

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ewing sarkom deneyimi: 1983-2003

Ewing's sarcoma: results of a single institute from Turkey, 1983-2003

Alp Özkan¹, Tiraje Celkan¹, Hilmi Apak¹, Serap Karaman¹, Aylin Canpolat¹, Süheyla Ocak¹, Ferda Özkan², Sergülen Dervişoğlu³, Murat Hız⁴, İnci Yıldız¹

Amaç: Bu çalışmada kliniğimizde tek bir merkezde tedavi görmüş Ewing sarkom olguları geriye dönük olarak incelenmiştir.

Gereç ve yöntem: Ocak 1983- Ocak 2003 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji bölümüne başvuran 16 yaş ve altı, daha önce tedavi görmemiş, biyopsi ile Ewing sarkom tanısı kesinleşmiş 25 olgu geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastalarımızın sağkalım sonuçları Kaplan-Meier yöntemine göre hesaplanmıştır.

Bulgular: 25 Ewing sarkom olgunun ortanca yaşı 9 yaş, dağılım ise 3-15 yaş idi. Tanı anında 16'sında yerel tutulum 9'unda ise uzak yayılım mevcuttu. Ortalama 50 aylık izlem süresi (4-108 ay) sonucu 4 yıllık olaysız sağkalım ve toplam sağkalım süreleri sırası ile %30,8 ve %31,1'dir.

Çıkarım: Çok ilaçlı yoğun kemoterapi uygulamalarının ve yerel denetim yöntemlerinin gündeme girmesine rağmen sağkalım sonuçlarında istenen başarı sağlanamamıştır.

Anahtar kelimeler: çocuk, Ewing sarkom, kemoterapi,

Objective: The aim of this study is to evaluate patients with Ewing's sarcoma treated at a single institute, retrospectively.

Material and Methods: 25 patients with Ewing's sarcoma admitted to Cerrahpaşa Faculty of Medicine Pediatric Hematology and Oncology Department between January 1983 and January 2003 were enrolled into the study. All patients were under age of 16 and had no treatment previously. All diagnoses were confirmed with biopsy. The survival rates were calculated by Kaplan-Meier method.

Results: The median age was 9.0 years; range, 3.0 to 15.0 years. At diagnosis, 16 patients had local-regional disease, and 9 had distant metastases. The mean follow-up of all patients was 50 months (range 4-108 months). The 4-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) rates were 30.8 and 31.1 % respectively.

Conclusion: Despite significant progress with the use of intensive multiagent chemotherapy and local control measures, satisfactory survival rates could not be achieved.

Key words: chemotherapy, Ewing's sarcoma, pediatrics

¹ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

² Yeditepe Üniversitesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

³ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul

⁴ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Alp Özkan, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Kliniği, İstanbul

e-posta: alpozkan@istanbul.edu.tr

Tel: (0212) 414 30 00

Fax: +90 (212) 5883102

Alındığı tarih: 28. 07. 2005, kabul tarihi: 25. 08. 2005

Giriş

Ewing sarkomu çocukluk çağı tümörlerinin % 1'ini oluşturur. Osteosarkomdan sonra kemiğin ikinci sıklıkta görülen kötü huylu tümörüdür. İlk kez 1921 yılında James Ewing tarafından tanımlanmıştır (1). Osteosarkomun aksine ışına duyarlı bir tümördür. Günümüzde nöronal kaynaklı bir tümör olduğu kabul edilmektedir. Kemiğin farklılaşmamış tümörü olup daha farklılaşmış şekli "periferal primitif nöroektodermal tümör (PNET)" olarak isimlendirilir. Hastaların %90'ında kemikten, %10'unda kemik dışı dokulardan kaynaklanır. Hastaların %80'i 20 yaşın altındadır. 11, 22 translokasyonuna rastlanabilir. Patolojide küçük yuvarlak hücreli tümör grubuna girer (1). Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniği'nde tedavi görmüş Ewing sarkomlu hastaların tedavi sonuçlarının verilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Ocak 1983-2003 yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji bölümüne başvuran 16 yaş ve altı, daha önce tedavi görmemiş, biyopsi ile Ewing sarkom tanısı kesinleşmiş 25 olgu geriye dönük olarak incelenmiştir. Tanı anında olguların 9 tanesinde (%36) yayılım vardı. Tanı açık biyopsi ile konulmuş olup, histolojik, sitolojik, immunohistolojik yöntemlerle yuvarlak hücreli tümör ayırıcı tanısına (nöroblastom, rabdomiyosarkom, lenfoma vb.) gidilmiştir. Öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri, bilgisayarlı tomografi, tüm vücut kemik sintigrafisi, son yıllarda ise manyetik rezonans görüntüleme tekniği tüm olgularımızda uygulanmıştır. Lokal tedavi olarak cerrahi + kemoterapi, cerrahi + radyoterapi, cerrahi + kemoterapi + radyoterapi uygulanmıştır. Cerrahi olarak yetersiz cerrahi sınır olduğuna inanılan olgularımızda 44 Gy radyoterapi uygulanmıştır. Hastalarımızın olaysız ve genel sağkalım sonuçları Kaplan-Meier yöntemine göre hesaplanmıştır. Sağkalım sonuçlarının karşılaştırılmasında log-rank testi kullanılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya alınan 25 olgunun 16'sı erkek, 9'u kız olup, hastalarımızın ortalama yaşı 9 yaştır (dağılım: 3-15 yaş). Birincil tümörün 19 tanesi ekstremitelerde, 6 tanesi aksiyal yerleşimlidir. Hastalarımızın klinik özellikleri ve prognostik etmenler Tablo I'de verilmiştir. Ortalama 50 aylık izlem süresi (4-108 ay) sonucu 4 yıllık olaysız sağkalım ve toplam

