



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Individual clinical advanced decision-making and risk evaluation for Ewing sarcoma

Bosma, S.E.

Citation

Bosma, S. E. (2020, March 26). *Individual clinical advanced decision-making and risk evaluation for Ewing sarcoma*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/116770>

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/1887/116770>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/116770> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bosma, S.E.

Title: Individual clinical advanced decision-making and risk evaluation for Ewing sacoma

Issue Date: 2020-03-26



CHAPTER 10

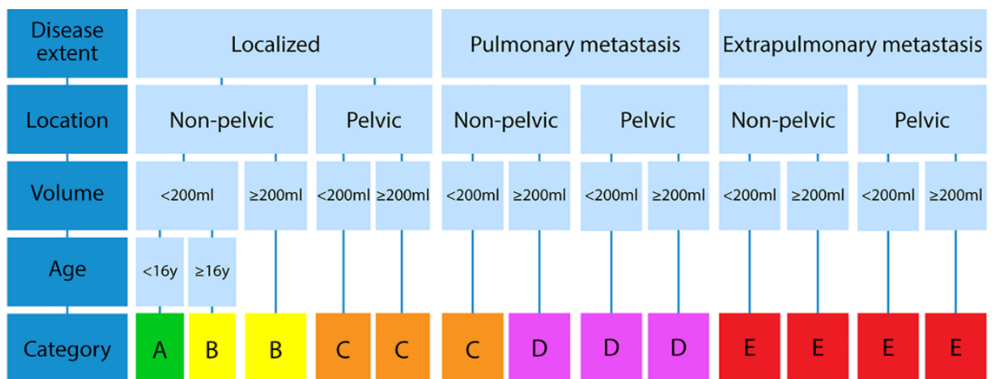
Nederlandse samenvatting

Een van de belangrijkste vragen bij de behandeling van Ewing sarcoom is het identificeren van laag risico patiënten die minder intensief behandeld kunnen worden, zodat toxiciteit en het optreden van bijwerkingen op de lange termijn beperkt kunnen worden met behoud van een hoog genezingspercentage. Daarnaast is het belangrijk om patiënten te identificeren waarbij behandeling maar weinig effect zal hebben en om hoog risico patiënten te identificeren waarbij een intensievere behandeling nodig is om de genezingskans te vergroten. Selectie van risicogroepen en daarop aangepaste behandeling maakt vroegtijdige besluitvorming mogelijk, helpt toekomstige resultaten te verbeteren en helpt bij het ontwikkelen van klinische studies. De behandeling van Ewing sarcoom is multimodaal en chirurgische verwijdering, indien mogelijk, is cruciaal voor genezing. Nauwkeurige detectie en lokalisatie van tumorgrenzen is echter een uitdaging, vooral op anatomische complexe locaties zoals het bekken. Inadequate chirurgische marges leiden tot een hoger kans op een lokaal recidief, wat op zijn beurt grote gevolgen heeft voor de oncologische uitkomst. De ontwikkelingen in intra-operatieve beeldvorming, zoals CT-geleide navigatiesystemen en nabij-infrarood (NIR) fluorescentie geleide chirurgie (FGS) maken een nauwkeurige bepaling en lokalisatie van chirurgische marges mogelijk. Ze vertegenwoordigen een geheel nieuw gebied van precisiegeneeskunde en bieden nieuwe behandelingsopties voor patiënten, waardoor de functionele uitkomst en de kwaliteit van leven kunnen worden vergroot. Dit proefschrift beschrijft individuele klinisch geavanceerde en responsadaptieve behandelingsstrategieën voor Ewing sarcoom. De eerste hoofdstukken van dit proefschrift beschrijven de ontwikkeling van twee predictiemodellen voor Ewing sarcoom. De hoofdstukken in deel twee zijn gericht op ontwikkelingen in pre- en intra-operatieve beeldvorming.

In de afgelopen decennia zijn er vele prognostische factoren voor Ewing sarcoom geïdentificeerd. De meest relevante zijn gebruikt om een behandeling op maat te bieden en voor het ontwerpen van klinische studies. Cohorten bevatten vaak meer variabelen dan redelijkerwijs gebruikt kunnen worden voor een voorspelling van de genezingskans. Het is daarom ook belangrijk de meest voorspellende en sensitieve prognostische factoren te selecteren. De systematische review in **hoofdstuk 2** over de huidige prognostische factoren voor algehele overleving en *event*-vrije overleving in Ewing sarcoom laat zien dat de aanwezigheid van metastasen bij de diagnose, de grootte van de tumor (volume ≥ 200 ml of grootste diameter ≥ 8 cm), primaire tumoren in het axiale skelet, vooral het bekken, en een histologische respons van minder dan 100% sterk worden geassocieerd met een slechtere overleving. Deze factoren moeten daarom als risicofactoren worden meegenomen bij de ontwikkeling van predictiemodellen voor overleving van Ewing sarcoom. Inzicht in het effect van chirurgische marges en lokale behandelingsmodaliteit vereist nader onderzoek. Chirurgische marges lijken alleen geassocieerd te zijn met event-vrije overleving, hun associatie met algehele overleving moet verder worden onderzocht.

