



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Clinical features of Ewing and chondrosarcoma

Maldegem, A.M. van

### Citation

Maldegem, A. M. van. (2019, October 30). *Clinical features of Ewing and chondrosarcoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/80000>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/80000>

**Note:** To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/80000> holds various files of this Leiden University dissertation.

**Author:** Maldegem, A.M. van

**Title:** Clinical features of Ewing and chondrosarcoma

**Issue Date:** 2019-10-30

## Nederlandse samenvatting

Ewing-sarcoom en chondrosarcoom zijn twee van de meest voorkomende vormen van primaire kwaadaardige botsarcomen, met osteosarcoom als derde vorm. Het zijn zeldzame vormen van kanker met een incidentie van minder dan duizend nieuw gediagnosticeerde patiënten met een sarcoom in Nederland per jaar. Voor patiënten met chirurgische behandelopties is de diagnose goed. Als ze zich echter presenteren met een gemetastaseerde ziekte of dit ontwikkelen dan is de uitkomst slecht.

Ewing-sarcoom komt vooral voor bij kinderen en jongvolwassenen, met een gemiddelde incidentieleeftijd van 15 jaar. Het wordt gekarakteriseerd door een chromosomale translocatie van het EWSR1-gen op chromosoom 22 en een ETS transcriptie factorgen, waarbij EWSR1-FLI1 het meest voorkomende fusie-eiwit is.

In de laatste decennia is de uitkomst voor patiënten met een Ewing-sarcoom niet significant verbeterd. Het uitvoeren van fase I/II studies is belangrijk voor het uitbreiden van bewijs van principes voor nieuwe behandelopties. Hoofdstuk 2 geeft een overzicht van alle peer-reviewed studies die Ewing-sarcoom patiënten includeerden tussen 1990 en 2010. In deze periode zijn er twee fase I en zes fase II studies gepubliceerd die alleen Ewing-sarcoom patiënten includeerden. Tussen 1990 en 1999 zijn geen studies voor Ewing-sarcoom patiënten gepubliceerd, maar in de daarop volgende jaren wordt een toename van publicaties van eerste fase studies gezien. De resultaten van de studies zijn teleurstellend: van de geïnccludeerde Ewing-sarcoom patiënten had 9,5% een complete remissie, 7,5% een partiële remissie en 3% een stabiele ziekte. In studies waarbij patiënten met alle vormen van sarcomen of solide tumoren zijn geïnccludeerd zijn de resultaten moeilijk te vertalen naar patiënten met een specifieke vorm van kanker.

Voor patiënten met een gemetastaseerd of recidief Ewing-sarcoom zijn dringend nieuwe behandelopties nodig. Twee interessante behandelopties voor mogelijke therapieën zijn de insulín-like groeifactor 1 receptor (IGF-1R) route en de poly ADP ribose polymerase (PARP). De huidige kennis van deze routes is samengevat in hoofdstuk 3. Activatie van de IGF-1R-route zorgt voor stimulatie van celproliferatie, celbeweeglijkheid en remming van apoptose. De IGF-signaleringsroute is betrokken bij kwaadaardige transformatie en ziekteprogressie. Hogere plasmaconcentraties van IGF1 zijn geassocieerd met een verhoogd risico op kanker. Het is interessant dat de piekincidentie van het Ewing-sarcoom is gecorreleerd met een verhoogd niveau van IGF-liganden in de puberteit. Meerdere klinische studies zijn uitgevoerd om de werkzaamheid van IGF-1R-remming in Ewing-sarcoom patiënten te evalueren. De resultaten van deze studies zijn teleurstellend en toekomstige ontwikkeling is gestopt. Mogelijk is de verkeerde patiëntenpopulatie getest.

Een andere optie is om patiënten te behandelen met tweevoudige blokkade van IGF-1R en IR, waarmee mogelijk voorkomen kan worden dat cellen wisselen van IGF-1/IGF-1R naar IGF-2/IR-A signalering. Momenteel wordt een fase II studie met een tweevoudig blokkerend antilichaam uitgevoerd; we wachten gespannen op de resultaten.

