



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

Α' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Π. ΚΟΡΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ
ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑ
ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ Χ. ΣΤΕΡΓΙΟΥΛΑ

ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Αθήνα 2025

Στοιχεία διατριβής

Ημερομηνία αιτήσεως διδακτορικής διατριβής : 8/12/2021

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:
22/12/2021, Αρ. Πρωτ.: 114791

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Αγρογιάννης Γεώργιος Αναπληρωτής Καθηγητής (επιβλέπων)
2. Λάζαρης Ανδρέας του Χρήστου, Καθηγητής
3. Παντελής Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Ημερομηνία ορισμού θέματος διδακτορικής διατριβής:
17/01/2022, Αρ. Πρωτ.: 599

Ημερομηνία καταθέσεως διδακτορικής διατριβής:
17/01/2025, Αρ. Πρωτ.: 4418

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Νικόλαος Φ. Αρκαδόπουλος, Καθηγητής

Μέλη επταμελούς επιτροπής:

1. Αγρογιάννης Γεώργιος Αναπληρωτής Καθηγητής (επιβλέπων)
2. Λάζαρης Ανδρέας του Χρήστου, Καθηγητής
3. Παναγιώτης Παπαγιάννης, Καθηγητής
4. Παντελής Ευάγγελος, Αναπληρωτής Καθηγητής
5. Θυμαρά Ειρήνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια
6. Κοντογεωργάκος Βασίλειος, Αναπληρωτής Καθηγητής
7. Κουτουλίδης Βασίλειος-Βενσάν-Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Ημερομηνία παρουσίασης διδακτορικής διατριβής: 24/02/2025

Βαθμός: Άριστα

Ευχαριστίες

Η ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής αποτελεί έναν σημαντικό σταθμό στην επιστημονική και ακαδημαϊκή μου πορεία, και δεν θα ήταν δυνατή χωρίς την πολύτιμη υποστήριξη και καθοδήγηση που έλαβα από πολλούς ανθρώπους.

Πρώτα, θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου, Αν. Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής κ. Γεώργιο Αγρογιάννη, για τη συνεχή καθοδήγηση, την επιστημονική στήριξη και την εμπιστοσύνη που έδειξε στις δυνατότητές μου. Οι διορατικές του συμβουλές, η υπομονή και η ενθάρρυνσή του υπήρξαν ανεκτίμητες καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της ερευνητικής προσπάθειας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στα μέλη της συμβουλευτικής μου επιτροπής, τον Αν. Καθηγητή Ιατρικής Φυσικής κ. Ευάγγελο Παντελή και τον Καθηγητή Παθολογικής Ανατομικής κ. Ανδρέα Λάζαρη. Οι πολύτιμες υποδείξεις, η υποστήριξή τους και τα εποικοδομητικά σχόλια που μου παρείχαν σε κάθε στάδιο της διατριβής υπήρξαν καθοριστικά για την εξέλιξή της.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γενικού Αντικαρκινικού Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών «Άγιος Σάββας» Ν.Π.Δ., καθώς και τη Διευθύντρια-Επιστημονική Υπεύθυνη του Παθολογοανατομικού Τμήματος, κα. Νίκη Αρνογιαννάκη, για την άδεια πρόσβασης στα παθολογοανατομικά δείγματα ασθενών με σάρκωμα μαλακών μορίων. Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ιδιαίτερες ευχαριστίες μου στον Συντονιστή Διευθυντή της Ορθοπαιδικής Κλινικής, κ. Θεόδωρο Κορμά, για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και την εξαιρετική συνεργασία μας, η οποία υπήρξε καθοριστική από τα πρώτα βήματα της ενασχόλησής μου με τα σαρκώματα.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τους ασθενείς μου, οι οποίοι με εμπιστεύθηκαν και μου παρείχαν πρόθυμα τα δεδομένα της πορείας της νόσου τους. Ευχαριστώ τους συνεργάτες μου στο Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας του Ιασώ και την Κλινική Ιατρόπολις για τη συνεργασία, την τεχνική τους βοήθεια και τη φροντίδα που επέδειξαν στη διαχείριση των ασθενών μου. Ιδιαίτερη αναφορά αξίζει στην Ελληνική Ομάδα Σαρκωμάτων και Σπανίων Όγκων (ΕΟΣΣΟ), μέσα στην οποία οραματίστηκα ένα πιο αισιόδοξο μέλλον για τη θεραπεία των ασθενών με σάρκωμα.

Τέλος, εκφράζω την πιο βαθιά μου ευγνωμοσύνη στην οικογένειά μου για την απεριόριστη υποστήριξη, την αγάπη και την υπομονή που μου έδειξαν όλα αυτά τα χρόνια, δίνοντάς μου τη δύναμη να συνεχίσω.

Σε όλους τους παραπάνω αφιερώνω αυτή τη διατριβή ως ελάχιστη ένδειξη ευγνωμοσύνης για τη συμβολή τους στην επίτευξη αυτού του στόχου.

Όρκος Ιπποκράτη

"Ορκίζομαι στον Απόλλωνα τον Ιατρό και στον Ασκληπιό και στην Υγεία και στην πανάκεια και σ' όλους τους Θεούς επικαλούμενος την μαρτυρία τους, να τηρήσω πιστά κατά τη δύναμη και την κρίση μου αυτό τον όρκο και το συμβόλαιό μου αυτό.

Να θεωρώ αυτόν που μου δίδαξε αυτή την τέχνη ίσο με τους γονείς μου και να μοιραστώ μαζί του τα υπάρχοντά μου και τα χρήματά μου αν έχει ανάγκη φροντίδας. Να θεωρώ τους απογόνους του ίσους με τ' αδέρφια μου και να τους διδάξω την τέχνη αυτή αν θέλουν να τη μάθουν, χωρίς αμοιβή και συμβόλαιο και να μεταδώσω με παραγγελίες, οδηγίες και συμβουλές όλη την υπόλοιπη γνώση μου και στα παιδιά μου και στα παιδιά εκείνου με δίδαξε και στους άλλους μαθητές που έχουν κάνει γραπτή συμφωνία μαζί μου και σ' αυτούς που έχουν ορκισθεί στον ιατρικό νόμο και σε κανέναν άλλο και να θεραπεύω τους πάσχοντες κατά τη δύναμή μου και την κρίση μου χωρίς ποτέ, εκουσίως, να τους βλάψω ή να τους αδικήσω. Και να μη δώσω ποτέ σε κανένα, έστω κι αν μου το ζητήσει, θανατηφόρο φάρμακο, ούτε να δώσω ποτέ τέτοια συμβουλή. Ομοίως να μη δώσω ποτέ σε γυναίκα φάρμακο για ν' αποβάλει. Να διατηρήσω δε τη ζωή μου και την τέχνη μου καθαρή και αγνή. Και να μη χειρουργήσω πάσχοντες από λίθους αλλά ν' αφήσω την πράξη αυτή για τους ειδικούς. Και σ' όποια σπίτια κι αν μπω, να μπω για την ωφέλεια των πασχόντων αποφεύγοντας κάθε εκούσια αδικία και βλάβη και κάθε γενετήσια πράξη και με γυναίκες και με άνδρες, ελεύθερους και δούλους. Και ό,τι δω ή ακούσω κατά την άσκηση του επαγγέλματός μου, ή κι εκτός, για τη ζωή των ανθρώπων, που δεν πρέπει ποτέ να κοινοποιηθεί, να σιωπήσω και να το τηρήσω μυστικό. Αν τον όρκο μου αυτό τηρήσω πιστά και δεν τον αθετήσω, είτε ν' απολαύσω για πάντα την εκτίμηση όλων των ανθρώπων για τη ζωή μου και για την τέχνη μου, αν όμως παραβώ και αθετήσω τον όρκο μου να υποστώ τα αντίθετα από αυτά".

Βιογραφικό Σημείωμα

ΤΥΠΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

- 2023: Μεταπτυχιακός τίτλος σπουδών στη Νανοιατρική, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
- 2008: Ειδικότητα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
- 2003: Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΜΗ ΤΥΠΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Stereotactic radiotherapy courses

- Stereotactic Radiotherapy, *Elekta Teaching course*
- Stereotactic Radiosurgery Thalamotomy for Tremor, *Accuray peer-to-peer clinical training Program*
- CyberKnife system product physician training, *Accuray Training Program*

European Society Therapy Radiation Oncology (ESTRO) Teaching Courses

- Evidence-based radiation oncology: Methodological basis and clinical application
- Imaging for target volume determination in radiotherapy
- Target volume determination
- Image guided and adaptive radiotherapy in clinical practice
- Advanced treatment planning
- Evidence based radiation oncology
- Image-guided radiotherapy in clinical practice
- Multidisciplinary teaching course on lung cancer
- Image-guided radiotherapy and chemotherapy in gynecological cancer
- Multidisciplinary teaching course in prostate
- Molecular oncology for the radiation oncologist
- Modern brachytherapy techniques

ELEKTA training programs

- Active Breathing Coordinator (ABC)
- Brachytherapy (interventional RT) in cervical cancer, BrachyAcademy

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2008 – σήμερα: Επιστημονικός συνεργάτης στο Κέντρο Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας του ιδιωτικού νοσοκομείου «ΙΑΣΩ»
- 2019 – σήμερα: Επιστημονικός συνεργάτης στο Ακτινοθεραπευτικό Κέντρο της ιδιωτικής ειδικής παθολογικής κλινικής «ΙΑΤΡΟΠΟΛΙΣ»
- 2004 – 2008: Έμμισθη ειδικευόμενη στο τμήμα Α` Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας στο νοσοκομείο Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»
- 2004: Ιατρός υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου στο Π.Ι. Γοργόπης του Γενικού Νοσοκομείου – ΚΥ Γουμένισσας.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ

- Εφαρμογές στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας εντός και εκτός κεντρικού νευρικού συστήματος
- Εφαρμογές στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής σε ασθενείς εντός κεντρικού νευρικού συστήματος
- Ακτινοθεραπεία σε σαρκώματα μαλακών μορίων
- Ακτινοθεραπεία διαμορφωμένης έντασης φωτονίων
- Απεικονιστικά καθοδηγούμενες εφαρμογές ακτινοθεραπείας
- Βραχυθεραπεία

ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

- European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), www.estro.org
- European Society for Medical Oncology (ESMO), www.esmo.org
- Ελληνική Ομάδα Σαρκωμάτων και Σπανίων Όγκων, www.eosso.gr
- Ελληνική Εταιρεία Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, www.eeao.gr

ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΕΣ

- A Stergioula. The role of nanoparticles in radiation treatment of soft tissue sarcomas. Pergamos 2023

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

- Datasets: Sarcomas; Primary brain tumors; Prostate cancer. European Federation for Cancer Images-EUCAIM 101100633.
- A Phase III, Randomized, Placebo-controlled, Double-blind, Multicenter, International Study of Durvalumab with Stereotactic Body Radiation Therapy

(SBRT) for the Treatment of Patients with unresected Stage I/II, lymph node negative Non-small Cell Lung Cancer (PACIFIC-4/RTOG-3515).

- Η χρήση της ολόσωμης μαγνητικής τομογραφίας σαν μέθοδος απεικονιστικής παρακολούθησης ασθενών με μυξοειδές λιποσάρκωμα.
- Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία Πνευμονικών Μεταστάσεων από Σάρκωμα σε ολιγομεταστατικούς ασθενείς.
- Παθολογοανατομική ανταπόκριση μετά από προ-εγχειρητική Ακτινοθεραπεία στα σαρκώματα μαλακών μορίων.
- Καταγραφή της διαχείρισης ασθενών και δημιουργία του πρώτου Ελληνικού μητρώου ασθενών με σάρκωμα με έλεγχο της επίπτωσης, των κλινικών, παθολογοανατομικών και μοριακών χαρακτηριστικών, του τρόπου θεραπείας καθώς και θνησιμότητας.
- Η συμβολή των μοριακών τεχνικών στη διάγνωση και αντιμετώπιση των σαρκωμάτων.
- Επιδημιολογική μελέτη παρατήρησης οστικών συμβαμάτων σε ασθενείς με καρκίνο και οστική νόσο.
- Συνδυασμός Ακτινοθεραπείας και Τεμοζολομίδης σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέν Πολύμορφο Γλοιοβλάστωμα.
- Ταυτόχρονη συνδυασμένη προεγχειρητική ΑΚΘ-ΧΜΘ με καπεσιταμπίνη σε ασθενείς πάσχοντες από τοπικά προχωρημένο καρκίνο του ορθού με στόχο την υποσταδιοποίηση του όγκου και τη διατήρηση του σφιγκτήρα.
- Μελέτη αποτελεσματικότητας χορήγησης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς πάσχοντες από αναιμία χρόνιας νόσου που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία.
- Μελέτη εφαρμογής Φωτοδυναμικής Θεραπείας σε υποτροπιάζουσες νεοπλασίες Κεφαλής –Τραχήλου.
- Μελέτη ασφάλειας και αποτελεσματικότητας χορήγησης της αμιφοστίνης σε ασθενείς πάσχοντες από καρκίνο Κεφαλής-Τραχήλου που υποβάλλονται σε εξωτερική ακτινοθεραπεία.
- Μελέτη παρακολούθησης ασθενών που πάσχουν από καρκίνο Μαστού και υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για την εκδήλωση πνευμονικής ίνωσης και καρδιοτοξικότητας.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. **Stergioula A**, Kormas T, Kokkali S, Memos N, Pantelis E, Pouloudi D, Agrogiannis G. What Is the Prognostic Value of the Pathologic Response after Neoadjuvant Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma? An Institutional Study Using the EORTC–STBSG Response Score. *Cancers*. 2024, 16:3449. DOI: [10.3390/cancers16203449](https://doi.org/10.3390/cancers16203449)
2. **Stergioula A**, Moutsatsos A, Pantelis E. Exploring long-term outcomes following CyberKnife robotic radiosurgery for trigeminal neuralgia. *Clinical and Translational Radiation Oncology*. 2024, 48:100821. DOI: [10.1016/j.ctro.2024.100821](https://doi.org/10.1016/j.ctro.2024.100821)
3. Kokkali S, Boukovinas I, De Bree E, Koumarianou A, Georgoulas V, Kyriazoglou A, Tsoukalas N, Memos N, Papanastassiou J, **Stergioula A**, Tsapakidis K. The Impact of Expert Pathology Review and Molecular Diagnostics on the Management of Sarcoma Patients: A Prospective Study of the Hellenic Group of Sarcomas and Rare Cancers. *Cancers*. 2024, 16(13):2314. DOI: [10.3390/cancers16132314](https://doi.org/10.3390/cancers16132314)
4. **Stergioula A**, Pantelis E, Kontogeorgakos V, Lazaris AC, Agrogiannis G. Understanding the Role of Radio-Sensitizing Nanoparticles in Enhancing Pathologic Response in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers*. 2023, 15(23):5572. DOI: [10.3390/cancers15235572](https://doi.org/10.3390/cancers15235572).
5. **Stergioula A**, Kokkali S, Pantelis E. Multimodality treatment of primary cardiac angiosarcoma: A systematic literature review. *Cancer Treat Rev*. 2023, 120:102617. DOI: [10.1016/j.ctrv.2023.102617](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102617)
6. **Stergioula A**, Pantelis E. Treatment of a primary cardiac angiosarcoma with stereotactic body radiation therapy. *Hellenic J Cardiol*. 2023, 72:70-71. DOI: [10.1016/j.hjc.2023.04.001](https://doi.org/10.1016/j.hjc.2023.04.001)
7. **Stergioula A**, Pantelakos P, Varthalitis I, Agrogiannis G, Pantelis E. Treatment of an unresectable cardiac angiosarcoma using paclitaxel and image guided radiotherapy: Case report and literature review. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2023, 40:100619. DOI: [10.1016/j.ctro.2023.100619](https://doi.org/10.1016/j.ctro.2023.100619)

8. **Stergioula A**, Pantelis E, Kormas T, Agrogiannis G. Case report: skeletal muscle metastasis from follicular thyroid carcinoma presenting as synovial sarcoma. *Front Oncol.* 2023, 13:994729. DOI: [10.3389/fonc.2023.994729](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.994729)
9. Kokkali S, Vini L, **Stergioula A**, Kyriazoglou A, Vassos N, Boukovinas I. Brain Metastases from Adult Sarcomas: A Retrospective Cohort Study from the Hellenic Group of Sarcomas and Rare Cancers (HGSRC). *J Clin Med.* 2021 10(24):5978. DOI: [10.3390/jcm10245978](https://doi.org/10.3390/jcm10245978)

ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **A. Στεργιούλα**, «Ακτινοθεραπεία στα σαρκώματα: πότε και πώς?». 2^ο Εκπαιδευτικό σεμινάριο, Ελληνική Ακαδημία Ογκολογίας, Σάρκωμα, Μελάνωμα, Όγκοι ΚΝΣ, NETs, Σπάνιοι όγκοι, Αθήνα, 24-26 Νοεμβρίου 2023.
2. S. Kokkali-Zervos, J. Duran Moreno, A. Kyriazoglou, V. Georgoulis, I. Athanasiadis, A. Koumariannou, N. G. Tsoukalas, V. Ramfidis, **A. Stergioula**, P. A. Kosmidis, D. A. Valoukas, D. Tzanninis, G. Varvaris, P. T. Baxevanos, T. Kosmidis, V. Schoina, I. Boukovinas. “SARC-Digital: An observational, randomised, prospective study of the impact of digital health interventions on symptom and side-effect management in patients with metastatic sarcoma”, ESMO Sarcoma and Rares Cancers Congress 2024, Lugano 14-16 March 2024.
3. S. Kokkali-Zervos, A. Kyriazoglou, A. Koumariannou, E. Vorrias, N. Asimakopoulou, A. Boulouta, E. Georgaki, A. S. Papadaki, **A. Stergioula**, I. Boukovinas. “Real-world data on immunotherapy in patients with soft tissue sarcoma: A study from Hellenic Group of Sarcoma and Rare Cancers” ESMO Sarcoma and Rares Cancers Congress 2024, Lugano 14-16 March 2024.

Περίληψη διατριβής

Τα σαρκώματα μαλακών μορίων αποτελούν μια ετερογενή ομάδα σπάνιων όγκων προερχόμενων από μεσεγχυματικά κύτταρα. Η πρωτοπαθής εντόπιση αφορά κυρίως τα άνω και κάτω άκρα, ενώ σπανιότερα αφορά τον κορμό, την κεφαλή και τον τράχηλο, καθώς και τον οπισθοπερινοναϊκό χώρο. Η θεραπεία των σαρκωμάτων μαλακών μορίων απαιτεί μια ολοκληρωμένη προσέγγιση που συνδυάζει χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία (στην περίπτωση όγκων με υψηλό κίνδυνο υποτροπής). Η χειρουργική εκτομή με αρνητικά όρια αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας αυτών των όγκων. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί είτε προεγχειρητικά είτε μετεγχειρητικά, προσφέροντας παρόμοια αποτελέσματα, αλλά με διαφορετικά προφίλ τοξικότητας. Στα πλεονεκτήματα της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας έναντι της προεγχειρητικής, συγκαταλέγεται το γεγονός ότι προσφέρει τη δυνατότητα οριστικής ιστολογικής ταυτοποίησης του σαρκώματος. Αντιθέτως, η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία πλεονεκτεί στο ότι χορηγείται μικρότερη δόση ακτινοβολίας στον όγκο και στο ότι η παθολογοανατομική ανταπόκριση στην ακτινοθεραπεία δύναται να χρησιμεύσει ως δείκτης πρόβλεψης των κλινικών αποτελεσμάτων. Πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η σχέση μεταξύ των παθολογοανατομικών ευρημάτων στα δείγματα εκτομής μετά από προεγχειρητική θεραπεία και των κλινικών αποτελεσμάτων παραμένει αβέβαιη, κυρίως λόγω των διαφορετικών μεθόδων αξιολόγησης και της έλλειψης μιας καθορισμένης τιμής αναφοράς για την αξιολόγηση της προγνωστικής επίδρασης της παθολογοανατομικής απόκρισης.

Στην παρούσα διατριβή μελετήθηκαν τα παθολογοανατομικά ευρήματα και τα κλινικά αποτελέσματα ενός δείγματος 44 ασθενών με εντοπισμένο σάρκωμα μαλακών μορίων κορμού και άκρων που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Συγκεκριμένα, τα δείγματα εκτομής των ασθενών εξετάστηκαν από εξειδικευμένο στα σαρκώματα παθολογοανατόμο και μετρήθηκαν τα βιώσιμα καρκινικά κύτταρα, η νέκρωση, η ίνωση και η υαλοειδοποίηση. Η επιβίωση χωρίς τοπική υποτροπή (Local Relapse Free Survival - LRFS), η επιβίωση χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (Distant Metastasis Free Survival - DMFS) και η συνολική επιβίωση (Overall Survival - OS) υπολογίστηκαν με ανάλυση επιβίωσης Kaplan–Meier. Το μοντέλο αναλογικών κινδύνων Cox χρησιμοποιήθηκε για μονοπαραγοντική (univariate) και

πολυπαραγοντική (multivariate) ανάλυση, προκειμένου να διερευνηθούν συσχετίσεις των κλινικών αποτελεσμάτων με την παθολογοανατομική ανταπόκριση.

Η στατιστική ανάλυση των παθολογοανατομικών αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας ανέδειξε ό,τι κατά μέσο όρο τα ποσοστά των βιώσιμων καρκινικών κυττάρων, της νέκρωσης και της ίνωσης/υαλοειδοποίησης ήταν 20%, 11% και 40%, αντιστοίχως. Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση (pathologic Complete Response- pCR), οριζόμενη ως $\leq 5\%$ βιώσιμα κύτταρα, επιτεύχθηκε στο 25% των περιπτώσεων των ασθενών της διατριβής. Τοπική υποτροπή σημειώθηκε στο 33% των περιπτώσεων, με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό 64% μετά από εκτομή R1 σε σύγκριση με 22% μετά από εκτομή R0. Απομακρυσμένες μεταστάσεις παρατηρήθηκαν στο 42% των ασθενών, κυρίως στους πνεύμονες. Τα 3ετή ποσοστά LRFS, DMFS και OS ήταν 65%, 54% και 67%, αντίστοιχα. Παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των αποτελεσμάτων της ακτινοθεραπείας και του μεγέθους, του βαθμού και του ιστολογικού υποτύπου του όγκου. Η κατηγοριοποίηση της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης με βάση την κλίμακα βαθμολογίας της EORTC-STBSG δεν ανέδειξε συσχέτιση με τα κλινικά αποτελέσματα. Οι ασθενείς που πέτυχαν pCR εμφάνισαν χαμηλότερο κίνδυνο τοπικής υποτροπής και βελτιωμένη συνολική επιβίωση.

Επιπλέον, έγινε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με την ενσωμάτωση της χρήσης νανοσωματιδίων στην προεγχειρητική ακτινοθεραπεία των σαρκωμάτων μαλακών μορίων με στόχο την επαύξηση της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης και τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων. Εντοπίστηκαν και αναλύθηκαν μια μελέτη φάσης 1 και μια μελέτη φάσης 2/3. Αυτές οι μελέτες επικεντρώνονται στη χρήση νανοσωματιδίων αφνίου και ακτινοθεραπείας, ακολουθούμενης από χειρουργική αφαίρεση του σαρκώματος. Τα αποτελέσματα αυτών των ανασκοπήσεων έδειξαν ότι με τη χρήση των νανοσωματιδίων αφνίου το ποσοστό pCR της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας διπλασιάστηκε. Δεδομένου ότι η επίτευξη pCR έχει συνδεθεί με βελτίωση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών αυτών, η χρήση των νανοσωματιδίων σε συνδυασμό με την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη στρατηγική για τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων των σαρκωμάτων μαλακών μορίων.

Abstract

Soft tissue sarcomas represent a heterogeneous group of rare tumors originating from mesenchymal cells. Their primary site of occurrence include mainly the upper and lower extremities, and less frequently the trunk, head and neck, and retroperitoneal space. The management of soft tissue sarcomas involves a multimodality approach combining surgery, radiotherapy, and chemotherapy (in cases of tumors with a high risk of recurrence). Surgical resection with negative margins is the cornerstone of treatment for these tumors. Radiotherapy can be administered either before or after surgery, providing comparable outcomes but differing toxicity profiles. While postoperative radiotherapy allows for definitive histological evaluation, the pathological response to preoperative radiotherapy can serve as a prognostic indicator of clinical outcomes. However, the relationship between pathological findings in resection specimens after preoperative therapy and clinical outcomes remains unclear due to varying evaluation methods and the lack of a cut-off value for assessing the prognostic impact of pathological response. In this thesis, the pathological findings and clinical outcomes of 44 patients with localized soft tissue sarcomas of the trunk and extremities who underwent preoperative radiotherapy were studied. Specifically, the resection specimens were examined by a sarcoma-specialized pathologist, measuring viable tumor cells, necrosis, fibrosis, and hyalinization. Local relapse-free survival (LRFS), distant metastasis-free survival (DMFS), and overall survival (OS) were calculated using Kaplan–Meier survival analysis. Cox proportional hazards models were used for univariate and multivariate analysis to explore associations between clinical outcomes and pathological response.

Statistical analysis of the pathological outcomes of radiotherapy revealed average rates of viable tumor cells, necrosis, and fibrosis/hyalinization of 20%, 11%, and 40%, respectively. Complete pathological response (pCR), defined as $\leq 5\%$ viable tumor cells, was achieved in 25% of the cases. Local recurrence occurred in 33% of cases, with a significantly higher rate of 64% following R1 resection compared to 22% following R0 resection. Distant metastases were observed in 42% of patients, primarily in the lungs. The 3-year LRFS, DMFS, and OS rates were 65%, 54%, and 67%, respectively. Associations were identified between treatment outcomes and

tumor size, grade, and histological subtype. Categorization of pathological response based on the EORTC-STBSG grading scale did not show an association with clinical outcomes. Patients achieving pCR demonstrated a lower risk of local recurrence and improved overall survival.

Additionally, a literature review was conducted regarding the integration of nanoparticles in preoperative radiotherapy for soft tissue sarcomas, aiming to enhance pathological response and improve therapeutic outcomes. One phase 1 study and one phase 2/3 study were identified and analyzed. These studies focused on the use of hafnium nanoparticles in conjunction with radiotherapy, followed by surgical resection of the sarcoma. The findings of these reviews indicated that the use of hafnium nanoparticles doubled the pCR rate of preoperative radiotherapy. Since achieving pCR has been associated with improved overall survival in these patients, the use of nanoparticles in combination with preoperative radiotherapy represents a promising strategy to improve therapeutic outcomes in soft tissue sarcomas.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	23
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ.....	24
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	25
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	29
2. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ.....	31
2.1. ΓΕΝΙΚΑ.....	31
2.1.1. Επιδημιολογικά Δεδομένα	31
2.1.2. Αιτιολογία	32
2.1.3. Κλινική Εικόνα	32
2.1.4. Απεικονιστικός Έλεγχος	33
2.1.5. Βιοψία	34
2.2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	35
2.2.1. Γενικά	35
2.2.2. Ανατομική Θέση Όγκου	35
2.2.3. Ιστολογικός Τύπος	37
2.2.4. Βαθμονόμηση (Grading).....	40
2.2.5. Παθολογική Σταδιοποίηση (pTNM και ομαδοποιήσεις Σταδίου)	44
2.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ	48
2.3.1. Χειρουργική εξαίρεση.....	48
2.3.2. Ακτινοθεραπεία.....	49
2.3.3. Χημειοθεραπεία	51
3. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	55
3.1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	55
3.2. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ.....	56
3.2.1. Προεγχειρητική Ακτινοθεραπεία	58
3.2.2. Μετεγχειρητική Ακτινοθεραπεία	61
4. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ	65
4.1. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ - ΥΛΗΣ	65
4.1.1. Ακτίνες-x/γ	65
4.1.2. Φορτισμένα σωματίδια.....	67
4.2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ.....	69

4.2.1.	Άμεση Δράση	69
4.2.2.	Έμμεση Δράση – Ραδιόλυση του Νερού	69
4.2.3.	Η Σημασία της Βλάβης του DNA	71
4.2.4.	Καρπύλες Επιβίωσης Κυττάρων	71
5.	ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ	75
5.1.	ΓΕΝΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΕΚΤΟΜΗΣ	75
5.2.	ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	76
5.3.	ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	79
5.4.	ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	82
6.	ΚΛΙΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	83
6.1.	ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ	83
6.2.	ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	84
6.2.1.	Τοποθέτηση, Προσομοίωση, Ακινητοποίηση	84
6.2.2.	Καθορισμός όγκων ακτινοβολήσης.....	86
6.2.3.	Υπολογισμός πλάνου θεραπείας.....	87
6.2.4.	Εκτέλεση θεραπείας	89
6.3.	ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΞΑΙΡΕΣΗ	91
6.4.	ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ.....	92
6.5.	ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ.....	92
6.6.	ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΝΟΣΟΥ.....	94
6.7.	ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.....	94
6.8.	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	95
6.8.1.	Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών	95
6.8.2.	Παθολογοανατομική Ανταπόκριση	96
6.8.3.	Κλινική έκβαση.....	98
6.8.4.	Αξιολόγηση προγνωστικών παραγόντων της κλινικής έκβασης	99
6.9.	ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ	101
6.10.	ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ – ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΕΣ.....	108
7.	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ	
	111	
7.1.	ΓΕΝΙΚΑ.....	111
7.2.	ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ.....	111

7.2.1.	Αφνίου	112
7.2.2.	Χρυσού	115
7.2.3.	Κβαντικές κουκκίδες	116
7.2.4.	Άλλων χημικών στοιχείων	116
7.3.	ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ	117
7.3.1.	Προ-κλινικές μελέτες	119
7.3.2.	Κλινικές μελέτες	121
8.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	129

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Χωρική συνταύτιση εικόνων CT και MRI ασθενούς με σάρκωμα μαλακών μορίων δεξιού μηρού	59
Εικόνα 2. Σχεδιασμός μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας ασθενούς με σάρκωμα μαλακών μορίων αριστερού μηρού.....	63
Εικόνα 3. Σχεδιασμός μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας με χρήση εικόνων MRI ασθενούς με σάρκωμα μαλακών μορίων αριστερού μηρού	63
Εικόνα 4. Αναπαράσταση της ανθρώπινης ανατομίας για τον καθορισμό της θέσης εμφάνισης σαρρώματος μαλακών μορίων.....	75
Εικόνα 5. Εικόνες MRI ασθενούς με μυξοειδές λιποσάρκωμα μηρού	77
Εικόνα 6. Τμηματοποίηση και επεξεργασία σαρρώματος για παθολογοανατομική εξέταση.....	78
Εικόνα 7. Εικόνες μικροσκοπίου σαρρώματος μαλακών μορίων.....	80
Εικόνα 8. Η κλίμακα ανταπόκρισης στην προεγχειρητική θεραπεία σαρρώματων μαλακών μορίων της EORTC-STBSG	81
Εικόνα 9. Ακίνητοποίηση ασθενούς με σάρκωμα μαλακών μορίων άνω άκρου με χρήση θερμοπλαστικής μάσκας.....	85
Εικόνα 10. Ακίνητοποίηση ασθενούς με σάρκωμα αριστερού μηρού με χρήση σακιδίου BlueBag-BodyFix.....	85
Εικόνα 11. Πλάνο ακτινοθεραπείας ασθενούς με σάρκωμα δεξιού μηρού	88
Εικόνα 12. Απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία ασθενούς με σάρκωμα μαλακών μορίων δεξιού άνω άκρου.....	89
Εικόνα 13. Απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία ασθενούς με σάρκωμα μαλακών μορίων δεξιού γλουτού.....	90
Εικόνα 14. Αναπροσαρμογή πλάνου ακτινοθεραπείας ασθενούς με σάρκωμα μαλακών μορίων δεξιού γλουτού.....	91
Εικόνα 15. Εικόνες μικροσκοπίου σαρρώματων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία αντιπροσωπευτικές των διαφορετικών βαθμών της κλίμακας EORTC-STBSG	93

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΧΗΜΑΤΩΝ

Σχήμα 1. Καμπύλες Kaplan Meier για (a) τοπική υποτροπή, (b) επιβίωση ελεύθερης νόσου και (c) ολικής επιβίωσης, ομάδας ασθενών με σάρκωμα μαλακών μορίων	57
Σχήμα 2. Κύρια φαινόμενα αλληλεπίδρασης φωτονίων με την ύλη στο εύρος ενεργειών που χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία.	67
Σχήμα 3. Η ραδιόλυση του νερού.	70
Σχήμα 4. Καμπύλες επιβίωσης κυτταρικών σειρών σαρκωμάτων.	71
Σχήμα 5. Καμπύλες Kaplan-Meier τοπικής υποτροπής, απομακρυσμένης υποτροπής και ολικής επιβίωσης για τον πληθυσμό των ασθενών της διατριβής.....	99
Σχήμα 6. Μαζικοί συντελεστές εξασθένησης και ενεργειακής απορρόφησης για μαλακό ιστό, μαλακό ιστό με 0,5% χρυσό (Au) και μαλακό ιστό με 0,5% κατά μάζα άφνιο (Hf)	113
Σχήμα 7. Αναπαράσταση του νανοσωματιδίου οξειδίου του αφνίου (HfO_2).....	114
Σχήμα 8. Αναπαράσταση της χρήσης νανοσωματιδίων του οξειδίου του αφνίου (HfO_2) ως παράγοντας ενίσχυσης του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος σε σαρκώματα μαλακών μορίων.	115
Σχήμα 9. Αναπαράσταση του πρωτοκόλλου της μελέτης φάσης 2/3 NCT02379845 διερεύνησης της επίδρασης νανοσωματιδίων HfO_2 NBTXR3 στη θεραπεία τοπικά προχωρημένων σαρκωμάτων μαλακών μορίων	122

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κατάλογος ιστολογικών τύπων σαρκωμάτων μαλακών μορίων κατά WHO-2020.....	38
Πίνακας 2. Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά για τη βαθμονόμηση της ιστολογικής διαφοροποίησης των σαρκωμάτων μαλακών μορίων	42
Πίνακας 3. Βαθμός διαφοροποίησης σαρκωμάτων με βάση τον ιστολογικό τύπο κατά FNCLCC.....	42
Πίνακας 4. Βαθμονόμηση μιτωτικής δραστηριότητας κατά FNCLCC	43
Πίνακας 5. Βαθμονόμηση νέκρωσης κατά FNCLCC.....	44
Πίνακας 6. Σταδιοποίηση συναρτήσει της ανατομικής θέσης και του μεγέθους του όγκου κατά TNM.....	45
Πίνακας 7. Η σταδιοποίηση της AJCC για σαρκώματα μαλακών μορίων	47
Πίνακας 8. Ακτινοβιολογικές παράμετροι κυτταρικών σειρών σαρκωμάτων	73
Πίνακας 9. Η κλίμακα ανταπόκρισης στην προεγχειρητική θεραπεία σαρκωμάτων της EORTC-STBSG.....	81
Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά ασθενών της διατριβής.....	96
Πίνακας 11. Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά σαρκωμάτων μαλακών μορίων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και ταξινόμησή τους με βάση την κλίμακα της EORTC-STBSG.....	97
Πίνακας 12. Πολυπαραμετρική (multivariate) ανάλυση της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης των σαρκωμάτων στην προεγχειρητικά ακτινοθεραπεία.....	101
Πίνακας 13. Παθολογοανατομικά ευρήματα των τριών κύριων ιστολογικών τύπων σαρκωμάτων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία.....	103
Πίνακας 14. Περίληψη των δημοσιευμένων προ-κλινικών και κλινικών μελετών χρήσης νανοσωματιδίων ως παράγοντες ενίσχυσης της ακτινοθεραπείας στα σαρκώματα μαλακών μορίων.....	118
Πίνακας 15. Παθολογοανατομική ανταπόκριση σαρκωμάτων μαλακών μορίων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ενισχυμένη με νανοσωματίδια NBTXR3.....	125
Πίνακας 16. Χειρουργικά όρια εκτομής σαρκωμάτων μαλακών μορίων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία ενισχυμένη με νανοσωματίδια NBTXR3.....	126

Πίνακας 17. Δείκτες ποιότητας ζωής ασθενών για τη χρήση NBTXR3 ως παράγοντα ενίσχυσης του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος στη θεραπεία τοπικά προχωρημένων σαρκωμάτων μαλακών μορίων	128
--	-----

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

Συντομογραφία	Ξενόγλωσση ορολογία	Μετάφραση στην Ελληνική Γλώσσα
STS	Soft Tissue Sarcoma	Σάρκωμα Μαλακών Μορίων
CT	Computed Tomography	Υπολογιστική Τομογραφία
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού
US	Ultrasound	Υπερηχογραφία
PET	Positron Emission Tomography	Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Αμερικανική Κοινή Επιτροπή του Καρκίνου
WHO	World Health Committee	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer	Γαλλικής Εθνικής Ομοσπονδίας Κέντρων Αντιμετώπισης του Καρκίνου
NCI	National Cancer Institute	Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου
RT	Radiation Therapy	Ακτινοθεραπεία
ASTRO	American Society for Radiation Oncology	Αμερικανική Εταιρεία Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	Ομάδα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας
GTV	Gross Target Volume	Αδρός Όγκος Στόχος
CTV	Clinical Target Volume	Κλινικός Όγκος Στόχος
PTV	Planning Target Volume	Όγκος Στόχος Σχεδιασμού
EORTC-STBSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer-	Ευρωπαϊκός Οργανισμός Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου- Ομάδα Σαρκωμάτων Μαλακών Μορίων και Οστών

	Soft Tissue and Bone Sarcoma Group	
EBRT	External Beam Radiation Therapy	Εξωτερική ακτινοθεραπεία
3DCRT	3D Conformal Radiation Therapy	Τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy	Ακτινοθεραπεία διαμορφούμενης έντασης
IGRT	Image Guided Radiation Therapy	Απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία
BT	Brachytherapy	Βραχυθεραπεία
IORT	Intra-Operative Radiation Therapy	Διεγχειρητική ακτινοθεραπεία
ILP	Isolated Limb Perfusion	Περιοχική έγχυση άκρου
PFS	Progression Free Survival	Επιβίωση χωρίς τοπική υποτροπή
DFS	Disease Free Survival	Επιβίωση χωρίς νόσο
OS	Overall Survival	Ολική επιβίωση
LR	Local Recurrence	Τοπική υποτροπή
UICC	Union for International Cancer Control	Διεθνής Ένωση Ελέγχου του Καρκίνου
UPS	Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma	Αδιαφοροποίητο Πλειόμορφο Σάρκωμα
MLS	Myxoid LipoSarcoma	Μυξοειδές Λιποσάρκωμα
MFS	MyxoFibroSarcoma	Μυξοινοσάρκωμα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα σαρκώματα μαλακών μορίων αποτελούν μια ετερογενή ομάδα σπάνιων όγκων που προέρχονται από μεσεγχυματικά κύτταρα. Οι πρωτοπαθείς εντοπίσεις των σαρκωμάτων μαλακών μορίων αφορούν τον κορμό, την κεφαλή και τον τράχηλο, καθώς και τον οπισθοπερινοναϊκό χώρο, με τα άκρα να είναι οι πιο συχνά επηρεαζόμενες περιοχές. Η αντιμετώπιση του εντοπισμένου σαρκώματος μαλακών μορίων περιλαμβάνει μια πολυδιάστατη προσέγγιση που συνδυάζει χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία (στην περίπτωση όγκων με υψηλό κίνδυνο υποτροπής). Η χειρουργική εκτομή με αρνητικά όρια εξακολουθεί να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας αυτών των όγκων. Συμπληρωματικά χρησιμοποιείται ακτινοθεραπεία, η οποία μπορεί να χορηγηθεί είτε προεγχειρητικά είτε μετεγχειρητικά, παρέχοντας παρόμοια αποτελέσματα, αλλά με διαφορετικά προφίλ τοξικότητας. Ενώ η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία προσφέρει τη δυνατότητα οριστικής ιστολογικής αξιολόγησης, η παθολογοανατομική ανταπόκριση στην προεγχειρητική ακτινοθεραπεία δύναται να λειτουργήσει ως δείκτης πρόβλεψης των κλινικών αποτελεσμάτων. Αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στους ασθενείς με οστεοοσάρκωμα που λαμβάνουν προεγχειρητική χημειοθεραπεία, όπου μια καλή παθολογοανατομική ανταπόκριση συνδέεται με ποσοστό συνολικής επιβίωσης 80%, σε σύγκριση με το 50% σε αυτούς που δεν πέτυχαν τέτοια ανταπόκριση. Το ποσοστό νέκρωσης 90% θεωρείται ευρέως αποδεκτό ως το κατώφλι για τη διάκριση μεταξύ καλής και κακής ανταπόκρισης.

Η προγνωστική αξία της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης των σαρκωμάτων μαλακών μορίων στις προεγχειρητικές θεραπείες παραμένει ασαφής. Διάφορες παράμετροι έχουν μελετηθεί στη βιβλιογραφία για τον καθορισμό της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης, όπως το ποσοστό νέκρωσης του όγκου, ο αριθμός των βιώσιμων καρκινικών κυττάρων και το ποσοστό της ίνωσης και της υαλοειδοποίησης. Επιπλέον, δεν έχει καθιερωθεί μια τιμή αναφοράς για την αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου-Ομάδα Σαρκωμάτων Μαλακών Μορίων και Οστών (EORTC-STBSG) έχει προτείνει ένα πρωτόκολλο για την ιστολογική εξέταση των σαρκωμάτων και μια βαθμονόμηση 5 επιπέδων για την

αξιολόγηση της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης στις προεγχειρητικές θεραπείες. Η βαθμονόμηση της EORTC–STBSG βασίζεται στο ποσοστό των χρωματιζόμενων, δυνητικά βιώσιμων καρκινικών κυττάρων και διαφέρει από τις παλαιότερες μεθόδους που βασιζόνταν στη νέκρωση του όγκου. Δεδομένου ότι η νέκρωση του όγκου μπορεί να υπάρχει σε ορισμένους όγκους κατά τη διάγνωση, η αξιολόγηση του αριθμού των χρωματιζόμενων κυττάρων στο δείγμα εκτομής φαίνεται να προσφέρει ένα πιο αξιόπιστο μέτρο της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης στις προεγχειρητικές θεραπείες. Ωστόσο, ενώ αυτό το σύστημα βαθμονόμησης σχεδιάστηκε προσεκτικά, δεν κατάφερε να αποδείξει την προγνωστική του αξία σε τρεις αναδρομικές μελέτες.

Στόχος της παρούσας διατριβής ήταν ο καθορισμός της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης των σαρκωμάτων μαλακών μορίων του κορμού και των άκρων που έλαβαν προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και ριζική χειρουργική επέμβαση και η αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας της κλίμακας βαθμονόμησης της ανταπόκρισης που προτείνει η EORTC–STBSG. Η ταυτοποίηση πρώιμων προγνωστικών δεικτών για τα κλινικά αποτελέσματα της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας για τα σαρκώματα μαλακών μορίων θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη. Εάν αυτοί οι δείκτες αποδειχθούν αξιόπιστοι, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρώιμα κύρια καταληκτικά σημεία σε κλινικές δοκιμές προεγχειρητικής θεραπείας και να βοηθήσουν στην αναγνώριση υποομάδων ασθενών που θα μπορούσαν να ωφεληθούν από την εντατικοποίηση της θεραπείας.

2. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

2.1. ΓΕΝΙΚΑ

2.1.1. Επιδημιολογικά Δεδομένα

Τα σαρκώματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα καρκινικών όγκων μεσεγγυματικής προέλευσης η οποία περιλαμβάνει περισσότερους από 100 διαφορετικούς ιστολογικούς υπότυπους.¹ Επιπλέον, πολλοί από αυτούς τους υπότυπους μπορεί να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία χωρίς να περιορίζονται σε συγκεκριμένες ανατομικές περιοχές. Τα σαρκώματα αποτελούν περίπου το 1% των συμπαγών καρκινικών όγκων που παρουσιάζονται στον ενήλικο πληθυσμό, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται σημαντικά σε 20% στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Σε μια επιδημιολογική μελέτη - εστιασμένη στα σαρκώματα - της ομάδας εργασίας RARECARE του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Υγείας της Ευρωπαϊκής Επιτροπής (www.rarecarenet.eu), η συχνότητα εμφάνισης σαρκώματος ανεξαρτήτως ιστολογικού υπότυπου εκτιμήθηκε σε 5.6 ανά 100000 άτομα ανά έτος στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 27 χωρών.² Η πλειονότητα των σαρκωμάτων - σε ποσοστό 84% - βρέθηκε ότι ήταν σαρκώματα μαλακών μορίων, ενώ σε ποσοστό 14% σαρκώματα οστών και περίπου 2% σαρκώματα του γαστρεντερικού στρώματος (Gastrointestinal Stromal Tumor - GIST).² Σταθμίζοντας με την ηλικία, βρέθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης σαρκώματος μαλακών μορίων κυμαίνεται μεταξύ 3.3 ανά 100000 άτομα στην Ανατολική Ευρώπη και 4,7 ανά 100000 άτομα στη Βόρεια Ευρώπη. Η 5-ετής επιβίωση βρέθηκε ίση με 58% για τους ασθενείς με σάρκωμα μαλακών μορίων και 62% για εκείνους με σάρκωμα οστών. Αντίστοιχα, σε μια ανάλυση των δεδομένων της βάσης Παρακολούθησης, Επιδημιολογίας και Τελικών Αποτελεσμάτων (Surveillance, Epidemiology and End Results - SEER) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (National Cancer Institute - NCI) των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (ΗΠΑ), έδειξε ότι τα σαρκώματα μαλακών μορίων είναι τα συχνότερα εμφανιζόμενα σαρκώματα σε ποσοστό 87% έναντι 13% των σαρκωμάτων στα οστά.³ Η συχνότητα εμφάνισης σαρκώματος μαλακών μορίων εκτιμήθηκε σε 6 ανά 100000 ανά έτος. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης σαρκώματος εξαρτάται από την ηλικία και κυμαίνεται σε 0,9 ανά 100000 παιδιά κάτω των 10 ετών έως 18,2 ανά 100000 ενήλικες άνω των 70 ετών. Η 5-ετής επιβίωση βρέθηκε

ότι κυμαίνεται μεταξύ 50-60% εξαρτώμενη σε μεγάλο βαθμό από τον ιστολογικό υπότυπο του σαρκώματος.

