



Malign kemik tümörlerinde kemoterapi

Chemotherapy of malignant bone tumors

Bülent Yalçın

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara

Primer malign kemik tümörleri nadir kanserler olmasına rağmen, bu grupta osteosarkom, kondrosarkom ve Ewing sarkomunun önemli yeri vardır. Cerrahi dışında, son 40 yıldan beri sistemik kemoterapi tedavilerinin cerrahi rezeksiyona eklenmesiyle sağkalımda anlamlı iyileşmeler sağlanmıştır. Özellikle osteosarkom ve Ewing sarkomu tedavisinde, kemoterapinin olmadığı bir cerrahinin başarısı kısıtlıdır. Yine son zamanlarda hedefe yönelik tedavi ajanlarının metastatik hastalıklarda başarısı ümitleri arttırmaktadır.

Anahtar sözcükler: osteosarkom; kemoterapi; sarkom, Ewing; kemik tümörleri

Primary malignant bone tumours are rare neoplasms. However, osteosarcoma, chondrosarcoma and Ewing's sarcoma are also included in this group of tumours. In the last 40 years, systemic chemotherapies coupled with surgical resections have provided significant improvements in survival. Surgery alone has a limited success, particularly in the treatment of osteosarcoma and Ewing's sarcoma. Lately, the success of targeted treatment agents in the treatment of metastatic disease increases hopes.

Key words: osteosarcoma; chemotherapy; sarcoma, Ewing; bone neoplasms

Malign kemik tümörleri nadir tümörler olmakla beraber, ne yazık ki hepsinde iyileşme sağlanamamaktadır. Modern multidisipliner yaklaşımla, son 3-4 dekattan beri, bu tümörlerde sağkalım ve yaşam kalitesinde dramatik iyileşmeler görülmüştür.^[1,2]

Genel olarak, kemiğin primer malign tümörleri köken aldıkları dokuya göre üç bölümde incelenir:

1. Osteosarkom (osteoblastlardan),
2. Kondrosarkom (kıkırdaktan) ve
3. Ewing sarkomu olarak da adlandırılan, primitif nöroektodermal tümör (köken aldığı doku belirsizdir).

Bu üç değişik primer malign tümörün tedavi yaklaşımları, özellikle kemoterapötik yaklaşımlar hakkında aşağıda bahsedilmektedir.

OSTEOSARKOM

Osteosarkom (OS) en sık adolesanlarda görülmekle birlikte, ikinci pik yaptığı yaş 60'lı yaşlardır. Bunlar, diferensiyasyon ve yerleşim yerlerine göre, klasik OS'un (kondroblastik, fibroblastik ve osteoplastik alt tipleri

vardır) agresif seyir gösteren primer kemik tümörleridir.^[3] Bunların dışında, telanjektatik, küçük-hücreli, düşük-gradlı santral, parosteal, periosteal ve yüksek-gradlı yüzeysel OS alt tipleri de görülür.

Düşük-gradlı santral, periosteal ve özellikle parosteal OS'ler daha indolen (yavaş) seyirli tümörlerdir. Prognozları nispeten iyi olup, tüm OS'lerin %10'undan azını oluştururlar. Jukstakortikal OS'lerden parosteal OS, düşük-gradlı bir tümör olmasına rağmen periosteal OS'ler orta-gradlı tümörlerdir.

Patolojik incelemede, tümörde malign osteoid yapı saptanmaz ise, indifferansiye yüksek-gradlı tümörler (bazen kemiğin malign fibröz histiyositomu) olarak rapor edilir.

OS'de cerrahi tedavi, küratif tedavinin olmazsa olmazıdır. Tüm olgular amputasyona aday olmasına rağmen organ fonksiyonu koruyucu cerrahi açısından mutlaka değerlendirilmelidir. Fakat tedavide birincil amaç sağkalım kazanımı olmalıdır.^[4]

