

Jukka Kanerva, Hannu Aro ja Rita Janes

Mitä uutta Ewingin sarkooman hoidossa?

Ewingin sarkooma on pääasiassa luustossa esiintyvä lasten ja nuorten aikuisten harvinainen pahanlaatuinen kasvain. Paikallisen taudin yhteydessä viiden vuoden elossaolo-osuus ilman paikallista uusiutumaa tai metastasointia on noin 75 %. Etäpesäkkeitä todetaan diagnoosivaiheessa 25 %:lla potilaista, ja heidän ennusteensa on huono. Paikallisen taudin hoidossa konventionaalisen solunsalpaajahoidon intensiivisyyttä lisäämällä ennustetta on saatu parannettua. Kantasolutuen turvin toteutettu intensiivihoido näyttää hyödyttävän potilaita, joiden vaste konventionaaliseen hoitoon on ollut huono. Kohdenetut lääkehoidot eivät vielä ole rutiinimaisia Ewingin sarkooman hoidossa. Kasvaimen resektio puhtain marginaalein on kirurgisen hoidon kulmakivi. On syytä välttää leesionsisäistä resektiota ja huolehtia paikalliskontrollista sädehoidolla, mikäli radikaali resektio ei ole mahdollinen. Protonihoitoa tulee harkita lantion, vartalon sekä pään ja kaulan kasvainten yhteydessä haittojen vähentämiseksi. Kasvain-DNA:n määrän mittaaminen verestä auttaa ennusteen arvioinnissa, mutta menetelmä ei ole vielä rutiinikäytössä Suomessa.

Ewingin sarkooma on harvinainen (ilmaantuvuus 3/1 000 000), lähinnä lasten ja nuorten aikuisten sekä ensisijaisesti luuston (85 %) pahanlaatuinen kasvain. Pehmytkudoksissa sitä esiintyy erityisesti aikuisilla. Ilmaantuvuus on suurimmillaan 10–20 vuoden iässä. Hoidossa yhdistetään aina systeeminen solunsalpaajahoido paikallishoittoon, siis kirurgiaan, sädehoitoon tai niiden yhdistelmään (1). Aikakauskirjassa on vuonna 2018 julkaistu kattava katsaus Ewingin sarkooman diagnostiikasta ja hoidosta (2). Siksi keskitymme tässä katsauksessa uusimpiin tutkimustuloksiin ja avoimiin kysymyksiin.

Solunsalpaajahoido – tiheimmin ja suurempina annoksina?

Uusien tehokkaiden lääkevaihtoehtojen puuttuessa tutkimusryhmät ovat kartoittaneet keinoja saada käytössä olevien solunsalpaajien avulla paras mahdollinen hoitotulos, mitä taudin harvinaisuus hankaloittaa. Kahdesta tutkimuksesta toisessa selvitettiin solunsalpaajien tiheämpää antamista (annosintensiteetti) ja

toisessa annoksen suurentamista määrään, joka edellyttää kantasolusiirtotukea (intensiivihoido, annoseskalaatio) (TAULUKKO 1) (3,4).

Annosten tihentäminen. Lääkeannosten antamisvälin tihentäminen hyödytti paikallista Ewingin sarkoomaa sairastavia alle 50-vuotiaita potilaita, joiden standardihoito oli 14 kierrosta vuoroittoa 21 vrk:n välein (vuorotellen vinkristiinini, doksorubisiinini ja syklofosfamidini yhdistelmää sekä ifosfamidini ja etoposidini yhdistelmää) (3). Tätä hoitoa verrattiin kahden viikon välein annettavaan vastaavaan hoitoon. Hoitointensiteetti säilytettiin käyttämällä valkosolukasvutekijä filgrastiimia. Hoitoja annettiin 14 ja paikallishoido aloitettiin viikolla 13. Yhteensä 587 potilaasta 568 satunnaistettiin, siis 284 kumpaankin ryhmään. Viiden vuoden kuluttua potilaiden tauditon elossaolo-osuus oli 14 vrk:n hoitoryhmässä 73 % ja 21 vrk:n hoitoryhmässä 65 % ($p = 0,048$). Ero on tilastollisesti merkitsevä. Toksisuudessa ei ilmennyt eroja. Ennustetta huononsivat kasvaimen sijainti lantiossa ja yli 17 vuoden ikä.