Heterogeniteit tussen centra bij het definiëren en evalueren van chirurgische marges en het gebruik van postoperatieve radiotherapie in geval van inadequate marges kan een rol spelen bij deze enigszins inconsistente resultaten. De relatie tussen lokale behandelingsmodaliteit en overleving werd geëvalueerd door meerdere studies die inconsistente resultaten laten zien. De beschikbare resultaten zijn gebaseerd op retrospectieve, niet-gerandomiseerde studies. Veel van deze onderzoeken worden beïnvloed door een selectiebias, waarbij radiotherapie alleen wordt geïndiceerd bij specifieke groepen patiënten, bijvoorbeeld patiënten met minder gunstige prognostische factoren. Om het effect van lokale behandeling op de overleving te beoordelen, zijn gerandomiseerde studies, gericht op het vergelijken van chirurgie, radiotherapie en een combinatie van beide, of prospectieve studies noodzakelijk.

Een optimale balans tussen voorspellend vermogen en eenvoud is de sleutel tot een goed predictiemodel. In **hoofdstuk 3** hebben we aan de hand van een cohort met 1314 Ewing sarcoom patiënten een eenvoudig te gebruiken klinisch rekenhulpmiddel (*tool*) ontwikkeld en gevalideerd voor het voorspellen van de overleving vanaf het moment van diagnose. Daarnaast laat het model ook zien hoe de overleving verandert gedurende de behandeling naarmate meer informatie beschikbaar komt. Onafhankelijke prognostische factoren op het moment van diagnose zijn de leeftijd van de patiënt, het tumorvolume, de locatie van de primaire tumor en de aanwezigheid van metastasen. Op basis van deze factoren zijn 5 risicocategorieën (A tot E) geïdentificeerd met een 5-jaaars overleving (95% betrouwbaarheidsinterval) van 88% (86-94), 69% (64-74), 57% (50-64), 51% (42-60) en 28% (22-34) respectievelijk. Figuur 1 toont een stroomdiagram dat gebruikt kan worden om patiënten gemakkelijk in te delen in risicocategorie A tot en met E.



Figuur 1 - Stroomdiagram om patiënten op het moment van diagnose gemakkelijk te stratificeren naar risicocategorie A tot E.

De C-index van het predictiemodel, een maat voor het discriminerende vermogen, is 0.70, wat duidt op een goed discriminerend vermogen van het model. Vervolgens hebben we de associaties tussen prognostische factoren op het moment van de