2.1.2. Αιτιολογία

Για τα περισσότερα σαρκώματα μαλακών μορίων, η αιτιολογία είναι άγνωστη. Ωστόσο, για μερικούς ιστολογικούς υπότυπους έχουν φανεί ισχυρές συσχετίσεις με ορισμένες κληρονομικές γενετικές καταστάσεις, όπως για παράδειγμα ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθους όγκου εκ των ελύτρων των περιφερικών νεύρων σε άτομα με οικογενή νευροϊνωμάτωση, ο οποίος φτάνει το 10% εφ' όρου ζωής και προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο NF1.⁴ Επίσης, έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σαρκώματος, τόσο των οστών όσο και των μαλακών μορίων, σε ασθενείς που είχαν οικογενές ρετινοβλάστωμα, το οποίο προκαλείται από κληρονομικές μεταλλάξεις στο γονίδιο RB.⁵ Επιπλέον, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σαρκώματος και άλλων καρκινικών όγκων σε οικογένειες με σύνδρομο Li-Fraumeni, οι οποίες έχουν κληρονομικές μεταλλάξεις στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο TP53.⁶ Το χρόνιο κληρονομικό ή ιατρογενές λεμφοίδημα έχει επίσης συσχετιστεί με το υποδόριο αγγειοσάρκωμα, γνωστό ως σύνδρομο Stewart-Treves.⁷ Τα υποδόρια αγγειοσαρκώματα και τα άτυπα ινοξανθήματα / πλειόμορφα δερματικά σαρκώματα είναι πιο συνηθισμένα σε περιοχές που εκτίθενται στον ήλιο λόγω της υπεριώδους ακτινοβολίας. Η ακτινοθεραπεία αποτελεί τον πιο σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα εμφάνισης σαρκώματος, συχνά πολλά χρόνια μετά τη θεραπεία. Συνδέεται με διάφορους ιστολογικούς τύπους σαρκώματος, ιδιαίτερα με το αγγειοσάρκωμα μαστού⁸, καθώς επίσης με το πλειόμορφο αδιαφοροποίητο σάρκωμα, το αγγειοσάρκωμα και το λειομυοσάρκωμα.⁹ Αξίζει τέλος να σημειωθεί ότι όταν τα επαγόμενα από την ακτινοθεραπεία σαρκώματα σταθμιστούν ως προς τυπικούς προγνωστικούς παράγοντες (ηλικία, μέγεθος και βαθμός διαφοροποίησης), φαίνεται ότι έχουν χειρότερα κλινικά αποτελέσματα από τα σαρκώματα τυχαίας εμφάνισης με παρόμοιους ιστολογικούς τύπους.¹⁰

2.1.3. Κλινική Εικόνα

Η πιο συνηθισμένη εμφάνιση ενός σαρκώματος είναι ένας ανώδυνος ταχέως αναπτυσσόμενος όγκος. Εάν ο όγκος εντοπίζεται εν τω βάθει (π.χ. στον μηρό ή στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο), η κλινική του αναγνώριση είναι δυσχερής γεγονός που συχνά

οδηγεί σε καθυστερημένη διάγνωση όταν η νόσος έχει αποκτήσει εκτεταμένο μέγεθος, συνήθως άνω των 10 cm.¹¹ Λόγω της σπανιότητας των σαρκωμάτων μαλακών μορίων, της δυνατότητάς τους να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε ανατομικό σημείο και της ποικιλομορφίας των ιστολογικών υποτύπων τους, η κλινική αναγνώριση ενός σαρκώματος μπορεί να είναι δύσκολη και η καθυστερημένη διάγνωση αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα.

2.1.4. Απεικονιστικός Έλεγχος

Ο απεικονιστικός έλεγχος με υπερηχογραφία (Ultra Sound - US) αποτελεί ένα αποτελεσματικό εργαλείο πρώτης αξιολόγησης της ύπαρξης ενός σαρκώματος. Σε ορισμένες δε περιπτώσεις, όπως στις αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, η συγκεκριμένη εξέταση μπορεί να αναγνωρίσει χαρακτηριστικά που είναι παθογνωμονικά της νόσου και να συνδράμει στη διαφορική της διάγνωση.¹² Η πλειοψηφία των διογκώσεων μαλακών μορίων είναι πιθανό να αποδειχθεί ότι αφορούν σε έναν καλοήγη όγκο, όπως το λίπωμα, και να καθησυχάσει τους ασθενείς. Ωστόσο, η αξιολόγηση με υπερηχογραφία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την υποκειμενικότητα του εκτελούντα την εξέταση, επομένως σε περίπτωση αμφιβολίας για τη διάγνωση, συνιστάται η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging – MRI) της περιοχής ενδιαφέροντος. Για τα σαρκώματα μαλακών μορίων που εντοπίζονται στα άκρα, τον κορμό και την πύελο, η MRI παρέχει τις πλέον ακριβείς διαγνωστικές πληροφορίες. Η απλή ακτινογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανίχνευση διήθησης των οστών, κατάγματος ή αποστιτανώσεων. Για τη διάγνωση οπισθοπεριτοναϊκών όγκων και ενδοθωρακικών σαρκωμάτων, προτιμάται η υπολογιστική τομογραφία (Computed Tomography - CT) καθώς είναι βολικότερη για τον ασθενή παρέχοντας παράλληλα τις απαραίτητες πληροφορίες για τη σταδιοποίηση της νόσου.

Η κύρια εντόπιση δευτεροπαθών μεταστάσεων από σαρκώματα μαλακών μορίων είναι οι πνεύμονες και επομένως μια απλή ακτινογραφία θώρακα μπορεί να χρησιμεύσει ως αρχική εξέταση σταδιοποίησης. Επιπλέον, η απλή ακτινογραφία μπορεί να είναι αρκετή για τη σταδιοποίηση της νόσου σε περιπτώσεις ιστολογικών τύπων με πολύ χαμηλό ή αμελητέο κίνδυνο μεταστάσεων (π.χ. άτυποι λιπωματώδεις όγκοι, προέχον δερματοϊνοσάρκωμα, μικρά άτυπα ινοξανθήματα) ή σε ευπαθείς και ηλικιωμένους ασθενείς στους οποίους ο εντοπισμός πολύ μικρού όγκου συστηματικής νόσου δεν θα είχε επιπτώσεις στην επιλογή του πρωτοκόλλου θεραπείας. Ωστόσο, οι περισσότεροι

ασθενείς με επιβεβαιωμένο σάρκωμα μαλακών μορίων, καθώς και όσοι έχουν υποτύπους μεσαίου και υψηλού βαθμού, θα πρέπει να υποβληθούν σε CT θώρακα για τον αποκλεισμό πνευμονικών μεταστάσεων πριν από την τελική θεραπευτική αγωγή. Παρόλο που οι μεμονωμένες σπλαχνικές μεταστάσεις από τα περισσότερα σαρκώματα είναι σπάνιες,¹³ κατά την αρχική σταδιοποίηση συνήθως περιλαμβάνεται και έλεγχος με CT άνω/κάτω κοιλίας, ειδικά για τα μυξοειδή λιποσάρκωματα, τα λειομυοσάρκωματα, καθώς και για τα σαρκώματα υψηλού βαθμού κακοήθειας των κάτω άκρων.

Η αξιολόγηση των επιχώριων λεμφαδένων με χρήση US είναι σημαντική για το συνοβιακό σάρκωμα, το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα, το αγγειοσάρκωμα και το επιθηλιοειδές σάρκωμα λόγω του υψηλού κινδύνου συμμετοχής των λεμφαδένων. Στην περίπτωση του μυξοειδούς λιποσαρκώματος, οι μεταστάσεις στους μαλακούς ιστούς είναι πιο συχνές και επομένως πρέπει να πραγματοποιείται τακτικά CT άνω/κάτω κοιλίας. Εναλλακτικά, μπορεί να ληφθεί μια ολόσωμη MRI.¹⁴ Η CT εγκεφάλου με σκιαγραφικό ή προτιμότερα η MRI εγκεφάλου θα πρέπει να εκτελείται στην περίπτωση κυψελιδικού και διαυγοκυτταρικού σαρκώματος λόγω της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης εγκεφαλικών μεταστάσεων.

Η απεικόνιση με ποζιτρονική τομογραφία (Positron Emission Tomography - PET) ή πλέον με PET/CT δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας στα σαρκώματα, ωστόσο, συστήνεται πριν πραγματοποιηθεί μια ριζική χειρουργική επέμβαση, όπως ο ακρωτηριασμός για πρωτοπαθή ή υποτροπιάζουσα νόσο.¹⁵ Επίσης, παρέχει έναν ενιαίο έλεγχο που μπορεί να αντικαταστήσει την ξεχωριστή σταδιοποίηση με CT και σπινθηρογράφημα οστών ειδικά στην περίπτωση σαρκωμάτων σε νεαρούς ασθενείς, όπως το σάρκωμα Ewing και το ραβδομυοσάρκωμα. Η PET/CT έχει επίσης διαγνωστική αξία στη νευροϊνωμάτωση τύπου 1 για την αναγνώριση πιθανών κακοήθων όγκων των ελύτρων των περιφερικών νεύρων.

2.1.5. Βιοψία

Η τυπική προσέγγιση για την ιστολογική επιβεβαίωση μιας ύποπτης μάζας μαλακών μορίων είναι μέσω διαδερμικής βιοψίας με κόπτουσα βελόνα. Θα πρέπει να λαμβάνονται πολλαπλά ιστοτεμάχια για να μεγιστοποιηθεί η διαγνωστική απόδοση. Αυτό συνήθως πραγματοποιείται υπό απεικονιστική καθοδήγηση από ακτινολόγο, αλλά για μεγάλες και κλινικά εμφανείς μάζες, οι βιοψίες με κόπτουσα βελόνα δύναται να εκτελεστούν υπό κλινική καθοδήγηση από κλινικούς ιατρούς με κατάλληλη εμπειρία. Η βιοψία πρέπει

να πραγματοποιείται έτσι ώστε το σημείο λήψης να μπορεί να αφαιρεθεί με ασφάλεια κατά τη διάρκεια της τελικής χειρουργικής επέμβασης. Ο κίνδυνος εμφύτευσης μεταστάσεων στο σημείο της βιοψίας είναι πολύ μικρός,¹⁶ αλλά η λήψη βιοψίας εντός μίας περιοχής δέρματος που θα αφαιρεθεί εξακολουθεί να θεωρείται ως "καλή χειρουργική πρακτική", και δεν πρέπει να υπονομεύει τη σημασία της απόκτησης ιστολογικής διάγνωσης πριν από τη θεραπεία. Σε σπάνιες περιστάσεις είναι απαραίτητη η αφαιρετική βιοψία για την απόκτηση επαρκούς δείγματος ιστού και θα πρέπει να αποφασίζεται μετά από συζήτηση από ομάδα ειδικών στα σαρκώματα. Μια προγραμματισμένη αφαιρετική βιοψία με ελάχιστα ή καθόλου χειρουργικά περιθώρια μπορεί να είναι μια πρακτική επιλογή για μικρούς υποδόριους όγκους που είναι ακαθόριστοι στην απεικόνιση ($\varnothing < 2$ cm), καθώς τέτοιοι όγκοι συνήθως αποδεικνύονται ως καλοήθεις. Στη σπάνια περίπτωση που ένας τέτοιος όγκος αποδειχτεί σάρκωμα, τότε μπορεί να πραγματοποιηθεί περαιτέρω ευρεία εκτομή της αρχικής χειρουργικής κοίτης του όγκου. Η αναρρόφηση με λεπτή βελόνα δεν συνιστάται ως πρωτεύουσα διαγνωστική μέθοδος, αν και μπορεί να ληφθεί υπόψη για την επιβεβαίωση της υποτροπής της νόσου ή των λεμφαδενικών μεταστάσεων.

2.2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

2.2.1. Γενικά

Η ταξινόμηση των σαρκωμάτων γίνεται ακολουθώντας τις συστάσεις της Αμερικανικής Επιτροπής για τον Καρκίνο (American Joint Committee on Cancer – AJCC). Στην 8^η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης της AJCC, χρησιμοποιούνται ένας συνδυασμός πληροφοριών που περιλαμβάνουν τα μορφολογικά χαρακτηριστικά, την ανοσοϊστοχημική και μοριακή προέλευση των νεοπλασματικών κυττάρων, συχνά με διακριτή ηλικιακή κατανομή, την ανατομική θέση εμφάνισης του όγκου, τη βιολογική συμπεριφορά καθώς και την πρόγνωση. Στις επόμενες υποπαραγράφους αναλύεται η σταδιοποίηση των σαρκωμάτων σύμφωνα με το εγχειρίδιο της AJCC.

2.2.2. Ανατομική Θέση Όγκου

Η σταδιοποίηση της AJCC δίνει μεγάλη έμφαση στην ανατομική θέση εμφάνισης της πρωτοπαθούς εστίας στα σαρκώματα μαλακών μορίων, λόγω των επιπτώσεων στην τοπική υποτροπή και τον κίνδυνο μετάστασης της νόσου. Έχουν αναπτυχθεί ξεχωριστά

συστήματα σταδιοποίησης για τα σαρκώματα μαλακών μορίων των άκρων και του κορμού, του οπισθοπεριτοναίου, της κεφαλής και του τραχήλου και των σπλάχνων. Για τις δύο πρώτες εντοπίσεις, τα αποτελέσματα είναι καλά χαρακτηριζόμενα και υπάρχουν καλά προβλεπτικά μοντέλα βάσει των δεδομένων σταδιοποίησης. Ωστόσο, για τις δύο τελευταίες ανατομικές εντοπίσεις, τα δεδομένα είναι πιο περιορισμένα και τα προτεινόμενα συστήματα σταδιοποίησης προσρίζονται ως αφετηρία για τη βελτίωση της αξιολόγησης του κινδύνου.

2.2.2.a. Κεφαλή και Τράχηλος

Περιλαμβάνει τα σαρκώματα που προέρχονται από τον τράχηλο (υποδόριων και εν τω βάθει δομών, συμπεριλαμβανομένων των νευροαγγειακών δομών), τη στοματική κοιλότητα, την ανώτερη πεπτική οδό, συμπεριλαμβανομένων των δομών του λάρυγγα, περιοχές του φάρυγγα, τη ρινική κοιλότητα και τους παραρρινίους κόλπους, τον υπερκροταφικό βόθρο και το μασητικό χώρο, τους μεγάλους σιελογόνους αδένες, τον θυρεοειδή και τα μάτια.

2.2.2.b. Κορμός και Άκρα

Περιλαμβάνει τα σαρκώματα μαλακών μορίων που εμφανίζονται στα άκρα και τον κορμό, συμπεριλαμβανομένου του μαστού.

2.2.2.c. Κοιλιακά και Θωρακικά Σπλαχνικά Όργανα

Περιλαμβάνει τα σαρκώματα μαλακών μορίων που προέρχονται από κοίλα σπλάχνα, συμπεριλαμβανομένου του οισοφάγου, του στομάχου, του λεπτού εντέρου, του παχέος εντέρου και του ορθού, καθώς και από συμπαγή όργανα όπως το ήπαρ, τα νεφρά, τους πνεύμονες και την καρδιά.

2.2.2.d. Οπισθοπεριτόναιο

Περίπου το 10% των σαρκωμάτων μαλακών μορίων παρουσιάζονται σε αυτό το πολύπλοκο ανατομικό διαμέρισμα. Επιπλέον, σαρκώματα που εμφανίζονται εντός της περιτοναϊκής, της υπεζωκοτικής ή μεσοθωρακικής κοιλότητας, αλλά όχι από ένα συγκεκριμένο σπλαχνικό όργανο, μπορούν να σταδιοποιηθούν με έναν τρόπο παρόμοιο με αυτό των οπισθοπεριτοναϊκών σαρκωμάτων.

2.2.2.e. Οφθαλμικός Κόγχος

Ο οφθαλμικός κόγχος είναι μια κοιλότητα σε σχήμα κώνου που περιβάλλεται από 7 οστά. Πολυάριθμες ανατομικές δομές που υποστηρίζουν τον οφθαλμό και περικογχικοί ιστοί, συμπεριλαμβανομένου του οπτικού νεύρου και των μηνίγγων του, του δακρυϊκού αδένου, των οφθαλμικών μυών, του συνδετικού ιστού της περιτονίας, του κογχικού λίπους, των κρανιακών και αυτόνομων νεύρων και αιμοφόρων αγγείων, μπορεί να αποτελέσουν τη θέση προέλευσης για μια μεγάλη ποικιλία πρωτογενών σαρκωμάτων οφθαλμικού κόγχου.

2.2.3. Ιστολογικός Τύπος

Η ιστολογική ταξινόμηση των όγκων θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με την 5^η έκδοση του συστήματος ταξινόμησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization – WHO) η οποία συχνά αναφέρεται και ως WHO-2020.¹⁷ Σύμφωνα με το συγκεκριμένο σύστημα, οι όγκοι των μαλακών μορίων χωρίζονται σε 3 κατηγορίες: καλοήθεις, ενδιαμέσου δυναμικού (τοπικά επιθετικοί και σπάνια μεταστατικοί) και κακοήθεις. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζεται ο κατάλογος των ιστολογικών τύπων των σαρκωμάτων κατά WHO-2020 για τους όγκους μαλακών μορίων, επεξεργασμένος για να περιλαμβάνει ΜΟΝΟ όγκους ενδιαμέσου δυναμικού και κακοήθεις όγκους για τους οποίους η ανατομική σταδιοποίηση χρησιμοποιώντας το σύστημα AJCC θεωρείται κλινικά σημαντική.

Πίνακας 1. Κατάλογος ιστολογικών τύπων σαρκωμάτων μαλακών μορίων κατά WHO-2020.

Ιστολογικός τύπος	Δυναμικό	Τύπος σαρκώματος
Λιπώδεις όγκοι	Ενδιάμεσο (τοπικά επιθετικό) Κακότηες	• Άτυπος λιπωματώδης όγκος • Καλά διαφοροποιημένο λιποσάρκωμα • Αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα • Μυξοειδές λιποσάρκωμα • Πλειόμορφο λιποσάρκωμα • Επιθηλιοειδές λιποσάρκωμα • Μυξοειδές Πλειόμορφο λιποσάρκωμα
Ινοβλαστικοί Μυοϊνοβλαστικοί Όγκοι	Ενδιάμεσο (σπάνια μεταστατικό) Κακότηες	• Ινοσαρκωματώδης Προέχων δερματοϊνοσάρκωμα • Κακοήθης Μονήρης ινώδης όγκος • Ινοσάρκωμα ενηλίκων • Μυξοϊνοσάρκωμα • Επιθηλιοειδές Μυξοϊνοσάρκωμα • Χαμηλού βαθμού ινομυξοειδές σάρκωμα • Σκληρυντικό επιθηλιοειδές ινοσάρκωμα
Τα λεγόμενα ινοϊστοκυτταρικά νεοπλάσματα	Κακότηες	• Κακοήθης τενοντοελυτρώδης γίγαντοκυτταρικός όγκος
Όγκοι Λειών Μυών	Κακότηες	• Λειομυοσάρκωμα
Περικυτταρικοί (Περιαγγειακοί) Όγκοι	Κακότηες	• Κακότηες γλομαγγείωμα
Όγκοι Σκελετικών Μυών	Κακότηες	• Εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα (βοτριοειδές / αναπλαστικό) • Κυψελιδικό ραβδομυοσάρκωμα (συμπαγές/αναπλαστικό) • Πλειόμορφο ραβδομυοσάρκωμα • Ατρακτοκυτταρικό / σκληρυντικό ραβδομυοσάρκωμα • Συγγενές ατρακτοκυτταρικό ραβδομυοσάρκωμα με <i>VGLL2/NCOA2/CITED2</i> διαμεταθέσεις • <i>MYOD1</i> μεταλλαγμένο ατρακτοκυτταρικό/σκληρυντικό ραβδομυοσάρκωμα • Ενδοστικό ατρακτοκυτταρικό ραβδομυοσάρκωμα με <i>TFCP2/NCOA2</i> διαμεταθέσεις

Συνέχεια

Ιστολογικός τύπος	Δυναμικό	Τύπος σαρκώματος
Αγγειακοί όγκοι	Κακώθες	• Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα με <i>WWTR1-CAMTA1</i> σύντηξη • Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα με <i>YAP1-TFE3</i> σύντηξη • Επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα
Όγκοι περιφερικών νεύρων	Κακώθες	• Κακώθης όγκος εκ των ελύτρων των περιφερικών νεύρων • Επιθηλιοειδής κακώθης όγκος των ελύτρων των περιφερικών νεύρων • Κακώθης κοκκιοκυτταρικός όγκος • Κακώθες περινευρίωμα
Χονδροοστικοί όγκοι	Κακώθες	• Εξωσκελετικό οστεοσάρκωμα
Όγκοι με αβέβαιη διαφοροποίηση	Ενδιάμεσο (σπάνια μεταστατικοί)	• Οστεοποιός ινομυξοειδής όγκος • Μεικτός όγκος • Μυοεπιθελίωμα
	Κακώθες	• Κακώθης φωσφατουρικός μεσεγχυματικός όγκος • Ατρακτοκυτταρικό νεόπλασμα με <i>NTRK</i> διαμετάθεση • Συνοβιακό σάρκωμα, διφασικό • Συνοβιακό σάρκωμα, ατρακτοκυτταρικό • Συνοβιακό σάρκωμα, χαμηλής διαφοροποίησης • Συνοβιακό σάρκωμα • Επιθηλιοειδές σάρκωμα, κλασικού τύπου • Επιθηλιοειδές σάρκωμα, τύπου • Κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων • Διαυγοκυτταρικό σάρκωμα μαλακών μορίων • Εξωσκελετικό μυξοειδές χονδροσάρκωμα • Κακώθης οστεοποιός ινομυξοειδής όγκος • Μυοεπιθηλιακό καρκίνωμα • Εξωσκελετικό σάρκωμα Ewing • Στρογγυλοκυτταρικό σάρκωμα με <i>EWSR1-non ETS</i> συντήξεις

Συνέχεια

Ιστολογικός τύπος	Δυναμικό	Τύπος σαρκώματος
Όγκοι με αβέβαιη διαφοροποίηση	Κακήθες	• Σάρκωμα με <i>CIC</i> διαμετάθεση • Σάρκωμα με <i>BCOR</i> γενετικές μεταλλάξεις
Αδιαφοροποίητα αταξινόμητα		• Αδιαφοροποίητο ατρακτοκυτταρικό σάρκωμα • Αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα • Αδιαφοροποίητο στρογγυλοκυτταρικό σάρκωμα • Αδιαφοροποίητο σάρκωμα

2.2.4. Βαθμονόμηση (Grading)

Σε αντίθεση με άλλα συστήματα οργάνων, η πρόγνωση των σαρκωμάτων μαλακών μορίων καθορίζεται κυρίως από τον βαθμό διαφοροποίησης. Ενώ τα υφιστάμενα νομογράμματα αξιολογούν πολλαπλές κλινικές και ιστολογικές παραμέτρους για τον υπολογισμό της πιθανότητας υποτροπής ενός ασθενούς, δεν υπάρχει ένα γενικά αποδεκτό σύστημα για τη βαθμονόμηση των σαρκωμάτων μαλακών μορίων. Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα συστήματα βαθμονόμησης είναι το σύστημα της Γαλλικής Εθνικής Ομοσπονδίας Κέντρων Αντιμετώπισης του Καρκίνου (Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer - FNCLCC) και του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (National Cancer Institute - NCI) των ΗΠΑ. Τα δύο αυτά συστήματα είναι 3 βαθμών και αξιολογούν τη μιτωτική δραστηριότητα, τη νέκρωση και τη διαφοροποίηση, ενώ έχει φανεί ότι έχουν υψηλή προγνωστική αξία. Εκτός από αυτά τα κριτήρια, το σύστημα NCI περιλαμβάνει την ποσοτικοποίηση της κυτταροδριθείας και της πλειομορφίας για ορισμένους ιστολογικούς υπότυπους σαρκωμάτων, το οποίο όμως είναι δύσκολο να καθοριστεί αντικειμενικά. Το σύστημα FNCLCC είναι ευκολότερο στη χρήση, και παρουσιάζει καλύτερη προβλεπτική ικανότητα από το σύστημα NCI.¹⁸ Πέραν των παραπάνω συστημάτων έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα συστήματα αποτελούμενα από 2 ή 4 βαθμίδες.¹⁹

Η 8^η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης του καρκίνου της AJCC υιοθέτησε το σύστημα βαθμονόμησης FNCLCC. Η αναθεώρηση του συστήματος σταδιοποίησης της AJCC ενσωματώνει ένα σύστημα βαθμονόμησης 3 βαθμών, ωστόσο ο βαθμός 1 και οι βαθμοί 2 έως 3 (ουσιαστικά χαμηλής και υψηλής) χρησιμοποιούνται για την ομαδοποίηση σταδίου. Η ακριβής βαθμονόμηση απαιτεί επαρκές δείγμα ιστού, το οποίο

δεν είναι πάντα διαθέσιμο από δείγματα αναρρόφησης με λεπτή βελόνα ή βιοψίας με κόπτουσα βελόνα ή σε όγκους που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Δεδομένης όμως της σημασίας του βαθμού διαφοροποίησης στη σταδιοποίηση και τη θεραπεία, ενθαρρύνονται οι προσπάθειες διαχωρισμού των σαρκωμάτων στις βιοψίες με βελόνες σε τουλάχιστον 2 βαθμούς (δηλαδή, χαμηλού και υψηλού βαθμού). Σε πολλές περιπτώσεις, ο ιστολογικός τύπος του σαρκώματος επιτρέπει αυτή τη διάκριση (π.χ., σάρκωμα Ewing, πλειόμορφο λιποσάρκωμα), ενώ σε λιγότερο προφανείς περιπτώσεις, η δυσκολία στη βαθμονόμηση πρέπει να σημειωθεί. Γενικά, πολλαπλές βιοψίες με κόπτουσα βελόνα οι οποίες δείχνουν σάρκωμα υψηλού βαθμού μπορούν να οδηγήσουν με ασφάλεια στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για σάρκωμα υψηλού βαθμού, καθώς η πιθανότητα υποβάθμισης στο πλήρες ιστολογικό παρασκεύασμα είναι ελάχιστη. Ωστόσο, οι περιορισμένες βιοψίες που δείχνουν σάρκωμα χαμηλού βαθμού ενέχουν τον κίνδυνο αναβάθμισης στο πλήρες ιστολογικό παρασκεύασμα.

Η βαθμονόμηση FNCLCC βασίζεται σε τρεις παραμέτρους: ιστολογική διαφοροποίηση, μιτωτική δραστηριότητα και νέκρωση. Κάθε μία από αυτές τις παραμέτρους λαμβάνει έναν βαθμό: ιστολογική διαφοροποίηση (1 έως 3), μιτωτική δραστηριότητα (1 έως 3) και νέκρωση (0 έως 2). Οι βαθμοί προστίθενται για να παράγουν έναν συνολικό βαθμό. Έτσι λοιπόν σαρκώματα:

- συνολικού βαθμού 2 – 3 αξιολογούνται με τον Βαθμό 1,
- συνολικού βαθμού 4 – 5 αξιολογούνται με τον Βαθμό 2,
- συνολικού βαθμού 6 – 8 αξιολογούνται με τον Βαθμό 3

Στις επόμενες υποπαραγράφους παρουσιάζεται αναλυτικότερα το σύστημα βαθμονόμησης της FNCLCC.

Ιστολογική διαφοροποίηση

Τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των σαρκωμάτων μαλακών μορίων τα οποία χρησιμοποιούνται για την ιστολογική διαφοροποίηση του όγκου παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά για τη βαθμονόμηση της ιστολογικής διαφοροποίησης των σαρκωμάτων μαλακών μορίων

Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά	Βαθμός
Σάρκωμα που μοιάζει στενά με φυσιολογικό, ενήλικο μεσεγχυματικό ιστό και πιθανώς δυσκολεύει τη διάκριση από το αντίστοιχο καλοήγη όγκο (π.χ. καλά διαφοροποιημένο λιποσάρκωμα, καλά διαφοροποιημένο λειομυοσάρκωμα)	1
Σάρκωμα για το οποίο η ιστολογική ταξινόμηση είναι σίγουρη (π.χ. μυξοειδές λιποσάρκωμα, μυξοινοσάρκωμα)	2
Εμβρυικό σάρκωμα και αποδιαφοροποιημένο σάρκωμα, συνοβιακό σάρκωμα και σάρκωμα αμφιβόλου ιστολογικού τύπου	3

Η διαφοροποίηση του όγκου αποτελεί το πιο προβληματικό στοιχείο του συστήματος FNCLCC. Η χρήση της είναι υποκειμενική και δεν περιλαμβάνει κάθε ιστολογικό υπότυπο σαρκώματος. Παρ' όλα αυτά, αποτελεί αναπόσπαστο μέρος του συστήματος FNCLCC και πρέπει να γίνεται προσπάθεια να ανατεθεί βαθμός διαφοροποίησης του σαρκώματος (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Βαθμός διαφοροποίησης σαρκωμάτων με βάση τον ιστολογικό τύπο κατά FNCLCC.

Ιστολογικός Τύπος	Βαθμός
Άτυπος λιπωματώδης όγκος	1
Καλά διαφοροποιημένο λειομυοσάρκωμα	1
Κακοήθης όγκος εκ των ελύτρων των περιφερικών νεύρων	1
Καλά διαφοροποιημένο ινομυξοειδές σάρκωμα	1
Μυξοειδές λιποσάρκωμα	2
Λειομυοσάρκωμα	2
Ινοσάρκωμα	2
Μυξοινοσάρκωμα	2
Υψηλής κακοήθειας μυξοειδές (στρογγυλοκυτταρικό) λιποσάρκωμα	3
Πλειόμορφο λιποσάρκωμα	3
Αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα	3
Πλειόμορφο ραβδομυοσάρκωμα	3
Πλειόμορφο λειομυοσάρκωμα	3

Συνέχεια

Ιστολογικός Τύπος	Βαθμός
Διφασικό/μονοφασικό/χαμηλής διαφοροποίησης συνοβιακό σάρκωμα	3
Εξωσκελετικό μυξοειδές χονδροσάρκωμα	3
Εξωσκελετικό οστεοσάρκωμα	3
PNET	3
Κακοήθης ραβδοειδής όγκος	3
Αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα	3
Αδιαφοροποίητο σάρκωμα	3

Σχόλιο: Η βαθμονόμηση του κακοήθι όγκου των ελύτρων των περιφερικών νεύρων, εμβρυικού και κυψελιδικού ραβδομυοσάρκωματος, αγγειοσάρκωματος, εξωσκελετικού μυξοειδούς χονδροσάρκωματος, κυψελιδικού σαρκώματος μαλακών μορίων, στρογγυλοκυτταρικού σαρκώματος, και επιθηλιοειδούς σαρκώματος δε συνιστάται.

Μιτωτική δραστηριότητα

Τα κριτήρια για τη βαθμονόμηση της μιτωτικής δραστηριότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Βαθμονόμηση της μιτωτικής δραστηριότητας σύμφωνα με το σύστημα της FNCLCC

Μιτωτική δραστηριότητα	Βαθμός
0-9 μιτώσεις/10 HPF	1
10-19 μιτώσεις/10 HPF	2
≥20 μιτώσεις/10 HPF	3

Νέκρωση όγκου

Τα κριτήρια για τη βαθμονόμηση του ποσοστού νέκρωσης του σαρκώματος παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Βαθμονόμηση της νέκρωσης σύμφωνα με το σύστημα της FNCLCC

Νέκρωση όγκου	Βαθμός
Απούσα	1
<50%	2
≥50%	3

2.2.5. Παθολογοανατομική Σταδιοποίηση (pTNM και ομαδοποιήσεις Σταδίου)

Το σύστημα σταδιοποίησης TNM της AJCC και της UICC εφαρμόζεται σε όλα τα σαρκώματα μαλακών μορίων των άκρων, του κορμού, της κοιλιάς, των θωρακικών και σπλαχνικών οργάνων και του οπισθοπεριτοναίου. Εξαιρούνται τα σαρκώματα Kaposi, οι όγκοι του γαστρεντερικού στρώματος, η ινομάτωση (δεσμοειδής όγκος) και τα ινώδη σαρκώματα των βρεφών. Το σύστημα σταδιοποίησης εφαρμόζεται σε όλα τα σαρκώματα μαλακών μορίων της κεφαλής και του τραχήλου, εξαιρουμένων των αγγειοσαρκωμάτων, του εμβρυϊκού και κυψελιδικού ραβδομυοσαρκώματος, του σαρκώματος Kaposi και του προεξέχοντος δερματοϊνοσαρκώματος. Τα σαρκώματα που προκύπτουν εντός των ορίων της σκληρής μήνιγγας, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου, δε σταδιοποιούνται βέλτιστα με αυτό το σύστημα. Επιπρόσθετα, ανεξάρτητα από την ανατομική θέση, οι τοπικά επιθετικοί όγκοι μαλακών μορίων, που μπορεί να υποτροπιάσουν τοπικά αλλά δεν έχουν κίνδυνο μετάστασης ή έχουν εξαιρετικά χαμηλό κίνδυνο μετάστασης, εξαιρούνται από το σύστημα σταδιοποίησης σαρκωμάτων μαλακών μορίων της AJCC.

Καθορισμός Μεγέθους του Όγκου (pT)

Παρόλο που τα κριτήρια μεγέθους ποικίλλουν ανάλογα με την ανατομική θέση, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στον καθορισμό του μεγέθους του όγκου. Το μέγεθος πρέπει να θεωρείται ως συνεχής μεταβλητή της διάστασης του όγκου, με τα όρια σε εκατοστά να αποτελούν αυθαίρετες υποδιαιρέσεις που καθιστούν δυνατή την κατηγοριοποίηση του πληθυσμού των ασθενών. Στον Πίνακα 6 δίνεται η σταδιοποίηση κατά TNM συναρτήσει της ανατομικής θέσης και του μεγέθους του όγκου.

Πίνακας 6. Σταδιοποίηση συναρτήσει της ανατομικής θέσης και του μεγέθους του όγκου κατά TNM.

Ανατομική θέση	Στάδιο	Χαρακτηριστικό
Κεφαλή και Τράχηλος	pT1	Όγκος μικρότερος ή ίσος με 2 cm
	pT2	Όγκος μεγαλύτερος από 2 cm και μικρότερος ή ίσος με 4 cm
	pT3	Όγκος μεγαλύτερος από 4 cm
	pT3	Όγκος με διήθηση παρακείμενων δομών
	pT4a	Όγκος με διήθηση του οφθαλμικού κόγχου, της βάσης του κρανίου / της σκληρής μήνιγγας, των σπλαχνικών οργάνων του κεντρικού διαμερίσματος, του σκελετού του προσώπου ή των πτερυγοειδών μυών
	pT4b	Όγκος με διήθηση του εγκεφαλικού παρεγχύματος, περιτύλιξη της καρωτιδικής αρτηρίας, διήθηση των προσπονδυλικών μυών ή εμπλοκή του κεντρικού νευρικού συστήματος μέσω περινευρικής εξάπλωσης
Κορμός και Άκρα	pT0	Δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου
	pT1	Όγκος 5 cm ή λιγότερο στη μεγαλύτερη διάσταση
	pT2	Όγκος μεγαλύτερος από 5 cm και μικρότερος ή ίσος με 10 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
	pT3	Όγκος μεγαλύτερος από 10 cm και μικρότερος ή ίσος με 15 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
	pT4	Όγκος μεγαλύτερος από 15 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
Κοιλιακά & Θωρακικά Σπλαχνικά Όργανα	pT1	Περιορίζεται στο όργανο
	pT2	Επέκταση του όγκου σε ιστό πέρα από το όργανο
	pT2a	Διήθηση του ορογόνου χιτώνα ή του σπλαχνικού περιτοναίου
	pT2b	Επέκταση πέρα από τον ορογόνο χιτώνα (μεσεντέριο)
	pT3	Διήθηση άλλου οργάνου
	pT4	Πολυεστιακή εντόπιση
	pT4a	Πολυεστιακή (2 θέσεις)
	pT4b	Πολυεστιακή (3 - 5 θέσεις)
	pT4c	Πολυεστιακή (πάνω από 5 θέσεις)

Συνέχεια

Ανατομική θέση	Στάδιο	Χαρακτηριστικό
Οπισθοπεριτόναιο	pT0	Δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου
	pT1	Όγκος 5 cm ή λιγότερο στη μεγαλύτερη διάσταση
	pT2	Όγκος μεγαλύτερος από 5 cm και μικρότερος ή ίσος με 10 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
	pT3	Όγκος μεγαλύτερος από 10 cm και μικρότερος ή ίσος με 15 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
	pT4	Όγκος μεγαλύτερος από 15 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
Οφθαλμικός Κόγχος	pT0	Δεν υπάρχει ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου
	pT1	Όγκος μικρότερος ή ίσος με 2 cm στη μεγαλύτερη διάσταση
	pT2	Όγκος μεγαλύτερος από 2 cm στη μεγαλύτερη διάσταση χωρίς διήθηση των οστέινων τοιχωμάτων ή του βολβού
	pT3	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με διήθηση των οστέινων τοιχωμάτων
	pT4	Όγκος οποιουδήποτε μεγέθους με διήθηση του βολβού ή των περικογχικών δομών, συμπεριλαμβανομένων του βλεφάρου, του επιπεφυκότα, του κροταφικού βόθρου, της ρινικής κοιλότητας, των παραρρινίων κόλπων, και/ή του κεντρικού νευρικού συστήματος

Βάθος διήθησης

Λόγω της περιορισμένης επίδρασης του βάθους στο αποτέλεσμα και της αδυναμίας χρήσης του βάθους σε ανατομικές θέσεις εκτός από τα άκρα και τον κορμό, το βάθος δεν χρησιμοποιείται πλέον στην 8^η έκδοση του εγχειριδίου σταδιοποίησης της AJCC. Παρόλα αυτά σε προηγούμενα συστήματα σταδιοποίησης, το βάθος αξιολογούνταν σε σχέση με την επενδυτική περιτονία των άκρων και του κορμού. Επιφανειακός όγκος οριζόταν ως η απουσία εμπλοκής της επιφανειακής μυϊκής επενδυτικής περιτονίας σε αλλοιώσεις των άκρων ή του κορμού. Σε ότι αφορά τη σταδιοποίηση, όλες οι οπισθοπεριτοναϊκές και σπλαχνικές αλλοιώσεις θεωρούνταν ως εν τω βάθει αλλοιώσεις.

Καθορισμός Επιχώριων Λεμφαδένων (pN)

Με εξαίρεση το επιθηλιοειδές σάρκωμα και το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα των μαλακών μορίων, η μεταστατική προσβολή των επιχώριων λεμφαδένων είναι ασυνήθιστη στα σαρκώματα μαλακών μορίων των ενηλίκων. Η δειγματοληψία λεμφαδένων δεν αποτελεί συνήθη πρακτική και συνήθως δεν είναι απαραίτητο να γίνει εξαντλητική αναζήτηση λεμφαδένων. Όταν δεν αφαιρούνται λεμφαδένες, η παθολογική κατηγορία 'N' δεν ανατίθεται (pNX δεν χρησιμοποιείται για όγκους μαλακών μορίων). Οι ασθενείς των οποίων η κατάσταση των λεμφαδένων δεν προσδιορίζεται ως θετική για όγκο, είτε κλινικά είτε παθολογικά, θα πρέπει να χαρακτηρίζονται ως N0. Όταν υπάρχει, η μεταστατική προσβολή των επιχώριων λεμφαδένων έχει προγνωστική σημασία και πρέπει να αναφέρεται ως νόσος N1.

Καθορισμός Απομακρυσμένων Μεταστάσεων (pM)

Οι κατηγορίες pMX και pM0 (χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις) δεν αποτελούν πλέον επιλογές για τη σύνοψη των περιστατικών, καθώς η χρήση του pMX δεν παρέχει ουσιαστικές πληροφορίες στον κλινικό ιατρό και ενδέχεται να δημιουργήσει σύγχυση στη σταδιοποίηση του όγκου.

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζεται η σταδιοποίηση των σαρκωμάτων μαλακών μορίων σύμφωνα με την 8^η έκδοση του συστήματος σταδιοποίησης AJCC.

Πίνακας 7. Η 8^η έκδοση της σταδιοποίησης AJCC για σαρκώματα μαλακών μορίων

Στάδιο (Stage)	T	N	M	Βαθμός (Grade)
IA	T1	N0	M0	G1
IB	T2, T3, T4	N0	M0	G1
II	T1	N0	M0	G2, G3
IIIA	T2	N0	M0	G2, G3
IIIB	T3, T4	N0	M0	G2, G3
IV	Tx	N1Mx	NxM1	Gx

2.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

2.3.1. Χειρουργική εξαίρεση

Η χειρουργική εξαίρεση αποτελεί την καθιερωμένη θεραπευτική επιλογή για όλους τους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων και πρέπει να διενεργείται από χειρουργό με εξειδίκευση στη θεραπεία αυτής της νόσου.²⁰⁻²² Η τυπική διαδικασία είναι η *en bloc* εκτομή του όγκου επί καθαρών χειρουργικών ορίων (R0 εκτομή). Αυτό σημαίνει την εξαίρεση του όγκου ως ένα ενιαίο δείγμα μαζί με μια ζώνη υγιούς ιστού γύρω του. Το ελάχιστο εύρος αυτής της ζώνης που θεωρείται επαρκές, εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως ο ιστολογικός τύπος του σαρκώματος, οι προηγηθείσες θεραπείες, καθώς και η παρουσία ανθεκτικών ανατομικών φραγμών, όπως η μυϊκή περιτονία, το αγγειακό έλυτρο, το περιόστεο και το επινεύριο.

Η οριακού εύρους R0 εκτομή κατά μήκος της ψευδοκάψας του όγκου μπορεί να είναι αποδεκτή σε προσεκτικά επιλεγμένες περιπτώσεις και στο πλαίσιο εξατομικευμένης θεραπείας. Για παράδειγμα, η οριακή εκτομή συνιστάται στους άτυπους λιπωματώδεις όγκους.²³

Σε περίπτωση χειρουργικής εξαίρεσης του όγκου με θετικά περιθώρια (R2 εκτομή), η επανεκτομή σε εξειδικευμένα κέντρα είναι επιτακτική. Αν δεν μπορούν να επιτευχθούν επαρκή όρια συνιστάται να προηγούνται προεγχειρητικές θεραπείες. Επίσης όταν μια δεύτερη χειρουργική επέμβαση μπορεί να είναι παραμορφωτική, ο συνδυασμός μιας προεγχειρητικής θεραπείας με μία λιγότερο ριζική χειρουργική επέμβαση αποτελεί μια επιλογή που θα πρέπει να συναποφασίζεται με τον ασθενή. Η πλαστική χειρουργική αποκατάσταση και η αγγειακή μεταμόσχευση πρέπει να χρησιμοποιούνται ανάλογα με τις ανάγκες και ο ασθενής θα πρέπει να παραπέμπεται κατάλληλα αν είναι απαραίτητο.

Σε περιπτώσεις όπου δεν είναι δυνατή η επανεκτομή του όγκου εξετάζεται η χρήση μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες, όπως ο αντίκτυπος στις μελλοντικές χειρουργικές επεμβάσεις. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο ακρωτηριασμός μπορεί να είναι η μόνη επιλογή. Οι επιλογές για χειρουργική επέμβαση που διατηρεί το άκρο μπορούν να συζητηθούν με τον ασθενή, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας ή/ και της ακτινοθεραπείας, ή της απομόνωσης της περιφέρειας του άκρου και έγχυσης παράγοντα νέκρωσης όγκου-α και μελφαλάνης (Isolated Limb Perfusion - ILP). Η περιεγχειρητική περιφερειακή υπερθερμία σε συνδυασμό με

χημειοθεραπεία είναι μια άλλη επιλογή. Αυτές οι επιλογές εξετάζονται επίσης και σε μη εξαιρεσιμους όγκους.

Οι περιοχικές μεταστάσεις στους λεμφαδένες πρέπει να διακρίνονται από τις μεταστάσεις στους μαλακούς ιστούς σε μια περιοχή λεμφαδένων. Οι περιφερειακές μεταστάσεις στους λεμφαδένες είναι σπάνιες στους περισσότερους υπότυπους και αποτελούν δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Μια πιο επιθετική πολυπαραγοντική θεραπεία μπορεί να είναι κατάλληλη σε ασθενείς με τοπικές υποτροπές, συμπεριλαμβανομένων των μεταστάσεων στους λεμφαδένες, παρόλο που δεν έχει αποδειχθεί κάποιο στατιστικά σημαντικό όφελος. Η ριζική χειρουργική επέμβαση μπορεί να συνδυαστεί με νεοεπικουρική ακτινοθεραπεία και νεοεπικουρική χημειοθεραπεία για χημειο-ευαίσθητους ιστολογικούς τύπους. Η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ως προεγχειρητική θεραπεία, τουλάχιστον εν μέρει, ειδικά σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία. Η τεχνική ILP μπορεί να είναι μια επιλογή όταν η εύκολη χειρουργική επέμβαση που διατηρεί το άκρο ή τη λειτουργία του δεν είναι δυνατή. Αυτή η μέθοδος δεν έχει αντίκτυπο στον συστηματικό έλεγχο αλλά μπορεί να συνδυαστεί με άλλες μεθόδους.