Miksi annosvälin tihentäminen tehosi? Kaikkien lääkitysten intensiivisyys lisääntyi.

Lisäksi jos kasvain oli resistentti jommallekummalle hoidoista, sai potilas tehoavaa hoitoa nopeutetulla aikataululla. Hoito-ohjelmissä, joissa eri lääkeyhdistelmät annetaan sykleissä, kuten Skandinavian ja Italian sarkoomaryhmien hoito-ohjelmissä SSG/ISG III ja IV, jatkohoidon suunnittelua vaikeuttaa tehon puuttuessa se, ettei tiedetä mitkä, mahdollisesti jopa kaikki, lääkkeet tulee vaihtaa.

Auttaako alkyloivien solunsalpaajien annosten suurentaminen (annoseskalaatio) kantasolusiirtotuen vaatimiin annoksiin? Aiemmin testattu annosintensiteetin lisääminen suurentamalla induktiohoitosyklien alkyloivien aineiden annosta ei parantanut hoitutulosta (5). Viime vuonna julkaistiin tulokset, jotka oli kerätty Euro-E.W.I.N.G.99- ja Ewing-2008-tutkimuksissa hoidetuista potilaista (4).

Induktiohoitona annettiin kuusi VIDE-hoitoa (vinkristiinini, ifosfamidin, doksorubisiinini ja etoposidin yhdistelmä). Suuriannoksiseen konsolidaatio- eli vakautushoitoon (busulfaanin ja melfalaanin yhdistelmä) tai kuuteen VAI-hoitoon (vinkristiinini, aktinomysiiniin ja ifosfamidin yhdistelmä) satunnaistettiin vuosina 2000–2015 suuren riskin paikallista sarkoomaa sairastavat alle 50-vuotiaat potilaat. Nämä olivat potilaita, joiden solunsalpaajahoitovaste oli induktiohoidon jälkeen huono (vähintään 10 % elävää kasvainsolukkoa, 80 % suuren riskin potilaista), sekä riskipotilaita, joiden solunsalpaajavastetta ei voitu histologisesti arvioida (diagnoosivaiheessa kookas vähintään 200 ml:n leikkaamaton, primaaristi leikattu tai vasta sädehoidon jälkeen leikattu kasvain).

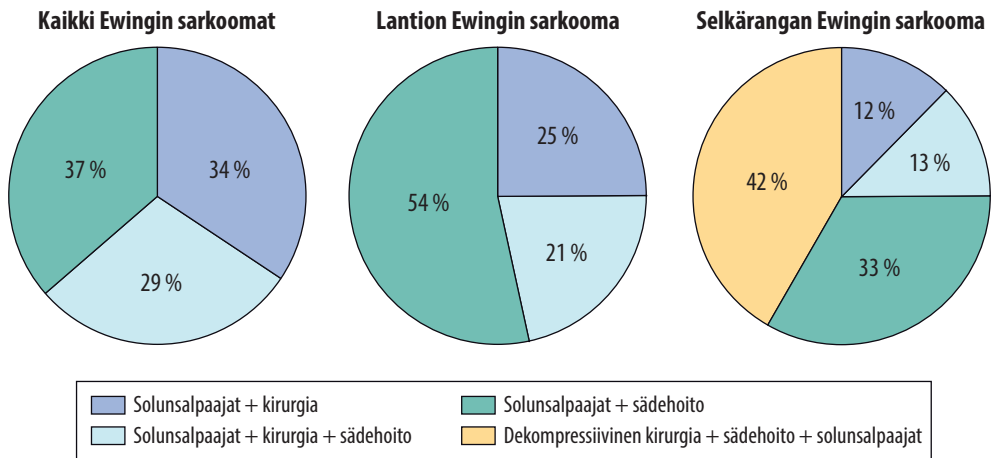
Potilaita kertyi tutkimukseen odotettua hi-

TAULUKKO 1. Annosten tihentämisen ja suurentamisen vaikutusta selvittäneet tutkimukset (3,5).

