

Klinik Araştırma/ *Clinical Research*

Çocukluk çağı Ewing Sarkomlu olguların retrospektif değerlendirilmesi

Retrospective assessment of patients with pediatric Ewing's sarcoma

Beyhan Bülbül^a, Murat Elli^a, Ayhan Dağdemir^a, Nevzat Dabak^b, Sabri Acar^a, Sancar Barışç, Mustafa Bekir Selçuk^d, Gönül Oğur^e

a Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Anabilim Dalı, Samsun

b Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Samsun

c Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Samsun

d Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Samsun

e Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi Pediatri Genetik Anabilim Dalı, Samsun

MAKALE BİLGİLERİ

Makale Geçmişi:

Geliş 02 / 08 / 2010

Kabul 19 / 08 / 2010

* Yazışma Adresi:

Beyhan Bülbül
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi BD
Kurupelit, Samsun
e-posta: drbeyhanbulbul@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Ewing Sarkom
Çocukluk Çağı
Retrospektif
Analiz
Tedavi
Sonuçlar

Keywords:

Ewing's Sarcoma
Childhood
Retrospective
Analyze
Treatment
Outcome

ÖZET

Bu çalışmada Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen 27 Ewing Sarkomlu olgunun epidemiyolojik ve klinik özellikleri, tedavi sonuçları, uzun dönem komplikasyonları retrospektif olarak incelenmiştir. Olguların (n=27) ortalama tanı yaşı $11,36 \pm 3,98$ yıl (8 ay- 17,9) olup, erkek/kız oranı 1,7 olarak saptandı. En sık başvuru yakınmalarının lokalize ağrı (%96,3) ve şişlik (%100) olduğu görüldü. Primer tümör bölgesi 16 olguda (%59,3) uzun kemiklerde, 11 olguda (%40,7) aksiyel kemiklerde saptandı. Primer lezyonun yerleştiği kemikler sırasıyla femur (%26), tibia (%14,8), pelvis (%14,8) ve fibula (%11,1) idi. Başvuru anında 3 olguda (%11,1) kemik iliği tutulumu tespit edildi. Toplam 9 olguda (%33,3) tanı sırasında uzak yayılım saptandı. 23 olguya (%92) neoadjuvan kemoterapi, 17 olguya (%77,2) adjuvan kemoterapi uygulandığı tespit edildi. Olguların 13'üne ekstremitte koruyucu cerrahi, 2'sine amputasyon yapıldığı saptandı. Radyoterapi olguların %65,3'ünde uygulandı (n=17) ve radyoterapi yeri 11 olguda primer tümör bölgesine, 5 olguda metastaz bölgesine, 1 olguda hem primer tümör hem metastaz bölgesine yönelik idi. Olgularının ortalama ve ortanca izlem süreleri sırasıyla 35,5 ve 19 ay (en fazla 355 ay) idi. Sağ kalım analizleri sonucunda toplam sağ kalım oranı $22,4 \pm 10,9$ olarak saptandı.

J. Exp. Clin. Med., 2010; 27: 66-72

ABSTRACT

In this study, 27 patients with Ewing's sarcoma admitted to Pediatric Hematology and Oncology Department were evaluated retrospectively. The epidemiologic and clinical features, treatment results, long term side effects of therapy of 27 patients with Ewing's sarcoma were analyzed. The mean age of patients with Ewing's sarcoma (n=27) was 11.36 ± 3.98 years (range, 8 months-17.9 years) and male/female ratio was 1.7. The most common complaints were pain (96.3%) and swelling (100%). A total of 16 (59.3%) primary tumors were located in an extremity, whereas 11 (40.7%) occurred in the axial skeleton. The most common primary lesion sites were femur (26%), tibia (14.8%), pelvis (14.8%) and fibula (11.1%) respectively. At diagnosis 3 patients (11.1%) had bone marrow metastases. A total of 9 patients (33.3%) had metastases at diagnosis. 23 patients (92%) received neoadjuvant chemotherapy and 17 patients received (77.2%) adjuvant chemotherapy. Limb salvage surgery was applied in 13 patients and amputation was made in 2 patients. Seventeen patients (65.3%) received radiotherapy; to the primary lesion site in 11 patients, the metastatic site in 5 patients, and both sites in one patient. The mean and median follow-up of patients with Ewing's sarcoma was 35.5 and 19 months respectively (maximum 355 months). The overall survival rate was 22.4 ± 10.9 %.

J. Exp. Clin. Med., 2010; 27: 66-72

© 2010 OMÜ Tüm Hakları Saklıdır.

1. Giriş

Ewing Sarkomu (ES), çocukluk çağında osteosar-

komdan sonra kemiğin ikinci sıklıkta görülen nöral orijinli, postganglionik parasempatik kolinerjik nöronlardan

köken alan andiferansiye bir tümördür (Jürgens ve ark., 1998; Redner, 2005). Daha diferansiye şekli ise primitif nöroektodermal tümör (PNET) olarak adlandırılır. İlk kez 1921'de James Ewing tarafından tanımlanmış ve kemiğin diffüz endotelyoması olarak adlandırılmıştır (Ewing, 1921; Khoury, 2005). Yıllık insidansı beyaz ırkta milyonda 3; siyah ırkta oldukça nadirdir. Erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmektedir. Olguların %80'i 20 yaşın altında olup, insidansı 10–15 yaşlarında pik yapar (Fizazi ve ark., 1998; Cotterill ve ark., 2000; Kennedy ve ark., 2003; Bernstein ve ark., 2006). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) 2002–2009 yılları arası çocukluk çağı kanser kayıtlarına göre malign kemik tümörleri toplanan 12087 hastanın olduğu seride 692 olgu ile tüm grubun %5,7'sini oluşturmaktadır ve bunların 325'ini (%46,97) Ewing Sarkom oluşturmaktadır (Kutluk ve Yeşilipek, 2010).

