υποτροπή είχαν 3 ασθενείς με οστεοσάρκωμα, 3 ασθενείς με Ewing και 4 ασθενείς με ραβδομυοσάρκωμα. Η 3-ετής

συνολική επιβίωση των ασθενών με οστεοσάρκωμα ήταν 88,9%, των ασθενών με σάρκωμα Ewing ήταν 50% και των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα 87,5%. Η 3-ετής επιβίωση ελεύθερης νόσου ήταν 64,8% για τους ασθενείς με οστεοσάρκωμα, 45,5% για τους ασθενείς με σάρκωμα Ewing και 50% για τους ασθενείς με ραβδομυοσάρκωμα.

Στους ασθενείς με οστεοσάρκωμα και σάρκωμα Ewing στατιστικά σημαντικός δυσμενής προγνωστικός παράγοντας βρέθηκε να είναι η υποτροπή (p=0.012 και p=0.048 αντίστοιχα), ενώ στους ασθενείς με ραβδυομυοσάρκωμα η δυσμενής θέση εντόπισης, το μέγεθος του ραβδομυοσαρκώματος και η αυξημένη LDH (p=0.048, p=0.024 και p=0.019 αντίστοιχα).

Συμπεράσματα

Παρά τα βήματα προόδου στη θεραπεία των σαρκωμάτων οστών και του ραβδυομυοσαρκώματος, η πρόγνωση των ασθενών με ανθεκτική, υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο παραμένει δυσμενής. Στόχος είναι αφ' ενός να βρεθούν νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις, στοχευμένες θεραπείες ή συνδυασμοί τους με σκοπό να βελτιωθεί η έκβαση των ασθενών αυτών, και αφ' ετέρου οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου να λαμβάνουν λιγότερο εντατικά θεραπευτικά σχήματα.

Λέξεις κλειδιά: σαρκώματα οστών, ραβδομυοσάρκωμα, παιδιά, έφηβοι, νεαροί ενήλικες, θεραπεία, πρόγνωση

Abstract

Title: «Bone Sarcomas and Rhabdomyosarcoma in children, adolescents and young adults. Twenty five-year single center experience and new data on treatment-prognosis»

By: Spyromitrou-Xioufi Panagiota

Three Member Evaluating Committee

1. Stiakaki Eftichia, Professor of Pediatric Hematology-Oncology, University of Crete, Medical School
2. Agelaki Sofia, Professor of Medical Oncology, University of Crete, Medical School
3. Raissaki Maria, Associate professor in pediatric radiology, University of Crete, Medical School

Date: February 2022

Introduction

Bone sarcomas and soft-tissue sarcomas, including rhabdomyosarcoma, is a heterogeneous group of tumors of mesenchymal origin that can present at any age. The most common bone sarcoma is osteosarcoma, followed by Ewing sarcoma and chondrosarcoma. Incidence increases with increasing age until 15 years and then diminishes. These patients treated with a combination of surgery, chemotherapy and radiotherapy, mostly for Ewing sarcoma, as osteosarcoma is not a radiosensitive tumor. They often carry dismal prognosis. Rhabdomyosarcoma is the most common soft-tissue sarcoma of children and is a highly aggressive tumor. It is treated with a combination of surgery, chemotherapy and radiotherapy. Prognosis for low and intermediate risk rhabdomyosarcoma is usually good with high overall survival. On the other hand, prognosis for high risk and relapsed rhabdomyosarcoma is poor.

This diploma thesis will review the latest data on treatment and prognosis of osteosarcoma, Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma. A retrospective study of the 25-year experience of the Pediatric Hematology-Oncology Department of the University Hospital of Heraklion will be also performed.

Objective

This study will review the literature for the latest data on treatment and prognosis of bone sarcomas and rhabdomyosarcoma. At the same time a retrospective study of children, adolescents and young adults will be performed in the Pediatric Hematology-Oncology Department of the University Hospital of Heraklion in the last 25 years (1996-2021) aiming to capture a single-center experience and show the effect of new strategies in the diagnosis, treatment and disease outcome.

Methods

Literature review was performed using Pubmed database and retrieved clinical trials, reviews, systemic reviews, meta-analyses of the last 5 years (2016 to 2021). The retrospective study comprised all children, adolescents and young adults with osteosarcoma, Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma, diagnosed, hospitalized, treated and followed up in the Pediatric Hematology-Oncology Department of the University Hospital of Heraklion from 1996 to 2021. Data were collected from their medical files and included available information on clinical-epidemiological patient characteristics, biopsy results and genetic features where available, treatment protocols, disease course and patient outcome. A data sheet was created in Microsoft excel using an identification number for each patient and then statistical analysis was performed using Microsoft Excel and IBM SPSS Statistics 25

Results

During the study period (1996 to 2021) 14 patients with osteosarcoma, 13 with Ewing sarcoma and 11 with rhabdomyosarcoma were diagnosed in the Pediatric Hematology-Oncology Department of the University Hospital of Heraklion. Their median age was 13.9 for osteosarcoma patients, 12.1 for Ewing sarcoma patients and 6.5 for rhabdomyosarcoma patients. At time of diagnosis 4 patients with Ewing sarcoma and 1 with rhabdomyosarcoma had metastatic disease. Three patients with osteosarcoma, 3 patients with Ewing sarcoma and 4 patients with rhabdomyosarcoma relapsed. The 3-year overall survival of osteosarcoma patients was 88,9%, of Ewing sarcoma patients was 50% and of rhabdomyosarcoma patients was 87.5%. The 3-year event free survival was 64.8% for osteosarcoma patients, 45.5% for Ewing sarcoma patients and 50% for rhabdomyosarcoma patients.

Statistically significant poor prognostic factor for osteosarcoma and Ewing sarcoma patients was relapse ($p=0.012$ and $p=0.048$ respectively). In rhabdomyosarcoma patients unfavorable primary tumor site, tumor size and raised LDH were statistically significant poor prognostic factors ($p=0.048$, $p=0.024$ and $p=0.019$ respectively).

Conclusions

Despite existing progress in treatment of bone sarcomas and rhabdomyosarcoma, prognosis of patients with refractory, relapsed and metastatic disease remains poor. Future goals include on one hand new treatment strategies, targeted treatments or combinations in order to improve outcomes for these patients and on the other hand, to reduce the intensity of treatment in low-risk patients.

Key words: bone sarcomas, rhabdomyosarcoma, children, adolescents, young adults, treatment, prognosis

Συντομογραφίες

ΥΚΟ	Υψηλού κινδύνου οστεοσάρκωμα

ALK	Anaplastic lymphoma kinase
CCG-POG	Children’s Cancer Group-Pediatric Oncology Group
COG	Children's Oncology Group
COSS	Cooperative Osteosarcoma Study Group
DCR	Disease Control Rate
EFS	Event Free Survival
EICESS	European Inter-Group Cooperative Ewing studies
EpSSG	European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group
ES	Ewing Sarcoma
EURAMOS-1	EURopean and AMerican Osteosarcoma Study-1
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
FGFR4	Fibroplast growth factor receptor 4
GD2	Disialoganglioside 2
IE	Ifosfamide-etoposide
IESS	Intergroup Ewing’s Sarcoma
IFN	Interferon
IGF1R	Insulin-like growth factor 1 receptor
IL	Interleukin
IRS	Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies
IVA	Ifosfamide, vincristine, dactinomycin
IVADo	Ifosfamide, vincristine, doxorubicin, dactinomycin
MAP	Cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate
MMAE	Monomethyl auristatin E
MTP-PE	Muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PARP	Poly(ADP-ribose) polymerase
PARPi	Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor

PD-1	programmed cell death 1
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor
PD-L1	Programmed cell death ligand 1
PFS	Progression Free Survival
PI3K	phosphatidylinositide 3-kinase
RANK	Receptor activator of nuclear factor κ B
RANK-L	RANK-Ligand
rEECur	Euro-Ewing Consortium study for recurrent ES
RTK	Receptor tyrosine kinase
TIE2	tyrosine kinase with immunoglobulin-like, EGF-like domains 2
TNF	Tumor Necrosis Factor
TRK	tropomyosin receptor kinase
VA	vincristine, actinomycin D
VAC	vincristine (V), doxorubicin (D), cyclophosphamide
VACD	vincristine (V), doxorubicin (D), cyclophosphamide (C) και actinomycin D
VDC	vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor
VI	vincristine, irinotecan

ΜΕΡΟΣ Α: ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΣΑΡΚΩΜΑΤΩΝ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑΤΟΣ

1. Εισαγωγή

Τα σαρκώματα οστών και τα σαρκώματα μαλακών μορίων, στα οποία συγκαταλέγεται το ραβδομυοσάρκωμα, είναι μία ετερογενής ομάδα όγκων μεσεγχυματικής προέλευσης που μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία [1]. Οι κακοήθεις όγκοι των οστών αποτελούν το 6% του καρκίνου της παιδικής ηλικίας με επίπτωση 8,7:1.000.000 ατόμων <20 ετών [1]. Συχνότερος πρωτοπαθής όγκος των οστών είναι το οστεοσάρκωμα (56%), ακολουθούμενος από το σάρκωμα Ewing (34%) και το χονδροσάρκωμα (6%) [1]. Η επίπτωση τους αυξάνεται με την ηλικία μέχρι τα ≈15 έτη και, κατόπιν, φθίνει [2]. Το συχνότερο σύμπτωμα στους όγκους των οστών είναι το άλγος [3].

Το οστεοσάρκωμα εντοπίζεται συχνότερα στις μεταφύσεις των μακρών οστών, όπως το μηριαίο οστό (42%), η κνήμη (19%) και το βραχιόνιο οστό (10%) [1,4]. Άλλες πιθανές εντοπίσεις είναι το κρανίο ή η γνάθος (8%) και η λεκάνη (8%) [1]. Οι εντοπίσεις αυτές έχουν χειρότερη πρόγνωση και εμφανίζονται συνήθως σε μεγαλύτερες ηλικίες [5]. Ο συχνότερος ιστολογικός τύπος του οστεοσαρκώματος είναι το υψηλής κακοήθειας συμβατικό οστεοσάρκωμα (75%) που χωρίζεται σε οστεοβλαστικό, χονδροβλαστικό και ινοβλαστικό χωρίς ιδιαίτερες διαφορές στην κλινική πορεία [6]. Για τις περισσότερες περιπτώσεις οστεοσαρκώματος η αιτιολογία παραμένει άγνωστη [7]. Έχουν ενοχοποιηθεί 2 γονίδια, μία κληρονομική μετάλλαξη που σχετίζεται με το ρετινοβλάστωμα και εντοπίζεται στο 13q14 και μία αυτοσωμική υπολειπόμενη μετάλλαξη στο p53, που σχετίζεται με το Li-Fraumeni στο 17p13 [7]. Στη διάγνωση ένα ποσοστό 15-20% των ασθενών θα έχουν μεταστατική νόσο, συνήθως στους πνεύμονες (85-90%) ή τα οστά (8-10%) και τους λεμφαδένες [8].

Το σάρκωμα Ewing (ES) εντοπίζεται συχνότερα στη λεκάνη, τη διάφυση των μακρών οστών, τις πλευρές και την ωμοπλάτη [9]. Ανήκει σε μία ομάδα όγκων γνωστών ως όγκοι από μικρά στρογγυλά μπλε κύτταρα (small blue round cell tumors) με βάση τα μικροσκοπικά τους χαρακτηριστικά [10]. Είναι συχνότερο στα άρρενα άτομα και τους Καυκάσιους [9]. Συχνότερες μεταστατικές εστίες στο ES είναι οι πνεύμονες και τα οστά [11]. Το κυριότερο γενετικό χαρακτηριστικό του ES είναι η αντιμετάθεση t(11;22) που οδηγεί στη σύντηξη των γονιδίων EWS/FLI1 και βρίσκεται στο ≈85% των ES [11, 12].

Τα χονδροσαρκώματα, σε αντίθεση με τα προηγούμενα σαρκώματα των οστών, εμφανίζεται τυπικά σε ενήλικες 40-75 ετών [13]. Συνήθως εντοπίζονται στον αξονικό σκελετό και, συγκεκριμένα, στην πύελο, τους σπονδύλους και τα μακρά οστά [13]. Λόγω της ηλικίας εμφάνισης του, το χονδροσάρκωμα δε θα αναλυθεί περαιτέρω στην παρούσα διπλωματική εργασία.

Τα σαρκώματα των οστών αντιμετωπίζονται με συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης, χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, κυρίως για τα Ewing, καθότι το οστεοσάρκωμα δεν είναι ακτινοευαίσθητο, συχνά με δυσμενή πρόγνωση [1,2].

Το ραβδομυοσάρκωμα, το πιο κοινό (40%) σάρκωμα μαλακών μορίων της παιδικής ηλικίας, είναι όγκος υψηλής κακοήθειας με επίπτωση 4-5:1.000.000 παιδιών <15 ετών [14]. Στα παιδιά <10 ετών εμφανίζεται ως ανώδυνη μάζα, συνήθως, σε κεφαλή, τράχηλο και ουροποιογεννητική περιοχή, αλλά δυνητικά μπορεί να εμφανιστεί όπου υπάρχει σκελετικός μυς ή και όχι, όπως στην ουροδόχο κύστη [2]. Η αντιμετώπισή του περιλαμβάνει συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης, χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας [2]. Η πρόγνωση στα ραβδομυοσαρκώματα χαμηλού-μέσου κινδύνου είναι συνήθως καλή με υψηλά ποσοστά επιβίωσης σε αντίθεση με τα υψηλού κινδύνου και υποτροπιάζοντα [2].

Τόσο για τα σαρκώματα οστών όσο και για το ραβδομυοσάρκωμα απαιτούνται νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις προκειμένου να αυξηθούν τα ποσοστά ίασης, που αποτελούν πεδίο έρευνας.

2. Μεθοδολογία Βιβλιογραφικής ανασκόπησης

Η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, σχετικά με τα νεότερα δεδομένα στην θεραπεία και την πρόγνωση ασθενών με σαρκώματα οστών και ραβδομυοσάρκωμα, διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Pubmed. Εκεί χρησιμοποιήθηκαν κατάλληλες λέξεις κλειδιά («bone sarcomas», «osteosarcoma», «Ewing sarcoma», «chondrosarcoma», «prognosis», «treatment») και φίλτρα. Συγκεκριμένα, εφαρμόστηκαν φίλτρα που αφορούσαν το είδος του άρθρου (κλινικές μελέτες, ανασκοπήσεις, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-αναλύσεις) και τον χρόνο δημοσίευσης (τα τελευταία 5 έτη, από την 01/01/2016 έως και την 31/12/2021), ενώ αναζητήθηκαν άρθρα που ήταν αποκλειστικά στην αγγλική γλώσσα και αφορούσαν ανθρώπους.

3. Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση των οστεοσαρκωμάτων

3.0 Βασικές αρχές θεραπείας οστεοσαρκωμάτων

Πριν από το 1970 η χειρουργική εξαίρεση ήταν η μόνη θεραπεία του οστεοσαρκώματος [9]. Οι ακρωτηριασμοί των άκρων ήταν συνήθεις για να επιτευχθούν ελεύθερα χειρουργικά όρια και η 5-ετής επιβίωση των ασθενών με υψηλού κινδύνου οστεοσάρκωμα ήταν <20% [9,12]. Τις επόμενες δύο δεκαετίες τόσο η προεγχειρητική όσο και η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία αποδείχθηκαν αποτελεσματικές [12].

Σήμερα, η θεραπευτική στρατηγική για το οστεοσάρκωμα περιλαμβάνει προεγχειρητική χημειοθεραπεία περίπου για 10 εβδομάδες, ακολουθούμενη από χειρουργική εξαίρεση (πλήρη μικροσκοπική εξαίρεση) την 11η εβδομάδα, με διάσωση του μέλους, όποτε αυτό είναι εφικτό ή ακρωτηριασμό, και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία για ακόμη 17 εβδομάδες [1-4]. Τα συνολικά ποσοστά επιβίωσης δεν έχουν αυξηθεί τα τελευταία 30 έτη [3,4]. Η 5-ετής συνολική επιβίωση φτάνει έως και >70% για τους ασθενείς με μη μεταστατική νόσο [9]. Η ακτινοθεραπεία στο οστεοσάρκωμα δεν είναι αποτελεσματική και σπάνια χρησιμοποιείται [4].

3.1 Χημειοθεραπεία στο οστεοσάρκωμα

Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία έχει στόχο να οδηγήσει σε νέκρωση και μείωση του μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου, καθώς και του αριθμού και του μεγέθους των πνευμονικών μεταστάσεων [4,9]. Έτσι, έχει αυξήσει τη δυνατότητα χειρουργικής αντιμετώπισης με διάσωση του μέλους, μειώνοντας τον όγκο ιστού που χρειάζεται για να επιτευχθούν ελεύθερα χειρουργικά όρια [4,9]. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία έχει μειώσει επιτυχώς τις μετεγχειρητικές μεταστάσεις [4,9].

Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο θεραπευτικό σχήμα είναι το MAP (Doxorubicin, cisplatin, high-dose methotrexate) [4,9,15]. Σε ορισμένες περιπτώσεις, στα υψηλού βαθμού κακοήθειας οστεοσαρκώματα, στο σχήμα αυτό προστίθεται ifosfamide, etoposide ή πιο πρόσφατα liposomal muramyl tripeptide phosphatidylethanolamine (L-MTP-PE; MEPACT) [16]. Άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως: vincristine, 5-fluorouracil, bleomycin, cyclophosphamide, actinomycin-D, docetaxel, bleomycin και gemcitabine δεν έχουν δείξει αντίστοιχη δραστικότητα [16].

Η μελέτη EURopean and AMerican Osteosarcoma Study-1 [EURAMOS-1, Children’s Oncology Group (COG) AOST 0331, NCT00134030] ήταν η μεγαλύτερη μελέτη που έγινε μέχρι σήμερα στα υψηλού κινδύνου οστεοσαρκώματα [4, 15-17]. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς που είχαν ανταποκριθεί καλά στην προεγχειρητική

χημειοθεραπεία (>90% νέκρωση μετά τη χειρουργική εξαίρεση) αντιμετωπίστηκαν μόνο με doxorubicin, methotrexate και cisplatin ή ακολουθούμενη από αγωγή με interferon-alpha (IFN-alpha) [4, 15-17]. Η IFN-alpha δεν βελτίωσε την πρόγνωση ούτε στους ασθενείς με μη μεταστατική ούτε σε εκείνους με μεταστατική νόσο στη διάγνωση [4, 15-17]. Οι ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν καλά στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία (≤90% νέκρωση μετά την χειρουργική εξαίρεση) αντιμετωπίστηκαν με doxorubicin, methotrexate και cisplatin, με ή χωρίς ifosfamide και etoposide [4, 15-17]. Μεταξύ των δύο ομάδων (Arm) της μελέτης δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές στη συνολική επιβίωση [4, 15-17]. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, οι συγγραφείς συνέστησαν ότι το σχήμα methotrexate, doxorubicin και cisplatin πρέπει να συνεχίσει να θεωρείται η πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία στα οστεοσαρκώματα [4, 15-17].

Μία άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη, η SFOP OS94 (NCT00180908), στην οποία συμμετείχαν 234 παιδιά/έφηβοι με εντοπισμένο οστεοσάρκωμα, έδειξε ότι η θεραπεία με methotrexate, etoposide και ifosfamide είναι αποτελεσματική και μπορεί να οδηγήσει σε ποσοστά επιβίωσης παρόμοια με το προαναφερθέν χημειοθεραπευτικό σχήμα [16, 18]. Η ίδια πολυκεντρική ομάδα στη μελέτη φάσης III OS2006 (NCT00470223) κατέδειξε ότι η προσθήκη του zoledronic acid δεν βελτίωσε τα θεραπευτικά αποτελέσματα και την πρόγνωση των ασθενών, αλλά επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης σχετικά με το σχήμα etoposide, methotrexate και ifosfamide [16, 19]. Σε συνδυασμό οι δύο αυτές μελέτες καταδεικνύουν ότι το παραπάνω σχήμα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί σαν εναλλακτικό του σχήματος methotrexate, doxorubicin και cisplatin ως θεραπεία πρώτης γραμμής [16, 18, 19].

3.2 Χειρουργική αντιμετώπιση στο οστεοσάρκωμα

Αρχικά, λαμβάνεται βιοψία προκειμένου να τεθεί η διάγνωση [4]. Η χειρουργική εξαίρεση μετά την προεγχειρητική χημειοθεραπεία είναι η οριστική τοπική θεραπεία του οστεοσαρκώματος [4]. Στόχος είναι η εξαίρεση να γίνει με ελεύθερα χειρουργικά όρια, προκειμένου να περιοριστεί η πιθανότητα υποτροπής και μεταστάσεων [4]. Σήμερα, ένα ποσοστό έως και 90-95% των ασθενών με οστεοσάρκωμα των άκρων αποφεύγουν τον ακρωτηριασμό με επιτυχείς χειρουργικές επεμβάσεις διάσωσης μέλους και <5% πιθανότητα τοπικής υποτροπής σε μικροσκοπικά ελεύθερα χειρουργικά όρια [4]. Αυτή η επιτυχία βεβαίως οφείλεται στο βελτιωμένο προεγχειρητικό πλάνο με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας, στην πρόοδο των

χειρουργικών τεχνικών και στις ενδοπροθέσεις [4]. Δυστυχώς, οι ακρωτηριασμοί των άκρων είναι ακόμα απαραίτητοι σε μεγάλους όγκους και σε πτωχή ανταπόκριση ή πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας [4].

3.3 Ακτινοθεραπεία στο οστεοσάρκωμα

Το οστεοσάρκωμα δεν είναι ακτινοευαίσθητη νόσος [4]. Έτσι, η ακτινοθεραπεία έχει θέση μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, μετά από ατελή χειρουργική εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου ή σε περιπτώσεις μη εξαιρέσιμων όγκων [4]. Η μελέτη COG AOST 0331/EURAMOS συνέστησε ακτινοθεραπεία με 60-66 Gy μετεγχειρητικά σε θετικά μικροσκοπικά όρια και 70 Gy για οριστικό τοπικό έλεγχο νόσου [4]. Λαμβάνοντας υπόψιν τις υψηλές δόσεις ακτινοβολίας που απαιτούνται, χρειάζονται προηγμένες τεχνικές ακτινοθεραπείας, όπως η θεραπεία με δέσμη πρωτονίων ή με ιόντα άνθρακα, προκειμένου να μειωθεί η έκθεση ζωτικών οργάνων σε ακτινοβολία [4].

3.4 Μεταστατικό οστεοσάρκωμα

Η συχνότερη μεταστατική εστία στο οστεοσάρκωμα είναι ο πνεύμονας [8]. Ένα ποσοστό 20% των ασθενών έχουν πνευμονικές μεταστάσεις στην αξονική τομογραφία κατά την αρχική σταδιοποίηση [8]. Όπως και με τον πρωτοπαθή όγκο, η θεραπεία των μεταστάσεων εξαρτάται από την χημειοθεραπεία [8]. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα, κυρίως doxorubicin, methotrexate, cisplatin, ifosfamide ή λιγότερο συχνά cyclophosphamide, carboplatin ή topotecan [8]. Ωστόσο κανένα από αυτά δεν οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της επιβίωσης και σε αρκετές περιπτώσεις αυτή δεν είναι αρκετή για την πλήρη αντιμετώπιση των μεταστατικών εστιών [8]. Συνιστάται η χειρουργική εξαίρεση των μεταστατικών εστιών του πνεύμονα, εκτός εάν η εντόπιση ή ο όγκος ιστού που εμπλέκεται, καθιστά αδύνατη την χειρουργική αντιμετώπιση [8]. Σε μία μελέτη δόθηκε προεγχειρητική χημειοθεραπεία με ifosfamide, έγινε χειρουργική εξαίρεση πρωτοπαθούς όγκου και όλων των μεταστατικών εστιών και δόθηκε μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με MAP-ifosfamide, με αποτέλεσμα 5-ετή EFS 47% και OS 53% [4, 20]. Βελτιωμένα ήταν τα αποτελέσματα για τους ασθενείς με ετερόπλευρες πνευμονικές μεταστατικές εστίες και περιορισμένο αριθμό πνευμονικών μεταστάσεων (<8) [4, 20]. Η υπεροχή της χειρουργικής εξαίρεσης των πνευμονικών μεταστατικών εστιών έχει καταδειχθεί και σε άλλες μελέτες [8, 21, 22].

3.5 Υποτροπιάζον οστεοσάρκωμα

Αν και υπάρχουν αρκετές μελέτες φάσης I/II, που διερευνούν διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για αυτή την ομάδα ασθενών, δεν υπάρχουν συγκεκριμένες πραγματικά αποτελεσματικές θεραπείες δεύτερης γραμμής ή θεραπείες διάσωσης [16]. Συνήθως, τα φάρμακα και η θεραπευτική στρατηγική αποφασίζονται κατά περίπτωση [16]. Η χειρουργική εξαίρεση συχνά είναι στο θεραπευτικό πλάνο, καθώς και η επιπλέον χημειοθεραπεία [16]. Περίπου 30-40% των ασθενών με οστεοσάρκωμα θα αναπτύξουν μία τοπική ή απομακρυσμένη υποτροπή [8]. Από αυτές 90% θα είναι στον πνεύμονα και συνήθως εμφανίζονται τα πρώτα 2-3 έτη από τη διάγνωση [8]. Για τους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, που είναι συχνά σε συνδυασμό με πνευμονικές μεταστάσεις, η πρόγνωση είναι πολύ πτωχή με ποσοστό θεραπείας <15% [8]. Δυστυχώς, για τους ασθενείς αυτούς δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπευτικές στρατηγικές μέχρι σήμερα [8,16]. Μία ακόμη κατηγορία ασθενών με δυσμενή πρόγνωση είναι οι ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές (ιδίως στους πνεύμονες, αλλά και στα οστά) [16].

Οι ασθενείς με μεταστατική ή υποτροπιάζουσα νόσο συνεχίζουν να έχουν πολύ πτωχή πρόγνωση με μόλις 20-30% αυτών να έχουν μακροχρόνια επιβίωση συγκριτικά με το 65-70% των ασθενών με μη μεταστατική νόσο [8].
Εν κατακλείδι, καταδεικνύεται η ανάγκη να αναπτυχθούν νέες θεραπείες για τους ασθενείς με υποτροπιάζον, μεταστατικό ή μη μεταστατικό-ανθεκτικό στη θεραπεία οστεοσάρκωμα που έχουν πτωχή πρόγνωση, προκειμένου να βελτιωθεί η συνολική επιβίωση.

3.6 Νεότερες προσεγγίσεις στη θεραπεία του οστεοσαρκώματος

Μέχρι σήμερα έχουν μελετηθεί στην αντιμετώπιση του οστεοσαρκώματος αρκετές νεότερες-στοχευμένες θεραπείες και ανοσοθεραπείες. Έχουν αναγνωριστεί πιθανοί στόχοι φαρμάκων, όπως: η γενωμική υπογραφή που έχει ονομαστεί ‘BRCAness’ και έχει βρεθεί σε >80% των οστεοσαρκωμάτων υψηλού κινδύνου (ΥΚΟ) που θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο αναστολέων poly(ADP-ribose) polymerase (PARPis) (πχ Talazoparib-NCT02116777) και αλλαγές στο σηματοδοτικό μονοπάτι PI3K/mTOR που θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο mTOR αναστολέων (πχ Sirolimus-NCT02574728, NCT02517918) [15,16]. Επιπρόσθετα, ευρήματα σχετικά με τη βιολογία των ΥΚΟ και αλληλεπιδράσεων μεταξύ των κυττάρων του όγκου και του μικροπεριβάλλοντος έχουν αναγνωρίσει πιθανούς στόχους φαρμάκων, όπως οι:

RANK/RANKL (πχ Denosumab-NCT02470091), VEGF (πχ Apatinib-NCT02711007, Lenvatinib-NCT02432274, Cabozantinib-NCT02243605, Pazopanib-NCT01956669, NCT01759303) και GD2 (Dinutuximab (ch14.18 moAb against GD2), sargramostim
(GM-CSF growth factor)- NCT02484443, Hu3F8 (humanized moAb against GD2), sargramostim-NCT02502786, Hu14.18K322A (humanized moAb against GD2)-NCT00743496, GD2-CAR.OX40.28.z.ICD9 (T cells expressing anti-GD2-chimeric antigen receptors)- NCT02107963) [8,15,16,23]. Ακόμη, το υψηλό ποσοστό μεταλλάξεων στα ΥΚΟ μπορεί να συσχετιστεί με μεγάλο αριθμό νέο-αντιγόνων και αυτό κάνει τα ΥΚΟ κατάλληλους στόχους για αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσιακού συστήματος (immune checkpoint inhibitors πχ Nivolumab (PD-L1 inhibition), ipilimumab (CTLA-4 inhibition)-NCT02304458, Anti-PD-L1 antibody, MPDL3280A (PD-L1 inhibition)- NCT02541604) [15,16]. Περαιτέρω διερεύνηση χρειάζεται και η ανοσοτροποποίηση μέσω πχ της λιποσωπικής muramyl tripeptide phosphadidyl-ethanolamine ή τύπου 1 IFNs [8, 15-16].