2.3.2. Ακτινοθεραπεία

Η προσθήκη της ακτινοθεραπείας στη χειρουργική επέμβαση επιτρέπει τη διατήρηση της λειτουργίας του άκρου με παρόμοια ποσοστά τοπικού ελέγχου και επιβίωσης, συγκρίσιμα με τη ριζική εκτομή (εκτομή διαμερίσματος/ακρωτηριασμός).²⁴ Επίσης, μειώνει τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής σε σύγκριση με τη χειρουργική επέμβαση μόνο.^{25,26} Η ακτινοθεραπεία προστίθεται συνήθως στη χειρουργική επέμβαση ως μέρος της τυπικής θεραπείας στα υψηλού βαθμού (G2-3) σαρκώματα μαλακών μορίων.^{26,27} Για τους όγκους χαμηλής βαθμίδας η προσθήκη της ακτινοθεραπείας ενδείκνυται μόνο στις περιπτώσεις μεγάλων, εν τω βάθει όγκων με ανεπαρκή όρια εκτομής, στους οποίους η επανεκτομή δεν είναι δυνατή, ειδικά αν βρίσκονται κοντά σε ζωτικές δομές που θα μπορούσαν να αποτρέψουν περαιτέρω μελλοντικές χειρουργικές επεμβάσεις. Ενώ ιστορικά η ακτινοθεραπεία είθισται να χορηγείται μετά τη χειρουργική επέμβαση (μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία), πλέον χορηγείται συχνά πριν από τη χειρουργική επέμβαση (προεγχειρητική ακτινοθεραπεία). Η συνιστώμενη δόση για τη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι 60-66 Gy σε κλάσματα 1,8-2 Gy και για την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι 50-50,4 Gy σε κλάσματα 1,8-2 Gy.²⁸ Οι

προεγχειρητικοί όγκοι ακτινοβόλησης είναι γενικά μικρότεροι από τους μετεγχειρητικούς επειδή η παρουσία του όγκου διευκολύνει τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας και τα περιθώρια που χρησιμοποιούνται είναι μικρότερα. Ο τοπικός έλεγχος είναι παρόμοιος τόσο για την προεγχειρητική όσο και για τη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.²⁹ Ωστόσο, οι κίνδυνοι οξείας και καθυστερημένης τοξικότητας διαφέρουν, με την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία να σχετίζεται με αυξημένες οξείες μετεγχειρητικές επιπλοκές και τη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία να σχετίζεται με αυξημένη καθυστερημένη τοξικότητα.^{29,30} Η επιλογή μεταξύ προεγχειρητικής ή μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται εξατομικευμένα για κάθε ασθενή στα πλαίσια ενός πολυεπιστημονικού ογκολογικού συμβουλίου, λαμβάνοντας υπόψη τον ιστολογικό τύπο, το μέγεθος και τη θέση του όγκου, καθώς και τις συνέπειες μιας τοπικής υποτροπής. Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι η καλύτερη επιλογή για ασθενείς με οριακά χειρουργήσιμους όγκους και ιδιαίτερα σε ακτινοευαίσθητους ιστολογικούς τύπους, όπως το μυξοειδές λιποσάρκωμα, που μπορεί να επιτευχθεί σημαντική συρρίκνωση του όγκου του, διευκολύνοντας τη χειρουργική επέμβαση.³¹ Σε ασθενείς με ταχέως αναπτυσσόμενους και επώδυνους όγκους, η πρόωγη χειρουργική επέμβαση και η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι η καλύτερη επιλογή. Επιπλέον, καθώς η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα πρόωγης μετεγχειρητικής τοξικότητας, μπορεί να μην είναι κατάλληλη για ασθενείς ή σε εντοπίσεις όγκων που αναμένεται να εμφανίσουν διαταραχές επούλωσης του τραύματος.

Τα τελευταία χρόνια, υπάρχει αυξανόμενο ενδιαφέρον για βραχείας διάρκειας υποκλασματοποιημένα σχήματα ακτινοθεραπείας, τα οποία φαίνεται να επιτυγχάνουν ισοδύναμα ποσοστά τοπικού ελέγχου συγκρίσιμα με τις συμβατικές κλασματοποιήσεις χωρίς αύξηση της τοξικότητας.³²⁻³⁴ Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη ότι το μυξοειδές λιποσάρκωμα, ο μονήρης ινώδης όγκος, το μυξοϊνοσάρκωμα και το εξωσκελετικό μυξοειδές χονδροσάρκωμα επωφελούνται περισσότερο από την ακτινοθεραπεία διερευνάται η τροποποίηση της χορηγούμενης δόσης με βάση τον ιστολογικό τύπο.^{35,36} Για το μυξοειδές λιποσάρκωμα, μια μελέτη ανέδειξε την αποτελεσματικότητα ενός σχήματος με χαμηλότερη συνολικά χορηγούμενη δόση (18 x 2 Gy), χωρίς όμως να υπάρχει απευθείας σύγκριση με το καθιερωμένο θεραπευτικό δοσιμετρικό σχήμα.³⁷

Η χρήση της ακτινοθεραπείας ως ριζική θεραπεία σπανίως εφαρμόζεται στη θεραπεία σαρκωμάτων μαλακών μορίων. Ωστόσο, σε έναν μικρό αριθμό περιπτώσεων, όταν ο όγκος θεωρείται μη εξαιρέσιμος λόγω της θέσης, της τοπικής διήθησης ή επειδή η εκτομή θα οδηγούσε σε μη αποδεκτή νοσηρότητα ή κακή λειτουργικότητα του άκρου, η χρήση της ακτινοθεραπείας δύναται να προσφέρει ανθεκτικό τοπικό έλεγχο. Τα αποτελέσματα σχετίζονται με το μέγεθος και τον βαθμό του όγκου, καθώς και τη χορηγούμενη ακτινοθεραπευτική δόση.^{38–40}

Η ακτινοθεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στην ανακούφιση των συμπτωμάτων από τοπική ή απομακρυσμένη μεταστατική νόσο. Στην βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί ένα εύρος θεραπευτικών σχημάτων, ωστόσο η επιλογή θα πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά του εκάστοτε ασθενή, την εντόπιση και το φορτίο της νόσου.^{41–43}

Σε κάθε περίπτωση η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να χορηγείται με την καταλληλότερη διαθέσιμη τεχνική. Περισσότερα στοιχεία για την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας στα σαρκώματα μαλακών μορίων δίνονται στην Παράγραφο 3.

2.3.3. Χημειοθεραπεία

Σε χειρουργήσιμα, τοπικά περιορισμένα σαρκώματα μαλακών μορίων των άκρων και του θωρακικού τοιχώματος, δεν υπάρχει συμφωνία στη χρήση της επικουρικής και νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας με ανθρακυκλίνη και ιφωσφαμίδη (Α/Ι) μεταξύ των εξειδικευμένων κέντρων. Τυπικά, η επικουρική και νεοεπικουρική Α/Ι χημειοθεραπεία δεν αποτελεί καθιερωμένη θεραπεία. Μπορεί, ωστόσο, να προταθεί για ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο και διατρέχουν υψηλό κίνδυνο θανάτου. Παρόλο που οι δημοσιευμένες κλινικές μελέτες είναι αντιφατικές και ορισμένες μεγάλες δοκιμές δεν έχουν δείξει όφελος από την επικουρική και νεοεπικουρική Α/Ι χημειοθεραπεία, αποτελέσματα μικρότερων μελετών και αναλύσεις υποομάδων μεγαλύτερων μελετών υποδεικνύουν ότι όταν ο κίνδυνος θανάτου είναι υψηλός, η νεοεπικουρική ή επικουρική Α/Ι χημειοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση χωρίς υποτροπή καθώς και τη συνολική επιβίωση.^{44–46}

Τα εργαλεία πρόβλεψης κινδύνου, όπως το Sarculator (www.sarculator.com), έχουν εντοπίσει ένα όριο κινδύνου πάνω από το οποίο η χορήγηση Α/Ι χημειοθεραπείας μπορεί να προσφέρει στατιστικά και κλινικά σημαντικά οφέλη. Αυτά τα εργαλεία εφαρμόζονται στους πιο συνηθισμένους ιστολογικούς τύπους. Σε ασθενείς με σάρκωμα μαλακών

μορίων των συγκεκριμένων ιστολογικών τύπων, με 10-ετή προβλεπόμενη συνολική επιβίωση <60% συστήνεται η χορήγηση χημειοθεραπείας. Η χημειοθεραπεία είναι προτιμότερο να χορηγείται στη νεοεπικουρική φάση για τουλάχιστον τρεις κύκλους, δεδομένης της μη κατωτερότητας αυτού του συντομότερου σχήματος σε σύγκριση με πέντε κύκλους, όπως έχει δείξει μια τυχαιοποιημένη μελέτη.⁴⁷ Η απόφαση για χημειοθεραπεία σε ασθενείς με σάρκωμα μαλακών μορίων λιγότερο συνηθισμένου ιστολογικού τύπου πρέπει να λαμβάνεται εξατομικευμένα. Ιστολογικοί τύποι γνωστοί για την αντοχή τους στη χημειοθεραπεία με A/I στη μεταστατική φάση (όπως το κυψελιδικό σάρκωμα μαλακών μορίων ή το διαυγοκυτταρικό σάρκωμα) δεν θα πρέπει να λαμβάνουν επικουρική / νεοεπικουρική χημειοθεραπεία.

Κατά τη διάρκεια της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας, η συμπεριφορά του όγκου πρέπει να παρακολουθείται για να αποκλειστεί η πρόοδος της νόσου, ενώ πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανά πρότυπα ανταπόκρισης μη σχετιζόμενα με το μέγεθος του όγκου. Στις περιπτώσεις που ενδείκνυται ο συνδυασμός νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας-ακτινοθεραπείας, οι δύο θεραπείες μπορούν να χορηγηθούν ταυτόχρονα δεδομένου ότι υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την ανεκτικότητα του συνδυασμού.⁴⁸ Στα μυξοειδή λιποσαρκώματα, δεδομένα από μια μελέτη υποδεικνύουν ότι η τραμπεκτεδίνη μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική λύση στην A/I.⁴⁹ Έχουν επίσης παρασχεθεί στοιχεία για το προφίλ ασφάλειας του συνδυασμού της με την ακτινοθεραπεία. Στο αγγειοσάρκωμα, η επικουρική ή νεοεπικουρική χημειοθεραπεία μπορεί να είναι μια λογική επιλογή, καθώς υπάρχει υψηλός κίνδυνος τοπικής και απομακρυσμένης υποτροπής και η ευαισθησία στους διαθέσιμους παράγοντες (π.χ. ανθρακυκλίνες, ιφωσφαμίδη, ταξάνες, γεμισταβίνη) είναι υψηλή. Δεν υπάρχουν παρόλα αυτά οριστικά στοιχεία που να υποστηρίζουν αυτήν την επιλογή.

Η χρήση της επικουρικής ή νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας για σαρκώματα μαλακών μορίων εκτός των άκρων και της επιφάνειας του κορμού, καθώς και για ιστολογικούς τύπους για τους οποίους δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες, θα πρέπει να αποφασίζεται από κοινού μετά από συζήτηση σε πολυεπιστημονικό ογκολογικό συμβούλιο. Σε μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (σε ασθενείς με εν τω βάθει σάρκωμα μαλακών μορίων βαθμού G2-3, μεγέθους > 5 cm), η περιφερική υπερθερμία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συνδέθηκε με καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης, επιβίωσης ελεύθερης νόσου και συνολικής επιβίωσης. Γενικά, η επικουρική

χημειοθεραπεία δεν πρέπει ποτέ να χρησιμοποιείται για να αντισταθμίσει μια ανεπαρκή χειρουργική επέμβαση.

3. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.1. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η ακτινοθεραπεία είναι μια ευρέως χρησιμοποιούμενη και αποτελεσματική μέθοδος θεραπείας του καρκίνου. Περιλαμβάνει τη χρήση υψηλής ενέργειας ακτινοβολίας για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με ταυτόχρονη ελαχιστοποίηση της βλάβης στους γύρω υγιείς ιστούς.^{50,51} Ο στόχος της ακτινοθεραπείας είναι η χορήγηση μιας θανατηφόρας δόσης ακτινοβολίας στα καρκινικά κύτταρα του όγκου με σκοπό την εξάλειψή του. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κύρια θεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, όπως η χειρουργική επέμβαση και η χημειοθεραπεία.

Υπάρχουν πολλές τεχνικές χορήγησης της ακτινοθεραπείας, με κύρια μέθοδο την Εξωτερική Ακτινοθεραπεία (External Beam Radiation Therapy – EBRT). Η EBRT περιλαμβάνει τη χορήγηση ιοντίζουσας ακτινοβολίας από μια εξωτερική πηγή - όπως ένας γραμμικός επιταχυντής - προς την περιοχή του όγκου.^{50,51} Το πεδίο ακτινοβολίας κατευθύνεται στον όγκο από διαφορετικές γωνίες εισόδου στον ασθενή, με στόχο τη μεγιστοποίηση της δόσης στον όγκο και την ελαχιστοποίηση της επιβάρυνσης των γειτονικών υγιών ιστών. Το σχήμα του πεδίου ακτινοβολίας είναι ίδιο με το σχήμα του όγκου όπως «φαίνεται» από την αντίστοιχη γωνία εισόδου ώστε να ελαχιστοποιείται η ακτινοβολή των υγιών ιστών. Αυτή η τεχνική ακτινοθεραπείας είναι ευρέως γνωστή ως τρισδιάστατη σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D Conformal Radiation Therapy – 3DCRT).

Οι τεχνολογικές εξελίξεις στην ακτινοθεραπεία περιλαμβάνουν την Ακτινοθεραπεία Διαμορφούμενης Έντασης (Intensity Modulated Radiation Therapy - IMRT), την Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (Image Guided Radiation Therapy - IGRT), τη Βραχυθεραπεία και τη Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία (IntraOperative Radiation Therapy - IORT).⁵¹ Στην IMRT, πέραν του σχήματος του πεδίου ακτινοβολίας διαμορφώνεται κατάλληλα και η έντασή του ώστε να βελτιστοποιείται η προστασία των υγιών ιστών. Στην IGRT, τα συστήματα απεικόνισης ενσωματώνονται στο σύστημα ακτινοθεραπείας εντός του δωματίου θεραπείας, εξασφαλίζοντας μεγαλύτερη ακρίβεια στη χορήγηση της δόσης ακτινοβολίας. Τα κυριότερα συστήματα απεικονιστικής καθοδήγησης περιλαμβάνουν: (i) υπολογιστική τομογραφία κωνικής κίλοβολταϊκής δέσμης ακτινοβολίας (KiloVoltage-Cone Beam CT (KV-CBCT)), (ii) υπολογιστική τομογραφία μεγαβολταϊκής δέσμης ακτινοβολίας (MegaVoltage CT (MVCT)), (iii)

ορθογώνιες εικόνες κιλοβολταϊκής δόσης ακτινοβολίας (KVorth) και (iv) ορθογώνιες εικόνες μεγαβολταϊκής δόσης ακτινοβολίας (MVorth). Οι πρώτες δύο μέθοδοι είναι τρισδιάστατες απεικονίσεις, ενώ η τρίτη και η τέταρτη είναι δισδιάστατες.

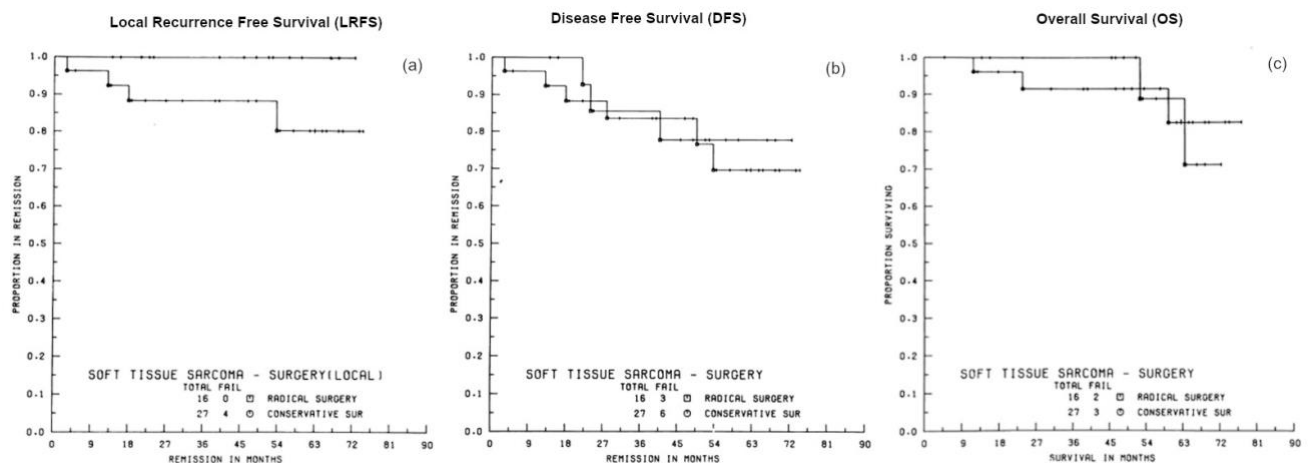
Η Βραχυθεραπεία συνίσταται στην εισαγωγή ραδιενεργών πηγών εντός του όγκου μέσω ειδικών εφαρμογών (applicators). Υπάρχουν διάφορες τεχνικές βραχυθεραπείας, όπως η βραχυθεραπεία χαμηλού ρυθμού δόσης (Low Dose Rate – LDR) και η κλασματοποιημένη βραχυθεραπεία υψηλού ρυθμού δόσης (High Dose Rate – HDR). Η IORT επιτρέπει τη χορήγηση ακτινοβολίας κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, χρησιμοποιώντας τεχνικές όπως η ακτινοθεραπεία με δέσμη ηλεκτρονίων ή η βραχυθεραπεία. Η τεχνική αυτή εξασφαλίζει την ακριβή χορήγηση της ακτινοβολίας στον όγκο, μειώνοντας παράλληλα την έκθεση των κρίσιμων γειτονικών δομών. Κοινό χαρακτηριστικό των προαναφερθέντων τεχνικών είναι η βελτίωση της κλινικής ακρίβειας και της αποτελεσματικότητας της ακτινοθεραπείας, συμβάλλοντας στη μείωση των παρενεργειών και την προστασία των γύρω υγιών ιστών.

Η ακτινοθεραπεία χορηγείται συνήθως σε πολλαπλές συνεδρίες που ονομάζονται κλάσματα κατά τη διάρκεια αρκετών εβδομάδων. Το πρόγραμμα θεραπείας καθορίζεται από τον ακτινοθεραπευτή ογκολόγο με βάση τον τύπο και το στάδιο του καρκίνου, καθώς και τη συνολική κλινική κατάσταση του ασθενούς. Πρέπει να σημειωθεί ότι ενώ η ακτινοθεραπεία στοχεύει τον όγκο, ορισμένα υγιή κύτταρα στην περιοχή της θεραπείας μπορεί επίσης να επηρεαστούν από την απορροφούμενη ακτινοβολία. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε παρενέργειες, οι οποίες ποικίλλουν ανάλογα με την περιοχή που ακτινοβολείται και την ανεκτικότητα των φυσιολογικών ιστών. Οι κοινές παρενέργειες περιλαμβάνουν κόπωση, αλλαγές στο δέρμα, απώλεια τριχών και προσωρινές ή μακροχρόνιες επιδράσεις στους φυσιολογικούς ιστούς. Η ομάδα θεραπείας παρακολουθεί στενά τον ασθενή καθ' όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας για να εξασφαλίσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να διαχειριστεί τυχόν πιθανές παρενέργειες.

3.2. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Η ακτινοθεραπεία κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των σαρκωμάτων μαλακών μορίων.^{21,52,53} Ορόσημο στάθηκε η τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξήχθη το 1982 από τους Rosenberg και συνεργάτες,²⁴ που συνέκρινε την καθιερωμένη ως τότε ριζική χειρουργική επέμβαση (ακρωτηριασμός) με μια πιο συντηρητική εκτομή σε

συνδυασμό με ακτινοθεραπεία στοχεύοντας στη διατήρηση του άκρου. Η μελέτη περιελάμβανε 43 ασθενείς με υψηλόβαθμο σάρκωμα μαλακών μορίων και δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στην ολική επιβίωση και στην επιβίωση χωρίς νόσο μεταξύ της ομάδας του ακρωτηριασμού και αυτής της χειρουργικής επέμβασης με ακτινοθεραπεία (Σχήμα 1).²⁴ Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στην καθιέρωση μιας νέας προσέγγισης διάσωσης του προσβεβλημένου άκρου χωρίς να διακυβεύεται ο τοπικός έλεγχος και η επιβίωση του ασθενούς.



Σχήμα 1. Καμπύλες Kaplan Meier για (a) τοπική υποτροπή, (b) επιβίωση ελεύθερης νόσου και (c) ολικής επιβίωσης, ομάδας ασθενών με σάρκωμα μαλακών μορίων στα άκρα οι οποίοι υποβλήθηκαν είτε σε ακρωτηριασμό, είτε σε χειρουργική επέμβαση διάσωσης του άκρου και ακτινοθεραπεία. Πηγή: Rosenberg *et al.*²⁴

Ακολουθώντας μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση ανέδειξε το ρόλο της επικουρικής - στη χειρουργική επέμβαση - ακτινοθεραπείας στη μείωση της τοπικής υποτροπής σε σύγκριση με τη χειρουργική επέμβαση μόνο.⁵⁴ Η ανάλυση περιελάμβανε δεδομένα από 16 μελέτες και συνολικά 3958 συμμετέχοντες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ακτινοθεραπεία συνδυάστηκε με μείωση της τοπικής υποτροπής και βελτίωση της επιβίωσης, ειδικά για τα οπισθοπεριτοναϊκά σαρκώματα μαλακών μορίων. Επιπλέον, έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της τοπικής υποτροπής για τα σαρκώματα μαλακών μορίων των άκρων, του κορμού και της κεφαλής και τραχήλου.⁵⁴

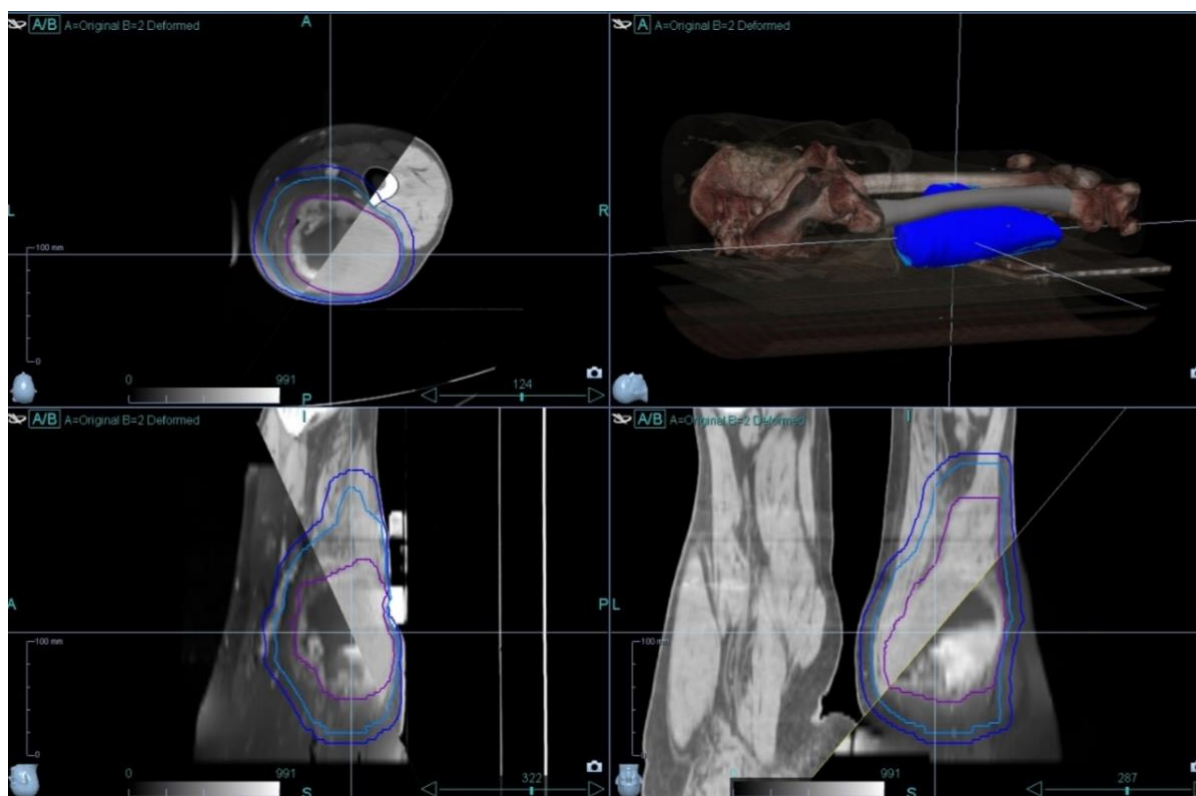
Η ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά. Οι σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας, όπως η IGRT και η IMRT, έχουν συμβάλει στη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων στα σαρκώματα μαλακών μορίων.⁵⁵ Σε μία μελέτη σύγκρισης της κλασικής 3DCRT με την νεότερη IMRT ανέδειξε ότι η τελευταία

προσφέρει στατιστικά σημαντική μείωση των τοπικών υποτροπών ακόμη και σε ασθενείς με ιδιαίτερα δυσμενή χαρακτηριστικά όπως η ύπαρξη θετικών χειρουργικών ορίων.⁵⁶ Σε μια μελέτη φάσης II, οι O'Sullivan και συνεργάτες, ανέφεραν ότι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία με χρήση της τεχνικής IMRT σε ασθενείς με υψηλόβαθμο σάρκωμα μαλακών μορίων οδήγησε σε μείωση της εμφάνισης οξείας τοξικότητας η οποία περιελάμβανε κυρίως επιπλοκές επούλωσης του χειρουργικού τραύματος. Σε απόλυτα νούμερα το ποσοστό εμφάνισης οξείας τοξικότητας ήταν 30.5% με χρήση της IMRT σε σύγκριση με το αναφερόμενο 43% από μελέτες που αφορούσαν την 3DCRT.⁵⁷ Επιπλέον, η βρετανική φάσης II μελέτη IMRiS έδειξε ποσοστό ίνωσης μαλακών μορίων βαθμού 2 ή χαμηλότερο στο 11,8% των ασθενών δύο χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία με τεχνική IMRT, ποσοστό που αντιπροσωπεύει μια στατιστικά σημαντική μείωση σε σύγκριση με το ιστορικό ποσοστό του 30% μετά από ακτινοθεραπεία με τεχνική 3DCRT. Αντίστοιχα χαμηλά ποσοστά καθυστερημένης τοξικότητας στο δέρμα, τις αρθρώσεις και τα οστά, καθώς και εμφάνισης λεμφοιδήματος των άκρων παρατηρήθηκαν στα δύο χρόνια, υποστηρίζοντας την αποτελεσματικότητα της IMRT στη μείωση της απώτερης τοξικότητας της ακτινοθεραπείας.⁵⁸ Παράλληλα, οι απεικονιστικά καθοδηγούμενες τεχνικές (IGRT) μπορούν να επιτρέψουν τη μείωση των περιθωρίων που χρησιμοποιούνται στο σχεδιασμό της θεραπείας, ελαχιστοποιώντας περαιτέρω την τοξικότητα.⁵⁹ Σε μια πρόσφατη μελέτη φάσης II της Ομάδα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας (Radiation Therapy Oncology Group – RTOG) με 86 ασθενείς, η χρήση προεγχειρητικής IGRT είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση της καθυστερημένης τοξικότητας χωρίς καμία υποτροπή στα όρια του πεδίου.⁶⁰

3.2.1. Προεγχειρητική Ακτινοθεραπεία

Η τρέχουσα τυπική δόση για την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία είναι 50 Gy, χορηγούμενη σε 25 κλάσματα μέσα σε χρονικό διάστημα 5 εβδομάδων.⁶¹ Η RTOG έχει καταλήξει σε μια συμφωνία σχετικά με τον σχεδιασμό του αδρού όγκου στόχου (Gross Tumor Volume – GTV) και του κλινικού όγκου στόχου (Clinical Target Volume – CTV) στην ακτινοθεραπεία των σαρκωμάτων μαλακών μορίων.^{62,63} Ο GTV ορίζεται από τον όγκο που απεικονίζεται στις εικόνες MRI με σκιαγραφικό σταθμισμένες ως προς τον χρόνο T1 (T1 weighted images with contrast enhancement). Ιδανικά, οι εικόνες MRI θα πρέπει να ευθυγραμμίζονται (registered) με τις εικόνες της CT σχεδιασμού του ασθενούς στη θέση θεραπείας. Περιορισμό στην διαδικασία ευθυγράμμισης αποτελεί το

πιθανό διαφορετικό περίγραμμα του ασθενούς λόγω της διαφορετικής θέσης του ασθενούς κατά τις δύο απεικονιστικές τεχνικές. Νεότεροι αλγόριθμοι με δυνατότητα παραμόρφωσης των ογκοστοιχείων (voxel) των εικόνων προς ευθυγράμμιση διορθώνουν σε μεγάλο βαθμό αυτό το πρόβλημα (deformable registration algorithms) (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Ευθυγραμμισμένες εικόνες CT και MRI ασθενούς με σάρκωμα μαλακών μορίων δεξιού μηρού. Απεικονίζονται σε εγκάρσια, οβελιαία και στεφανιαία τομή τα περιγράμματα των GTV (κόκκινο), CTV (κίτρινο) και PTV (μπλε).

Ο όγκος GTV περιλαμβάνει την απεικονιζόμενη βλάβη, αλλά όχι το περιφερικό οίδημα αυτής όπως αυτό απεικονίζεται στις εικόνες MRI σταθμισμένες ως προς τον χρόνο T2 (T2 weighted images). Ο όγκος CTV κατασκευάζεται με την επέκταση του GTV σε όλες τις κατευθύνσεις κατά 1,5 cm, εκτός από την επιμήκη διάσταση (κεφαλοουριαία), όπου η επέκταση είναι συνήθως 2,5 - 3,5 cm ανάλογα με το μέγεθος και το βαθμό του όγκου. Ο όγκος CTV θα πρέπει να τροποποιείται για να συμπεριλάβει οποιοδήποτε ύποπτο οίδημα εάν το οίδημα δεν περιλαμβάνεται ήδη από τα παραπάνω περιθώρια. Ακτινικά, ο CTV δεν επεκτείνεται πέρα από την επιφάνεια των γειτονικών οστών και περιτονιών, εκτός αν εμπλέκονται αυτές οι δομές, καθώς αποτελούν αποτελεσματικά εμπόδια στη διάδοση του όγκου. Ο όγκος σχεδιασμού ακτινοθεραπείας

(Planning Target Volume – PTV) παράγεται με την επέκταση του CTV κατά περίπου 1,0 cm ισοτροπικά προς όλες τις κατευθύνσεις. Η συγκεκριμένη επέκταση μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τα συστήματα ακινητοποίησης, τις τεχνικές και την απεικονιστική καθοδήγηση που χρησιμοποιούνται σε κάθε τμήμα ακτινοθεραπείας (Εικόνα 1).

Οι διεθνείς οδηγίες δίνουν τη δυνατότητα προσθήκης επιπλέον δόσης (14 - 20 Gy) με τη χρήση εξωτερικής ακτινοθεραπείας ή βραχυθεραπείας, σε περιπτώσεις με θετικά χειρουργικά όρια. Ωστόσο, τα ευρήματα μιας αναδρομικής ανάλυσης έδειξαν ότι αυτή η επιπλέον δόση δεν προσέφερε κανένα πλεονέκτημα στην πρόληψη τοπικής υποτροπής σε ασθενείς με θετικά χειρουργικά περιθώρια, αλλά με σάρκωμα χαμηλού βαθμού ή σε ασθενείς με ένα εστιακό "προγραμματισμένο" θετικό όριο σε μια κρίσιμη ανατομική δομή.⁶⁴ Παρομοίως, μια άλλη αναδρομική μελέτη που συνέκρινε ασθενείς με σάρκωμα άκρων δεν ανέδειξε επιπλέον όφελος από την επιπλέον δόση σε σχέση με την τοπική υποτροπή, τις απομακρυσμένες μεταστάσεις και τη θνησιμότητα.⁶⁵ Επιπλέον, τα δυνητικά πλεονεκτήματα της ενσωμάτωσης μιας μετεγχειρητικής επιπλέον δόσης στο θεραπευτικό πρωτόκολλο δεν έχουν αξιολογηθεί μέσω τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Το θέμα παραμένει ιδιαίτερα αμφιλεγόμενο, και ο κίνδυνος τοπικής υποτροπής σε σύγκριση με τη δυνητική τοξικότητα θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά για κάθε ασθενή. Οι υπάρχουσες ενδείξεις δεν υποστηρίζουν τη χορήγηση επιπλέον δόσης μετεγχειρητικά σε περίπτωση που τα όρια εκτομής είναι θετικά, καθώς είναι απίθανο να είναι ωφέλιμη και μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης καθυστερημένης τοξικότητας.²⁰

Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία προσφέρει αρκετά οφέλη. Πρώτον, σε σύγκριση με την μετεγχειρητική, η συνολική δόση ακτινοβολίας είναι χαμηλότερη (50 Gy έναντι 60-66 Gy), με αποτέλεσμα τη μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καθυστερημένης τοξικότητας και τη βελτίωση των μακροπρόθεσμων λειτουργικών αποτελεσμάτων. Επιπλέον, οι όγκοι θεραπείας είναι συχνά μικρότεροι, χάρη στον σαφή καθορισμό των ορίων της νόσου στις εικόνες MRI, μειώνοντας περαιτέρω τις πιθανές παρενέργειες. Σημαντικό επίσης πλεονέκτημα είναι και η ενισχυμένη ακτινοβιολογική αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας λόγω της καλύτερης αγγείωσης και οξυγόνωσης του όγκου. Επιπλέον, η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να βοηθήσει στην ελαχιστοποίηση της διασποράς του όγκου κατά τη διάρκεια των χειρουργικών χειρισμών. Ενώ η μείωση του μεγέθους του όγκου με την προεγχειρητική

ακτινοθεραπεία μπορεί να μη συμβεί σε όλες τις περιπτώσεις, η ψευδοκάψα τείνει να πυκνώνει και να γίνεται ακυτταρική, διευκολύνοντας την αφαίρεση και μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής. Οι ασθενείς με εν τω βάθει, υψηλού βαθμού νόσο που υπερβαίνει τα 5 εκατοστά, ή όπου η χειρουργική επέμβαση είναι περίπλοκη λόγω της εγγύτητας του σαρκόματος σε νευροαγγειακά δεμάτια ή οστά, επωφελούνται περισσότερο από την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Αξιοσημείωτο είναι ότι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία αποδεικνύεται ιδιαίτερα ωφέλιμη για τις χειρουργικές διαδικασίες και τον τοπικό έλεγχο σε ασθενείς με μυξοειδές λιποσάρκωμα, δεδομένων των υψηλών πιθανοτήτων συρρίκνωσης του όγκου.

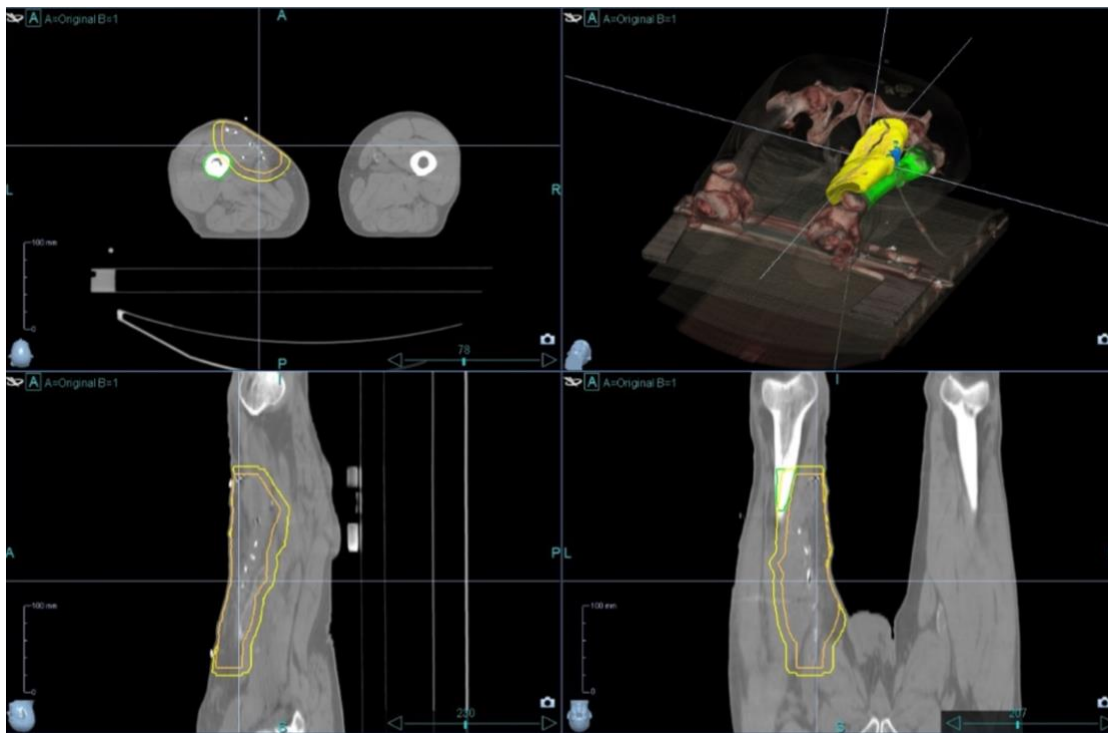
Ένα σημαντικό μειονέκτημα της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι η αυξημένη συχνότητα επιπλοκών στη χειρουργική τομή. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον O'Sullivan και συνεργάτες, διαπιστώθηκε ότι η ομάδα που έλαβε προεγχειρητική ακτινοβολία είχε ποσοστό 35% επιπλοκών επούλωσης, σε σύγκριση με 17% στην ομάδα που έλαβε μετεγχειρητική ακτινοβολία.²⁹ Ένα άλλο πιθανό μειονέκτημα της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας είναι ο κίνδυνος προόδου της νόσου σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία, καθιστώντας τους ακατάλληλους για οριστική χειρουργική επέμβαση. Μετά την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, απαιτείται συνήθως μια περίοδος αναμονής 4 έως 6 εβδομάδων πριν την εκτομή, προκειμένου να υποχωρήσουν οι οξείες αντιδράσεις και να μειωθεί ο κίνδυνος επιπλοκών στη χειρουργική τομή. Ωστόσο, είναι σημαντικό να μην καθυστερήσει υπερβολικά η χειρουργική επέμβαση, καθώς αυτό θα μπορούσε να αυξήσει την πιθανότητα ανάπτυξης μεταγενέστερης ίνωσης, η οποία μπορεί να επηρεάσει τις χειρουργικές επεμβάσεις. Σε περιπτώσεις όπου εξετάζεται η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, είναι θεμιτή η συμμετοχή ενός πλαστικού χειρουργού στην ιατρική ομάδα για τον καλύτερο χειρισμό των επιπλοκών επούλωσης του χειρουργικού τραύματος.

3.2.2. Μετεγχειρητική Ακτινοθεραπεία

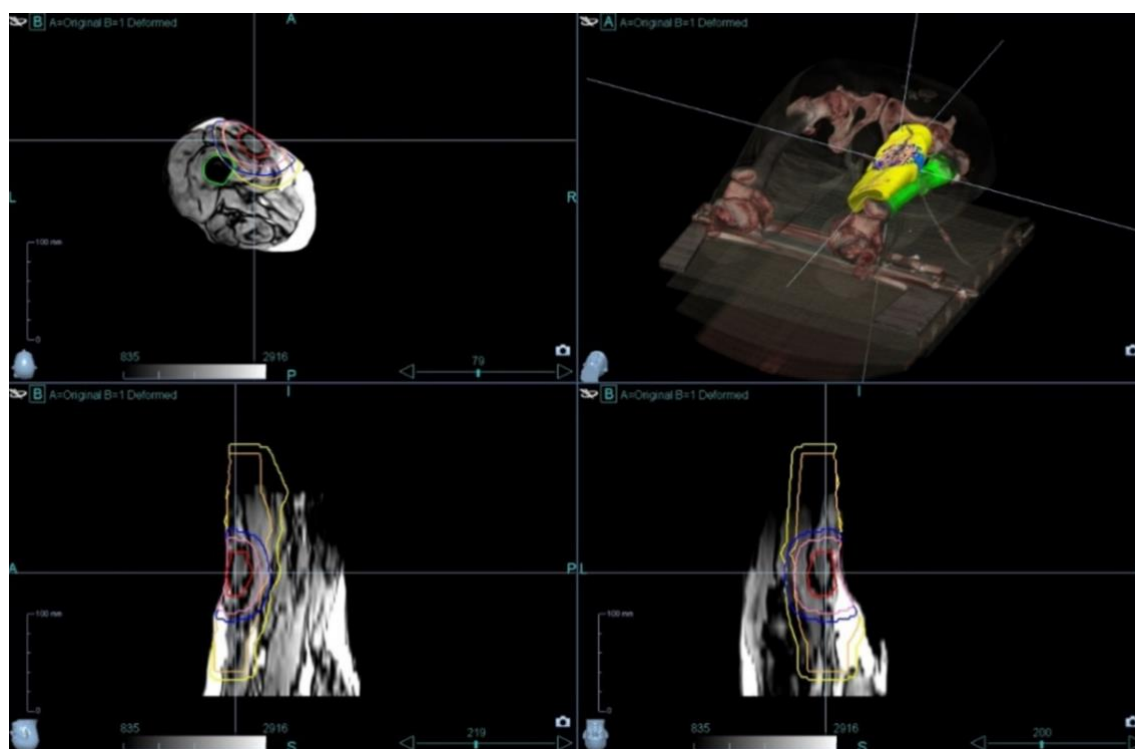
Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία χορηγείται συνήθως 6-8 εβδομάδες μετά την χειρουργική επέμβαση, χρόνος που επιτρέπει την επούλωση του χειρουργικού τραύματος.⁶³ Ένα μέρος της δόσης εφαρμόζεται συνήθως σε έναν μεγαλύτερο όγκο που περιλαμβάνει το χειρουργικό πεδίο με κατάλληλα ασφαλή περιθώρια. Αυτός ο όγκος αναφέρεται γενικά ως η "εκλεκτική" φάση και παραδοσιακά χορηγείται πρώτα (φάση 1).

Μια προσεκτική ανασκόπηση των χειρουργικών και παθολογοανατομικών εκθέσεων είναι απαραίτητη για τον βέλτιστο ορισμό του στόχου και της δόσης που θα χορηγηθεί. Συνήθως εφαρμόζονται δόσεις 45 - 50,4 Gy σε καθημερινά κλάσματα των 1,8 - 2 Gy. Ακολουθεί μια επιπλέον δόση σε μικρότερο όγκο στην περιοχή της νόσου (φάση 2). Τυπικά, χορηγούνται δόσεις 10 - 16 Gy, οδηγώντας σε συνολική δόση 60 - 66 Gy.⁶³

Αν και ένας GTV δεν μπορεί να οριστεί στη μετεγχειρητική φάση μετά την αφαίρεση του όγκου, παραμένει λογικό να επιχειρηθεί η κατασκευή του CTV με βάση την αρχική θέση του GTV πριν από την εκτομή. Συνεπώς, συνιστάται οι αρχικές διαστάσεις του όγκου να αναδημιουργηθούν στο σύνολο των δεδομένων της CT σχεδιασμού. Η ευθυγράμμιση των διαθέσιμων εικόνων διευκολύνει αυτή τη διαδικασία, εφόσον υπάρχει διαθέσιμο προεγχειρητικό σύνολο δεδομένων CT ή MRI με κατάλληλη ποιότητα. Το εκλεκτικό CTV δημιουργείται με την επέκταση του εκτομηθέντος όγκου προς όλες τις κατευθύνσεις κατά 1,5 cm, εκτός από τη διαμήκη κατεύθυνση, όπου η επέκταση είναι συνήθως 4 cm. Ακτινικά, το εκλεκτικό CTV δεν χρειάζεται να επεκταθεί πέρα από την επιφάνεια των γειτονικών οστών, περιτονιών και αρθρώσεων, εκτός εάν εμπλέκονται αυτές οι δομές. Επίσης, το εκλεκτικό CTV πρέπει να παραμένει εντός της επιφάνειας του δέρματος. Το CTV μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί, εάν είναι απαραίτητο, με βάση την έκταση του χειρουργικού πεδίου και θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη θέση όλων των ορατών clips, τα σημεία παροχετεύσεων και το μήκος της χειρουργικής ουλής. Εάν υπάρχει σέρωμα, λεμφοκήλη ή αιμάτωμα, είναι απαραίτητη η συζήτηση με τον χειρουργό για να αποφασιστεί σε ποιο βαθμό αυτά θα πρέπει να συμπεριληφθούν στο CTV. Το εκλεκτικό PTV παράγεται με ισοτροπική επέκταση του εκλεκτικού CTV κατά περίπου 1,0 cm προς όλες τις κατευθύνσεις (Εικόνα 2). Ο όγκος CTV στην 2^η φάση της θεραπείας ταυτίζεται με το εκλεκτικό CTV σε όλες τις διευθύνσεις εκτός από τη διαμήκη, όπου ορίζεται από το εκτομημένο GTV συν ένα περιθώριο 2 cm. Ο όγκος PTV της 2^{ης} φάσης παράγεται με ισοτροπική επέκταση του CTV φάσης 2 κατά περίπου 1 cm προς όλες τις κατευθύνσεις (Εικόνα 3).



Εικόνα 2. Εικόνες CT ασθενούς με σάρκωμα αριστερού μηρού ο οποίος υποβλήθηκε σε χειρουργική εξαίρεση και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Απεικονίζονται σε εγκάρσια, οβελιαία και στεφανιαία τομή τα περιγράμματα του εκλεκτικού CTV (πορτοκαλί) και PTV (κίτρινο)



Εικόνα 3. Για τον ασθενή της Εικόνα 2 απεικονίζονται οι ευθυγραμμισμένες εικόνες MRI για τον σχεδιασμό των όγκων της 2^{ης} φάσης. Απεικονίζονται σε εγκάρσια, οβελιαία και στεφανιαία τομή τα περιγράμματα των GTV (κόκκινο), CTV (πορτοκαλί) και PTV (μπλε).