Yassı kemikler en sık tutulum bölgesidir. Uzun kemiklerde tipik olarak diafiz bölgesi tutulmaktadır. En sık tutulan yerler sırasıyla pelvik kemikler, alt ekstremitenin uzun kemikleri ve göğüs duvarının kemikleridir. Alt ekstremitede en sık femur tutulumu görülür. En sık görülen yakınmalar diğer malign kemik tümörlerinde olduğu gibi lokal ağrı (%96) ve şişliktir (%61) (Redner, 2005; Bernstein ve ark., 2006).

2. Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen 27 Ewing Sarkom olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Veriler Microsoft Excel 2007 programına kaydedildi ve SPSS 15.0 for Windows programında istatistiksel analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler yanında sayısal verilerin karşılaştırılmasında parametrik olanlarda Student-t testi, parametrik olmayanlarda Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Nitelikli verilerin karşılaştırılmasında, ki-kare testi yapıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier sağkalım analizine göre yapıldı.

3. Bulgular

Olguların (n=27) ortalama tanı yaşı 11,36±3,98 (en küçük yaş 8 ay ve en büyük yaş 17,9) saptandı. Dokuz olgu (%33,3) 10 yaş altında, 18 olgu (%66,7) 10 yaş ve üstünde idi. Olguların 17'si erkek (%62,97), 10'u kız (%37,03) olup, erkek/kız oranı 1,7 olduğu saptandı. 27 olgunun 4'ünün (%14,8) 1994 yılından önce, 23'ünün (%85,2) 1994 yıl ve sonrasında tanı aldığı saptandı. Anamnez bilgilerine göre lokalize ağrı (%96,3) ve şişliğin (%100) en sık karşılaşılan yakınmalar olduğu görüldü. Olguların başvuru semptom ve bulguları Tablo 1'de verilmiştir.

Olguların şikâyetlerin başlangıç süresine bakıldığında; tüm olguların ortalama yakınma süresi 4±1,03 aydı. Olguların %3,7'i (n=1) 0-15 gün, %29,6'sı (n=8) 15 gün ile 1 ay arasında, %40,7'si (n=11) 1-3 ay arasında, %14,8'i (n=4) 3-6 ay arasında, %11,1'i (n=3) altı aydan uzun sürelerde yakınması olduğu görüldü.

Tablo 1. Olguların başvuru semptom ve bulguları

Semptom ve bulgu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Lokalize şişlik	27	100,0
Lokalize ağrı	26	96,3
Hareket kısıtlılığı	18	66,7
Yürüme bozukluğu	15	55,6
Lokalize hassasiyet	11	40,7
Lokalize ısı artışı	6	22,2
Lokalize eritem	4	14,8
Patolojik kırık	1	3,7
Ayaklarda uyuşma	1	3,7

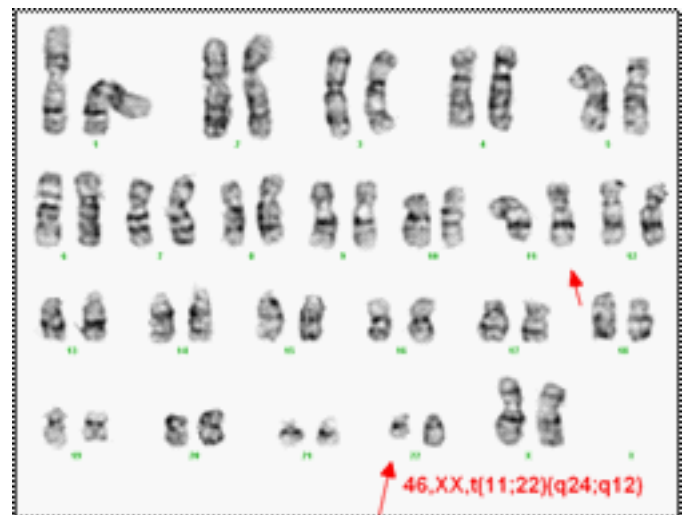
Primer lezyon %59,3 (n=16) uzun kemiklerde, %40,7 (n=11) aksiyel kemikte saptandı. Olguların primer yerleştiği kemiğe göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Primer kemikte yerleşimine göre; olguların %62,5'inde (n=10) sadece diafiz, %31,3'ünde (n=5) metafizodiafiz, %6,2'sinde (n=1) sadece metafiz tutulumu saptandı (Tablo 3). Toplamda olguların % 37,5'inde (n=6) metafiz tutulumu tespit edildi.