Στο παρόν θα αναφερθούν ορισμένες από αυτές που βρίσκονται σε στάδιο κλινικών μελετών και υπάρχουν πρώιμα αποτελέσματα ή έχουν ολοκληρωθεί και έχουν δημοσιευτεί τα αποτελέσματά τους.

3.6.1 Στοχεύοντας την αγγειογένεση

Σε αρκετές μελέτες των τελευταίων ετών η χρήση αναστολέων παραγόντων που μετέχουν στην αγγειογένεση μόνων τους ή σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία είναι μια υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική για τα προχωρημένα και ανθεκτικά νεοπλάσματα.

Το Pazopanib hydrochloride (Votrient®) είναι ένας από του στόματος αναστολέας του αυξητικού παράγοντα του αγγειακού ενδοθηλίου, VEGFR-1, 2, 3 (vascular endothelial growth factor receptor family) και του υποδοχέα PDGFR-alpha και -beta (platelet-derived growth factor receptor) που εμποδίζει την αύξηση του όγκου και αναστέλλει την αγγειογένεση [8,15,16,23]. Το Pazopanib φάνηκε σε μελέτες να είναι καλά ανεκτό με κάποια αποτελεσματικότητα σε εξελισσόμενα μεταστατικά και υποτροπιάζοντα οστεοσαρκώματα, όπως η μελέτη των Umeda et al που περιέγραψε 3 ασθενείς με υποτροπιάζον οστεοσάρκωμα που επιβίωσαν για περισσότερο από 21 μήνες μετά τη θεραπεία με Pazopanib [8,15,16,23,24]. Δύο κλινικές μελέτες φάσης ΙΙ (NCT01532687, NCT02357810) βρίσκονται σε εξέλιξη και ελέγχουν την

αποτελεσματικότητα του Pazopanib σε συνδυασμό με ή χωρίς συμβατική χημειοθεραπεία [16].

Το Regorafenib (BAY 73–4506, Stivarga®) στοχεύει τα: VEGFR2, PDGFR-beta, fibroblast growth factor receptors (FGFR), tyrosine kinase with immunoglobulin-like, EGF-like domains 2 (TIE2), KIT, RET και rapidly accelerated fibrosarcoma (RAF) [15,16,23]. Η μελέτη φάσης ΙΙ SARC024 (NCT02048371) εκτίμησε την δραστικότητα του Regorafenib σε διάφορους τύπους σαρκώματος, συμπεριλαμβανομένου του οστεοσαρκώματος [16,25]. Στη μελέτη συμμετείχαν 42 ασθενείς από το Σεπτέμβριο του 2014 έως το Μάιο του 2018 και απέδειξε την δραστικότητα του σε ασθενείς με επιδεινούμενο μεταστατικό οστεοσάρκωμα [16,25]. Η μελέτη φάσης ΙΙ REGOBONE (NCT02389244) σχεδιάστηκε για να εκτιμήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Regorafenib σε ασθενείς με εξελισσόμενο μεταστατικό οστεοσάρκωμα και άλλους όγκους οστών [16,26]. Από τον Οκτώβριο του 2014 έως τον Απρίλιο του 2017 συμμετείχαν στη μελέτη αυτή 43 ενήλικες ασθενείς με υψηλού κινδύνου οστεοσάρκωμα, που δεν είχαν ανταποκριθεί σε 1 ή 2 γραμμές χημειοθεραπείας, και έλαβαν Regorafenib με ενθαρρυντικά αποτελέσματα [16,26].

Το Cabozantinib-S-Malate (Cabometyx; Cometriq) στοχεύει τους VEGFR2, MET και RET [15,16]. Σε μελέτη έχει αποδειχθεί ότι το Cabozantinib είναι ένα νέο υποσχόμενο φάρμακο για το ΥΚΟ που επηρεάζει άμεσα τα καρκινικά κύτταρα και έμμεσα το μικροπεριβάλλον του όγκου μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό που σηματοδοτείται από το RANK μονοπάτι [16,27]. Σε κλινικό επίπεδο το Cabozantinib έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε διαφορετικούς συμπαγείς όγκους [16,27]. Υπάρχουν 2 κλινικές μελέτες φάσης ΙΙ (NCT02243605, NCT02867592) για υποτροπιάζοντα, μεταστατικά ή ανθεκτικά σαρκώματα συμπεριλαμβανομένου του οστεοσαρκώματος [15,16].

Το Sorafenib tosylate είναι ένας από του στόματος αναστολέας του σηματοδοτικού μονοπατιού RAS που στοχεύει επίσης τους VEGFR-2 και PDGRF-β εμποδίζοντας την αγγειογένεση [15,16,23]. Συμπεριλήφθηκε σε μία κλινική μελέτη φάσης ΙΙ του Italian Sarcoma Group 2012 για υποτροπιάζον ή μη εξαιρέσιμο υψηλής κακοήθειας οστεοσάρκωμα, αφού είχε αποτύχει η χημειοθεραπεία [28]. Αποδείχθηκε αποτελεσματικό στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS), αφού σε 35 ασθενείς >14 ετών που το έλαβαν, η επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (Progression Free Survival-PFS) στους 4 μήνες ήταν 46% [28]. Ωστόσο, για την πλειονότητα των ασθενών το αποτέλεσμα ήταν βραχυπρόθεσμο, αφού στους 6 μήνες η PFS ήταν 29% [28]. Σε μία

μελέτη των Raciborska et al με 8 ασθενείς με ανθεκτικό οστεοσάρκωμα, με μέση ηλικία τα 18 έτη, επιτεύχθηκε ύφεση σε 6 ασθενείς (75%) [29]. Ακόμη, σε προκλινικά μοντέλα βρέθηκε να ενισχύεται η δραστικότητά του σε συνδυασμό με το Everolimus [16]. Ωστόσο, σε μία κλινική μελέτη φάσης ΙΙ των Pignochino et al για τους ασθενείς με ανεγχείρητο οστεοσάρκωμα, που εξελίσσεται παρά την πολυπαραγοντική θεραπεία, ο συνδυασμός δεν βρέθηκε να επιδρά σημαντικά στην πρόγνωση των ασθενών αυτών [30].

Το Endostar (Endostatin) είναι ένας ευρέως φάσματος αναστολέας της αγγειογένεσης [8,23]. Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη κλινική μελέτη εξετάστηκε η αποτελεσματικότητά του σε συνδυασμό με συμβατική χημειοθεραπεία σε 116 νέο-διαγνωσθέντες ασθενείς με οστεοσάρκωμα [8,23,31]. Η προσθήκη του δεν επηρέασε τη συνολική επιβίωση, αλλά αύξησε το ποσοστό επιβίωσης χωρίς συμβάματα (Event Free Survival-EFS) και μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης μεταστάσεων [8,23,31]. Σε μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη με 388 ασθενείς με συμβατικό, μη μεταστατικό οστεοσάρκωμα, οι ασθενείς που έλαβαν Endostar σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είχαν 5-ετή επιβίωση χωρίς μετάσταση 79% (έναντι 61% στην ομάδα ελέγχου) και 5-ετή συνολική επιβίωση (Overall Survival-OS) 87% (έναντι 74% της ομάδας ελέγχου) [23,32].

Με το Bevacizumab, έναν VEGF αναστολέα, σε μία μονοκεντρική μελέτη σε συνδυασμό με Docetaxel και Gemcitabine, μεταξύ 8 ασθενών με οστεοσάρκωμα, οι 3 είχαν κλινική ύφεση, 2 μερική απάντηση, 2 σταθερή νόσο και 1 είχε εξέλιξη νόσου [33]. Σε μία κλινική μελέτη φάσης ΙΙ υπήρξε σημαντική βελτίωση στην 4-ετή EFS και στη OS σε ασθενείς που έλαβαν MAP+Bevacizumab [23].

Το Apatinib είναι ένας αναστολέας τυροσινικής κινάσης, που στοχεύει ειδικά το VEGFR-2 και αναστέλλει τη λειτουργία των VEGFR-1, Kit, c-SRC, RET [15,16,23]. Οι Zheng et al αναφέρουν ότι σε 10 ασθενείς με προχωρημένη νόσο με πνευμονικές μεταστάσεις, στους οποίους απέτυχε η πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία, και έλαβαν Apatinib το αποτέλεσμα ήταν να έχουν PFS 60% και 70% έλεγχο νόσου (Disease Control Rate-DCR) στους 6 μήνες [34]. Σε μία κλινική μελέτη φάσης ΙΙ των Xie et al με 37 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή μη εξαιρέσιμη νόσο υπήρχε αντικειμενική απάντηση (Objective Response Rate-ORR) στο 43,24% (16/37) και PFS 56,76% στους 4 μήνες [23,35].

Υπάρχουν πολλοί ακόμη αναστολείς που βρίσκονται σε στάδιο κλινικών μελετών [16,23].

3.6.2 Στοχεύοντας το mTOR μονοπάτι

Η phosphatidylinositide 3-kinase (PI3K)/AKT, γνωστή και ως πρωτεϊνική κινάση B, που συμμετέχει στο μονόπατι mTOR μετέχει στον έλεγχο της κυτταρικής αύξησης, επιβίωσης, μεταβολισμού και είναι από τα συχνότερα επηρεασμένα μονοπάτια σε ασθενείς με καρκίνο [8,15,16,23]. Το mTOR μονοπάτι είναι πολύ σημαντικό στη βιολογία του οστού και η αναστολή του σε πειραματικά μοντέλα έδειξε σημαντική δραστικότητα [8,15,16,23]. Έτσι, φάνηκε να είναι ένας ενδιαφέρον στόχος για τη στοχευμένη θεραπεία του οστεοσαρκώματος [8,15,16,23]. Η χρήση αναστολέων του έχει διερευνηθεί στο οστεοσάρκωμα χρησιμοποιώντας το Sorafenib σε συνδυασμό με Everolimus ή Temsirolimus και Cixutumumab [16]. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών δεν ήταν ικανοποιητικά και αναζητήθηκαν εναλλακτικές θεραπείες που στοχεύουν το mTOR, όπως μία μελέτη φάσης II του Samotolisib (LY3023414, NCT03213678), μία μελέτη φάσης I (NCT02517918) και μία μελέτη φάσης II (NCT02574728) του Sirolimus σε συνδυασμό με metronomic cyclophosphamide, methotrexate και zoledronic acid [16].

3.6.3 Στοχεύοντας τις κινάσες ERK1/2

Το Ulixertinib (BVD-523, VRT752271) είναι ένας αναστρέψιμος ATP συναγωνιστικός αναστολέας των εξωκυττάριων κινασών ERK1/2, οι οποίες ανήκουν στο RAS-RAF-MEK-ERK μονοπάτι [16]. Σε μία πολυκεντρική μελέτη φάσης I (NCT01781429) το Ulixertinib έδειξε αποδεκτό προφίλ ασφαλείας και στοιχεία κλινικής δραστικότητας σε συμπαγείς όγκους [16,36]. Αυτή τη στιγμή περιλαμβάνεται σε μία μελέτη φάσης II (NCT03698994) για ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανομένου του οστεοσαρκώματος [16].

3.6.4 Στοχεύοντας υποδοχείς κινάσης τροπομυοσίνης

Το Larotrectinib (ARRY-470; LOXO-101; Vitrakvi®) είναι ένας εξαιρετικά εκλεκτικός αναστολέας, που συναγωνίζεται το ATP του υποδοχέα της τροπομυοσίνης (tropomyosin receptor kinase-TRK) A, B, C [16]. Μελέτες φάσης I, II έχουν δείξει την αντινεοπλασματική του δραστικότητα σε ασθενείς με σαρκώματα με TRK συντήξεις [16,37,38]. Σήμερα, διερευνάται σε μία μελέτη φάσης II (NCT03213704) με ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό οστεοσάρκωμα και άλλους συμπαγείς όγκους, που έχουν συντήξεις NTRK 1/2/3 και αν και το οστεοσάρκωμα δεν διαθέτει

τέτοιες συντήξεις, εκφράζει τα TRKA και B σε δείγματα βιοψίας με συχνότητα 21% και 42% αντίστοιχα [16].

3.6.5 Στοχεύοντας το PD-1/PD-L1 (programmed cell death 1/programmed cell death ligand 1) μονοπάτι

Διάφορες κλινικές μελέτες φάσης I/II που στοχεύουν το συγκεκριμένο μονοπάτι στο οστεοσάρκωμα βρίσκονται σε εξέλιξη, χωρίς ακόμη να έχουν ανακοινωθεί αποτελέσματα [16]. Μία μελέτη (NCT02301039) ανέφερε απάντηση στη θεραπεία με Pembrolizumab σε ένας από τους 22 ασθενείς με οστεοσάρκωμα (5%) [39].

3.6.6 Στοχεύοντας το GD2 (Disialoganglioside 2)

Η GD2 είναι μία πρωτεΐνη επιφανείας που εκφράζεται σε μεγάλο ποσοστό στο πρωτοπαθές και υποτροπιάζον οστεοσάρκωμα [8,15,16]. Αν και έχουν ανακοινωθεί αποτελέσματα κλινικών μελετών, η πραγματική τους αποτελεσματικότητα μένει να καθοριστεί, ενώ τρέχουν νέες κλινικές μελέτες φάσης II και φάσης I/II (NCT02502786, NCT03860207) [15,16].

3.6.7 Glembatumumab vedotin

Το Glembatumumab vedotin είναι ένα μονοκλονικό αντίσωμα που είναι συζευγμένο με τον αντιμιτωτικό παράγοντα MMAE (monomethyl auristatin E) [16]. Έχοντας ως βάση τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα του παιδιατρικού προκλινικού προγράμματος, σχεδιάστηκε μία μελέτη φάσης II 2 σταδίων (NCT02487979) για τη θεραπεία του υποτροπιάζοντος και ανθεκτικού οστεοσαρκώματος [16]. Αν και στο πρώτο στάδιο το Glembatumumab vedotin ήταν καλά ανεκτό, η μελέτη διακόπηκε διότι μεταξύ 22 ασθενών απάντησαν μόνο οι 2 ασθενείς (ένας σταθερή νόσος και ένας μερική απάντηση) [16].

3.6.8 Muramyl tripeptide phosphatidyl-ethanolamine (MTP-PE)

Το MTP-PE είναι ένας μη ειδικός ρυθμιστής του ανοσιακού συστήματος [8,15]. Ο παράγοντας αυτός παραδίδεται εκλεκτικά στα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, ενεργοποιώντας τα και κάνοντάς τα ογκοκτόνα με αυξημένα επίπεδα tumor necrosis factor α (TNFα), IL-1, IL-6 και IL-8 [8,15]. Σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία (ifosfamide) το Mifamurtide (INT-0133, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, NCT00631631) επέτυχε 28% μείωση στον κίνδυνο θανάτου και βελτίωσε την 6-ετή επιβίωση των ασθενών από 70% σε 78%, σε ασθενείς με μη μεταστατικό

οστεοσάρκωμα [40]. Μία ξεχωριστή ανάλυση σε ένα μικρότερο δείγμα ασθενών με μεταστατική νόσο έδειξε 13% βελτίωση στην 5-ετή επιβίωση, χωρίς όμως το αποτέλεσμα να είναι στατιστικά σημαντικό, λόγω της μικρής κοορτής (N=91) [41]. Το Mifamurtide είναι πλέον διαθέσιμο για κλινική χρήση μετεγχειρητικά σε ασθενείς 2-30 ετών με μη μεταστατικό οστεοσάρκωμα (έγκριση EMA 2009) [15].

3.6.9 Στοχεύοντας το RANK μονοπάτι

Το RANK σηματοδοτικό μονοπάτι μπορεί να ανασταλεί μέσω του Denosumab, ενός μονοκλωνικού αντισώματος εναντίον του RANKL [8,15]. Αυτή η αναστολή έχει βρεθεί να εμποδίζει την αύξηση του όγκου και το σχηματισμό πνευμονικών μεταστάσεων σε μοντέλα ποντικών [8,15]. Το Denosumab, σε συνδυασμό με τον αγγειογενετικό αναστολέα Sorafenib, οδήγησε σε πλήρη μεταβολική ύφεση (18F-flourodeoxyglucose PET-computed tomography) σε έναν ασθενή με επιθετικό χημειοανθεκτικό οστεοσάρκωμα με υπερέκφραση του RANKL [15]. Μία μελέτη φάσης II (NCT02470091) ερευνά την αποτελεσματικότητα του Denosumab σε παιδιά και εφήβους με ανθεκτικό ή υποτροπιάζον οστεοσάρκωμα [15].

3.6.10 Διφωσφονικά

Το Zoledronate, ένα διφωσφονικό με απευθείας κυτταροτοξική δράση in vitro και με αποτελεσματικότητα σε προκλινικά μοντέλα στο οστεοσάρκωμα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ερευνήθηκε στην French OS2006 μελέτη (NCT00470223), μία μελέτη με 300 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μόνο χημειοθεραπεία ή χημειοθεραπεία και Zoledronate [15,42]. Δυστυχώς, η προσθήκη του Zolodrenate δεν αύξησε την OS ή την EFS σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία [15,42].

3.7 Προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με το οστεοσάρκωμα

Η ιστολογική ανταπόκριση στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία είναι ένας καλά αναγνωρισμένος προγνωστικός παράγοντας στο οστεοσάρκωμα που, όμως, δεν είναι διαθέσιμος στη διάγνωση [8]. Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν νέκρωση >90% στον όγκο τους (βαθμός 3 ή 4 κατά Huvos) είναι οι λεγόμενοι «καλοί απαντητές» και έχουν 5-ετή EFS της τάξης του 90%, συγκριτικά με το 50-60% όσων έχουν ποσοστό νέκρωσης <90% (βαθμός 1 ή 2 κατά Huvos) [8].

Η παρουσία μετάστασης στη διάγνωση είναι ο πιο σημαντικός προγνωστικός παράγοντας και είναι ανεξάρτητος δείκτης πτωχής πρόγνωσης [8]. Οι ασθενείς με

μεταστατική νόσο έχουν πολυετή επιβίωση της τάξης του 10-40% [8]. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με μεγαλύτερη ηλικία, όγκο στον αξονικό σκελετό και μεγάλους όγκους είναι πιθανότερο να έχουν μεταστατική νόσο στη διάγνωση [8]. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με μεταστάσεις στον πνεύμονα έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους ασθενείς με μεταστάσεις στα οστά [8]. Κάποιοι συγγραφείς αναφέρουν 3-ετή OS 30-56% για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο μόνο στον πνεύμονα που αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία και χειρουργείο, ενώ άλλοι αναφέρουν 3-ετή OS 11-29% σε σειρές ασθενών, που περιλάμβαναν ασθενείς με μεταστατική νόσο στον πνεύμονα και ασθενείς με ταυτόχρονη μεταστατική νόσο στα οστά ή σε άλλα όργανα [8,43,44]. Συγκεκριμένα, οι Kager et al βρήκαν 5-ετη OS 13% σε ασθενείς με μετάσταση μόνο στα οστά, 10% σε εκείνους με πολλαπλές οστικές μεταστάσεις και 8% για εκείνους με μετάσταση σε άλλα σημεία, όπως τους λεμφαδένες, το ήπαρ, το ΚΝΣ, μαλακούς ιστούς και το δέρμα [44]. Μεταξύ των ασθενών με μετάσταση μόνο στους πνεύμονες, εκείνοι με ετερόπλευρη μετάσταση έχουν καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά με τους ασθενείς με αμφοτερόπλευρες μεταστάσεις στους πνεύμονες [8]. Οι Harris et al ανέφεραν 5-ετή EFS 35,7% για τους ασθενείς με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές μεταστάσεις συγκριτικά με 75% σε ασθενείς με ετερόπλευρες πνευμονικές μεταστάσεις [43]. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς που είχαν ≥8 όζους στη διάγνωση είχαν 5-ετή EFS 25% συγκριτικά με τους ασθενείς με <8 όζους που είχαν EFS 66,7% [8,43]. Σε ένα δείγμα 202 ασθενών από τη συνεργατική ομάδα Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS), οι Kager et al βρήκαν 5-ετή επιβίωση 16% για τους ασθενείς με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές μεταστάσεις συγκριτικά με 42% στους ασθενείς με ετερόπλευρες και 75% στους ασθενείς με μονήρη πνευμονική μετάσταση [44]. Τέλος, στην πρόγνωση σημασία έχει και ο αριθμός των οργάνων που έχουν μετάσταση με την εμπλοκή ενός μόνο οργάνου (συνήθως του πνεύμονα) να έχει καλύτερη πρόγνωση από την εμπλοκή πολλαπλών οργάνων [8,44].

Η αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, ο χονδροβλαστικός ιστολογικός υπότυπος, η χειρουργική εξαίρεση σε μη υγιή όρια, η ηλικία <14 ετών και το άρρεν φύλο έχει αναφερθεί να είναι κακοί προγνωστικοί παράγοντες σε ορισμένες σειρές ασθενών [8,45].

Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες στη μελέτη των Bielack et al έχουν βρεθεί να είναι: η αξονική θέση του όγκου, το άρρεν φύλο και η μεγάλη διάρκεια συμπτωμάτων έως τη διάγνωση [46]. Η παρουσία και η εντόπιση των μεταστάσεων (πνευμονικές μεταστάσεις-καλύτερη πρόγνωση), το μέγεθος του όγκου στα άκρα (>1/3 και <1/3)

και η εντόπιση στο άκρο (εγγύς ή άλλη) είχαν επίσης προγνωστική σημασία [46]. Δύο προγνωστικοί παράγοντες μη διαθέσιμοι στη διάγνωση ήταν η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (πτωχή έναντι καλή) και η χειρουργική εξαίρεση του όγκου (ατελής έναντι μακροσκοπικά πλήρης) [46].

4. Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση των σαρκωμάτων Ewing

4.0 Βασικές αρχές θεραπείας στο σάρκωμα Ewing

Η θεραπεία του ES περιλαμβάνει χημειοθεραπεία, χειρουργική αντιμετώπιση ή/και ακτινοθεραπεία [11]. Η χρήση της χημειοθεραπείας έχει αυξήσει την 5-ετή OS των ασθενών από 10% μόνο με ακτινοθεραπεία σε 70-80% για τη μη μεταστατική νόσο [11].

4.1 Χημειοθεραπεία στο σάρκωμα Ewing

Η χημειοθεραπεία στο σάρκωμα Ewing ξεκίνησε τη δεκαετία του 1960 ως μονοπαραγοντική θεραπεία με cyclophosphamide, dactinomycin, doxorubicin, vincristine και carmustine [11]. Κατόπιν, εισήχθη η πολυπαραγοντική χημειοθεραπεία [11]. Η πρώτη μελέτη της ομάδας Intergroup Ewing's Sarcoma (IESS-I), απέδειξε την ανωτερότητα του συνδυασμού vincristine (V), doxorubicin (D), cyclophosphamide (C) και actinomycin D (VACD) έναντι του σχήματος χωρίς doxorubicin στον έλεγχο της τοπικής νόσου (96% έναντι 86%) και την EFS (60% έναντι 24%) [47]. Η δεύτερη μελέτη της ίδιας ομάδας (IESS-II) έδειξε την υπεροχή της αύξησης έντασης δόσης της doxorubicin στα αρχικά στάδια της θεραπείας και ότι η actinomycin D μπορεί να παραλείπεται με ασφάλεια (μείωση της τοξικότητας) [48]. Μία μελέτη του Children's Cancer Group-Pediatric Oncology Group (CCG-POG) κατέδειξε το όφελος της εναλλαγής του συνδυασμού ifosfamide(I)-etoposide(E) με την τριπλέτα VDC, σχήμα που χρησιμοποιόταν για την εντοπισμένη νόσο στη Βόρειο Αμερική με την Ευρώπη να χρησιμοποιεί το VIDE [11,50]. Η μελέτη Euro Ewing 2012 συνέκρινε μεταξύ τους τα 2 αυτά σχήματα με το VDC/IE να βρίσκεται ανώτερο σε συνολική επιβίωση και επιβίωση χωρίς συμβάματα [51]. Στις μελέτες Euro Ewing 99 και EWING 2008 οι ασθενείς με υψηλού κινδύνου μη μεταστατική νόσο (πτωχή ιστολογική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και μεγάλοι όγκοι) επωφελήθηκαν περισσότερο από το σχήμα με υψηλή χημειοθεραπευτική δόση busulfan και melphalan, ακολουθούμενη από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, συγκριτικά με το σχήμα 8 κύκλων vincristine, actinomycin D και ifosfamide στη συμβατική δόση (3-ετής EFS 69% έναντι 56,7%, 8-ετής 60,7% έναντι

47,1% και 3-ετής OS 78% έναντι 72,2%, 8-ετής 64,5% έναντι 55,6%) [52]. Το COG στη μελέτη AEWS0031 συνέκρινε το σχήμα 3 εβδομάδων έναντι του σχήματος των 2 εβδομάδων (συμπιεσμένο σχήμα) με vincristine, doxorubicin και cyclophosphamide σε εναλλαγή με ifosfamide και etoposide [53]. Η 5-ετης EFS ήταν σημαντικά καλύτερη στο σχήμα των 2 εβδομάδων (73% έναντι 65%) [53]. Μία τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη των 2 σχημάτων βρίσκεται σε εξέλιξη στην Ευρώπη (ISRCTN92192408) [11]. Το COG στη μελέτη AEWS07P1 θέλησε να αξιολογήσει τη δυνατότητα προσθήκης του συνδυασμού vincristine, topotecan, cyclophosphamide στο VDC/IE σε ασθενείς με μη μεταστατικό ES [54]. Η τοξικότητα ήταν παρόμοια με την AEWS0031 [54]. Οι ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό είχαν 5-ετή EFS και OS 79,6% και 88% αντίστοιχα [54]. Με βάση αυτά τα ευρήματα το COG ξεκίνησε μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (AEWS1031, NCT01231906) για να συγκρίνει το συνδυασμό έναντι του κλασσικού σχήματος VDC/IE [55]. Συμμετείχαν 642 ασθενείς και δεν βρέθηκε διαφορά στην 5-ετή EFS (79% για το συνδυασμό έναντι 77% για το VDC/IE) ή την OS (88% για το συνδυασμό έναντι 87% για το VDC/IE) μεταξύ των 2 σχημάτων [55].

Συμπερασματικά, το σχήμα που χρησιμοποιείται κυρίως σήμερα είναι το VDC/IE χορηγούμενο σε εναλλαγή με μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων (αντί 3) για ένα σύνολο 14-17 κύκλων χημειοθεραπείας [9].

4.2 Τοπικός έλεγχος στο σάρκωμα Ewing

Ο τοπικός έλεγχος της νόσου στο ES επιτυγχάνεται με τη χειρουργική αντιμετώπιση ή/και την ακτινοθεραπεία [56]. Η χειρουργική αντιμετώπιση μπορεί να είναι ακρωτηριαστική, όπου είναι αναγκαίο, ή μη ακρωτηριαστική με τη χρήση ενδοπροθέσεων με αλλογενή ή αυτόλογα οστικά μοσχεύματα [56]. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται στους πρωτοπαθείς όγκους, που δεν μπορούν να εξαιρεθούν χειρουργικά, λόγω της εντόπισης ή του μεγέθους τους, όταν η χειρουργική εξαίρεση δεν είναι πλήρης και για πνευμονικές μεταστάσεις [56]. Όταν είναι δυνατή η χειρουργική εξαίρεση προτιμάται, διότι έχει βελτιώσει την επιβίωση στα ES, ενώ η ακτινοθεραπεία έχει βρεθεί να έχει μεγαλύτερη μακροπρόθεσμη νοσηρότητα με καθυστέρηση της αύξησης και δευτεροπαθείς κακοήθειες, αλλά και μεγαλύτερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής (έως 30-35%) [56]. Ωστόσο, απώτερες επιπλοκές υπάρχουν και με τη χειρουργική αντιμετώπιση, όπως λοιμώξεις, κατάγματα και καθυστερημένη επούλωση [56]. Η Ευρωπαϊκή συνεργατική ομάδα εξέτασε την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού χειρουργικής εξαίρεσης και ακτινοθεραπείας

έναντι της χειρουργικής αντιμετώπισης χωρίς ακτινοθεραπεία σε 599 ασθενείς με μη μεταστατικό ES και καλή ιστολογική ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία (>90%) [57]. Ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής ήταν αρκετά μικρότερος στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με το συνδυασμό χωρίς να επηρεάζεται, ωστόσο, ιδιαίτερα η συνολική επιβίωση [57].