Η τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή VORTEX της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας για σαρκώματα μαλακών μορίων των άκρων συνέκρινε την τυπική μετεγχειρητική τεχνική ακτινοθεραπείας δύο φάσεων με συρρίκνωση πεδίου, με μία μόνο φάση σε μικρότερο όγκο θεραπείας.⁶⁶ Στόχος της μελέτης ήταν η διαφύλαξη των φυσιολογικών ιστών και, συνεπώς, η βελτίωση της λειτουργίας των άκρων χωρίς να τεθεί σε κίνδυνο ο τοπικός έλεγχος. Τα αποτελέσματα στη διετία δεν ανέδειξαν διαφορά στη λειτουργία των άκρων μεταξύ των ομάδων θεραπείας και δεν προέκυψε καμία ένδειξη ότι τα μικρότερα περιθώρια σχεδιασμού της ακτινοθεραπείας βελτιώνουν τη λειτουργία των άκρων. Δεν υπήρξε επίσης διαφορά στην τοπική υποτροπή, την επιβίωση χωρίς νόσο ή τη συνολική επιβίωση, αλλά λόγω του μικρότερου αριθμού ασθενών από τον αναμενόμενο, οι ερευνητές δεν μπόρεσαν να επιβεβαιώσουν ότι το ερευνητικό σκέλος δεν ήταν κατώτερο στον τοπικό έλεγχο και, συνεπώς, δεν στοιχειοθετήθηκε λόγος αλλαγής της υπάρχουσας πρακτικής με χρήση μικρότερων όγκων σχεδιασμού.^{66,67}

Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα σχηματισμού ουλών και επιπλοκών στην επούλωση των μετεγχειρητικών τραυμάτων και συνιστάται ιδιαίτερα για ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών τραύματος. Ωστόσο, λόγω των μεγαλύτερων όγκων στόχων και την απαίτηση για υψηλότερες συνολικές δόσεις ακτινοβολίας συνδέεται με υψηλότερο ποσοστό καθυστερημένης τοξικότητας σε σύγκριση με την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Οι κοινές μακροχρόνιες παρενέργειες της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, όπως η ίνωση, η δυσκαμψία των αρθρώσεων, το κάταγμα των οστών και το οίδημα, συχνά γίνονται μόνιμες και μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς. Σε μια αναδρομική ανάλυση, αν και δεν υπήρχαν ενδείξεις διαφορών στα αποτελέσματα της νόσου μεταξύ της προεγχειρητικής και της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, υπήρξε μια ελαφρά αύξηση των απώτερων παρενεργειών που σχετίζονται με τη μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.³⁰

4. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗΣ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

4.1. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ - ΥΛΗΣ

Η θεραπευτική δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, δηλαδή της ακτινοβολίας που έχει ενέργεια ικανή να δημιουργήσει ιόντα, έγκειται στην εναπόθεση ικανής ενέργειας στα καρκινικά κύτταρα του όγκου ώστε να τα καταστρέψει. Τα φαινόμενα αλληλεπίδρασης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με την ύλη εξαρτώνται από το είδος της ακτινοβολίας (π.χ., ακτίνες-x/γ, φορτισμένα σωμάτια), την ενέργειά της, την πυκνότητα και την ατομική σύσταση του όγκου. Στις επόμενες παραγράφους περιγράφονται τα κύρια φαινόμενα αλληλεπίδρασης της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με την ύλη, τα οποία εξηγούν από φυσικής σκοπιάς τις προσπάθειες που έχουν γίνει για την επαύξηση του θεραπευτικού αποτελέσματος της ακτινοθεραπείας.

4.1.1. Ακτίνες-x/γ

Οι ακτίνες-X και οι ακτίνες-γ είναι ακτινοβολία αποτελούμενη από κβάντα ηλεκτρομαγνητικής ενέργειας ή αλλιώς φωτόνια. Τα φωτόνια διαθέτουν τόσο κυματικές ιδιότητες όπως μήκος κύματος και συχνότητα, όσο και ορμή και ενέργεια όπως τα σωματίδια. Το φαινόμενο αυτό καλείται «δυσισμός της ύλης». Σημειώνεται ότι τα φωτόνια λόγω του ότι δεν έχουν ηλεκτρικό φορτίο έχουν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα αλληλεπίδρασης με την ύλη σε σχέση με τα φορτισμένα σωμάτια. Κατά την αλληλεπίδραση των φωτονίων με την ύλη μέρος ή όλη η ενέργειά τους μεταφέρεται σε ηλεκτρόνια ή/και ποζιτρόνια τα οποία τίθεται σε κίνηση (Σχήμα 2). Οι κύριοι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των φωτονίων με την ύλη στην περιοχή ενεργειών που αφορούν την ακτινοθεραπεία είναι: το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, το φαινόμενο Compton και η δίδυμη γένεση.⁵¹

4.1.1.a. Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο

Στο φωτοηλεκτρικό φαινόμενο το φωτόνιο αλληλεπιδρά με ένα άτομο της ύλης, με αποτέλεσμα την απορρόφηση του φωτονίου και τη μεταφορά της ενέργειάς του σε ένα ατομικό ηλεκτρόνιο.⁵¹ Το ατομικό ηλεκτρόνιο έχοντας κινητική ενέργεια ίση με την ενέργεια του φωτονίου μείον την ενέργεια σύνδεσής του στο άτομο, απομακρύνεται από το άτομο αφήνοντάς το ιονισμένο. Το άτομο ευρισκόμενο σε διεγερμένη κατάσταση αποδιεγείρεται εκπέμποντας χαρακτηριστική ακτινοβολία ή ηλεκτρόνια Auger. Η

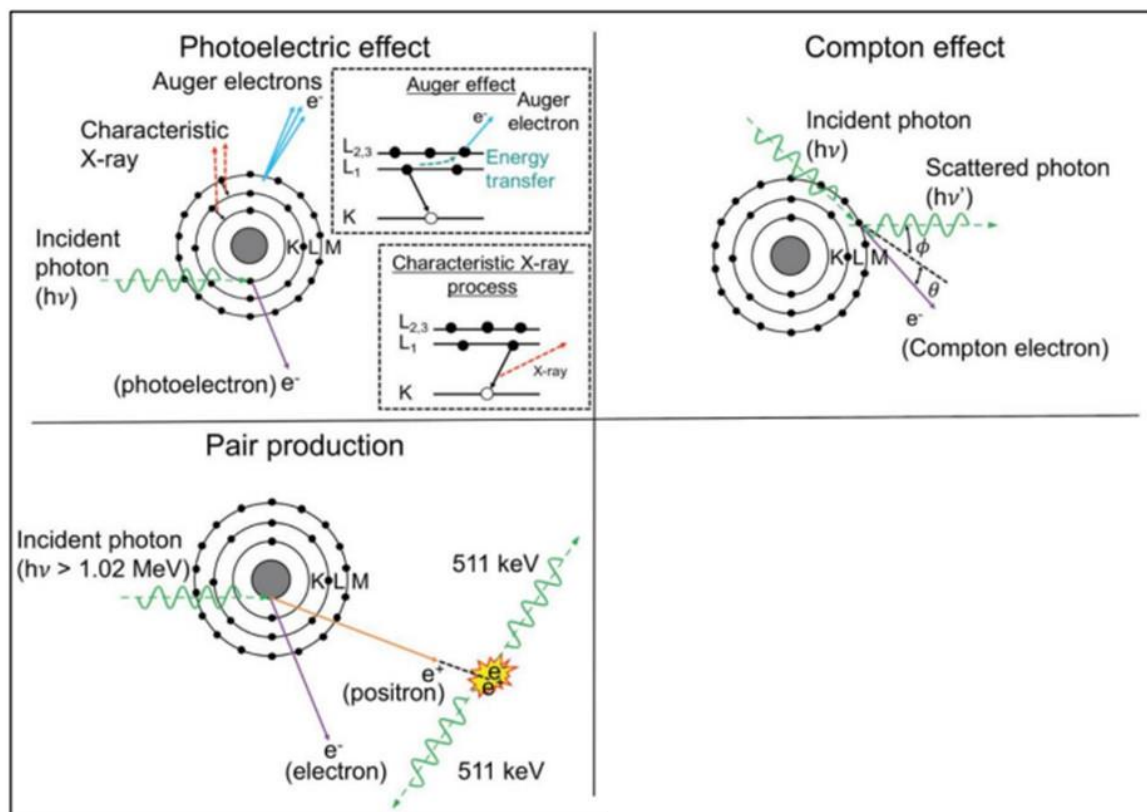
πιθανότητα ανά μονάδα μάζας της ύλης να συμβεί φωτοηλεκτρικό φαινόμενο είναι αντιστρόφως ανάλογη της τρίτης δύναμης της ενέργειας του φωτονίου ($1/E^3$) και ανάλογη της τρίτης δύναμης του ατομικού αριθμού του υλικού (Z^3). Κατά συνέπεια, η πιθανότητα αλληλεπίδρασης ενός φωτονίου με φωτοηλεκτρικό φαινόμενο αυξάνεται με τη μείωση της ενέργειας και την αύξηση του ατομικού αριθμού του υλικού.

4.1.1.b. Φαινόμενο Compton

Στο φαινόμενο Compton το φωτόνιο σκεδάζεται ανελαστικά από ένα ατομικό ηλεκτρόνιο (συνήθως εξωτερικής στοιβάδας) και εκτρέπεται της αρχικής του διεύθυνσης δίνοντας μέρος της ενέργειάς του στο ηλεκτρόνιο το οποίο τίθεται σε κίνηση. Η ποσότητα της ενέργειας που μεταφέρεται στο ηλεκτρόνιο εξαρτάται από την αρχική ενέργεια του φωτονίου και τη γωνία εκτροπής του. Φωτόνια με μικρή ενέργεια τείνουν να μεταφέρουν μικρή ενέργεια στα ατομικά ηλεκτρόνια κάνοντας πολλές κατά μέσο όρο αλληλεπιδράσεις, ενώ μεγάλες γωνίες εκτροπής συνοδεύονται με μεγάλη μεταφορά ενέργειας στα ατομικά ηλεκτρόνια. Το φαινόμενο Compton είναι το κυρίαρχο φαινόμενο αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας με την ύλη στο εύρος ενεργειών που χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία και η πιθανότητα να λάβει χώρα εξαρτάται από την ηλεκτρονική πυκνότητα του υλικού.

4.1.1.c. Δίδυμη γένεση

Κατά τη δίδυμη γένεση το φωτόνιο αλληλεπιδρά με το ηλεκτρικό πεδίο του πυρήνα, απορροφάται και στη θέση του εκπέμπεται ένα ζεύγος ηλεκτρονίου – ποζιτρονίου. Το ζεύγος ηλεκτρονίου - ποζιτρονίου τίθενται σε κίνηση έχοντας ενέργεια ίση με την αρχική ενέργεια του φωτονίου μείον 1,022 MeV η οποία είναι η ενέργεια που απαιτείται για να δημιουργηθούν αυτά τα δύο σωματίδια. Συνεπώς για να λάβει χώρα το συγκεκριμένο φαινόμενο απαιτείται το φωτόνιο να έχει ενέργεια μεγαλύτερη από 1,022 MeV. Η πιθανότητα αλληλεπίδρασης του φωτονίου με δίδυμη γένεση είναι μεγάλη σε μεγάλες ενέργειες φωτονίων και για μεγάλου ατομικού αριθμού υλικά.



Σχήμα 2. Τα κυριότερα φαινόμενα αλληλεπίδρασης φωτονίων με την ύλη στο εύρος ενεργειών που χρησιμοποιείται στην ακτινοθεραπεία.

4.1.2. Φορτισμένα σωματίδια

Οι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των φορτισμένων σωματιδίων με την ύλη διαφέρουν από αυτούς των φωτονίων καθώς έχουν φορτίο μεταφέρουν άμεσα μέρος της ενέργειάς τους στα ηλεκτρόνια των ατόμων της ύλης μέσω πολλαπλών ηλεκτροστατικής φύσεως αλληλεπιδράσεων (αλληλεπιδράσεις Coulomb).⁵¹ Για το ενεργειακό εύρος των δεσμών σωματιδιακής ακτινοβολίας που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία διακρίνονται δυο κύριοι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης: η ανελαστική σκέδαση με ατομικά ηλεκτρόνια και η ανελαστική σκέδαση με τον ατομικό πυρήνα.

4.1.2.α. Ανελαστική σκέδαση με τα ατομικά ηλεκτρόνια

Η ανελαστική σκέδαση αποτελεί τον κυριότερο μηχανισμό εναπόθεσης της ενέργειας των φορτισμένων σωματιδίων στην ύλη. Κατά τη συγκεκριμένη σκέδαση η ενέργεια του φορτισμένου σωματιδίου μεταφέρεται σε ένα ή περισσότερα ατομικά ηλεκτρόνια μέσω αλληλεπιδράσεων Coulomb. Αν η ενέργεια που μεταφέρεται στα ηλεκτρόνια δεν είναι

ικανή να προκαλέσει ιονισμό του ατόμου τότε το άτομο μεταπηδά σε μια διεγερμένη κατάσταση από την οποία στη συνέχεια αποδιεγείρεται εκπέμποντας χαρακτηριστική ακτινοβολία ή ηλεκτρόνια Auger. Αν η ενέργεια που μεταφέρεται είναι μεγαλύτερη της ενέργειας σύνδεσης των ηλεκτρονίων στα άτομα τότε τα ηλεκτρόνια φεύγουν της έλξης το πυρήνα αφήνοντας το άτομο ιονισμένο. Τα ελεύθερα πλέον ηλεκτρόνια μεταφέρουν την ενέργειά τους σε άλλα ηλεκτρόνια του υλικού οδηγώντας σε περαιτέρω ιονισμού και διεγέρσεις.

4.1.2.b. Ανελαστική σκέδαση με τον ατομικό πυρήνα

Στην ανελαστική σκέδαση το φορτισμένο σωματίο διέρχεται πολύ κοντά στον ατομικό πυρήνα με αποτέλεσμα να δέχεται ισχυρή δύναμη από αυτόν και να αποκλίνει σημαντικά από την πορεία του. Αποτέλεσμα της συγκεκριμένης απόκλισης είναι η εκπομπή ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας γνωστής και ως ακτινοβολία πέδησης (bremsstrahlung). Το συγκεκριμένο φαινόμενο είναι αυξημένης σημασίας σε μεγάλες ενέργειες σωματιδίων και για υλικά υψηλού ατομικού αριθμού.

4.2. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Σύμφωνα με τα όσα παρουσιάστηκαν στη προηγούμενη παράγραφο, κατά την αλληλεπίδραση ιοντίζουσας ακτινοβολίας με την ύλη μεταφέρεται ενέργεια στα άτομα αυτής με αποτέλεσμα τη δημιουργία ιόντων. Με απλά λόγια η ιοντίζουσα ακτινοβολία λειτουργεί ως ένας παράγοντας που προκαλεί οξείδωση της ύλης. Στο επίπεδο της χημείας το αποτέλεσμα των ιονισμών είναι η θραύση χημικών δεσμών στο μόριο στο οποίο ανήκουν τα άτομα αυτά. Η δράση της ακτινοβολίας σε βιοχημικό επίπεδο διακρίνεται σε δυο κατηγορίες την άμεση δράση και την έμμεση δράση η οποία προκύπτει από την ραδιόλυση του νερού.⁶⁸

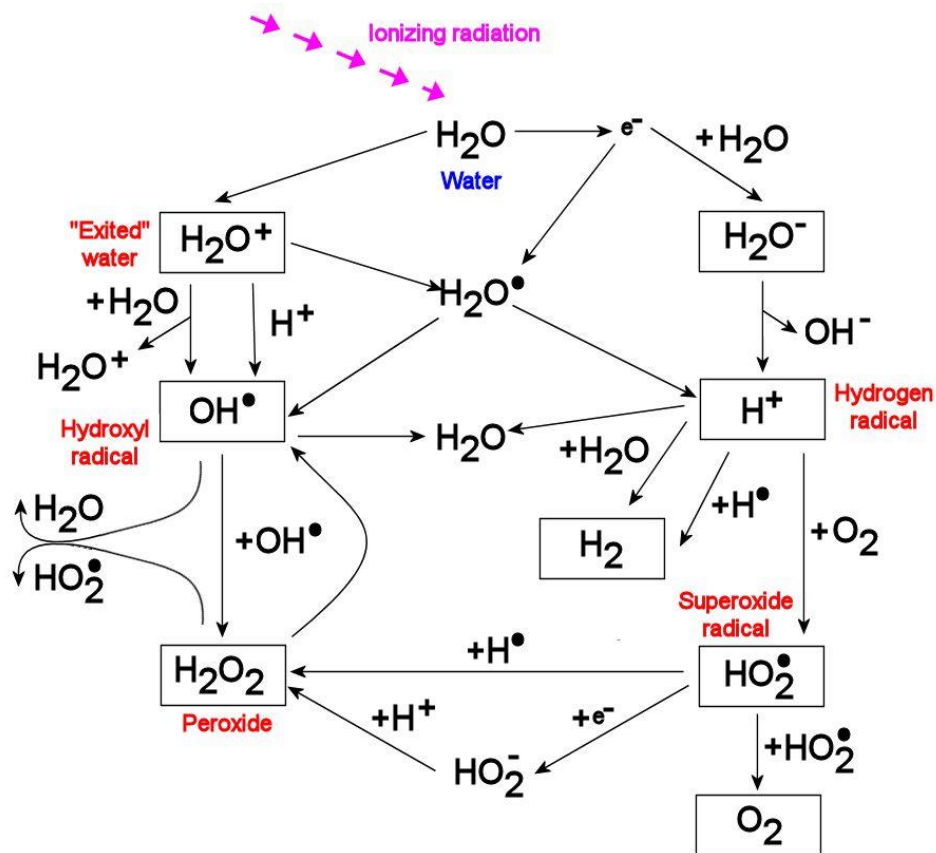
4.2.1. Άμεση Δράση

Ο όρος άμεση δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας αναφέρεται στις αλληλεπιδράσεις της με άτομα σημαντικών οργανικών πολυμερών μορίων του κυττάρου, όπως οι ενζυμικές και δομικές πρωτεΐνες, το RNA, και κυρίως το DNA. Αποτέλεσμα αυτής της αλληλεπίδρασης είναι η διάσπαση χημικών δεσμών και η παραγωγή άτυπων ή μη λειτουργικών μορίων με διαφορετικές φυσικές και χημικές ιδιότητες από τα αντίστοιχα αρχικά. Υπολογίζεται ότι η άμεση δράση ευθύνεται για το 30% περίπου της βιολογικής βλάβης.

4.2.2. Έμμεση Δράση – Ραδιόλυση του Νερού

Ο όρος έμμεση δράση της ακτινοβολίας αναφέρεται στην πρόκληση βιολογικής βλάβης λόγω της χημικής αντίδρασης σημαντικών οργανικών μορίων του κυττάρου με δραστικές ελεύθερες ρίζες που σχηματίζονται κατά τη ραδιόλυση του νερού, την αλληλεπίδραση δηλαδή της ακτινοβολίας με άτομα των μορίων του νερού που υπάρχει σε αφθονία στα βιολογικά συστήματα. Από την αλληλεπίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με τα μόρια του νερού παράγονται ιονισμένα (H_2O^+) και διεγερμένα (H_2O^*) μόρια νερού, καθώς και ελεύθερα ηλεκτρόνια (e^-). Τα ελεύθερα ηλεκτρόνια έλκουν μόρια νερού λόγω της πολικότητας των τελευταίων (e^-_{aq} , καλούμενα και «ενυδατωμένα» ηλεκτρόνια). Τα ιονισμένα μόρια του νερού διασπώνται άμεσα παράγοντας ένα κατιόν υδρογόνου (H^+ , ένα πρωτόνιο δηλαδή) και μια ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου ($\text{OH}^\cdot$) ενώ τα διεγερμένα μόρια (H_2O^*) μπορεί αντί να αποδιεγερθούν να διασπαστούν σε μια ελεύθερη ρίζα υδρογόνου ($\text{H}^\cdot$) και μια ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου ($\text{OH}^\cdot$). Τα προϊόντα της ραδιόλυσης του νερού

μπορούν ακολούθως μέσω της διάχυσής τους να συμμετάσχουν σε δεκάδες αντιδράσεις μεταξύ τους ή με άλλα μόρια του συστήματος, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.



Σχήμα 3. Η ραδιόλυση του νερού.

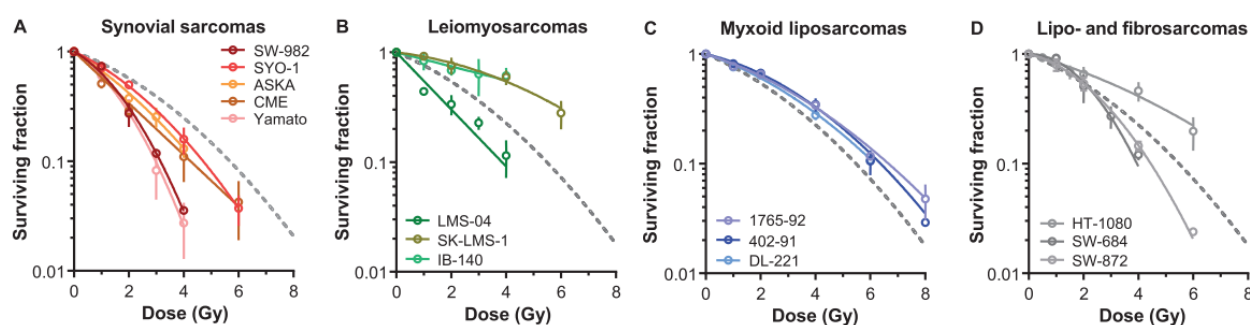
Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν λόγω της δραστηκότητάς τους τα αντιδρώντα οξυγόνου (Radiation Oxygen Species – ROS), όπως για παράδειγμα το υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2), το υπεροξειδίου (O_2^-) και οι ρίζες υδροξυλίου. Οι ελεύθερες ρίζες και τα ROS κατ' επέκταση προκαλούν οξείδωση των διαφόρων μικρομορίων και μακρομορίων του κυττάρου η οποία οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Επιπλέον, οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να αλληλεπιδράσουν με τις κυτταρικές μεμβράνες οδηγώντας σε κυτταρική απόπτωση. Οι ρίζες του υδροξυλίου έχουν αναγνωριστεί ως κύριος παράγοντας στην εισαγωγή του κυτταρικού θανάτου μέσω της αλληλεπίδρασης με τα λιπίδια του κυττάρου, ενώ τα υπόλοιπα ROS μπορούν να οδηγήσουν στην αύξηση της οξείδωσης των μιτοχονδριακών μεμβρανών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση υπεροξειδίου στο κυτταρόπλασμα.

4.2.3. Η Σημασία της Βλάβης του DNA

Σύμφωνα με τους μηχανισμούς της άμεσης και έμμεσης δράσης που σκιαγραφήθηκαν στα προηγούμενα, η απορρόφηση ιοντίζουσας ακτινοβολίας μπορεί να προκαλέσει διάφορα είδη βλάβης στο DNA όπως: αποσύνθεση, ενδο-κλωνική, δια-κλωνική ή και διαμοριακή σύνδεση (με άλλα μόρια DNA ή πρωτεϊνών), βλάβη ή απώλεια βάσεων, και θραύση του ενός ή και των δύο κλώνων (Single Strand Break-SSB και Double Strand Break-DSB). Ο αριθμός των βλαβών είναι σημαντικός. Ανά μονάδα απορροφούμενης δόσης (1 Gy) από ιοντίζουσα ακτινοβολία φωτονίων προκαλούνται κατά μέσο όρο περί τους 10^5 ιοντισμούς ανά κύτταρο (διαμέτρου 10 μm) που οδηγούν, δια της άμεσης ή έμμεσης δράσης, κατά μέσο όρο σε περίπου 1000 SSB, 40 DSB και 1000 βλάβες βάσεων στο DNA (διαμέτρου 2,3 nm). Το κύτταρο διαθέτει αποτελεσματικούς μηχανισμούς επιδιόρθωσης της βλάβης, έτσι το θεραπευτικό αποτέλεσμα προκύπτει από το ποσοστό των μη επιδιορθωμένων ή ανεπιτυχώς επιδιορθωμένων βλαβών του DNA.

4.2.4. Καμπύλες Επιβίωσης Κυττάρων

Η κατανόηση του αποτελέσματος της ακτινοθεραπείας και οι περαιτέρω προσπάθειες βελτιστοποίησης της στηρίζονται στη γνώση και τη μοντελοποίηση των ακτινοβιολογικών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα σε κυτταρικό επίπεδο. Στο Σχήμα 4 παρουσιάζονται καμπύλες επιβίωσης διαφόρων τύπων κυτταρικών σειρών σαρκωμάτων διαφόρων ιστολογικών τύπων όπως προέκυψαν από πειράματα *in-vitro* ⁶⁹. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί ίδια δόση ακτινοβολίας οδηγεί σε διαφορετικό ποσοστό επιβίωσης κυττάρων.



Σχήμα 4. Καμπύλες επιβίωσης κυτταρικών σειρών σαρκωμάτων διαφόρων ιστολογικών τύπων.

Το γραμμικό τετραγωνικό μοντέλο (Linear Quadratic - LQ) έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να περιγράψει με επιτυχία τη μορφή των καμπυλών επιβίωσης και χρησιμοποιείται καθημερινά στο ακτινοβιολογικό σχεδιασμό πλάνων ακτινοθεραπείας^{70,71}. Μαθηματικά περιγράφεται από την εξίσωση: $SF = e^{-\alpha D - \beta D^2}$, όπου SF (Survival fraction) είναι ο λόγος των κυττάρων που επιβιώνουν μετά από απορρόφηση δόσης ακτινοβολίας, D, ενώ α και β είναι παράμετροι οι οποίοι σχετίζονται με τις βλάβες στο DNA. Πιο συγκεκριμένα η παράμετρος α περιγράφει τις βλάβες οι οποίες δημιουργήθηκαν από την απορρόφηση ενέργειας ενός ιοντίζοντος σωματιδίου, ενώ η παράμετρος β από την βλάβες που δημιουργήθηκαν από απορρόφηση ενέργειας από περισσότερα του ενός σωματίδια. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο λόγος α/β έχει μονάδες δόσης και ισούται με τη δόση όπου ο πρωτοβάθμιος και ο δευτεροβάθμιος όρος είναι ίσοι. Κύτταρα με χαμηλό α/β χαρακτηρίζονται ως ακτινοάντοχα (π.χ., λειομυοσάρκωματα) και απαιτείται μεγάλη δόση για την καταστροφή τους, ενώ κύτταρα με μεγάλο α/β ως ακτινοευαίσθητα και γενικά ανταποκρίνονται στην ακτινοθεραπεία.⁷¹ Οι φυσιολογικοί ιστοί χαρακτηρίζονται για την εν γένει αυξημένη αντοχή τους στην ακτινοβολία με λόγο α/β ~ 3.

Στον Πίνακα 8 δίνονται τιμές των παραμέτρων α και β καθώς και του λόγου α/β για ένα εύρος δεκατεσσάρων κυτταρικών σειρών σαρκωμάτων διαφορετικού ιστολογικού τύπου.⁶⁹ Όπως μπορεί να παρατηρηθεί οι κυτταρικές σειρές παρουσιάζουν διαφορετική ακτινοευαισθησία ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο, με το γενικό συμπέρασμα να είναι ότι τα σαρκώματα είναι εν γένει ακτινοάντοχοι όγκοι έχοντας μια ενδιάμεση τιμή α/β ≈ 5, ενώ έξι στις 14 σειρές παρουσιάζουν α/β μικρότερο από 4 Gy. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι ακόμα και κυτταρικές σειρές του ίδιου ιστολογικού τύπου παρουσιάζουν διαφορετική ακτινοευαισθησία πράγμα το οποίο αυξάνει την αβεβαιότητα στη μοντελοποίηση της ανταπόκρισης των σαρκωμάτων στην ακτινοθεραπεία και απαιτεί περαιτέρω έρευνα για τη βελτιστοποίηση της.

Πίνακας 8. Ακτινοβιολογικές παράμετροι για 14 κυτταρικές σειρές σαρκωμάτων διαφόρων ιστολογικών τύπων. Πηγή: Haas et al.⁶⁹

Cell lines	α		β		α/β
	mean	SD	mean	SD	
MLS					
DL-221	0.1957	0.03394	0.0287	0.01012	6.8
402-91	0.1366	0.01734	0.0353	0.00490	3.9
1765-92	0.1819	0.02694	0.0246	0.00711	7.4
LMS					
SK-LMS-1	0.0675	0.03233	0.0213	0.00757	3.2
LMS-04	0.5983	0.1804	$< 5 \cdot 10^{-32}$		>100
IB-140	0.147	0.05123	$< 5 \cdot 10^{-32}$		>100
SS					
Yamato	0.3691	0.08313	0.1362	0.02420	2.7
CME	0.5421	0.06568	$< 5 \cdot 10^{-32}$		>100
ASKA	0.3632	0.06465	0.0361	0.01882	10.1
SYO-1	0.2710	0.01377	0.0464	0.00262	5.8
SW-982	0.3291	0.0886	0.1276	0.02579	2.6
FS					
SW-684	$<3 \cdot 10^{-12}$		0.1477	0.04261	< 0.1
HT-1080	0.1618	0.03844	0.0148	0.01032	10.9
LS					
SW-872	0.1410	0.00353	0.0846	0.00154	1.6

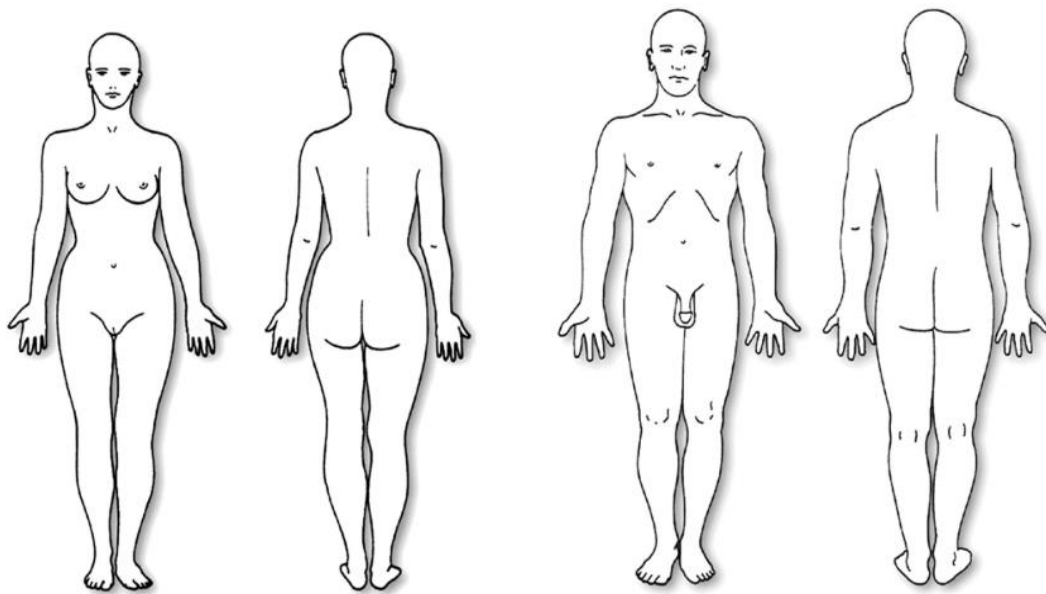
MLS: Μυξοειδές λιποσάρκωμα (Myxoid liposarcoma), LMS: Λειομυοσάρκωμα (leiomyosarcoma), SS: Συνοβιακό σάρκωμα (Synovial Sarcoma), FS: Ινοσάρκωμα (Fibrosarcoma), LS: Λιποσάρκωμα (Liposarcoma)

5. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ

Η διαδικασία αξιολόγησης της ανταπόκρισης των σαρκωμάτων μαλακών μορίων στην προεγχειρητική θεραπεία περιλαμβάνει διάφορα βήματα με έναυσμα την χειρουργική εξαίρεση του όγκου. Στο πρωτόκολλο που ακολουθεί περιγράφεται λεπτομερώς ο χειρισμός των χειρουργικών δειγμάτων σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις.

5.1. ΓΕΝΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΤΟΥ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΕΚΤΟΜΗΣ

Αρχικά συστήνεται η λήψη ψηφιακών φωτογραφιών ή η δημιουργία ενός διαγράμματος όπου απεικονίζεται η θέση του όγκου στο σώμα του ασθενούς. Τα συγκεκριμένα δεδομένα είναι ιδιαίτερης σημασίας καθότι παρέχουν χρήσιμα οπτικά δεδομένα στον παθολογοανατόμο για τον ορθό προσανατολισμό του δείγματος εκτομής. Παράδειγμα ενός τέτοιου διαγράμματος παρουσιάζεται στην Εικόνα 4. Ο χειρουργός πρέπει να τοποθετεί ράμματα ή ενδεχομένως να χρωματίζει τοπογραφικά το δείγμα ώστε να διευκολύνει τον τρισδιάστατο προσανατολισμό του, και να υποδείξει σημαντικές γύρω δομές (περιτονία, νεύρα, οστά, αγγεία) και κρίσιμα όρια στον παθολογοανατόμο. Κάθε κέντρο πρέπει να χρησιμοποιεί τυποποιημένες σημάνσεις για τη βελτιστοποίηση της αναπαραγωγιμότητας του προσανατολισμού. Πρόσθετες σημειώσεις μπορούν να γίνουν στο διάγραμμα.

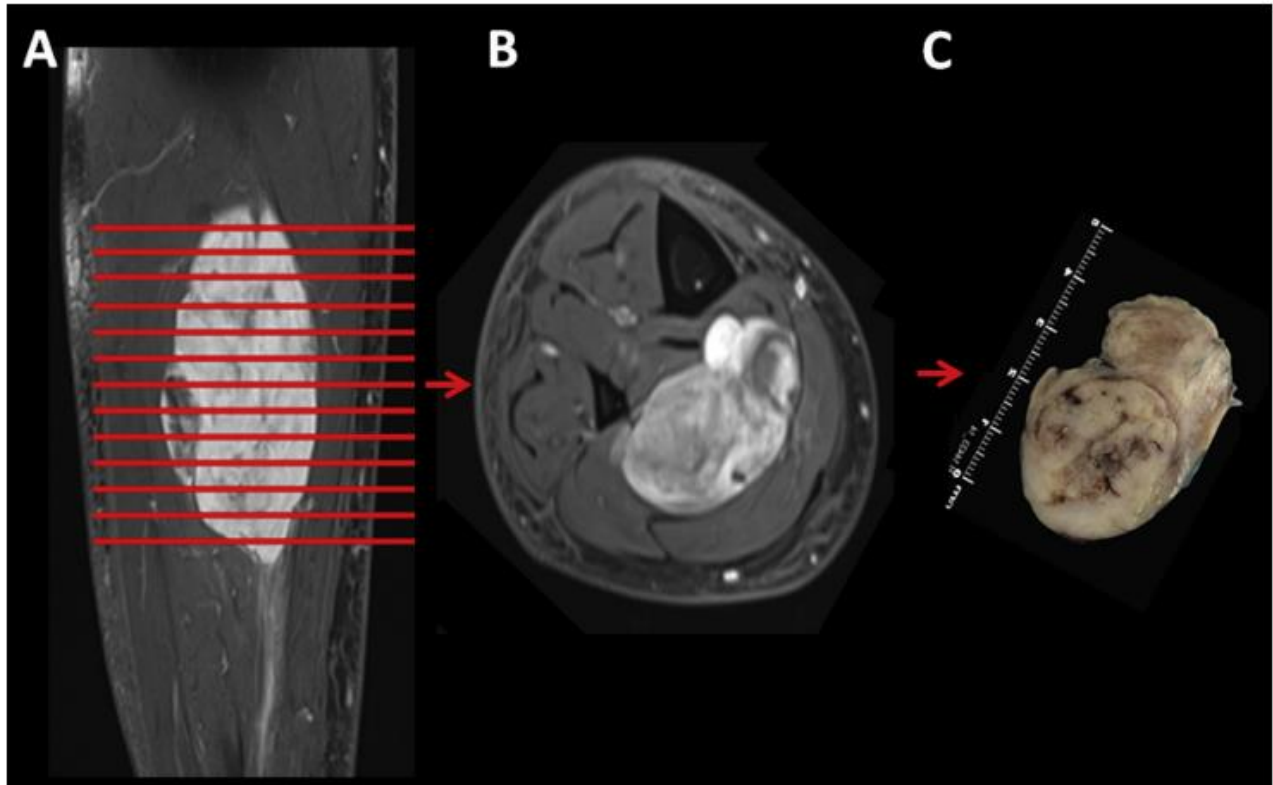


Εικόνα 4. Σχηματική αναπαράσταση της γυναικείας και της ανδρικής ανατομίας που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της θέσης εμφάνισης σαρκώματος μαλακών μορίων. Πηγή: Wardelmann *et al.*⁷²

Το άθικτο και μη σταθεροποιημένο δείγμα εκτομής πρέπει να μεταφερθεί όσο το δυνατόν συντομότερα στο παθολογοανατομικό εργαστήριο ώστε να γίνει άμεση λήψη δείγματος φρέσκου ιστού για τη βιοτράπεζα. Εάν η άμεση μεταφορά (εντός λίγων ωρών) στο παθολογοανατομικό εργαστήριο δεν είναι δυνατή, τα δείγματα του όγκου πρέπει να μονιμοποιηθούν χρησιμοποιώντας επαρκή ποσότητα διαλύματος 4% φορμαλδεΐδης («επαρκής» σημαίνει ότι το δείγμα πρέπει να καλυφθεί πλήρως από το σταθεροποιητικό). Οι προεγχειρητικές απεικονίσεις (CT, MRI) πρέπει επίσης να είναι διαθέσιμες στον παθολογοανατόμο σε έντυπη ή ψηφιακή μορφή.

5.2. ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

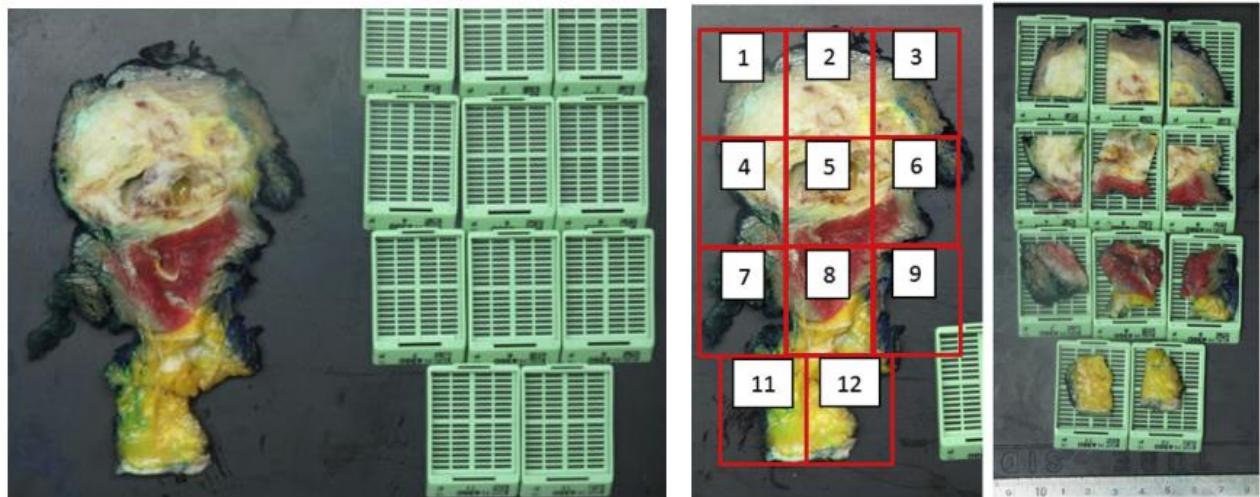
Το δείγμα πρέπει να διαχειρίζεται άμεσα ένας εξειδικευμένος παθολογοανατόμος. Η μακροσκοπική ανάλυση πρέπει να πραγματοποιείται ακολουθώντας πρωτόκολλο διαχείρισης όγκων μαλακών μορίων, για παράδειγμα το Πρωτόκολλο του Κολλεγίου Αμερικανών Παθολόγων,⁷³ αλλά με επιπλέον βήματα όπως περιγράφονται παρακάτω. Πριν από την κοπή του δείγματος, ακόμη και για τη δειγματοληψία υλικού για τη βιοτράπεζα, είναι επιτακτική η λήψη μακροσκοπικών φωτογραφιών από τις διάφορες επιφάνειες του άθικτου δείγματος, και η καταγραφή του συνολικού βάρους και του μεγέθους σε τρεις διαστάσεις. Η επιφάνεια πρέπει να εξεταστεί και να σημειωθεί προσεκτικά με ανεξίτηλο μελάνι σύμφωνα με τις χειρουργικές σημάνσεις (μπορούν να χρησιμοποιηθούν έως και πέντε χρώματα ανάλογα με τον αριθμό των ορίων). Σε δείγμα με ευρεία όρια, η χρήση μελανιού προς όλες τις κατευθύνσεις μπορεί να μην είναι απαραίτητη. Εάν ο προσανατολισμός του όγκου δεν είναι σαφής στον παθολογοανατόμο, συστήνεται επικοινωνία με τον χειρουργό πριν την περαιτέρω επεξεργασία του δείγματος. Εάν η περαιτέρω άμεση επεξεργασία όγκου φρέσκου ιστού φαίνεται προβληματική, συνιστάται η μονιμοποίηση όλη τη νύχτα. Το φρέσκο ή μονιμοποιημένο δείγμα πρέπει να επεξεργαστεί σε τομές πάχους 1 cm από το εγγύς στο απομακρυσμένο άκρο του εγκαρσίου άξονα (ο προσανατολισμός πρέπει να εναρμονιστεί με τις συνοδευτικές απεικονιστικές εικόνες) (Εικόνα 5).



Εικόνα 5. Εικόνες MRI σε οβελιαίο (A) και εγκάρσιο (B) επίπεδο ασθενούς με μυξοειδές λιποσάρκωμα μηρού. Οι κόκκινες γραμμές στο οβελιαίο επίπεδο αναπαριστούν τη θέση των τομών πάχους 1 cm που πάρθηκαν από το δείγμα προς παθολογοανατομική ανάλυση του σαρκώματος. Στην εικόνα C απεικονίζεται μια τομή περιστραμμένη ώστε να ευθυγραμμίζεται με την αντίστοιχη απεικόνιση του σαρκώματος στην εγκάρσια τομή. Πηγή: Wardelmann *et al.*⁷²

Ενώ στα οστικά σαρκώματα το μεγαλύτερο μέρος της ακτινολογικής μελέτης γίνεται κατά τον διαμήκη άξονα (ιδιαίτερα στα σαρκώματα των μακρών σωληνοειδών οστών) μέσω της λήψης στεφανιαίων και οβελιαίων τομών, στα σαρκώματα μαλακών μορίων το μεγαλύτερο μέρος της ακτινολογικής απεικόνισης πραγματοποιείται στον εγκάρσιο άξονα (Εικόνα 6). Συνιστάται η φωτογράφιση όλων των τομών, καθώς επιτρέπει τη στενή συσχέτιση με την ακτινολογική απεικόνιση και επομένως είναι χρήσιμη για τη διάκριση του υπολειμματικού όγκου από τις οφειλόμενες στην προηγούμενη θεραπεία αλλαγές. Οι αλλαγές αυτές περιλαμβάνουν κυρίως τη νέκρωση, αλλά και το οίδημα, τη φλεγμονή και την ίνωση (Εικόνα 6). Αν και η μακροσκοπική εμφάνιση μπορεί να είναι παραπλανητική και τα κριτήρια για τη διαφοροποίηση μεταξύ προ- και μετα-θεραπευτικής νέκρωσης παραμένουν ακαθόριστα, η περιοχή της συνολικής μακροσκοπικής νέκρωσης πρέπει να εκτιμάται για ολόκληρο τον όγκο, ώστε να υπάρχει μια αρχική αξιολόγηση της επίδρασης της θεραπείας. Μια στενή συσχέτιση με την

ακτινολογική απεικόνιση προθεραπείας είναι χρήσιμη για την εκτίμηση προϋπάρχουσας νέκρωσης και διευκολύνει τη διάκριση από το αποτέλεσμα της προεγχειρητικής θεραπείας. Για την ιστολογική αξιολόγηση των όγκων μαλακών μορίων, συνιστάται η λήψη μίας τομής ανά εκατοστό κατά μήκος της μέγιστης διάστασης. Για την τυποποίηση της διαδικασίας και τη βέλτιστη αξιολόγηση και αποτελεσματική εξέταση ενός μεγάλου αριθμού τομών, συνιστάται μιας αντιπροσωπευτικής κεντρικής τομής του δείγματος. "Αντιπροσωπευτική" σημαίνει ότι η μακροσκοπική όψη αυτής της τομής αντικατοπτρίζει το επίπεδο ανταπόκρισης ολόκληρου του όγκου. Αυτή η επιλογή είναι μια υποκειμενική απόφαση του παθολογοανατόμου, αλλά ο κίνδυνος ακατάλληλης επιλογής μπορεί να μειωθεί με τη συσχέτιση της ιστομορφολογίας με την ακτινολογική και φωτογραφική τεκμηρίωση.