Tablo 2. Olguların primer yerleştiği kemiğe göre dağılımı

Primer yerleştiği kemik	Sayı (n)	Yüzde (%)
Femur	7	26
Tibia	4	14,8
Pelvis	4	14,8
Fibula	3	11,1
Skapula	2	7,4
Kosta	2	7,4
Humerus	1	3,7
Vertebra	1	3,7
Klavikula	1	3,7
Femur + Tibia	1	3,7
Kranium + Pelvis	1	3,7

Olguların başvuru sırasındaki ortalama tümör volümü erkeklerde 1304,69 ± 1606 ml, kızlarda 2331,05±1962 ml idi. Tümör volümü bilinen 20 olgunun %90'ında (n=18) ≥ 100 ml, %10'unda (n=2) < 100 ml saptandı.

Olguların % 77,8'inde tanının insizyonel biyopsi ile (n=21), %14,8'ine eksizyonel biyopsi (n=4), %7,4'üne tru-cut biyopsi (n=2) ile tanı konulduğu saptandı. Patolojik incelemede olguların % 80'inde (n=12) immunohistokimyasal olarak CD99 pozitif boyanma olduğu saptandı. Tümör sitogenetik analizi çalışılan 7 olgunun 4'ünde (%57,1) t(11;22) (q24;q12) saptandı. Translokasyon saptanan olgu-



Şek. 1. Ewing Sarkoma'da t(11;22)(q24;q12)

ların FISH (Floresan İn Situ Hibridizasyon) analizleri de ES ile uyumluymdu (Şek. 1).

Başvuru anında 3 olguda (%11,1) kemik iliği tutulumu saptandı. Toplam 9 olguda (%33,3) tanı sırasında uzak yayılım saptandı. Olguların %69,5'inde takip sırasında metastaz (n=16) saptandı. Metastaz yerlerine göre; %12,5'inde (n=2) sadece akciğer, %6,2'sinde (n=1) sadece diğer kemik, %6,2'sinde (n=1) sadece kemik iliği, %31,3'ünde (n=5) akciğer ve diğer kemik, %18,7'sinde (n=3) akciğer, diğer kemik ve kemik iliği, %6,2'sinde (n=1) akciğer, diğer kemik ve beyin, %6,2'sinde (n=1) diğer kemik, kemik iliği ve beyin, %6,2'sinde (n=1) akciğer, karaciğer, diğer kemik ve kemik iliği, %6,2'sinde (n=1) akciğer, diğer kemik, kemik iliği, beyin ve orbita metastazı olduğu saptandı.

Tablo 3. Olguların primer kemikte yerleştiği bölgeye göre dağılımı

Primer kemikte yerleştiği bölge	Sayı (n)	Yüzde (%)
Diafiz	10	62,5
Metafizodiazifer	5	31,3
Metafiz	1	6,2
Epifiz	0	0

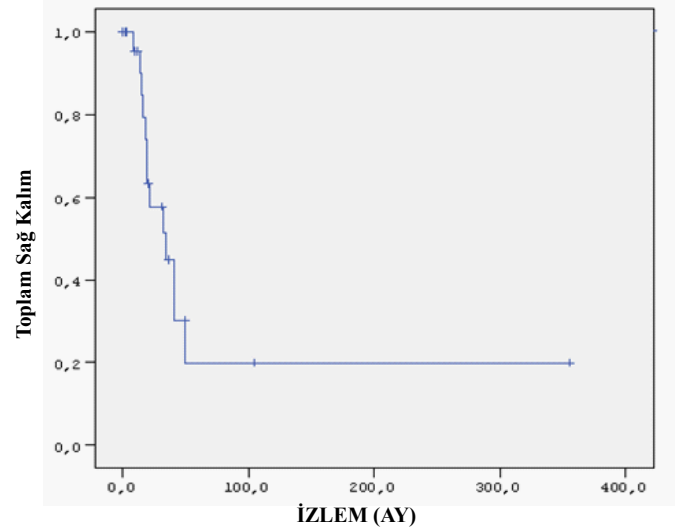
23 hastaya (%92) neoadjuvan kemoterapi, 17 hastaya (%77,2) adjuvan kemoterapi verildi. Neoadjuvan kemoterapi verilen 23 olgunun 15'inde (%65,2), adjuvan kemoterapi verilen 17 olgunun 9'unda (%53) Vinkristin, İfosfamid, Doksorubisin, Etoposid (VIDE), Vincristin, Aktinomidin-D, İfosfamid (VAI) ve Vinkristin, Aktinomisin-D, Siklofosfamid(VAC) kemoterapi gruplarından oluşan EURO-E.W.I.N.G. 99 (European Ewing Tumor Working Initiative of National Groups) Kemoterapi Protokolü uygulandı. Neoadjuvan kemoterapi verilen olguların 8'inde (%34,8), adjuvan kemoterapi verilen olguların 4'ünde (%23,5) Vinkristin, Adriamisin (Doksorubisin), Siklofosfamid, Aktinomisin-D (VACA), Vinkristin, Adriamisin, İfosfamid, Aktinomisin-D (VAIA) ve Etoposid içeren EVAIA kemoterapi guplarından oluşan EICESS-92 (European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies) Kemoterapi Protokolü uygulandığı saptandı. Diğer olgularda da İfosfamid, Etoposid, Karboplatin, Vincristin, Epirubisin, Siklofosfamid kemoterapotik ajanlarından oluşan diğer kemoterapi protokolleri uygulandığı saptandı.