Tutkimus (viite)	Tutkimuskysymys	Potilasryhmä	Vertailut hoidot	Elossaolo-osuus ¹	Merkittisyys	Kommentit
AEWS0031 (3)	Kohentaako tiiviissä aikataulussa annettu solunsalpaajahoidon ennustetta?	Paikallista Ewingin sarkoomaa sairastavat	VCD + IE kolmen viikon välein x 14 VCD + IE kahden viikon välein x 14	65 % (viiden vuoden kuluttua) 73 % (viiden vuoden kuluttua)	p = 0,048	Tiiviimmässä aikataulussa annettu hoito paransi ennustetta mutta ei lisännyt hoidon haittoja
Euro-E.W.I.N.G.99 ja Ewing-2008 (4)	Kohentaako suuriannoksinen alkyloiva solunsalpaajahoidon ennustetta?	Suuren riskin paikallista Ewingin sarkoomaa paikallishoidon jälkeen sairastavat (huono histologinen hoitovaste solunsalpaajahoidon tai > 200 ml:n kasvain, jonka solunsalpaajavastetta ei voitu arvioida)	VAI x 6 Busulfaanin ja melfalaanin yhdistelmä + autologinen kantasolusiirto	47 % (kahdeksan vuoden kuluttua) 61 % (kahdeksan vuoden kuluttua)	38–57 % (95 %:n luottamusväli) 51–70 % (95 %:n luottamusväli)	Intensiivihoidon paransi ennustetta mutta lisäsi hoidon haittoja

¹Ei paikallista uusiutumista tai metastastointia

IE = ifosfamidin ja etoposidin yhdistelmä; VAI = vinkristiinini, daktinomysiiniin ja ifosfamidin yhdistelmä; VCD = vinkristiinini, syklofosfamidin ja doksorubisiinini yhdistelmä



KUVA. Hoitomuotojen jakautuminen kaikissa Ewingin sarkoomissa (9), lantion Ewingin sarkoomissa (8) ja selkärangan Ewingin sarkoomissa (10).

taammin, ja aineisto analysoitiin, kun 240 potilaasta 118 oli VAI- ja 122 intensiiviryhmässä. Vajaan kahdeksan vuoden seurannan jälkeen kolmen ja kahdeksan vuoden elossaolo-osuudet ilman paikallista uusiutumista tai metasta-sointia olivat intensiivihoidon eduksi 69 % vs 57 % ja 61 % vs 47 %. Trendi intensiivihoidon hyödyistä näkyi kokonaiselossaolo-osuuksissa, jotka olivat kolmen ja kahdeksan vuoden kuluttua 78 % vs 72 % ja 65 % vs 56 %.

Yli 25-vuotiaat ja ne potilaat, joiden solunsalpaajahoitovaste oli erityisen huono eli joilla oli elävää solukkoa jäljellä vähintään 30 %, hyötyivät intensiivihoidosta mahdollisesti vähiten. Intensiivihoido oli odotetusti selvästi toksisempi verrattuna VAI-hoitoihin.

Löydöksen tulkinta ei ole yksiselitteinen – rajapintaisten erojen merkitsevyys saattaisi lisääntyä potilasmäärän lisääntyessä, muttei ole realistista odottaa, että tätä kysymyksenasettelua voitaisiin selvittää lisää suuremmalla potilasjoukolla.