sağkalım süreleri sırası ile %30,8 ve %31,1'dir. Yerel yayılımı olan olgularımızın 4 yıllık toplam sağkalım oranı %53,6 iken uzak yayımlı hastalarımızda bu oran %0'dır (p=0,01) (Şekil 1-2).

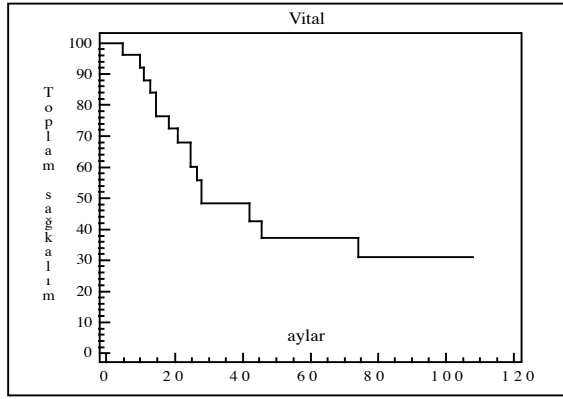
Tartışma

Ewing sarkom çocukluk çağının seyir olarak en kötü tümörlerinin başında gelmektedir. Son 20 yılda multidisipliner yaklaşımdaki gelişmelere ve çok ilaçlı kemoterapi yaklaşımlarına rağmen aynı yerde yeniden belirme veya uzak yayılım gelişme oranı hala %30-50 oranındadır. Ewing sarkomlu hastada uzak yayılım geliştiği zaman ikincil tedavi girişimlerine rağmen hastalar genellikle kaybedilmektedir (1). Yoğunlaştırılmış tedavi yaklaşımları ile hastalığın seyrinde ilerlemeler kaydedilmiştir. Fakat bu da beraberinde yoğun tedavilerin kısa ve uzun süreçteki yan etkilerini getirmiştir (2). Bizim çalışmamızda tanı anında uzak yayılım

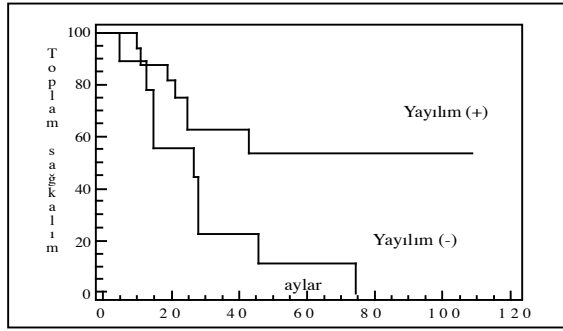
Table I: Hasta özelliklerimiz ve prognostik etmenler.