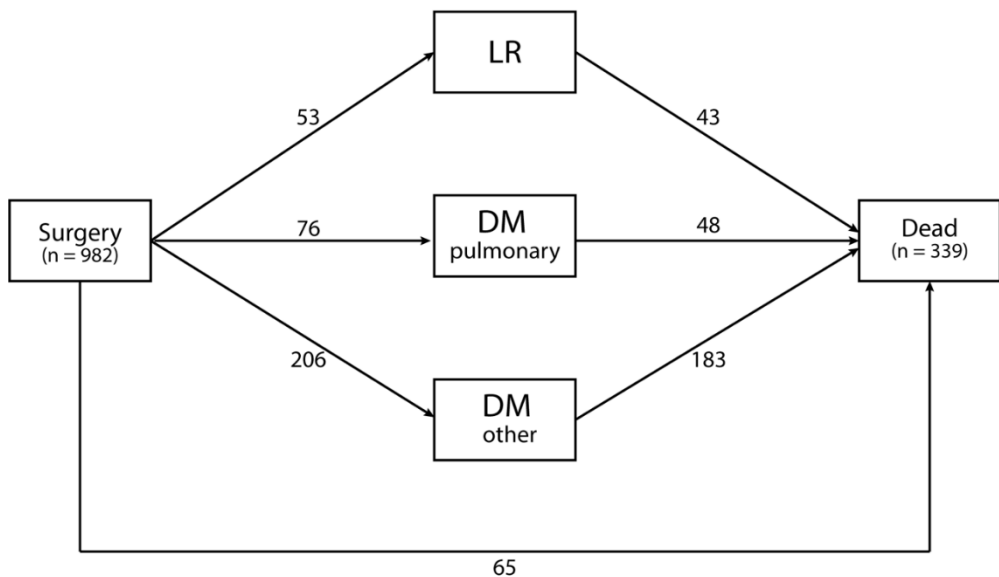
operatie en overleving onderzocht. De onafhankelijke prognostische factoren op het moment van operatie zijn: de leeftijd van de patiënt, het tumorvolume, de aanwezigheid van metastasen en de histologische respons. Vervolgens hebben we een *Cox proportional hazards* model met de variabelen histologische respons en risicocategorie vanaf het moment van operatie gemaakt. Figuur 2 laat een stroomdiagram zien waarmee patiënten op het moment van operatie gestratificeerd kunnen worden op basis van het Cox model. In de categorieën A en B steeg de 5-jaars overleving tot respectievelijk 92% (87-97) en 79% (71-87) voor 100% necrose en daalde deze tot 76% (67-85) en 62% (55-69) voor <100% necrose. In de categorieën C tot E steeg de 5-jaars overleving tot 65% (55-75), 65% (52-78) en 52% (38-66) respectievelijk voor $\geq 90\%$ necrose en daalde deze tot 38% (22-54), 11% (0-26) en 7% (0-19) respectievelijk voor <90% necrose.

Category	A		B		C		D		E	
5 year OS (95%CI)	85% (80-90)		71% (66-76)		59% (50-68)		52% (40-64)		44% (28-56)	
Histological response (%)	100	<100	100	<100	≥ 90	<90	≥ 90	<90	≥ 90	<90
5 year OS (95%CI)	92% (87-97)	76% (67-85)	79% (71-87)	62% (55-69)	65% (55-75)	38% (22-54)	65% (52-78)	11% (0-26)	52% (38-66)	7% (0-19)

Figuur 2 - Stroomdiagram voor stratificatie van Ewing sarcoom patiënten ten tijde van de operatie met behulp van de Kaplan Meier-methode.

Het door ons ontwikkelde model is gebaseerd op een groot cohort van 1314 Ewing sarcoom patiënten met uniformiteit in diagnostiek en behandeling en beschikbaarheid van alle relevante prognostische factoren. De ontwikkelde stroomdiagrammen zijn eenvoudig te gebruiken en gebaseerd op toegankelijke variabelen. Bovendien geven de 13 ontwikkelde prognostische groepen een gedetailleerd inzicht in de verwachte overleving en kunnen ze helpen bij het verfijnen van de individuele behandeling. Het relatief eenvoudige en klinisch gemakkelijk te gebruiken karakter van het model draagt sterk bij aan de bruikbaarheid. Bovendien biedt het model nieuwe inzichten in hoe overleving verandert tijdens de behandeling. De informatie verkregen na de operatie levert informatie voor een tweede belangrijk moment van multidisciplinaire besluitvorming op. Na operatie is de histologische respons een sterke additionele prognostische factor voor overleving in elke risicocategorie.

Het optreden van een lokaal recidief en metastase op afstand en een slechte overleving bij patiënten met metastatische ziekte vormen een grote zorg bij de behandeling van Ewing sarcoom. De associaties tussen de lokale behandelingsmodaliteit, het optreden van een lokaal recidief, metastase op afstand en overlijden zijn nog niet duidelijk vastgesteld. In **hoofdstuk 4** hebben we een diepgaande analyse van de evolutie van de ziekte uitgevoerd door middel van de ontwikkeling van een *multistate* model. Multistate modellen bestuderen de evolutie van de ziekte en includeren daarbij het optreden van intermediaire gebeurtenissen die zich voordoen na chirurgie, zoals een lokaal recidief en metastase op afstand, . Dit geeft nuttige inzichten in hun relatie met het eindpuntoverlijden. De ziekte-evolutie is retrospectief geanalyseerd in een cohort van 982 patiënten met Ewing-sarcoom die een operatie hebben ondergaan na chemotherapie. Een multistate model (Figuur 3) met start situatie chirurgie, intermediaire gebeurtenissen zoals [lokaal recidief (LR), pulmonale metastase (DMpulm), andere metastasen (met of zonder lokaal recidief) DM ± LR (DMother)] en de uiteindelijke gebeurtenis overlijden is ontwikkeld.