PARPs zijn een familie van eiwitten die worden geactiveerd na DNA-schade. Als PARP is geïnactiveerd zijn cellen meer geneigd om in apoptose te gaan na DNA-beschadiging. Bij EWSR1-FLI1 positieve Ewing-sarcoom cellijnen en xenograften is het aangetoond dat deze erg gevoelig zijn voor PARP-1-remming. Sinds deze bevinding in 2012 zijn de resultaten van één klinische studie gepubliceerd. Helaas werd hierbij geen complete of gedeeltelijke reactie gezien. Preklinisch onderzoek suggereert dat betere resultaten kunnen worden verwacht bij combinatiebehandeling, maar dit moet getest worden in klinische studies.

Voor patiënten met een recidief of ongevoelig Ewing-sarcoom worden verschillende palliatieve chemotherapiebehandelschema's gebruikt. Deze patiënten worden in meerdere sarcoombehandelcentra in Europa behandeld met de combinatie van etoposide en carboplatin of etoposide en cisplatin. Er is geen literatuur gepubliceerd over de effecten van deze behandelcombinatie. In hoofdstuk 4 wordt een retrospectieve analyse van de overlevingsdata van deze patiënten beschreven. De gegevens van 107 patiënten werden verzameld: 61 waren behandeld met carboplatin-etoposide en 46 met cisplatin-etoposide. De gemiddelde overleving is 23 maanden voor beide groepen. Het responsepercentage in de carboplatin-etoposide groep was 51%, met een progressievrije overleving van 14,5 maanden. In de cisplatin-etoposide groep was het responsepercentage 29% met een progressievrije overleving van 6,3 maanden. Na vergelijking van de uitkomstgegevens van deze analyse met gepubliceerde gegevens van andere palliatieve behandelregimes kunnen we concluderen dat het een goede aanvullende behandeloptie is voor deze patiëntenpopulatie.

Het is ontdekt dat epigenetische veranderingen een belangrijke rol spelen bij het ontstaan en het verloop van kanker. Genexpressie wordt beïnvloed door deze veranderingen, zonder verandering van de nucleotidesequentie van het DNA. Gentranscriptie wordt gereguleerd door histone acetyltransferases (HATs) en histone deacetylases (HDACs) door modificatie van chromatin, welke een belangrijke rol speelt bij het inpakken van DNA. Op-regulatie van HDAC's is geassocieerd met het supprimeren van tumoronderdrukkende genen en oncogenese. Verschillende preklinische studies suggereren dat remming van HDAC een goede nieuwe behandeloptie is voor een Ewing-sarcoom. Er is bijvoorbeeld gevonden dat de expressie van EWSR1-FLI1 resulteert in een op-regulatie van HDAC en hierdoor een inactiviteit van de p53-route. In hoofdstuk 5 wordt een casus van een patiënt met een gemetastaseerd Ewing-sarcoom die is behandeld met een HDAC-remmer beschreven.

De patiënt had ziekteprogressie voor start van de behandeling en is drie keer per week behandeld met panobinostat mono-therapie. Na 20 dagen behandeling ontwikkelde de patiënt een laag trombocytengetal waarna de behandeling is gewijzigd naar drie keer per week om de week. Tweemaandelijke CT-scans toonden een stabiele ziekte voor de duur van 18 maanden. Klinische studies uitgevoerd voor andere solide tumoren laten zien dat combinatiebehandeling met chemotherapie de uitkomst mogelijk verbetert. Er moeten nieuwe klinische studies voor het zoeken naar synergetische combinaties van panobinostat met chemotherapie worden uitgevoerd.

Chondrosarcoomen zijn een meer heterogene groep van tumoren die de productie van chondroïde matrix gemeen hebben. Het betreft vooral volwassenen van 40 jaar en ouder. Het chondrosarcoom bestaat uit verschillende subtypes waarvan conventioneel de meest voorkomende vorm is een mesenchymaal, gededifferentieerd en heldercellig de meer zeldzame vormen.