Özellikler	Hasta sayısı	%	p
<i>Cinsiyet</i>			
Erkek	16	64	0,73
Kız	9	36	
<i>Yaş, yıl</i>			
Ortanca (sınır)	9 (3-15)		
< 10	13		0,77
> 10	12		
<i>Birincil tümör</i>			
Ekstremiteler	19	76	0,40
Santral aksis	6	24	
<i>Uzak yayılım</i>			
Hayır	16	64	0,01
Evet	9	36	
<i>Birincil tedavi</i>			
KT	10	40	0,68
KT+RT	10	40	
KT+C	3	12	
KT+C+RT	2	8	
<i>KT rejimi</i>			
VAC	7	28	0,52
VACA	5	20	
VAIA	3	12	
EVAIA	10	40	

A:Actinomycine-D, A:Adriamycine, C: Cerrahi, C: Cyclophosphamide, E:Etosipide, I:Ifosfamide, KT: Kemoterapi, RT: radyoterapi, V: Vincristine



Şekil 1: Tüm hastalarımızın toplam sağkalım eğrisi.



Şekil 2: Uzak yayılımı olan ve olmayan hastalarımızın toplam sağkalım eğrileri

olması en önemli ve tek prognostik etmen olarak saptanmıştır [Yerel yayılımı olan olgularımızın 4 yıllık toplam sağkalım oranı %53,6 iken, uzak yayılımı olan hastalarımızda bu oran %0'dır (p=0,01)]. Bizim serimizin hasta sayısı düşüktür. Dünyadaki geniş serili çalışmaların sonucunda yayılım olmasının hastalığın seyrindeki önemine ek olarak; başlangıç tümör hacminin 100 cm³ den yüksek olması, yüksek serum laktat dehidrogenaz düzeyi, aksiyel yerleşimli tümör, ileri yaş, başlangıç kemoterapisine kötü yanıt diğer prognostik ölçütler olarak bildirilmiştir. Batı ülkelerindeki geniş seri çalışmalarında 5 yıllık toplam sağkalım değerleri %51-75 oranındadır (1-7). Gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde aynı tedavi protokollerine rağmen aynı başarılı sonuçlara ulaşılamamaktadır (8- 11). Ülkemizden Hacettepe Üniversitesinden Kutluk ve ark. (11) 133 olguluk serilerinde 10 yıllık olaysız sağkalım sonucunu %19, toplam sağkalım sonucunu ise %31 olarak vermektedir. Bizim tanı anında metastatik hastalık oranımız %36 iken Kutluk ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %43'dür (11). Gelişmekte olan ülkelerde hastaların tedavi merkezlerine geç başvurması ve multidisipliner yaklaşım gerektiren

bu olgularda sosyal güvence sorunları ile fazla zaman kaybedilmesi önümüzde çözülmesi gereken sorunlar olarak görülmektedir.

Kaynaklar

1. Ginsberg JP, Woo SY, Johnson ME, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4rd ed. Philadelphia: J. B. Lippincott Company, 2002; 973- 1017.
2. Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Kun LE, et al. Survival after recurrence of Ewing tumors: the St. Jude Children's Research Hospital experience, 1979-1999. Cancer 2002; 94: 561- 9.
3. Donaldson S, Torrey M, Link M, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 42: 125- 35.
4. Craft A, Cotterill S, Malcolm D, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The second United Kingdom children's cancer study group and the medical research council Ewing's tumor study. J Clin Oncol 1998;16:3628- 33.
5. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localised Ewing sarcoma of bone: The CESS 86 experience. Med Pediatr Oncol 1999; 32: 186- 95.
6. Rosito P, Mancini A, Rondelli R, et al. Italian cooperative study for the treatment of localised Ewing sarcoma of bone. Cancer 1999; 86: 421- 8.
7. Oberlin O, Bui B, Brunat-Mentigny M, et al. Prognostic factors in localised Ewing's sarcoma. An update of the EW88 study of the French Society of Pediatric Oncology. Med Pediatr Oncol 1996; 27: 259.
8. Wexler L, DeLaney T, Tsokos M, et al. Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide for newly diagnosed Ewing's sarcoma family of tumors. Cancer 1996; 78: 901- 11.
9. Cardenas-Cados R, Rivera-Luna R, Lopez-Facundo N, et al. Ewing's sarcoma: Prognosis and survival in Mexican children from a single institution. Ped Hematol Oncol 1999; 16: 519- 23.
10. Villaruel M, Tordecilla J, Salgado C, et al. Multimodal therapy for children and adolescents with Ewing's sarcoma: results of the first national Chilean trial (1986-1991). Med Pediatr Oncol 1997; 29: 190- 6.
11. Kutluk MT, Yalçın B, Akyüz C, Ruacan Ş, Büyükpamukçu M. Treatment results and prognostic factors in Ewing sarcoma. Pediatr Hematol Oncol 2004; 21: 597- 610.