4.3 Μεταστατικό σάρκωμα Ewing και μεγαθεραπεία

Τη στιγμή της διάγνωσης περίπου 20-25% των ασθενών θα έχουν μεταστατική νόσο. Οι μεταστάσεις εντοπίζονται συνήθως στον πνεύμονα (70-80%) και τα οστά (40-45%) [58]. Δεν υπάρχει ιδιαίτερη πρόοδος στη θεραπεία του μεταστατικού ES με την 5-ετή OS να είναι 20-35% [56]. Οι ασθενείς αυτοί θεραπεύονται είτε με τα σχήματα που δίνονται και στους ασθενείς με εντοπισμένη νόσο είτε συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές, που σκοπό έχουν να βελτιώσουν την έκβαση για αυτή την ομάδα ασθενών [10]. Η προσθήκη ifosfamide-etoposide στο σχήμα vincristine-doxorubicin-cyclophosphamide στη μελέτη INT-0091 δεν βελτίωσε την επιβίωση των ασθενών αυτών [49]. Η αύξηση των δόσεων των doxorubicin (κατά 20%), cyclophosphamide (κατά 83%) και ifosfamide (κατά 56%) στο ίδιο πρωτόκολλο, επίσης δεν βελτίωσε την επιβίωση και αύξησε σημαντικά την οξεία τοξικότητα και τη συχνότητα εμφάνισης δεύτερης κακοήθειας και, συγκεκριμένα, λευχαιμία και μυελοδυσπλασία [59]. Μία μελέτη της ομάδας European Inter-Group Cooperative Ewing studies (EICESS-92) για τους ασθενείς με ES και πνευμονικές μεταστάσεις έδειξε ότι η ακτινοθεραπεία σε όλο τον πνεύμονα μπορεί να αυξήσει την 5-ετή EFS σε 49% έναντι 36% χωρίς την ακτινοθεραπεία [60]. Τα αποτελέσματα της συνεργατικής τυχαιοποιημένης μελέτης EuroEWING-99 και EWING 2008, που συνέκρινε τη θεραπεία με vincristine, dactinomycin, ifosfamide και ακτινοθεραπεία σε όλο τον πνεύμονα με υψηλές δόσεις busulfan, melphalan, δεν έδειξαν διαφορά στην έκβαση μεταξύ των 2 θεραπευτικών προσεγγίσεων (EFS 50,6% και 56,6% αντίστοιχα) [61]. Τα πρώιμα αποτελέσματα μίας μελέτης του COG (NCT02306161) για την προσθήκη μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα IGF1 (IGF1R) στη χημειοθεραπεία αναφέρονται παρακάτω.

Οι ασθενείς με εξω-πνευμονικές μεταστάσεις στη διάγνωση σπάνια επιβιώνουν και για το λόγο αυτό σε πολλές μελέτες χρησιμοποιήθηκε μεγαθεραπεία (μυελοαφανιστική χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία σε όλο το σώμα και, κατόπιν, θεραπεία διάσωσης με αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα μυελού ή περιφερικού αίματος), όπως και σε ασθενείς με ανθεκτική ή

υποτροπιάζουσα νόσο [11]. Σε μία μελέτη του Children's Cancer Group με 36 ασθενείς η υψηλή δόση melphalan, etoposide και ακτινοβολία σε όλο το σώμα δεν βελτίωσε την έκβαση συγκριτικά με όσους έλαβαν συμβατική χημειοθεραπεία (2-ετή EFS 24% έναντι 20%) [62]. Σε μία μελέτη από την Ευρώπη οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες, η μία έλαβε χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις και ακτινοθεραπεία σε όλο το σώμα και η άλλη έλαβε μόνο χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις [63]. Η 5-ετής EFS ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες (22% και 29% αντίστοιχα) [63]. Σε μία άλλη ευρωπαϊκή μελέτη, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με μεταστατική νόσο σε πνεύμονες, πλευρές ή σε ένα οστό, οι οποίοι έλαβαν χημειοθεραπεία, κατόπιν έγινε τοπικός έλεγχος της νόσο και ακολούθησε χημειοθεραπεία σε υψηλές δόσεις [64]. Στους ασθενείς αυτούς η 5-ετής EFS ήταν 43% [64]. Στη μη τυχαιοποιημένη μελέτη Euro-EWING 99 με 281 ασθενείς με εξωπνευμονικές μεταστάσεις, εκείνοι που έλαβαν υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας (60%) είχαν 3-ετή EFS 27%. [65]. Η μελέτη αναγνώρισε την ηλικία >14 ετών, τους μεγάλους πρωτοπαθείς όγκους και τη μετάσταση σε >1 σημείο ως παράγοντες κινδύνου για πτωχή έκβαση [65]. Σε μία γαλλική μελέτη με 45 ασθενείς με μετάσταση στα οστά ή το μυελό που έλαβαν μεγαθεραπεία με busulfan, melphalan και αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων η EFS ήταν 18% [66]. Στο EWING 2008 (NCT00987636) ασθενείς με διάχυτη νόσο συμμετέχουν σε μία τυχαιοποιημένη συγκριτική μελέτη μεταξύ συνεχιζόμενης συμβατικής χημειοθεραπείας ή συνεχιζόμενης θεραπείας συντήρησης και χημειοθεραπείας υψηλών δόσεων ακολουθούμενη από θεραπεία διάσωσης με αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων [10].

Έχει διερευνηθεί και το ενδεχόμενο της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων με στόχο μία επίδραση μοσχεύματος έναντι σαρκώματος [10]. Σε μία μελέτη με 87 ασθενείς από 3 διεθνή μητρώα, που μεταμοσχεύθηκαν είτε με HLA (human leukocyte antigen) συμβατούς είτε με απλοσυμβατούς δότες, φάνηκε ότι τα προμεταμοσχευτικά πολύ εντατικά σχήματα ήταν πιθανότερο να οδηγήσουν σε θάνατο από επιπλοκές συγκριτικά με τα όχι τόσο εντατικά σχήματα [67]. Η αλλογενής μεταμόσχευση δεν βελτίωσε την 5-ετή OS που ήταν μόλις 10-15% [67]. Επιπρόσθετα, και η ακτινοθεραπεία σε όλο το σώμα δεν φάνηκε να προσφέρει είτε στην αλλογενή είτε στην απλοσυμβατή μεταμόσχευση οδηγώντας σε ακόμη πιο δυσμενή έκβαση [67].

4.4 Υποτροπιάζων σάρκωμα Ewing

Περίπου 30-40%, ακόμα και των ασθενών με μη μεταστατική νόσο στη διάγνωση, θα βιώσουν μία τουλάχιστον υποτροπή είτε τοπική είτε απομακρυσμένη είτε και τα δύο [58]. Η επιβίωση μετά από υποτροπή στο ES είναι πτωχή, με 5-ετή EFS μόλις 15-25%, με την τοπική υποτροπή να έχει καλύτερη πρόγνωση από την απομακρυσμένη [58]. Για τους ασθενείς με υποτροπιάζον ES η χημειοθεραπεία με υψηλές δόσεις μπορεί να είναι ωφέλιμη, με την προϋπόθεση ότι απαντούν καλά σε ένα σχήμα χημειοθεραπείας υποτροπής.

Αυτή τη στιγμή βρίσκεται σε εξέλιξη η μελέτη rEECur (Euro-Ewing Consortium study for recurrent ES). Αυτή η μελέτη φάσης II/III με πολλαπλά Arm και πολλαπλά στάδια θα συγκρίνει την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα μεταξύ 4 σχημάτων (topotecan & cyclophosphamide, irinotecan & temolozomide, gemcitabine & docetaxel ή high-dose ifosfamide) για να αναγνωρίσει το βέλτιστο σχήμα [56].

Όπως γίνεται φανερό, η ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπεία γίνεται όλο και πιο σημαντική. Έχουν γίνει πολλές μελέτες με σκοπό να αναγνωριστούν παράγοντες που οδηγούν σε δυσμενή πρόγνωση, ώστε οι ασθενείς αυτοί να λαμβάνουν εξατομικευμένη θεραπεία. Επιπρόσθετα, η πτωχή πρόγνωση των ασθενών με ανθεκτικό, μεταστατικό και υποτροπιάζον ES κάνει φανερή την ανάγκη να αναπτυχθούν νεότερες θεραπείες, προκειμένου να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών αυτών.

4.5 Νεότερες προσεγγίσεις στη θεραπεία του σαρκώματος Ewing

Παρότι έχει βρεθεί ότι η EWS-FLI1 πρωτεΐνη σύντηξης οδηγεί στην ογκογένεση στο σάρκωμα Ewing, δεν έχει αποδώσει μέχρι στιγμής ως στόχος θεραπειών, καθότι οι περισσότερες μελέτες βρίσκονται σε προκλινικό στάδιο [56]. Σήμερα, οι περισσότερο υποσχόμενες θεραπείες είναι εκείνες που στοχεύουν το μικροπεριβάλλον [56]. Παρακάτω θα αναφερθούν ορισμένες νεότερες προσεγγίσεις στη θεραπεία του ES, που βρίσκονται σε στάδιο κλινικών μελετών και υπάρχουν πρώιμα αποτελέσματα ή έχουν ολοκληρωθεί και έχουν δημοσιευτεί τα αποτελέσματά τους.

4.5.1 Receptor tyrosine kinases (RTKs)

Στοχεύοντας τον Insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R)

Η σηματοδότηση μέσω του insulin-like growth factor (IGF) συμβάλλει στην ογκογένεση [68,69]. Με την πρόσδεση στον IGF1 η επακόλουθη αυτοφωσφορυλίωση

του IGF1R ενεργοποιεί πολλά μονοπάτια σχετιζόμενα με τον καρκίνο και ρυθμίζει την κυτταρική αύξηση και την ογκογένεση σε πολλές κακοήθειες [68,69]. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν δείξει μία σχέση μεταξύ της ογκογενένεσης, που προκαλείται από το EWS-FLI1 και της σηματοδότησης από τον IGF1R [68]. Η παρέμβαση στο μονοπάτι του IGF1R εμποδίζει την αύξηση, αυξάνει την απόπτωση και μειώνει σημαντικά τη μετάσταση in vitro και in vivo στα κύτταρα του ES [68,69]. Πρόκειται για την πιο καλά μελετημένη στοχευμένη θεραπεία στο ES [68,69]. Υπάρχουν πολλές μελέτες με μονοκλωνικά αντισώματα και μικρά μόρια αναστολείς που εμποδίζουν τη λειτουργικότητα του IGF1R [68]. Ενδεικτικά μονοκλωνικά αντισώματα:

1) Το R1507 έχει ποσοστό απάντησης 10% σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό ES [70].
2) Το MK-0646 σε κλινικές μελέτες φάσης I φάνηκε να είναι ασφαλές, καλά ανεκτό και αναστέλλει σημαντικά τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό [71].
3) Το IMC-A12 (Cixutumumab) έχει ευρεία δράση έναντι των ES κυττάρων [68]. Σε μία μελέτη φάσης I/II 3/35 ασθενείς με ES (8.6%) είχαν μερική απάντηση στη θεραπεία. Σε άλλες μελέτες δεν φάνηκε να επιδρά σημαντικά στη θεραπεία [72]. Ο συνδυασμός του με τον mTOR αναστολέα Temsirolimus έδειξε πολύ καλή απάντηση σε 5/17 ασθενείς με ανθεκτικό, μεταστατικό ES (29%) που διήρκησε 8-27 μήνες [73].
4) Το AMG 479 (Ganitumab) σε μία μελέτη φάσης II σε ασθενείς με μεταστατικό ES έδειξε περιορισμένη δραστικότητα [74]. Το COG πρόσφατα ολοκλήρωσε μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (AEWS1221, NCT02306161) με την προσθήκη του Ganitumab στο κλασσικό σχήμα θεραπείας για τους ασθενείς με πρωτοδιαγνωσμένο μεταστατικό ES [75]. Τα πρώιμα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν στο 2019 CTOS annual meeting [68]. Συμμετείχαν 299 ασθενείς, εκ των οποίων όσοι έλαβαν Ganitumab είχαν υψηλότερα ποσοστά μετακτινικής πνευμονίτιδας χωρίς όφελος στην EFS (2-ετής EFS 41.4% για το arm του ganitumab έναντι 39.8%) ή την OS (2-ετής OS 72.4% για το arm του Ganitumab έναντι 73.8%) [75]. Με δεδομένη την αυξημένη τοξικότητα και το μη όφελος η μελέτη έκλεισε [75].
5) Το Figitumumab (CP-751,871) σε 2 μελέτες φάσης I/II σε προχωρημένο ES είχε μέτριες απαντήσεις [76,77].

Τα μικρά μόρια αναστολείς του IGF1R, όπως τα OSI-906 (Linsitinib), ADW742, NVP-AEW541 έχουν μελετηθεί κυρίως στο εργαστήριο και σε προκλινικά μοντέλα [68].

Άλλοι RTKs

1) Το Imatinib (Gleevec) σε μελέτες φάσης ΙΙ φάνηκε να έχει μερική απάντηση σε 1/7 και 1/24 ασθενείς με οστεοσάρκωμα [78,79]. In vitro αυξάνει την ευαισθησία των ES κυττάρων στη doxorubicin και τη vincristine και βελτιώνει την έκβαση στη θεραπεία με cisplatin ή ακτινοβολία [80].
2) Δεν υπάρχουν ακόμη κλινικά δεδομένα από τους αναστολείς του EGFR, όπως το Gefitinib [68].
3) Κλινικά δεδομένα από έναν αναστολέα του VEGFR, το Cediranib, σε μία μελέτη φάσης Ι με παιδιατρικά ανθεκτικά σαρκώματα έδειξαν ότι 4/16 ασθενείς είχαν μερική ανταπόκριση, με έναν ασθενή με ES να έχει 77% μείωση στο μέγεθος του όγκου [81].
4) Ακόμη, ένας αναστολέας πολλών τυροσινικών κινασών είναι το Pazopanib [75]. Σε 2 ασθενείς μίας παιδιατρικής μελέτης φάσης Ι δεν υπήρξε απάντηση, ενώ έχει ολοκληρωθεί μία μελέτη φάσης ΙΙ του COG (NCT01956669) και αναμένονται τα αποτελέσματα [75].
5) Το Cabozantinib είναι ένας αναστολέας πολλών τυροσινικών κινασών, η αποτελεσματικότητα του οποίου ερευνήθηκε σε μία πολυκεντρική μελέτη φάσης ΙΙ (CABONE) για ασθενείς με προχωρημένο ES και οστεοσάρκωμα [75,82]. Από 42 ασθενείς με ES οι 10 είχαν μερική ανταπόκριση στη θεραπεία με, επιπλέον, 19 ασθενείς να επιτυγχάνουν σταθερή νόσο [82]. Με τον καιρό αναπτύχθηκε αντίσταση στη μελέτη με PFS 33% στους 6 μήνες και 5% στους 24 μήνες [82].
6) Το Regorafenib στη μελέτη φάση ΙΙ SARC024 για ενήλικες ασθενείς με σάρκωμα, σε πρώιμα αποτελέσματα, επέτυχε μερική ανταπόκριση σε 3/30 ασθενείς με ES, ενώ 73% των ασθενών είχε σταθερή νόσο στις 8 εβδομάδες [83].

4.5.2 Στοχεύοντας το EWS-FLI1

Αυτή η πρωτεΐνη στο ES λειτουργεί σαν μεταγραφικός παράγοντας και οδηγεί στην έκφραση πολλών παραγόντων που προάγουν την καρκινογένεση [68]. Τα κύτταρα του ES πεθαίνουν αν χάσουν το EWS-FLI1 [68]. Έτσι, θεωρήθηκε πολύ ενδιαφέρον στόχος για τη θεραπεία του ES [68]. Η στοχοποίηση αυτή μπορεί να γίνει είτε μειώνοντας την έκφραση του EWS-FLI1 είτε μειώνοντας τη δραστικότητά του είτε στοχοποιώντας γονίδια που απορρυθμίζονται από την έκφρασή του [68]. Οι περισσότερες από αυτές τις θεραπείες είναι, ακόμη, σε αρχικά στάδια ανάπτυξης [68]. Μία θεραπεία, για την οποία υπάρχουν πρώιμα αποτελέσματα από μία κλινική μελέτη, είναι μία συνδυαστική θεραπεία με Arsenic trioxide, etoposide και paclitaxel, στην οποία υπήρξε έλεγχος της αύξησης του όγκου στο 75% των περιπτώσεων [84].

Το Arsenic trioxide εμποδίζει την κυτταρική αύξηση με τη ρύθμιση Gli1 πρωτεϊνών [68]. Αυτές οι πρωτεΐνες είναι μεταγραφικοί παράγοντες, που λειτουργούν σαν τελεστές του σηματοδοτικού μοναπατιού Hedgehog [68]. Στη μελέτη των Joo et al φάνηκε ότι τα κύτταρα του ES εξέφραζαν υψηλά επίπεδα Gli1 [85]. Οι Herzog et al σε μία σειρά με 12 ασθενείς με σαρκώματα, εκ των οποίων 8 ήταν ασθενείς με ES, μελέτησαν το συνδυασμό trabectedin, που φαίνεται να διαταράσσει τη σύντηξη EWS-FLI1, και ενός ενεργού μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης [86]. Από τους 8 ασθενείς με ES οι 4 είχαν σταθεροποίηση της νόσου, με έναν ασθενή να λαμβάνει 11 κύκλους [86]. Μία μελέτη φάσης I (NCT04067115) για το συνδυασμό βρίσκεται σε εξέλιξη [75].

4.5.3 Στοχεύοντας το mTOR μονοπάτι

Το Sirolimus (rapamycin) και τα ανάλογά του Temsirolimus, Everolimus και Ridaforolimus έχει αποδειχθεί να αναστέλλουν την κυτταρική αύξηση σε πολλές καρκινικές κυτταρικές σειρές, συμπεριλαμβανομένου του ES [69]. Σε μία μελέτη φάσης I με Deforolimus υπήρχε μερική ανταπόκριση σε 1 ασθενή με ES, που κράτησε 2 μήνες [87]. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από μία μελέτη φάσης II με Ridaforolimus με >200 ασθενείς με σάρκωμα, που συμπεριελάμβανε 50 ασθενείς με σάρκωμα οστών, έδειξαν ποσοστό απάντησης <2% [88].

4.5.4 Στοχεύοντας την αγγειογένεση

Το Bevacizumab είναι ένας VEGF αναστολέας [69]. Ως μονοθεραπεία απέτυχε σε μία μελέτη φάσης I του COG, όπου δεν υπήρξε απάντηση σε 20 ασθενείς [89].

4.5.5 Στοχεύοντας την αναστολή τελομερασών

Η επανενεργοποίηση των τελομερασών στην καρκινογένεση οδηγεί στη διατήρηση του μεγέθους των τελομερών [69]. Στο ES η δραστηριότητα των τελομερασών είναι υψηλή [69]. Μία μελέτη φάσης I με το Imetelstat, έναν αναστολέα τελομεράσης, που περιελάμβανε 20 παιδιατρικούς ασθενείς έδειξε μερική ανταπόκριση σε 2 ασθενείς, ο ένας εκ των οποίων με ES [90].

4.5.6 Στοχεύοντας τους polyADP ribose polymerase (PARP) αναστολείς (PARPi)

Η ευαισθησία των κυττάρων του ES στους PARPis πιστεύεται ότι οφείλεται σε ένα ελάττωμα στην επιδιόρθωση του DNA, που σχετίζεται με την αντιμετάθεση EWSR1-FLI1 [75]. Το COG σε μία μελέτη φάσης I/II (ADVL1411) ερεύνησε το συνδυασμό Talazoparib και Temozolomide σε παιδιά με υποτροπιάζοντες ανθεκτικούς συμπαγείς

όγκους [91]. Σε 15 ασθενείς με ES δεν υπήρξε απάντηση, ωστόσο 4 από αυτούς είχαν σταθερή νόσο για μακρό χρονικό διάστημα [91]. Οι Federico et al σε μία μελέτη φάσης I ερεύνησαν το συνδυασμό irinotecan, talazoparib με προσθήκη, κατόπιν, temozolomide σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό σάρκωμα [92]. Από 16 ασθενείς με ES, που έλαβαν irinotecan, talazoparib, το 12,5% απάντησε στη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένου ενός που είχε μακρά πλήρη ανταπόκριση και ενός με μερική ανταπόκριση στη θεραπεία [92]. Από τους 7 ασθενείς που έλαβαν irinotecan, talazoparib, temozolomide, οι 3 είχαν μερική ανταπόκριση στη θεραπεία και 2 είχαν σταθερή νόσο. Υπήρχε αυξημένη τοξικότητα, ειδικά με το σχήμα των τριών φαρμάκων [92].

4.5.7 Στοχεύοντας τα PD-1 και PD-L1

Δεν υπάρχει μελέτη με μεγάλη κοορτή ασθενών με ES, που να έλαβε θεραπεία με anti-PD-1 ή PD-L1 [75]. Σε 11 ασθενείς της μελέτης φάσης I/II, iMatrix, που χρησιμοποίησε το Atezolizumab (αναστολέας PD-L1) δεν υπήρξε απάντηση και μόνον 2 ασθενείς είχαν σταθερή νόσο [93]. Άλλοι αναστολείς που μελετώνται είναι το pembrolizumab και το nivolumab [75].

4.6 Προγνωστικοί παράγοντες στο σάρκωμα Ewing

Ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας είναι η παρουσία μετάστασης στη διάγνωση [56]. Η 5-ετής συνολική επιβίωση παραμένει <30% για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο στη διάγνωση (καλύτερη πρόγνωση για τους ασθενείς με πνευμονική μετάσταση με 3-ετή EFS 29-52%), ενώ κυμαίνεται περίπου στο 85% για τους ασθενείς με μη μεταστατική νόσο [56]. Δυσμενής προγνωστικός παράγοντας θεωρείται επίσης το μεγάλο μέγεθος του όγκου στη διάγνωση, η μη ιστολογική ανταπόκριση μετά την αρχική χημειοθεραπεία και ο έλεγχος της μεταστατικής νόσου με τη συστηματική χημειοθεραπεία, ενώ σημαντικό ρόλο έχει και η εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου [56, 65]. Μία βλάβη με όγκο ≥200ml και ένας όγκος με διάμετρο ≥8cm έχουν χειρότερη EFS [56]. Η ιστολογική ανταπόκριση μετά την αρχική χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται για τον σχεδιασμό της θεραπείας στα Ευρωπαϊκά μοντέλα και θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας υψηλής προγνωστικής αξίας, με το ποσοστό νέκρωσης ≥90% να θεωρείται ευνοϊκός προγνωστικός παράγοντας [56]. Ακόμη, οι όγκοι στον αξονικό σκελετό έχουν χειρότερη πρόγνωση από τους όγκους που εντοπίζονται στα άκρα, χωρίς να έχει βρεθεί μία καθαρή συσχέτιση με την EFS [56]. Μεταλλάξεις στα TP53, CDKN2A έχουν περιγραφεί σαν αρνητικοί

προγνωστικοί παράγοντες, ευρήματα δεν επιβεβαιώθηκαν, όμως, από προοπτική μελέτη του Children's Oncology Group [94]. Αντίθετα, επιβεβαιώθηκε η αρνητική προγνωστική αξία ταυτόχρονων μεταλλάξεων στα TP53 και STAT2 [95]. Σε μία μελέτη σχετικά με τον αριθμό των σωματικών μεταλλάξεων καταδείχθηκε ότι ο μεγαλύτερος αριθμός μεταλλάξεων (>11) σχετιζόταν με χειρότερη OS, ενώ βρέθηκε ότι οι ασθενείς που έφεραν μεταλλάξεις στα TP53 και STAT2 είχαν μεγαλύτερο φορτίο μεταλλάξεων [96]. Η μεγαλύτερη ηλικία σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και οι καυκάσιοι φάνηκε να έχουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης σε ορισμένες μελέτες [58]. Επιπρόσθετα, η αυξημένη LDH στη διάγνωση φάνηκε να οδηγεί σε χειρότερη EFS [58]. Αυτά τα ευρήματα, ωστόσο, δεν έχουν συνέπεια μεταξύ των μελετών [58]. Η πρόγνωση για τους ασθενείς με πρωτοπαθώς χημειοανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο παραμένει πτωχή, με την επιβίωση, ακόμα και σε περιορισμένη τοπική υποτροπή, να κυμαίνεται μεταξύ 22-24% [69].

5. Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση του ραβδομυοσαρκώματος

5.0 Βασικές αρχές στη θεραπεία του ραβδομυοσαρκώματος

Στο ραβδομυοσάρκωμα η θεραπεία περιλαμβάνει τη χημειοθεραπεία, τη χειρουργική εξαίρεση ή/και την ακτινοθεραπεία και δίδεται με βάση την ομάδα κινδύνου [97]. Περισσότερο από 90% των ασθενών με εντοπισμένη νόσο χαμηλού κινδύνου μπορούν να θεραπευθούν με συνδυαστική θεραπεία, αλλά πτωχή παραμένει η πρόγνωση για τους ασθενείς με μεταστατική ή υποτροπιάζουσα νόσο (21% και 30% αντίστοιχα) και δεν έχει βελτιωθεί σημαντικά τα τελευταία 30 έτη, καταδεικνύοντας την ανάγκη για νεότερες θεραπευτικές στρατηγικές [98]. Στη Βόρειο Αμερική το κυριότερο σχήμα χημειοθεραπείας περιλαμβάνει τα V, actinomycin D, C (VAC) και στην Ευρώπη τα I, V, actinomycin D (IVA) με μία τυχαιοποιημένη μελέτη να επιβεβαιώνει ότι δεν υπάρχει διαφορά στην έκβαση μεταξύ των 2 σχημάτων [99]. Αυτό το σχήμα έχει παραμείνει ίδιο τα τελευταία 40 έτη με αλλαγές μόνο στη διάρκεια της θεραπείας, στη δοσολογία και την οδό χορήγησης [99]. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται για σχεδόν όλους τους ασθενείς, αν και η μακροπρόθεσμη τοξικότητα εγείρει ανησυχία [98]. Για το λόγο αυτό χρησιμοποιούνται νεότερες στρατηγικές, όπως η ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης δέσμης και δέσμης πρωτονίων [98].

Υπάρχουν 2 ομάδες που έχουν κατατάξει τους ασθενείς σε ομάδες κινδύνου. Η European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG) RMS 2005 κατέταξε τους ασθενείς σε 4 ομάδες κινδύνου (χαμηλού, μέσου, υψηλού, πολύ υψηλού), εν

αντιθέσει με το COG που τους κατέταξε σε 3 ομάδες κινδύνου (χαμηλού, μέσου, υψηλού) [97]. Η πιο σημαντική διαφορά εδράζεται στον τρόπο με τον οποίο οι δύο οργανισμοί κατατάσσουν τους ασθενείς με κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα [97]. Με βάση το EpSSG θεωρούνται υψηλού κινδύνου και εάν έχουν λεμφαδενική συμμετοχή θεωρούνται πολύ υψηλού κινδύνου [97]. Με βάση το COG οι ασθενείς με μη μεταστατικό κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα θεωρούνται μέσου κινδύνου και οι ασθενείς με μεταστατικό ραβδυομυοσάρκωμα υψηλού κινδύνου [97].

Στην παρούσα διπλωματική εργασία θα χρησιμοποιηθεί η κατάταξη του COG.

Για την κατάταξη στις ομάδες κινδύνου με βάση το COG χρησιμοποιείται ο ιστολογικός τύπος, το στάδιο και ένα μετεγχειρητικό-ιστολογικό σύστημα κατάταξης (Surgical-Pathologic Group System, IRS) [97]. Για τη σταδιοποίηση χρησιμοποιείται η εντόπιση του όγκου και το σύστημα TNM (Tumour, Node, Metastasis) [100]. Σταδίου 1 είναι οι ασθενείς με ευνοϊκή εντόπιση του όγκου (μη παραμηνιγγικές εντοπίσεις σε κεφαλή, κόγχο, τράχηλο, ουροποιογεννητικό εκτός προστάτη, κύστης, νεφρών), > ή ≤ 5cm, με εμπλοκή ή όχι των περιοχικών λεμφαδένων, χωρίς μεταστατική νόσο [100]. Σταδίου 2 είναι οι ασθενείς με μη ευνοϊκή εντόπιση του όγκου, ≤ 5cm, χωρίς ή άγνωστη εμπλοκή των περιοχικών λεμφαδένων, χωρίς μεταστατική νόσο [100]. Σταδίου 3 είναι οι ασθενείς με μη ευνοϊκή εντόπιση του όγκου (παραμηνιγγικές εντοπίσεις, προστάτης, κύστη, νεφροί, άκρα, κορμός, οπισθοπεριτόναιο), > ή ≤ 5cm, με ή χωρίς εμπλοκή των περιοχικών λεμφαδένων (> 5 cm), χωρίς μεταστατική νόσο [100]. Σταδίου 4 είναι οι ασθενείς με μεταστατική νόσο στη διάγνωση. Το IRS χωρίζει τους ασθενείς σε 4 κατηγορίες [101]. Στην ομάδα I ανήκουν οι ασθενείς που είχαν πλήρη εκτομή του όγκου, στην ομάδα II όσοι είχαν υπολειμματική μικροσκοπική νόσο ή θετικούς λεμφαδένες, στην ομάδα III όσοι είχαν μακροσκοπική υπολειμματική νόσο και στην ομάδα IV όσοι είχαν μεταστατική νόσο στη διάγνωση [102]. Πρόσφατα το COG ενσωμάτωσε στις ομάδες κινδύνου και την ύπαρξη ή όχι των μεταθέσεων t(2;13) ή t(1;13), που κωδικοποιούν τους χιμαιρικούς μεταγραφικούς παράγοντες PAX3-FOXO1, PAX7-FOXO1 αντίστοιχα (η ύπαρξη αναφέρεται ως θετική) [97].