Kirurginen hoito

Radikaalikirurgiasta on tullut solunsalpaajahoidon rinnalle Ewingin sarkooman hoidon kulmakivi (6). Radikaalia en bloc -resektiota suositellaan aina, jos Ewingin sarkooma on leikkausta edeltävän solunsalpaajahoidon jäl-

keen poistettavissa laajalla tai riittävällä terveen kudoksen marginaalilla (7). Noin kaksi kolmasosaa Ewingin sarkoomista soveltuu kirurgiseen hoitoon, lantiossa ja selkärangassa sijaitsevat muita harvemmin (KUVA) (8–10). Onnistunut leikkaus pienentää Ewingin sarkooman paikallisen uusiutumisen riskiä tehokkaammin kuin sädehoito (7). Tämä vaikuttavuus on elintärkeä. Ewingin sarkooman paikallinen uusiutuminen on yhtä vahva uloonjäämistä huonontava tekijä kuin hoidon aloitusvaiheessa todetut etäpesäkkeet (8). Elinajan odote 3–5 vuoden kuluessa on huono, jos Ewingin sarkooma uusiutuu paikallisesti (11,12).

Leikkaushoidon lähtökohta on, että leikkauspreparaatin mikroskooppisessa tutkimuksessa resektiolinjat ovat puhtaat. Terveen kudoksen marginaalille ei ole yksiselitteistä raja-arvoa. Tavanomaiseen lantion sarkoomien leikkaustekniikkaan liittyy huomattava riski marginaalin jäämisestä riittämättömäksi (13). Resektiolinjojen suunnittelussa on käytetty ennen hoidon aloittamista otettuja magneettikuvia. Tuore tutkimus kuitenkin viittaa siihen, että esiliitännäiskemoterapian jälkeinen magneettikuvaus mahdollistaa tarkemman poistomarginaalien määrittämisen ainakin raajojen Ewingin sarkooman osalta (14). Tietokoneavusteinen navigaatiokirurgia näyttää edistävän lantiosarkoomien puhtaiden resektiolinjojen saavutta-

TAULUKKO 2. Uusiutuneen tai hoitoresistentin Ewingin sarkoomaan mahdollisia kohdennettuja lääkkeitä.

Lääke	Vaikutusmekanismi	Prekliinistä näyttöä	Kliinistä näyttöä	Kommenteja
Ganitumabi	IGF-1R:n vasta-aine	Kyllä	Kyllä	Kolmannen vaiheen tutkimus käynnissä
Kabotsantinibi	Monen reseptorityrosiini-kinaasin estäjä	Kyllä	Kyllä	29 %:lle objektiivinen hoitovaste toisen vaiheen tutkimuksessa
Olaparibi	PARP:n estäjä	Kyllä	Ei	Toksisuus ongelmana, kun yhdistetään solunsalpaajahoitoon
Eribuliini	Mikrotubulusten estäjä	Kyllä	Kyllä	Toisen vaiheen tutkimus käynnissä
Dinutuksimabi	GD2-vasta-aine	Ei	Kyllä	Ensimmäisen vaiheen tutkimus tehty
Sirolimuusi ¹	mTOR:n estäjä	Kyllä	Kyllä	Kolmannen vaiheen tutkimus alkamassa, yhdistettynä vinkristiini-temotsolomidi-irinotekaanihoitoon
Palbosiklibi	CDK4:n ja CDK6:n estäjä	Kyllä	Ei	Harkitaan liittämistä rEECur-tutkimukseen

¹Albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmisteena (nab-sirolimuusi)

CDK = sykliinistä riippuvainen kinaasi; IGF = insuliinikaltainen kasvutekijä; GD2 = glykosyngolipidi; mTOR = sirolimuusin kohdeproteiini; PARP = poly-ADP-riboosipolymeraasi; rEECur = International Randomised Controlled Trial of Chemotherapy for the Treatment of Recurrent and Primary Refractory Ewing Sarcoma

mista, mutta haasteena ovat edelleen riittävät pehmytkudosmarginaalit (13). Navigaatio voi vähentää paikallisia uusiutumisia (15).

Ratkaisematon hoito-ongelma ovat leikkauskelvottomat, kookkaat tai anatomisesti vaikeasti poistettavat lantion ja selkärangan Ewingin sarkoomat, joiden hoidoksi suositellaan kemoterapiaan yhdistettyä sädehoitoa (7).