OS'de adjuvan kemoterapi

OS'de adjuvan kemoterapi ile, primer tümörü ortadan kaldırmaya yönelik cerrahi rezeksiyon sonrası, olası

mikroskopik metastatik hastalığın eradikasyonu ve böylece sağkalımın uzaması amaçlanır. Bu adjuvan kemoterapi yaklaşımının düşük-gradlı tümörlerde (parosteal OS gibi) etkisi tartışmalı olmasına rağmen, yüksek-gradlı OS'lerde çok önemli bir sağkalım etkisi vardır. Yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada, primer cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan amaçlı olarak doksorubisin, sisplatin ve metotreksat uygulanmasının kontrol koluna göre, anlamlı şekilde 2-yıllık hastaliksız sağkalım avantajı gösterilmiştir (%66'a karşılık, %17).^[5] Benzer sonuç, metotreksat, doksorubisin, bleomisin, siklofosamid ve daktinomisin kombinasyonu ile de elde edilmiştir.^[6]

Rosen ve arkadaşları, rezektabl OS olgularında, primer cerrahi rezeksiyon öncesi uygulanan neoadjuvan kemoterapi sonrası elde edilen patolojik nekroz derecesinin prognostik önemini göstermiştir ve bu da ilginç neoadjuvan kemoterapiye odaklanmasına neden olmuştur.^[7] Neoadjuvan kemoterapi sonrası tümör rezeksiyonu materyalindeki nekroz yüzdesi sağkalımı tahmin etmede en güçlü parametre olarak kalmıştır. Patolojik tam yanıt elde edilmeyen olgularda (nekroz %100'den daha az), tam yanıt elde edilen olgulara göre (%100 nekroz) relaps olasılığı beş kat daha fazla saptanmıştır.^[8]

Kombinasyon kemoterapisinde hangi ilaçların daha etkili olduğunu gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır. Adjuvan tedaviye yüksek-doza metotreksat eklemenin yararını araştıran iki randomize çalışmada, adjuvan yüksek-doza metotreksatın kombinasyon kemoterapisine eklenmesinin ek bir yararı gösterilememiştir.^[9,10] Bununla beraber, daha sonraki çalışmalarda yüksek-doza metotreksat içeren kombine adjuvan kemoterapi rejimlerinde 5-yıllık genel sağkalım oranı %70-77 arasında bulunmuştur.^[11-13] Kuzey Amerika'da pediatrik onkologlar, OS tedavisinde yüksek-doza metotreksatlı adjuvant kombine kemoterapi rejimlerini rutin olarak uygulamaktadırlar.

Aynı şekilde, indifferansiye kemik sarkomlarında (malign fibröz histiyositom) neoadjuvan amaçlı sisplatin ve doksorubisin kombinasyonu ile OS'dekine benzer patolojik cevap oranları elde edildiği gösterilmiştir.^[14]

Mikobakteri hücre duvarının immünojenik bölümüne benzer sentetik bir madde olan, immünoadjuvan muramil tripeptid (MTP) ile yapılan tedaviler başka bir araştırma alanıdır.^[14,15] Faz III bir çalışmada, sisplatin, doksorubisin ve metotreksat tedavisi alan rezektabl OS'li hastalara, ifosfamid veya MTP veya her ikisinin eklenmesinin etkinliği araştırılmıştır. MTP alan kolda genel sağkalım anlamlı olarak %8 daha iyi bulunmuştur.^[12] Ancak bu farkın ifosfamidden mi yoksa MTP'den mi kaynaklandığı tartışmalıdır. Bu çalışmayla, Avrupa İlaç Ajansı (EMA) MTP (mifamurtid)'nin kullanımını onaylamıştır.

OS'de tedavi sürecine genel bakış

Yüksek doz metotreksatlı olsun ya da olmasın, ifosfamid eklensin ya da eklenmesin, kullanılan değişik kemoterapi rejimlerine rağmen, dünyada kabul edilen standart rejimde süreç şöyledir: Histolojik tanıdan sonra, 6-10 haftalık bir neoadjuvan kemoterapi süreci ardından total tümör rezeksiyonu ve operasyondan sonra mümkünse en kısa sürede (yara iyileşme sorununun büyük bir sorun olmayacağı zamana kadar) 2-3 hafta içinde adjuvan kemoterapiye (12-29 hafta) başlanması önerilmektedir.

Dünyada en sık tercih edilen standart kemoterapi rejimi sisplatin+doksorubisin kombinasyon rejimidir. Bu rejim üç haftada bir uygulanır. Toplam iki kür neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavi yapılır. Neoadjuvan kemoterapi başlangıcı ile cerrahi arası süre ortalama altı haftadır. Neoadjuvan tedavi sonrası yapılan cerrahi rezeksiyon materyalinde histolojik cevap kötü (nekroz oranı <%90) ise, adjuvan tedavide farklı ilaçların eklenmesi (neoadjuvan tedavide kullanılmamış ilaçlar; yüksek-doza metotreksat, ifosfamid veya etoposid gibi), kanıt olmamakla beraber düşünülebilecek bir yöntem olabilir. Bununla ilgili Faz III çalışmalarının sonuçlanması beklenmektedir.