Figuur 3 - Multistate model voor Ewing sarcoom

Het effect van diverse risicofactoren op intermediaire gebeurtenissen wordt bepaald met behulp van Cox-modellen. Marginale of intralesionale chirurgische marges zijn een belangrijke risicofactor voor de transitie van chirurgie naar LR en wanneer een patiënt een LR ontwikkelt is de kans op overlijden hoger in het geval van een vroeg LR (binnen 0-24 maanden). De tijd tot recidief kan in deze situaties als het meest relevant worden beschouwd. De histologische respons is een sterke prognostische factor voor de transitie van chirurgie naar metastase op afstand en overlijden.

Wanneer een patiënt nieuwe metastase op afstand ontwikkelt (pulmonaal, bot, anders of gecombineerd), verliest de histologische respons zijn relevantie als risicofactor, aangezien het optreden van metastase op afstand *an sich* de overleving sterker beïnvloedt. Een primaire tumor gelokaliseerd in het bekken is een belangrijke risicofactor voor de transitie van operatie naar LR. Eerdere longmetastase zijn een risicofactor voor de overgang naar nieuwe longmetastasen, echter zodra een patiënt nieuwe longmetastasen ontwikkelt, is de aanwezigheid van (een) eerdere longmetastase(n) niet langer een prognostische overlevingsfactor. Eerdere long- of bot / andere metastasen zijn een risicofactor voor de transitie naar nieuwe bot / andere metastase met of zonder LR. Bij het bereiken van de DMother-toestand blijven alleen eerdere bot / andere metastasen van prognostische waarde voor overleving. Met deze studie hebben we de kennis uitgebreid over het effect van prognostische factoren voor intermediaire gebeurtenissen en de uiteindelijke kans op overlijden bij een Ewing sarcoom. We hebben aangetoond dat prognostische factoren verschillende effecten hebben op verschillende transitieën en dat de impact op de volgende transitie afhangt van de situatie waarin een patiënt verkeert. Naast de eerdere gebeurtenissen is ook het tijdslelement van het groot belang voor de besluitvorming. Het optreden van een lokaal recidief binnen 2 jaar of van metastase op afstand met of zonder daaropvolgende lokaal recidief heeft een significant effect op de overlevingskansen, en ondanks onze inspanningen als artsen stierven bijna alle patiënten in deze situatie aan progressieve ziekte. De balans tussen de toxiciteit van intensieve behandelingen en de kwaliteit van leven tijdens de resterende levensduur van deze patiënten dient daarom zorgvuldig overwogen te worden. Radiotherapie lijkt beschermend voor LR vooral in het bekken / axiaal skelet.

Het aantal patiënten dat behandeld moet worden met chirurgie en radiotherapie (NNT) om een enkele LR te voorkomen, is 72 voor alle tumorlocalities samen. Daarentegen is de NNT voor extremiteitstumoren 80 en de NNT voor bekkentumoren 10. Dit brengt de vraag met zich mee wat de waarde is van radiotherapie bij patiënten met een extremiteit Ewing sarcoom: een individuele patiënt met een extremiteit Ewing sarcoom zou kunnen profiteren echter zijn er slechts weinigen die deze potentieel toxische behandeling echt nodig hebben, vooral kijkende naar het opgroeiende kind. Radiotherapie wordt geassocieerd met een aanzienlijk risico op secundaire radiotherapie-geïnduceerde maligniteiten, groeiverstoring en postoperatieve complicaties van chirurgische reconstructies. Indicaties voor radiotherapie moeten verder worden onderzocht, bij voorkeur in een prospectieve gerandomiseerde setting.

Het tweede deel van dit proefschrift richt zich op pre-operatieve en intra-operatieve beeldvormingstechnieken. In **hoofdstuk 5** vergelijken we retrospectief de diagnostische accuratesse van 18F-FDG PET-CT in vergelijking met met MRI voor detectie van skeletmetastasen in bij de patiënt met een Ewing sarcoom.