Mayo-klinikassa hoidettiin vuosina 1990–2012 yhteensä 48 potilasta, joilla oli lantion Ewingin sarkooma (11). Heistä 48 %:n sairaus oli diagnoosihetkellä paikallinen. Potilaista 31 (65 %) sai paikallisen sädehoidon solunsalpaajahoidon ohella. Leikkaushoitoon soveltui 16 potilasta. Kahdeksan potilaan leikkaukseen yhdistettiin leikkausta edeltävä tai sen jälkeinen sädehoito. Kahta potilasta lukuun ottamatta leikkauksessa saavutettiin puhtaat resektiolinjat (mukaan lukien yksi epäselvä tapaus). Paikallinen uusiutuma kehittyi vain yhdelle leikatulle potilaalle. Viiden vuoden elossaolo-osuus oli 83 %, kun kyseessä oli paikallinen, leikkaushoitoon sovelnut lantion Ewing-sarkooma. Sädehoidettujen potilaiden vastaava viiden vuoden elossaolo-osuus oli 63 %.

Kansainvälisessä rekisteritutkimuksessa arvioitiin 58 leikatun potilaan selkärangan Ewingin sarkooman paikallisen uusiutumisen riskiä (16). Kemoterapian ohella valtaosa potilaista (69 %) sai leikkausta edeltävän tai sen jälkei-

sen sädehoidon taikka molemmat. Leikkauksista 44 %:ssa saavutettiin mikroskooppisesti puhtaat resektiolinjat. Potilaista, joiden leikkauksessa ei saavutettu puhtaita resektiolinjoja, 36 %:n sarkooma uusiutui paikallisesti. Viiden vuoden elossaolo-osuus oli 75 %, kun potilaiden resektiolinjat olivat mikroskooppisesti puhtaat. Ennustetta huononsivat merkittävästi sarkooman paikallinen uusiutuminen ja nikamakasvaimen aiempi leikkauksyritys. Tulosten perusteella tutkijat katsoivat, että nikaman Ewingin sarkooman en bloc -resektio on aiheellinen, jos se pystytään tekemään laajalla tai riittävällä terveen kudoksen marginaalilla.

Ewingin sarkooman sädehoito

Ewingin sarkooma on sädeherkkä kasvain. Siksi suuri osa potilaista saa sädehoidon joko yhdistettynä leikkaukseen tai ainoana paikallishoidon muotona (**KUVA**) (8–10). Viime vuosina käyttöön tulleella protonihoidolla voidaan vähentää terveiden kudosten saamaa sädeannosta, minkä vuoksi tätä hoitomuotoa harkitaan käytettäväksi lantion, vartalon sekä pään ja kaulan alueen Ewingin sarkoomiin, joiden yhteydessä terveen kudoksen suojaaminen on erityisen tärkeää (17). Raajojen kasvaimet voidaan hyvin hoitaa tavanomaisella fotonihoi-

Ydinasiat

- ▶ Solunsalpaajahoidon intensiivisyyden lisääminen parantaa Ewingin sarkoomaa sairastavan potilaan ennustetta.
- ▶ Puhtaat resektiomarginaalit kasvaimen poistoleikkauksessa ovat ennusteen kannalta tärkeitä.
- ▶ Diagnosointi ja hoitoratkaisut tulee tehdä sarkoomaan perehtyneissä keskuksissa lääkehoidon tuntevan onkologin, sädehoitolääkärin, kirurgin, radiologin ja patologin yhteistyönä.

dolla. Protonihoitoa ei ole toistaiseksi saatavilla Suomessa, mutta aktiivisen kansainvälisen yhteistyön avulla suomalaisten potilaiden hoito eurooppalaisissa keskuksissa onnistuu hyvin.

Nykykäsityksen mukaan selkärangan Ewingin sarkooman paikallishoidoksi suositellaan pelkkää sädehoitoa, jos kasvaimen poisto puhdainta marginaalein kirurgisesti ei ole mahdollista. Samoin kallon Ewingin sarkoomaan suositellaan pelkkää sädehoitoa (2nd International Consensus Meeting on Local Therapy for Ewing Sarcoma 2017, Lontoo, julkaisematon tieto).