Εικόνα 6. Αριστερά: Φωτογραφία σρκώματος μαλακών μορίων μετά από προεγχειρητική θεραπεία. Κέντρο: Φωτογραφίες του σαρκώματος μετά την τμηματοποίηση του και την επεξεργασία του για παθολογοανατομική εξέταση. Πηγή: Wardelmann *et al.*⁷²

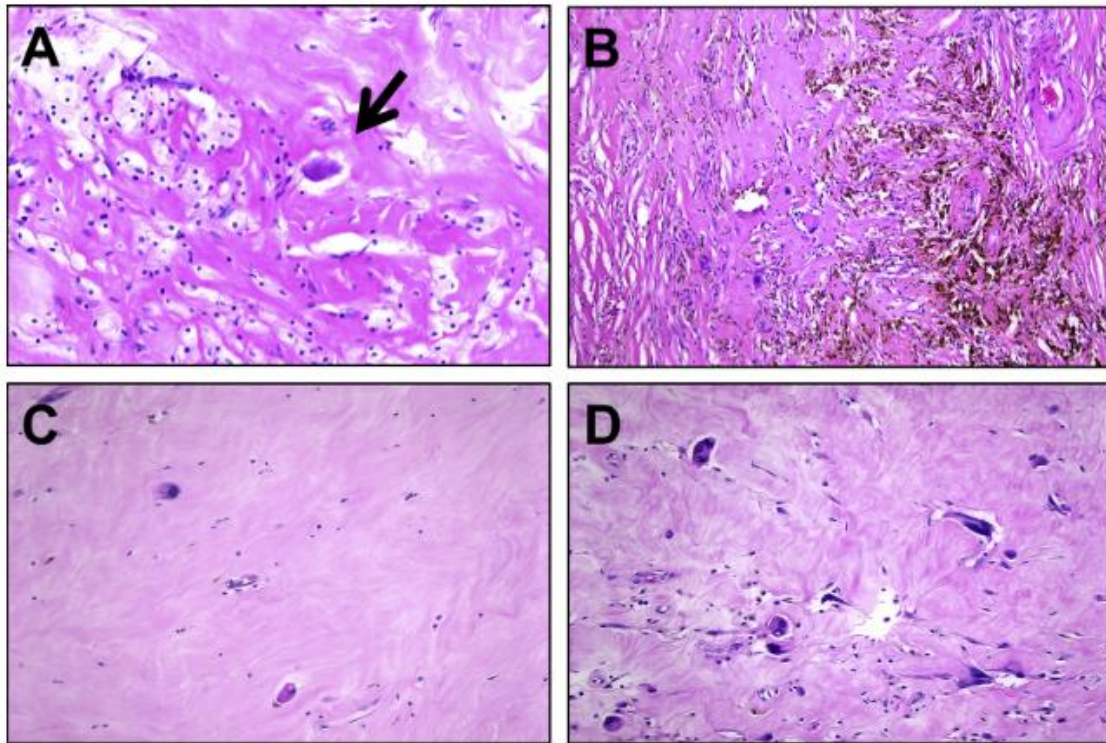
Η θέση κάθε αντίστοιχου δείγματος της αντιπροσωπευτικής τομής πρέπει να σημειώνεται στην ψηφιακή φωτογραφική τεκμηρίωση ή το διάγραμμα (Εικόνα 6). Όπως και στους μη προθεραπευμένους όγκους, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στα κρίσιμα όρια, τα οποία πρέπει επίσης να τεκμηριώνονται με ιστολογικά δείγματα. Εκτός από την κεντρική τομή, οι μακροσκοπικά εμφανείς περιοχές στον όγκο μπορεί να απαιτούν πρόσθετη δειγματοληψία. Η προεγχειρητική απεικόνιση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επισήμανση ύποπτων ορίων και να βοηθήσει στην επιλογή των διαφορετικών συνιστωσών ενός όγκου (π.χ. οι πιο επιθετικές περιοχές της

αποδιαφοροποίησης στα λιποσαρκώματα). Κατά συνέπεια, δεν μπορεί να δοθεί ένας ελάχιστος αριθμός δειγμάτων που πρέπει να ληφθούν, αλλά η δειγματοληψία πρέπει να αντικατοπτρίζει την ετερογένεια του όγκου πέραν της κεντρικής τομής. Στην πράξη ο αριθμός των δειγμάτων δεν πρέπει να είναι μικρότερος από ένα δείγμα ανά εκατοστό της μεγαλύτερης διαμέτρου του όγκου.

5.3. ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τη μικροσκοπική ανάλυση όλες οι τομές χρωματίζονται με αιματοξυλίνη-ηωσίνη (Εικόνα 7). Είναι πλέον γνωστό ότι μια κατάλληλη βαθμονόμηση του όγκου σύμφωνα με τα συστήματα FNCLCC ή NCI δεν είναι δυνατή μετά από προεγχειρητικές θεραπείες καθώς τόσο το ποσοστό της νέκρωσης όσο και η πυρηνική ατυπία, επηρεάζονται από την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία. Παρά τους περιορισμούς, η βαθμονόμηση πρέπει να πραγματοποιείται στη βιοψία προ θεραπείας (γενικά χωρίς γνώση των ακτινολογικών ευρημάτων σχετικά με τη νέκρωση). Εκτός από τη νέκρωση, και άλλες αλλαγές στον όγκο μπορούν να σχετίζονται με τη θεραπεία. Επιπλέον, όπως επισημάνθηκε προηγουμένως, η νέκρωση μετά τη θεραπεία δεν μπορεί να διαχωριστεί από την προϋπάρχουσα νέκρωση. Πολλές αλλαγές που σχετίζονται με τη θεραπεία, όπως κύτταρα με απώλεια πυρηνικών και κυτταροπλασματικών λεπτομερειών (ghost cells), κοκκιώδης ιστός, ίνωση, εναπόθεση αιμοσιδηρίνης, αφρώδη μακροφάγα, ασβεστοποιήσεις και φλεγμονή, μπορεί να παρατηρηθούν και πρέπει να περιληφθούν στην εκτίμηση της ανταπόκρισης του όγκου (Εικόνα 7).

Επί του παρόντος, δεν έχει επιτευχθεί συναίνεση μεταξύ των ειδικών για την αξιολόγηση της μειωμένης κυτταροβρίθειας ανά τομή και της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Επιπλέον, είναι δύσκολο να ερμηνευτεί η βιολογική σημασία μικρών εστιών άτυπων κυττάρων με υπερχρωματικούς πυρήνες, συσσωρευμένη χρωματίνη και κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα σε υπόβαθρο νέκρωσης ή ίνωσης (Εικόνα 7). Αυτά τα άτυπα κύτταρα συχνά καταλαμβάνουν μόνο ένα μικρό ποσοστό των τομών. Οι υπάρχουσες κλίμακες ανταπόκρισης καθορίζουν τα υπόλοιπα καρκινικά κύτταρα ως βιώσιμα ή ζωντανά, αν και πρέπει να διαπιστωθεί σε ποια κατάσταση βρίσκονται πραγματικά αυτά τα κύτταρα. Συχνά σε μια προσπάθεια ποσοτικοποίησης των θεραπευτικών επιδράσεων, η ανταπόκριση στη θεραπεία εκφράζεται ως ποσοστό του συνολικού όγκου που είναι βιώσιμο.



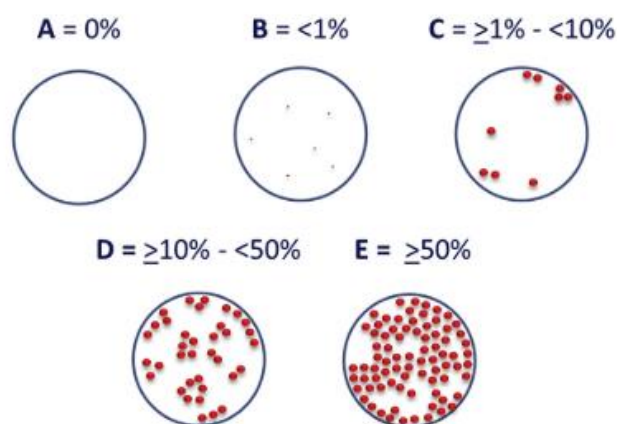
Εικόνα 7. Φωτογραφίες με μικροσκόπιο από παρασκεύασμα προθεραπευμένου σαρκώματος μετά από χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Απεικονίζονται: Α) Αφρώδη μακροφάγα και κύτταρα με απώλεια πυρηνικής χρώσης σε έδαφος ίνωσης (ghost cells), Β) Εναπόθεση αιμοσιδηρίνης απότοκος αιμορραγίας, Γ) Περιοχή μειωμένης κυτταροβρίθειας, Δ) Άτυπα κύτταρα με υπερχρωματικούς πυρήνες και συσσωρευμένη χρωματίνη. Πηγή: Wardelmann *et al.*⁷²

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου και η Ομάδα Σαρκωμάτων Μαλακών Μορίων και Οστών (European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group / EORTC-STBSG)⁷² προτείνει να ονομάζονται αυτά τα κύτταρα "χρωματιζόμενα" και όχι βιώσιμα. "Χρωματιζόμενα" σημαίνει ότι οι διακριτοί πυρήνες μπορούν να γίνουν εμφανείς με χρώση αιματοξυλίνης. Η συγκεκριμένη ιδιότητα χάνεται στα νεκρά κύτταρα και αποτελεί το πρώτο ιστολογικά ορατό σημάδι της νέκρωσης των κυττάρων. Το ποσοστό των χρωματιζόμενων καρκινικών κυττάρων για ολόκληρη την αντιπροσωπευτική τομή πρέπει να αναχθεί καθοριστεί στο σύνολο των χρωματιζόμενων καρκινικών κυττάρων που αξιολογήθηκαν. Για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση του συνολικού δείγματος, πρόσθετα δείγματα με χρωματιζόμενα καρκινικά κύτταρα πρέπει να περιληφθούν στη τελική βαθμολογία ανταπόκρισης. Αναλυτικά, προτείνεται μια βαθμολογία ανταπόκρισης με πέντε διαφορετικές κατηγορίες. Ο στόχος είναι να αξιολογηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ο όγκος της υπολειπόμενης νόσου. Η προτεινόμενη βαθμολογία

ανταπόκρισης στην προεγχειρητική θεραπεία σαρκωμάτων μαλακών μορίων που προτείνει η EORTC-STBSG⁷² φαίνεται στον Πίνακα 9. Η Εικόνα 8 απεικονίζει σχηματικά τους διάφορους βαθμούς ανταπόκρισης όπως φαίνονται μικροσκοπικά.

Πίνακας 9. Η βαθμολογία ανταπόκρισης στην προεγχειρητική θεραπεία σαρκωμάτων μαλακών μορίων που προτείνει η EORTC-STBSG.⁷²

Βαθμός ανταπόκρισης	Ποσοστό βιώσιμων κυττάρων
A	Κανένα χρωματιζόμενο καρκινικό κύτταρο
B	Μεμονωμένα χρωματιζόμενα καρκινικά κύτταρα ή μικρές συστάδες κυττάρων (συνολικά κάτω του 1% του συνολικού δείγματος)
C	$\geq 1\%$ και $< 10\%$ χρωματιζόμενα καρκινικά κύτταρα
D	$\geq 10\%$ και $< 50\%$ χρωματιζόμενα καρκινικά κύτταρα
E	$\geq 50\%$ χρωματιζόμενα καρκινικά κύτταρα



Εικόνα 8. Αναπαράσταση της κλίμακας που προτείνει η ομάδα εργασίας της EORTC-STBSG για την ανάλυση του αποτελέσματος της προεγχειρητικής θεραπείας σαρκωμάτων μαλακών μορίων. Πηγή: Wardelmann *et al.*⁷²

5.4. ΑΝΟΣΟΙΣΤΟΧΗΜΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Προς το παρόν, δεν υπάρχουν δεδομένα που να εξετάζουν εάν η επιβίωση των κυττάρων του υπολειπόμενου όγκου μπορεί να αξιολογηθεί μέσω της μέτρησης της πολλαπλασιαστικής δραστηριότητας των κυττάρων του όγκου μετά τη θεραπεία και εάν αυτό έχει κάποια προγνωστική αξία. Ωστόσο, η ανοσοϊστοχημική ανάλυση για το Ki-67 σε περιοχές με μεγαλύτερη κυτταρική πυκνότητα μπορεί να δώσει μια πρώτη εντύπωση για την τρέχουσα κατάσταση των ορατών κυττάρων του όγκου. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την αξιολόγηση της απόπτωσης, για παράδειγμα με ανίχνευση της κασπάσης 3 και άλλων πρωτεϊνών που σχετίζονται με την απόπτωση. Η σημασία των διεισδυτικών ανοσοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών τύπων λεμφοκυττάρων και μακροφάγων, παραμένει άγνωστη και εάν αυτά πρέπει να ποσοτικοποιηθούν και να ανιχνευθούν ανοσοϊστοχημικά. Επιπλέον, δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη σημασία των αλλαγών στα αγγεία, όπως η μείωση στο μέγεθος ή στον αριθμό, η θρόμβωση ή η αιμορραγία. Συνοψίζοντας, μέχρι σήμερα δεν μπορούν να δοθούν προτάσεις για τη χρήση ανοσοϊστοχημικών δεικτών. Η χρήση του Ki-67 μπορεί να είναι χρήσιμη για την εντοπισμό περιοχών του όγκου με διαρκή πολλαπλασιαστική δραστηριότητα.

6. ΚΛΙΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

6.1. ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με πρωτοπαθές εντοπισμένο σάρκωμα μαλακών μορίων επιβεβαιωμένο κατόπιν βιοψίας. Η δειγματοληψία διενεργήθηκε από εξειδικευμένο χειρουργό ή ακτινολόγο με βιοψία αναρρόφησης, βιοψία με κόπτουσα βελόνα ή ανοιχτή βιοψία, λαμβάνοντας υπόψη την κατεύθυνση της μελλοντικής χειρουργικής τομής με προσεκτική αιμόσταση για την αποφυγή τοπικής διασποράς. Ο ιστολογικός τύπος και ο βαθμός αναφέρθηκαν χρησιμοποιώντας την ταξινόμηση κατά WHO-2020 και το σύστημα της FNCLCC (βλ. Παράγραφο 2.2), βασισμένο στα αποτελέσματα της βιοψίας που λήφθηκε πριν από οποιαδήποτε θεραπεία. Οι όγκοι βαθμού 2 και 3 στο σύστημα FNCLCC ταξινομήθηκαν ως «υψηλού βαθμού», ενώ οι όγκοι βαθμού 1 ταξινομήθηκαν ως «χαμηλού βαθμού» (βλ. Παράγραφο 2.2.4). Η σταδιοποίηση της νόσου έγινε με βάση την 8^η έκδοση του συστήματος της AJCC (βλ. Παράγραφο 2.2.5). Για τον σκοπό αυτό όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε απεικονιστικό έλεγχο με CT θώρακος και άνω-κάτω κοιλίας, σπινθηρογράφημα οστών καθώς και με PET/CT επί κλινικής ένδειξης ή διαγνωστικού διλήμματος. Επίσης, πραγματοποιήθηκε πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος.

Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία συστήθηκε μετά από συζήτηση σε πολύ-επιστημονικό συμβούλιο στο οποίο αξιολογήθηκαν παράγοντες όπως ο κίνδυνος θετικών χειρουργικών ορίων, η θέση του όγκου, ο βαθμός, το μέγεθος και ο ιστολογικός υπότυπος του σαρκώματος.

Στη μελέτη δεν συμμετείχαν ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών, ασθενείς με υποτροπιάζον σάρκωμα, μεταστατική νόσο κατά τη διάγνωση, οπισθοπεριτοναϊκό σάρκωμα, οστικό σάρκωμα (π.χ., σάρκωμα Ewing, χονδροσάρκωμα, οστεοσάρκωμα) και καλόηθες ή ενδιάμεσου ιστολογικού υποτύπου σάρκωμα όπως ινωμάτωση, δεσμοειδής όγκος ή προέχον δερματοϊνοσάρκωμα. Ασθενείς που έλαβαν προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία με σχήμα κλασματοποίησης της δόσης διαφορετικό από αυτό της διατριβής (δηλ. 50 Gy σε 25 κλάσματα) επίσης αποκλείστηκαν. Από την ομάδα 52 ασθενών που κάλυπταν τα κριτήρια εισαγωγής, τα ιστολογικά πλακίδια των χειρουργικών εκτομών ήταν διαθέσιμα για επαναξιολόγηση για 44 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην τελική ανάλυση.

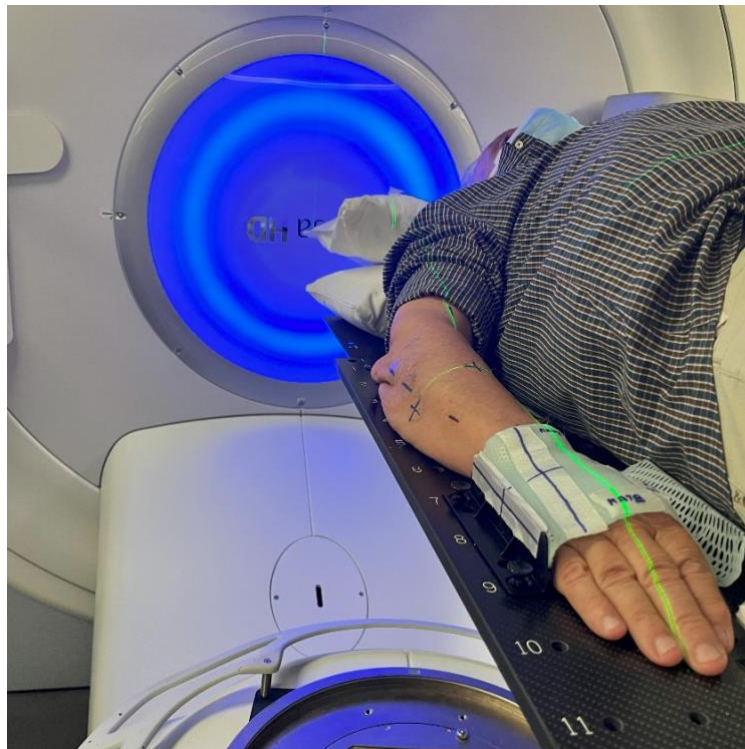
6.2. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

6.2.1. Τοποθέτηση, Προσομοίωση, Ακίνητοποίηση

Καθώς τα σαρκώματα μαλακών μορίων παραμένουν αρχικά περιορισμένα στο μυϊκό διαμέρισμα προέλευσής τους, η γνώση της ανατομικής τοποθεσίας αυτών των μυών είναι σημαντική, προκειμένου να επιτευχθεί η κατάλληλη τοποθέτηση του άκρου. Αυτό εξασφαλίζει ότι ο όγκος και το πάσχον διαμέρισμα θα λαμβάνουν κατάλληλη κάλυψη κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας και ότι τα φυσιολογικά διαμερίσματα θα αποφεύγονται. Κατά κανόνα το προσβεβλημένο άκρο θα πρέπει να είναι ευθυγραμμισμένο κατά το δυνατόν, αν και σε περιπτώσεις αντιμετώπισης ενός σαρκώματος στην εσωτερική επιφάνεια του μηρού η θέση απαγωγής μπορεί να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμη. Η απομάκρυνση του ετερόπλευρου άκρου από το προσβεβλημένο άκρο μπορεί να προσφέρει αυξημένη ευελιξία στις γωνίες των δεσμών.

Οι ασθενείς της μελέτης ακινητοποιήθηκαν σε σταθερές και άνετες θέσεις για να επιτρέπεται η ακριβής επανατοποθέτηση σε κάθε συνεδρία και να αποτρέπεται η κίνησή τους κατά τη διάρκεια αυτής. Χρησιμοποιήθηκε μια ποικιλία συσκευών ακινητοποίησης, συμπεριλαμβανομένων στρωμάτων κενού BlueBag-BodyFix (Elekta AB, Sweden) και θερμοπλαστικών μασκών (CQ medical Inc, USA). Στις Εικόνες 9 και 10 απεικονίζονται ενδεικτικές τοποθετήσεις ασθενών της διατριβής με σάρκωμα μαλακών μορίων άνω και κάτω άκρου.

Ο σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας στηρίχθηκε σε εικόνες CT του ασθενούς. Ως εκ τούτου σε κάθε ασθενή έγινε λήψη CT σχεδιασμού σε θέση θεραπείας χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα συστήματα ακινητοποίησης, πάχος τομής 3 mm, κατάλληλου εύρους παραθύρου απεικόνισης (Field of View) και μήκος σάρωσης, ώστε να διασφαλίζεται η πλήρης κάλυψη του πάσχοντος ανατομικού διαμερίσματος και των γειτονικών οστών σε όλο τους το μήκος.



Εικόνα 9. Φωτογραφία ασθενούς της διατριβής με σάρκωμα μαλακών μορίων άνω άκρου. Ο ασθενής είναι τοποθετημένος σε ύπτια θέση ενώ χρησιμοποιήθηκε θερμοπλαστική μάσκα για την ακινητοποίηση της περιοχής κατά τη διάρκεια της θεραπείας.



Εικόνα 10. Φωτογραφία ασθενούς της διατριβής με σάρκωμα μαλακών μορίων αριστερού μηρού. Ο ασθενής είναι τοποθετημένος σε ύπτια θέση ενώ για την ακινητοποίηση της περιοχής θεραπείας χρησιμοποιήθηκε σακίδιο BlueBag-BodyFix. Διακρίνονται επίσης τα σημάδια στο σώμα του ασθενούς για την ευθυγράμμιση του καθώς και η απομάκρυνση του ετερόπλευρου άκρου για την αύξηση των γωνιών εισόδου των δεσμών.

6.2.2. Καθορισμός όγκων ακτινοβολήσης

Ο καθορισμός των όγκων έγινε σύμφωνα με την Έκθεση υπ. αρ. 62 της διεθνούς επιτροπής για τις μονάδες ακτινοβολίας και τις μετρήσεις (International Commission on Radiation Units and Measurements-ICRU Report 62).⁷⁴ Για τον καθορισμό της έκτασης του όγκου χρησιμοποιήθηκαν οι εικόνες της προεγχειρητικής CT μετά από χορήγηση σκιαγραφικού μέσου. Σημειώνεται ότι τα αρχικά περιστατικά της μελέτης αντιμετωπίστηκαν με τεχνική ακτινοθεραπείας 3DCRT (βλ. Παράγραφο 3.1). Ο αδρός όγκος στόχος (Gross Tumor Volume - GTV) ορίστηκε χρησιμοποιώντας τον καθορισμό του όγκου σε εικόνες MRI ακολουθίας T1 με σκιαγραφική αντίθεση και του οιδήματος που παρατηρείται σε εικόνες MRI ακολουθίας T2. Ο κλινικός όγκος στόχος (Clinical Target Volume - CTV) δημιουργήθηκε με επέκταση κεφαλουραία κατά 5 cm και ακτινικά κατά 2 cm του GTV. Αντίστοιχα, ο όγκος σχεδιασμού (Planning Target Volume - PTV) προέκυψε με ιστροπική επέκταση του CTV κατά 0.5 cm (βλ. Παράγραφο 3.2.1).

Στα πιο σύγχρονα περιστατικά της διατριβής χρησιμοποιήθηκε τεχνική ακτινοθεραπείας IMRT με καθημερινή απεικονιστική καθοδήγηση (βλ. Παράγραφο 3.1). Για τον καθορισμό των όγκων GTV, CTV και PTV ακολουθήθηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες της RTOG⁶² και το πρωτόκολλο της μελέτης RTOG-0630.⁶⁰ Το GTV καθορίστηκε με βάση τις εικόνες MRI ακολουθίας T1 με χορήγηση σκιαγραφικού μέσου. Το CTV για όγκους υψηλού βαθμού ή μεγέθους ≥ 8 cm περιελάμβανε το GTV με περιθώριο 3 cm στις διαμήκεις κατευθύνσεις (εγγύς και απομακρυσμένες). Στις περιπτώσεις που αυτή η επέκταση οδηγούσε σε έναν όγκο ακτινοβολήσης πέραν του διαμερίσματος, ο όγκος τροποποιούνταν ώστε να περιλαμβάνει το άκρο του διαμερίσματος. Το περιμετρικό περιθώριο γύρω από το GTV ήταν 1,5 cm χωρίς να επεκτείνεται πέρα από την επιφάνεια των παρακείμενων οστών και περιτονιών, εκτός και αν αυτές οι δομές εμπλέκονταν, καθώς αποτελούν αποτελεσματικούς φραγμούς στην εξάπλωση του όγκου. Για όλους τους άλλους όγκους το CTV καθορίστηκε επεκτείνοντας το GTV κατά 2 cm στην κεφαλουραία διεύθυνση και 1 cm περιμετρικά. Το ύποπτο οίδημα, όπως απεικονίζεται στις εικόνες MRI ακολουθίας T2, συχνά περιλαμβανόταν στα παραπάνω περιθώρια. Ωστόσο, για περιπτώσεις με εκτεταμένο οίδημα τα παραπάνω περιθώρια ενίοτε επεκτείνονταν ώστε να καλύψουν το οίδημα. Η επέκταση αυτή περιορίστηκε στις περιπτώσεις που ο κίνδυνος το οίδημα να εμπεριέχει καρκινικά κύτταρα πολλά εκατοστά πέρα από το GTV ήταν χαμηλός ή αν η επέκταση του πεδίου

ακτινοβολίας για να συμπεριλάβει όλο το οίδημα θα προκαλούσε υπερβολική τοξικότητα. Ο όγκος PTV καθορίστηκε με επέκταση του CTV κατά 0,5 cm ισοτροπικά ώστε να εξασφαλίζεται η ορθή ακτινοβολήση του τελευταίου λόγω των χωρικών αβεβαιοτήτων που υπεισέρχονται κατά την εκτέλεση της θεραπείας.

Σε όλες τις περιπτώσεις η χειρουργική τομή της βιοψίας που αφαιρείται κατά τη ριζική χειρουργική εκτομή δεν συμπεριλήφθηκε στο CTV ή στο PTV καθώς και οι επιφάνειες του δέρματος αν δεν διηθούνταν από τον όγκο.

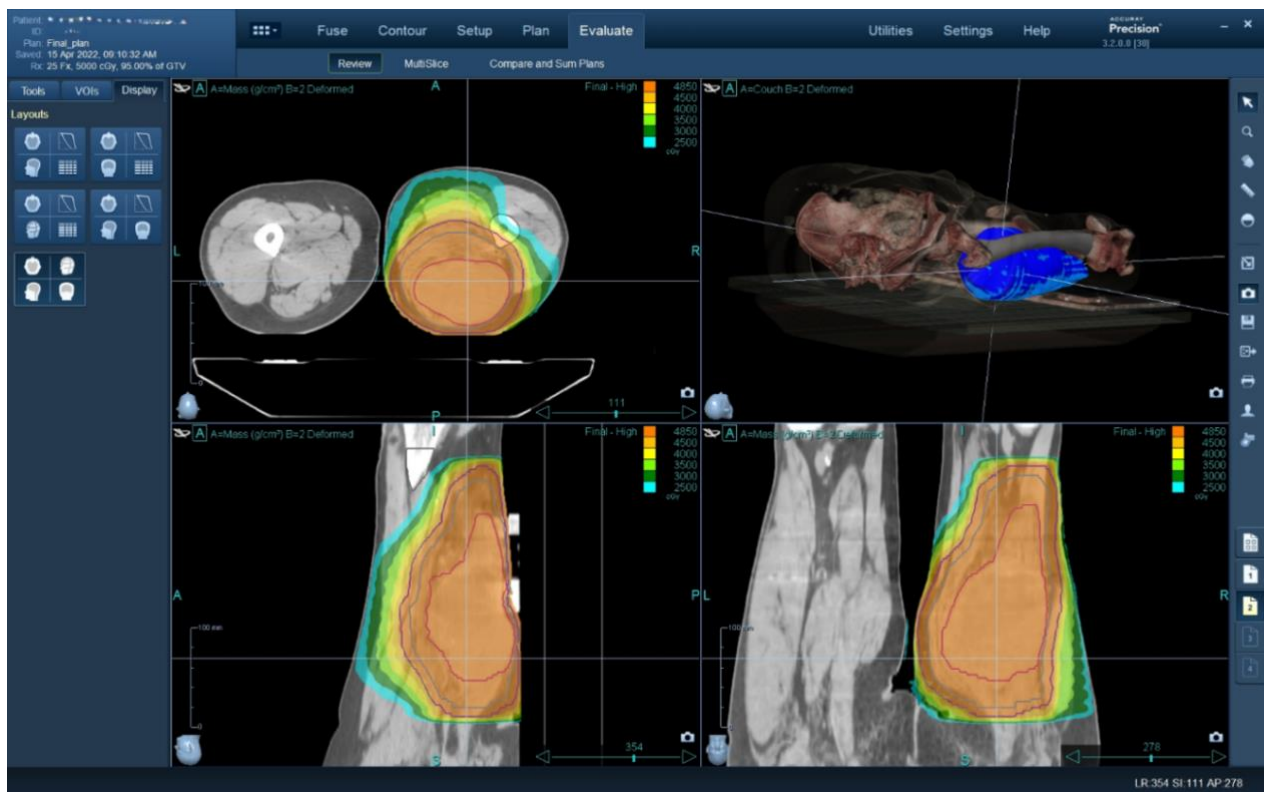
6.2.3. Υπολογισμός πλάνου θεραπείας

Κατά τον σχεδιασμό του πλάνου θεραπείας καθορίστηκαν οι γωνίες, και τα πεδία ακτινοβολήσης σε τεχνικές 3DCRT ή τα τόξα ακτινοβολήσης και ο συντελεστής διαμόρφωσης (Modulation Factor - MF) σε τεχνικές IMRT με ογκομετρική διαμόρφωση των πεδίων ακτινοβολίας (Volumetric Modulated Arc Therapy – VMAT). Σε περιπτώσεις όπου η θεραπεία έγινε με τη χρήση ελικοειδούς τομοθεραπείας (Helical TomoTherapy, Accuray Inc, Ca, USA), καθορίστηκε το βήμα της έλικας, το εύρος της δέσμης και ο επιθυμητός MF του πλάνου. Σε κάθε περίπτωση το κριτήριο καθορισμού των πεδίων ή των τόξων ακτινοβολίας και της βελτιστοποίησης αυτών ήταν να εξασφαλίζεται η χορήγηση της συνταγογραφούμενης δόσης ακτινοβολίας στο PTV με ταυτόχρονη προστασία των υγιών ιστών της εκάστοτε ανατομικής περιοχής θεραπείας. Σε όλα τα περιστατικά της διατριβής το πρωτόκολλο περιελάμβανε την κάλυψη τουλάχιστον του 95% του όγκου του PTV με τη συνταγογραφούμενη δόση των 50 Gy η οποία χορηγήθηκε σε 25 ημερήσια κλάσματα. Επιπλέον, περισσότερο από το 99% του PTV λάμβανε > 97% της συνταγογραφούμενης δόσης και λιγότερο από το 20% του PTV $\geq 110\%$ της συνταγογραφούμενης δόσης.

Καταβλήθηκε κάθε προσπάθεια για να αποφευχθεί η ακτινοβολήση της πλήρους περιφέρειας του άκρου, η ακτινοβολήση του πρωκτού, του αιδοίου και του οσχέου, η ακτινοβολήση των πνευμόνων και η πλήρης δόση στο δέρμα σε περιοχές επιρρεπείς σε τραυματισμούς (π.χ. αγκώνας, γόνατο) και στην κεφαλή/αυχένα του μηριαίου οστού. Λιγότερο από το 50% του όγκου του πρωκτού και του αιδοίου έλαβε 30 Gy · λιγότερο από το 50% του όγκου των όρχεων έλαβε 3 Gy, στις περιπτώσεις που ήταν επιθυμητή η διατήρηση της γονιμότητας · το 20% των πνευμόνων έλαβε λιγότερο από 20 Gy · και λιγότερο από το 5% της κεφαλής/αυχένα του μηριαίου οστού έλαβε 60 Gy. Λιγότερο από το 50% οποιασδήποτε άρθρωσης (συμπεριλαμβανομένου του ώμου, του αγκώνα και του

γόνατος) έλαβε 50 Gy. Λιγότερο από το 50% του όγκου των νεφρών έλαβε 14 Gy. Για οποιαδήποτε άλλη φυσιολογική δομή, η χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας δεν ξεπερνούσε τα διεθνώς αποδεκτά δοσιμετρικά όρια.^{75,76}

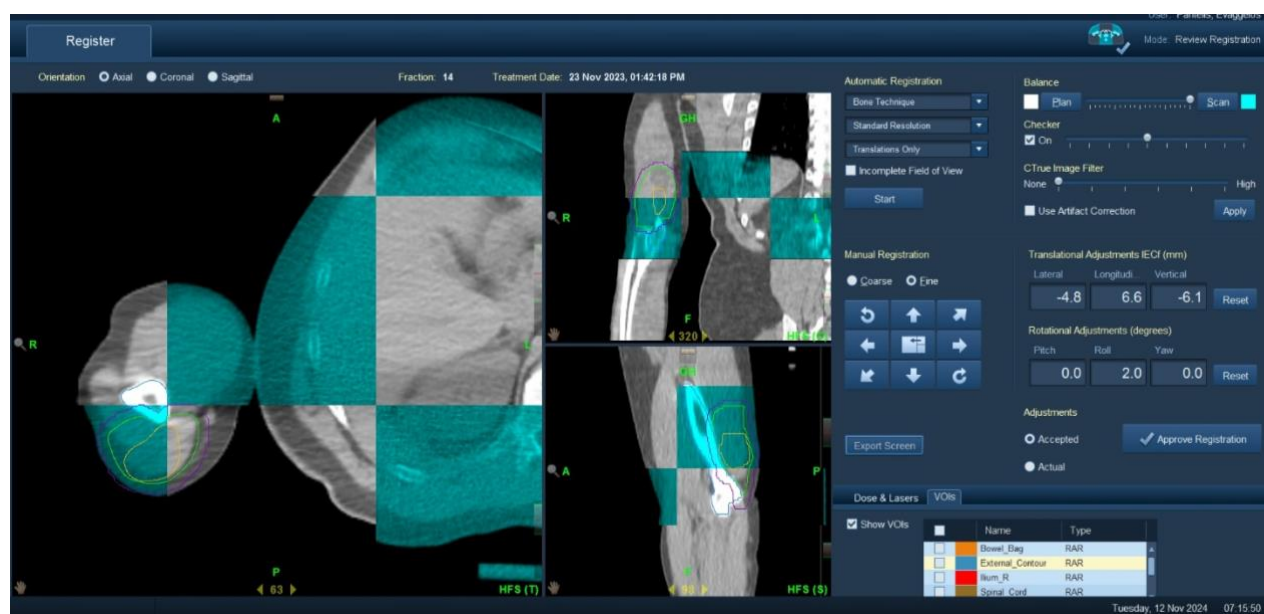
Για την αποφυγή λεμφοιδήματος στα άκρα, σχεδιάστηκε μια επιμήκης λωρίδα φυσιολογικού δέρματος και υποδόριου ιστού με στόχο το 50% αυτής της δομής να μην λάβει περισσότερο από 20 Gy. Για τα οστά και ειδικά για εκείνα που επιφορτίζονται με βάρος έγινε προσπάθεια διατήρησης της δόσης σε επίπεδα κάτω από τα 50 Gy τουλάχιστον για το 50% του όγκου τους, εκτός από τις περιπτώσεις που ο όγκος διηθούσε το οστό ή ήταν προγραμματισμένο να αφαιρεθεί στην επακόλουθη χειρουργική εκτομή μετά την ακτινοθεραπεία. Τέλος, αν και δεν υπάρχει ειδική απαίτηση για το όριο δόσης του δέρματος, μια επιφάνεια δέρματος (πάχους 5 mm) διαφυλάχθηκε προκειμένου να περιορίσουμε την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών του χειρουργικού τραύματος.



Εικόνα 11. Εικόνα τυπικού πλάνου θεραπείας ασθενούς με σάρκωμα μαλακών μορίων του δεξιού μηρού της διατριβής. Το πλάνο θεραπείας σχεδιάστηκε με το σύστημα σχεδιασμού Precision της εταιρείας Accuray Inc (Sunnyvale, CA, USA), αφορά τεχνική ελικοειδούς ακτινοθεραπείας διαμορφωμένης έντασης φωτονίων (Helical TomoTherapy) και χορηγήθηκε με το σύστημα απεικονιστικά καθοδηγούμενης ακτινοθεραπείας TomoTherapy (Accuray Inc.).

6.2.4. Εκτέλεση θεραπείας

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξωτερική ακτινοθεραπεία ακτίνων-Χ υπό καθημερινή απεικονιστική καθοδήγηση χρησιμοποιώντας τέσσερις κοινά διαθέσιμες μεθόδους απεικόνισης KV-CBCT, MVCT, KVortho και MVortho (βλ. Παράγραφο 3). Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν στη θέση θεραπείας όπως ορίστηκε κατά τη διάρκεια της εξομοίωσης και η οποία εξασφάλισε μια σταθερή και άνετη ακινητοποίηση του ασθενούς επιτρέποντας την ακριβή επανατοποθέτηση του ασθενούς μεταξύ των συνεδριών και την ελαχιστοποίηση της κίνησης κατά τη διάρκεια κάθε συνεδρίας. Σε κάθε συνεδρία και πριν την απόδοση της θεραπείας, έγινε απεικονιστικός έλεγχος χρησιμοποιώντας μια από τις τέσσερις διαθέσιμες απεικονιστικές μεθόδους. Η ευθυγράμμιση των εικόνων μεταξύ της αξονικής του σχεδιασμού και της καθημερινής εικόνας που αποκτήθηκε αμέσως πριν από τη θεραπεία πραγματοποιήθηκε με ταύτιση των οστέινων ανατομικών στοιχείων πλησίον του στόχου (Εικόνα 12).

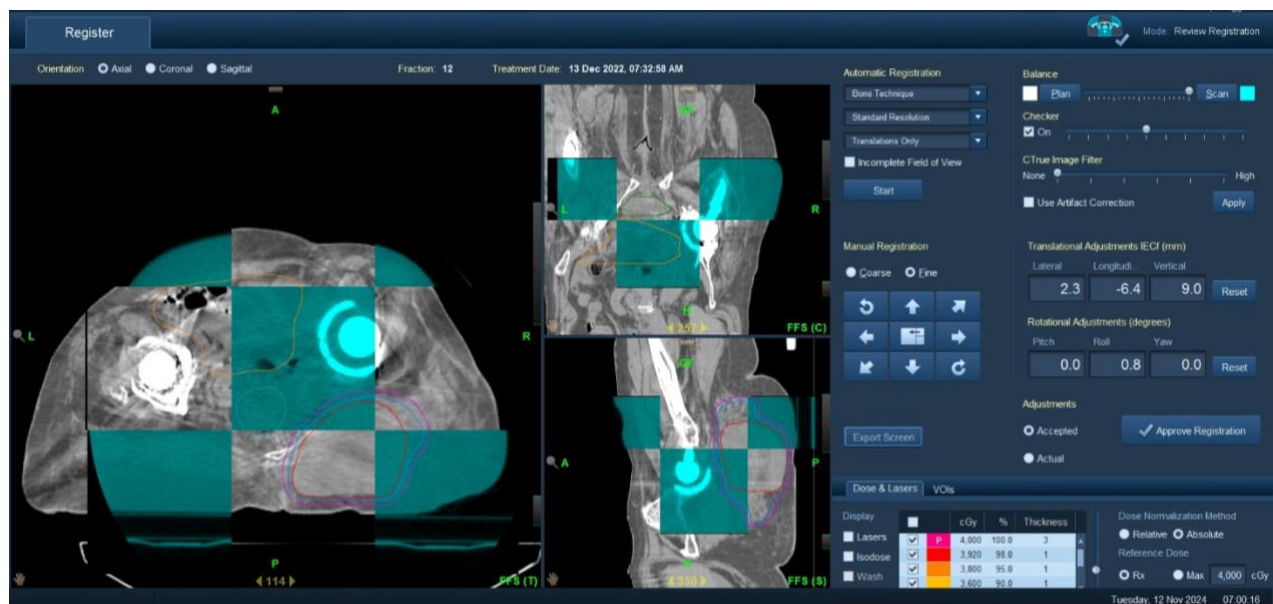


Εικόνα 12. Παράδειγμα απεικονιστικής καθοδήγησης ασθενούς με σάρκωμα μαλακών μορίων δεξιού άνω άκρου. Διακρίνονται οι απαιτούμενες μετατοπίσεις και στροφές που εφαρμόστηκαν για την ακριβή τοποθέτηση του ασθενούς στη θέση θεραπείας.

Με τη χρήση καθημερινής απεικονιστικής καθοδήγησης, τα σφάλματα ευθυγράμμισης του ασθενούς στη θεραπεία είναι μικρότερα των 5 mm. Οι υπόλοιπες αβεβαιότητες που προκύπτουν από την κίνηση οργάνων μεταξύ των συνεδριών αλλά και κατά την διάρκεια χορήγησης της ίδιας συνεδρίας είναι επίσης μικρές λόγω της σχετικά

άκαμπτης ανατομίας των άκρων. Με βάση αυτές τις παραμέτρους, στο πρωτόκολλο της διατριβής χρησιμοποιήθηκε ένα μικρό περιθώριο 5 mm για την επέκταση του CTV στο PTV (βλ. Παράγραφο 6.2.2).

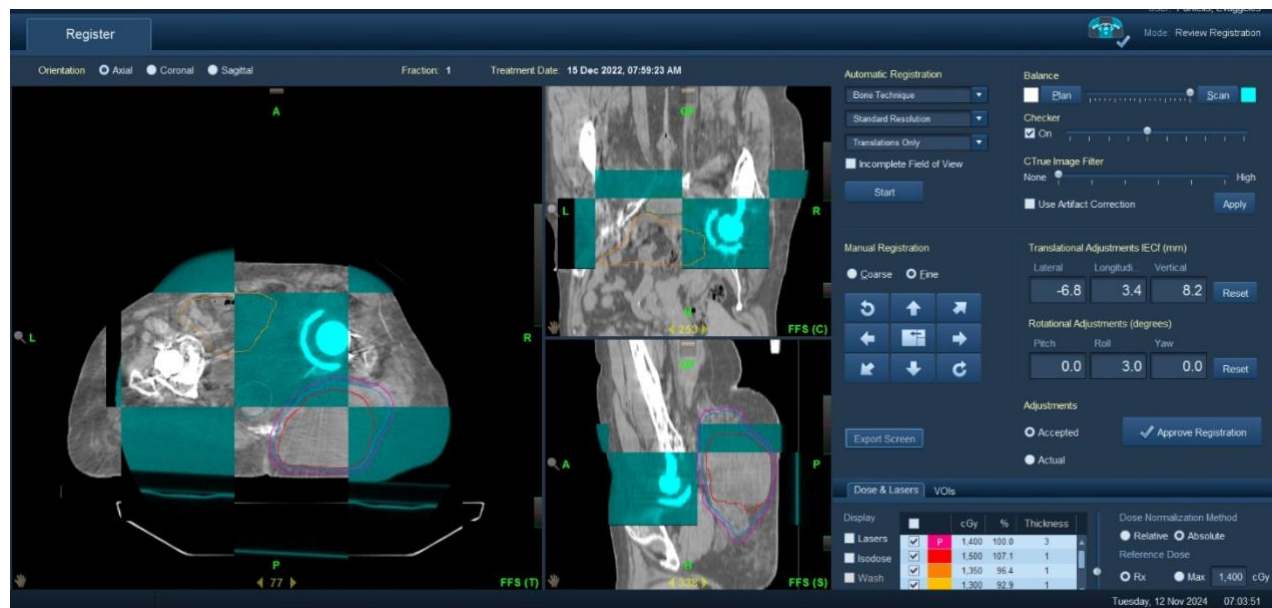
Τα εργαλεία λογισμικού της κονσόλας θεραπείας συγκρίνουν τις εικόνες απεικονιστικής καθοδήγησης με αυτές της εξομοίωσης και παρέχουν άμεσα πληροφορίες για τις μεταφορές (translations) και τις γωνίες στροφής (rotations) που πρέπει να εφαρμοστούν στη θέση του ασθενούς για την ακριβή ευθυγράμμιση του ασθενούς στη θέση θεραπείας (Εικόνα 12 και Εικόνα 13). Αν και οι μεταφορές εκτελούνται αυτόματα από την κλίνη θεραπείας του κάθε συστήματος, τεχνικοί περιορισμοί σε κάποια συστήματα δεν επέτρεψαν την εφαρμογή των διορθώσεων στροφής. Έτσι λοιπόν όταν αυτές ήταν μικρότερες ή ίσες από 2 μοίρες εκτελέστηκε η θεραπεία καθώς η επίδραση τους καλυπτόταν από το περιθώριο CTV – PTV, ενώ σε αντίθετη περίπτωση έγινε επανατοποθέτηση του ασθενούς και εκ νέου απεικονιστική καθοδήγηση για την επιβεβαίωση της ορθής θέσης αυτού.



Εικόνα 13. Παράδειγμα απεικονιστικής καθοδήγησης ασθενούς με σάρκωμα δεξιού γλουτού. Διακρίνονται οι μετατοπίσεις και στροφές του ασθενούς για την ορθή του τοποθέτηση στη θέση θεραπείας. Οι εικόνες αξονικής τομογραφίας για την απεικονιστική καθοδήγηση ανέδειξαν μετά τις πρώτες 15 συνεδρίες οίδημα της περιοχής θεραπείας.

Οι μέθοδοι δισδιάστατης και τρισδιάστατης απεικόνισης απέδωσαν εξίσου καλά. Για τα σαρκώματα μαλακών μορίων των άκρων, μια απλή δισδιάστατη μέθοδος IGRT με χαμηλή ακτινοβολία, όπως είναι η KVorth, μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλη για

καθημερινή επανατοποθέτηση. Ωστόσο, η 3D απεικόνιση έδωσε τη δυνατότητα καλύτερης αξιολόγησης της ανάπτυξης ή της συρρίκνωσης του όγκου, γεγονός που σε κάποιες περιπτώσεις οδήγησε σε επανασχεδιασμό της θεραπείας όπως ενδεικτικά παρουσιάζεται στις Εικόνες 13 και 14 για ασθενή με σάρκωμα δεξιού γλουτού της διατριβής.



Εικόνα 14. Εικόνες απεικονιστικής καθοδήγησης του ασθενούς της Εικόνας 13 με σάρκωμα μαλακών μοριών δεξιού γλουτού μετά την αναπροσαρμογή του πλάνου θεραπείας λόγω του οιδήματος που παρατηρήθηκε.

6.3. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΞΑΙΡΕΣΗ

Η χειρουργική εκτομή πραγματοποιήθηκε 4-8 εβδομάδες μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας. Διενεργήθηκε από εξειδικευμένους στα σαρκώματα χειρουργούς ώστε να επιτευχθεί η ριζική εξαίρεση του όγκου με αρνητικά χειρουργικά όρια. Η προηγηθείσα τομή της βιοψίας συμπεριλήφθηκε στο χειρουργικό παρασκεύασμα. Τα όρια της εκτομής αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την κατάταξη R της Διεθνούς Ένωσης Ελέγχου του Καρκίνου (Union for International Cancer Control-UICC), όπου το R0 υποδεικνύει μικροσκοπικά καθαρά όρια, το R1 υποδεικνύει μικροσκοπικά εμπλεκόμενα όρια και το R2 υποδεικνύει μακροσκοπικά εμπλεκόμενα όρια.