Συνοπτικά οι ομάδες κινδύνου με βάση το COG και ενδεικτικά η θεραπεία που δίδεται σε κάθε ομάδα κινδύνου με βάση το εκάστοτε πρωτόκολλο περιγράφονται στον Πίνακα 1 [97].

Πίνακας 1 Θεραπεία στα ARST0331, ARST1431 ανάλογα με την ομάδα κινδύνου

Ομάδα κινδύνου	Πρωτόκολλο	Ιστολογικός τύπος	Μετάθεση*	Στάδιο TNM	Ομάδα IRS	Θεραπεία
Χαμηλού	ARST0331	Εμβρυϊκό	n/a	1 1 2	I-II III (κόγχος) I-II	VAC × 12 εβδομάδες + VA × 12 εβδομάδες
Μέσου	ARST1431 (σε εξέλιξη)	Εμβρυϊκό	n/a	1	III	VAC/VI +/– temsirolimus × 42 εβδομάδες + cyclophosphamide + vinorelbine ×23 εβδομάδες
		Εμβρυϊκό	n/a	3	I-II	VAC/VI +/– temsirolimus × 42 εβδομάδες + cyclophosphamide + vinorelbine ×23 εβδομάδες
		Εμβρυϊκό	n/a	2-3	III	VAC/VI +/– temsirolimus × 42 εβδομάδες + cyclophosphamide + vinorelbine ×23 εβδομάδες
		Εμβρυϊκό	n/a	4 (<10 ετών)	IV	VAC/VI +/– temsirolimus × 42 εβδομάδες + cyclophosphamide + vinorelbine ×23 εβδομάδες
		Κυψελιδικό	+	1-3	I-III	VAC/VI +/– temsirolimus × 42 εβδομάδες + cyclophosphamide + vinorelbine ×23 εβδομάδες
		Κυψελιδικό	-	1-2	I-II, III (κόγχος)	VAC × 12 εβδομάδες + VA × 12 εβδομάδες
Υψηλού	ARST0431	Εμβρυϊκό	n/a	4	IV (≥10 ετών)	VDC/IfosE + VI × 54 εβδομάδες
		Κυψελιδικό	+/_	4	IV	

*t(2;13), t(1;13), n/a: not applicable (δεν εφαρμόζεται), VAC: vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide, VA: vincristine, actinomycin D, VI: vincristine, irinotecan, VDC: vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, IfosE: ifosfamide, etoposide

5.1 Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση των ασθενών χαμηλού κινδύνου

Οι ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ραβδομυοσάρκωμα έχουν ποσοστά επιβίωσης >90% [97]. Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς αυτοί είναι κατάλληλοι για μελέτες με λιγότερο εντατικά σχήματα θεραπείας προκειμένου να περιοριστούν οι περιπτώσεις οξείας και χρόνιας τοξικότητας [97]. Η μελέτη COG ARST0331 (NCT00075582) σχεδιάστηκε για να μειώσει την έκθεση των ασθενών σε αλκυλιωτικούς παράγοντες και τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου [102]. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν θεραπεία 22 εβδομάδων, που περιλάμβανε θεραπεία 4 κύκλων με vincristine, actinomycin D, cyclophosphamide (VAC), ακολουθούμενη από θεραπεία 4 κύκλων με vincristine, actinomycin D (VA) [102]. Επιπρόσθετα, μειώθηκαν οι δόσεις ακτινοθεραπείας από 41.4 Gy σε 36 Gy για τους ασθενείς της ομάδας II και από 50.4 Gy σε 45 Gy για τους ασθενείς με ραβδομυοσάρκωμα κόγχου ομάδας III

[102]. Στη μελέτη συμμετείχαν 271 ασθενείς και η 3-ετής OS ήταν 98% [102]. Συγκεκριμένα, για τους παραορχικούς όγκους ήταν 99%, για τους όγκους του κόγχου ήταν 97% και για τις λοιπές εντοπίσεις ήταν 97% [102]. Οι ασθενείς με όγκους κόγχου, που έλαβαν ακτινοθεραπεία με 45Gy και δεν είχαν πλήρη απάντηση μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, είχαν υψηλότερα ποσοστά τοπικής υποτροπής, αλλά η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια μεταξύ των 2 ομάδων [103]. Σε αντίθεση με αυτά τα εξαιρετικά αποτελέσματα οι ασθενείς με εμβρυϊκού τύπου ραβδομυοσάρκωμα σταδίου 1 και ομάδας III (εκτός κόγχου) ή σταδίου 3 ομάδας I/II, που έλαβαν 4 κύκλους με VAC και 12 κύκλους με VA είχαν χαμηλότερη OS (92%), κυρίως εξαιτίας τοπικών υποτροπών στους ασθενείς με όγκους του ουροποιογεννητικού [104]. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται πλέον μέσου κινδύνου [97]. Το EpSSG εξετάζει τώρα τη θεραπεία των ασθενών χαμηλού κινδύνου χωρίς κυκλοφωσφαμίδη για τους ασθενείς που είναι <10 ετών, με ραβδομυοσάρκωμα ομάδας I και μέγεθος όγκου <5 cm, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή [97].

5.2 Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση των ασθενών μέσου κινδύνου

Νόσο μέσου κινδύνου έχει ένα ποσοστό >50% των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα [97]. Αυτοί οι ασθενείς έχουν είτε μη μεταστατικό εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα σε μη ευνοϊκή θέση είτε μη μεταστατικό κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα [97]. Η συνολική επιβίωση για την ομάδα αυτή είναι περίπου 75%, χωρίς ιδιαίτερη βελτίωση τις τελευταίες δεκαετίες [97]. Το COG ανέπτυξε μία τυχαιοποιημένη μελέτη (ARST0531, NCT00354835) για να βελτιώσει την έκβαση αυτών των ασθενών, προσθέτοντας vincristine και irinotecan (VI) στο VAC σχήμα [105,106]. Η λογική ήταν τα υψηλά ποσοστά απάντησης (70%) στους ασθενείς με υψηλού κινδύνου ραβδομυοσάρκωμα, που έλαβαν θεραπεία με 2 κύκλους VI [105,106]. Στη μελέτη συμμετείχαν 448 ασθενείς, που θα λάμβαναν είτε VAC είτε VAC/VI [105,106]. Ο σχεδιασμός της μελέτης είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση κατά 45% της δόσης της cyclophosphamide στη VAC ομάδα και 66% στη VAC/VI ομάδα, συγκριτικά με προηγούμενη μελέτη (D9803, NCT00003958) [105,106]. Οι δύο ομάδες ασθενών είχαν παρόμοια έκβαση με 4-ετή EFS 63% στη VAC ομάδα και 59% στη VAC/VI ομάδα [105,106]. Περαιτέρω ανάλυση της μελέτης έδειξε ότι τα ποσοστά τοπικής υποτροπή ήταν υψηλότερα από εκείνα της μελέτης D9803 [107]. Τα ποσοστά τοπικής υποτροπής για τους ασθενείς με όγκο >5 cm ήταν 32,3% έναντι 16,7% και 27,9% έναντι 19,4% για τους ασθενείς με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα ομάδας III στα πρωτόκολλα ARST0531 και D9803 αντίστοιχα [107]. Ακόμη, αυξημένα ποσοστά

αποτυχίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ραβδομυοσάρκωμα κεφαλής και τραχήλου, που έλαβαν θεραπεία με χαμηλότερες δόσεις κυκλοφωσφαμίδης και βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης είχαν οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υψηλότερες δόσεις κυκλοφωσφαμίδης στη μελέτη EpSSG RMS 2005 [108]. Στην ίδια μελέτη τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με υψηλού κινδύνου ραβδομυοσάρκωμα (μη μεταστατικό, με ατελή εξαίρεση, εμβρυϊκό ραμβδομυοσάρκωμα σε μη ευνοϊκές θέσεις, με ηλικία ≥10 ετών ή με μέγεθος όγκου >5 cm ή και τα 2 και οποιοδήποτε μη μεταστατικό εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα με εμπλοκή λεμφαδένων), που διαχωρίστηκαν με παρόμοιο τρόπο με τους ασθενείς μέσου κινδύνου του COG σε 2 ανεξάρτητες διαδοχικές τυχαιοποιημένες μελέτες [108]. Στην πρώτη μελέτη, 448 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εννέα κύκλους ifosfamide, vincristine, actinomycin D (IVA) ή 4 κύκλους IVA και doxorubicin (IVADo) ακολουθούμενα από 5 κύκλους IVA [108]. Οι ασθενείς, που ήταν σε ύφεση μετά από την πρώτη θεραπεία, τυχαιοποιήθηκαν στη 2η μελέτη είτε να σταματήσουν τη θεραπεία ή να λάβουν θεραπεία συντήρησης με χαμηλή δόση cyclophosphamide και vinorelbine. Η προσθήκη της doxorubicin μόνο αύξησε την τοξικότητα χωρίς να βελτιώνει την επιβίωση με 3-ετή EFS 67,5% στην ομάδα IVADo έναντι 63,3% στην ομάδα IVA [108]. Ωστόσο, η προσθήκη της θεραπείας συντήρησης στη 2η μελέτη βελτίωσε τη DFS (77,6% με τη θεραπεία συντήρησης έναντι 69,8% χωρίς) και τη OS (86,5% με τη θεραπεία συντήρησης έναντι 73,7% χωρίς) [108]. Με βάση τα αποτελέσματα αυτά, η τρέχουσα μελέτη του COG (ARST1431, NCT02567435) θα χρησιμοποιήσει το ίδιο σχήμα VAC/VI, που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη ARST0531, αλλά θα υιοθετήσει τη θεραπεία συντήρησης με vinorelbine, cyclophosphamide [97].

5.3 Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση των ασθενών υψηλού κινδύνου

Η έκβαση για τους ασθενείς με μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα είναι πτωχή, με <30% να επιβιώνουν μακροπρόθεσμα [97]. Στη μελέτη COG ARST0431 συμμετείχαν 109 ασθενείς με μεταστατική νόσο, οι οποίοι έλαβαν 54 εβδομάδες θεραπείας, που περιλάμβανε VI με ενδιάμεσα vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide σε εναλλαγή με etoposide, ifosfamide και κατόπιν VAC [109]. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι ο αριθμός παραγόντων κινδύνου Oberlin: ηλικία >10 ετών ή <1 έτους, η μη ευνοϊκή θέση του όγκου, οι 3 ή περισσότερες μεταστατικές εστίες και η συμμετοχή οστών ή μυελού των οστών είχαν προγνωστική σημασία [109]. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με καθόλου ή έναν παράγοντα κινδύνου είχαν

καλύτερη έκβαση συγκριτικά με ιστορικές ομάδες ελέγχου [109]. Η EFS ήταν 67% στη μελέτη ARST0431 [109]. Ωστόσο, εκείνοι με ≥ 2 παράγοντες κινδύνου είχαν πτωχή έκβαση με EFS 19% [109]. Επιπρόσθετα, όταν οι ασθενείς κατηγοριοποιούνταν με βάση τον ιστολογικό τύπο, μόνο οι ασθενείς με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα είχαν όφελος από αυτό το σχήμα [109]. Μία ακόμη μη τυχαιοποιημένη μελέτη του COG (ARST08P1, NCT01055314) ερεύνησε την προσθήκη είτε μονοκλωνικού αντισώματος για τον IGF-1R (cixutumumab) ή temozolomide στο σχήμα της μελέτης ARST0431 [110]. Συμμετείχαν 168 ασθενείς, 70% των οποίων είχαν κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα [110]. Η 3-ετής EFS ήταν 16% με το cixutumumab και 18% με την temozolomide [110]. Και οι 2 βραχίονες της μελέτης είχαν κατώτερη EFS από εκείνη της μελέτης ARST0431 (EFS 38%) [110]. Οι παράγοντες κινδύνου Oberlin συνέχιζαν να έχουν προγνωστική αξία (όπως και στη μελέτη ARST0431) [110]. Οι ασθενείς με <2 παράγοντες κινδύνου είχαν 3-ετή EFS 38% συγκριτικά με 9% για τους ασθενείς με ≥2 παράγοντες κινδύνου [110]. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη EpSSG BERNIE (NCT00643565) συμμετείχαν 103 ασθενείς με μεταστατικό ραβδυομυοσάρκωμα, οι οποίοι έλαβαν είτε μόνον IVADo ή σε συνδυασμό με τον αναστολέα VEGF bevacizumab [111]. Το ποσοστό απάντησης για τους ασθενείς με κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα ήταν 64% με το bevacizumab και 53,1% χωρίς αυτό [111]. Για το εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα το ποσοστό απάντησης ήταν 66,7% με το bevacizumab και 53,3% χωρίς αυτό. Η 2-ετής EFS παρέμεινε 41% και για τις 2 ομάδες [111].

Όπως διαφαίνεται, νέες θεραπευτικές στρατηγικές είναι απαραίτητες προκειμένου να βελτιωθεί η έκβαση των ασθενών με μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα.

5.4 Νεότερα δεδομένα στη θεραπεία και πρόγνωση των ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική νόσο

Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς δεν έχουν καλή έκβαση [97]. Για να αποσαφηνιστεί εάν η καθυστερημένη διάγνωση συμβάλλει στην έκβαση των ασθενών αυτών, η EpSSG διενήργησε μία αναδρομική μελέτη, που συνέκρινε 78 ασθενείς, που έκαναν απεικονιστικό έλεγχο σε τακτική βάση με 121 ασθενείς, που έκαναν απεικονιστικό έλεγχο μόνον επί συμπτωμάτων. Οι ασθενείς που έκαναν απεικονιστικό έλεγχο σε τακτική βάση διαγιγνώσκονταν νωρίτερα από την άλλη ομάδα ασθενών (8 έναντι 12 μηνών), αλλά δεν είχαν βελτιωμένη επιβίωση, γεγονός που υπονοεί ότι η πτωχή έκβαση των ασθενών δεν σχετίζεται με την καθυστερημένη διάγνωση [112]. Η ομάδα Italian Soft Tissue Sarcoma Committee αντιμετώπισε 38

ασθενείς με πρόοδο νόσου ή υποτροπιάζουσα νόσο με 2 κύκλους topotecan, carboplatin ακολουθούμενους από 4 κύκλους topotecan, cyclophosphamide σε εναλλαγή με carboplatin, etoposide. Από τους 38 ασθενείς, τη θεραπεία ολοκλήρωσαν οι 32 με συνολικό ποσοστό απάντησης 37,5%, χωρίς βελτίωση της OS που παρέμεινε στο 17% [113]. Η μελέτη του COG ARST0121 περιελάμβανε 139 ασθενείς με 1η υποτροπή και τους χώρισε σε 4 ομάδες που έλαβαν διαφορετική θεραπεία. Εκείνοι με δυσμενείς παράγοντες κινδύνου (αρχικό στάδιο 2-4, ομάδα II-IV εμβρυϊκού ραβδομυοσαρκώματος και αρχικό στάδιο I ή ομάδα I με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα με απομακρυσμένη υποτροπή μετά από θεραπεία με VA ή VAC και εκείνοι με κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν διαφορετικά προγράμματα θεραπείας με VI (window therapy) ακολουθούμενα από χημειοθεραπεία αυξημένης έντασης με vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide, irinotecan. Αν αρνούνταν τη θεραπεία με VI ή είχαν προηγουμένως έκθεση σε irinotecan, τότε λάμβαναν tirapazamine (TPZ). Αντίθετα, εκείνοι με ευνοϊκούς παράγοντες νόσου (βοτρυοειδής ιστολογικός τύπος, σταδίου 1 ή με τοπική ή περιοχική υποτροπή ομάδας I με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα στην αρχική διάγνωση που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία με cyclophosphamide) έλαβαν χημειοθεραπεία χωρίς VI, irinotecan ή TMZ. Ενώ οι ασθενείς με δυσμενείς παράγοντες συνέχιζαν να έχουν πτωχή έκβαση (FFS 14% και 15% με VI, 21% με TPZ), η μελέτη επιβεβαίωσε ότι εκείνοι με ευνοϊκούς παράγοντες είχαν καλή έκβαση (FFS 79%, OS 84%) [114]. Η μελέτη του COG ARST0921 (NCT01222715) τυχαιοποίησε 87 ασθενείς με 1η υποτροπή να λάβουν είτε bevacizumab ή temsirolimus σε συνδυασμό με vinorelbine και cyclophosphamide. Οι ασθενείς που έλαβαν temsirolimus είχαν καλύτερη EFS από ότι οι ασθενείς που έλαβαν bevacizumab (EFS 6 μηνών 69,1% και 54,6% αντίστοιχα, ωστόσο στους 24 μήνες η EFS ήταν <20% και για τις 2 ομάδες ασθενών, 19,1% και 6,8% αντίστοιχα) [115].

5.5 Νεότερες προσεγγίσεις στη θεραπεία του ραβδομυοσαρκώματος

Η πτωχή πρόγνωση των ασθενών υψηλού κινδύνου με ραβδομυοσάρκωμα και εκείνων με υποτροπιάζουσα και ανθεκτική νόσο κάνει επιτακτική την ανάγκη να αναζητηθούν νεότερες-στοχευμένες θεραπείες και συνδυασμοί τους με χημειοθεραπευτικά φάρμακα, που θα βελτιώσουν την έκβαση των ασθενών αυτών.

Νεότερες θεραπείες βρίσκονται υπό διερεύνηση και περιλαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα, αναστολείς τυροσινικής κινάσης, anaplastic lymphoma kinase (ALK) αναστολείς, mTOR αναστολείς ή συνδυασμούς τους [98]. Μία κλινική δοκιμή για

ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο (NCT03041701) μελετά το συνδυασμό του ganitumab, ενός IGF-1R μονοκλωνικού αντισώματος, με το dasatinib, έναν αναστολέα SRC κινασών [116]. Ο Khan et al. αναγνώρισε έναν αναστολέα τυροσινικής κινάσης, το potaninib, δραστικό σε ζωικό μοντέλο [98]. Μία ακόμα κλινική δοκιμή για ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του IGF-1R (R1507) δεν έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα [98]. Ένας MEK αναστολέας, το trametinib, σε συνδυασμό με αναστολή του IGF-1R έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε xenograft μοντέλα [98]. Ακόμη, μελετάται το Hedgehog μονοπάτι και οι Smo αναστολείς, καθώς και το μονοπάτι Notch χωρίς επαρκή δεδομένα ακόμη [98].

Παρακάτω θα αναφερθούν πιο αναλυτικά ορισμένες νεότερες προσεγγίσεις στη θεραπεία του ραβδομυοσαρκώματος, που βρίσκονται σε στάδιο κλινικών μελετών και υπάρχουν πρώιμα αποτελέσματα ή έχουν ολοκληρωθεί και έχουν δημοσιευτεί τα αποτελέσματά τους.

5.5.1 Receptor tyrosine kinases (RTKs)

Πολλοί RTKs έχουν αναγνωριστεί σαν πιθανοί στόχοι για τη θεραπεία του ραβδομυοσαρκώματος, συμπεριλαμβανομένων των IGF-1R, ALK, PDFGR a/b, VEGFR, EGFR, fibroplast growth factor receptor 4 (FGFR4) [105]. Παρά τα υποσχόμενα προκλινικά δεδομένα, η κλινική αποτελεσματικότητα είναι ακόμη περιορισμένη και το δείγμα των ασθενών μικρό [105].

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει μερική ανταπόκριση σε έναν ασθενή με IGF1R θετικό σάρκωμα μαλακών μορίων και σταθερή νόσο σε 2 από τους 11 ασθενείς (παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες) με ραβδομυοσάρκωμα με το συνδυασμό αναστολέων του IGF1R και του mTOR [105]. Σε μία ακόμη μελέτη φάνηκε ότι η προσθήκη του temsirolimus οδήγησε σε αυξημένη τοξικότητα χωρίς καθαρή αύξηση στην αποτελεσματικότητα στους περισσότερους ασθενείς [117]. Παρόλο που τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά, φάνηκε ότι η συνδυασμένη στοχευμένη θεραπεία μπορεί να υπερβεί την αρχική αντίσταση στη θεραπεία [105]. Τα αποτελέσματα της μελέτης που συνέκρινε το συνδυασμό του cixutumumab με τη συμβατική χημειοθεραπεία και της temozolomide με τη συμβατική χημειοθεραπεία έχουν ήδη αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο [110].

Οι κλινικές μελέτες δεν έχουν δείξει ακόμη πειστική αποτελεσματικότητα με τους αναστολείς του VEGF(R) στους ασθενείς με ραβδομυοσάρκωμα [105]. Τα αποτελέσματα της μελέτης EpSSG BERNIE (NCT00643565), που συνδύασε το Bevacizumab με τη συμβατική χημειοθεραπεία, όπως και η μελέτη COG ARST0921

(NCT01222715), που τυχαιοποίησε 87 ασθενείς με 1η υποτροπή να λάβουν είτε bevacizumab ή temsirolimus έχουν ήδη αναφερθεί [111,115].

Για του αναστολείς EGFR, FGFR4 υπάρχουν ακόμη μόνο προκλινικά δεδομένα [105].

Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III ANNOUNCE (NCT02451943) για τον αναστολέα PDGFRa olaratumab έδειξε ότι η θεραπεία με doxorubicin και olaratumab έναντι του σχήματος doxorubicin με placebo σε ασθενείς με μη χειρουργήσιμα, εντοπισμένα σε προχωρημένο στάδιο ή μεταστατικά σαρκώματα μαλακών μορίων, δεν είχε σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση [118].

5.5.2 Στοχεύοντας το μονοπάτι mTOR

Η μελέτη του COG ARST0921 (NCT01222715), που τυχαιοποίησε 87 ασθενείς σε 1η υποτροπή να λάβουν είτε bevacizumab ή temsirolimus σε συνδυασμό με vinorelbine και cyclophosphamide, έχει αναφερθεί ήδη σε προηγούμενο κεφάλαιο, με τους ασθενείς που έλαβαν temsirolimus να έχουν καλύτερη, βραχυπρόθεσμη ωστόσο, EFS [115].

Αυτή τη στιγμή βρίσκεται σε εξέλιξη η τυχαιοποιημένη μελέτη ARST1431, που ερευνά την αποτελεσματικότητα της προσθήκης του temsirolimus σε συνδυασμό χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (vincristine sulfate, dactinomycin, cyclophosphamide σε εναλλαγή με vincristine sulfate και irinotecan hydrochloride ή vinorelbine) [97].

5.6 Προγνωστικοί παράγοντες στο ραβδομυοσάρκωμα

Στο ραβδομυοσάρκωμα έχουν αναγνωριστεί διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες, οι περισσότεροι από τους οποίους έχουν ήδη αναφερθεί σε προηγούμενα κεφάλαια και παρουσιάζονται συνοπτικά στο παρόν κεφάλαιο. Με βάση τον ιστολογικό τύπο, καλής πρόγνωσης θεωρείται ο βοτρυοειδής, καλής και ενδιάμεσης πρόγνωσης ο εμβρυονικός/εμβρυϊκός, ενώ ο κυψελιδικός και πλειομορφικός/αναπλαστικός έχουν φτωχή πρόγνωση [12]. Ευνοϊκές θέσεις εντόπισης του όγκου είναι: οι μη παραμηνιγγικές εντοπίσεις σε κεφαλή, οφθαλμικό κόγχο, τράχηλο και ουροποιογεννητικό, εκτός του προστάτη, της κύστης και των νεφρών και μη ευνοϊκές εντοπίσεις του όγκου θεωρούνται: οι παραμηνιγγικές εντοπίσεις, ο προστάτης, η κύστη, οι νεφροί, τα άκρα, ο κορμός και το οπισθοπεριτόναιο [12]. Η σημασία των μεταθέσεων PAX3/7-FOXO1 έχει επίσης καταδειχθεί [119]. Οι ασθενείς με κυψελιδικού τύπου ραβδομυοσάρκωμα και αρνητικές τις μεταθέσεις PAX3-FOX01 και PAX7-FOX01 (20-30%) έχουν παρόμοια καλή πρόγνωση με του εμβρυϊκού

τύπου [119]. Για τους ασθενείς με πολύ υψηλού κινδύνου νόσο στη μελέτη EpSSG RMS 2005 και θετική τη μετάθεση PAX3/7-FOXO1 (περίπου 70-80% των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα), η 5-ετής EFS ήταν 43% έναντι 74% για τους ασθενείς που δεν είχαν τη μετάθεση αυτή [119].

Άλλοι ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες είναι: η πλήρης εξαίρεση του όγκου, το μικρό μέγεθος του όγκου (≤5 cm), η εντοπισμένη νόσος χωρίς περιοχική λεμφαδενική επέκταση και η ηλικία 1-10 ετών [12]. Δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες είναι: η ατελής χειρουργική εξαίρεση, το μεγάλο μέγεθος του όγκου >5 cm, η περιοχική λεμφαδενική επέκταση, η μεταστατική νόσος και η ηλικία ≥10 ετών [12]. Στη μεταστατική νόσο δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται: ο κυψελιδικός ιστολογικός τύπος, οι μη ευνοϊκές θέσεις εντόπισης, η ηλικία <1 και >10 ετών, οι μεταστάσεις στα οστά και το μυελό των οστών και οι ≥ 3 μεταστατικές θέσεις [120]. Στην υποτροπή δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες είναι: ο κυψελιδικός ιστολογικός τύπος, το μέγεθος όγκου >5 cm, μη ευνοϊκές θέσεις εντόπισης ή η συμμετοχή περιοχικών λεμφαδένων στη διάγνωση, η προηγηθείσα ακτινοβολία, η μεταστατική υποτροπή, η υποτροπή σε <18 μήνες από τη διάγνωση και η προηγηθείσα θεραπεία με >3 φάρμακα [121].

ΜΕΡΟΣ Β: ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

6. Σκοπός της μελέτης

Αυτή η αναδρομική μελέτη καταγραφής στόχο έχει να αποτυπωθεί η 25ετής εμπειρία της Κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες με οστεοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing και ραβδομυοσάρκωμα.

6. 1 Μεθοδολογία

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη καταγραφής των ασθενών με οστεοσάρκωμα, σάρκωμα Ewing και ραβδομυοσάρκωμα που διαγνώστηκαν από το 1996 μέχρι το 2021, αντιμετωπίστηκαν και παρακολουθούνται στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων ΠαΓΝΗ .

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλα τα παιδιά, οι έφηβοι και νεαροί ενήλικες με διάγνωση οστεοσαρκώματος, σαρκώματος Ewing και ραβδομυοσαρκώματος της κλινικής. Συλλέχθηκαν δεδομένα από τους ιατρικούς τους φακέλους και αναζητήθηκαν οι εξής πληροφορίες:

- δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο και ηλικία στη διάγνωση)
- ημερομηνία διάγνωσης

- ιστολογικός τύπος για το οστεοσάρκωμα και το ραβδομυοσάρκωμα
- εντόπιση και μέγεθος όγκων
- στάδιο: με βάση τα AJCC/UICC και ENNEKING για το οστεοσάρκωμα, με βάση το AJCC για το σάρκωμα Ewing, προεγχειρητικό στάδιο με βάση το σύστημα TNM, μετεγχειρητική ομάδα με βάση το IRS και ομάδα κινδύνου σύμφωνα με το COG και το EpSSG για το ραβδομυοσάρκωμα
- χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη διάγνωση, συμπτώματα στη διάγνωση
- τιμές LDH, ALP, Hb, TKE στη διάγνωση
- μεταστατική νόσος στη διάγνωση (ναι/όχι) και εντόπιση μετάστασης
- διενέργεια χειρουργείου (ναι/όχι), διάσωση μέλους (ναι/όχι), πλήρης εξαίρεση (ναι/όχι), ποσοστό νέκρωσης μετά τη χημειοθεραπεία (σαρκώματα οστών)
- ακτινοθεραπεία (ναι/όχι)
- πρωτόκολλο χημειοθεραπείας
- υποτροπή (ναι/όχι), χρόνος υποτροπής από τη διάγνωση
- έκβαση (απεβίωσε/ζει), αν απεβίωσε αιτία και χρόνος που απεβίωσε από τη διάγνωση, αν ζει τελευταίος επανέλεγχος (follow up)

Για τη ***σταδιοποίηση του οστεοσαρκώματος*** χρησιμοποιήθηκαν 2 συστήματα τα AJCC/UICC και ENNEKING. Με βάση το AJCC/UICC οι ασθενείς με χαμηλού βαθμού κακοήθειας όγκο ≤8 cm και >8 cm, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή ή μετάσταση ανήκουν στα στάδια IA και IB αντίστοιχα. Οι ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκο ≤8 cm και >8 cm, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή ή μετάσταση ανήκουν στα στάδια IIA και IIB αντίστοιχα. Σταδίου III είναι οι ασθενείς με λεμφαδενική συμμετοχή, αλλά όχι κεντρικών λεμφαδένων (skip metastasis), ενώ οι ασθενείς με μετάσταση μόνο στον πνεύμονα ανήκουν στο στάδιο IVA και οι ασθενείς με μετάσταση εκτός του πνεύμονα στο στάδιο IVB [122]. Με βάση το σύστημα ENNEKING οι ασθενείς χωρίζονται σε 3 στάδια. Στο στάδιο I κατατάσσονται οι ασθενείς με χαμηλού βαθμού κακοήθειας όγκο (IA ενδοδιαμερισματική βλάβη, IB επέκταση εκτός του διαμερίσματος), στο στάδιο II κατατάσσονται οι ασθενείς με υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκο (IIA ενδοδιαμερισματική βλάβη, IIB επέκταση εκτός του διαμερίσματος) και στο στάδιο III κατατάσσονται οι ασθενείς με μεταστατική νόσο [123].