Metastatik OS'de tedavi

Tanı anında metastatik olan OS'de prognoz belirgin olarak daha kötüdür. Metastatik olsa dahi, prensip olarak, komple tümör rezeksiyonunun yapılabilmesi çok önemlidir.^[16,17]

Relaps – ileri evre OS

Bu olgularda, metastatik odakların tam rezeksiyonu önemlidir. Bununla beraber, tam rezeksiyon cerrahisinin sağkalım üzerine katkısını değiştiren etmenler arasında, metastatik lezyonların sayısı, ilk relaps zamanı ve lokal relaps varlığı önemli yer almaktadır.^[17,18] Genel anlamda tam metastaz cerrahisi sonrası 5-yıllık sağkalım %20-40 arasında değişmektedir. Fakat, relaps sonrası yapılan tam bir metastaz cerrahisi işleminden sonra adjuvan amaçlı tedavilerin yararı gösterilememiştir.

Palyatif kemoterapiler arasında ifosfamid, yüksek-doza ifosfamid, siklofosamid ve etoposid yer almaktadır. Son zamanlarda, mTOR (mammalian target of rapamycin) ve IGF-1 (insülin benzeri büyüme etmeni - I) hedefli tedavilerin Faz I/II çalışmaları devam etmektedir.^[19-21]

Destek tedavisi

Hasta ve yakınlarına psikososyal destek verilmelidir. Bunun yanı sıra, sağkalım oranları arttıkça önceden önemsenmeyen sekonder sorunlar önem kazanmaya

başlamıştır. Kemoterapiye bağlı infertilite önemli bir sorun olup, fertilitenin korunması için gerekli önlemlerin (kriyoprezervasyon gibi) alınması gereklidir.^[22]

Radyoterapi

OS, kemoterapiye duyarlı olmasına rağmen, radyo-rezistan tümör olarak bilinmektedir. Rezeksiyona uygun olmayan hastalarda düşünülebilir.

OS'de takip nasıl olmalıdır?

En fazla metastaz gelişme yerleri akciğer ve kemiklerdir. İlk 2 yıl 3 ayda bir akciğer bilgisayarlı tomografisi (BT), sonraki 2 yıl 6 ayda bir akciğer BT, ve 10. yıla kadar yıllık kontroller yapılmalıdır.

Bununla beraber, en sık görülen tedavi ilişkili yan etkiler arasında, cerrahi rekonstrüksiyon komplikasyonları, kemoterapiye bağlı miyelodisplastik sendrom gibi ikincil kanserler, kardiyak toksisite, böbrek yetmezliği ve fertilitite sorunları bulunmaktadır.^[22,23]

KONDROSARKOM

Kondrosarkomlar (KS) cerrahi olarak tedavi edilen tümörlerdir. Bir kısmı yüksek-gradlı olsalar bile genel olarak kemoterapi ve radyoterapiye dirençli tümörlerdir.^[24] KS'lerde cerrahi tedavi sonrası adjuvan kemoterapi uygulamasının sağkalmaya katkısı gösterilememiştir.^[25-27] Radyodirençli tümör olmalarına rağmen, anrezektabl KS'lerde proton veya karbon iyon tedavisi yapılabilir.^[28,29]

EWING SARKOMU

Pelvik veya aksiyel yerleşimli Ewing sarkomu (ES), ekstremitelerde yerleşim gösterenlere göre daha kötü prognoza sahiptir. Lokal hastalıkta, sadece cerrahi ve/veya radyoterapi ile yapılan lokal tedavilerle uzun sağkalmaya olasılığı %20'den azdır. Multimodal tedavilerle lokal hastalıkta sağkalmaya %70'lerde iken, tanıda metastatik hastalıkta %20'den azdır.^[30]