6.4. ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

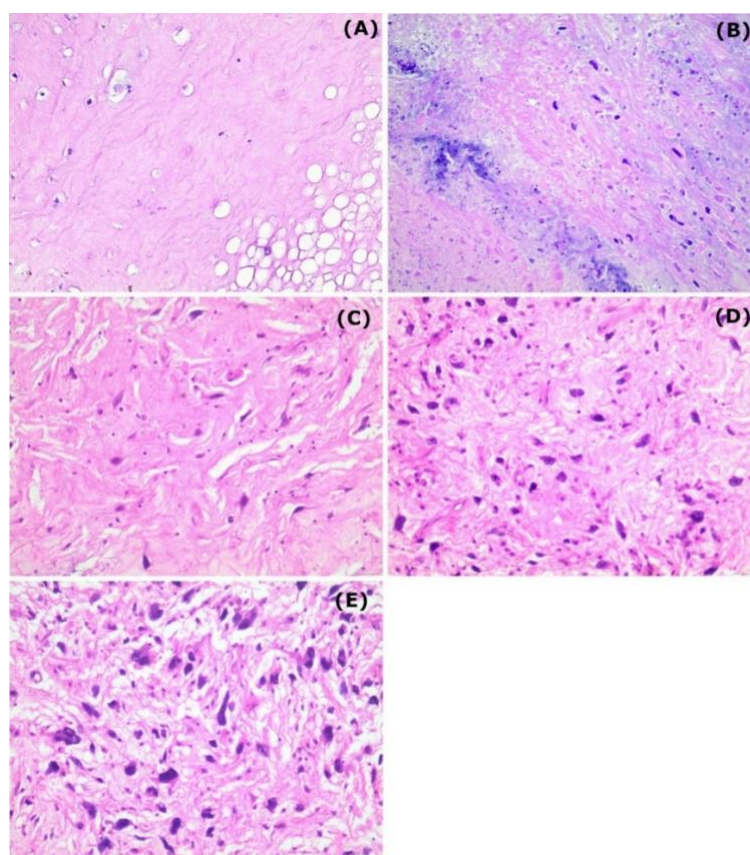
Τα χειρουργικά δείγματα εξετάστηκαν σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές του Κολεγίου Αμερικανών Παθολογοανατόμων (www.cap.org). Ελήφθησαν αντιπροσωπευτικές τομές από κάθε όγκο, ώστε να περιλαμβάνεται μία τομή ανά εκατοστό της μέγιστης διάστασης. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα έναν μεταβλητό αριθμό τομών, με μέσο όρο 12 τομές ανά ασθενή στον μελετώμενο πληθυσμό. Όλα τα δείγματα επανεξετάστηκαν από δύο έμπειρους παθολογοανατόμους σαρκωμάτων, οι οποίοι δεν είχαν γνώση του κλινικού αποτελέσματος.

Το ποσοστό βιώσιμου όγκου, νέκρωσης και ίνωσης/υαλοειδοποίησης καταγράφηκε ανά τομή και το συνολικό ποσοστό κάθε παραμέτρου υπολογίστηκε για ολόκληρο το δείγμα, έτσι ώστε το άθροισμα των τριών παραμέτρων που μελετήθηκαν να ισούται με 100%. Ως βιώσιμα καρκινικά κύτταρα ταυτοποιήθηκαν τα χρωματιζόμενα, άτυπα κύτταρα με υπερχρωματικούς πυρήνες, συσσωρευμένη χρωματίνη, κυτταρική και πυρηνική πλειομορφία, μεγάλα πυρήνια, άτυπες και παράδοξες μιτώσεις και αυξημένο μέγεθος. Ως νέκρωση χαρακτηρίστηκε κάθε περιοχή αποτελούμενη από νεκρωτικά καρκινικά κύτταρα ("ghost cells": ακέραιο κυτταρικό περίγραμμα με απώλεια πυρηνικής χρώσης) μεταξύ άλλων εκφυλισμένων κυττάρων, θραυσμάτων πυρηνικής αποσύνθεσης και διήθησης από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα. Η ίνωση / υαλοειδοποίηση αντιστοιχήθηκε με υποκυτταρικές περιοχές με εναπόθεση πυκνού, άμορφου, ομοιογενούς ηωσινόφιλου υλικού, με ή χωρίς πυκνό κολλαγονούχο υπόστρωμα με ινοβλάστες.

6.5. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ

Για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης, το ποσοστό των βιώσιμων/χρωματισμένων κυττάρων από το συνολικό δείγμα εκτομής ταξινομήθηκε, σύμφωνα με την 5-βάθμια κλίμακα ανταπόκρισης EORTC-STBSG (βλ. Παράγραφο 5 και Πίνακα 9). Ως πλήρης παθολογική απόκριση (pCR) ορίστηκε η εμφάνιση <5% βιώσιμων καρκινικών κυττάρων ή >95% νέκρωσης/ίνωσης στο υλικό εκτομής σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία.⁷⁷ Επιπλέον, η παθολογική ανταπόκριση αξιολογήθηκε με βάση το ποσοστό των υπολειπόμενων βιώσιμων καρκινικών κυττάρων, όταν τουλάχιστον το 10% της μάζας του όγκου παρουσίασε αλλαγές που σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι παθολογοανατομικές αλλαγές που θεωρούνται ότι αντιπροσωπεύουν ανταπόκριση στη θεραπεία και συνήθως

δεν παρουσιάζονται σε μη προθεραπευμένα σαρκώματα μαλακών μορίων περιλαμβάνουν την παρουσία ινώδους-μυξοειδούς ιστού, αντιδραστικής ίνωσης, χρόνιας φλεγμονώδους διήθησης σε ένα σκληρυντικό υπόβαθρο και κυστικών αλλοιώσεων καθώς και την εναπόθεση μακροφάγων με αιμοσιδηρίνη. Ορίσαμε ως «ασθενείς με πολύ καλή ανταπόκριση» αυτούς με λιγότερο από 10% υπολειπόμενο βιώσιμο όγκο και ως «ασθενείς με καλή ανταπόκριση» αυτούς με λιγότερο από 50% υπολειπόμενο βιώσιμο όγκο. Εάν κανένα από τα παραπάνω κριτήρια δεν πληρούνταν, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως «μη ανταποκριθέντες ασθενείς». Αυτός ο συνδυασμός χαρακτηριστικών έχει ήδη εφαρμοστεί σε λίγες μελέτες για την αξιολόγηση της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης.⁷⁸ Στην Εικόνα 15 παρουσιάζονται παραδείγματα περιστατικών που ταξινομήθηκαν από τον βαθμό Α έως Ε σύμφωνα με την κλίμακα EORTC–STBSG.



Εικόνα 15. Εικόνες μικροσκοπίου με χρώση ηωσίνης - αιματοξυλίνης (eosin – hematoxylin stain, μεγέθυνση x200) σαρκωμάτων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία οι οποίες είναι αντιπροσωπευτικές των διαφορετικών βαθμών της κλίμακας EORTC-STBSG. Α) Πλήρης απουσία νεοπλασματικών κυττάρων σε κολλαγονούχο υπόστρωμα, Β) διάσπαρτα ή μεμονωμένα καρκινικά κύτταρα σε νεκρωτικό ή κολλαγονούχο υπόστρωμα, Γ) Καρκινικά κύτταρα διάσπαρτα σε όλο το υπόστρωμα, καταλαμβάνοντας λιγότερο από 10% της απεικονιζόμενης περιοχής, Δ) καρκινικά κύτταρα με διάχυτο μοτίβο ανάπτυξης τα οποία καταλαμβάνουν λιγότερο από το 50% της απεικονιζόμενης περιοχής και Ε) Βιώσιμα καρκινικά κύτταρα τα οποία καταλαμβάνουν πάνω από το 50% της απεικονιζόμενης περιοχής

6.6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ ΝΟΣΟΥ

Σκοπός της διατριβής ήταν η αξιολόγηση της προγνωστικής αξίας της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης στα σαρκώματα μαλακών μορίων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Οι αξιολογούμενοι ογκολογικοί δείκτες περιλάμβαναν την επιβίωση χωρίς τοπική υποτροπή (Local Recurrence Free Survival-LRFS), την επιβίωση χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις (Distant Metastasis Free Survival-DMFS) και την συνολική επιβίωση (Overall Survival-OS). Η LRFS ορίστηκε ως ο χρόνος από την χειρουργική εκτομή του όγκου έως την εμφάνιση τοπικής υποτροπής κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, είτε ύποπτη με βάση την απεικόνιση είτε επιβεβαιωμένη με βιοψία. Η DMFS μετρήθηκε από τον χρόνο της χειρουργικής εκτομής έως την εμφάνιση απομακρυσμένων μεταστάσεων. Η OS υπολογίστηκε από τον χρόνο της χειρουργικής εκτομής έως την τελευταία παρακολούθηση ή τον θάνατο. Εκτός από την παθολογοανατομική ανταπόκριση στη θεραπεία, μελετήθηκε και η συσχέτιση των ογκολογικών εκβάσεων με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ομάδας, όπως η ηλικία του ασθενούς κατά τη διάγνωση, το μέγεθος του όγκου (ορισμένο ως η μέγιστη διάμετρος του όγκου που μετρήθηκε στη διαγνωστική MRI), ο βαθμός του όγκου, ο ιστολογικός υπότυπος, τα χειρουργικά όρια εκτομής και το πρωτόκολλο προεγχειρητικής θεραπείας.

6.7. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με σκοπό την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της κλίμακας ανταπόκρισης της EORTC-STBSG αλλά και των υπολοίπων παραμέτρων που καταγράφηκαν. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν με τη συχνότητα εμφάνισης (απόλυτοι αριθμοί και ποσοστά), ενώ οι συνεχείς μεταβλητές αποδόθηκαν με τη διάμεσο (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (Inter Quartile Range - IQR). Η ανάλυση της επιβίωσης (survival analysis) πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο Kaplan–Meier. Οι ασθενείς που χάθηκαν κατά την παρακολούθηση ενσωματώθηκαν στη διατριβή για το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης και στη συνέχεια αποκλείστηκαν.

Για την εκτίμηση της προγνωστικής αξίας των παραμέτρων που μελετήθηκαν στη διατριβή, χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportional models). Η αξία κάθε παραμέτρου εξετάστηκε τόσο ξεχωριστά (univariate analysis) όσο

και σε συνδυασμό με τις υπόλοιπες (multivariate analysis). Η υπόθεση του αναλογικού κινδύνου αξιολογήθηκε με τη μέθοδο Schoenfeld. Μεταξύ των παραμέτρων που μελετήθηκαν, η ηλικία του ασθενούς, το ποσοστό νέκρωσης του όγκου και της ίνωσης/υαλοειδοποίησης θεωρήθηκαν ως συνεχείς μεταβλητές. Το μέγεθος του όγκου ταξινομήθηκε σε δύο ομάδες με όριο τα 10 cm. Το ποσοστό των βιώσιμων καρκινικών κυττάρων χωρίστηκε σε πέντε ομάδες χρησιμοποιώντας την κλίμακα ανταπόκρισης της EORTC–STBG. Η στατιστική σημαντικότητα των αποτελεσμάτων καθορίστηκε με τη χρήση της παραμέτρου p . Τιμές p μικρότερες από 0.05 (διπλής όψης) θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές, ενώ μικρότερες από 0.1 (διπλής όψης) θεωρήθηκαν σχεδόν σημαντικές. Η στατιστική ανάλυση του δείγματος πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό πακέτο RStudio v. 2024.04.2 (Posit, PBC, Βοστώνη, MA, ΗΠΑ).

6.8. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.8.1. Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών

Στον Πίνακα 10 παρουσιάζονται τα δημογραφικά, κλινικά και παθολογοανατομικά στοιχεία της ομάδας ασθενών της διατριβής. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 68 έτη (IQR: 56–74 έτη). Το δείγμα περιελάμβανε 20 γυναίκες και 24 άνδρες. Σε 38 ασθενείς (86%) το σάρκωμα μαλακών μορίων είχε εντόπιση στο κάτω άκρο, σε πέντε ασθενείς (11%) στο άνω άκρο, και σε έναν ασθενή βρισκόταν στον κορμό. Το μέγεθος του όγκου ήταν μικρότερο ή ίσο των 10 cm σε 23 ασθενείς (52%) και μεγαλύτερο από 10 cm σε 21 ασθενείς (48%). Ο ιστολογικός υπότυπος ήταν αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα (Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma-UPS) σε 23 ασθενείς (52%), μυξοειδές λιποσάρκωμα (Myxoid LipoSarcoma-MLS) σε επτά ασθενείς (16%) και μυξοϊνοσάρκωμα (MyxoFibro Sarcoma-MFS) σε έξι ασθενείς (14%). Άλλοι λιγότερο συχνοί ιστολογικοί υπότυποι ήταν το λιποσάρκωμα, το αδιαφοροποίητο λιποσάρκωμα και το κακοήθες σάρκωμα εκ των ελύτρων των περιφερικών νεύρων. Τριάντα έξι ασθενείς (82%) είχαν όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας, ενώ οκτώ ασθενείς (18%) είχαν όγκους χαμηλού βαθμού κακοήθειας. Η ακτινοθεραπεία χορηγήθηκε με τεχνική 3DCRT σε 27 ασθενείς (61%), ενώ οι υπόλοιποι 17 ασθενείς έλαβαν VMAT. Η ριζική χειρουργική επέμβαση πραγματοποιήθηκε με διάμεσο χρόνο 60 ημερών (IQR: 40–71 ημέρες) μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας από εξειδικευμένους χειρουργούς σαρκωμάτων. R0 εκτομή επιτεύχθηκε σε 33 ασθενείς

(75%), ενώ R1 σε 11 ασθενείς (25%). Κανένας από τους αναλυθέντες ασθενείς δεν είχε υποβληθεί σε R2 εκτομή.

Πίνακας 10. Χαρακτηριστικά ασθενών.

Μεταβλητή	N = 44 ¹
Ηλικία κατά τη διάγνωση (έτη)	68 (56–74)
Φύλο	
Θήλυ	20 (45%)
Άρρεν	24 (55%)
Θέση όγκου	
Άνω άκρο	5 (11%)
Κάτω άκρο	38 (86%)
Κορμός	1 (2%)
Διαστάσεις όγκου (cm)	
≤ 10	23 (52%)
> 10	21 (48%)
Ιστολογικός τύπος	
Αποδιαφοροποιημένο πλειόμορφο σάρκωμα	23 (52%)
Μυξοειδές Λιποσάρκωμα	7 (16%)
Μυξοινοσάρκωμα	6 (14%)
Άλλο ²	8 (18%)
Βαθμός	
Χαμηλός	8 (18%)
Υψηλός	36 (82%)
Τεχνική ακτινοθεραπείας ³	
3DCRT	27 (61%)
VMAT	17 (39%)
Χειρουργικά όρια εκτομής	
R0	33 (75%)
R1	11 (25%)

¹ Median (IQR); n (%)

² Περιλαμβάνει τους ακόλουθους ιστολογικούς τύπους: Λιποσάρκωμα, αποδιαφοροποιημένο λιποσάρκωμα, κακόηθες σάρκωμα εκ των ελύτρων των περιφερικών νεύρων

³ 3DCRT: 3D Conformal Radiation Therapy, VMAT: Volumetric Arc Therapy

6.8.2. Παθολογοανατομική Ανταπόκριση

Στον Πίνακα 11 παρουσιάζονται τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των εξαιρεθέντων όγκων, ταξινομημένα ανά ιστολογικό υπότυπο. Στο σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν, το διάμεσο ποσοστό των βιώσιμων κυττάρων ήταν 20% (IQR: 6–51%), της νέκρωσης 11% (IQR: 2–40%) και της ίνωσης/υαλοειδοποίησης 40% (IQR: 22–84%). Διαπιστώθηκε ότι τα παθολογοανατομικά ευρήματα εξαρτώνται από τον ιστολογικό υπότυπο του σαρκώματος μαλακών μορίων. Οι όγκοι MFS είχαν το μεγαλύτερο ποσοστό

βιώσιμων καρκινικών κυττάρων, παρουσιάζοντας διάμεση τιμή 64% (IQR: 43–80%), σε σύγκριση με 20% (IQR: 10–45%) που μετρήθηκε για τους όγκους UPS και 10% (IQR: 7–12%) για τους όγκους MLS ($p = 0,069$). Το διάμεσο ποσοστό νέκρωσης ήταν 32% (IQR: 9–49%) για τους όγκους UPS, το οποίο είναι σημαντικά υψηλότερο ($p = 0,041$) σε σύγκριση με το 5% (IQR: 3–6%) και το 1% (0–7%) για τους όγκους MLS και MFS, αντίστοιχα. Τα δείγματα από τους όγκους MLS βρέθηκαν να έχουν αυξημένη ίνωση, παρουσιάζοντας διάμεση τιμή 85% (IQR: 81–87%), η οποία είναι σημαντικά υψηλότερη ($p = 0,044$) σε σύγκριση με το 35% (IQR: 21–49%) που βρέθηκε στα δείγματα των όγκων UPS και το 21% (IQR: 12–36%) που βρέθηκε στα δείγματα των όγκων MFS.

Η παθολογοανατομική ανταπόκριση στη θεραπεία, ταξινομημένη σύμφωνα με την κλίμακα EORTC–STBSG και ανά ιστολογικό υπότυπο, παρουσιάζεται στον Πίνακα 11. Οι περισσότερες περιπτώσεις ταξινομήθηκαν με τον Βαθμό D (41%), ακολουθούμενες από τον Βαθμό E (30%). Η πλήρης εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων (Βαθμός A) παρατηρήθηκε μόνο στο 7% των περιπτώσεων. Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση παρατηρήθηκε σε 11 ασθενείς (25%). Μία «πολύ καλή» παθολογοανατομική ανταπόκριση επιτεύχθηκε σε 13 ασθενείς (30%), μία «καλή» ανταπόκριση σε 17 ασθενείς (39%), ενώ 14 ασθενείς ταξινομήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες.

Πίνακας 11. Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά των διαφόρων ιστολογικών τύπων σαρκωμάτων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και ταξινόμησή τους με βάση την κλίμακα της EORTC-STBSG

Παράμετρος	N	%Βιώσιμα ¹	%Νέκρωση ¹	% Ίνωση/ Υαλοειδοποίηση ¹	EORTC-STBSG ²				
					A	B	C	D	E
Σύνολο ασθενών	44	20 (6–51)	11 (2–40)	40 (22–84)	3	2	8	18	13
Ιστολογικός τύπος ³									
UPS	23	20 (10–45)	32 (9–49)	35 (21–49)	0	2	3	12	6
MLS	7	10 (7–12)	5 (3–6)	85 (81–87)	1	0	2	4	0
MFS	6	64 (43–80)	1 (0–7)	21 (12–36)	0	0	1	1	4
Άλλο	8	19 (4–68)	2 (0–29)	29 (21–94)	2	0	2	1	3
p-value ⁴		0.069	0.041	0.044	-	-	-	-	-

¹Median (IQR)

²EORTC-STBSG response score (n): A. no viable cells, B. Single viable tumor cells or small clusters (< 1%), C. $\geq 1\%$ -<10% viable tumor cells, D. $\geq 10\%$ -<50% viable tumor cells, E. $\geq 50\%$ viable tumor cells.

³UPS: Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma, MLS: Myxoid LipoSarcoma, MFS: MyxoFibroSarcoma

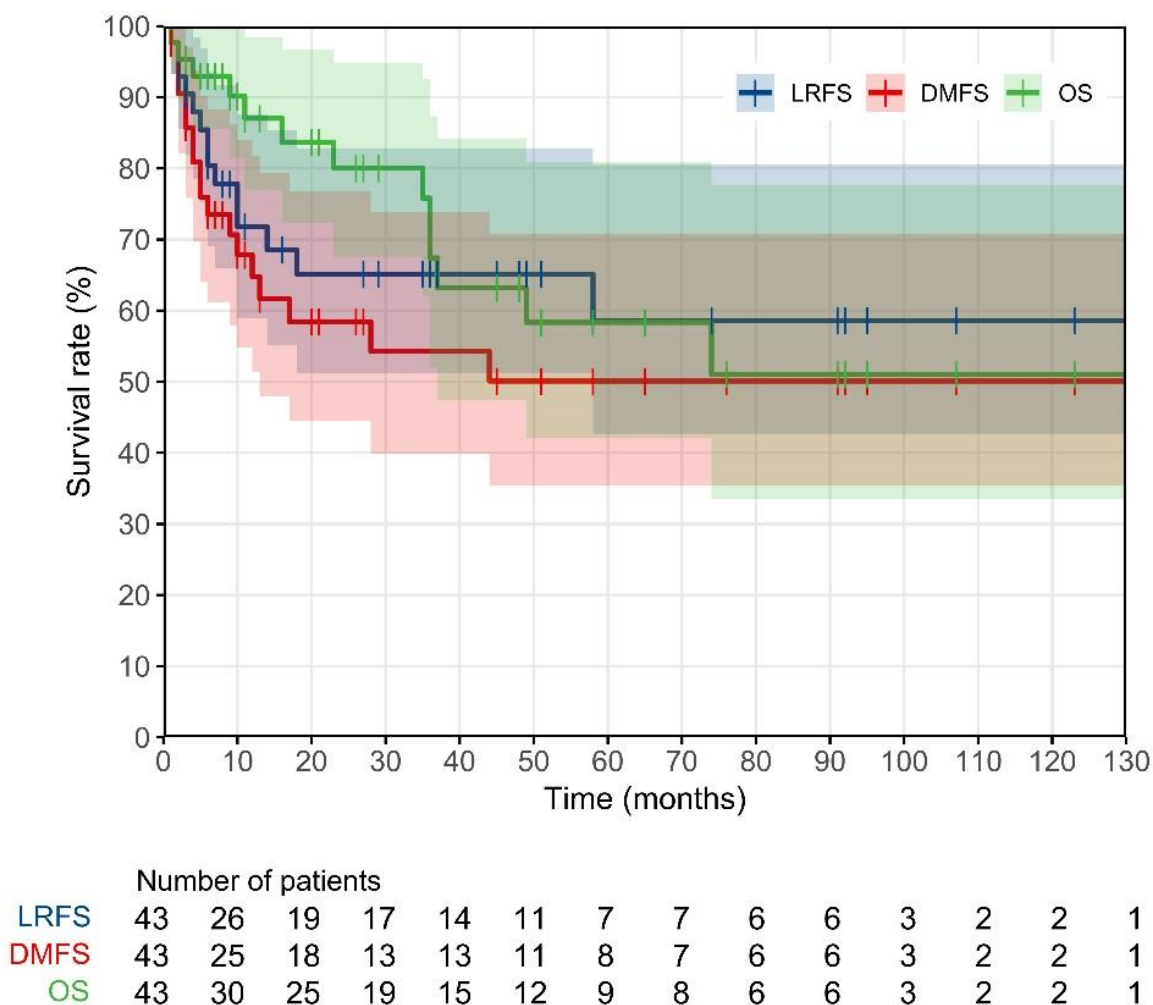
⁴Kruskal-Wallis rank sum test

6.8.3. Κλινική έκβαση

Από τους 44 ασθενείς, ένας χάθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, με αποτέλεσμα η τελική ομάδα για την αξιολόγηση της ογκολογικής έκβασης να αποτελείται από 43 ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης από την χειρουργική επέμβαση ήταν 26 μήνες (IQR: 9–58 μήνες). Στην τελευταία παρακολούθηση, 17 ασθενείς (40%) δεν παρουσίαζαν ενδείξεις νόσου. Δεκατέσσερις ασθενείς (33%) ανέπτυξαν τοπική υποτροπή, με διάμεσο διάστημα χωρίς υποτροπή 14 μήνες (IQR: 6–51 μήνες). Απομακρυσμένες μεταστάσεις εμφανίστηκαν σε 18 ασθενείς (42%). Από αυτούς, οι 15 ασθενείς (83%) είχαν μεταστάσεις στους πνεύμονες, ένας ασθενής (6%) είχε μεταστάσεις στους πνεύμονες και στον εγκέφαλο, και δύο ασθενείς (11%) είχαν μεταστάσεις στα οστά. Το διάμεσο διάστημα χωρίς μεταστάσεις ήταν 12 μήνες (IQR: 5–51 μήνες).

Διαπιστώθηκε ότι το μέγεθος του όγκου επηρέασε σημαντικά τον κίνδυνο απομακρυσμένων μεταστάσεων και τη συνολική επιβίωση, αλλά όχι τα όρια εκτομής και τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής. Ασθενείς με όγκους μεγαλύτερους από 10 cm παρουσίασαν κίνδυνο 60% για ανάπτυξη απομακρυσμένων μεταστάσεων, σε σύγκριση με 26% για εκείνους με όγκους ≤ 10 cm ($p = 0,025$). Επιπλέον, οι ασθενείς με όγκους μικρότερους από 10 cm παρουσίασαν βελτιωμένη ολική επιβίωση σε σύγκριση με εκείνους με μεγαλύτερους όγκους ($p = 0,008$). Από τους 36 ασθενείς με όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας, 13 εμφάνισαν τοπική υποτροπή (37%) και 17 ανέπτυξαν απομακρυσμένες μεταστάσεις (49%). Αντίθετα, από τους οκτώ ασθενείς με όγκους χαμηλού βαθμού κακοήθειας, ένας εμφάνισε τοπική υποτροπή (13%) και ένας παρουσίασε απομακρυσμένη εξέλιξη. Στην τελευταία παρακολούθηση, 13 ασθενείς (37%) απεβίωσαν λόγω της νόσου, όλοι με όγκους υψηλού βαθμού κακοήθειας. Τα όρια εκτομής επηρέασαν σημαντικά τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής, με επτά από τους 11 ασθενείς (64%) που είχαν όριο R1 να εμφανίζουν τοπική υποτροπή, σε σύγκριση με επτά από τους 33 ασθενείς (22%) που είχαν όριο R0 ($p = 0,022$).

Το Σχήμα 5 δείχνει τις καμπύλες Kaplan–Meier για το LRFS, DMFS και OS. Όπως φαίνεται, τα ποσοστά 3ετούς LRFS, DMFS και OS ήταν 65%, 54% και 67%, αντίστοιχα.



Σχήμα 5. Καμπύλες Kaplan-Meier τοπικής υποτροπής (Local Recurrence Free Survival - LRFS), Απομακρυσμένης υποτροπής (Distance Metastasis Free Survival - DMFS) και ολικής επιβίωσης (Overall Survival - OS) για τον πληθυσμό των ασθενών που μελετήθηκαν στην παρούσα διατριβή.

6.8.4. Αξιολόγηση προγνωστικών παραγόντων της κλινικής έκβασης

Η αξιολόγηση της συσχέτισης των παραμέτρων που μελετήθηκαν με τα αποτελέσματα LRFS, DMFS και OS πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική στατιστική ανάλυση με τη βοήθεια αναλογικών μοντέλων Cox (βλ. Παράγραφο 6.7). Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης, συμπεριλαμβάνοντας μόνο τις μεταβλητές που βρέθηκαν να είναι είτε σημαντικές είτε σχεδόν σημαντικές.

Η μονοπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε την ηλικία των ασθενών και τα όρια εκτομής ως τους μοναδικούς στατιστικά σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες τοπικής υποτροπής,

με την αυξημένη ηλικία και το όριο R1 να συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής ($p = 0,006$ και $p = 0,040$, αντίστοιχα). Η πολυπαραγοντική ανάλυση επιβεβαίωσε τη σημασία της ηλικίας των ασθενών για την τοπική υποτροπή και ανέδειξε τον βαθμό του όγκου ως παράγοντα συσχέτισης, με υψηλότερους βαθμούς να συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο LR. Παρόλο που το όριο R1 συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο LR, η στατιστική του σημασία μειώθηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση ($p = 0,322$).

Ο κίνδυνος απομακρυσμένων μεταστάσεων βρέθηκε να συνδέεται με το μέγεθος και τον βαθμό του όγκου, τόσο στην μονοπαραγοντική όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Οι όγκοι μεγαλύτεροι από 10 cm και οι υψηλού βαθμού όγκοι βρέθηκαν να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης απομακρυσμένων μεταστάσεων (Πίνακας 12). Η ηλικία των ασθενών και το μέγεθος του όγκου αναγνωρίστηκαν ως αρνητικοί παράγοντες για την OS τόσο στη μονοπαραγοντική όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Επιπλέον, ο ιστολογικός υπότυπος επηρέασε την OS, με τους όγκους MFS να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με τους όγκους UPS, αν και το εύρημα αυτό ήταν κοντά στην στατιστική σημασία ($p = 0,096$).

Η ταξινόμηση της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης σύμφωνα με την κλίμακα EORTC–STBSG δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση με τα ογκολογικά αποτελέσματα, τόσο στη μονοπαραγοντική όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Το ποσοστό νέκρωσης του όγκου συσχετίστηκε με την OS αλλά όχι με την τοπική ή απομακρυσμένη εξέλιξη της νόσου (Πίνακας 12). Το ποσοστό ίνωσης/υαλοειδοποίησης στον εκτομηθέντα όγκο δεν συσχετίστηκε με τα ογκολογικά αποτελέσματα στις αναλύσεις. Αν και η επίτευξη pCR συνδέθηκε με χαμηλότερο κίνδυνο LR και βελτιωμένη OS στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τα ευρήματα αυτά δεν ήταν στατιστικά σημαντικά ($p = 0,195$ και $p = 0,183$, αντίστοιχα). Τέλος, η ταξινόμηση των ασθενών ως ασθενείς με πολύ καλή ανταπόκριση, ασθενείς με καλή ανταπόκριση ή μη ανταποκριθέντες ασθενείς με βάση τα παθολογοανατομικά ευρήματα δεν καταδείχθηκε προγνωστικής αξίας για τα ογκολογικά αποτελέσματα.

Πίνακας 12. Αποτελέσματα πολυπαραμετρικής (multivariate) ανάλυσης των αποτελεσμάτων της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης των σαρκωμάτων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Ανεξάρτητη μεταβλητή	LRFS		DMFS		OS	
	HR (CI95%)	P	HR (CI95%)	P	HR (CI95%)	P
Ηλικία (έτη)	1.11 (1.02-1.20)	0.012	NS		1.09 (1.00-1.19)	0.045
Μέγεθος >10cm ¹	NS		4.67 (1.47-14.81)	0.009	17.58 (1.89-163.08)	0.012
Υψηλός βαθμός ²	17.96 (0.74-43.52)	0.076	16.81 (0.67-41.13)	0.085	NS	
MFS ³	NS		NS		40.78 (0.52-319.77)	0.096
Νέκρωση	NS		NS		1.09 (0.99-1.21)	0.088

¹ Συγκριτικά με όγκους μεγέθους ≤ 10 cm, ² Συγκριτικά με χαμηλού βαθμού όγκους, ³ Συγκριτικά με το αποδιαφοροποιημένο πλειόμορφο σάρκωμα (Undifferentiated Pleomorphic Sarcoma – UPS)

6.9. ΣΧΟΛΙΑΣΜΟΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα διατριβή, αξιολογήθηκε η παθολογοανατομική ανταπόκριση των σαρκωμάτων μαλακών μορίων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιώντας την κλίμακα EORTC–STBSG και εξετάστηκε η συσχέτισή της με τα ογκολογικά αποτελέσματα. Στην αναλυθείσα ομάδα, οι διάμεσες τιμές του ποσοστού των βιώσιμων κυττάρων, της νέκρωσης και της ίνωσης/υαλοειδοποίησης ήταν 20%, 11% και 40%, αντίστοιχα. Η παθολογοανατομική ανταπόκριση βρέθηκε να εξαρτάται από τον ιστολογικό υπότυπο. Το 41% των περιπτώσεων ταξινομήθηκε ως Βαθμός D στην κλίμακα EORTC–STBSG, ακολουθούμενο από τον Βαθμό E (30%). Πλήρης εξάλειψη των καρκινικών κυττάρων (Βαθμός A) παρατηρήθηκε μόνο στο 7% των περιπτώσεων.

Τοπική υποτροπή παρατηρήθηκε στο 33% των περιπτώσεων, με σημαντικά υψηλότερο ποσοστό 64% μετά από R1 εκτομή, σε σύγκριση με 22% μετά από R0 εκτομή. Απομακρυσμένες μεταστάσεις εμφανίστηκαν στο 42% των ασθενών, κυρίως στους πνεύμονες. Τα τριετή ποσοστά για το LRFS, DMFS και OS ήταν 65%, 54% και 67%, αντίστοιχα. Παρόλο που τα ποσοστά DMFS και OS συμφωνούν με τα αντίστοιχα δημοσιευμένα δεδομένα στη βιβλιογραφία, το ποσοστό LRFS στα 3 χρόνια βρίσκεται στο κατώτερο όριο σε σύγκριση με τα δημοσιευμένα δεδομένα. Ωστόσο, τα ποσοστά LRFS, DMFS και OS συμφωνούν καλά με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας στην πενταετή παρακολούθηση.^{29,79,80}

Στον Πίνακα 13 συγκρίνονται τα παθολογοανατομικά ευρήματα της διατριβής με προηγούμενα αποτελέσματα δημοσιευμένα στη διεθνή βιβλιογραφία, ανά ιστολογικό

υπότυπο. Παρατηρείται καλή συμφωνία μεταξύ των δεδομένων της διατριβής και της βιβλιογραφίας, επιβεβαιώνοντας περαιτέρω ότι η παθολογοανατομική ανταπόκριση διαφέρει ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο.⁸⁰⁻⁸² Οι όγκοι UPS δείχνουν μερική ανταπόκριση στην προεγχειρητική θεραπεία, με περισσότερα από 10% βιώσιμα καρκινικά κύτταρα στα εξεταζόμενα δείγματα, καθώς και σχετικά αυξημένη νέκρωση και ίνωση/υαλοειδοποίηση. Οι όγκοι MFS παρουσίασαν μεγαλύτερο αριθμό βιώσιμων καρκινικών κυττάρων, χαμηλό ποσοστό νέκρωσης και σχετικά αυξημένη ίνωση/υαλοειδοποίηση. Αντίθετα, οι όγκοι MLS ανταποκρίθηκαν στην προεγχειρητική ακτινοθεραπεία με μικρό αριθμό βιώσιμων καρκινικών κυττάρων και εκτεταμένη ίνωση/υαλοειδοποίηση, ενώ νέκρωση γενικά δεν παρατηρήθηκε.

Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με τη συνεχώς αυξανόμενη βιβλιογραφία που αναδεικνύει τη μοναδική ακτινοευαισθησία των όγκων MLS, όπως αποδεικνύεται τόσο από τα απεικονιστικά όσο και από τα παθολογοανατομικά ευρήματα μετά από προεγχειρητικές θεραπείες.^{80,83,84} Οι μηχανισμοί που συμβάλλουν σε αυτή την ακτινοευαισθησία περιλαμβάνουν τη βλάβη των αγγείων, την ωρίμανση των λιποκυττάρων και τη μείωση του μυξώδους στρώματος.^{85,86}

Πίνακας 13. Παθολογοανατομικά ευρήματα των τριών κύριων ιστολογικών τύπων σαρκωμάτων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία

Ιστολογικός Τύπος	Μελέτη	%Βιώσιμα	%Νέκρωση	%Ίνωση / Υαλοειδοποίηση
UPS	Παρούσα	20	32	35
	Schaefer <i>et al</i> 2017 ⁸⁷	72.5	15	5
	Cates 2019 ⁸²	23.2	38.5	38
	Allignet <i>et al</i> 2021 ⁸⁰	10	20	50
	Boxeberg <i>et al</i> 2022 ⁸¹	20	10	30
	Reijers <i>et al</i> 2023 ⁸⁸	20	40	25
MFS	Παρούσα	64	1	21
	Schaefer <i>et al</i> 2017 ⁸⁷	30	0	10
	Allignet <i>et al</i> 2021 ⁸⁰	60	10	20
	Boxeberg <i>et al</i> 2022 ⁸¹	40	5	20
	Reijers <i>et al</i> 2023 ⁸⁸	75	0	10
MLS	Παρούσα	10	5	85
	Schaefer <i>et al</i> 2017 ⁸⁷	17.5	0	35
	Allignet <i>et al</i> 2021 ⁸⁰	20	0	80
	Boxeberg <i>et al</i> 2022 ⁸¹	15	0	35
	Reijers <i>et al</i> 2023 ⁸⁸	10	0	58
	Lam <i>et al</i> 2023 ⁸⁶	7.5	5	67.5

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα παθολογοανατομικά ευρήματα δύναται να εξαρτώνται από το χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται μεταξύ της ακτινοθεραπείας και της χειρουργικής επέμβασης. Η χειρουργική εκτομή των σαρκωμάτων μαλακών μορίων πραγματοποιείται συνήθως 4 έως 8 εβδομάδες μετά την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Στην παρούσα διατριβή, η εκτομή πραγματοποιήθηκε κατά μέσο όρο 8 εβδομάδες μετά την ακτινοθεραπεία, το οποίο θεωρείται μεγάλο διάστημα, ωστόσο τα παθολογοανατομικά ευρήματα συνάδουν με τα αντίστοιχα δεδομένα της βιβλιογραφίας. Το χρονικό διάστημα μεταξύ της ακτινοθεραπείας και της χειρουργικής επέμβασης δεν φαίνεται να επηρεάζει τα κλινικά αποτελέσματα. Σε μια μελέτη του Louie *et al.*⁸⁹, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση το χρονικό διάστημα μεταξύ ακτινοθεραπείας και χειρουργείου (<6, 6–8 και >10 εβδομάδες), χωρίς να παρατηρηθούν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά υποτροπής ή επιβίωσης. Επιπλέον, μια ανάλυση της Αμερικανής βάσης δεδομένων για τον καρκίνο (National Cancer Database) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι «οι κλινικοί ιατροί μπορούν να καθυστερήσουν τη χειρουργική επέμβαση έως και 120 ημέρες μετά την ακτινοθεραπεία, ώστε να μειώσουν τον κίνδυνο επιπλοκών του

τραύματος και να αντιμετωπίσουν μεταβάλλουσες συννοσηρότητες χωρίς να επηρεάσουν τη συνολική επιβίωση».⁹⁰

Δεδομένης της προγνωστικής αξίας της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης στην ογκολογική έκβαση, τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 4 μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την προσαρμογή των προεγχειρητικών πρωτοκόλλων θεραπείας με βάση τον ιστολογικό υπότυπο.^{80,84} Προς αυτή την κατεύθυνση, η μελέτη DOREMY ανέφερε πρόσφατα την επιτυχημένη αποκλιμάκωση της δόσης της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας για όγκους MLS από 50 Gy σε 36 Gy, με βάση τις εξαιρετικές παθολογοανατομικές και απεικονιστικές ανταποκρίσεις τους.³⁷ Αντίθετα, για τους όγκους UPS και MFS, οι οποίοι εμφάνισαν αυξημένα βιώσιμα καρκινικά κύτταρα στο εκτομηθέν δείγμα, μπορεί να είναι αναγκαία η ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της ακτινοθεραπείας. Αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί με τη χρήση τεχνικών χορήγησης ταυτόχρονων ενισχυτικών δόσεων (Simultaneous Integrated Boost-SIB)⁹¹ και υποκλασματοποιημένων πρωτοκόλλων, αξιοποιώντας το χαμηλότερο λόγο α/β των σαρκωμάτων^{69,92}, ή την ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοευαίσθητοποιών νανοσωματιδίων.^{93,94} Περισσότερα για την 'σημασία των νανοσωματιδίων στην ενίσχυση του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος στα σαρκώματα μαλακών μορίων παρουσιάζονται στην Παράγραφο 0.

Ο τοπικός έλεγχος στα σαρκώματα μαλακών μορίων παραμένει κρίσιμος, καθώς οι υποτροπές έχουν συνδεθεί με χαμηλότερα ποσοστά επιβίωσης.⁹⁵ Στη παρούσα μελέτη, η επίδραση των χειρουργικών ορίων εκτομής συμβαδίζει με αυτά τα προηγούμενα ευρήματα. Ενώ η μονοπαραγοντική ανάλυση προσδιόρισε τα όρια εκτομής ως στατιστικά σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για το LRFS, αυτή η μελέτη είχε περιορισμένη ισχύ για να ανιχνεύσει μια συσχέτιση μεταξύ υποτροπής και χειρουργικών ορίων στην πολυπαραγοντική ανάλυση. Οι υψηλότερου βαθμού όγκοι συνδέθηκαν με αυξημένο κίνδυνο τοπικής υποτροπής και απομακρυσμένης μετάστασης. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μια συσχέτιση μεταξύ ιστολογικού υποτύπου και συνολικής επιβίωσης. Το μέγεθος του όγκου βρέθηκε ότι επηρεάζει τόσο το DMFS όσο και την OS, με μεγαλύτερους όγκους να συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο απομακρυσμένης μετάστασης και χειρότερη συνολική επιβίωση, αν και δεν επηρέασε σημαντικά τη LRFS. Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν με τα αποτελέσματα που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία.^{77,79,81,87,88,96,97} Σημειώνεται ότι στη διατριβή αξιολογήθηκε το μέγεθος του

όγκου κατά τη διάγνωση σύμφωνα με τις τυπικές κλινικές πρακτικές. Επομένως, οι σχετιζόμενες με τη θεραπεία αλλαγές στο μέγεθος του όγκου (π.χ., συρρίκνωση του όγκου που παρατηρείται συνήθως στους όγκους MLS κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας⁸⁶) δεν συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυσή μας. Άλλες μελέτες έχουν εξετάσει τη συσχέτιση της κλινικής έκβασης με το μέγεθος του όγκου που αξιολογείται μετά την ακτινοθεραπεία και λίγο πριν από τη χειρουργική επέμβαση.^{83,88} Οι Reijers *et al.*⁸⁸ διαπίστωσαν ότι η απεικονιστική ανταπόκριση συσχετιζόταν σημαντικά με χαμηλότερο ποσοστό βιώσιμων καρκινικών κυττάρων και νέκρωσης, αλλά υψηλότερο ποσοστό ίνωσης. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση της απεικονιστικής ανταπόκρισης με τα ογκολογικά αποτελέσματα. Η ενσωμάτωση αλλαγών στο μέγεθος του όγκου από την προεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε ένα προγνωστικό σύστημα είναι δύσκολη, καθώς παράγοντες όπως η κυστική εκφύλιση, η αιμορραγία και η νέκρωση μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση του μεγέθους, αντί για συρρίκνωση, αν και ο όγκος ανταποκρίνεται.

Η EORTC–STBSG ορίζει την παθολογοανατομική ανταπόκριση στην προεγχειρητική θεραπεία χρησιμοποιώντας ένα πενταβάθμιο σύστημα βαθμονόμησης που βασίζεται στο ποσοστό των βιώσιμων καρκινικών κυττάρων. Η κατηγοριοποίηση της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης της ομάδας ασθενών μας χρησιμοποιώντας αυτό το σύστημα δεν αποκάλυψε καμία προγνωστική αξία σχετικά με τα ογκολογικά αποτελέσματα. Δύο αναδρομικές μελέτες από τους Schaeffer *et al.*⁸⁷ και Reijers *et al.*⁸⁸, οι οποίες περιλάμβαναν αντίστοιχα 100 και 107 ασθενείς με σαρκώματα μαλακών μορίων του κορμού και των άκρων που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, δεν βρήκαν επίσης καμία συσχέτιση μεταξύ του βαθμού κατά EORTC–STBSG και των ογκολογικών αποτελεσμάτων. Ομοίως, οι Boxberg *et al.*⁸¹, σε μια ομάδα μελέτης 64 ασθενών, συμπεριλαμβανομένων 30 ασθενών μιας προοπτικής φάσης II μελέτης, με σαρκώματα μαλακών μορίων του κορμού και των άκρων που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ αυτού του συστήματος βαθμονόμησης και των ογκολογικών αποτελεσμάτων. Επιπλέον, μια άλλη μελέτη που χρησιμοποίησε την κλίμακα EORTC–STBSG για να εκτιμήσει την παθολογοανατομική ανταπόκριση σε ασθενείς με σαρκώματα μαλακών μορίων των άκρων που υποβλήθηκαν σε IPL ακολουθούμενη από καθυστερημένη χειρουργική εκτομή, επίσης δεν κατάφερε να δείξει καμία συσχέτιση με το LRFS ή το OS.⁹⁸ Ενώ

φαίνεται λογικό ότι μια παθολογική ανταπόκριση Grade A (πλήρης εξάλειψη βιώσιμων καρκινικών κυττάρων στο δείγμα εκτομής) θα σχετιζόταν με βελτιωμένα ογκολογικά αποτελέσματα, όλες οι μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν μια συσχέτιση μεταξύ της κλίμακας EORTC–STBSG και των ογκολογικών αποτελεσμάτων. Αυτή η έλλειψη συσχέτισης θα μπορούσε να αποδοθεί στον μικρό αριθμό ασθενών που επιτυγχάνουν μια ανταπόκριση Grade A. Στη μελέτη μας, μόνο το 7% των ασθενών είχε ανταπόκριση Grade A, που συμβαδίζει με τις αντίστοιχες τιμές που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, κυμαινόμενες από 0% έως 9%.^{81,87,88} Ως αποτέλεσμα, αυτές οι μελέτες ενδέχεται να έχουν περιορισμένη ισχύ για να ανιχνεύσουν τις ενδεχόμενες βελτιώσεις στο ογκολογικό αποτέλεσμα.