Η ***σταδιοποίηση των σαρκωμάτων Ewing*** έγινε με βάση το σύστημα AJCC. Το στάδιο I δεν χρησιμοποιείται στο ES, διότι όλοι αυτοί οι όγκοι θεωρούνται υψηλού

βαθμού κακοήθειας. Τα στάδια IIA, IIB είναι όμοια με αυτά που περιγράφηκαν προηγουμένως για το οστεοσάρκωμα. Το στάδιο III σημαίνει ότι ο όγκος είναι σε 2 σημεία στο ίδιο οστό χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή ή μετάσταση. Τα στάδια IVA, IVB είναι όμοια με αυτά που περιγράφηκαν προηγουμένως στο οστεοσάρκωμα, με τη διαφορά ότι σταδίου IVB θεωρούνται και οι ασθενείς με λεμφαδενική συμμετοχή [122].

Η ***IRS ομαδοποίηση και οι ομάδες κινδύνου με βάση το COG*** περιγράφηκαν ήδη σε προηγούμενο κεφάλαιο. Οι ομάδες κινδύνου με βάση το EpSSG είναι 4. Στην ομάδα χαμηλού κινδύνου ανήκουν οι ασθενείς με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, με ηλικία <10 ετών, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή, με οποιαδήποτε εντόπιση του όγκου και μέγεθος ≤5 cm, IRS ομάδας I. Στην ομάδα μέσου κινδύνου (standard risk) ανήκουν: α) οι ασθενείς με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, με ηλικία ≥10 ετών, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή, με ευνοϊκή εντόπιση του όγκου και μέγεθος >5 cm, IRS ομάδας I, β) οι ασθενείς με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, με οποιαδήποτε, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή, με ευνοϊκή εντόπιση του όγκου και οποιοδήποτε μέγεθος, IRS ομάδας II-III, γ) οι ασθενείς με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, με ηλικία <10 ετών, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή, με μη ευνοϊκή εντόπιση του όγκου και μέγεθος ≤5 cm, IRS ομάδας II-III. Στην ομάδα υψηλού κινδύνου ανήκουν: α) οι ασθενείς με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, με ηλικία ≥10 ετών, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή, με μη ευνοϊκή εντόπιση του όγκου και μέγεθος >5 cm, IRS ομάδας II-III, β) οι ασθενείς με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, με ηλικία <10 ετών, με λεμφαδενική συμμετοχή, με ευνοϊκή εντόπιση του όγκου και μέγεθος ≤5 cm, IRS ομάδας I-III, γ) οι ασθενείς με κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα, με οποιαδήποτε ηλικία, χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή, με οποιαδήποτε εντόπιση του όγκου και οποιοδήποτε μέγεθος, οποιασδήποτε IRS ομάδας. Στην ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου ανήκουν οι ασθενείς με κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα, με οποιαδήποτε ηλικία, με λεμφαδενική συμμετοχή, με οποιαδήποτε εντόπιση του όγκου και οποιοδήποτε μέγεθος, οποιασδήποτε IRS ομάδας [97].

Τέσσερις φάκελοι ασθενών με οστεοσάρκωμα και 4 φάκελοι ασθενών με σάρκωμα Ewing δεν ήταν δυνατό να ανακτηθούν, οπότε τα στοιχεία για τους ασθενείς αυτούς είναι ελλιπή.

Τα δεδομένα καταγράφηκαν σε υπολογιστικό φύλλο με αύξοντα αριθμό πρωτοκόλλου για τον κάθε ασθενή προκειμένου να διασφαλιστεί η διατήρηση των προσωπικών δεδομένων και ακολούθως έγινε στατιστική ανάλυση με τη χρήση του Microsoft Excel και του IBM SPSS Statistics 25 [124,125].

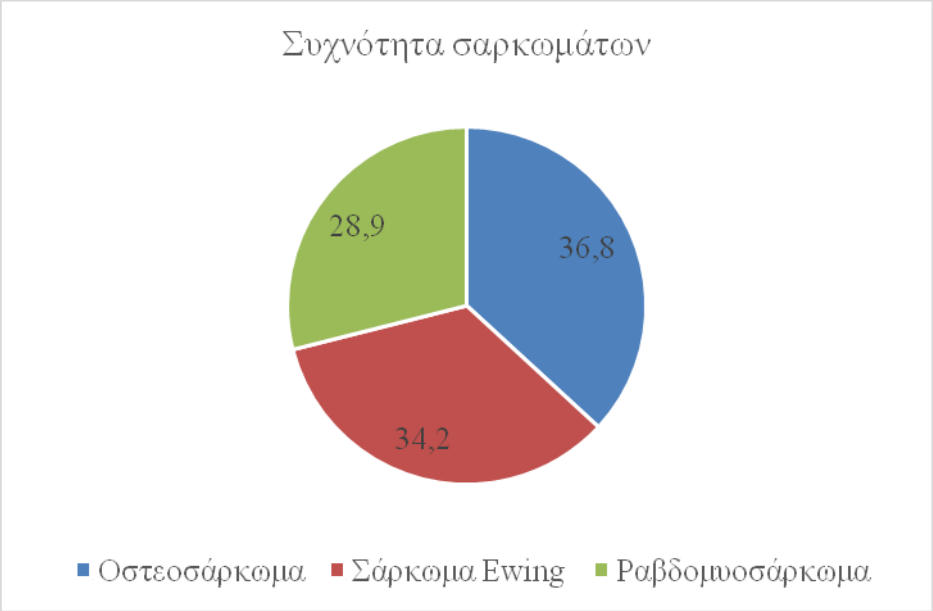
Προκειμένου να δημιουργηθούν ο πίνακας και οι καμπύλες συνολικής επιβίωσης (κατά Kaplan-Meir) για τους ασθενείς με σαρκώματα οστών και ραβδομυοσάρκωμα υπολογίστηκε το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση έως τον θάνατο ή το τελευταίο follow up, ενώ για να δημιουργηθούν ο πίνακας και οι καμπύλες ελεύθερης νόσου υπολογίστηκε το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση μέχρι να συμβεί κάποιο γεγονός, μη απάντηση στη θεραπεία, υποτροπή, θάνατος ή διακοπή follow up. Ορίστηκε ως ελάχιστος χρόνος παρακολούθησης τα 3 έτη, κατά συνέπεια στις καμπύλες συμπεριλήφθηκαν ο ασθενείς που διαγνώστηκαν από το 1996 έως το 2018. Ο ορισμός του ελάχιστου χρόνου παρακολούθησης έγινε προκειμένου να εξαχθούν κατά το δυνατόν ασφαλέστερα συμπεράσματα, καθότι η ένταξη ασθενών που διαγνώστηκαν προς το τέλος της μελέτης θα έκανε δυσχερή την επεξεργασία των δεδομένων.

Προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ορισμένων χαρακτηριστικών των ασθενών με σαρκώματα οστών και ραβδομυοσάρκωμα που απεβίωσαν συγκριτικά με αυτούς που επιβίωσαν διενεργήθηκε στατιστική ανάλυση με τη χρήση Mann–Whitney U test και Fisher's exact test. Το Mann–Whitney U test για όλα τα σαρκώματα χρησιμοποιήθηκε για τα εξής χαρακτηριστικά: ηλικία, χρόνο από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη διάγνωση, LDH, ALP, Hb, ΤΚΕ, μέγεθος όγκου. Για το οστεοσάρκωμα έγινε χρήση του Fisher's exact test για τα: φύλο, ιστολογικός τύπος (χονδροβλαστικός ή άλλος), χειρουργείο σε υγιή όρια (ναι/όχι), ποσοστό νέκρωσης μετά τη χημειοθεραπεία (> ή < 90%) και υποτροπή (ναι/όχι). Να σημειωθεί ότι δεν αναλύθηκε η ύπαρξη μετάστασης στη διάγνωση, διότι κανείς ασθενής δεν είχε μετάσταση στη διάγνωση και η εντόπιση του όγκου, διότι όλοι οι ασθενείς είχαν εντόπιση στα άκρα. Επιπρόσθετα, για το σάρκωμα Ewing έγινε στατιστική ανάλυση με τη χρήση Fisher's exact test για τα: φύλο, εντόπιση (αξονικός σκελετός/άκρα), μετάσταση (ναι/όχι), χειρουργείο σε υγιή όρια (ναι/όχι), ποσοστό νέκρωσης μετά τη χημειοθεραπεία (> ή < 90%) και υποτροπή (ναι/όχι). Επίσης, για το ραβδομυοσάρκωμα χρησιμοποιήθηκε το Fisher's exact test για τα: φύλο, εντόπιση (δυσμενής/ευνοϊκή), ιστολογικός τύπος (κυψελιδικό/εμβρυϊκός), μετάσταση (ναι/όχι), χειρουργείο σε υγιή όρια (ναι/όχι) και υποτροπή (ναι/όχι). Τέλος, στην ανάλυση δεν συμπεριλήφθηκαν οι ασθενείς που διαγνώστηκαν τα τελευταία 3 έτη, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα. Στατιστικά σημαντικό θεωρήθηκε το αποτέλεσμα όταν το p ήταν <0.05.

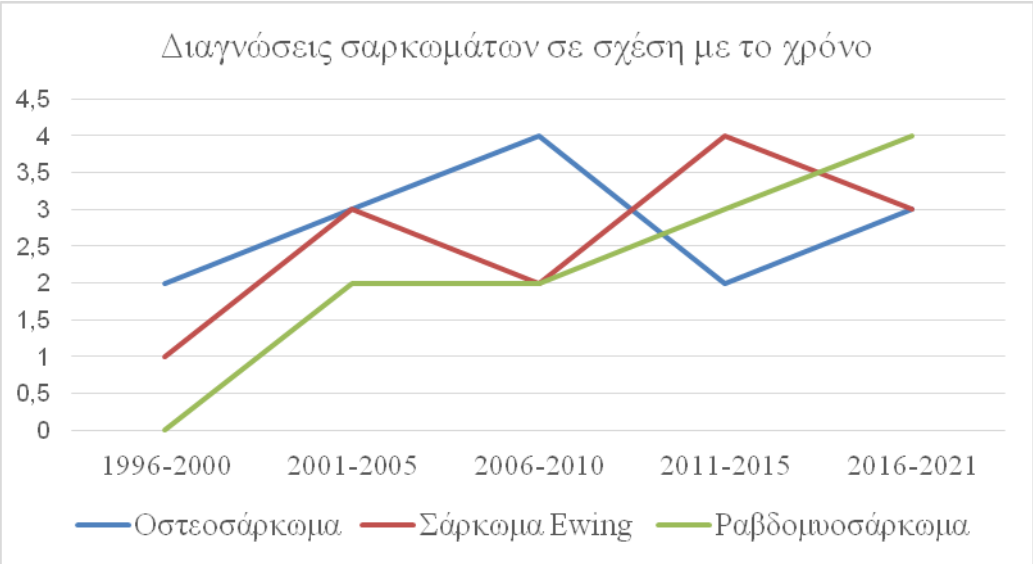
Η παρούσα ερευνητική εργασία έλαβε άδεια από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΠαΓΝΗ και την αρμόδια Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας.

6.2 Αποτελέσματα

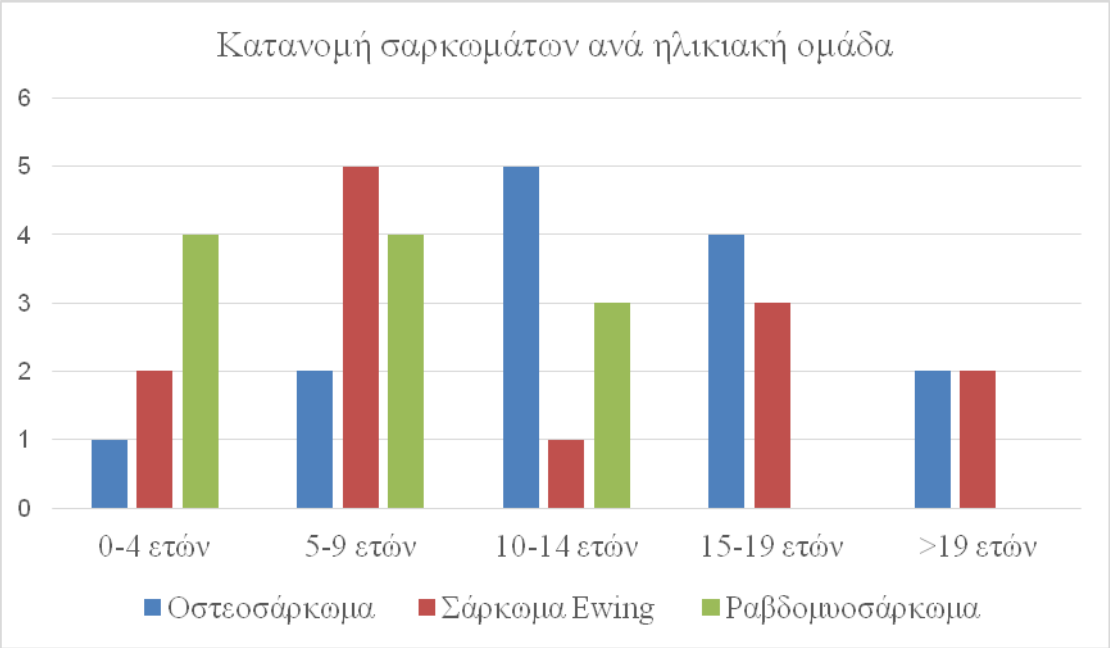
Στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του ΠαΓΝΗ διαγνώστηκαν συνολικά 38 ασθενείς με οστεοσάρκωμα (n=14, 36,8%), σάρκωμα Ewing (n=13, 34,2%) και ραβδομυοσάρκωμα (n=11, 28,9%), όπως φαίνεται και στο διάγραμμα 1. Οι διαγνώσεις σαρκωμάτων ανά τον χρόνο φαίνονται στο διάγραμμα 2, ενώ στο διάγραμμα 3 απεικονίζεται η κατανομή των σαρκωμάτων ανά ηλικιακή ομάδα.



Διάγραμμα 1 Συχνότητα σαρκωμάτων



Διάγραμμα 2 Διαγνώσεις σαρκωμάτων ανά το χρόνο



Διάγραμμα 3 Κατανομή σαρκωμάτων ανά ηλικιακή ομάδα

6.2.0 Χαρακτηριστικά των ασθενών με οστεοσάρκωμα

Η διάμεση ηλικία των ασθενών με οστεοσάρκωμα στη διάγνωση ήταν 13,9±5,9 έτη (εύρος 4 έως 27 ετών) και το 57,1% αυτών ήταν αγόρια.

Το κυρίαρχο σύμπτωμα των ασθενών με οστεοσάρκωμα ήταν το άλγος και συγκεκριμένα 10/11 (90,9%) ασθενείς, για τους οποίους η πληροφορία αυτή ήταν διαθέσιμη, προσήλθαν αιτιώμενοι άλγος, ενώ 2 (20%) εξ αυτών ανέφεραν ότι το άλγος τους αφύπνιζε. Άλλα συμπτώματα ήταν: αιμωδίες (2/10 ασθενείς, 20%) και χωλότητα βάδισης για τους ασθενείς με εντόπιση στα κάτω άκρα (4/8 ασθενείς, 50%). Σε 4/10 (40%) ασθενείς παρατηρήθηκε οίδημα ή ψηλαφητό μόρφωμα (1/10). Ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη διάγνωση ήταν 7±9,2 μήνες (εύρος 0,27 μήνες έως 24 μήνες). Να σημειωθεί ότι για τον έναν ασθενή, που απεβίωσε και αυτή η πληροφορία ήταν διαθέσιμη, ο χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη διάγνωση ήταν 24 μήνες.

Όλοι οι ασθενείς είχαν συμβατικό οστεοσάρκωμα εκ των οποίων 8/12 είχαν οστεοβλαστικό οστεοσάρκωμα (66,7%), 3/12 είχαν χονδροβλαστικό οστεοσάρκωμα (25%) και 1/12 είχε ινοβλαστικό οστεοσάρκωμα (8,3%).

Σε 6/12 ασθενείς η εντόπιση του οστεοσαρκώματος ήταν στο μηριαίο οστό (50%), σε 3/12 ασθενείς στην κνήμη (25%), σε 2/12 ασθενείς στο βραχιόνιο οστό (16,7%) και σε 1/12 ασθενείς στην περόνη (8,3%).

Το μέσο μέγεθος των όγκων σε 10 ασθενείς ήταν 6,78±3,19 cm (εύρος 1,8 cm έως 10,5 cm).

Κανένας από τους 12 ασθενείς, για τους οποίους η πληροφορία ήταν διαθέσιμη, δεν είχε μεταστατική νόσο στη διάγνωση.

Οι 5/10 ασθενείς ήταν σταδίου IIA (50%) κατά AJCC/UICC και οι υπόλοιποι 5/10 ήταν σταδίου IIB (50%), ενώ κατά ENNEKING 7/10 ασθενείς ήταν σταδίου IIB (70%) και 3/10 σταδίου IIA (30%).

Η μέση τιμή της LDH των ασθενών (n=10) στη διάγνωση ήταν 221,5±66 U/L (εύρος 130 έως 332), της ALP 182,4±86,4 U/L (εύρος 89 έως 338), της Hb 13,5±1,2 g/dl (εύρος 11,7 έως 15,7) και της ΤΚΕ 22,8±15,5 mm/h (εύρος 5 έως 51).

Και οι 12 ασθενείς, για τους οποίους η πληροφορία ήταν διαθέσιμη, χειρουργήθηκαν (100%) με διάσωση μέλους σε 11/12 (91,7%) και με υγιή όρια σε 11/12 ασθενείς (91,7%). Σε 3/12 ασθενείς το ποσοστό νέκρωσης μετά τη χημειοθεραπεία ήταν >90% (25%) και στους υπόλοιπους ήταν <90% (75%).

Για 12 ασθενείς ήταν διαθέσιμα τα πρωτόκολλα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιήθηκαν: 1 ασθενής που διαγνώστηκε το 1999 έλαβε χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο COSS-96, 3 ασθενείς που διαγνώστηκαν από το 2004 έως το 2006 έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο POG 9351 και 8 ασθενείς που διαγνώστηκαν από το 2007 έως το 2021 έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο EURAMOS-1.

Από 12 ασθενείς, για τους οποίους η πληροφορία ήταν διαθέσιμη, οι 3 είχαν μία υποτροπή (25%). Ο μέσος χρόνος υποτροπής από τη διάγνωση ήταν 29 μήνες (εύρος 15 μήνες έως 48 μήνες). Και στους 3 ασθενείς η εντόπιση της υποτροπής ήταν ο πνεύμονας, ενώ σε έναν συνυπήρχε τοπική υποτροπή.

Συνοπτικά ορισμένα χαρακτηριστικά των ασθενών με οστεοσάρκωμα παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2 Χαρακτηριστικά των ασθενών με οστεοσάρκωμα

Χαρακτηριστικά	**Αριθμός/Σύνολο ασθενών (%)**
Φύλλο	
Άρρεν	8/14 (57,1%)
Θήλυ	6/14 (42,9%)
Ηλικία	
≥14 ετών	8/14 (57,1%)
<14 ετών	6/14 (42,9%)
Σύμπτωμα	
Άλγος	10/11 (90,9%)
Αιμωδίες	2/10 (20%)
Χωλότητα βάδισης	4/8 (50%)
Ιστολογικός τύπος	
Οστεοβλαστικό	8/12 (66,7%)

Χονδροβλαστικό	3/12 (25%)
Ινοβλαστικό	1/12 (8,3%)
Εντόπιση	
Μηριαίο οστό	6/12 (50%)
Κνήμη	3/12 (25%)
Βραχιόνιο οστό	2/12 (16,7%)
Περόνη	1/12 (8,3%)
Στάδιο AJCC/UICC	
IIA	5/10 (50%)
IIB	5/10 (50%)
Στάδιο ENNEKING	
IIA	3/10 (30%)
IIB	7/10 (70%)
Χειρουργείο	
Διάσωση μέλους	11/12 (91,7%)
Υγιή όρια	11/12 (91,7%)
Νέκρωση μετά χημειοθεραπεία	
>90%	3/12 (25%)
<90%	9/12 (75%)
Υποτροπή	3/12 (25%)
Πνεύμονας	2/3 (66,6%)
Πνεύμονας+τοπική	1/3 (33,3%)
Έκβαση	
Απεβίωσε	5/14 (35,7%)
Εν ζωή	9/14 (64,3%)

6.2.1 Έκβαση και καμπύλες επιβίωσης των ασθενών με οστεοσάρκωμα

Από το σύνολο των 14 ασθενών οι 5 απεβίωσαν (δείκτης θνητότητας 35,7%) λόγω της νόσου. Σε 3 μόνο ασθενείς ήταν διαθέσιμος ο χρόνος που μεσολάβησε από τη διάγνωση μέχρι το θάνατο και ο μέσος όρος ήταν 4±1 έτη (εύρος 3 έως 5 έτη). Οι ασθενείς αυτοί ήταν εκείνοι, οι οποίοι είχαν υποτροπή, οι 2 είχαν οστεοβλαστικό οστεοσάρκωμα και ο ένας χονδροβλαστικό, ενώ και στους 3 η ηλικία ήταν >14 ετών, η εντόπιση ήταν στο μηριαίο οστό, το ποσοστό νέκρωσης μετά τη χημειοθεραπεία ήταν <90%.

Αναφορικά με τα χαρακτηριστικά των ασθενών με οστεοσάρκωμα που δυνητικά σχετίζονται με την πρόγνωση, μόνο η υποτροπή βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός δυσμενής προγνωστικός παράγοντας με p=0.012. Πρέπει να τονιστεί ότι το δείγμα των ασθενών ήταν πολύ μικρό και δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3) παρουσιάζονται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών με οστεοσάρκωμα που απεβίωσαν έναντι αυτών που βρίσκονται εν ζωή μετά την παρέλευση τριετίας από τη διάγνωση.

Πίνακας 3 Χαρακτηριστικά των ασθενών με οστεοσάρκωμα που σχετίζονται με την πρόγνωση

Χαρακτηριστικά	**Απεβίωσαν**	**Εν ζωή**	**p-value**
Άρρεν Φύλο	3/5 (60%)	4/6 (66.7%)	1
Ηλικία (έτη)*	14.8±8.2 (n=5)	14.7±4.3 (n=6)	0.931
Χρόνος από έναρξη συμπτωμ. ως διάγνωση (μήνες)*	24 (n=1)	3.5±2.43 (n=6)	0.286
Χονδροβλαστικός ιστολογικός τύπος	1/3 (33.3%)	1/6 (16.7%)	1
Χειρουργείο σε μη υγιή όρια	1/3 (33.3%)	0/6 (0%)	0.333
Ποσοστό νέκρωσης μετά τη χημειοθεραπεία <90%	3/3 (100%)	3/6 (50%)	0.464
Μέγεθος όγκου (cm)*	6,7 (n=1)	7,4 (n=6)	0.857
Υποτροπή	**3/3 (100%)**	**0/6 (0%)**	**0,012**
LDH (U/L)*	130 (n=1)	220.5±52.2 (n=6)	0.286
ALP (U/L)*	100 (n=1)	208.8±102.3 (n=6)	0.857
Hb (g/dl)*	11.7 (n=1)	13.6±1.3 (n=6)	0.286
ΤΚΕ (mm/h)*	31 (n=1)	28.2±16.6 (n=6)	1

*Για αυτά τα χαρακτηριστικά παρουσιάζεται στον πίνακα η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση και σε παρένθεση ο αριθμός των ατόμων για τα οποία ήταν διαθέσιμη η πληροφορία

Παρακάτω παρουσιάζονται ο πίνακας και οι καμπύλες συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης νόσου των ασθενών με οστεοσάρκωμα.

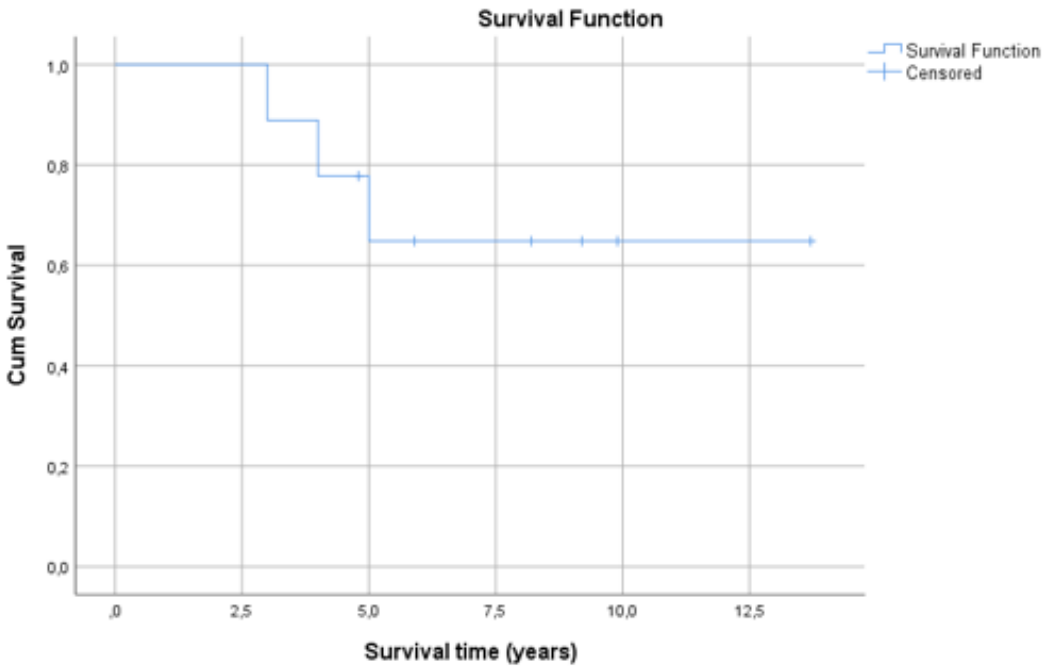
Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 4) βλέπουμε τον αριθμό των γεγονότων (N of Cumulative Events) ανά τον χρόνο (Time), ο οποίος υπολογίζεται σε έτη. Στη στήλη με την ένδειξη status αποτυπώνεται το γεγονός που μας αφορά και στην προκειμένη περίπτωση αυτό είναι ο θάνατος. Το γεγονός έχει σημανθεί με τον αριθμό 1 και με τον αριθμό 0 έχει σημανθεί η μη ύπαρξη γεγονότος κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης (censored). Στη στήλη estimate υπολογίζεται η πιθανότητα επιβίωσης ανάλογα με το χρόνο.

Πίνακας 4 Συνολική επιβίωση ασθενών με οστεοσάρκωμα

	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
			Estimate	Std. Error		
1	3,000	1	,889	,105	1	8
2	4,000	1	,778	,139	2	7
3	4,800	0	.	.	2	6
4	5,000	1	,648	,165	3	5
5	5,900	0	.	.	3	4
6	8,200	0	.	.	3	3
7	9,200	0	.	.	3	2
8	9,900	0	.	.	3	1
9	13,700	0	.	.	3	0

Στην παρακάτω καμπύλη συνολικής επιβίωσης (Διάγραμμα 4) καταδεικνύεται ότι οι ασθενείς της μελέτης είχαν 3-ετή συνολική επιβίωση 88,9% και 5-ετή συνολική επιβίωση 64,8%.

Ένας ασθενής δεν είχε παρακολούθηση έως τα 5 έτη, ενώ μόλις ένας ασθενής είχε παρακολούθηση έως τα 10 έτη, που είχε και το μέγιστο χρόνο παρακολούθησης και συγκεκριμένα 13,7 έτη. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης υπολογίστηκε στα 10,3 έτη [7,18-13,43 95% Confidence Interval (CI)].