Olguların %86,6'ına ekstremitte koruyucu cerrahi (n=13), %13,3'üne amputasyon (n=2) yapıldığı saptandı. 17 olguya (%65,3) radyoterapi uygulandı. Radyoterapinin olguların %64,7'sinde primer tümör bölgesine (n=11), %29,4'ünde metastaz bölgesine (n=5), %5,9'unda hem primer tümör bölgesine hem metastaz bölgesine (n=1) uygulandığı saptandı.

Olguların sekizinde geç yan etkiler mevcuttu (%34,7). Dört olguda renal fonksiyonlarda bozukluk, 2 olguda kardiyotoksikite etkiler, 1 olguda işitme kaybı, 1 olguda hem işitme kaybı hem renal yan etkiler geliştiği saptandı.

Olguların son durumları incelendiğinde %48,1'inin ölüm nedeniyle kaybedildiği (n=13), %26'sının hastalıklı hayatta ve tedavisine ettiği (n=7), %14,8'inin takipten çıktığı (n=4), %11,1'inin hastaliksız hayatta oldu-

ğu (n=3) saptandı. On olgunun hastalık, 1 olgunun sepsis, 2 olgunun hem hastalık hem sepsis sonucu eksitus olduğu saptandı. Tanı anından itibaren olguların ortalama ve ortanca izlem süreleri sırasıyla 35,5 ve 19 ay (en fazla 355 ay) idi. Sağ kalım analizleri sonucunda toplam sağ kalım oranı %22,4±10,9 olarak saptandı (Şek. 2).



Şek. 2. Ewing Sarkomlu olguların toplam sağ kalım çizelgesi

4. Tartışma

Ewing sarkom, osteosarkomdan sonra kemiğin ikinci en sık malign tümörüdür. Olguların %80'i 20 yaşın altında olup, insidansı 10–15 yaşlarında pik yapar. Erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmektedir (Redner, 2005; Bernstein ve ark., 2006).

ES olgularımızın ortalama tanı yaşı 11,36±3,98 yaş (en küçük yaş 8 ay ve en büyük yaş 17,9) saptandı. Cinsiyete göre erkek olguların ortalama tanı yaşı 12,6±3,48, kız olguların ortalama tanı yaşı 9,05±3,96 saptandı. Ortalama tanı yaşı ülkemizden Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında 12±3,6 yıl (3-18 yaş), Kutluk ve arkadaşlarının çalışmasında 10 (1-17 yaş), Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında 9 (3-15 yaş), yurt dışından Wagner ve arkadaşlarının çalışmasında 13,4 (4-18 yaş) olarak bulunmuştur (Wagner ve ark., 2001; Kutluk ve ark., 2004; Özkan ve ark., 2005; Sarı ve ark., 2010). Ülkemizde yayınlanan diğer çalışmalarda da ortalama tanı yaşı 9-14 arasında değişmektedir (Ağaoğlu ve ark., 2010; Güler ve ark., 2010; Kantar ve ark., 2010; Sevinir ve ark., 2010). Bizim merkezimizin sonuçları Türkiye'deki diğer merkezlerin sonuçları ve yurt dışındaki literatür ile benzerlik göstermektedir.

Olgularımızın 17'i erkek (%62,97), 10'u kız (%37,03) olup, erkek/kız oranı 1,7 olduğu saptandı. Erkek/kız oranının Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında 1,4, Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında 1,7 ve ülkemizdeki diğer merkezlerde yapılan çalışmalarda da 1-1,7 arasında olduğu saptandı (Kutluk ve ark., 2004; Özkan ve ark., 2005; Ağaoğlu ve ark., 2010; Güler ve ark., 2010; Kantar ve ark., 2010; Sarı ve ark., 2010; Sevinir ve ark., 2010). Paulussen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erkek/kız oranı 1,5 olarak saptanmıştır (Paulussen ve ark., 2001). Bizim merkezimizin sonuçları Türkiye'deki diğer merkez-

lerin sonuçları ve yurt dışındaki literatür ile uyumlu bulunmuştur.

En sık görülen yakınmalar diğer malign kemik tümörlerinde olduğu gibi lokal ağrı (%96) ve şişliktir (%61) (Redner, 2005; Bernstein ve ark., 2006). Olgularımızda en sık başvuru yakınmalarının lokalize ağrı (%96.3) ve şişlik (%100) olduğu tespit edildi (Tablo 1). Başvuru sırasında sistemik yakınmalar arasında iştahsızlık %40,7 (n=11), kilo kaybı %25,9 (n=7), ateş % 11,1 (n=3), göğüs ağrısı %7,4 (n=2) oranında görüldü. Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %70'inin şişlik ve ağrı ile başvurduğu, ekstremitelerde lezyonu olan olgularda %3 oranında patolojik fraktür ve vertebral tutulumu olan olgularda %5 oranında nörolojik semptomlar görüldüğü saptanmıştır (Sarı ve ark., 2010). Kutluk ve arkadaşlarının çalışmasında başvuru anında olguların %74'ünde ağrı, %72'inde kitle, %9'unda hiperemi, ısı artışı gibi lokal bulgular, %6'sında parapleji, %7'sinde öksürük, göğüs ağrısı, idrar inkontinansı veya retansiyonu gibi diğer semptomlar ve %26'sında ateş, kilo kaybı gibi konsitusyonel semptom ve bulgular saptanmıştır (Kutluk ve ark., 2004). Sevinir ve arkadaşlarının çalışmasında başvuru anında olguların %84'ünde ağrı, %51'inde kitle, %16'sında kilo kaybı, %13'ünde ateş yakınması saptanmıştır (Sevinir ve ark., 2010). Bu sonuçlar bizim serimiz ile uyumlu bulunmuştur.