Nauwkeurige detectie en lokalisatie van alle metastasen in Ewing sarcoom is erg belangrijk, omdat indien al deze locaties behandeld worden curatie soms mogelijk is. Om het niveau van discrepantie tussen MRI en 18F-FDG PET-CT te bepalen bij de detectie van skeletmetastasen, hebben we 20 patiënten geïnccludeerd die gediagnosticeerd zijn met Ewing sarcoom tussen 2000 en 2017 en waarbij een 18F-FDG PET-CT en MRI verricht zijn binnen een bereik van 4 weken. In totaal werden 112 botlaesies gezien bij 13 patiënten, 107 maligne en vijf benigne. Bij zeven patiënten waren geen metastasen zichtbaar op 18F-FDG PET-CT en/of MRI. Eenenvertig skeletmetastasen (39%) gedetecteerd met MRI toonden geen verhoogde 18F-FDG-opname op PET-CT (fout-negatief). Botlaesies waren vaker fout-negatief op 18F-FDG PET-CT als hematopoietische beenmergactiviteit aanwezig was tijdens of na (neo)-adjuvante behandeling of wanneer de laesie kleiner was dan 10 mm. We toonden aan dat voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van 18F-FDG PET-CT voor het diagnosticeren van skeletmetastasen van het Ewing sarcoom. Slecht contrast tussen metastasen en actief hematopoietisch beenmerg, chemotherapeutische behandeling en / of kleine omvang vermindert de diagnostische opbrengst van 18F-FDG PET-CT aanzienlijk, maar niet van MRI.

Intra-operatief onderscheid tussen gezond en tumorweefsel is van groot belang maar tegelijkertijd een uitdaging, vooral na chemotherapie en op complexe anatomische locaties. Intraoperatieve navigatietechnieken zijn ontwikkeld om de chirurgische nauwkeurigheid met betrekking tot de chirurgische marges tijdens de operatie te verbeteren, waardoor minder complicaties ontstaan en toch de overlevingskansen behouden blijven. Ongeveer 25% van de Ewing sarcomen ontstaat in het bekken. Resecties in het bekken en sacrum zijn uitdagend vanwege de anatomische en chirurgische complexiteit. Computer geassisteerde chirurgie kan helpen bij het verhogen van de chirurgische nauwkeurigheid. In **hoofdstuk 6** hebben we de chirurgische marges van genavigeerde bekken- en sacrale primaire botsarcoom resecties vergeleken met niet-genavigeerde resecties. Zesendertig patiënten met bekken- of sacrale sarcomen behandeld met intraoperatieve navigatie werden retrospectief vergeleken met een historisch cohort van 34 patiënten die resectie ondergingen zonder navigatie. Adequate botmarges worden vaker gevonden bij patiënten in de genavigeerde groep dan in de niet-navigatiegroep (29 van 36 patiënten (81%) versus 17 van 34 (50%); odds ratio, 4,14 (95% betrouwbaarheidsinterval, 1,43-12,01); $p = 0.007$). Er werd geen verschil gevonden met betrekking tot de weke delen marges tussen de navigatie- en niet-navigatiegroep. Intraoperatieve navigatietechnieken verbeteren ons vermogen om negatieve botmarges te bereiken tijdens resecties bij patiënten met bekken- en sacrale primaire botsarcomen. Het verkrijgen van adequate weke delen marges blijft een uitdaging, en deze marges lijken niet te verbeteren door gebruik van navigatie. Nabij infrarood (NIR) fluorescentie geleide chirurgie (FGS) kan de oplossing zijn om de marges van weke delen te verbeteren. NIR FGS draagt bij aan het visualiseren

van tumorgrenzen intra-operatief, waardoor de kans op volledige resectie en daarmee dus de overleving wordt vergroot. Het maakt gebruik van membraanreceptoren die tot overexpressie worden gebracht op tumor of tumor-geassocieerde cellen om tumoren te visualiseren. Bij het definiëren van een potentiële membraanreceptor voor zijn de volgende kenmerken van belang: extracellulaire lokalisatie, het expressiepatroon, ratio tussen expressie in de tumor en het gezonde weefsel, het percentage positieve tumoren en succesvol gebruik van de receptor in *in vivo* studies. **Hoofdstuk 7** geeft een overzicht van mogelijke tumorspecifieke receptoren in Ewing sarcoom geschikt voor NIR FGS. In Ewing sarcoom is er een groot aantal tumorspecifieke receptoren met een overexpressie. Met het gebruik van een scoresysteem hebben we CD99, LINGO-1, C-kit, NOTCH-receptor, CXCR4, NPY-receptor Y1, Claudin-1 en Occludin geïdentificeerd als de meest interessante Ewing sarcoom specifieke receptoren geschikt voor gebruik bij NIR-fluorescentie geleide chirurgie. Verder immunohistochemisch en cellijn-gebaseerd onderzoek van deze potentiële receptoren is nodig om de meest optimale kandidaat te selecteren. Met deze studie hebben we de eerste stappen gezet om deze veelbelovende techniek te introduceren voor het optimaliseren van orthopedische oncologie .