ES genellikle kemoterapiye çok duyarlı bir tümör olup, kemoterapisiz uzun süreli sağkalmaya şansı çok düşüktür. Günümüzde metastatik olmayan lokalize ES'de doksorubisin+vinkristin+siklofosfamid kombinasyonuna ifosfamid+etoposid kombinasyonunun eklenmesiyle beş yıllık olaysız sağkalmaya oranı %54'den %69'a yükselmiştir.^[31] Ancak, metastatik hastalıkta, ne bu beşli kombinasyon kemoterapisinin üçlü kombinasyonuna üstünlüğü, ne de miyeloablatif yüksek-doz kemoterapinin ek bir yararı gösterilememiştir.^[32,33]

Metastatik hastalık dışında yaş ve hastalık yerleşim yeri en önemli prognostik etmendur. Beş-yıllık olaysız

sağkalmaya 10 yaş altı hastalarda %70, 10-17 yaşlarda %60 ve 17 yaş üzerinde ise %44 olarak saptanmıştır. Yine, pelvik hastalık varlığı ekstremitelere yerleşimine göre daha kötü prognostiktir.^[31] Ayrıca, neoadjuvan kemoterapiye yanıtın da prognostik bir etmen olduğu gösterilmiştir.^[34]

ES'da tedavi sürecine genel bakış

Halihazırda kullanılan kemoterapi rejimi, pediatrik onkologların yapılandırmış olduğu dönüşümlü (alterne) ve bir yıl gibi uzun süreli karmaşık, adolesan sonrası yaşlarda ise daha toksik seyreden bir protokoldür. Tanı yaşının artmasıyla sağkalmaya oranları arasında ters bir ilişki olmasına rağmen, fertilitenin uzun vadede korunabilmesi için sistemik kemoterapi öncesi, özellikle erkek hastalar için, sperm kriyoprezervasyonu yapılması önemlidir.

Patolojik tanı almış lokalize hastalık olan hastalarda, her biri üç haftada bir tekrar edilen iki değişik kombine kemoterapi rejimi dönüşümlü olarak verilir. Bu rejimler, vinkristin+doksorubisin+siklofosfamid kombinasyonunu (VAC) ve ifosfamid+mesna+etoposid kombinasyonunu (IMET) tedavileri olup, 4-6 siklus sonrası (yaklaşık 12-15 hafta sonrası), lokal hastalık bölgesine radyoterapi uygulanır (radyoterapi sırasında ise alması gereken eşzamanlı kemoterapi rejimi üç haftada bir uygulanan IMET'tir). Yine hiç ara vermeksizin, üç haftada bir uygulanan, kemoterapi sikluslarına dönüşümlü olarak devam edilerek toplam tedavi bir yılda tamamlanır.

Pediatrik hastalarda oldukça tolerabl olan bu tedavi protokolü, özellikle adolesan yaş sonrası hasta popülasyonunda daha toksik seyreder; morbidite ve mortaliteye neden olabilecek nötropenik enfeksiyonlar, mukoziteye bağlı beslenme bozuklukları ve diyareler, kardiyak sorunlar, infertilite ve uzun dönemde ikincil kanserlerin gelişmesi gibi komplikasyonlar önemlidir ve önlem alınmasını gerektirir. Deneyimli merkezlerde bu tedavilerin verilmesi ve yönetilmesi elzemdir.

Rekürren/refrakter hastalıkta, osteosarkomun aksine metastatik hastalıkta cerrahinin yararı gösterilememiştir. Palyatif amaçla siklofosfamid, irinotekan, topotekan, temozolamid ve yüksek doz ifosfamid gibi tedaviler ile %70'lere varan objektif yanıt oranları görülmekte ve sekiz aydan fazla progresyonsuz sağkalmaya sağlanabilmektedir.^[20,35,36] Son zamanlarda IGF-I iletimi bloke eden figitumumab ve R1507 Faz I/II çalışmaları umut vaat etmektedir.^[37,38]

Yine mTOR yolak inhibitörlerinden temsirolimus ve ridaforolimus ile yapılan Faz I/II ve idame Faz III çalışmalarında elde edilen sonuçlar da umut vericidir.^[39-42]