Olgularımızı şikâyetlerin başlangıç süresine bakıldığında; tüm olgularda ortalama yakınma süresi 4±1,03 aydı. Ortalama yakınma süresi erkeklerde (n=17) 3,94±0,89 ay, kızlarda (n=10) 4,10±1,28 ay saptandı. Olguların %40,7'sinin (n=11) 1-3 ay arasında sürelerde yakınması olduğu görüldü. Ortalama yakınma süresi ülkemizden Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %43'ünde 0-3 ay, %57'sinde > 3 ay, Kutluk ve arkadaşlarının çalışmasında 3 ay, yurt dışından Widhe ve arkadaşları

tarafından 3 ay olarak saptanmıştır (Kutluk ve ark., 2004; Widhe, 2000; Sarı ve ark., 2010). Bu sonuçlar bizim çalışmamızla ile uyumlu bulunmuştur.

Yassı kemikler en sık tutulum bölgesidir. Uzun kemiklerde tipik olarak diafiz bölgesi tutulmaktadır. En sık tutulan yerler sırasıyla pelvik kemikler, alt ekstremitenin uzun kemikleri ve göğüs duvarının kemikleridir. Alt ekstremitelerde en sık femur tutulumu görülür (Bernstein ve ark., 2006).

Olgularımızda primer lezyon yeri %59,3 (n=16) ekstremitelerde, %40,7 (n=11) aksiyel iskelette saptandı. Ülkemiz ve yurt dışında yapılan çalışmalarda primer lezyonun ekstremitelerde yerleşimi %48,4-76, aksiyel iskelet yerleşimi %24-51,6 arasında değişmektedir (Kutluk ve ark., 2004; Özkan ve ark., 2005; Bernstein ve ark., 2006; Güler ve ark., 2010; Kantar ve ark., 2010; Sarı ve ark., 2010; Sevinir ve ark., 2010) (Tablo 4). Özkan ve arkadaşlarının çalışması dışındaki sonuçlar bizim çalışmamız ile uyumluydu, aksiyel iskelet tutulumu oranları benzerdi.

Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda primer tümörün yerleşim oranları femur için %12,9-26, pelvis için %13,5-32,3 arasında değişmektedir (Kutluk ve ark., 2004; Bernstein ve ark., 2006; Güler ve ark., 2010; Sevinir ve ark., 2010)(Tablo 5). Bizim çalışmamızın sonuçları Kutluk ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumluydu ve kitlenin en sık primer yerleşim yeri femurdu (Tablo 2). Ayrıca olgularımızda en sık olarak diafiz (%62,5)ve metafiz (%31,3) tutulumu mevcuttu (Tablo 3).

Olguların başvuru sırasındaki ortalama tümör volümü erkeklerde 1304,69±1606 ml, kızlarda 2331,05±1962 ml idi. Tümör volümü bilinen 20 olgunun %90'ında (n=18) ≥ 100 ml, %10'unda (n=2)< 100 ml saptandı. 1981-1985 yılları arasında 60 ES'lu olgunun değerlendirildiği Göbel ve arkadaşlarının çalışmasında tümör volümü 33 olguda (%55)<100 ml, 27 olguda (%45) ≥100 ml olarak tespit edilmiş ve 3 yıllık hastalısız sağ kalım oranları tümör volümü <100 ml %78 ve ≥100 ml olanlarda %17 olarak saptanmıştır (Göbel ve ark., 1987). Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında tümör volümü olguların %28'inde ≤8 cm ve %67'sinde >8 cm; Kutluk ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %83'ünde tümör boyutu ≥8 cm olarak bulunmuştur (Kutluk ve ark., 2004; Sarı ve ark., 2010). Hem bizim çalışmamızda hem de Türkiye'deki bildirilen diğer verilerde tümör volümü Göbel ve arkadaşlarının çalışmasına göre daha yüksek bulunmuştur; bu ülkemizde hastaneye daha geç başvurulması nedeniyle olduğunu düşünmekteyiz.

Tablo 5. Ewing sarkom olgularında primer lezyonun yerleştiği kemikler

Merkez	Sayı (n)	Takip aralığı	Primer yerleştiği kemik (%)
OMU TF	27	1980- 2010	Femur (26), Tibia(14,8), Pelvis (14,8)
Kutluk ve ark. (Hacettepe Üniv.)	133	1972-1999	Femur (23), Tibia(14), Pelvis (13,5)
Sevinir ve ark. (Uludağ Üniv.)	31	1996-2009	Pelvis (32,3), Femur (12,9)
Güler ve ark. (Gaziantep Üniv.)	16	2001-2009	Humerus (43,7), Pelvis(25), Femur (18,7)
EICESS	1426	-	Pelvis(26), Femur (20), Göğüs duvarı (16)

Tablo 4. Ewing sarkom olgularında ekstremitelerde ve aksiyel iskelet yerleşim oranları