Uusiutuneen taudin hoito

Uusiutuneen Ewingin sarkooman ennuste on huono, sillä eloonjäämisen todennäköisyys on alle 25 % (2). Suurin osa, yli 80 % uusiutumista on metastaattisia. Tehokkaamman hoidon löytämiseksi aloitettiin vuonna 2014 laaja eurooppalainen tutkimus (rEECur), jossa verrattiin alkuun neljää solunsalpaajahoitoa eli gemsitabiinin ja dosetakselin yhdistelmää, topotekaanin ja syklofosamidin yhdistelmää, irinotekaanin ja temotsolomidin yhdistelmää sekä ifosfamidia.

Väliallyksissä dosetakselin ja gemsitabiinin yhdistelmä osoittautui muita huonommaksi, joten kyseiseen haaraan satunnaistaminen lopetettiin (18). rEECur-tutkimuksen tavoitteena on löytää paras solunsalpaajahoito, johon

voidaan yhdistää kohdennettuja tai immunologisia hoitoja.

Uudet lääkkeet

Ewingin sarkooma syntyy selkeän geneettisen muutoksen pohjalta, sillä yli 85 %:ssa tapauksista sen taustalla on *EWSR1/FLII*-geeni-muutos (19). Toistaiseksi tähän muutokseen kohdistetut lääkkeet eivät kuitenkaan ole olleet riittävän tehokkaita, jotta niitä olisi voitu ottaa kliiniseen rutiinikäyttöön. DNA:n korjaukseen osallistuvan poly-ADP-riboosipolymeraasi 1:n (*PARP1*) estäjiin on kohdistettu runsaasti toiveita, mutta estäjien luuydintoksisuus on vaikeuttanut niiden yhdistämistä solunsalpaajahoidon (20).

Merkittävä osa Ewingin sarkoomista yllilentää fibroblastikasvutekijäreseptoria 1 (*FGFR1*), mikä myös huonontaa ennustetta. Tämän vuoksi loppuvuodesta 2019 käynnistyy kansainvälinen satunnaistettu tutkimus (iEuroEwing), jossa tutkitaan ponatinibin vaikutusta ennusteeseen. Muita lupaavia lääkkeitä ovat antiangiogeeniset tyrosiini-kinaasin estäjät, kuten kabotsantinibi, jolla on kuvattu 28 %:n objektiivinen hoitovaste uusiutuneen Ewingin sarkooman hoidossa, ja sykliinistä riippuvaisen kinaasin (*CDK*) 4 ja 6 estäjät, esimerkiksi palbosiklibi, sekä insuliininkaltaisen kasvutekijän 1 reseptorin (*IGF-1R*) estäjä ganitumabi (**TAULUKKO 2**) (21).

Ewingin sarkoomaa muistuttava sarkooma

Diagnostisten menetelmien kehittyttyä voidaan nykyään tunnistaa morfologisesti Ewingin sarkoomaa muistuttavia kasvaimia (Ewing-like sarcoma), joita ohjaavat Ewingin sarkoomasta poikkeavat fuusiogeenit, kuten *EWSR1-NFATc2*, *BCOR-CCNB3* ja *CIC-DUX4*. Nämä kasvaimet käyttäytyvät Ewingin sarkooman kaltaisesti, ja niitä suositellaan hoidettavaksi samantyyppisellä solunsalpaajahoidolla kuin Ewingin sarkoomaa (22).

EWSR1-NFATc2:n fuusioon liittyy spesifinen Ewingin sarkoomasta poikkeava metylaatioprofiili ja kopiolumuutoksia. Nämä

kasvaimet esiintyvät pääasiassa luustossa ja ovat aikuisilla selvästi yleisempiä kuin lapsilla. Kasvaimista, joissa on *BCOR-CCNB3*:n fuusio, noin kolmannes sijaitsee pehmytkudoksissa, ja tauti on yleisempi miehillä kuin naisilla. *CIC-DUX4*:n fuusiota esiintyy yleisimmin aikuisten pehmytkudoskasvaimissa, ja siihen liittyy huono ennuste.