Τα κριτήρια για τον ορισμό της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης μετά από προεγχειρητική θεραπεία έχουν συζητηθεί ευρέως. Στην παρούσα διατριβή, πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση (pCR) ορίστηκε ως η παρουσία $\leq 5\%$ βιώσιμων καρκινικών κυττάρων. Μια pCR επιτεύχθηκε στο 25% της αναλυθείσας ομάδας ασθενών, σε συμφωνία με τα αντίστοιχα ευρήματα της διεθνούς βιβλιογραφίας.^{77,81,87,88} Αν και η επίτευξη της pCR σχετίστηκε με βελτιωμένη LRFS και OS, αυτή η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, πιθανώς λόγω του μικρού μεγέθους της ομάδας. Επιπλέον, οι ασθενείς που πέτυχαν pCR είχαν 21% περισσότερες εκτομές R0 σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν πέτυχαν. Οι Bonvalot *et al.*⁷⁷ πραγματοποίησαν μια μεγάλη αναδρομική μελέτη που περιλάμβανε 330 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία (n = 110) ή ακτινοθεραπεία (n = 222). Οι συγγραφείς όρισαν ως pCR την παρουσία $\leq 5\%$ βιώσιμων κυττάρων ή $\geq 95\%$ νέκρωσης/ίνωσης και διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με pCR είχαν βελτιωμένα ποσοστά τοπικής υποτροπής, απομακρυσμένων μεταστάσεων, ελεύθερης νόσου επιβίωσης και συνολικής επιβίωσης στα 3 έτη.⁷⁷

Η επίδραση της νέκρωσης μετά από προεγχειρητική θεραπεία έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Salah *et al.*⁹⁹ διεξήγαγαν μια μεγάλη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 21 μελετών που περιλάμβαναν 1663 ασθενείς κυρίως με υψηλό βαθμό σάρκωμα μαλακών μορίων των άκρων. Οι συγγραφείς ανέδειξαν ότι η παρουσία $< 90\%$ νέκρωσης μετά από προεγχειρητική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης της ακτινοθεραπείας και χημειο-ακτινοθεραπείας) είναι σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για τη μείωση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης και της συνολικής

επιβίωσης.⁹⁹ Ωστόσο, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη νέκρωση είναι δυσμενής παράγοντας για τη συνολική επιβίωση. Οι Reijers *et al.*⁸⁸ και Schaefer *et al.*⁸⁷ αξιολόγησαν την παθολογοανατομική ανταπόκριση σε 107 και 100 ασθενείς με σαρκώματα μαλακών μορίων που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, αντίστοιχα, και διαπίστωσαν ότι υψηλότερα επίπεδα νέκρωσης συσχετίστηκαν με μειωμένη συνολική επιβίωση. Οι Gannon *et al.*⁷⁹ αξιολόγησαν την παθολογοανατομική ανταπόκριση 167 ασθενών με σάρκωμα μαλακών μορίων και διαπίστωσαν ότι η αυξημένη νέκρωση συσχετίστηκε με χειρότερη διάρκεια ελεύθερης υποτροπής, απομακρυσμένων μεταστάσεων και συνολικής επιβίωσης. Η μελέτη μας υποστηρίζει αυτά τα ευρήματα, επιβεβαιώνοντας περαιτέρω ότι η αυξημένη νέκρωση συνδέεται με μειωμένη συνολική επιβίωση. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στο γεγονός ότι η νέκρωση είναι ένα εγγενές αρνητικό χαρακτηριστικό του όγκου. Ένα ποσοστό της νέκρωσης στα σαρκώματα μαλακών μορίων είναι προϋπάρχουσα και διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στον προσδιορισμό του βαθμού του όγκου, με τους υψηλότερους βαθμούς να σχετίζονται με χειρότερα αποτελέσματα.^{79,82} Μέχρι σήμερα, παραμένει δύσκολο να διακριθούν η προϋπάρχουσα νέκρωση από την προκαλούμενη από τη θεραπεία νέκρωση. Επιπλέον, η νέκρωση αποτελεί μια εκτίμηση της δεδομένη στιγμής, γεγονός που καθιστά δύσκολη την ακριβή και αξιόπιστη μέτρησή της. Σε αυτή τη μελέτη δεν έγινε σύγκριση μεταξύ της νέκρωσης που προκαλείται από τη θεραπεία και της αρχικής νέκρωσης που παρατηρείται στις βιοψίες κατά τη διάγνωση, καθώς η νέκρωση στις βιοψίες θεωρείται ανακριβής εκτίμηση της νέκρωσης του συνολικού όγκου. Οι Mullen *et al.*¹⁰⁰ εύστοχα διατύπωσαν ότι απαιτείται προσοχή στη χρήση του ποσοστού νέκρωσης που προκαλείται από τη θεραπεία ως σημείο αναφοράς για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπειών σε κλινικές μελέτες.

Εκτός από το ποσοστό των βιώσιμων καρκινικών κυττάρων και τη νέκρωση, άλλα παθολογοανατομικά ευρήματα όπως η ίνωση και η υαλοειδοποίηση που παρατηρήθηκαν στα δείγματα εκτομής έχουν συσχετιστεί με ευνοϊκά αποτελέσματα. Οι Schaeffer *et al.*⁸⁷ απέδειξαν ότι το ποσοστό ίνωσης/υαλοειδοποίησης, αντί της νέκρωσης ή των βιώσιμων καρκινικών κυττάρων, λειτουργεί ως προγνωστικός παράγοντας για τη LRFS και την OS μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Αυτό το εύρημα επιβεβαιώθηκε από τους Boxberg *et al.*⁸¹ σε μια μονοκεντρική μελέτη που αξιολόγησε την παθολογοανατομική ανταπόκριση 64 ασθενών που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Επίσης, οι Reijers *et al.*⁸⁸ ανέλυσαν αναδρομικά την παθολογοανατομικά ανταπόκριση 107 ασθενών με σαρκώματα μαλακών μορίων αλλά δεν επικύρωσαν την προγνωστική αξία της ίνωσης/υαλοειδοποίησης. Στη παρούσα διατριβή, η ίνωση/υαλοειδοποίηση δεν συσχετίστηκε με το ογκολογικό αποτέλεσμα τόσο στην μονοπαραγοντική όσο και στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Τέλος, έχει υποτεθεί ότι ένας συνδυασμός βιώσιμων καρκινικών κυττάρων, ίνωσης και άλλων μεταβολών που σχετίζονται με τη θεραπεία μπορεί να έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία από οποιοδήποτε μεμονωμένο χαρακτηριστικό. Στο πλαίσιο αυτό, οι Stacchiotti *et al.*⁷⁸ πρότειναν ότι τα βιώσιμα καρκινικά κύτταρα θα πρέπει να αξιολογούνται όταν υπάρχουν τουλάχιστον 10% μεταβολές που σχετίζονται με τη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ίνωσης αλλά όχι της νέκρωσης. Κατηγοριοποίησαν τους ασθενείς ως «ασθενείς με πολύ καλή ανταπόκριση» όταν υπάρχουν $\leq 10\%$ βιώσιμα καρκινικά κύτταρα στο δείγμα, «ασθενείς με καλή ανταπόκριση» όταν υπάρχουν $>10\%$ και $\leq 50\%$ βιώσιμα καρκινικά κύτταρα στο δείγμα, και «μη ανταποκριθέντες ασθενείς» εκείνους που δεν πληρούν αυτά τα κριτήρια. Ωστόσο, όταν εφαρμόστηκε αυτό το σύστημα κατηγοριοποίησης στα δεδομένα της διατριβής, δεν βρέθηκε συσχέτιση με τα ογκολογικά αποτελέσματα.

6.10. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ – ΑΒΕΒΑΙΟΤΗΤΕΣ

Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στη μελέτη που θα πρέπει να αναφερθούν. Ο αναδρομικός σχεδιασμός μπορεί να έχει εισαγάγει σφάλματα στη συλλογή και την ερμηνεία των δεδομένων. Αν και το μέγεθος του δείγματος ήταν επαρκές για εξερευνητική ανάλυση, είναι πολύ μικρό και ετερογενές για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα, ιδίως όταν γίνεται ανάλυση με βάση τον ιστολογικό υπότυπο. Ωστόσο, δεδομένης της σπανιότητας των σαρκωμάτων, το μέγεθος του δείγματος θεωρείται ικανό για μια μονοκεντρική μελέτη. Η ανάλυση βασίστηκε σε αναλογίες κινδύνου που προήλθαν από αντίστοιχες καμπύλες επιβίωσης που εκτείνονταν σε 5 έτη για μια μικρότερη ομάδα ασθενών. Ωστόσο, η μέση παρακολούθηση ήταν 26 μήνες για τη συνολική ομάδα των ασθενών η οποία δεν πληροί τις προϋποθέσεις για να χαρακτηριστεί ως μακροχρόνια παρακολούθηση. Η μελέτη επικεντρώθηκε αποκλειστικά σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα, περιορίζοντας τη γενίκευση των ευρημάτων σε εκείνους που έλαβαν διαφορετικές θεραπείες, όπως χημειοθεραπεία ή συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία. Τέλος, η χαμηλή εμφάνιση συγκεκριμένων

συμβάντων στην ομάδα των ασθενών που μελετήθηκαν, ενώ υποδηλώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, καθιστά παράλληλα δύσκολη την αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων που σχετίζονται με αυτά τα συμβάντα.

Παρά τους περιορισμούς, η διατριβή συμβάλλει με πολύτιμα δεδομένα στη συνεχιζόμενη συζήτηση σχετικά με την προγνωστική αξία των παθολογοανατομικών ανταποκρίσεων μετά από προεγχειρητική ακτινοθεραπεία για τα σάρκωμα μαλακών μορίων. Τα ευρήματα υπογραμμίζουν την πολυπλοκότητα της χρήσης της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης ως αξιόπιστου προγνωστικού παράγοντα για τα ογκολογικά αποτελέσματα.

7. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΥ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

7.1. ΓΕΝΙΚΑ

Όπως αναφέρθηκε στην Παράγραφο 3 η ακτινοθεραπεία είναι μια τοπική θεραπεία. Η εξάρτηση του τοπικού ελέγχου με την πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση της νόσου στην ακτινοθεραπεία, έχει οδηγήσει στη μελέτη παραγόντων ενίσχυσης του αποτελέσματος της τελευταίας. Η αύξηση της χορηγούμενης δόσης και η εφαρμογή υποκλασματοποιημένων σχημάτων θεραπείας εκμεταλλευόμενοι τον μικρό λόγο α/β των σαρκωμάτων (βλ. Παράγραφο 4.2.4) η οποία οδηγεί σε μεγαλύτερη ραδιοβιολογικά ενεργό δόση αποτελούν ενδεικτικές προσπάθειες προς τη συγκεκριμένη κατεύθυνση. Περιοριστικός παράγοντας των παραπάνω προσπαθειών είναι η αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης παρενεργειών από την ακτινοθεραπεία λόγω της αύξησης της δόσης των υγιών ιστών που περιβάλλουν τον όγκο. Η χρήση χημειοευαισθητοποιών ουσιών έχει επίσης προταθεί στην περίπτωση σαρκωμάτων που παρουσιάζουν ευαισθησία στη χημειοθεραπεία.

Με την ανάπτυξη της τεχνολογίας, έχει προταθεί η χρήση νανοσωματιδίων ως παράγοντα ενίσχυσης του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος. Στο πλαίσιο αυτό στην παρούσα διατριβή έγινε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση του ρόλου των νανοσωματιδίων στη προσαύξηση του αποτελέσματος της ακτινοθεραπείας στα σαρκώματα μαλακών μορίων.

7.2. ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ

Σύμφωνα με το Διεθνές Πρότυπο ISO, νανοσωματίδια ονομάζονται τα σωματίδια που έχουν διαστάσεις από 1 nm έως 100 nm.¹⁰¹ Το συγκεκριμένο εύρος διαστάσεων παρέχει σαφή πλεονεκτήματα που σχετίζονται με τη συμπεριφορά και τις αλληλεπιδράσεις των νανοσωματιδίων με τα βιολογικά συστήματα. Σε ό,τι αφορά την ογκολογία, τα νανοσωματίδια λόγω των μοναδικών τους φυσικοχημικών ιδιοτήτων βρίσκουν εφαρμογή στη διάγνωση και τη θεραπεία ως φορείς στοχευμένης μεταφοράς των φαρμακευτικών ουσιών στα κύτταρα του όγκου και ως παράγοντες επαύξησης του αποτελέσματος της ιοντίζουσας ακτινοβολίας.^{102–108} Συγκεκριμένα, η χρήση των νανοσωματιδίων στην ακτινοθεραπεία στηρίζεται στο γεγονός ότι εναποθέτοντας νανοσωματίδια αποτελούμενα από υψηλού ατομικού αριθμού υλικά εντός των καρκινικών κυττάρων αυξάνεται η πιθανότητα αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας με την ύλη (βλ. Παράγραφο

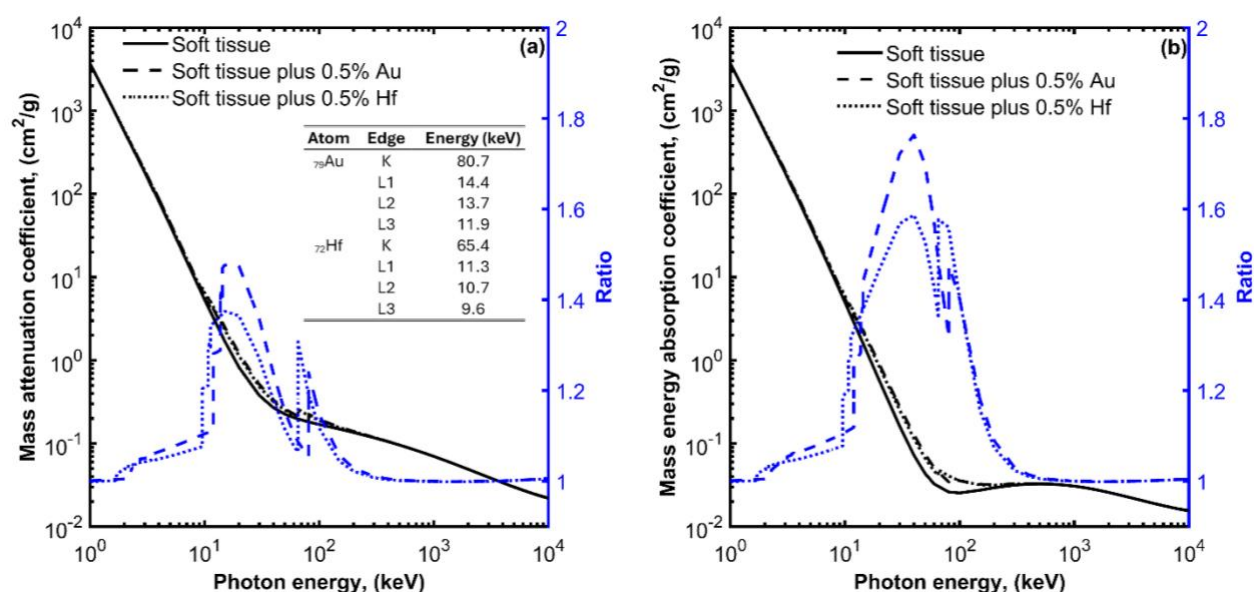
4.1), και κατ' επέκταση το πλήθος των παραγόμενων δευτερογενών φορτισμένων σωματιδίων και ελεύθερων ριζών που ελευθερώνονται εντός του κυττάρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη θανάτωση περισσότερων καρκινικών κυττάρων ανά μονάδα απορροφούμενης δόσης και κατ' επέκταση ενίσχυση του αποτελέσματος της ακτινοθεραπείας.

Στις επόμενες παραγράφους δίνονται πληροφορίες για το είδος των νανοσωματιδίων που έχουν χρησιμοποιηθεί στη βιβλιογραφία - μέχρι τη συγγραφή της διατριβής - για την ενίσχυση του αποτελέσματος της ακτινοθεραπείας στα σαρκώματα μαλακών μορίων τόσο σε προ-κλινικό όσο και σε κλινικό επίπεδο.

7.2.1. Αφνίου

Το άφνιο (Hf) είναι χημικό στοιχείο με ατομικό αριθμό 72 και καταλαμβάνει την 4^η ομάδα και 6^η περίοδο του περιοδικού πίνακα. Είναι μέταλλο και χημικά προσομοιάζει το ζirkόνιο ενώ απαντάται σε πετρώματα του τελευταίου. Έχει έντονη λάμψη και χρώμα ασημί γκρι. Ο υψηλός ατομικός αριθμός του Hf αυξάνει την πιθανότητα αλληλεπίδρασης του με την ακτινοβολία. Στο Σχήμα 6 παρουσιάζεται ο μαζικός συντελεστής εξασθένισης και ενεργειακής απορρόφησης του μαλακού ιστού και του μαλακού ιστού με περιεκτικότητα 0.5% Hf, συναρτήσει της ενέργειας των φωτονίων. Υπενθυμίζεται ότι ο μαζικός συντελεστής εξασθένισης εκφράζει την πιθανότητα αλληλεπίδρασης ανά μονάδα μάζας του υλικού ενώ ο μαζικός συντελεστής ενεργειακής απορρόφησης την πιθανότητα απορρόφησης ενέργειας της ακτινοβολίας ανά μονάδα μάζας.

Όπως μπορεί να παρατηρηθεί στο Σχήμα 6 η προσθήκη μικρής ποσότητας Hf στον μαλακό ιστό αυξάνει έως και 40% την πιθανότητα αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας στην περιοχή ενεργειών από 2 keV έως 200 keV. Αντίστοιχα η πιθανότητα απορρόφησης της ενέργειας της ακτινοβολίας αυξάνεται έως και 60% σε σχέση με την περίπτωση του ιστού χωρίς την προσθήκη Hf. Αυτό οφείλεται στην έντονη εξάρτηση της πιθανότητας αλληλεπίδρασης με φωτοηλεκτρικό φαινόμενο με τον ατομικό αριθμό (Z^3) (βλ. Παράγραφο 4.1.1.a). Όσο η ενέργεια της ακτινοβολίας αυξάνεται η πιθανότητα αλληλεπίδρασης με φωτοηλεκτρικό φαινόμενο μειώνεται με αποτέλεσμα να εξαλείφεται η επίδραση του αφνίου στη συνολική πιθανότητα αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας. Σημειώνεται ότι το μέγιστο της πιθανότητας αλληλεπίδρασης και ενεργειακής απορρόφησης παρουσιάζεται στις ενέργειες των K και L στιβάδων του Hf.

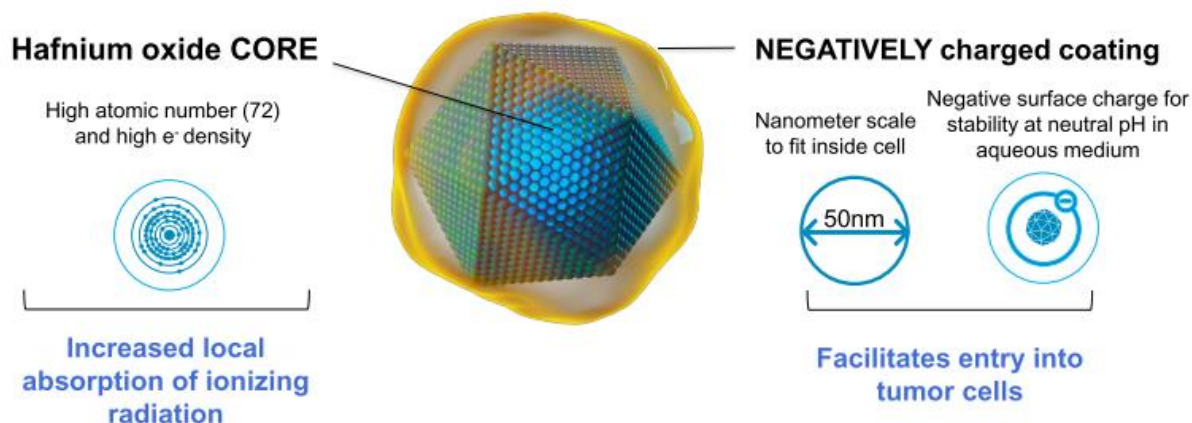


Σχήμα 6. Τιμές του μαζικού συντελεστή εξασθένισης (a) και του μαζικού συντελεστή ενεργειακής απορρόφησης (b) για μαλακό ιστό, μαλακό ιστό με 0,5% χρυσό (Au) και μαλακό ιστό με 0,5% κατά μάζα άφνιο (Hf) συναρτήσει της ενέργειας των φωτονίων. Σε κάθε διάγραμμα απεικονίζεται στον δεξιό y-άξονα ο λόγος του εκάστοτε συντελεστή για μαλακό ιστό με προσθήκη Au ή Hf προς την αντίστοιχη τιμή για μαλακό ιστό. Στο διάγραμμα 1a σημειώνονται επίσης οι τιμές ενέργειας στις οποίες εμφανίζονται οι αιχμές K και L για τον χρυσό και το άφνιο.

Το Hf παρουσιάζει καλή αντοχή στη διάβρωση, είναι εύκολα διαλυτό σε υδροφθορικό οξύ και σχηματίζει φθοριούχα σύμπλοκα. Σε υψηλές θερμοκρασίες αντιδρά με το οξυγόνο και το άζωτο σχηματίζοντας οξείδια και νιτρίδια, ενώ έχει συχνά σθένος +4 στις ενώσεις που συμμετέχει. Το οξείδιο του αφνίου (HfO_2) είναι η κυριότερη χημική ένωση του Hf η οποία χαρακτηρίζεται από χαμηλή διαλυτότητα σε ένα μεγάλο εύρος pH. Επιπλέον, το οξείδιο του Hf είναι ηλεκτρικός μονωτής έχοντας ενεργειακό εύρος μεταξύ της ζώνης αγωγιμότητας και της ζώνης σθένους περίπου 6 eV. Κατά συνέπεια τα μόρια οξειδίου του αφνίου έχουν μικρή πιθανότητα να συμμετέχουν σε φαινόμενα οξείδωσης ή μεταφοράς ηλεκτρονίων σε βιολογικά μόρια.

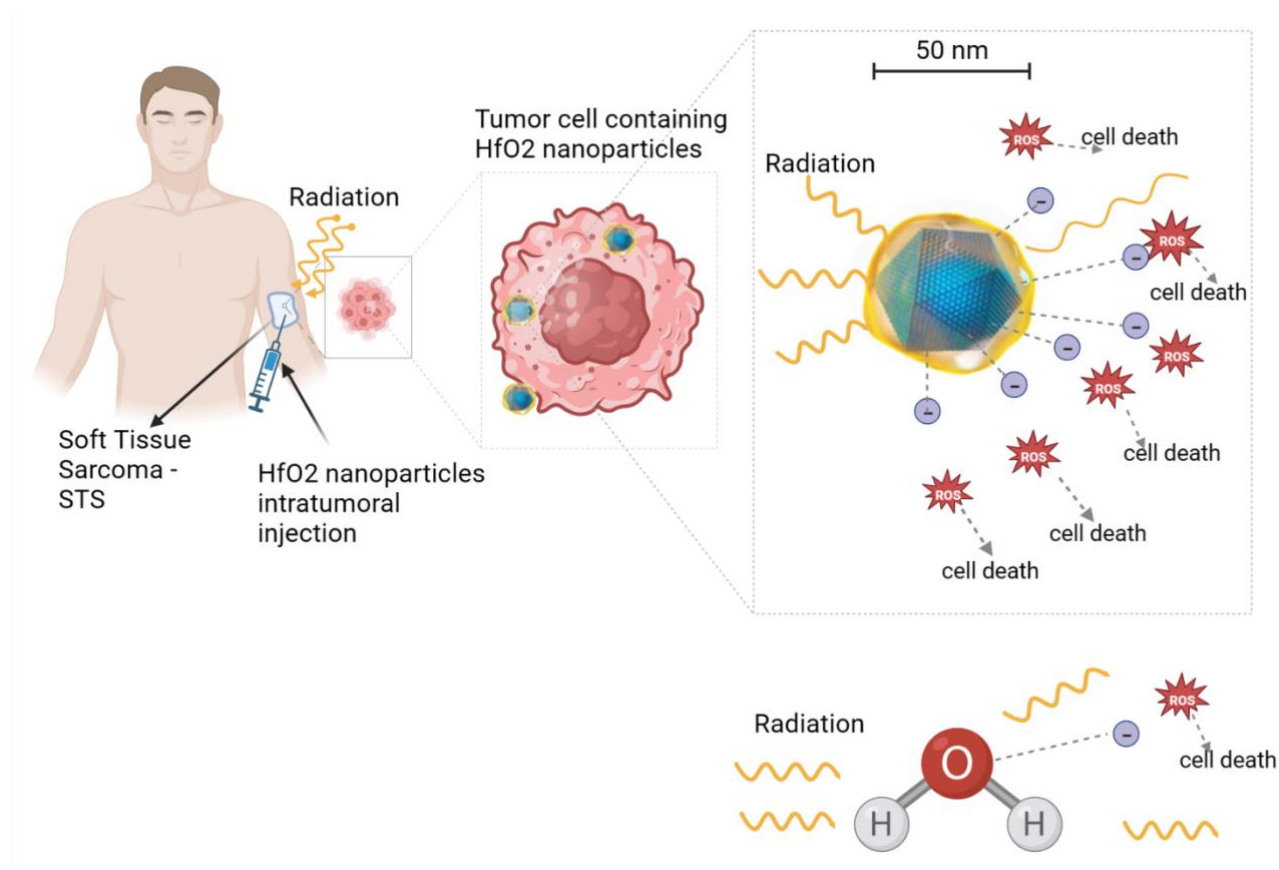
Το HfO_2 έχει χρησιμοποιηθεί για την κατασκευή νανοσωματιδίων τα οποία έχουν εφαρμοστεί ως παράγοντες ενίσχυσης του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος σε σαρκώματα μαλακών μορίων. Εμπορικά διατίθεται με το όνομα NBTXR3 (Nanobiotix SA, Παρίσι, Γαλλία) (Σχήμα 7). Τα νανοσωματίδια NBTXR3 είναι σφαιρικού σχήματος με μια διάμετρο ίση με 50 nm, φέρουν εξωτερική επικάλυψη αρνητικά φορτισμένη σε ουδέτερο pH για καλύτερη σταθερότητα σε υδάτινα διαλύματα. Τα συγκεκριμένα φυσικά

χαρακτηριστικά διευκολύνουν τη διέλευση των νανοσωματιδίων από την κυτταρική μεμβράνη και την εναπόθεση τους στα κύτταρα. Επιπλέον τα νανοσωματίδια NBTXR3 παρουσιάζουν μικρή διαρροή από τα κύτταρα στα οποία έχουν απορροφηθεί καθώς και μικρή τοξικότητα.



Σχήμα 7. Αναπαράσταση του νανοσωματιδίου οξειδίου του αφνίου (HfO_2) NBTXR3. Σημειώνονται τα βασικά χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου νανοσωματιδίου. Πηγή: <https://nanobiotix.com/>

Τα νανοσωματίδια NBTXR3 έχουν κατασκευαστεί για έγχυση στα κύτταρα του όγκου δια βελόνης (Σχήμα 8). Μελέτες με νανοσωματίδια NBTXR3 έχουν δείξει ότι η παρουσία των συγκεκριμένων νανοσωματιδίων στα κύτταρα του όγκου αυξάνει το πλήθος των δευτερογενών φορτισμένων σωματιδίων και ελεύθερων ριζών (ROS) που παράγονται κατά την ακτινοβολήση του όγκου (Σχήμα 8).¹⁰⁹ Η αύξηση των αντιδραστικών μορίων, οδηγεί σε ενίσχυση των θανατηφόρων βλαβών του DNA των καρκινικών κυττάρων, όπου έχουν απορροφηθεί τα νανοσωματίδια, οδηγώντας σε περισσότερους κυτταρικούς θανάτους.



Σχήμα 8. Αναπαράσταση της χρήσης νανοσωματιδίων του οξειδίου του αφνίου (HfO₂) NBTXR3 ως παράγοντας ενίσχυσης του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος σε σαρκώματα μαλακών μορίων. Αναπαρίστανται η έγχυση δια βελόνης του NBTXR3 εντός του όγκου και η ενίσχυση της παραγωγής δευτερογενών φορτισμένων σωματιδίων και ελεύθερων ριζών του οξυγόνου (ROS) μετά από ακτινοβολήση.

7.2.2. Χρυσού

Ο χρυσός (Au) έχει ατομικό αριθμό 79 και καταλαμβάνει την 11^η περίοδο και 6^η ομάδα του περιοδικού πίνακα. Σε κανονικές περιβαλλοντικές συνθήκες είναι πυκνό, μαλακό, αστραφτερό, ελατό και όλκιμο ελαφρά κοκκινωπό κίτρινο στερεό μέταλλο. Χημικά ο χρυσός είναι ένα από τα λιγότερο δραστικά χημικά στοιχεία. Ο υψηλός ατομικός αριθμός του αυξάνει την πιθανότητα αλληλεπίδρασής του με την ακτινοβολία. Στο Σχήμα 6 παρουσιάζεται ο μαζικός συντελεστής εξασθένισης και ενεργειακής απορρόφησης του μαλακού ιστού και του μαλακού ιστού με περιεκτικότητα 0.5% Au, συναρτήσει της ενέργειας των φωτονίων. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί η προσθήκη μικρής ποσότητας Au στον μαλακό ιστό αυξάνει έως και περίπου 50% την πιθανότητα αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας στην περιοχή ενεργειών από 2 keV έως 200 keV. Αντίστοιχα, η πιθανότητα απορρόφησης της ενέργειας της ακτινοβολίας αυξάνεται έως

και 80% σε σχέση με την περίπτωση του ιστού χωρίς την προσθήκη Au. Κατά αναλογία με το Hf, η αύξηση της πιθανότητας αλληλεπίδρασης και της ενεργειακής απορρόφησης οφείλεται στην έντονη εξάρτηση του φωτοηλεκτρικού φαινομένου από τον ατομικό αριθμό (Z^3) των στοιχείων της ύλης (βλ. Παράγραφο 4.1.1.a).

Ο Au έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα για την κατασκευή νανοσωματιδίων τα οποία βρίσκουν εφαρμογή στον τομέα της ογκολογίας λόγω των πλεονεκτημάτων που παρουσιάζουν. Ενδεικτικά αναφέρονται: η υψηλή βιοσυμβατότητα, η ικανότητά τους να διεισδύουν αποτελεσματικά στους όγκους και ο χαμηλός ρυθμός απόρριψής τους. Τα νανοσωματίδια Au με επικάλυψη πολυαιθυλενογλυκόλης (polyethylene glycol – PEG) χορηγούνται ενδοφλεβίως και λόγω της αυξημένης παραμονής τους στην αιματική κυκλοφορία συσσωρεύονται στα καρκινικά κύτταρα. Αυτή τους η ιδιότητα βρίσκει εφαρμογή στην χημειοθεραπεία όπου χρησιμοποιούνται ως στοχευμένοι μεταφορείς κυτταροστατικών ουσιών, αλλά και στην ακτινοθεραπεία ως παράγοντες ενίσχυσης του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος.^{102,104,106,110–112}

7.2.3. Κβαντικές κουκκίδες

Οι κβαντικές κουκκίδες είναι νανοσωματίδια κατασκευασμένα από ημιαγώγιμα υλικά όπως το φθοριούχο ασβέστιο (CaF), το φθοριούχο λανθάνιο (LaF), τον θειούχο ψευδάργυρο (ZnS) και το οξείδιο του ψευδαργύρου (ZnO). Η χρήση τους ως παράγοντες ενίσχυσης του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος αφορά κυρίως επιφανειακούς όγκους λόγω της σχετικά χαμηλής ενέργειας ακτινοβολίας που απαιτείται για την αύξηση της πιθανότητας αλληλεπίδρασης.^{102,111,112}

7.2.4. Άλλων χημικών στοιχείων

- Γαδολίνιου: Το γαδολίνιο (Gd) έχει ατομικό αριθμό 64, είναι μέταλλο και ανήκει στην ομάδα των σπάνιων γαιών ή λανθανιδών. Η κύρια χρήση του στην ιατρική είναι ως συστατικό για την κατασκευή σκιαγραφικών ουσιών στην απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού. Στο πλαίσιο των εφαρμογών THERANOSTICS (συνδυασμός διάγνωσης και θεραπείας) το Gd χρησιμοποιείται στην κατασκευή νανοσωματιδίων προσφέροντας ταυτόχρονη απεικόνιση του όγκου και ενίσχυση του θεραπευτικού αποτελέσματος της ακτινοθεραπείας.
- Αργύρου: Ο άργυρος (Ag) έχει ατομικό αριθμό 47, είναι μαλακό λευκωπό μέταλλο με έντονη μεταλλική λάμψη. Καταλαμβάνει την 5^η περίοδο και 11^η ομάδα του

περιοδικού πίνακα. Χρησιμοποιείται στην κατασκευή νανοσωματιδίων ως εναλλακτικό του Au λόγω του χαμηλότερου κόστους του.

- **Λευκόχρυσος:** Ο λευκόχρυσος ή πλατίνα (Pt) έχει ατομικό αριθμό 78, είναι ένα σπάνιο, βαρύ, πολύ δύστηκτο, αργυρόλευκο, ελατό και όλκιμο μέταλλο με ισχυρή μεταλλική λάμψη. Καταλαμβάνει την 6^η περίοδο και 10^η ομάδα του περιοδικού πίνακα. Νανοσωματίδια λευκόχρυσου έχουν χρησιμοποιηθεί, ως εναλλακτικά του χρυσού, στην ακτινοθεραπεία ως παράγοντες προσαύξησης του θεραπευτικού αποτελέσματος κυρίως λόγω του ιδιαίτερα υψηλού ατομικού τους αριθμού.
- **Άνθρακα:** Ο άνθρακας (C) έχει ατομικό αριθμό 6, είναι αμέταλλο τετρασθενές στοιχείο και καταλαμβάνει την 2^η περίοδο και 14^η ομάδα του περιοδικού πίνακα. Δημιουργεί πλήθος ενώσεων σχηματίζοντας επί το πλείστον ομοιοπολικές ενώσεις. Ο άνθρακας είναι το 15^ο σε αφθονία χημικό στοιχείο (κατά μάζα) στο φλοιό της Γης και το 4^ο (κατά μάζα) πιο άφθονο χημικό στοιχείο στο σύμπαν, μετά από το υδρογόνο, το ήλιο και το οξυγόνο. Τα νανοσωματίδια άνθρακα έχουν χρησιμοποιηθεί υπό τη μορφή νανοσωλήνων κυρίως για την επιλεκτική μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών στα καρκινικά κύτταρα.

7.3. ΝΑΝΟΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΚΑΙ ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Αναζητήθηκαν στην ηλεκτρονική βάση PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) εργασίες που δημοσιεύουν αποτελέσματα που αφορούν τη χρήση νανοσωματιδίων ως παράγοντες ενίσχυσης της ακτινοθεραπείας σε σαρκώματα μαλακών μορίων. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν: “soft tissue sarcoma” και “nanoparticles”, και “radiotherapy” ή “radiation therapy”. Βρέθηκαν συνολικά έξι εργασίες.^{109,110,113–116} Οι δυο εξ’ αυτών [109,110] παρουσιάζουν αποτελέσματα προκλινικών μελετών σε κυτταρικές σειρές και πειραματόζωα ενώ οι υπόλοιπες τέσσερις [113–116] αφορούν την παρουσίαση αποτελεσμάτων από μια μελέτη φάσης 1 και από μια μελέτη φάσης 2/3. Στον Πίνακα 14 συνοψίζονται τα κύρια ευρήματα των τεσσάρων μελετών που αναλύθηκαν.

Πίνακας 14. Περίληψη των δημοσιευμένων προ-κλινικών και κλινικών μελετών σχετικά με τη χρήση νανοσωματιδίων ως παράγοντες ενίσχυσης της ακτινοθεραπείας στα σαρκώματα μαλακών μορίων

Τύπος μελέτης [Αναφορά]	Νανοσωματίδια / Σχεδιασμός μελέτης	Κύρια ευρήματα
Προ-κλινική μελέτη [110]	Νανοσωματίδια χρυσού 12 nm με επικάλυψη polyethylene glycol (P-GNPs). Πειράματα In-vitro/in-vivo Ακτινοβόληση κυτταρικών σειρών ινοσαρκώματος HT1080 και οστεοσαρκώματος U2OS με χαμηλής ενέργειας ακτίνες-x	Ακτινοθεραπεία + P-GNPs οδήγησαν σε : - Αύξηση κατά 1,6 φορές της πυκνότητας των διπλών βλαβών της έλικας του DNA των κυττάρων σε σχέση με μόνο ακτινοθεραπεία. - Μείωση της επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων - Ο λόγος ενίσχυσης της δόσης βρέθηκε ίσος με 1,16 και 1,08 για τις σειρές HT1080 και U2OS, αντίστοιχα. Τα πειραματόζωα που ακτινοβολήθηκαν μετά από χορήγηση P-GNPs παρουσίασαν σημαντική μείωση του όγκου του σαρκώματος, ενώ το ένα τρίτο αυτών επιβίωσε για μεγάλο χρονικό διάστημα. Κανένα πειραματόζωο δεν επιβίωσε για μεγάλο χρονικό διάστημα στην ομάδα με μόνο ακτινοθεραπεία.
Προ-κλινική μελέτη [109]	Νανοσωματίδια NBTXR3 50 nm HfO ₂ . Πειράματα in-vitro στα οποία ακτινοβολήθηκαν κυτταρικές σειρές HT1080 ινοσαρκώματος και A673 σαρκώματος Ewing με υψηλής ενέργειας δέσμες φωτονίων. Επίσης εκτελέστηκαν και in-vivo πειράματα με όγκους HT1080.	Παραμονή νανοσωματιδίων στα κύτταρα του όγκου και μικρή ή καθόλου διαρροή στον περιβάλλοντα χώρο. Αξιοσημείωτη μείωση των καρκινικών κυττάρων στις κυτταρικές σειρές που ακτινοβολήθηκαν μετά από έγχυση NBTXR3. Ο παράγοντας ενίσχυσης της δόσης βρέθηκε ίσος με 1,4 και 1,8 για δέσμες φωτονίων 6 MV και Co-60, αντίστοιχα. Παράταση έως και 2 φορές του χρόνου διπλασιασμού που συνεπάγεται την αναστολή της αύξησης του όγκου του σαρκώματος κατά 82% για την ομάδα ακτινοθεραπεία + NBTXR3, συγκριτικά με 72% για την ομάδα που έλαβε μόνο ακτινοθεραπεία. Αύξηση της διάρκειας επιβίωσης σε 31 ημέρες για την ομάδα ακτινοθεραπεία + NBTXR3 σε σχέση με 25 ημέρες για την ομάδα που έλαβε μόνο ακτινοθεραπεία
Κλινική μελέτη φάσης 1 [113]	Νανοσωματίδια NBTXR3 50 nm HfO ₂ . Προεγχειρητική ακτινοθεραπεία (50 Gy σε 25 συνεδρίες) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων του κορμού και των άκρων Αριθμός ασθενών: 22	Η εφάπαξ έγχυση στον όγκο δια βελόνης διαλύματος NBTXR3, όγκου ίσου με 10% του όγκου του σαρκώματος ήταν ανεκτή από τους ασθενείς με ελεγχόμενη τοξικότητα. Το NBTXR3 παρέμεινε σταθερό εντός του σαρκώματος και δεν διέρρευσε στον περιβάλλοντα χώρο ή την αιματική κυκλοφορία. Η ακτινοθεραπεία + NBTXR3 οδήγησε σε μείωση της μέγιστης διαμέτρου του σαρκώματος κατά 29% και του όγκου κατά 40% (μέσες τιμές)

Συνέχεια

Τύπος μελέτης [Αναφορά]	Νανοσωματίδια / Σχεδιασμός μελέτης	Κύρια ευρήματα
Κλινική μελέτη φάσης 2/3 [114–116]	Νανοσωματίδια NBTXR3 50 nm HfO ₂ . Προεγχειρητική ακτινοθεραπεία (50 Gy σε 25 συνεδρίες) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων του κορμού και των άκρων Αριθμός ασθενών: 176	Στην ομάδα των ασθενών που έλαβε ακτινοθεραπεία + NBTXR3 επετεύχθη πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση σε ποσοστό 19% σε σχέση με 9% στην ομάδα που έλαβε μόνο ακτινοθεραπεία ($p = 0,047$). Μεγαλύτερο ποσοστό R0 εκτομών στην ομάδα ακτινοθεραπεία + NBTXR3 (81%) σε σχέση με 66% στην ομάδα που έλαβε μόνο ακτινοθεραπεία ($p = 0,030$) Η συχνότητα τοπικής υποτροπής στα 2 έτη ήταν 12,0% και 7,1% στις ομάδες ασθενών ακτινοθεραπεία + NBTXR3 και μόνο ακτινοθεραπεία, αντίστοιχα. Η συχνότητα απομακρυσμένης υποτροπής στα 2 έτη ήταν 33,3% και 26,2% στις ομάδες ασθενών ακτινοθεραπεία + NBTXR3 και μόνο ακτινοθεραπεία, αντίστοιχα.

7.3.1. Προ-κλινικές μελέτες

Από τις δυο εργασίες που αφορούν προ-κλινικές εφαρμογές νανοσωματιδίων στα σαρκώματα, στη μια οι ερευνητές χρησιμοποίησαν νανοσωματίδια Au, ¹¹⁰ ενώ στη δεύτερη HfO₂.¹⁰⁹ Συγκεκριμένα οι Joh και συνεργάτες¹¹⁰ ερεύνησαν τη χρήση νανοσωματιδίων Au ως παράγοντες ενίσχυσης του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος στην ακτινοβολήση κυτταρικών σειρών ινοσαρκώματος HT1080 και οστεοσαρκώματος U2OS. Τα νανοσωματίδια Au που χρησιμοποιήθηκαν είχαν διάμετρο 12 nm αποτελούμενα από έναν κολλοειδή πυρήνα επικαλυμμένο με πολυαιθυλενογλυκόλη (polyethylene glycol - PEG), για την αύξηση του χρόνου παραμονής στην κυκλοφορία και της συγκέντρωσής τους στα καρκινικά κύτταρα. Η συγκεκριμένη εργασία αφορούσε in-vitro και in-vivo πειράματα. Όλες οι ακτινοβολήσεις έγιναν χρησιμοποιώντας την πλατφόρμα ακτινοβολήσης: Small Animal Radiation Research Platform (SARRP) (Gulmay Medical, Inc, Camberley, UK), η οποία εκπέμπει χαμηλής ενέργειας ακτίνες-X. Στα πειράματα in-vitro τα καρκινικά κύτταρα, εκτέθηκαν σε διάλυμα που περιείχε νανοσωματίδια Au με PEG και στη συνέχεια ακτινοβολήθηκαν σε διαφορετικά επίπεδα δόσεων από 0 έως 6 Gy. Η επίδραση των νανοσωματιδίων ποσοτικοποιήθηκε συγκρίνοντας το πλήθος των διπλών βλαβών στην έλικα του DNA (double strand breaks - DSBs) των κυττάρων σε σχέση με τον αντίστοιχο πλήθος βλαβών στα κύτταρα που εκτέθηκαν μόνο σε ακτινοθεραπεία. Στα πειράματα in-vivo, τα νανοσωματίδια

χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως σε πειραματόζωα στα οποία είχε προηγουμένως τοποθετηθεί όγκος αποτελούμενος από κύτταρα ινοσαρκώματος HT1080. Στα πειραματόζωα ελήφθησαν εικόνες αξονικής τομογραφίας πριν και σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα μετά τη χορήγηση των νανοσωματιδίων Au. Στα πειραματόζωα χορηγήθηκε ακτινοθεραπεία με δόση 20 Gy στον όγκο και η επίδραση των νανοσωματιδίων στην αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας ποσοτικοποιήθηκε μετρώντας τις διαστάσεις και τον όγκο του σαρκώματος μετά τη θεραπεία με διαδοχικές αξονικές τομογραφίες.

Η χρήση νανοσωματιδίων Au και ακτινοθεραπείας βρέθηκε ότι ενισχύει την αποτελεσματικότητα της τελευταίας κατά περίπου 1,6 φορές σε ότι αφορά την πυκνότητα των DSBs και για τις δύο κυτταρικές σειρές. Επιπλέον, τα κύτταρα τα οποία είχαν εκτεθεί σε νανοσωματίδια Au βρέθηκε ότι είχαν μειωμένη επιβίωση, με τη δόση που απαιτείται για να επιβιώσει το 10% αυτών να είναι μικρότερη κατά 1,16 και 1,07 φορές για τα κύτταρα HT1080 και τα U2OS, αντίστοιχα, σε σχέση με τα κύτταρα που είχαν ακτινοβοληθεί και δεν περιείχαν νανοσωματίδια. Στα πειραματόζωα με όγκο ινοσαρκώματος, βρέθηκε ότι τα νανοσωματίδια καθηλώθηκαν στα κύτταρα του όγκου. Η χορήγηση νανοσωματιδίων πριν την ακτινοθεραπεία οδήγησε στη σημαντική μείωση του όγκου και στη συνολική επιβίωση των πειραματόζωων. Επιπλέον, το ένα τρίτο των πειραματόζωων στα οποία χορηγήθηκαν νανοσωματίδια χρυσού και ακτινοθεραπεία επιβίωσε για μεγάλο χρονικό διάστημα. Κανένα πειραματόζωο δεν κατάφερε να επιβιώσει για μεγάλο χρονικό διάστημα στην ομάδα που χρησιμοποιήθηκε μόνο ακτινοθεραπεία.

Οι Maggiorella και συνεργάτες¹⁰⁹, ερεύνησαν τη χρήση νανοσωματιδίων NBTXR3 για τη θεραπεία μεσεγχυματικών όγκων και όγκων του επιθηλίου. Χρησιμοποιήθηκαν κυτταρικές σειρές ινοσαρκώματος HT1080 και σαρκώματος Ewing A673. Η μελέτη αφορούσε τόσο in-vitro όσο και in-vivo πειράματα χρησιμοποιώντας δέσμες φωτονίων οι οποίες παράχθηκαν από πηγές βραχυθεραπείας Ιριδίου (Ir-192) υψηλού ρυθμού δόσης (μέση ενέργεια φωτονίων = 380 keV), πηγές κοβαλτίου (Co-60) (μέση ενέργεια φωτονίων = 1250 keV) και γραμμικούς επιταχυντές ακτίνων x ενέργειας 6 MV. Στα πειράματα in-vivo τα νανοσωματίδια χορηγήθηκαν με έγχυση στον όγκο δια βελόνης.