Merkez	Sayı (n)	Takip aralığı	Ekstremitelerde(%)	Aksiyel(%)
OMU TF	27	1980- 2010	59,3	40,7
Sarı ve ark. (Ankara Onk. Hst.)	98	1992-2005	59	40
Kutluk ve ark. (Hacettepe Üniv.)	133	1972-1999	52	46,5
Özkan ve ark. (Cerrahpaşa Üniv.)	25	1983-2003	76	24
Sevinir ve ark. (Uludağ Üniv.)	31	1996-2009	48,4	51,6
Kantar ve ark. (Ege Üniv.)	39	1990-2008	53,8	46,2
Güler ve ark. (Gaziantep Üniv.)	16	2001-2009	68,7	31,3
EICESS	1426	-	50	50

Olgularımızın % 77,8' inde tanının insizyonel biyopsi ile (n=21), %14,8'ine eksizyonel biyopsi (n=4), %7,4'üne tru-cut biyopsi (n=2) ile tanı konulduğu saptandı. Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %76'sında insizyonel, %20'sinde eksizyonel, %4'ünde tru-cut biyopsi yapılmıştır (Sarı ve ark., 2010). Bazı merkezlerde iğne biyopsisi veya tru-cut biyopsi önerilirse de hastaların çoğu uygun ve tümörlü dokuyu içerecek şekilde açık biyopsi yapılmasını gerektirir (Yağcı ve Kutluk, 2009) Çünkü açık insizyonel biyopsi histopatolojik inceleme için yeterli materyal alınabilmesinin yanısıra sitogenetik ve diğer biyolojik araştırmalar için de örnek alınmasına izin veren bir yöntemdir (Kısmet ve Köseoğlu, 2004).

Tanı anında hastaların yaklaşık %20-30'unda metastaz vardır ve metastatik hastalığın varlığı en önemli kötü prognostik faktördür (Cotterill ve ark., 2000; Redner, 2005; Bernstein ve ark., 2006). Metastatik olmayan hastalarda hemen hemen tüm tedavi protokolleriyle benzer şekilde iyi sonuçlar elde edilirken, metastatik grupta her hastada farklı cevap oranları gözlenmektedir (Rodríguez-Galindo ve ark., 2007).

Başvuru anında 3 olgumuzda (%11,1) kemik iliği tutulumu saptandı. Toplam 9 olguda (%33,3) tanı sırasında metastaz saptandı. Olgularımızın %69,5' inde takip sırasında metastaz (n=16) saptandı. Ülkemizde ve yurt dışında yapılan çalışmalarda tanı anında metastaz oranları %18,4-50 oranında değişmektedir (Cotterill ve ark., 2000; Kutluk ve ark., 2004; Özkan ve ark., 2005; Güler ve ark., 2010; Sevinir ve ark., 2010) (Tablo 6). Batı ülkelerindeki çoğu çalışmada tanı anındaki metastaz oranı %25 ve altında bulunmuştur (Cotterill ve ark., 2000; Bernstein ve ark., 2006). Bizim çalışmamızın sonuçları Türkiye'deki diğer merkezlerin sonuçları ile benzerdir, yurt dışındaki verilere göre daha yüksek oranda tanı anında metastaz oranlarımız mevcuttu. Bizim serilerimizde hastalarımız geç dönemde başvurduklarından, sosyoekonomik düzeyleri düşük olduğundan tanı anında metastaz oranlarımız daha fazlaydı. Ayrıca 2002 yılına kadar hastaların sağlık güvenceleri pek uygun olmadığından takip ve tedavideki başarı oranları düşüktü.

Olgularımızdan 23 hastaya (%92) neoadjuvan kemoterapi, 17 hastaya (%77,2) adjuvan kemoterapi verildi. Neoadjuvan kemoterapi verilen 23 olgunun 15'inde (%65,2), adjuvan kemoterapi verilen 17 olgunun 9'unda (%53) EURO-E.W.I.N.G. 99 (European Ewing Tumor Working Initiative of National Groups) Kemoterapi Protokolü uygulandı. Neoadjuvan kemoterapi verilen olguların 8'inde (%34,8), adjuvan kemoterapi verilen olguların 4'ünde (%23,5) EICESS-92 (European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies) Kemoterapi Protokolü

Tablo 6. Ewing sarkom olgularında tanı anındaki metastaz oranları

Merkez	Sayı (n)	Takip aralığı	Tanı anında metastaz (%)
OMU TF	27	1980- 2010	33,3
Kutluk ve ark.	133	1972-1999	32
Özkan ve ark.	25	1983-2003	36
Sevinir ve ark.	31	1996-2009	45,2
Güler ve ark.	16	2001-2009	50
Cotteril ve ark.	975	1977-1993	18,4

Tablo 7. Ewing sarkom olgularında toplam sağ kalım oranları

Merkez	Sayı (n)	Takip aralığı	Ort. izlem süresi	Toplam sağ kalım
OMU TF	27	1980- 2010	35.5 (enfazla355ay)	%22,4±10,9 Genel sağkalım
Sarı ve ark. (Ankara Onk. Hst.)	98	1992-2005	105±38 ay (47-178 ay)	%47 5 yıllık
Kutluk ve ark. (Hacettepe Üniv.)	133	1972-1999	84.5 ay (25-332 ay)	%31 10 yıllık
Özkan ve ark. (Cerrahpaşa Üniv.)	25	1983-2003	50 ay (4-108 ay)	%31,1 4 yıllık
Güler ve ark. (Gaziantep Üniv.)	16	2001-2009	26±23,5 ay	%40,4 3 yıllık
Paulussen ve ark.	171	1990-1995	41 ay(14-82 ay)	27 4 yıllık

uygulandığı saptandı. Diğer olgularda da İfosfamid, Etoposid, Karboplatin, Vincristin, Epirubisin, Siklofosfamid kemoterapotik ajanlarından oluşan diğer kemoterapi protokolleri uygulandığı saptandı. 98 hastanın değerlendirildiği Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların tamamının EICESS-92 (European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies) Kemoterapi Protokolü ile tedavi edildiği, Kantar ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %48,7'sinde EICESS-92 kullanıldığı saptanmıştır (Kantar ve ark., 2010; Sarı ve ark., 2010).