Remisyonadaki hastaların takibi, OS ve KS'da olduğu gibi yapılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, Ries LA, Melbert DL, O'Leary M, Smith FO, Reaman GH. Outcomes for children and adolescents with cancer: challenges for the twenty-first century. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2625-34. [CrossRef](#)
2. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300. [CrossRef](#)
3. Fletcher CDM, Unni K, Mertens F, editors. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization. Lyon, France: IARC Press; 2002. Available at: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/pat-gen/bb5/bb5-cover.pdf>. Accessed August 24, 2011.
4. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Werner M, Winkelmann W, Zoubek A, Jürgens H, Winkler K. 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):776-90.
5. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, Pritchard J, Malpas JS, Baker AR, Kirkpatrick JA, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314(25):1600-6.
6. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987;5(1):21-6.
7. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, Caparros BI, Lane JM, Nirenberg A, Cacavio A, Groshen S. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106 Suppl:55-67.
8. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rosen G. Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer* 1992;69(3):698-708.
9. Bramwell VH, Burgers M, Sneath R, Souhami R, van Oosterom AT, Voûte PA, Rouesse J, Spooner D, Craft AW, Somers R, et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1992;10(10):1579-91.
10. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, Nooij M, Spooner D, Bramwell VH, Wierzbicki R, Malcolm AJ, Kirkpatrick A, Uscinska BM, Van Glabbeke M, Machin D. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997;350(9082):911-7.
11. Jaffe N, Gorlick R. High-dose methotrexate in osteosarcoma: let the questions surcease-time for final acceptance. *J Clin Oncol* 2008;26(27):4365-6. [CrossRef](#)
12. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, Ferguson WS, Gebhardt MC, Goorin AM, Harris M, Kleinerman E, Link MP, Nadel H, Nieder M, Siegal GP, Weiner MA, Wells RJ, Womer RB, Grier HE; Children's Oncology Group. 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):633-8. [CrossRef](#)
13. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, Alvegard TA, Picci P, Capanna R, Bernini G, Müller C, Tienghi A, Wiebe T, Comandone A, Böbling T, Del Prever AB, Brosjö O, Bacci G, Saeter G; Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8845-52.
14. Bramwell VH, Steward WP, Nooij M, Whelan J, Craft AW, Grimer RJ, Taminiau AH, Cannon SR, Malcolm AJ, Hogendoorn PC, Uscinska B, Kirkpatrick AL, Machin D, Van Glabbeke MM. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: a European Osteosarcoma Intergroup study. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3260-9.
15. Kleinerman ES, Jia SF, Griffin J, Seibel NL, Benjamin RS, Jaffe N. Phase II study of liposomal muramyl tripeptide in osteosarcoma: the cytokine cascade and monocyte activation following administration. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1310-6.
16. Wu PK, Chen WM, Chen CF, Lee OK, Haung CK, Chen TH. Primary osteogenic sarcoma with pulmonary metastasis: clinical results and prognostic factors in 91 patients. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(8):514-22. [CrossRef](#)
17. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Guzzardella GA, Balladelli A, Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005. *Surg Oncol* 2009;19(4):193-9. [CrossRef](#)
18. Suzuki M, Iwata T2006, Ando S, Iida T, Nakajima T, Ishii T, Yonemoto T, Tatezaki S, Fujisawa T, Kimura H. Predictors of long-term survival with pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2006;47(5):603-8.
19. Carrle D, Bielack SS. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. *Int Orthop* 2006;30(6):445-51.
20. Yalcin B, Pamir A, Buyukcelik A, Utkan G, Akbulut H, Demirkazik A, Icli F. High dose-ifosfamide with hematopoietic growth factor support in advanced bone and soft tissue sarcomas. *Exp Oncol* 2004;26(4):320-5.
21. O'Day K, Gorlick R. Novel therapeutic agents for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(4):511-23. [CrossRef](#)
22. Nakayama K, Ueno NT. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation should be implemented regardless of disease status or previous treatments. *J Clin Oncol* 2006;24(33):5334-5; author reply 5337-8.
23. Nicholson HS, Mulvihill JJ. Late effects of therapy in survivors of childhood and adolescent osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 1993;62:45-8.
24. Marcove RC. Chondrosarcoma: diagnosis and treatment. *Orthop Clin North Am* 1977;8(4):811-20.
25. Dickey ID, Rose PS, Fuchs B, Wold LE, Okuno SH, Sim FH, Scully SP. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A(11):2412-8.
26. Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. Dedifferentiated central chondrosarcoma. *Cancer* 2006;106(12):2682-91.
27. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A, Biau D, Matejovsky Z, Kollender Y, San-Julian M, Gherlinzoni F, Ferrari C. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. *Eur J Cancer* 2007;43(14):2060-5.
28. Nguyen QN, Chang EL. Emerging role of proton beam radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base. *Curr Oncol Rep* 2008;10(4):338-43.
29. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Thilmann C, Haberer T, Jäkel O, Karger C, Kraft G, Wannemacher M, Debus J. Results of carbon ion radiotherapy in 152 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58(2):631-40.
30. Ludwig JA. Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future. *Curr Opin Oncol* 2008;20(4):412-8. [CrossRef](#)

31. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, Gebhardt MC, Dickman PS, Perlman EJ, Meyers PA, Donaldson SS, Moore S, Rausen AR, Vietti TJ, Miser JS. 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.
32. Granowetter L, Womer R, Devidas M, Krailo M, Wang C, Bernstein M, Marina N, Leavey P, Gebhardt M, Healey J, Shamberger RC, Goorin A, Miser J, Meyer J, Arndt CA, Sailer S, Marcus K, Perlman E, Dickman P, Grier HE. Dose-intensified Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2009;27(15):2536-41. [CrossRef](#)
33. Burdach S, van Kaick B, Laws HJ, Ahrens S, Haase R, Körholz D, Pape H, Dunst J, Kahn T, Willers R, Engel B, Dirksen U, Kramm C, Nürnberger W, Heyll A, Ladenstein R, Gadner H, Jürgens H, Goel U. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup study EICESS. Stem-Cell Transplant Programs at Düsseldorf University Medical Center, Germany and St. Anna Kinderspital, Vienna, Austria. *Ann Oncol* 2000;11(11):1451-62.
34. Lin PP, Jaffe N, Herzog CE, Costelloe CM, Deavers MT, Kelly JS, Patel SR, Madewell JE, Lewis VO, Cannon CP, Benjamin RS, Yasko AW. Chemotherapy response is an important predictor of local recurrence in Ewing sarcoma. *Cancer* 2007;109(3):603-11.
35. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jürgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(6):795-800.
36. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, Chou AJ, Merola PR, Price AP, Meyers PA. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53(6):1029-34. [CrossRef](#)
37. Olmos D, Postel-Vinay S, Molife LR, Okuno SH, Schuetze SM, Paccagnella ML, Batzel GN, Yin D, Pritchard-Jones K, Judson I, Worden FP, Gualberto A, Scurr M, de Bono JS, Haluska P. 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):129-35. [CrossRef](#)
38. Kurzrock R, Patnaik A, Aisner J, Warren T, Leong S, Benjamin R, Eckhardt SG, Eid JE, Greig G, Habben K, McCarthy CD, Gore L. A phase I study of weekly R1507, a human monoclonal antibody insulin-like growth factor-I receptor antagonist, in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2010;16(8):2458-65. [CrossRef](#)
39. Okuno S, Bailey H, Mahoney MR, Adkins D, Maples W, Fitch T, Ettinger D, Erlichman C, Sarkaria JN. A phase 2 study of temsirolimus (CCI-779) in patients with soft tissue sarcomas: a study of the Mayo phase 2 consortium (P2C). *Cancer* 2011;117(15):3468-75. [CrossRef](#)
40. Mita MM, Tolcher AW. The role of mTOR inhibitors for treatment of sarcomas. *Curr Oncol Rep* 2007;9(4):316-22.
41. Chawla SP, Tolcher AW, Staddon AP, Schuetze S, D'Amato GZ, Blay JY, Loewy J, Kan R, Demetri GD. Survival results with AP23573, a novel mTOR inhibitor, in patients (pts) with advanced soft tissue or bone sarcomas: update of phase II trial. *J Clin Oncol* 2007;25(18 Suppl):10076.
42. Chawla SP, Blay J, Ray-Coquard IL, Cesne AL, Staddon AP, Milhem MM, Penel N, Riedel RF, Nguyen BB, Cranmer LD, Reichardt P, Bompas E, Song Y, Lee R, Eid JE, Loewy J, Haluska FG, Dodion PF, Demetri GD. Results of the phase III, placebo-controlled trial (SUCCEED) evaluating the mTOR inhibitor ridaforolimus (R) as maintenance therapy in advanced sarcoma patients (pts) following clinical benefit from prior standard cytotoxic chemotherapy (CT). *J Clin Oncol* 2011;29(15 Suppl):10005.