Veren kasvain-DNA

Leukemian hoitoa on jo vuosia ohjattu verestä tai luuytimestä mitatun minimaalisen jäännöstaudin määrän perusteella. Viime vuosina myös kiinteiden kasvainten DNA:ta on ruvettu mittaamaan verestä. Ewingin sarkoomien yhteydessä on havaittu, että diagnoosivaiheessa verestä löytyvä kasvain-DNA ja varsinkin sen

suuri määrä huonontavat potilaiden ennustetta. Tätä tietoa käytetään jatkossa hoidon stratifikaatiossa (23,24).

Lopuksi

Ewingin sarkooman hoidon kehittämisessä avainasemassa ovat moniammatillinen yhteistyö ja erityisesti diagnostiikan ja paikallishoidon keskittäminen sarkoomien hoitoon perehtyneisiin keskuksiin. Laajojen kansainvälisten hoitotutkimusten tulevaisuuden tavoitteena on myös sädehoidon tutkiminen satunnaistetussa asetelmassa lääkehoidon lisäksi. Vaikka kohdennetuissa hoidoissa ei ole vielä saavutettu läpimurtoja, on oletettavaa, että näiden hoitojen yhdistäminen konventionaaliseen solunsalpaajahoittoon parantaa hoitotuloksia. ■

JUKKA KANERVA, LT, dosentti,
lastenhematologian erikoislääkäri
Helsingin yliopisto ja HUS, Uusi lastensairaala

HANNU ARO, LKT, professori, ylilääkäri
Turun yliopisto, kliininen laitos, ortopedia ja traumatologia
TYKS, TULES-toimialue

RITA JANES, LL, sisätautien ja syöpätautien erikoislääkäri
HUS, syöpätautien klinikka

TEEMAN ERIKOISTOIMITTAJA
Minna Laitinen

VASTUUTOIMITTAJA
Maija Tarkkanen

SIDONNAISUUDET

Jukka Kanerva: Luento-/asiantuntijapalkkio (Bayer, Orion), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Octapharma)

Hannu Aro: Apuraha (Amgen), luento-/asiantuntijapalkkio (Amgen)

Rita Janes: Luento-/asiantuntijapalkkio (Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Takeda, Sanofi Genzyme, Roche)

SUMMARY

Update of Ewing sarcoma treatment

Ewing sarcoma (ES) is a rare malignant neoplasm of children and young adults, mainly in the bone. The probability of five-year event-free survival of a patient with localized disease is approximately 75%. Metastases are detected in 25% at diagnosis; these patients have a poor prognosis. By increasing the intensity of conventional chemotherapy in localized disease, the prognosis has improved. High-dose therapy with stem cell support seems to benefit patients, whose tumor responded poorly to preoperative chemotherapy. Targeted drug treatments are not yet routine treatment for ES. Resection of the tumor with clean margins is the cornerstone of surgical treatment. Intralesional resection should be avoided and local control should be secured with radiotherapy if radical resection is not possible. Proton beam therapy should be considered in tumors of the pelvis, trunk, and head and neck to reduce the risk of adverse effects of radiotherapy. Circulating tumor DNA will help in estimating prognosis, but this method is not yet routine in Finland.