Olgularımızın %86,6' sına ekstremitte koruyucu cerrahi (n=13), %13,3' üne amputasyon (n=2) yapıldığı saptandı. Kutluk ve arkadaşlarının çalışmasında ilk tanı anında olguların %2'sine amputasyon, %73'üne insizyonel biyopsi, %9'una total rezeksiyon, %9'una parsiyel rezeksiyon ve %7'sine subtotal rezeksiyon yapılmıştır (Kutluk ve ark., 2004).

Olgularımızın %65,3'üne (n=17) radyoterapi uygulandı. Radyoterapinin olguların %64,7'sinde primer tümör bölgesine (n=11), % 29,4' ünde metastaz bölgesine (n=5), %5,9' unda hem primer tümör bölgesine hem metastaz bölgesine (n= 1) uygulandığı saptandı. Sarı ve arkadaşlarının çalışmasında radyoterapi olguların %80'ine uygulanmış ve %70'inde primer tümör bölgesine, %1'inde metastatik bölgeye, %9'unda her ikisine uygulanmış (Sarı ve ark., 2010). 133 olgunun değerlendirildiği Kutluk ve arkadaşlarının çalışmasında 121 olguya (%91) radyoterapi uygulanmış ve 113 olguda primer tümör bölgesine, 2 olguda metastatik bölgeye, 6 olguda hem metastatik hem primer tümör bölgesine uygulanmıştır (Kutluk ve ark., 2004). 16 olgunun değerlendirildiği Güler ve arkadaşların çalışmasında radyoterapi 12 olguda primer tümör bölgesine, 2 olguda primer tümör bölgesi ve akciğere uygulanmıştır (Güler ve ark., 2010). Bu sonuçlar bizim serimiz ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda olgularımızın tanı anından itibaren ortalama ve ortanca izlem süreleri sırasıyla 35,5 ve 19 ay (en fazla 355 ay) idi. Sağ kalım analizleri sonucunda toplam sağ kalım oranı %22,4±10,9 olarak saptandı. Ülkemizde yurt dışından yapılan yayınlarda sağ kalım oranları %27-47 arasında değişmektedir (Paulussen ve ark., 1998;

Kutluk ve ark., 2004; Özkan ve ark., 2005; Güler ve ark., 2010; Sarı ve ark., 2010) (Tablo 7).

Ewing sarkomunda tedavi başarısızlığının major sebebi uzak metastaz gelişmesidir (Bürgert ve ark., 1990; Nesbit ve ark., 1990). Yapılan çoğu çalışmada Ewing sarkomda metastatik hastalık varlığında toplam sağkalım oranları %20-30 olarak bildirilmiştir (Sandoval ve ark., 1996; Paulussen ve ark., 1998). Bizim çalışmamızda sağ kalım oranımız %22,4±10,9 idi. Bize başvuran hastalar geç evrede gelmekteydi ve sosyo ekonomik ve sosyokültürel düzeyi düşük ailelerdi ve tanı anında metastazımız yüksekti. Ayrıca bizim serimiz 30 yıl öncesine dayanmaktaydı ve gerek kemoterapi gerekse modern cerrahi tedavi

imkanlarının az olduğu dönemleri kapsıyordu.

Son on yılda lokalize Ewing sarkomlu olgularda sağ kalım oranları anlamlı şekilde %20'den %50'ye artmıştır (Bacci ve ark., 1998; Jenkin ve ark., 2002). Gelişmekte olan ülkelerde geç tanı hala önemli bir problemdir ve hastalık çoğu hastada ilerlemiş durumdadır (Villaruel ve ark., 1997; Cardenas-Cardos ve ark., 1999; Jenkin ve ark., 2002). Ewing sarkomunda tedavi başarısı için erken tanıdan rehabilitasyona kadar her aşamada multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde eksiklikler hastanın yaşam şansını ve yaşam kalitesini doğrudan etkilemektedir.