Een chondrosarcoom is een erg zeldzame ziekte en als gemetastaseerde of inoperabele ziekte nog ongewoner. Hierdoor is de uitvoering van vroege fase klinische studies voor patiënten gediagnosticeerd met een chondrosarcoom erg moeilijk. Hoofdstuk 6 geeft een overzicht van alle klinische studies en retrospectieve studies gepubliceerd tussen 2000 en 2013. Totaal werden er 31 studies geïdentificeerd waarbij 1 of meer chondrosarcoom patiënten waren geïnccludeerd, 11 fase I, 11 fase II en 8 retrospectieve studies. Er zijn geen fase II studies die chondrosarcoom patiënten hadden geïnccludeerd gepubliceerd. Voor een lange tijd werd er gedacht dat een chondrosarcoom ongevoelig was voor chemotherapie en radiotherapie. Echter, retrospectieve studies laten zien dat dit niet correct is en dat deze patiënten mogelijk een overlevingsvoordeel hebben. Er moeten nieuwe studies worden uitgevoerd voor medicatie met een gegronde biologische rationale.

Voor patiënten met een gevorderd inoperabel chondrosarcoom blijft de verwachte overleving en het voordeel van behandeling op overleving onduidelijk. In hoofdstuk 7 zijn de gegevens van twee grote sarcoomcentra in Europa die deze patiënten behandelen retrospectief verzameld. Alle patiënten gediagnosticeerd met een inoperabel centraal chondrosarcoom in zowel het Rizzoli instituut in Bologna Italië of het Leiden universitair medisch centrum in Leiden Nederland tussen 1-1-1980 en 31-12-2011 zijn geselecteerd. Totaal zijn er 171 patiënten geïnccludeerd in deze studie. De algemene overleving voor alle patiënten was 48% na 1 jaar, 24% na 2 jaar, 12% na 3 jaar, 6% na 4 jaar en 2% na 5 jaar. Patiënten met alleen een lokale inoperabele ziekte hadden een significant betere algemene overleving vergeleken met patiënten met een gemetastaseerde ziekte. De algemene overleving was significant beter voor patiënten die behandeld werden met systemische therapie vergeleken met patiënten die geen behandeling ontvingen. Dit is

in lijn met de veranderende opinie en gepubliceerde preklinische en klinische studies dat chondrosarcoom patiënten voordeel hebben van systemische behandeling.

Vanuit eerdere studies was al duidelijk geworden dat voor patiënten gediagnosticeerd met een chondrosarcoom het histologische subtype een prognostische factor is voor algemene overleving. Echter, alle patiënten worden behandeld met hetzelfde behandelplan. Hoofdstuk 8 geeft een overzicht van patiënten met een inoperabel chondrosarcoom, de verschillende behandelplannen die zijn gebruikt en de uitkomstdata. Retrospectief zijn gegevens verzameld van patiënten behandeld in vier sarcoomcentra tussen 1980 en 2016. De gegevens van 112 patiënten zijn verzameld, 50 (45%) met een conventioneel, 25 (22%) met een mesenchymaal, 34 (30%) met een gedifferentieerd en 3 (3%) met heldercellig chondrosarcoom. Na eerstelijnsbehandeling werd een complete remissie volgens RECIST-criteria gezien. Zeven patiënten hadden een gedeeltelijke remissie; één patiënt gediagnosticeerd met een conventioneel, vier met een mesenchymaal en twee met een gedifferentieerd chondrosarcoom. Al deze patiënten waren behandeld met een op chemotherapie gebaseerd behandelplan. De gemiddelde progressievrije overleving en algemene overleving waren respectievelijk 11 en 87 maanden voor patiënten gediagnosticeerd met een conventioneel chondrosarcoom, 16 en 62 maanden voor een mesenchymaal, 15 en 32 maanden voor een gedifferentieerd en 10 en 16 maanden voor een heldercellig chondrosarcoom. Zoals in eerdere studies hadden de patiënten uit ons cohort met het conventionele of mesenchymale chondrosarcoom subtype een betere overleving dan patiënten met een gedifferentieerd chondrosarcoom. Hetzelfde behandelregime geeft verschillende uitkomsten voor de vier subtypes, wat er op wijst dat ze niet gezien moeten worden als dezelfde ziekte en niet op dezelfde manier moeten worden behandeld.