KIRJALLISUUTTA

1. Hawkins DS, Brennan BMD, Bölling T, ym. Ewing sarcoma. Kirjassa: Pizzo PA, Poplack DG, toim. Principles and practice of pediatric oncology. 7. painos. Philadelphia: Wolters Kluwer 2016, s. 855–76.
2. Serlo J, Helenius I, Vettenranta K, ym. Ewingin sarkooman diagnostiikka ja hoito. Duodecim 2018;134:953–60.
3. Womer RB, West DC, Krailo MD, ym. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 2012;30:4148–54.
4. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, ym. 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. Clin Oncol 2018;36:3110–9.
5. Granowetter L, Womer R, Devidas M, ym. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol 2009; 27:2536–41.
6. Albergo JI, Gaston CL, Laitinen M, ym. Ewing's sarcoma: only patients with 100% of necrosis after chemotherapy should be classified as having a good response. Bone Joint J 2016;98:1138–44.
7. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, ym. Ewing Sarcoma: current management and future approaches through collaboration. J Clin Oncol 2015;33:3036–46.
8. Hesla AC, Tsagozis P, Jebsen N, ym. Improved prognosis for patients with ewing sarcoma in the sacrum compared with the innominate bones: the Scandinavian Sarcoma Group experience. J Bone Joint Surg Am 2016;98:199–210.
9. Goedhart LM, Ho VKY, Dijkstra PDS, ym. Bone sarcoma incidence in the Netherlands. Cancer Epidemiol 2019;60:31–8.
10. Hesla AC, Bruland ØS, Jebsen N, ym. Ewing sarcoma of the mobile spine; predictive factors for survival, neurological function and local control. A Scandinavian sarcoma group study with a mean follow-up of 12 years. J Bone Oncol 2019;14:100216. DOI: 10.1016/j.jbo.2018.
11. Ahmed SK, Robinson SI, Arndt CAS, ym. Pelvis Ewing sarcoma: local control and survival in the modern era. Pediatr Blood Cancer 2017;64. DOI: 10.1002/pbc.26504.
12. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, ym. Can postoperative radiotherapy be omitted in localized standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. Eur J Cancer 2016;61: 128–36.
13. Bosma SE, Cleven AHG, Dijkstra PDS, ym. Can navigation improve the ability to achieve tumor-free margins in pelvic and sacral primary bone sarcoma resections? A historically controlled study. Clin Orthop Relat Res 2019;477:1548–95.
14. Thévenin-Lemoine C, Destombes L, Vial J, ym. Planning for bone excision in ewing sarcoma: post-chemotherapy MRI more accurate than pre-chemotherapy MRI assessment. J Bone Joint Surg Am 2018;100: 13–20.
15. Laitinen MK, Parry MC, Albergo JI, ym. Is computer navigation when used in the surgery of iliosacral pelvic bone tumours safer for the patient? Bone Joint J 2017;99:261–6.
16. Charest-Morin R, Dirks MS, ym. Ewing sarcoma of the spine: prognostic variables for survival and local control in surgically treated patients. Spine (Phila Pa 1976) 2018;43:622–9.
17. Frisch S, Timmerman B. The evolving role of proton beam therapy for sarcomas. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2017;29:500–6.
18. McCabe MG, Moroz V, Khan M. Results of the first interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma. Chicago, USA: ASCO Annual meeting 31.5.–4.6.2019. https://abstracts.asco.org/239/IndexView_239.html.
19. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, ym. Ewing sarcoma. Nat Rev Dis Primers 2018;4:5.
20. Bailey K, Cost C, Davis I, ym. Emerging novel agents for patients with advanced Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group (COG) New Agents for Ewing Sarcoma Task Force. F1000Research 2019. DOI: 10.12688/f1000research.18139.1.
21. Italiano A, Penel N, Bompas E, ym. Cabozantinib in patients with advanced osteosarcomas and Ewing sarcomas: a French Sarcoma Group (FSG)/US National Cancer Institute phase II collaborative study. Rooma: 2018 CTOS Annual Meeting; 14.–17.11.2018. www.ctos.org/Portals/0/PDF/2018%20CTOS%20Final%20Program.pdf.
22. Renzi S, Anderson ND, Light N, ym. Ewing-like sarcoma: an emerging family of round cell sarcomas. J Cell Physiol 2019;234: 7999–8007.
23. Isomursu A, Kokkonen J, Kuopio T. Verenkierron solunulkoinen DNA syövän merkkiaineena. Duodecim 2015;131:424–32.
24. Shulman DS, Klega K, Imamovic-Tucco A, ym. Detection of circulating tumour DNA is associated with inferior outcomes in Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Br J Cancer 2018;119:615–21.