Οι ερευνητές αναφέρουν αξιοσημείωτη ενίσχυση του αποτελέσματος της ακτινοθεραπείας στις κυτταρικές σειρές ινοσαρκώματος HT1080 τα οποία περιείχαν νανοσωματίδια NBTXR3 και μείωση του ποσοστού των καρκινικών κυττάρων που

επιβίωσαν και για τις δύο υψηλής ενέργειας δέσμες φωτονίων. Η μέση τιμή του παράγοντα επαύξησης δόσης (Dose enhancement factor - DEF = dose with nanoparticles / dose without nanoparticles) βρέθηκε ίση με 1,8 και 1,4 για τις ακτίνες-γ του Co-60 και τις ακτίνες-x 6 MV, αντίστοιχα. Τα νανοσωματίδια NBTXR3 παρουσίασαν υψηλή συγκέντρωση στα κύτταρα του όγκου χωρίς διαρροή στον περιβάλλοντα χώρο. Ο συνδυασμός NBTXR3 και ακτινοθεραπείας οδήγησε σε ενίσχυση του αποτελέσματος της τελευταίας για όγκους ινοσαρκώματος HT1080, παρουσιάζοντας έναν DEF μεγαλύτερο από 1,5 για δόσεις 4 και 8 Gy. Ο συνδυασμός NBTXR3 και ακτινοθεραπείας στα σαρκώματα Ewing οδήγησε στην αύξηση του χρόνου τοπικού ελέγχου της νόσου σε σχέση με τον αντίστοιχο χρόνο στην ομάδα πειραματόζων στα οποία χορηγήθηκε μόνο ακτινοθεραπεία. Επιπλέον, οι ερευνητές αναφέρουν παράταση έως και 2 φορές του χρόνου διπλασιασμού του όγκου που συνεπάγεται την αναστολή αύξησης του όγκου του σαρκώματος κατά 82% όταν συνδυάστηκαν NBTXR3 και ακτινοθεραπεία με δόση 15 Gy, σε σχέση με 72% όταν χορηγήθηκε η ίδια δόση χωρίς NBTXR3. Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier ανέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p = 0,04$) στη διάμεση επιβίωση των πειραματόζων: 31 ημέρες για την ομάδα NBTXR3 και ακτινοθεραπεία με δόση 15 Gy σε σχέση με 25 ημέρες μόνο ακτινοθεραπεία με ίδια δόση.

7.3.2. Κλινικές μελέτες

Δύο κλινικές μελέτες διερεύννησαν το όφελος από την προσθήκη νανοσωματιδίων NBTXR3 στην προεγχειρητική ακτινοθεραπεία τοπικά προχωρημένων σαρκωμάτων μαλακών μορίων.^{113–116} Η πρώτη εργασία,¹¹³ ήταν μια πιλοτική μελέτη φάσης 1 με κωδικό εγγραφής NCT01433068 στην βάση clinicaltrials (www.clinicaltrials.gov). Ήταν η πρώτη μελέτη χρήσης νανοσωματιδίων σε άνθρωπο. Πραγματοποιήθηκε σε δύο γαλλικά ινστιτούτα: το Institut Bergonie και το Institut Gustave Roussy από το 2011 έως το 2014 και συμμετείχαν 22 ασθενείς. Στόχος της μελέτης ήταν να καθοριστεί η δόση διαλύματος NBTXR3 και να ελεγχθεί το προφίλ ασφάλειας της χρήσης NBTXR3 σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία για τη θεραπεία τοπικά προχωρημένου σαρκώματος μαλακών μορίων.

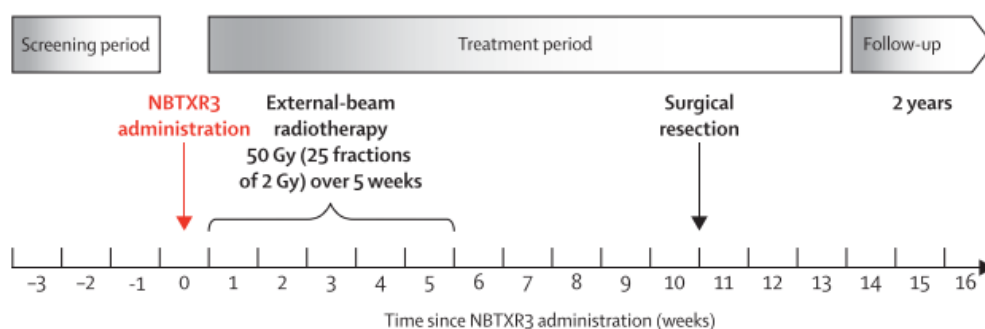
Τα κύρια ευρήματα της μελέτης ήταν ότι η εφάπαξ χορήγηση δια βελόνης στον όγκο διαλύματος NBTXR3 όγκου ίσου με το 10% του όγκου του σαρκώματος ήταν ανεκτή από τους ασθενείς, τα νανοσωματίδια δεν διέρρευσαν στον περιβάλλοντα υγιή ιστό και δεν

εισήλθαν στο κυκλοφορικό σύστημα. Η συγκέντρωση του διαλύματος NBTXR3 σε νανοσωματίδια HfO_2 ήταν 53,3 g/L. Ενθαρρυντική ήταν επίσης η αντικαρκινική δράση του συνδυασμού NBTXR3 και ακτινοθεραπείας με τους συγγραφείς να ανακοινώνουν μια μείωση της μέγιστης διαμέτρου και του όγκου των σαρκωμάτων κατά 29% και 40%, αντίστοιχα (διάμεσες τιμές).

Η δεύτερη ήταν μια κλινική δοκιμή φάσης 2/3 με κωδικό εγγραφής NCT02379845 στην βάση clinicaltrials (www.clinicaltrials.gov). Πρόκειται για μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη που περιλάμβανε 42 διεθνή ινστιτούτα και συμμετείχαν συνολικά 180 ασθενείς από το 2015 έως το 2017.^{114–116} Στις επόμενες παραγράφους περιγράφονται αναλυτικά το πρωτόκολλο χρήσης NBTXR3 και ακτινοθεραπείας καθώς και τα κύρια ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης.

7.3.2.α. Πρωτόκολλο NBTXR3 και προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας

Το πρωτόκολλο θεραπείας που ακολουθήθηκε παρουσιάζεται στο Σχήμα 9. Η μελέτη περιλάμβανε συνολικά 180 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων στον κορμό και τα άκρα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με αναλογία 1:1. Τέσσερις ασθενείς απομακρύνθηκαν με αποτέλεσμα ο αριθμός των ασθενών που συμπεριελήφθησαν στην μελέτη ήταν 176, εκ των οποίων οι 87 άνηκαν στην ομάδα με τους ασθενείς που έλαβαν NBTXR3 και ακτινοθεραπεία (ομάδα NBTXR3) και οι 89 στην ομάδα ασθενών που έλαβαν μόνο ακτινοθεραπεία (ομάδα ελέγχου).



Σχήμα 9. Αναπαράσταση του πρωτοκόλλου της μελέτης φάσης 2/3 NCT02379845 διερεύνησης της επίδρασης νανοσωματιδίων HfO_2 NBTXR3 στη θεραπεία τοπικά προχωρημένων σαρκωμάτων μαλακών μορίων. Πηγή: Bonvalot *et al.*¹¹⁵

Στους ασθενείς της ομάδας NBTXR3, χορηγήθηκαν δια βελόνης και υπό απεικονιστική καθοδήγηση νανοσωματίδια NBTXR3 σε μια συνεδρία. Ο όγκος του διαλύματος NBTXR3 ισούταν με το 10% του αρχικού όγκου του σαρκώματος. Ο αρχικός όγκος του σαρκώματος υπολογίστηκε ως το γινόμενο των τριών μεγαλύτερων διαστάσεων του (μήκος × πλάτος × βάθος), αξιολογημένο στις εικόνες μαγνητικής τομογραφίας του ασθενούς οι οποίες είχαν ληφθεί έως 1 εβδομάδα πριν από τη θεραπεία. Ασθενείς με σάρκωμα μεγαλύτερο από 3000cm³ δεν συμπεριελήφθησαν καθώς θεωρήθηκε αδύνατη η χορήγηση 300cm³ NBTXR3. Τα σημεία εισόδου της βελόνης σημειώθηκαν ώστε να αφαιρεθούν κατά τη χειρουργική εξαίρεση του όγκου.

Και οι δύο ομάδες, NBTXR3 και ελέγχου, έλαβαν 3DCRT ή IMRT, κατ' επιλογήν του ακτινοθεραπευτή του κάθε τμήματος. Η συνολική δόση ακτινοθεραπείας ήταν 50 Gy, σε 25 συνεδρίες των 2 Gy για 5 εβδομάδες. Στους ασθενείς της ομάδας NBTXR3 χορηγήθηκαν στεροειδή για τη μείωση του κινδύνου άμεσης ανοσολογική αντίδρασης. Στην ομάδα NBTXR3, η ακτινοθεραπεία ξεκίνησε εντός 1-5 ημερών μετά τη χορήγηση NBTXR3, ενώ στην ομάδα ελέγχου η ακτινοθεραπεία ξεκίνησε εντός 7 ημερών μετά την τυχαιοποίηση. Μετά την ολοκλήρωση της ακτινοθεραπείας, όλοι οι ασθενείς χειρουργήθηκαν με ευρεία εκτομή σύμφωνα με το πρωτόκολλο προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (βλ. Παράγραφο 3.2.1). Τα σημεία εισόδου και οι οδοί χορήγησης του NBTXR3 αφαιρέθηκαν κατά την χειρουργική εξαίρεση του όγκου.

Η παθολογοανατομική ανάλυση των εξαιρεθέντων όγκων ακολούθησε τις συστάσεις της EORTC για το σάρκωμα μαλακών μορίων (βλ. Παράγραφο 5.1). Η παθολογοανατομική ανταπόκριση αξιολογήθηκε από ένα κεντρική ομάδα αποτελούμενη από τέσσερις παθολογοανατόμους που είναι συγγραφείς των οδηγιών της EORTC.⁷² Η παρακολούθηση των ασθενών περιελάμβανε κλινική ή/και εργαστηριακή αξιολόγηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη χορήγηση του NBTXR3, κατά τη διάρκεια χορήγησης της ακτινοθεραπείας, προ-εγχειρητικά και μετεγχειρητικά για χρονικό διάστημα 2 ετών.

7.3.2.b. Παθολογοανατομική ανταπόκριση

Αναλυτική παθολογοανατομική μελέτη επετεύχθη σε 73 ασθενείς της ομάδας NBTXR3 και σε 81 ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Στο σύνολο των ασθενών της μελέτης βρέθηκε ότι το ποσοστό αυτών που πέτυχαν πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση (<5% βιώσιμα καρκινικά κύτταρα) ήταν 16% (14 από 87) στην ομάδα NBTXR3 σε σύγκριση με 8% (7 από 89) στην ομάδα ελέγχου μόνο με ακτινοθεραπεία ($p = 0,044$) (Πίνακας 15). Επιπλέον, για τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν για παθολογοανατομική ανταπόκριση, η ομάδα NBTXR3 έδειξε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με πλήρη ανταπόκριση 19% (14 ασθενείς από 73) σε σύγκριση με την ομάδα μόνο με ακτινοθεραπεία όπου η πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση ήταν 9% (7 ασθενείς από 81) ($p = 0,047$).

Μεταανάλυση της πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης, χρησιμοποιώντας ένα κατώφλι 0% βιώσιμων καρκινικών κυττάρων και αξιολογώντας την ανταπόκριση με βάση το ποσοστό νέκρωσης ή ίνωσης του όγκου όπως περιγράφεται από τους Schaefer και συνεργάτες,⁸⁷ έδωσε παρόμοια αποτελέσματα με την κύρια ανάλυση. Σε μία διερεύνηση του ποσοστού των ασθενών που παρουσίασε πλήρη παθολογοανατομική ανταπόκριση, κατηγοριοποιημένη ανά βαθμό κακοήθειας (tumor grade), παρατηρήθηκε ότι η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών με όγκους βαθμού 2 και 3 σε σύγκριση με αυτούς με όγκους βαθμού 1.

Πίνακας 15. Συγκεντρωτικά αποτελέσματα της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης της μελέτης φάσης 2/3 χρήσης νανοσωματιδίων NBTXR3 στη θεραπεία τοπικά προχωρημένων σαρκωμάτων μαλακών μορίων.

Κριτήριο	NPTXR3 + Ακτ/πεία (n = 87)	Μόνο Ακτ/πεία (n=89)	P value
Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση (<5% βιώσιμα καρκινικά κύτταρα), n(%)	14 (16%)	7 (8%)	0.044
Νέκρωση όγκου ή ίνωση (%)	-	-	0.014
Μέση τιμή (τυπική απόκλιση)	29 (31%)	19 (24%)	
Διάμεση τιμή; εύρος	20; 0-95	10; 0-95	
Ανταπόκριση με βάση τα κριτήρια RECIST 1.1	6 (7%)	9 (10%)	0.86
Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση κατηγοριοποιημένα ανά βαθμό κακοήθειας (grade)*			
Grade 1	1/76 (1%)	3/77 (4%)	-
Grade 2	6/76 (8%)	2/77 (3%)	-
Grade 3	7/76 (9%)	1/77 (1%)	-
Πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση (0% βιώσιμα κύτταρα)	12 (14%)	7 (8%)	-

*υπολογισμοί αφορούν ασθενείς στους οποίους ήταν εφικτή η μέτρηση της παθολογοανατομικής ανταπόκρισης και ο ιστολογικός βαθμός του σαρκώματος (n = 76 στην ομάδα NBTXR3 και n = 77 στην ομάδα μόνο ακτινοθεραπείας)

7.3.2.c. Ανταπόκριση με βάση τα κριτήρια RECIST

Δεν παρατηρήθηκε σημαντική απόκλιση στο ποσοστό των ασθενών στους οποίους επετεύχθη αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου, σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST 1.1, μεταξύ των δύο ομάδων θεραπείας (Πίνακας 15). Στην ομάδα NBTXR3, το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 7% (6 από 87), ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 10% (9 από 89) (p = 0,863).

7.3.2.d. Επίδραση στα χειρουργικά όρια

Στην αξιολόγηση των ορίων της χειρουργικής εκτομής μετά την ακτινοθεραπεία βρέθηκε ότι στο σύνολο των ασθενών της μελέτης μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην

ομάδα NBTXR3 πέτυχε R0 εκτομή σε σύγκριση με την ομάδα μόνο με ακτινοθεραπεία ($p = 0,042$) (Πίνακας 16).

Πίνακας 16. Αποτελέσματα των χειρουργικών ορίων εκτομής της μελέτης φάσης 2/3 σχετικά με την χρήση NBTXR3 ως παράγοντας ενίσχυσης του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος στην θεραπεία τοπικά προχωρημένων σαρκωμάτων μαλακών μορίων.¹¹⁵

Όρια χειρουργικής εκτομής	NPTXR3 και Ακτ/πεία (n = 87)	Μόνο Ακτ/πεία (n=89)	P value
R0 εκτομές	67 (77%)	57 (64%)	0.042
Εύρος χειρουργικής εκτομής*			
R0	67 (81%)	57 (66%)	0.03
R1	9 (11%)	19 (22%)	
R2	5 (6%)	5 (6%)	
NA	2 (2%)	4 (5%)	

* αφορούσε μόνο τους ασθενείς που ήταν δυνατή η εκτίμηση των χειρουργικών ορίων (n = 83 στην ομάδα NBTXR3 + ακτινοθεραπεία; n = 86 στην ομάδα που χορηγήθηκε μόνο με ακτινοθεραπεία)

Αξιίζει να σημειωθεί ότι μεταξύ του πληθυσμού που αξιολογήθηκαν τα χειρουργικά όρια, η ομάδα NBTXR3 έδειξε υψηλότερο ποσοστό ασθενών με R0 εκτομή (67 από 83, ή 81%) σε σύγκριση με την ομάδα μόνο με ακτινοθεραπεία (57 από 86, ή 66%; $p = 0,030$).

7.3.2.e. Τοπικός έλεγχος και επιβίωση

Ανάλυση των κλινικών δεδομένων 2 έτη μετά το πέρας της θεραπείας, ανέδειξε ότι η αθροιστική πιθανότητα τοπικής υποτροπής ήταν 12% στην ομάδα NBTXR3 σε σχέση με 7,1% στην ομάδα ελέγχου, μια διαφορά η οποία ήταν στατιστικά μη σημαντική.¹¹⁶ Επιπλέον, η αθροιστική πιθανότητα για απομακρυσμένη υποτροπή ήταν 33,3% για την ομάδα NBTXR3 σε σχέση με 26,2% για την ομάδα ασθενών που έλαβε μόνο ακτινοθεραπεία. Κατά τη διάρκεια της μελέτης στο σύνολο των ασθενών απεβίωσαν συνολικά 46 ασθενείς εκ των οποίων οι 24 ανήκαν στην ομάδα NBTXR3 και οι 22 στην ομάδα ελέγχου. Κανένας θάνατος δεν συσχετίστηκε με τη θεραπεία και η κύρια αιτία θανάτου ήταν η πρόοδος της νόσου.

7.3.2.f. Τοξικότητα

Η τοξικότητα καταγράφηκε στη φάση χορήγησης της θεραπείας και σε όλο το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών μετά το πέρας αυτής και για τουλάχιστον 2 έτη.¹¹⁶ Κατά τη διάρκεια χορήγησης της θεραπείας, το 36,0% (32 από 89) των ασθενών εμφάνισε τουλάχιστον μια ανεπιθύμητη παρενέργεια σχετιζόμενη με τα νανοσωματίδια NBTXR3. Η πιο συχνή παρενέργεια ήταν η εμφάνιση υπότασης σε ποσοστό 11,2% (10 από 89) των ασθενών. Καταγράφηκαν δύο συμβάντα τοξικότητας βαθμού 4, συμπεριλαμβανομένου ενός περιστατικού υπότασης και ενός περιστατικού αναφυλακτικού σοκ. Επιπλέον, στην ομάδα NBTXR3, το 46,1% (41 από 89) των ασθενών είχε τουλάχιστον μια παρενέργεια σχετιζόμενη με τη διαδικασία της έγχυσης του NBTXR3, με τον πόνο στο σημείο έγχυσης να είναι η συχνότερη εξ' αυτών (όλων των βαθμών: 12,4% [11 από 89]). Ένας ασθενής εμφάνισε πνευμονική εμβολή βαθμού 4. Δεν παρατηρήθηκαν οξείες παρενέργειες 4^{ου} βαθμού κατά τη χορήγηση της ακτινοθεραπείας. Παρενέργειες σχετιζόμενες με την ακτινοθεραπεία παρατηρήθηκαν στο 78,7% (70 από 89) των ασθενών στην ομάδα NBTXR3 και στο 80,0% (72 από 90) των ασθενών στην ομάδα ελέγχου. Η πιο συχνή παρενέργεια της ακτινοθεραπείας ήταν η εμφάνιση οποιοδήποτε βαθμού ακτινικής δερματίτιδας που παρουσιάστηκε στο 52,8% (47 από 89) των ασθενών στην ομάδα NBTXR3 και 63,3% (57 από 90) των ασθενών στην ομάδα ελέγχου.

Όσον αφορά την τοξικότητα μετά τη χειρουργική επέμβαση, η παρουσίαση σοβαρών παρενεργειών 3^{ου} και 4^{ου} βαθμού (που εμφανίστηκαν ως επιπλοκές στο χειρουργικό τραύμα) ήταν 21,3% (19 από 89) στην ομάδα NBTXR3 και 22,2% (20 από 90) στην ομάδα μόνο με ακτινοθεραπεία. Κατά το διάστημα της μετεγχειρητικής παρακολούθησης, το 4,5% (4 από 89) των ασθενών στην ομάδα NBTXR3 είχε τουλάχιστον μια παρενέργεια σχετιζόμενη με το NBTXR3 και την ακτινοθεραπεία. Αυτές περιελάμβαναν ένα περιστατικό επιπλοκής 3^{ου} βαθμού στην επούλωση του χειρουργικού τραύματος και ένα περιστατικό οστεονέκρωσης 3^{ου} βαθμού. Μεταθεραπευτικές παρενέργειες σχετιζόμενες με την ακτινοθεραπεία παρατηρήθηκαν στο 24,7% (22 από 89) έναντι 25,6% (23 από 90) των ασθενών στις ομάδες NBTXR3 και ελέγχου, αντίστοιχα. Το πιο συχνό ανεπιθύμητο συμβάν ήταν η ακτινική δερματίτιδα. Οι απότερες παρενέργειες από την ακτινοβολία περιελάμβαναν την ίνωση στο 4,5% (4 από 89) έναντι 7,8% (7 από 90) και το οίδημα στο

6,7% (6 από 89) έναντι 2,2% (2 από 90) στην ομάδα NBTXR3 και στην ομάδα μόνο με ακτινοθεραπεία αντίστοιχα.

7.3.2.g. Ποιότητα ζωής ασθενών

Η χορήγηση του NBTXR3 δεν είχε αρνητική επίδραση στην υγεία και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της διετούς παρακολούθησης, αξιολογήθηκαν διάφοροι δείκτες της ποιότητας ζωής των ασθενών των δύο ομάδων. Η μέση τιμή της μεταβολής των συγκεκριμένων δεικτών για τις δύο ομάδες παρουσιάζεται στον Πίνακα 17. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών, σημειώθηκε σταδιακή βελτίωση στους δείκτες της ποιότητας ζωής των ασθενών όπως υποδηλώνουν οι μέσες βαθμολογίες για τις κλίμακες TESS, EQ-5D-5L, EQ5D02-EQ VAS, RNLI και MSTs. Η σύγκριση των αρχικών βαθμολογιών με τις βαθμολογίες στο τέλος της θεραπείας έδειξε αύξηση στις μέσες βαθμολογίες για τις TESS, EQ-5D-5L, EQ5D02-EQ VAS, RNLI και MSTs κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και στις δύο ομάδες ασθενών.

Πίνακας 17. Συγκεντρωτικός πίνακας των δεικτών ποιότητας ζωής στους ασθενείς της μελέτης φάσης 2/3 για τη χρήση NBTXR3 ως παράγοντα ενίσχυσης του ακτινοθεραπευτικού αποτελέσματος στη θεραπεία τοπικά προχωρημένων σαρκωμάτων μαλακών μορίων.

Δείκτης ποιότητας ζωής	Ομάδα NBTXR3	Ομάδα ελέγχου
TESS (Treatment Emergent Symptom Scale)	-3,4	-6,1
EQ-5D-5L	-0,093	-0,038
EQ5D02-EQ VAS	6,5	2,3
RNLI (Rotterdam Neck Discomfort and Disability Scale)	2,0	0,0
MSTS (Musculoskeletal Tumor Society)	1,7	1,2

8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kabir W, Choong PFM. The Epidemiology and Pathogenesis of Sarcoma. In: *Sarcoma*. Springer Singapore; 2021:11-27. doi:10.1007/978-981-15-9414-4_2
2. Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: Report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49(3):684-695. doi:10.1016/j.ejca.2012.09.011
3. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The Epidemiology of Sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2012;2(1):14. doi:10.1186/2045-3329-2-14
4. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. Distinctive cancer associations in patients with neurofibromatosis type 1. *J Clin Oncol*. 2016;34(17):1978-1986. doi:10.1200/JCO.2015.65.3576
5. Chen CS, Suthers G, Carroll J, Rudzki Z, Muecke J. Sarcoma and familial retinoblastoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2003;31(5):392-396. doi:10.1046/j.1442-9071.2003.00684.x
6. Ballinger ML, Goode DL, Ray-Coquard I, et al. Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1261-1271. doi:10.1016/S1470-2045(16)30147-4
7. Stewart FW, Treves N. Lymphangiosarcoma in postmastectomy lymphedema. A report of six cases in elephantiasis chirurgica. *Cancer*. 1948;1(1):64-81. doi:10.1002/1097-0142(194805)1:1<64::AID-CNCR2820010105>3.0.CO;2-W
8. Banks J, George J, Potter S, et al. Breast Angiosarcoma Surveillance Study: UK national audit of management and outcomes of angiosarcoma of the breast and chest wall. *Br J Surg*. 2021;108(4):388-394. doi:10.1093/bjs/znaa128
9. Neuhaus SJ, Pinnock N, Giblin V, et al. Treatment and outcome of radiation-induced soft-tissue sarcomas at a specialist institution. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(6):654-659. doi:10.1016/j.ejso.2008.11.008
10. Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2064-2069. doi:10.1200/JCO.2009.25.1728
11. Smith GM, Johnson GD, Grimer RJ, Wilson S. Trends in presentation of bone and soft tissue sarcomas over 25 years: Little evidence of earlier diagnosis. *Ann R Coll Surg Engl*. 2011;93(7):542-547. doi:10.1308/147870811X13137608455055
12. Lakkaraju A, Sinha R, Garikipati R, Edward S, Robinson P. Ultrasound for initial

- evaluation and triage of clinically suspicious soft-tissue masses. *Clin Radiol*. 2009;64(6):615-621. doi:10.1016/j.crad.2009.01.012
13. King DM, Hackbarth DA, Kilian CM, Carrera GF. Soft-tissue sarcoma metastases identified on abdomen and pelvis CT imaging. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(11):2838-2844. doi:10.1007/s11999-009-0989-1
 14. Stevenson JD, Watson JJ, Cool P, et al. Whole-body magnetic resonance imaging in myxoid liposarcoma: A useful adjunct for the detection of extra-pulmonary metastatic disease. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(4):574-580. doi:10.1016/j.ejso.2015.12.011
 15. Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickeson M. FDG PET/CT in initial staging of adult soft-tissue sarcoma. *Sarcoma*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/960194
 16. Van Houdt WJ, Schrijver AM, Cohen-Hallaleh RB, et al. Needle tract seeding following core biopsies in retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(9):1740-1745. doi:10.1016/j.ejso.2017.06.009
 17. WHO Classification of Tumours Editorial Board, ed. *Soft Tissue and Bone Tumors, WHO Classification of Tumors*. 5th ed. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2020.
 18. Guillou L, Coindre JM, Bonichon F, et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):350-362. doi:10.1200/JCO.1997.15.1.350
 19. Coindre JM. Grading of soft tissue sarcomas: Review and update. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(10):1448-1453. doi:10.5858/2006-130-1448-gostsr
 20. Hayes AJ, Nixon IF, Strauss DC, et al. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Br J Cancer*. 2024;2010(January). doi:10.1038/s41416-024-02674-y
 21. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 2021;32(11):1348-1365. doi:10.1016/j.annonc.2021.07.006
 22. von Mehren M, Kane JM, Agulnik M, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw*. 2022;20(7):815-833. doi:10.6004/jnccn.2022.0035
 23. Choi KY, Jost E, Mack L, Bouchard-Fortier A. Surgical management of truncal and

- extremities atypical lipomatous tumors/well-differentiated liposarcoma: A systematic review of the literature. *Am J Surg.* 2020;219(5):823-827. doi:10.1016/j.amjsurg.2020.01.046
24. Rosenberg S, Tepper J, Glastein E, et al. The Treatment of Soft-tissue Sarcomas of the Extremities. *Ann Surg.* 1982;196(3):305-315. doi:10.1097/00000658-198209000-00009
25. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):197-203. doi:10.1200/JCO.1998.16.1.197
26. Beane JD, Yang JC, White D, Steinberg SM, Rosenberg SA, Rudloff U. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-Year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(8):2484-2489. doi:10.1245/s10434-014-3732-4
27. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):859-868. doi:10.1200/JCO.1996.14.3.859
28. Haas RLM, Delaney TF, O'Sullivan B, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: Why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):572-580. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.01.062
29. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002;359(9325):2235-2241. doi:10.1016/S0140-6736(02)09292-9
30. Davis AM, O'Sullivan B, Turcotte R, et al. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol.* 2005;75(1):48-53. doi:10.1016/j.radonc.2004.12.020
31. Le Grange F, Cassoni AM, Seddon BM. Tumour volume changes following pre-operative radiotherapy in borderline resectable limb and trunk soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(4):394-401. doi:10.1016/j.ejso.2014.01.011
32. Kalbasi A, Kamrava M, Chu FI, et al. A phase II trial of 5-day neoadjuvant radiotherapy for patients with high-risk primary soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2020;26(8):1829-1836. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3524
33. Parsai S, Lawrenz J, Kilpatrick S, et al. Early Outcomes of Preoperative 5-Fraction Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma Followed by Immediate Surgical Resection.

Adv Radiat Oncol. 2020;5(6):1274-1279. doi:10.1016/j.adro.2020.06.024

34. Kosela-Paterczyk H, Szacht M, Morysiński T, et al. Preoperative hypofractionated radiotherapy in the treatment of localized soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(12):1641-1647. doi:10.1016/j.ejso.2014.05.016
35. Haas RL, Walraven I, Lecointe-Artzner E, et al. Extrameningeal solitary fibrous tumors—surgery alone or surgery plus perioperative radiotherapy: A retrospective study from the global solitary fibrous tumor initiative in collaboration with the Sarcoma Patients EuroNet. *Cancer.* 2020;126(13):3002-3012. doi:10.1002/cncr.32911
36. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, et al. Impact of perioperative chemotherapy and radiotherapy in patients with primary extremity soft tissue sarcoma: retrospective analysis across major histological subtypes and major reference centres. *Eur J Cancer.* 2018;105:19-27. doi:10.1016/j.ejca.2018.09.028
37. Lansu J, Bovée JVMG, Braam P, et al. Dose Reduction of Preoperative Radiotherapy in Myxoid Liposarcoma: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(1):1-8. doi:10.1001/jamaoncol.2020.5865
38. Allignet B, Waissi W, Geets X, et al. Long-term outcomes after definitive radiotherapy with modern techniques for unresectable soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2022;173:55-61. doi:10.1016/j.radonc.2022.05.020
39. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol.* 2005;63(3):852-859. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.03.004
40. Slater JD, McNeese MD, Peters LJ. Radiation therapy for unresectable soft tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol.* 1986;12(10):1729-1734. doi:10.1016/0360-3016(86)90312-3
41. Llacer-Moscardo C, Moureau-Zabotto L, Ollivier L, et al. Management of oligometastatic/metastatic sarcomas and place of local treatments with focus on modern radiotherapy approaches. *Cancer/Radiotherapie.* 2024;28(1):93-102. doi:10.1016/j.canrad.2023.06.029
42. Franceschini D, Greto D, Dicuonzo S, et al. Oligometastatic sarcoma treated with Curative intent Ablative Radiotherapy (OSCAR): A multicenter study on behalf of AIRO (Italian association of Radiotherapy and clinical Oncology). *Radiother Oncol.* 2024;191(September 2023):110078. doi:10.1016/j.radonc.2023.110078

43. Mayinger M, Kotecha R, Sahgal A, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Lung Oligometastases: Systematic Review and International Stereotactic Radiosurgery Society Practice Guidelines. *Lung Cancer*. 2023;182:107284. doi:10.1016/j.lungcan.2023.107284
44. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: Final results of a randomized trial from Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) sarcoma groups. *J Clin Oncol*. 2020;38(19):2178-2186. doi:10.1200/JCO.19.03289
45. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):1045-1054. doi:10.1016/S1470-2045(12)70346-7
46. Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol*. 2001 Mar 1;19(5):1238-47. doi: 10.1200/JCO.2001.19.5.1238. PMID: 11230464. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1238-1247.
47. Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): Long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *Ann Oncol*. 2016;27(12):2283-2288. doi:10.1093/annonc/mdw430
48. Palassini E, Ferrari S, Verderio P, et al. Feasibility of preoperative chemotherapy with or without radiation therapy in localized soft tissue sarcomas of limbs and superficial trunk in the Italian sarcoma group/grupo español de investigación en sarcomas randomized clinical trial: Three versus five. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3628-3634. doi:10.1200/JCO.2015.62.9394
49. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Grade Myxoid Liposarcoma: Results of the Expanded Cohort of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish Sarcoma Groups (PSG). *J Clin Oncol*. 2024;42(8):898-906. doi:10.1200/JCO.23.00908
50. Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC. *Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice*. (Mayles P, Nahum A, Rosenwald JC, eds.). Taylor and Francis Ltd; 2007. doi:10.1118/1.2969650

51. Khan FM, Gibbons JP. *KHAN's Physics of Radiation Therapy*. 5th ed. (Khan FM, Gibbons JP, eds.). Wolters Kluwer; 2014.
52. Dei Tos AP, Bonvalot S, Haas R. Evolution in the management of soft tissue sarcoma: classification, surgery and use of radiotherapy. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(sup1):3-13. doi:10.1080/14737140.2020.1753509
53. Mendenhall WM, Indelicato DJ, Scarborough MT, et al. The management of adult soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2009;32(4):436-442. doi:10.1097/COC.0b013e318173a54f
54. Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, et al. External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(3):754-767. doi:10.1245/s10434-017-6081-2
55. Wang D, Abrams RA. Radiotherapy for Soft Tissue Sarcoma: 50 Years of Change and Improvement. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2014;(34):244-251. doi:10.14694/edbook_am.2014.34.244
56. Folkert MR, Singer S, Brennan MF, et al. Comparison of local recurrence with conventional and intensity-modulated radiation therapy for primary soft-tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3236-3241. doi:10.1200/JCO.2013.53.9452
57. O'Sullivan B, Griffin AM, Dickie CI, et al. Phase 2 study of preoperative image-guided intensity-modulated radiation therapy to reduce wound and combined modality morbidities in lower extremity soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2013;119(10):1878-1884. doi:10.1002/CNCR.27951
58. Seddon B, Grange F Le, Simões R, et al. The IMRiS Trial: A Phase 2 Study of Intensity Modulated Radiation Therapy in Extremity Soft Tissue Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2024;000(00). doi:10.1016/j.ijrobp.2024.05.024
59. Li XA, Chen X, Zhang Q, et al. Margin reduction from image guided radiation therapy for soft tissue sarcoma: Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group 0630 results. *Pract Radiat Oncol*. 2016;6(4):e135-e140. doi:10.1016/j.prro.2015.11.012
60. Radiation Therapy Oncology Group - RTOG-0630. *A Phase II Trial of Image Guided Preoperative Radiotherapy*; 2014.
61. Haas RLM, Miah AB, LePechoux C, et al. Preoperative radiotherapy for extremity soft tissue sarcoma; past, present and future perspectives on dose fractionation regimens

- and combined modality strategies. *Radiother Oncol.* 2016;119(1):14-21. doi:10.1016/j.radonc.2015.12.002
62. Wang D, Bosch W, Roberge D, et al. RTOG sarcoma radiation oncologists reach consensus on gross tumor volume and clinical target volume on computed tomographic images for preoperative radiotherapy of primary soft tissue sarcoma of extremity in radiation therapy oncology group studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):525-528. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.04.038
63. Salerno KE, Alektiar KM, Baldini EH, et al. Radiation Therapy for Treatment of Soft Tissue Sarcoma in Adults: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2021;11(5):339-351. doi:10.1016/j.prro.2021.04.005
64. Pan E, Goldberg SI, Chen YL, et al. Role of post-operative radiation boost for soft tissue sarcomas with positive margins following pre-operative radiation and surgery. *J Surg Oncol.* 2014;110(7):817-822. doi:10.1002/jso.23741
65. Al Yami A, Griffin AM, Ferguson PC, et al. Positive Surgical Margins in Soft Tissue Sarcoma Treated With Preoperative Radiation: Is a Postoperative Boost Necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(4):1191-1197. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.06.074
66. VORTEX. Randomised trial of Volume of post-operative radiotherapy given to adult patients with eXtremity soft tissue sarcoma. Published online 2010.
67. Robinson MH, Gaunt P, Grimer R, et al. Vortex Trial: A Randomized Controlled Multicenter Phase 3 Trial of Volume of Postoperative Radiation Therapy Given to Adult Patients With Extremity Soft Tissue Sarcoma (STS). *Int J Radiat Oncol.* 2016;96(2):S1. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.06.021
68. *Radiation Oncology Physics*. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY; 2005. <https://www.iaea.org/publications/7086/radiation-oncology-physics>
69. Haas RL, Floom B, Scholten AN, et al. Cellular Radiosensitivity of Soft Tissue Sarcoma. *Radiat Res.* 2021;196(1):23-30. doi:10.1667/RADE-20-00226.1
70. Fowler J. Practical time-dose evaluations, or how to stop worrying and learn to love linear quadratics. *Tech Basis Radiat Ther.* Published online 2006:3-50. doi:10.1007/174
71. van Leeuwen CM, Oei AL, Crezee J, et al. The alfa and beta of tumours: a review of parameters of the linear-quadratic model, derived from clinical radiotherapy studies. *Radiat Oncol.* 2018;13(1). doi:10.1186/s13014-018-1040-z
72. Wardelmann E, Haas RL, Bovée J, et al. Evaluation of response after neoadjuvant

- treatment in soft tissue sarcomas; The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *Eur J Cancer*. 2016;53:84-95. doi:10.1016/j.ejca.2015.09.021
73. Laurini JA. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Soft Tissue Tumors. *Coll Am Pathol*. Published online 2021.
74. ICRU. *ICRU Report 62: Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy*.; 1999.
75. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Reports Radiother Oncol*. 1991;21(1):35-48. doi:10.1016/0360-3016(91)90171-Y
76. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol*. 2010;76(3):S3-S9. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.040
77. Bonvalot S, Wunder J, Gronchi A, et al. Complete pathological response to neoadjuvant treatment is associated with better survival outcomes in patients with soft tissue sarcoma: Results of a retrospective multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(8):2166-2172. doi:10.1016/j.ejso.2021.02.024
78. Stacchiotti S, Collini P, Messina A, et al. High-grade soft-tissue sarcomas: Tumor response assessment - Pilot study to assess the correlation between radiologic and pathologic response by using RECIST and Choi criteria. *Radiology*. 2009;251(2):447-456. doi:10.1148/radiol.2512081403
79. Gannon NP, Stemm MH, King DM, Bedi M. Pathologic necrosis following neoadjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy is prognostic of poor survival in soft tissue sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(5):1321-1330. doi:10.1007/s00432-019-02885-4
80. Allignet B, Meurgey A, Bouhamama A, et al. Impact of histological subtype on radiological and pathological response after neoadjuvant radiotherapy in soft tissue sarcoma. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(12):2995-3003. doi:10.1016/j.ejso.2021.07.008
81. Boxberg M, Langer R, Woertler K, et al. Neoadjuvant Radiation in High-Grade Soft-Tissue Sarcomas: Histopathologic Features and Response Evaluation. *Am J Surg Pathol*. 2022;46(8):1060-1070. doi:10.1097/PAS.0000000000001922
82. Cates JMM. Histologic Response to Neoadjuvant Therapy Is Not Predictive of Favorable

- Outcomes in High-grade Pleomorphic Soft Tissue Sarcoma. *Am J Surg Pathol*. 2019;43(4):564-572. doi:10.1097/PAS.0000000000001214
83. Roberge D, Skamene T, Nahal A, Turcotte RE, Powell T, Freeman C. Radiological and pathological response following pre-operative radiotherapy for soft-tissue sarcoma. *Radiother Oncol*. 2010;97(3):404-407. doi:10.1016/j.radonc.2010.10.007
84. Gervais MK, Basile G, Dulude JP, Mottard S, Gronchi A. Histology-Tailored Approach to Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2024;(0123456789). doi:10.1245/s10434-024-15981-8
85. Engström K, Bergh P, Cederlund CG, et al. Irradiation of myxoid/round cell liposarcoma induces volume reduction and lipoma-like morphology. *Acta Oncol (Madr)*. 2007;46(6):838-845. doi:10.1080/02841860601080415
86. Lam SW, Silva TM, Traast-Kooistra J, et al. Histological response to radiotherapy is an early event in myxoid liposarcoma. *Virchows Arch*. 2023;483(4):487-495. doi:10.1007/s00428-023-03615-5
87. Schaefer IM, Hornick JL, Barysaukas CM, et al. Histologic Appearance After Preoperative Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: Assessment of the European Organization for Research and Treatment of Cancer–Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Response Score. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(2):375-383. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.087
88. Reijers SJM, Gennaro N, Bruining A, et al. Correlation of radiological and histopathological response after neoadjuvant radiotherapy in soft tissue sarcoma. *Acta Oncol (Madr)*. 2023;62(1):25-32. doi:10.1080/0284186X.2023.2166427
89. Louie RJ, Wang K, Royce TJ, et al. Does Timing Matter? Surgical Outcomes in High-grade Sarcomas after Neoadjuvant Radiation Therapy. *J Surg Res*. 2020;254:118-124. doi:10.1016/j.jss.2020.04.016
90. Collier CD, Kim CY, Liu RW, Getty PJ. The Interval between Preoperative Radiation and Surgery Is Not Associated with Overall Survival for Soft-tissue Sarcomas: An Analysis of the National Cancer Database. *Clin Orthop Relat Res*. 2021;479(3):506-517. doi:10.1097/CORR.0000000000001287
91. Liveringhouse CL, Palm RF, Bryant JM, et al. Neoadjuvant Simultaneous Integrated Boost Radiation Therapy Improves Clinical Outcomes for Retroperitoneal Sarcoma. *Int J Radiat Oncol*. 2023;117(1):123-138. doi:10.1016/j.ijrobp.2023.03.037

92. Leite ETT, Munhoz RR, Camargo VP de, et al. Neoadjuvant stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for soft tissue sarcomas of the extremities. *Radiother Oncol.* 2021;161:222-229. doi:10.1016/j.radonc.2021.06.027
93. Stergioula A, Pantelis E, Kontogeorgakos V, Lazaris AC, Agrogiannis G. Understanding the Role of Radio-Sensitizing Nanoparticles in Enhancing Pathologic Response in Soft Tissue Sarcomas. *Cancers (Basel).* 2023;15:5572. doi:10.3390/cancers15235572
94. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2–3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1148-1159. doi:10.1016/S1470-2045(19)30326-2
95. Palm RF, Liveringhouse CL, Gonzalez RJ, et al. Effect of Favorable Pathologic Response After Neoadjuvant Radiation Therapy Alone in Soft-tissue Sarcoma. *Adv Radiat Oncol.* 2023;8(1):101086. doi:10.1016/j.adro.2022.101086
96. Eilber FCRCR, Rosen G, Eckardt J, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: A predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2001;19(13):3203-3209. doi:10.1200/JCO.2001.19.13.3203
97. Harati K, Lehnhardt M. The changing paradigm of resection margins in sarcoma resection. 2017;2(4):165-170.
98. Stevenson MG, Hoekstra HJ, Song W, Suurmeijer AJH, Been LB. Histopathological tumor response following neoadjuvant hyperthermic isolated limb perfusion in extremity soft tissue sarcomas: Evaluation of the EORTC-STBSG response score. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(9):1406-1411. doi:10.1016/j.ejso.2018.05.011
99. Salah S, Lewin J, Amir E, Abdul Razak A. Tumor necrosis and clinical outcomes following neoadjuvant therapy in soft tissue sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2018;69(May):1-10. doi:10.1016/j.ctrv.2018.05.007
100. Mullen JT, Hornicek FJ, Harmon DC, et al. Prognostic significance of treatment-induced pathologic necrosis in extremity and truncal soft tissue sarcoma after neoadjuvant chemoradiotherapy. *Cancer.* 2014;120(23):3676-3682. doi:10.1002/cncr.28945
101. International Organization for Standardization. *ISO/TR 18401: Nanotechnologies - Plain Language Explanation of Selected Terms from the ISO/IEC 80004 Series.*; 2017.

- Accessed June 11, 2023. <https://www.iso.org/standard/62384.html>
102. Rancoule C, Magné N, Vallard A, et al. Nanoparticles in radiation oncology: From bench-side to bedside. *Cancer Lett.* 2016;375(2):256-262. doi:10.1016/j.canlet.2016.03.011
 103. Dennahy IS, Han Z, Maccuaig WM, et al. Nanotheranostics for Image-Guided Cancer Treatment. *Pharmaceutics.* 2022;14(5). doi:10.3390/pharmaceutics14050917
 104. Haque M, Shakil MS, Mahmud KM. The Promise of Nanoparticles-Based Radiotherapy in Cancer Treatment. *Cancers (Basel).* 2023;15(6). doi:10.3390/cancers15061892
 105. Mercatali L, Vanni S, Miserocchi G, et al. The emerging role of cancer nanotechnology in the panorama of sarcoma. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10(October):1-14. doi:10.3389/fbioe.2022.953555
 106. Laprise-Pelletier M, Simão T, Fortin MA, Laprise-Pelletier M, Simão T, Fortin MA. Gold Nanoparticles in Radiotherapy and Recent Progress in Nanobrachytherapy. *Adv Healthc Mater.* 2018;7(16):1701460. doi:10.1002/adhm.201701460
 107. Pottier A, Borghi E, Levy L. Metals as radio-enhancers in oncology: The industry perspective. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;468(3):471-475. doi:10.1016/j.bbrc.2015.09.027
 108. Nussbaum DP. Nanoparticle augmentation of radiotherapy in sarcoma. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1046-1048. doi:10.1016/S1470-2045(19)30392-4
 109. Maggiorella L, Barouch G, Devaux C, et al. Nanoscale radiotherapy with hafnium oxide nanoparticles. *Futur Oncol.* 2012;8(9):1167-1181. doi:10.2217/fon.12.96
 110. Joh DY, Kao GD, Murty S, et al. Theranostic Gold Nanoparticles Modified for Durable Systemic Circulation Effectively and Safely Enhance the Radiation Therapy of Human Sarcoma Cells and Tumors. *Transl Oncol.* 2013;6(6):722-IN32. doi:10.1593/tlo.13433
 111. Scher N, Bonvalot S, Le Tourneau C, et al. Review of clinical applications of radiation-enhancing nanoparticles. *Biotechnol Reports.* 2020;28(March):e00548. doi:10.1016/j.btre.2020.e00548
 112. Baetke SC, Lammers T, Kiessling F. Applications of nanoparticles for diagnosis and therapy of cancer. *Br J Radiol.* 2015;88(1054):20150207. doi:10.1259/bjr.20150207
 113. Bonvalot S, Le Pechoux C, De Baere T, et al. First-in-Human Study Testing a New Radioenhancer Using Nanoparticles (NBTXR3) Activated by Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Soft Tissue Sarcomas. *Clin Cancer Res.* 2017;23(4):908-917. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-1297

114. Bonvalot S, Rutkowski P, Thariat JO, et al. Act.in.Sarc: An International Randomized Phase III Trial Evaluating Efficacy and Safety of First-in-Class NBTXR3 Hafnium Oxide Nanoparticles Activated By Preoperative Radiotherapy in Locally Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Int J Radiat Oncol*. 2018;102(5):1606. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.08.054
115. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2–3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(8):1148-1159. doi:10.1016/S1470-2045(19)30326-2
116. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, et al. Final Safety and HRQoL Results of the Phase 2/3 Act.In.Sarc Study With Preoperative NBTXR3 Plus Radiation Therapy Versus Radiation Therapy in Locally Advanced Soft-Tissue Sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Published online 2022. doi:10.1016/J.IJROBP.2022.07.001