Διάγραμμα 4 Καμπύλη συνολικής επιβίωσης ασθενών με οστεοσάρκωμα

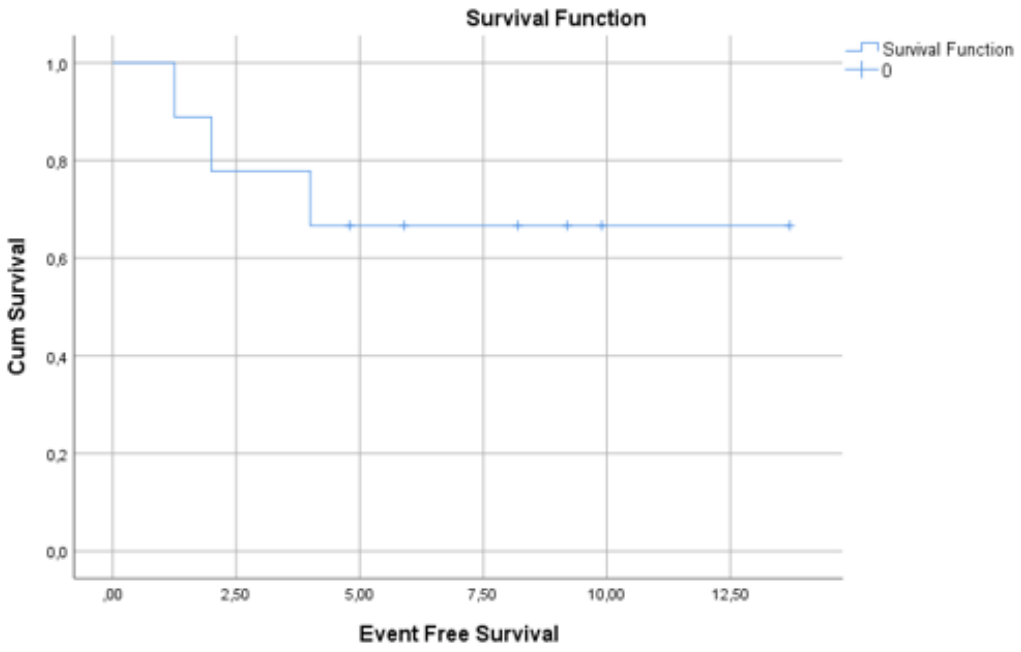
Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 5) βλέπουμε τον αριθμό των γεγονότων (N of Cumulative Events) ανά το χρόνο (Time), ο οποίος υπολογίζεται σε έτη. Η στήλη με την ένδειξη status αποτυπώνει το γεγονός που μας αφορά και στην προκειμένη περίπτωση αυτό είναι η μη απάντηση στη θεραπεία, η υποτροπή ή ο θάνατος. Το γεγονός έχει σημανθεί με τον αριθμό 1 και με τον αριθμό 0 έχει σημανθεί η μη ύπαρξη γεγονότος κατά το χρονικό διάστημα παρακολούθησης (censored). Στη στήλη estimate υπολογίζεται η πιθανότητα επιβίωσης ελεύθερης νόσου ανάλογα με το χρόνο.

Πίνακας 5 Επιβίωση ελεύθερης νόσου ασθενών με οστεοσάρκωμα

	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
			Estimate	Std. Error		
1	1,250	1	,889	,105	1	8
2	2,000	1	,778	,139	2	7
3	4,000	1	,667	,157	3	6
4	4,800	0	.	.	3	5
5	5,900	0	.	.	3	4
6	8,200	0	.	.	3	3
7	9,200	0	.	.	3	2
8	9,900	0	.	.	3	1
9	13,700	0	.	.	3	0

Στην παρακάτω καμπύλη επιβίωσης ελεύθερης νόσου (Διάγραμμα 5) καταδεικνύεται ότι οι ασθενείς της μελέτης είχαν 3-ετή επιβίωση ελεύθερης νόσου 77,8%.

Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ελεύθερης νόσου υπολογίστηκε στα 9,9 έτη (6,55-13,44 95% CI).



Διάγραμμα 5 Καμπύλη επιβίωσης ελεύθερης νόσου ασθενών με οστεοσάρκωμα

6.2.2 Χαρακτηριστικά των ασθενών με σάρκωμα Ewing

Η διάμεση ηλικία των ασθενών με σάρκωμα Ewing στη διάγνωση ήταν 12,1±6,1 έτη (εύρος 4 έως 21 ετών) και το 76,9% αυτών ήταν αγόρια.

Το κυρίαρχο σύμπτωμα των ασθενών με σάρκωμα Ewing ήταν το άλγος (8/9, 88,9%), ενώ 5 εξ αυτών ανέφεραν ότι το άλγος τους αφύπνιζε (55,6%). Άλλα συμπτώματα ήταν: χωλότητα βάδισης σε 3/8 ασθενείς με εντόπιση είτε στα κάτω άκρα είτε στη σπονδυλική στήλη (37,5%), ενώ ένας ασθενής με πρωτοπαθή εντόπιση στην ΟΜΣΣ

ανέφερε απώλεια βάρους, μυϊκή αδυναμία και μειωμένη αισθητικότητα του αριστερού κάτω άκρου και ένας ασθενής ανέφερε εμπύρετο. Ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη διάγνωση ήταν 4,5±5,7 μήνες (εύρος 0,5 έως 18 μήνες). Να σημειωθεί ότι για 3 ασθενείς που απεβίωσαν και αυτή η πληροφορία ήταν διαθέσιμη, ο μέσος χρόνος από την έναρξη των συμπτωμάτων έως τη διάγνωση ήταν 1,5±1,3 μήνας (εύρος 0,5 μήνας έως 3 μήνες).

Σε 3/11 ασθενείς η εντόπιση του σαρκώματος Ewing ήταν στο μηριαίο οστό (27,3%), σε 2/11 στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ) (18,2%) και σε 1/11 στη θωρακική μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΘΜΣΣ) (9,1%). Οι λοιπές εντοπίσεις παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Το μέσο μέγεθος όγκων σε 7 ασθενείς ήταν 8,3±5,9 cm (εύρος 0,9 cm έως 19,4 cm).

Από τους 11 ασθενείς, για τους οποίους η πληροφορία ήταν διαθέσιμη, μεταστατική νόσο στη διάγνωση είχαν οι 4 (36,4%). Συχνότερη εντόπιση της μετάστασης ήταν ο πνεύμονας (3/4, 75%).

Οι 3/9 ασθενείς ήταν σταδίου IIA (33,3%) κατά AJCC, οι 2/9 ήταν σταδίου IIB (22,2%), οι 2/9 ήταν σταδίου IVA (22,2%) και οι 2/9 ήταν σταδίου IVB (22,2%).

Η μέση τιμή της LDH των ασθενών (n=9) στη διάγνωση ήταν 331,2±89,8 U/L (εύρος 236 έως 470), της ALP 149±71,4 U/L (εύρος 55 έως 255), της Hb 12±2,1 g/dl (εύρος 8,6 έως 16,2) και της ΤΚΕ 35,88±24,7 mm/h (εύρος 6 έως 82).

Από τους 6 ασθενείς, που ήταν διαθέσιμη η πληροφορία, οι 5 ήταν θετικοί για την EWSR1/FLI1 (83,3%).

Μεταστατική νόσο στη διάγνωση είχαν 4/11 ασθενείς (36,4%), 3/4 στον πνεύμονα (75%), με έναν ασθενή να έχει μετάσταση σε βουβωνικούς λεμφαδένες και πιθανές μεταστάσεις στον πνεύμονα. Ένας ασθενής με μεταστατική νόσο στον πνεύμονα είχε ταυτόχρονες μεταστάσεις στην πύελο.

Από τους 11 ασθενείς, για τους οποίους η πληροφορία ήταν διαθέσιμη, χειρουργήθηκαν οι 9 (81,8%), με διάσωση μέλους σε 4/5 ασθενείς με όγκο στα άκρα (80%) και με υγιή όρια σε 7/9 ασθενείς (77,8%). Σε 6/8 ασθενείς το ποσοστό νέκρωσης μετά τη χημειοθεραπεία ήταν >90% (75%) και στους υπόλοιπους ήταν <90% (25%).

Για 11 ασθενείς ήταν διαθέσιμα τα πρωτόκολλα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιήθηκαν: 4 ασθενείς που διαγνώστηκαν από το 2002 έως το 2008 έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο POG9354/CCG7942, 4 ασθενείς που διαγνώστηκαν από το 2011 έως το 2015 έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο EURO-E.W.I.N.G. 99, 2 ασθενείς που διαγνώστηκαν από το 2018 έως

το 2020 έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο EURO-E.W.I.N.G. 2012 και 1 ασθενής που διαγνώστηκε το 2021 έλαβε χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο EURO-E.W.I.N.G. 2019. Από 11 ασθενείς που ήταν γνωστή η πληροφορία οι 6 υπεβλήθησαν σε ακτινοθεραπεία (54,5%). Ο ασθενής με το πολυεστιακό σάρκωμα Ewing έλαβε μεγαθεραπεία και υπεβλήθη σε αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

Από 11 ασθενείς, για τους οποίους η πληροφορία ήταν διαθέσιμη, οι 3 είχαν μία υποτροπή (27,3%). Ο μέσος χρόνος υποτροπής από τη διάγνωση ήταν 13±1,7 μήνες (εύρος 12 μήνες έως 15 μήνες). Οι 2 ασθενείς είχαν πολλαπλές εντοπίσεις στην υποτροπή και ένας είχε τοπική υποτροπή και πνευμονική εστία.

Συνοπτικά ορισμένα χαρακτηριστικά των ασθενών με σάρκωμα Ewing παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6 Χαρακτηριστικά των ασθενών με σάρκωμα Ewing

Χαρακτηριστικά	**Αριθμός/Σύνολο ασθενών (%)**
Φύλλο	
Άρρεν	10/13 (76,9%)
Θήλυ	3/13 (23,1%)
Ηλικία	
≤1 ετών	0/13 (0%)
>1 και ≤5 ετών	2/13 (15,4%)
>5 και ≤10 ετών	5/13 (38,5%)
>10 και ≤15 ετών	1/13 (7,7%)
>15 ετών	5/13 (38,5%)
Συχνότερα συμπτώματα	
Άλγος	8/9 (88,9%)
Χωλότητα βάδισης	3/8 (37,5%)
Εντόπιση	
Μηριαίο οστό	3/11 (27,3%)
ΟΜΣΣ	2/11 (18,2%)
ΘΜΣΣ	1/11 (9,1%)
Κνήμη	1/11 (9,1%)
Βραχιόνιο οστό	1/11 (9,1%)
7η πλευρά	1/11 (9,1%)
Πύελος	1/11 (9,1%)
Πολυεστιακή	1/11 (9,1%)
Στάδιο AJCC	
IIA	3/9 (33,3%)
IIB	2/9 (22,2%)
IVA	2/9 (22,2%)
IVB	2/9 (22,2%)
EWSR1/FLI1	
Θετικό	5/6 (83,3%)
Αρνητικό	1/6 (16,7%)
Μετάσταση στη διάγνωση	4/11 (36,4%)

Πνεύμονας	3/4 (75%)
Άλλη εντόπιση	1/4 (25%)
Χειρουργείο	9/11 (81,8%)
Διάσωση μέλους	4/5 (80%)
Υγιή όρια	7/9 (77,8%)
Νέκρωση μετά χημειοθεραπεία	
>90%	6/8 (75%)
<90%	2/8 (25%)
Ακτινοθεραπεία	
Ναι	6/11 (54,5%)
Όχι	5/11 (45,5%)
Υποτροπή	3/11 (27,3%)
Πολλαπλές	2/3 (66,6%)
Πνεύμονας+τοπική	1/3 (33,3%)
Έκβαση	
Απεβίωσε	6/13 (46,2%)
Εν ζωή	7/13 (53,8%)

6.2.3 Έκβαση και καμπύλες επιβίωσης των ασθενών με σάρκωμα Ewing

Από το σύνολο των 13 ασθενών οι 6 απεβίωσαν (δείκτης θνητότητας 46,2%) λόγω της νόσου. Σε 5 ασθενείς ήταν διαθέσιμος ο χρόνος που μεσολάβησε από τη διάγνωση μέχρι το θάνατο και ο μέσος όρος ήταν 19,2±8,7 μήνες (εύρος 12 έως 32 μήνες). Από τους ασθενείς που απεβίωσαν και ήταν διαθέσιμες περαιτέρω πληροφορίες: 3/4 είχαν μετάσταση στη διάγνωση (75%), 3/4 είχαν υποτροπή (75%), 4/4 είχαν εντόπιση στον αξονικό σκελετό, 2/2 είχαν ιστολογική ανταπόκριση <90%), ο μέσος όρος της LDH (διαθέσιμη σε 3 ασθενείς) ήταν 384±93,2 U/L έναντι 305±83,1 U/L που ήταν ο μέσος όρος στους ασθενείς που επιβίωσαν (διαθέσιμη σε 6 ασθενείς). Τέλος, ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που απεβίωσαν (n=6) ήταν 14,3±5,4 έτη, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που επιβίωσαν ήταν 10,2±6.3 έτη.

Αναφορικά με τα χαρακτηριστικά των ασθενών με σάρκωμα Ewing, που δυνητικά σχετίζονται με την πρόγνωση, μόνον η υποτροπή βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός δυσμενής προγνωστικός παράγοντας με p=0.048. Πρέπει να τονιστεί ότι το δείγμα των ασθενών ήταν πολύ μικρό και δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 7) παρουσιάζονται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών με σάρκωμα Ewing που απεβίωσαν έναντι αυτών που βρίσκονται εν ζωή μετά την παρέλευση τριετίας από τη διάγνωση.

Πίνακας 7 Χαρακτηριστικά των ασθενών με σάρκωμα Ewing που σχετίζονται με την πρόγνωση

Χαρακτηριστικά	**Απεβίωσαν**	**Εν ζωή**	**p-value**
Άρρεν Φύλο	5/6 (83,3%)	3/5 (60%)	0.545
Ηλικία (έτη)*	14.3±5.4 (n=6)	12±6.7 (n=5)	0.662
Χρόνος από έναρξη συμπτωμ. ως διάγνωση (μήνες)*	1.5±1.3 (n=3)	6.5±7.7 (n=4)	0.229
Εντόπιση στον αξονικό σκελετό	4/4 (100%)	2/5 (40%)	0.167
Μετάσταση στη διάγνωση	2/4 (50%)	0/5 (0%)	0.167
Χειρουργείο σε μη υγιή όρια	2/3 (66,7%)	0/4 (0%)	0.143
Ποσοστό νέκρωσης μετά τη χημειοθεραπεία <90%	2/2 (100%)	0/4 (0%)	0.067
Μέγεθος όγκου (cm)*	4.25±4.74 (n=2)	6.35±3.01 (n=4)	0.533
Υποτροπή	**3/4 (75%)**	**0/5 (0%)**	**0.048**
LDH (U/L)*	384±93.2 (n=3)	287±54.5 (n=4)	0.114
ALP (U/L)*	154.3±91.6 (n=3)	117±65.7 (n=4)	0.629
Hb (g/dl)*	12.5±0.76 (n=3)	11.9±3.2 (n=4)	0.629
ΤΚΕ (mm/h)*	40.3±15.9 (n=3)	42.7±38.1 (n=3)	1

*Για αυτά τα χαρακτηριστικά παρουσιάζεται στον πίνακα η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση και σε παρένθεση ο αριθμός των ατόμων για τα οποία ήταν διαθέσιμη η πληροφορία

Παρακάτω παρουσιάζονται ο πίνακας και οι καμπύλες συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης νόσου των ασθενών με σάρκωμα Ewing.

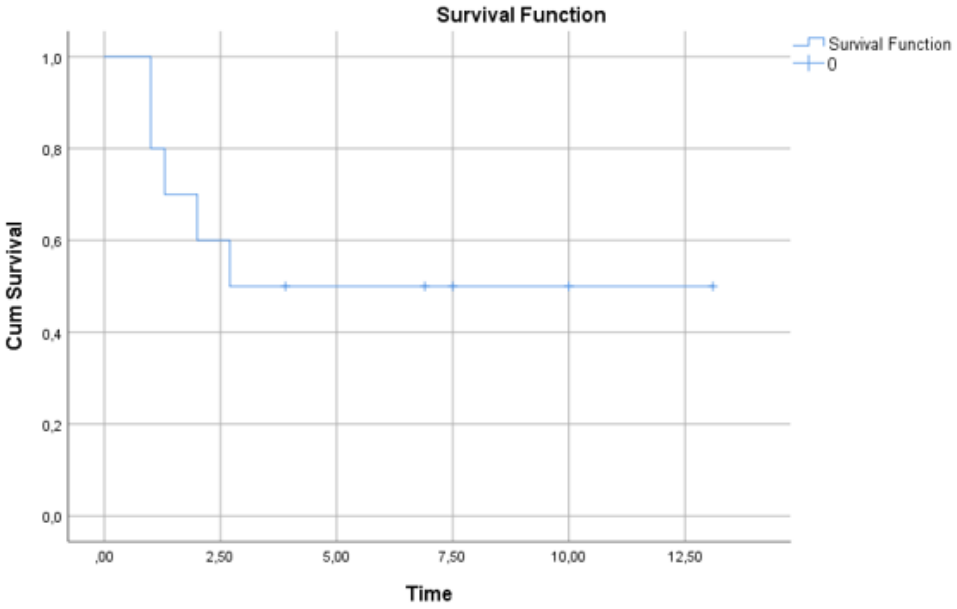
Για τον παρακάτω πίνακα συνολικής επιβίωσης (Πίνακας 8) ισχύει η ίδια περιγραφή όπως και σε εκείνον του οστεοσαρκώματος.

Πίνακας 8 Συνολική επιβίωση ασθενών με σάρκωμα Ewing

	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
			Estimate	Std. Error		
1	1,000	1	.	.	1	9
2	1,000	1	,800	,126	2	8
3	1,300	1	,700	,145	3	7
4	2,000	1	,600	,155	4	6
5	2,700	1	,500	,158	5	5
6	3,900	0	.	.	5	4
7	6,900	0	.	.	5	3
8	7,500	0	.	.	5	2
9	10,000	0	.	.	5	1
10	13,100	0	.	.	5	0

Στην παρακάτω καμπύλη συνολικής επιβίωσης (Διάγραμμα 6) καταδεικνύεται ότι οι ασθενείς της μελέτης είχαν 3-ετή συνολική επιβίωση 50%.

Ένας ασθενής δεν είχε παρακολούθηση ως τα 5 έτη, ενώ μόλις 2 ασθενείς είχαν παρακολούθηση έως τα 10 έτη με μέγιστο χρόνο παρακολούθησης 13,1 έτη. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης υπολογίστηκε στα 7,35 έτη (3,77-10,93 95% CI).



Διάγραμμα 6 Καμπύλη συνολικής επιβίωσης ασθενών με σάρκωμα Ewing

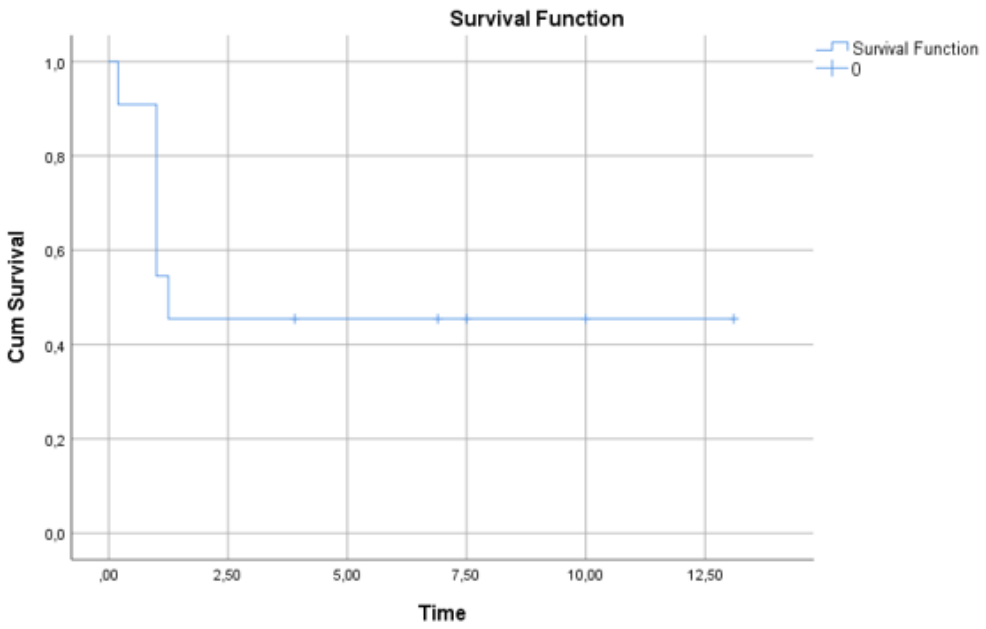
Για τον παρακάτω πίνακα επιβίωσης ελεύθερης νόσου (Πίνακας 9) ισχύει η ίδια περιγραφή, όπως και σε εκείνον του οστεοσαρκώματος.

Πίνακας 9 Επιβίωση ελεύθερης νόσου ασθενών με σάρκωμα Ewing

	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
			Estimate	Std. Error		
1	,200	1	,909	,087	1	10
2	1,000	1	.	.	2	9
3	1,000	1	.	.	3	8
4	1,000	1	.	.	4	7
5	1,000	1	,545	,150	5	6
6	1,250	1	,455	,150	6	5
7	3,900	0	.	.	6	4
8	6,900	0	.	.	6	3
9	7,500	0	.	.	6	2
10	10,000	0	.	.	6	1
11	13,100	0	.	.	6	0

Στην παρακάτω καμπύλη επιβίωσης ελεύθερης νόσου (Διάγραμμα 7) καταδεικνύεται ότι οι ασθενείς της μελέτης είχαν 3-ετή επιβίωση ελεύθερης νόσου 45,5%.

Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ελεύθερης νόσου υπολογίστηκε στα 6,4 έτη (2,86-10,04 95% CI).



Διάγραμμα 7 Καμπύλη επιβίωσης ελεύθερης νόσου ασθενών με σάρκωμα Ewing

6.2.4 Χαρακτηριστικά των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα

Η διάμεση ηλικία των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα στη διάγνωση ήταν 6,5±3,7 έτη (εύρος 2,4 έως 13 ετών) και το 54,5% αυτών ήταν αγόρια.

Οι περισσότεροι ασθενείς με ραβδομυοσάρκωμα προσήλθαν αιτιώμενοι ψηλαφητή διόγκωση (10/11 ασθενείς, 90,9%) για τους περισσότερους ανώδυνη (7/10 ασθενείς, 70%). Ένας ασθενής με εντόπιση στην ελάσσονα πύελο ανέφερε άλγος, εγκόπριση, επώδυνες κενώσεις και δυσουρικά ενοχλήματα και ένας με εντόπιση στην κνήμη ανέφερε αιμωδίες στο σύστοιχο άκρο.

Από ένα σύνολο 10 ασθενών, για τους οποίους ήταν διαθέσιμη η ιστολογική εξέταση, οι 7 είχαν εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα (70%) και οι 3 είχαν κυψελιδικό.

Σε 2/11 ασθενείς η εντόπιση του ραβδομυοσαρκώματος ήταν στο ημιόσχεο (18,2%), σε 2/11 στον οφθαλμικό κόγχο (18,2%) και σε 2/11 στην πύελο (18,2%). Οι λοιπές εντοπίσεις παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

Το μέσο μέγεθος των όγκων σε 10 ασθενείς ήταν 5,2±3.1 cm (εύρος 2 cm έως 11 cm).

Από τους 11 ασθενείς μεταστατική νόσο στη διάγνωση είχε 1 (9%) με διήθηση του κεντρικού νευρικού συστήματος και επιχώριου λεμφαδένα.

Στην προεγχειρητική ταξινόμηση με βάση το TNM οι 6/11 ασθενείς ήταν σταδίου 1 (54,5%), 2/11 ήταν σταδίου 2 (18,2%), 2/11 ήταν σταδίου 3 (18,2%) και 1/11 ήταν σταδίου IV (9,1%). Στη μετεγχειρητική ταξινόμηση IRS οι 4/10 ασθενείς ήταν σταδίου I (40%), οι 5/10 ήταν σταδίου III (50%) και 1/10 ήταν σταδίου IV (10%). Με

βάση το COG 5/10 ασθενείς ήταν χαμηλού κινδύνου (50%), 4/10 ασθενείς ήταν μέσου κινδύνου (40%) και 1/10 ασθενείς ήταν υψηλού κινδύνου (10%). Με βάση το EpSSG 2/10 ασθενείς ήταν χαμηλού κινδύνου (20%), 3/10 ασθενείς ήταν ενδιάμεσου κινδύνου (30%), 4/10 ασθενείς ήταν υψηλού κινδύνου (40%) και 1/10 ασθενείς ήταν πολύ υψηλού κινδύνου (10%).

Χειρουργική εξαίρεση έγινε σε 9/11 ασθενείς (81,8%), με υγιή όρια σε 5/8 (62,5%).

Τα πρωτόκολλα χημειοθεραπείας που χρησιμοποιήθηκαν ήταν διαθέσιμα σε όλους τους ασθενείς (n=11): 2 ασθενείς που διαγνώστηκαν από το 2003 έως το 2005 έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο COG D9602, 1 ασθενής που διαγνώστηκε το 2006 έλαβε χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο COG D9803, 6 ασθενείς που διαγνώστηκαν από το 2012 έως το 2017 έλαβαν χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο EpSSG RMS 2005, 1 ασθενής που διαγνώστηκε το 2010 έλαβε χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο EpSSG RMS MET 2008 και 1 ασθενής που διαγνώστηκε το 2021 έλαβε χημειοθεραπεία με βάση το πρωτόκολλο FaR-RMS. Από 11 ασθενείς οι 5 υπεβλήθησαν σε ακτινοθεραπεία (45,5%).

Από 11 ασθενείς οι 4 είχαν μία τουλάχιστον υποτροπή (36,4%). Ο μέσος χρόνος 1^{ης} υποτροπής από τη διάγνωση ήταν 19±5.6 μήνες (εύρος 12 μήνες έως 24 μήνες). Οι 2/4 ασθενείς είχαν πολλαπλές υποτροπές (ο ένας 2 και ο άλλος 5 υποτροπές). Για τον έναν ασθενή με πρωτοπαθή εντόπιση στο αντιβράχιο, οι θέσεις 1^{ης} υποτροπής ήταν: κερκίδα, ωλένη, βραχιόνιο, θωρακικό τοίχωμα και 2^{ης} υποτροπής το ΚΝΣ με λεπτομηνιγγική διασπορά. Για τον άλλον ασθενή με πρωτοπαθή εντόπιση στο θωρακικό τοίχωμα οι θέσεις εντόπισης των υποτροπών ήταν: 1^{η} οπίσθια τραχηλική χώρα, 2^{η} 3 εστίες στον τραπεζοειδή και τον ελάσσονα ρομβοειδή, 3^{η} τραχηλικός λεμφαδένας, 4^{η} ωμική ζώνη, 5^{η} στο κολόβωμα των μυϊκών ομάδων και 1^{η} φορά στην ιστολογική εξέταση αναδείχθηκε ραβδομυοσάρκωμα κυψελιδικού τύπου (προηγουμένως εμβρυϊκό). Μία ασθενής με πρωτοπαθή εντόπιση στην πύελο είχε υποτροπή στην ωοθήκη και τον μετωπιαίο λοβό του εγκεφάλου και ένας ασθενής με πρωτοπαθή εντόπιση στην κνήμη είχε υποτροπή σε λεμφαδένα του ιγνυακού βόθρου και διήθηση του μυελού.