KAYNAKLAR

- Ağaoğlu, F.Y., Kebudi, R., Almaç, Z., 2010. Pediatrik Ewing Sarkomlarında Lokal Tedavi: İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Deneyimi. XVI.TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Samsun. Kongre Kitabı. 119.
- Bacci, G., Picci, P., Ferrari, S., 1998. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone: no benefit observed after adding ifosfamide and etoposide to vincristine, actinomycin, cyclophosphamide, and doxorubicin in the maintenance phase-results of two sequential studies. *Cancer*. 82, 1174-1183.
- Bernstein, M., Kovar, H., Paulussen, M., Randall, R.L., 2006. Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Ewing sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. "Principles and Practice of Pediatric Onco-logy"(Ed.PA Pizzo, DG Poplack)'de, 5.baskı, Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia.1002-1032.
- Bürgert, E.O., Nesbit, M.E., Ganisey, L.A., 1990. Multimodal therapy for the management of nonpelvic. localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup study ffSS-H. *J. Clin. Oncol.* 8, 1514-1524.
- Cardenas-Cardos, R., Rivera-Luna, R., Lopez-Facundo, N.A., 1999. Ewing's sarcoma: prognosis and survival in Mexican children from a single institution. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 16, 519-523.
- Cotterill, S.J., Ahrens, S., Paulussen, M., 2000. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 18, 3108-3114.
- Ewing, J., 1921. Diffuse endothelioma of bone. *Proc. NY Pathol. Soc.* 21, 17-24.
- Fizazi, K., Dohollou, N., Blay, J.Y., 1998. Ewing's family of tumors in adults: multivariate analysis of survival and long-term results of multimodality therapy in 182 patients. *J. Clin. Oncol.* 16, 3736-3743.
- Göbel, V., Jürgens, H., Etspüler, G., 1987. Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. *J. Cancer Oncol.* 113, 187-191.
- Güler, E., Çevik, S., Karakurum, G., 2010. Ewing Sarkom Olgularımızın Değerlendirilmesi:Gaziantep Tıp Fakültesi Deneyimi. XVI.TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi,Samsun. Kongre Kitabı 143.
- Jenkin, R.D., Al-Fawaz, I., Al-Shabanah, M.O., 2002. Localized Ewing sarcoma/PNET of bone: prognostic factors and international data comparison. *Med. Pediatr. Oncol.* 39, 586-593.
- Jürgens, H., Barrett, A., Dockhorn-Dworniczak, B., Winkelmann, 1998. Ewing sarcoma, in *Cancer in Children: Clinical Management*, Voute PA, Kalifa C and Barrett A, eds, 4th ed, Oxford Med. Publicat. 232-258.
- Kantar, M., Keleş, Y.E., Arun, S., 2010. Ewing Ailesi Tümörleri Tedavi Sonuçları:Ege Üniversitesi Deneyimi. XVI. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Samsun, Kongre Kitabı 142-143.
- Kennedy, J.G., Fielinghuysen, P., Hoang, B.H., 2003. Ewing sarcoma: current concepts in diagnosis and treatment, *Curr. Opin. Pediatr.* 1553-1557.
- Khoury, J.D., 2005. Ewing sarcoma family of tumors. *Adv. Anat. Pathol.* 12, 212-220.
- Kısmet E,Köseoğlu V, 2004.Türkiye Klinikleri *J. Pediatr. Sp. Iss.* 2, 899-903.
- Kutluk, M.T., Yalcin, B., Akyüz, C., 2004. Treatment results and prognostic factors in Ewing Sarcoma. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 21, 597-610.
- Kutluk, T.,Yeşilipek, A., 2010.Türk Pediatrik Onkoloji Grubu/Türk Pediatrik Hematoloji Derneği Pediatrik Tümör Kayıtları,2002-2009 Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Samsun.
- Nesbit, M.E., Gehan, E.A., Burgen, E.O., 1990. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the First Intergroup study. *J. Clin. Oncol.* 8,1664-1674.
- Özkan A, Celkan T, Apak H, et al., 2005. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ewing Sarkom Deneyimi:1983-2003. *Ewing sarcoma: results of a single institute from Turkey,1983-2003.Türk Pediatri Arşivi.* 40, 232-234.
- Paulussen, M., Ahrens, S., Burdach, S., 1998. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. Ann Oncol.* 9, 275-281.
- Paulussen, M., Ahrens, S., Dunst, J., 2001.Localized Ewing Tumor of Bone:Final Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J. Clin. Oncol.* 19, 1818-1829.

- Redner, A., 2005. Malignant bone tumors. *Pediatric Hematology and Oncology*, Lanzkowsky P, ed, 4rd ed. California: Academic Press. 585-603.
- Rodríguez-Galindo, C., Liu, T., Krasin, M.J., 2007. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer*. 15, 375-384.
- Sandoval, C., Meyer, W.H., Parham, D.M., 1996. Outcome in 43 children presenting with metastatic Ewing's sarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience, 1962 to 1992. *Med. Pediatr. Oncol.* 26, 180–185.
- Sarı, N., Toğral, G., Çetindağ, M.F., 2010. Treatment Result Of the Ewing Sarcoma of Bone and Prognostic Factors. *Pediatric Blood Cancer*. 54, 19-24.
- Sevinir, B., Demirkaya, M., Yalçınkaya, Ü., 2010. Ewing Sarkomunda Klinik Özellikler ve Tedavi Sonuçları. XVI. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Samsun, Kongre Kitabı 141.
- Villarreal, M., Tordecilla, J., Salgado, C., 1997. Multimodal therapy for children and adolescents with Ewing sarcoma: results of the First National Chilean Trial (1986–1991). *Med. Pediatr. Oncol.* 29, 190–196.
- Wagner, L.V., Neel, M.D., Pappo, A.S., 2001. Fractures in pediatric Ewing sarcoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 23, 568-571.
- Widhe, B., Widhe, T., 2000. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J. Bone Joint Surg. Am.* 82, 667-674.
- Yağcı, B., Kutluk, T., 2009. Ewing sarkom. *Pediatr. Onkoloji*. 995-1000.