Συνοπτικά ορισμένα χαρακτηριστικά των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10 Χαρακτηριστικά των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα

Χαρακτηριστικά	**Αριθμός/Σύνολο ασθενών (%)**
Φύλλο	
Άρρεν	6/11 (54,5%)

Θήλυ	5/11 (45,5%)
Ηλικία	
≤1 ετών	0/11 (0%)
>1 και ≤5 ετών	5/11 (45,5%)
>5 και ≤10 ετών	3/11 (27,3%)
>10 και ≤15 ετών	3/11 (27,3%)
>15 ετών	0/11 (0%)
Εντόπιση	
Ημιόσχεο	2/11 (18,2%)
Οφθαλμικός κόγχος	2/11 (18,2%)
Πύελος	2/11 (18,2%)
Σπερματικός τόνος	1/11 (9,1%)
Κροταφογναθικοί μύες	1/11 (9,1%)
Αντιβράχιο	1/11 (9,1%)
Θωρακικό τοίχωμα	1/11 (9,1%)
Κνήμη	1/11 (9,1%)
Στάδιο TNM	
1	6/11 (54,5%)
2	2/11 (18,2%)
3	2/11 (18,2%)
4	1/11 (9,1%)
Στάδιο IRS	
I	4/10 (40%)
II	0/10 (0%)
III	5/10 (50%)
IV	1/10 (10%)
Ομάδα κινδύνου COG	
Χαμηλού	5/10 (50%)
Ενδιάμεσου	4/10 (40%)
Υψηλού	1/10 (10%)
Ομάδα κινδύνου EpSSG	
Χαμηλού	2/10 (20%)
Ενδιάμεσου	3/10 (30%)
Υψηλού	4/10 (40%)
Πολύ υψηλού	1/10 (10%)
Χειρουργείο	9/11 (81,8%)
Υγιή όρια	5/8 (62,5%)
Ακτινοθεραπεία	
Ναι	5/11 (45,5%)
Όχι	6/11 (54,5%)
Έκβαση	
Απεβίωσε	4/11 (36,4%)
Εν ζωή	7/11 (63,6%)

6.2.5 Έκβαση και καμπύλες επιβίωσης των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα

Από το σύνολο των 11 ασθενών οι 4 απεβίωσαν (δείκτης θνητότητας 36,4%) λόγω της νόσου. Σε 3 ασθενείς ήταν διαθέσιμος ο χρόνος που μεσολάβησε από τη διάγνωση μέχρι το θάνατο και ο μέσος όρος ήταν 50±18 μήνες (εύρος 33 έως 69 μήνες). Από τους ασθενείς που απεβίωσαν: όλοι οι ασθενείς είχαν εντόπιση του

όγκου σε δυσμενή θέση, 2/ 4 είχαν εμβρυϊκού τύπου ραβδομυοσάρκωμα (50%) και 2/4 κυψελιδικού (50%), 2/4 είχαν πλήρη χειρουργική εξαίρεση του όγκου (50%) και 2/4 ατελή (50%), το μέγεθος του όγκου στους 3/4 ασθενείς ήταν >5 cm (μέσο μέγεθος 9,2±2,4 cm, εύρος 6,5-11 cm), 2/4 ασθενείς ήταν ≥10 ετών (μέσος όρος ηλικίας όλων των ασθενών που απεβίωσαν 7,6±5,2 έτη, εύρος 2,4-13 έτη) και 1/4 ασθενείς είχε μεταστατική νόσο στη διάγνωση (25%). Αξίζει να σημειωθεί ότι με βάση το EpSSG όλοι οι ασθενείς που απεβίωσαν ήταν υψηλού (3/4, 75%) ή πολύ υψηλού κινδύνου (1/4, 25%) και με βάση το COG ήταν ενδιάμεσου (3/4, 75%) ή υψηλού κινδύνου (1/4, 25%).

Η δυσμενής θέση εντόπισης, το μέγεθος του ραβδομυοσαρκώματος και η αυξημένη LDH βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικοί δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες με p=0.048, p=0.024 και p=0.019 αντίστοιχα. Πρέπει να τονιστεί ότι το δείγμα των ασθενών ήταν πολύ μικρό και δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 11) παρουσιάζονται συνοπτικά τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα που απεβίωσαν έναντι αυτών που βρίσκονται εν ζωή μετά την παρέλευση τριετίας από τη διάγνωση.

Πίνακας 11 Χαρακτηριστικά των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα που σχετίζονται με την πρόγνωση

Χαρακτηριστικά	**Απεβίωσαν**	**Εν ζωή**	**p-value**
Άρρεν Φύλο	2/4 (50%)	3/6 (50%)	1
Ηλικία (έτη)*	7.6±5.2 (n=4)	5,75±3 (n=6)	0.762
Χρόνος από έναρξη συμπτωμ. ως διάγνωση (μήνες)*	2.2±2.1 (n=4)	5.78±9 (n=6)	0.610
Κυψελιδικός ιστολογικός τύπος	2/4 (50%)	1/5 (20%)	0.524
Δυσμενής θέση εντόπισης	**4/4 (100%)**	**1/6 (16,7%)**	**0.048**
Μετάσταση στη διάγνωση	1/4 (25%)	0/6 (0%)	0.400
Χειρουργείο σε μη υγιή όρια	2/4 (50%)	1/3 (33.3%)	1
Μέγεθος όγκου (cm)*	**9.2±2.4 (n=3)**	**3.4±1.05 (n=6)**	**0.024**
Υποτροπή	3/4 (75%)	1/6 (16.7%)	0.190
Πολλαπλές υποτροπές	2/4 (50%)	0/6 (0%)	0.133
LDH (U/L)*	**967.75±701.4 (n=4)**	**280.2±70.1 (n=6)**	**0.019**
ALP (U/L)*	178±81.4 (n=4)	180±53.9 (n=6)	0.610
Hb (g/dl)*	12.4±1.3 (n=4)	12.3±1.1 (n=6)	1
ΤΚΕ (mm/h)*	27.5±15.7 (n=4)	18.3±14.1 (n=6)	0.257

*Για αυτά τα χαρακτηριστικά παρουσιάζεται στον πίνακα η μέση τιμή και η σταθερή απόκλιση και σε παρένθεση ο αριθμός των ατόμων για τα οποία ήταν διαθέσιμη η πληροφορία

Παρακάτω παρουσιάζονται ο πίνακας και οι καμπύλες συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης νόσου των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα.

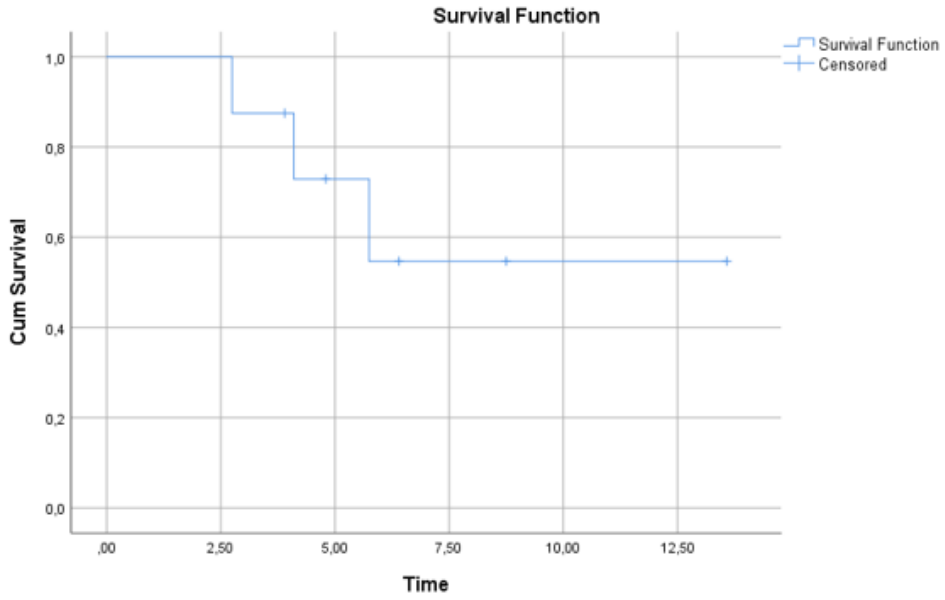
Για τον παρακάτω πίνακα συνολικής επιβίωσης (Πίνακας 12) ισχύει η ίδια περιγραφή, όπως και σε εκείνον του οστεοσαρκώματος.

Πίνακας 12 Συνολική επιβίωση ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα

	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
			Estimate	Std. Error		
1	2,750	1	,875	,117	1	7
2	3,900	0	.	.	1	6
3	4,100	1	,729	,165	2	5
4	4,800	0	.	.	2	4
5	5,750	1	,547	,201	3	3
6	6,400	0	.	.	3	2
7	8,750	0	.	.	3	1
8	13,580	0	.	.	3	0

Στην παρακάτω καμπύλη συνολικής επιβίωσης (Διάγραμμα 8) καταδεικνύεται ότι οι ασθενείς της μελέτης είχαν 3-ετή συνολική επιβίωση 87,5%.

Δύο ασθενείς δεν είχαν παρακολούθηση ως τα 5 έτη, ενώ μόλις ένας ασθενής είχε παρακολούθηση ως τα 10 έτη, που είχε και το μέγιστο χρόνο παρακολούθησης και συγκεκριμένα 13,58 έτη. Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης υπολογίστηκε στα 9,4 έτη (5,83-12,99 95% CI).



Διάγραμμα 8 Καμπύλη συνολικής επιβίωσης ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα

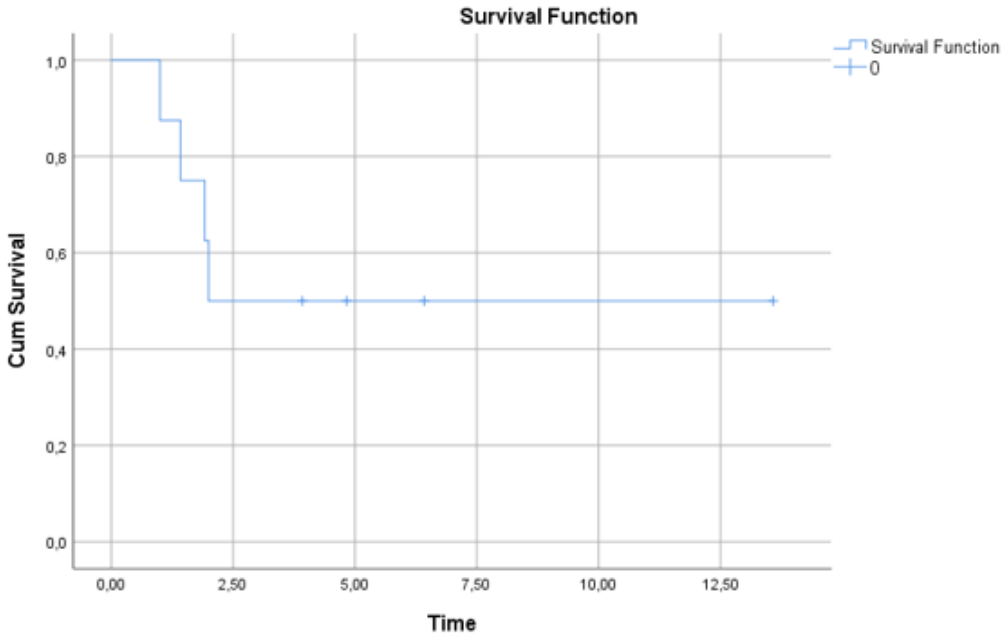
Για τον παρακάτω πίνακα επιβίωσης ελεύθερης νόσου (Πίνακας 13) ισχύει η ίδια περιγραφή, όπως και σε εκείνον του οστεοσαρκώματος.

Πίνακας 13 Επιβίωση ελεύθερης νόσου ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα

	Time	Status	Cumulative Proportion Surviving at the Time		N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
			Estimate	Std. Error		
1	1,000	1	,875	,117	1	7
2	1,420	1	,750	,153	2	6
3	1,920	1	,625	,171	3	5
4	2,000	1	,500	,177	4	4
5	3,920	0	.	.	4	3
6	4,830	0	.	.	4	2
7	6,420	0	.	.	4	1
8	13,580	0	.	.	4	0

Στην παρακάτω καμπύλη επιβίωσης ελεύθερης νόσου (Διάγραμμα 9) καταδεικνύεται ότι οι ασθενείς της μελέτης είχαν 3-ετή επιβίωση ελεύθερης νόσου 50%.

Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης ελεύθερης νόσου υπολογίστηκε στα 7,6 έτη (3,42-11,74 95% CI).



Διάγραμμα 9 Καμπύλη επιβίωσης ελεύθερης νόσου ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα

6.3 Συζήτηση

Αρχικά, πρέπει να αναφερθεί ότι και στα 3 είδη σαρκωμάτων το δείγμα των ασθενών ήταν μικρό. Για το λόγο αυτό, γίνεται σαφές ότι δεν μπορούν τα ευρήματα της μελέτης να συγκριθούν με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας, παρά μόνο να αναφερθεί αν υπάρχει σχετική συμφωνία ή όχι.

Στην παρούσα μελέτη, στην ηλικιακή ομάδα 0-4 ετών βλέπουμε να επικρατούν σαφώς τα ραβδομυοσαρκώματα, στην ηλικιακή ομάδα 5-9 ετών τα σαρκώματα Ewing ακολουθούμενα από τα ραβδομυοσαρκώματα και στις ηλικιακές ομάδες 10-14 ετών και 15-19 ετών βλέπουμε να επικρατεί το οστεοσάρκωμα ακολουθούμενο από το σάρκωμα Ewing. Μετά την ηλικία των 15 ετών η συχνότητά τους φθίνει. Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν και με τη διεθνή βιβλιογραφία [126].

Στο οστεοσάρκωμα και το ραβδομυοσάρκωμα φαίνεται να υπάρχει μία μικρή υπεροχή στο άρρεν φύλο, 1,3:1 και 1,2:1 αντίστοιχα. Στο σάρκωμα Ewing υπάρχει σαφώς αυξημένη επίπτωση στο άρρεν φύλλο, 3,3:1. Πράγματι και στη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται να υπάρχει ελαφρά υπεροχή του άρρενος φύλου σε όλα τα είδη σαρκωμάτων [126].

Κυρίαρχο σύμπτωμα στα σαρκώματα των οστών, τόσο στην παρούσα μελέτη όσο και στη βιβλιογραφία, είναι το άλγος και κυριότερη αιτία προσέλευσης στα ραβδομυοσαρκώματα το ψηλαφητό, ανώδυνο συνήθως, μόρφωμα [12].

Οι συχνότερες εντοπίσεις στο οστεοσάρκωμα είναι οι μεταφύσεις των μακρών οστών, όπως το μηριαίο οστό (42%), η κνήμη (19%) και το βραχιόνιο οστό (10%) [1,4]. Αυτό επιβεβαιώνεται και στο μικρό δείγμα της παρούσας μελέτης. Το σάρκωμα Ewing εντοπίζεται συχνότερα στη λεκάνη, τη διάφυση των μακρών οστών, τις πλευρές και την ωμοπλάτη [2]. Εδώ η συχνότερη εντόπιση ήταν στο μηριαίο οστό (27,3%).

Το κυριότερο γενετικό χαρακτηριστικό του ES είναι η αντιμετάθεση t(11;22) που οδηγεί στη σύντηξη των γονιδίων EWS/FLI1 και βρίσκεται στο ≈85% των ES [11,12]. Στην παρούσα μελέτη θετικοί στο EWS/FLI1 ήταν ποσοστό 83,3% των ασθενών.

Η 5-ετής OS του οστεοσαρκώματος κυμαίνεται μεταξύ 60-70% μεταξύ των διαφόρων μελετών και στην παρούσα μελέτη βρέθηκε να είναι 64,8% [8]. Επιπρόσθετα, ποσοστό περίπου 20% των ασθενών με οστεοσάρκωμα θα έχει πνευμονικές μεταστάσεις στην αρχική σταδιοποίηση και η συχνότερη μεταστατική εστία στο οστεοσάρκωμα είναι ο πνεύμονας [8]. Στην παρούσα μελέτη κανείς ασθενής δεν είχε μεταστατική νόσο στη διάγνωση, ωστόσο 3/12 υποτροπίασαν (25%) με εστία στον

πνεύμονα σε κατά μέσο όρο 29 μήνες από τη διάγνωση. Με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία περίπου 30-40% των ασθενών με οστεοσάρκωμα θα αναπτύξουν μία τοπική ή απομακρυσμένη υποτροπή [8]. Από αυτές 90% θα είναι στον πνεύμονα και συνήθως εμφανίζονται τα πρώτα 2-3 έτη [8]. Οι ασθενείς με μεταστατική ή υποτροπιάζουσα νόσο συνεχίζουν να έχουν πολύ πτωχή πρόγνωση, με μόλις 20-30% αυτών να έχουν μακροχρόνια επιβίωση συγκριτικά με το 65-70% των ασθενών με μη μεταστατική νόσο [8]. Στην παρούσα μελέτη όλοι οι ασθενείς που υποτροπίασαν απεβίωσαν, κατά μέσο όρο σε 4 έτη από τη διάγνωση.

Η ιστολογική ανταπόκριση στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία είναι ένας καλά αναγνωρισμένος προγνωστικός παράγοντας στο οστεοσάρκωμα που, όμως, δεν είναι διαθέσιμος στη διάγνωση [8]. Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν νέκρωση >90% στον όγκο τους (βαθμός 3 ή 4 κατά Huvos) είναι οι λεγόμενοι «καλοί απαντητές» και έχουν 5-ετή συνολική επιβίωση χωρίς συμβάματα της τάξης του 90% συγκριτικά με το 50-60% όσων έχουν ποσοστό νέκρωσης <90% (βαθμός 1 ή 2 κατά Huvos) [8]. Πράγματι, και στην παρούσα μελέτη οι 2 ασθενείς, που είχαν ποσοστό νέκρωσης του όγκου μετά τη χημειοθεραπεία >90%, επιβίωσαν χωρίς συμβάματα. Αντίθετα, οι ασθενείς της μελέτης, που είχαν ποσοστό νέκρωσης του όγκου μετά τη χημειοθεραπεία <90%, είχαν 5-ετή συνολική επιβίωση 50%. Στην ανάλυση που έγινε προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών που απεβίωσαν και εκείνων που επιβίωσαν στην παρούσα μελέτη, μόνον η υποτροπή βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός δυσμενής προγνωστικός παράγοντας στο οστεοσάρκωμα με p=0.012.

Η χρήση της χημειοθεραπείας έχει αυξήσει την 5-ετή OS των ασθενών με ES από 10% μόνο με ακτινοθεραπεία σε 70-80% για τη μη μεταστατική νόσο [11]. Η 5-ετής OS για όλους τους ασθενείς με σάρκωμα Ewing είναι 62% [11]. Στην παρούσα μελέτη η 3-ετής OS ήταν 50%. Τη στιγμή της διάγνωσης περίπου 20-25% των ασθενών θα έχουν μεταστατική νόσο [58]. Οι μεταστάσεις εντοπίζονται συνήθως στον πνεύμονα (70-80%) και τα οστά (40-45%) [58]. Δεν υπάρχει ιδιαίτερη πρόοδος στη θεραπεία του μεταστατικού ES με την 5-ετή OS να είναι 20-35% [56]. Στη μελέτη μας μεταστατική νόσο στη διάγνωση είχαν 4/11 ασθενείς (36,4%), 3/4 στον πνεύμονα (75%), με έναν ασθενή να έχει μετάσταση σε βουβωνικούς λεμφαδένες και πιθανές μεταστάσεις στον πνεύμονα. Ένας ασθενής με μεταστατική νόσο στον πνεύμονα είχε ταυτόχρονες μεταστάσεις στην πύελο. Οι 2 ασθενείς με μεταστατική νόσο στη διάγνωση, που διαγνώστηκαν έως το 2018, απεβίωσαν νωρίτερα από τα 3 έτη από τη διάγνωση.

Περίπου 30-40% ακόμα και των ασθενών με μη μεταστατική νόσο στη διάγνωση θα βιώσουν μία τουλάχιστον υποτροπή είτε τοπική είτε απομακρυσμένη είτε και τα δύο [8]. Η επιβίωση μετά από υποτροπή στο ES είναι πτωχή με 5-ετή EFS μόλις 15-25%, με την τοπική υποτροπή να έχει καλύτερη πρόγνωση από την απομακρυσμένη [58]. Από 11 ασθενείς της παρούσας μελέτης, οι 3 είχαν υποτροπή (27,3%). Ο μέσος χρόνος υποτροπής από τη διάγνωση ήταν 13 μήνες. Οι 2 ασθενείς είχαν πολλαπλές εντοπίσεις στην υποτροπή και ένας είχε τοπική υποτροπή και πνευμονική εστία. Και οι 3 ασθενείς, των οποίων η νόσος υποτροπίασε, απεβίωσαν.

Από τους προγνωστικούς παράγοντες, που ήταν διαθέσιμοι στη μελέτη μας, στη διεθνή βιβλιογραφία φαίνεται ότι ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας είναι η παρουσία μετάστασης στη διάγνωση [8]. Η 5-ετής συνολική επιβίωση παραμένει <30% για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο στη διάγνωση [56]. Δυσμενής προγνωστικός παράγοντας θεωρείται επίσης το μεγάλο μέγεθος του όγκου στη διάγνωση (≥8cm), η μη ιστολογική ανταπόκριση μετά την αρχική χημειοθεραπεία (<90%), ενώ σημαντικό ρόλο έχει και η εντόπιση του πρωτοπαθούς όγκου (στον αξονικό σκελετό χειρότερη πρόγνωση από τους όγκους που εντοπίζονται στα άκρα) [56]. Η μεγαλύτερη ηλικία και η αυξημένη LDH σχετίζονται, επίσης, με χειρότερη πρόγνωση [56,58]. Από τους ασθενείς που απεβίωσαν και ήταν διαθέσιμες περαιτέρω πληροφορίες: 3/4 είχαν μετάσταση στη διάγνωση (75%), 3/4 είχαν υποτροπή (75%), 4/4 είχαν εντόπιση στον αξονικό σκελετό, 2/2 είχαν ιστολογική ανταπόκριση <90%, ο μέσος όρος της LDH (διαθέσιμη σε 3 ασθενείς) ήταν 384 U/L έναντι 304 U/L που ήταν ο μέσος όρος στους ασθενείς που επιβίωσαν (διαθέσιμη σε 6 ασθενείς). Τέλος, ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που απεβίωσαν και ήταν διαθέσιμος σε όλους τους ασθενείς (n=6) ήταν 14,3 έτη, ενώ ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών που επιβίωσαν ήταν 10,2 έτη. Στην ανάλυση που έγινε προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών που απεβίωσαν και εκείνων που επιβίωσαν στην παρούσα μελέτη, μόνον η υποτροπή βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντικός δυσμενής προγνωστικός παράγοντας στο σάρκωμα Ewing με p=0.048.

Οι ασθενείς με χαμηλού κινδύνου ραβδομυοσάρκωμα έχουν ποσοστά επιβίωσης >90% [97]. Και στη μελέτη μας όλοι οι ασθενείς με νόσο χαμηλού κινδύνου κατά COG επιβίωσαν. Νόσο ενδιάμεσου κινδύνου έχει >50% των ασθενών με ραβδομυοσάρκωμα [97]. Αυτοί οι ασθενείς έχουν είτε μη μεταστατικό εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα σε μη ευνοϊκή θέση είτε μη μεταστατικό κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα [97]. Η συνολική επιβίωση για την ομάδα αυτή είναι περίπου

75% χωρίς ιδιαίτερη βελτίωση τις τελευταίες δεκαετίες [97]. Στη μελέτη μας 40% των ασθενών είχαν νόσο ενδιάμεσου κινδύνου. Από τους ασθενείς αυτούς το 75% (3/4) απεβίωσαν.

Η έκβαση για τους ασθενείς με μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα είναι πτωχή, με <30% να επιβιώνουν μακροπρόσθεσμα [97]. Στη μελέτη μας υπήρχε μόνο μία ασθενής με μεταστατικό ραβδομυοσάρκωμα στη διάγνωση, η οποία απεβίωσε σε 33 μήνες.

Από τους προγνωστικούς παράγοντες που ήταν διαθέσιμοι στη μελέτη μας στη διεθνή βιβλιογραφία: καλής πρόγνωσης θεωρείται ο βοτρυοειδής, καλής και ενδιάμεσης πρόγνωσης ο εμβρυονικός/εμβρυϊκός, ενώ ο κυψελιδικός και πλειομορφικός/αναπλαστικός ιστολογικός τύπος έχουν πτωχή πρόγνωση [12]. Μη ευνοϊκές εντοπίσεις του όγκου θεωρούνται οι παραμηνιγγικές εντοπίσεις, ο προστάτης, η κύστη, οι νεφροί, τα άκρα, ο κορμός και το οπισθοπεριτόναιο [12]. Άλλοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες είναι: η ατελής χειρουργική εξαίρεση, το μεγάλο μέγεθος του όγκου >5 cm, η περιοχική λεμφαδενική επέκταση, η μεταστατική νόσος και η ηλικία ≥10 ετών [12].

Από τους ασθενείς που απεβίωσαν στη μελέτη μας: όλοι οι ασθενείς είχαν εντόπιση του όγκου σε δυσμενή θέση, 2/4 είχαν εμβρυϊκού τύπου ραβδομυοσάρκωμα (50%) και 2/4 κυψελιδικού (50%), 2/4 είχαν πλήρη χειρουργική εξαίρεση του όγκου (50%) και 2/4 ατελή (50%), το μέγεθος του όγκου στους 3/4 ασθενείς ήταν >5 cm (μέσο μέγεθος 9,2 cm, εύρος 6,5-11 cm), 2/4 ασθενείς ήταν ≥10 ετών (μέσος όρος ηλικίας όλων των ασθενών που απεβίωσαν 7,6 έτη, εύρος 2,4-13 έτη) και 1/4 ασθενείς είχε μεταστατική νόσο στη διάγνωση (25%). Στην ανάλυση που έγινε προκειμένου να διαπιστωθεί αν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των χαρακτηριστικών των ασθενών που απεβίωσαν και εκείνων που επιβίωσαν στην παρούσα μελέτη, η δυσμενής θέση εντόπισης, το μέγεθος του όγκου και η LDH βρέθηκαν να είναι στατιστικά σημαντικοί δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες στο ραβδομυοσάρκωμα με $p=0.048$, $p=0.024$ και $p=0.019$ αντίστοιχα.

Η πτωχή πρόγνωση των ασθενών με ανθεκτική, υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο τόσο στα σαρκώματα οστών όσο και στο ραβδομυοσάρκωμα, κάνει αναγκαία την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για αυτές τις ομάδες ασθενών. Οι νεότερες-στοχευμένες θεραπείες, που βρίσκονται σε στάδιο προκλινικών και κλινικών μελετών για τα σαρκώματα οστών και το ραβδομυοσάρκωμα, είναι πολλές. Ωστόσο, ακόμη δεν υπάρχουν αποτελέσματα από μεγάλες κλινικές μελέτες, ειδικά για παιδιατρικούς ασθενείς. Ενδεικτικά, βρίσκονται σε στάδιο κλινικών μελετών και

έχουν ανακοινωθεί αποτελέσματά τους από κλινικές μελέτες ή σειρές ασθενών, παράγοντες που στοχεύουν: στην αναστολή της αγγειογένεσης (Pazopanib hydrochloride, Regorafenib, Sorafenib tosylate, Endostar, Bevacizumab, Apatinib), το mTOR μονοπάτι (sirolimus, temsirolimus, samotolisib), τις κινάσες ERK1/2 (Ulixertinib), τους υποδοχείς κινάσης τροπομυοσίνης (Larotrectinib), το PD-1/PD-L1 μονοπάτι, το GD2, το RANK μονοπάτι (Denosumab), το EWS-FLI1 (Arsenic trioxide), την αναστολή των τελομερασών (Imetelstat), τους αναστολείς PARPi (Talazoparib), καθώς και τα Glembatumumab vedotin, MTP-PE, zoledronate.

6.3.0 Περιορισμοί της μελέτης (study limitations)

Πρέπει να τονιστεί ότι τόσο στις καμπύλες επιβίωσης του οστεοσαρκώματος όσο και στις καμπύλες του σαρκώματος Ewing και του ραβδομυοσαρκώματος το δείγμα των ασθενών ήταν μικρό και πρόκειται για μονοκεντρική μελέτη. Το ίδιο ισχύει και για τα λοιπά χαρακτηριστικά των ασθενών, που συγκεντρώθηκαν από τους ιατρικούς τους φακέλους και για τη στατιστική ανάλυση, που έγινε για να βρεθούν οι στατιστικά σημαντικοί δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες μεταξύ των ασθενών που απεβίωσαν και όσων επιβίωσαν. Οπότε, γίνεται σαφές ότι δεν μπορούν σε καμία περίπτωση να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα για το γενικό πληθυσμό, παρά μόνον, ίσως, για τον πληθυσμό της Κρήτης, καθότι πρόκειται για το μοναδικό κέντρο στο νησί. Δεν μπορεί ποτέ βέβαια κανείς να αποκλείσει ότι κάποιοι ασθενείς δεν αντιμετωπίστηκαν σε άλλο κέντρο της Ελλάδας ή του εξωτερικού.

Ακόμη, τα στοιχεία για 4/14 ασθενείς με οστεοσάρκωμα και 4/13 ασθενείς με σάρκωμα Ewing ήταν ελλιπή, καθώς επίσης και τα στοιχεία ενός ασθενή με ραβδομυοσάρκωμα. Επιπρόσθετα, 3 ασθενείς με οστεοσάρκωμα, 2 με σάρκωμα Ewing και 1 με ραβδομυοσάρκωμα διαγνώστηκαν τα τελευταία 3 έτη της μελέτης με αποτέλεσμα να μην μπορούν να ενταχθούν στην στατιστική ανάλυση για τις καμπύλες συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης ελεύθερης νόσου, αλλά και γενικότερα να μην μπορούν να εξαχθούν ακόμη ασφαλή συμπεράσματα για την πορεία της νόσου τους.

6.3.1 Μέλλον, προοπτική εξέλιξης της μελέτης

Παρά τους περιορισμούς της μελέτης, συγκεντρώθηκαν πολλές πληροφορίες για τους ασθενείς με σαρκώματα οστών και ραβδομυοσάρκωμα της Κλινικής Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του ΠαΓΝΗ, τα οποία θα μπορούσαν να φανούν ιδιαίτερα χρήσιμα στη βάση μίας πολυκεντρικής μελέτης όλων των τμημάτων Αιματολογίας-

Ογκολογίας Παίδων στον Ελλαδικό χώρο, από την οποία θα μπορούσαν να εξαχθούν περισσότερο ασφαλή συμπεράσματα για όλα αυτά τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Δεδομένου του αρκετά μεγαλύτερου δείγματος, που θα προέκυπτε, θα ήταν δυνατόν, επίσης, να εξαχθούν σαφώς ασφαλέστερα συμπεράσματα και από τις καμπύλες συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς συμβάματα των ασθενών με σαρκώματα οστών και ραβδομυοσάρκωμα.

Με τον τρόπο αυτό σε θεωρητικό επίπεδο θα προέκυπτε μία μεγαλύτερη πολυκεντρική μελέτη, που θα μπορούσε να συνεισφέρει τόσο σε εθνικό όσο και σε διεθνές επίπεδο.

6.3.2 Συμπεράσματα

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, που πραγματοποιήθηκε, έγινε φανερό ότι έχουν γίνει ορισμένα βήματα προόδου στη θεραπεία τόσο των σαρκωμάτων οστών, όσο και του ραβδυομυοσαρκώματος. Ωστόσο, η πρόγνωση των ασθενών με ανθεκτική, υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο και στα 3 είδη σαρκωμάτων, αλλά και των ασθενών, κυρίως υψηλού κινδύνου, με ραβδομυοσάρκωμα παραμένει δυσμενής και τα ποσοστά επιβίωσης απογοητευτικά.

Παρά τους σημαντικούς περιορισμούς της μελέτης στην Κλινική Αιματολογίας-Ογκολογίας Παίδων του ΠαΓΝΗ, που δεν μπορούν να αγνοηθούν, με βάση τα αποτελέσματά της διαφαίνεται η ανάγκη να αναγνωρίζονται εξ αρχής οι διαθέσιμοι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου των ασθενών αυτών, να σταδιοποιείται η νόσος, οι ασθενείς να χωρίζονται σε ομάδες κινδύνου, όπου είναι δυνατόν και, κατόπιν, να χορηγείται η κατάλληλη θεραπεία με βάση τα τρέχοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα. Επίσης, αναδεικνύεται, ακόμη και σε αυτό το μικρό δείγμα ασθενών, η πτωχή πρόγνωση των ασθενών με υποτροπιάζουσα και μεταστατική νόσο παρά τις σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους.

Για τους παραπάνω λόγους καθίσταται επιτακτική η ανάγκη να βρεθούν νέα θεραπευτικά σχήματα, νεότερες-στοχευμένες θεραπείες ή συνδυασμοί τους με σκοπό να αυξηθούν τα ποσοστά συνολικής επιβίωσης και επιβίωσης χωρίς συμβάματα των ασθενών αυτών. Συγχρόνως, πρέπει να αναγνωριστούν οι ασθενείς, οι οποίοι είναι χαμηλού κινδύνου και έχουν καλύτερη πρόγνωση προκειμένου να λάβουν λιγότερο εντατικά σχήματα θεραπείας με στόχο να μειωθεί η βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη τοξικότητα από τη θεραπεία.

6.3.3 Χρηματοδότηση, έγκριση επιστημονικού συμβουλίου

Δεν έχω λάβει χρηματοδότηση για την παρούσα ερευνητική εργασία.

Η παρούσα ερευνητική εργασία έλαβε άδεια από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΠαΓΝΗ και την αρμόδια Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας.

7. Βιβλιογραφία

1. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2009;152:3-13. doi: 10.1007/978-1-4419-0284-9_1. PMID: 20213383
2. Ferrari A, Dirksen U, Bielack S. Sarcomas of Soft Tissue and Bone. *Prog Tumor Res*. 2016;43:128-41. doi: 10.1159/000447083. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27595362
3. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82(5):667–674
4. Eaton BR, Schwarz R, Vatner R, Yeh B, Claude L, Indelicato DJ, Laack N. Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 May;68 Suppl 2:e28352. doi: 10.1002/pbc.28352. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32779875
5. Xin S, Wei G. Prognostic factors in osteosarcoma: A study level meta-analysis and systematic review of current practice. *J Bone Oncol*. 2020;21:100281. Published 2020 Feb 21. doi:10.1016/j.jbo.2020.100281
6. Mertens F, Mandahl N, Orndal C, Baldetorp B, Bauer HC, Rydholm A, Wiebe T, Willen H, Akerman M, Heim S, and Mitelman F (1993) Cytogenetic findings in 33 osteosarcomas. *Int J Cancer* 55: 44–50
7. Kansara M, Thomas DM. Molecular pathogenesis of osteosarcoma. *DNA Cell Biol*. 2007;26(1):1-18. doi:10.1089/dna.2006.0505
8. Meazza C, Scanagatta P. Metastatic osteosarcoma: a challenging multidisciplinary treatment. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(5):543-556. doi:10.1586/14737140.2016.1168697
9. Jackson TM, Bittman M, Granowetter L. Pediatric Malignant Bone Tumors: A Review and Update on Current Challenges, and Emerging Drug Targets. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016;46(7):213-228. doi:10.1016/j.cppeds.2016.04.002
10. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, et al. Ewing sarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):5. Published 2018 Jul 5. doi:10.1038/s41572-018-0003-x
11. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):184-192. doi:10.1016/S1470-2045(09)70286-4
12. Williams RF, Fernandez-Pineda I, Gosain A. Pediatric Sarcomas. *Surg Clin North Am*. 2016;96(5):1107-1125. doi:10.1016/j.suc.2016.05.012
13. Ferguson JL, Turner SP. Bone Cancer: Diagnosis and Treatment Principles. *Am Fam Physician*. 2018;98(4):205-213.
14. Amer KM, Thomson JE, Congiusta D, et al. Epidemiology, Incidence, and Survival of Rhabdomyosarcoma Subtypes: SEER and ICES Database Analysis. *J Orthop Res*. 2019;37(10):2226-2230. doi:10.1002/jor.24387
15. Kager L, Tamamyan G, Bielack S. Novel insights and therapeutic interventions for pediatric osteosarcoma. *Future Oncol*. 2017 Feb;13(4):357-368. doi: 10.2217/fon-2016-0261. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27651036.
16. Hattinger CM, Patrizio MP, Magagnoli F, Luppi S, Serra M. An update on emerging drugs in osteosarcoma: towards tailored therapies?. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019;24(3):153-171. doi:10.1080/14728214.2019.1654455
17. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, et al. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial [published correction appears in J Clin Oncol. 2016 Nov 20;34(33):4059]. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2279-2287. doi:10.1200/JCO.2014.60.0734

18. Le Deley MC, Guinebretière JM, Gentet JC, et al. SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. *Eur J Cancer*. 2007;43(4):752-761. doi:10.1016/j.ejca.2006.10.023
19. Piperno-Neumann S, Le Deley MC, Rédini F, et al. Zoledronate in combination with chemotherapy and surgery to treat osteosarcoma (OS2006): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1070-1080. doi:10.1016/S1470-2045(16)30096-1
20. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3641-3648. doi:10.1200/JCO.1998.16.11.3641
21. Mizuno T, Taniguchi T, Ishikawa Y, et al. Pulmonary metastasectomy for osteogenic and soft tissue sarcoma: who really benefits from surgical treatment?. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(4):795-799. doi:10.1093/ejcts/ezs419
22. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg*. 2006;41(1):194-199. doi:10.1016/j.jpedsurg.2005.10.089
23. Liu Y, Huang N, Liao S, et al. Current research progress in targeted anti-angiogenesis therapy for osteosarcoma. *Cell Prolif*. 2021;54(9):e13102. doi:10.1111/cpr.13102
24. Umeda K, Kato I, Saida S, Okamoto T, Adachi S. Pazopanib for second recurrence of osteosarcoma in pediatric patients. *Pediatr Int*. 2017;59(8):937-938. doi:10.1111/ped.13307
25. Davis LE, Bolejack V, Ryan CW, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(16):1424-1431. doi:10.1200/JCO.18.02374
26. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):120-133. doi:10.1016/S1470-2045(18)30742-3
27. Scagliotti GV, Novello S, von Pawel J. The emerging role of MET/HGF inhibitors in oncology. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(7):793-801. doi:10.1016/j.ctrv.2013.02.001
28. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Ann Oncol*. 2012;23(2):508-516. doi:10.1093/annonc/mdr151
29. Raciborska A, Bilska K. Sorafenib in patients with progressed and refractory bone tumors. *Med Oncol*. 2018;35(10):126. Published 2018 Aug 16. doi:10.1007/s12032-018-1180-x
30. Pignochino Y, Dell'Aglio C, Basiricò M, et al. The Combination of Sorafenib and Everolimus Abrogates mTORC1 and mTORC2 upregulation in osteosarcoma preclinical models. *Clin Cancer Res*. 2013;19(8):2117-2131. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2293
31. Xu M, Xu CX, Bi WZ, et al. Effects of endostar combined multidrug chemotherapy in osteosarcoma. *Bone*. 2013;57(1):111-115. doi:10.1016/j.bone.2013.07.035
32. Xu H, Huang Z, Li Y, Zhang Q, Hao L, Niu X. Perioperative rh-endostatin with chemotherapy improves the survival of conventional osteosarcoma

patients: a prospective non-randomized controlled study. *Cancer Biol Med*. 2019;16(1):166-172. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2018.0315
33. Kuo C, Kent PM, Logan AD, et al. Docetaxel, bevacizumab, and gemcitabine for very high risk sarcomas in adolescents and young adults: A single-center experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(4):10.1002/pbc.26265. doi:10.1002/pbc.26265
34. Zheng K, Xu M, Wang L, Yu X. Efficacy and safety of apatinib in advance osteosarcoma with pulmonary metastases: A single-center observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(31):e11734. doi:10.1097/MD.0000000000011734
35. Xie L, Xu J, Sun X, et al. Apatinib for Advanced Osteosarcoma after Failure of Standard Multimodal Therapy: An Open Label Phase II Clinical Trial. *Oncologist*. 2019;24(7):e542-e550. doi:10.1634/theoncologist.2018-0542
36. Sullivan RJ, Infante JR, Janku F, et al. First-in-Class ERK1/2 Inhibitor Ulixertinib (BVD-523) in Patients with MAPK Mutant Advanced Solid Tumors: Results of a Phase I Dose-Escalation and Expansion Study. *Cancer Discov*. 2018;8(2):184-195. doi:10.1158/2159-8290.CD-17-1119
37. DuBois SG, Laetsch TW, Federman N, et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer*. 2018;124(21):4241-4247. doi:10.1002/cncr.31701
38. Laetsch TW, Hawkins DS. Larotrectinib for the treatment of TRK fusion solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019;19(1):1-10. doi:10.1080/14737140.2019.1538796
39. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial [published correction appears in Lancet Oncol. 2017 Dec;18(12):e711] [published correction appears in Lancet Oncol. 2018 Jan;19(1):e8]. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1493-1501. doi:10.1016/S1470-2045(17)30624-1
40. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):633-638. doi:10.1200/JCO.2008.14.0095
41. Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2009;115(22):5339-5348. doi:10.1002/cncr.24566
42. Piperno-Neumann S, Le Deley MC, Rédini F, et al. Zoledronate in combination with chemotherapy and surgery to treat osteosarcoma (OS2006): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1070-1080. doi:10.1016/S1470-2045(16)30096-1
43. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3641-3648. doi:10.1200/JCO.1998.16.11.3641
44. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2011-2018. doi:10.1200/JCO.2003.08.132
45. Mialou V, Philip T, Kalifa C, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer*. 2005;104(5):1100-1109. doi:10.1002/cncr.21263

46. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):776-790. doi:10.1200/JCO.2002.20.3.776
47. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol*. 1990;8(10):1664-1674. doi:10.1200/JCO.1990.8.10.1664
48. Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II. *J Clin Oncol*. 1990;8(9):1514-1524. doi:10.1200/JCO.1990.8.9.1514
49. 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. *N Engl J Med*. 2003;348(8):694-701. doi:10.1056/NEJMoa020890
50. 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(1):22-29. doi:10.1002/pbc.20820
51. Brennan B, Kirton L, Marec-Berard P, Martin -Broto J, Gelderblom H, Gaspar N et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(15_suppl):11500-11500.
52. 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 [published online ahead of print, 2018 Sep 6]. *J Clin Oncol*. 2018;36(31):JCO2018782516. doi:10.1200/JCO.2018.78.2516
53. 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 [published correction appears in J Clin Oncol. 2015 Mar 1;33(7):814. Dosage error in article text]. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4148-4154. doi:10.1200/JCO.2011.41.5703
54. Mascarenhas L, Felgenhauer JL, Bond MC, et al. Pilot Study of Adding Vincristine, Topotecan, and Cyclophosphamide to Interval-Compressed Chemotherapy in Newly Diagnosed Patients With Localized Ewing Sarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(3):493-498. doi:10.1002/pbc.25837
55. Leavey PJ, Laack NN, Krailo MD, et al. Phase III Trial Adding Vincristine-Topotecan-Cyclophosphamide to the Initial Treatment of Patients With Nonmetastatic Ewing Sarcoma: A Children's Oncology Group Report. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4029-4038. doi:10.1200/JCO.21.00358
56. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC, Kovar H, Grimer R, Whelan J, Claude L, Delattre O, Paulussen M, Picci P, Sundby Hall K, van den Berg H, Ladenstein R, Michon J, Hjorth L, Judson I, Luksch R, Bernstein ML, Marec-Bérard P, Brennan B, Craft AW, Womer RB, Juergens H, Oberlin O. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 20;33(27):3036-46. doi: 10.1200/JCO.2014.59.5256. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26304893.
57. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of

the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer*. 2016;61:128-136. doi:10.1016/j.ejca.2016.03.075
58. Bosma SE, Ayu O, Fiocco M, Gelderblom H, Dijkstra PDS. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. *Surg Oncol*. 2018;27(4):603-610. doi:10.1016/j.suronc.2018.07.016
59. Miser JS, Goldsby RE, Chen Z, et al. Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy--a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):894-900. doi:10.1002/pbc.21233
60. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(9):3044-3052. doi:10.1200/JCO.1998.16.9.3044
61. Dirksen U, Brennan B, Le Deley MC, et al. High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3192-3202. doi:10.1200/JCO.19.00915
62. Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol*. 2001;19(11):2812-2820. doi:10.1200/JCO.2001.19.11.2812
63. Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws HJ, et al. High-dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3072-3078. doi:10.1200/JCO.2003.12.039
64. Luksch R, Tienghi A, Hall KS, et al. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation. *Ann Oncol*. 2012;23(11):2970-2976. doi:10.1093/annonc/mds117
65. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, et al. Primary disseminated multifocal Ewing sarcoma: results of the Euro-EWING 99 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3284-3291. doi:10.1200/JCO.2009.22.9864
66. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3997-4002. doi:10.1200/JCO.2006.05.7059
67. Thiel U, Wawer A, Wolf P, et al. No improvement of survival with reduced-versus high-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplants in Ewing tumor patients. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1614-1621. doi:10.1093/annonc/mdq703
68. Yu H, Ge Y, Guo L, Huang L. Potential approaches to the treatment of Ewing's sarcoma. *Oncotarget*. 2017;8(3):5523-5539. doi:10.18632/oncotarget.12566
69. Vornicova O, Bar-Sela G. Investigational therapies for Ewing sarcoma: a search without a clear finding. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(6):679-686. doi:10.1517/13543784.2016.1168398
70. Pappo AS, Patel SR, Crowley J, et al. R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for

Research through Collaboration study. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4541-4547. doi:10.1200/JCO.2010.34.0000
71. Scartozzi M, Bianconi M, Maccaroni E, Giampieri R, Berardi R, Cascinu S. Dalotuzumab, a recombinant humanized mAb targeted against IGFR1 for the treatment of cancer. *Curr Opin Mol Ther*. 2010;12(3):361-371.
72. Houghton PJ, Morton CL, Gorlick R, et al. Initial testing of a monoclonal antibody (IMC-A12) against IGF-1R by the Pediatric Preclinical Testing Program. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(7):921-926. doi:10.1002/pbc.22367
73. Naing A, LoRusso P, Fu S, et al. Insulin growth factor-receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with refractory Ewing's sarcoma family tumors. *Clin Cancer Res*. 2012;18(9):2625-2631. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0061
74. Tap WD, Demetri G, Barnette P, et al. Phase II study of ganitumab, a fully human anti-type-1 insulin-like growth factor receptor antibody, in patients with metastatic Ewing family tumors or desmoplastic small round cell tumors. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1849-1856. doi:10.1200/JCO.2011.37.2359
75. Gartrell J, Rodriguez-Galindo C. Ewing sarcoma: investigational mono- and combination therapies in clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2021;30(6):653-663. doi:10.1080/13543784.2021.1919623
76. Olmos D, Postel-Vinay S, Molife LR, et al. Safety, pharmacokinetics, and preliminary activity of the anti-IGF-1R antibody figitumumab (CP-751,871) in patients with sarcoma and Ewing's sarcoma: a phase 1 expansion cohort study. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):129-135. doi:10.1016/S1470-2045(09)70354-7
77. Juergens H, Daw NC, Geoerger B, et al. Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(34):4534-4540. doi:10.1200/JCO.2010.33.0670
78. González I, Andreu EJ, Panizo A, et al. Imatinib inhibits proliferation of Ewing tumor cells mediated by the stem cell factor/KIT receptor pathway, and sensitizes cells to vincristine and doxorubicin-induced apoptosis. *Clin Cancer Res*. 2004;10(2):751-761. doi:10.1158/1078-0432.ccr-0778-03
79. Chao J, Budd GT, Chu P, et al. Phase II clinical trial of imatinib mesylate in therapy of KIT and/or PDGFRalpha-expressing Ewing sarcoma family of tumors and desmoplastic small round cell tumors. *Anticancer Res*. 2010;30(2):547-552
80. Bond M, Bernstein ML, Pappo A, et al. A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(2):254-258. doi:10.1002/pbc.21132
81. Fox E, Aplenc R, Bagatell R, et al. A phase 1 trial and pharmacokinetic study of cediranib, an orally bioavailable pan-vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in children and adolescents with refractory solid tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5174-5181. doi:10.1200/JCO.2010.30.9674
82. Italiano A, Mir O, Mathoulin-Pelissier S, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(3):446-455. doi:10.1016/S1470-2045(19)30825-3
83. Attia S, Bolejack V, Ganjoo K et al. A phase II trial of regorafenib (REGO) in patients (pts) with advanced Ewing sarcoma and related tumors (EWS) of soft tissue and bone: SARC024 trial results. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15_suppl):11005-11005. doi:10.1200/jco.2017.35.15_suppl.11005

84. Guo W, Tang XD, Tang S, Yang Y. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2006;44(12):805-808.
85. Joo J, Christensen L, Warner K, et al. GLI1 is a central mediator of EWS/FLI1 signaling in Ewing tumors. *PLoS One*. 2009;4(10):e7608. Published 2009 Oct 27. doi:10.1371/journal.pone.0007608
86. Herzog J, von Klot-Heydenfeldt F, Jabar S, et al. Trabectedin Followed by Irinotecan Can Stabilize Disease in Advanced Translocation-Positive Sarcomas with Acceptable Toxicity. *Sarcoma*. 2016;2016:7461783. doi:10.1155/2016/7461783
87. Mita MM, Mita AC, Chu QS, et al. Phase I trial of the novel mammalian target of rapamycin inhibitor deforolimus (AP23573; MK-8669) administered intravenously daily for 5 days every 2 weeks to patients with advanced malignancies. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):361-367. doi:10.1200/JCO.2007.12.0345
88. Chawla SP, Staddon AP, Baker LH, et al. Phase II study of the mammalian target of rapamycin inhibitor ridaforolimus in patients with advanced bone and soft tissue sarcomas [published correction appears in J Clin Oncol. 2017 Aug 10;35(23):2722]. *J Clin Oncol*. 2012;30(1):78-84. doi:10.1200/JCO.2011.35.6329
89. Glade Bender JL, Adamson PC, Reid JM, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):399-405. doi:10.1200/JCO.2007.11.9230
90. Thompson PA, Drissi R, Muscal JA, et al. A phase I trial of imetelstat in children with refractory or recurrent solid tumors: a Children's Oncology Group Phase I Consortium Study (ADVL1112). *Clin Cancer Res*. 2013;19(23):6578-6584. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1117
91. Schafer ES, Rau RE, Berg SL, et al. Phase 1/2 trial of talazoparib in combination with temozolomide in children and adolescents with refractory/recurrent solid tumors including Ewing sarcoma: A Children's Oncology Group Phase 1 Consortium study (ADVL1411). *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(2):e28073. doi:10.1002/pbc.28073
92. Federico SM, Pappo AS, Sahr N, et al. A phase I trial of talazoparib and irinotecan with and without temozolomide in children and young adults with recurrent or refractory solid malignancies. *Eur J Cancer*. 2020;137:204-213. doi:10.1016/j.ejca.2020.06.014
93. Geoerger B, Zwaan CM, Marshall LV, et al. Atezolizumab for children and young adults with previously treated solid tumours, non-Hodgkin lymphoma, and Hodgkin lymphoma (iMATRIX): a multicentre phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(1):134-144. doi:10.1016/S1470-2045(19)30693-X
94. Lerman DM, Monument MJ, McIlvaine 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(5):759-765. doi:10.1002/pbc.25340
95. 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. *Cancer Discov*. 2014;4(11):1342-1353. doi:10.1158/2159-8290.CD-14-0622
96. Liu KX, Lamba N, Hwang WL, Niemierko A, DuBois SG, Haas-Kogan DA. Risk stratification by somatic mutation burden in Ewing sarcoma. *Cancer*. 2019;125(8):1357-1364. doi:10.1002/cncr.31919

97. Gartrell J, Pappo A. Recent advances in understanding and managing pediatric rhabdomyosarcoma. *F1000Res*. 2020;9:F1000 Faculty Rev-685. Published 2020 Jul 8. doi:10.12688/f1000research.22451.1
98. Chen C, Dorado Garcia H, Scheer M, Henssen AG. Current and Future Treatment Strategies for Rhabdomyosarcoma. *Front Oncol*. 2019 Dec 20;9:1458. doi: 10.3389/fonc.2019.01458. PMID: 31921698; PMCID: PMC6933601.
99. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, Breneman J, Qualman SJ, Wiener E, Wharam M, Lobe T, Webber B, Maurer HM, Donaldson SS. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol*. 2001 Jun 15;19(12):3091-102. doi: 10.1200/JCO.2001.19.12.3091. PMID: 11408506.
100. Lawrence W Jr, Anderson JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group. *Cancer*. 1997;80(6):1165-1170.
101. Crist WM, Garnsey L, Beltangady MS, et al. Prognosis in children with rhabdomyosarcoma: a report of the intergroup rhabdomyosarcoma studies I and II. Intergroup Rhabdomyosarcoma Committee. *J Clin Oncol*. 1990;8(3):443-452. doi:10.1200/JCO.1990.8.3.443
102. Walterhouse DO, Pappo AS, Meza JL, et al. Shorter-duration therapy using vincristine, dactinomycin, and lower-dose cyclophosphamide with or without radiotherapy for patients with newly diagnosed low-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group [published correction appears in J Clin Oncol. 2018 May 10;36(14):1459]. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3547-3552. doi:10.1200/JCO.2014.55.6787
103. Ermoian RP, Breneman J, Walterhouse DO, et al. 45 Gy is not sufficient radiotherapy dose for Group III orbital embryonal rhabdomyosarcoma after less than complete response to 12 weeks of ARST0331 chemotherapy: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group [published correction appears in Pediatr Blood Cancer. 2018 Jun;65(6):e27058]. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(9):10.1002/pbc.26540. doi:10.1002/pbc.26540
104. Walterhouse DO, Pappo AS, Meza JL, et al. Reduction of cyclophosphamide dose for patients with subset 2 low-risk rhabdomyosarcoma is associated with an increased risk of recurrence: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2017;123(12):2368-2375. doi:10.1002/cncr.30613
105. van Erp AEM, Versleijen-Jonkers YMH, van der Graaf WTA, Fleuren EDG. Targeted Therapy-based Combination Treatment in Rhabdomyosarcoma. *Mol Cancer Ther*. 2018;17(7):1365-1380. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-1131 treatment of metastatic rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(4):362-369. doi:10.1200/JCO.2006.07.1720
106. Hawkins DS, Chi YY, Anderson JR, et al. Addition of Vincristine and Irinotecan to Vincristine, Dactinomycin, and Cyclophosphamide Does Not Improve Outcome for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2018;36(27):2770-2777. doi:10.1200/JCO.2018.77.9694
107. Casey DL, Chi YY, Donaldson SS, et al. Increased local failure for patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma on ARST0531: A report from the

Children's Oncology Group. *Cancer*. 2019;125(18):3242-3248. doi:10.1002/cncr.32204
108. Bisogno G, Jenney M, Bergeron C, et al. Addition of dose-intensified doxorubicin to standard chemotherapy for rhabdomyosarcoma (EpSSG RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1061-1071. doi:10.1016/S1470-2045(18)30337-1
109. Weigel BJ, Lyden E, Anderson JR, et al. Intensive Multiagent Therapy, Including Dose-Compressed Cycles of Ifosfamide/Etoposide and Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide, Irinotecan, and Radiation, in Patients With High-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2016;34(2):117-122. doi:10.1200/JCO.2015.63.4048
110. Malempati S, Weigel BJ, Chi YY, et al. The addition of cixutumumab or temozolomide to intensive multiagent chemotherapy is feasible but does not improve outcome for patients with metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2019;125(2):290-297. doi:10.1002/cncr.31770
111. Chisholm JC, Merks JHM, Casanova M, et al. Open-label, multicentre, randomised, phase II study of the EpSSG and the ITCC evaluating the addition of bevacizumab to chemotherapy in childhood and adolescent patients with metastatic soft tissue sarcoma (the BERNIE study). *Eur J Cancer*. 2017;83:177-184. doi:10.1016/j.ejca.2017.06.015
112. Vaarwerk B, Mallebranche C, Affinita MC, et al. Is surveillance imaging in pediatric patients treated for localized rhabdomyosarcoma useful? The European experience. *Cancer*. 2020;126(4):823-831. doi:10.1002/cncr.32603
113. Compostella A, Affinita MC, Casanova M, et al. Topotecan/carboplatin regimen for refractory/recurrent rhabdomyosarcoma in children: Report from the AIEOP Soft Tissue Sarcoma Committee. *Tumori*. 2019;105(2):138-143. doi:10.1177/0300891618792479
114. Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, et al. Risk-based treatment for patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2019;125(15):2602-2609. doi:10.1002/cncr.32122
115. Mascarenhas L, Chi YY, Hingorani P, et al. Randomized Phase II Trial of Bevacizumab or Temsirolimus in Combination With Chemotherapy for First Relapse Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2866-2874. doi:10.1200/JCO.19.00576
116. van Gaal JC, Roeffen MH, Flucke UE, et al. Simultaneous targeting of insulin-like growth factor-1 receptor and anaplastic lymphoma kinase in embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma: a rational choice. Eur J Cancer. 2013;49(16):3462-3470. doi:10.1016/j.ejca.2013.06.022
117. Wagner LM, Fouladi M, Ahmed A, et al. Phase II study of cixutumumab in combination with temsirolimus in pediatric patients and young adults with recurrent or refractory sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(3):440-444. doi:10.1002/pbc.25334
118. Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P, et al. Effect of Doxorubicin Plus Olaratumab vs Doxorubicin Plus Placebo on Survival in Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: The ANNOUNCE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(13):1266-1276. doi:10.1001/jama.2020.1707
119. Yechieli RL, Mandeville HC, Hiniker SM, et al. Rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68 Suppl 2:e28254. doi:10.1002/pbc.28254

120. Oberlin O, Rey A, Lyden E, et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol*. 2008;26(14):2384-2389. doi:10.1200/JCO.2007.14.7207
121. Chisholm JC, Marandet J, Rey A, et al. Prognostic factors after relapse in nonmetastatic rhabdomyosarcoma: a nomogram to better define patients who can be salvaged with further therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1319-1325. doi:10.1200/JCO.2010.32.1984
122. Kazuhiro Tanaka, Toshifumi Ozaki, New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 49, Issue 2, February 2019, Pages 103–107, https://doi.org/10.1093/jjco/hyy157
123. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1980;(153):106-120.
124. Microsoft Corporation. (2018). *Microsoft Excel*. Retrieved from https://office.microsoft.com/excel
125. IBM Corp. Released 2017. *IBM SPSS Statistics for Windows*, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.
126. Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(2):83-103. doi:10.3322/caac.21219