



# Ewing Sarkomlu Olgularımızda Tedaviyi Etkileyen Prognostik Faktörler

## *Prognostic Factors Affecting the Treatment of Ewing Sarcomas*

Şafak GÜNGÖR<sup>1</sup>, Murat ARIKAN<sup>1</sup>, G. TOĞRAL<sup>1</sup>, Yaman KARAKOÇ<sup>1</sup>, Erdal METİN<sup>1</sup>, B. ATALAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup> SB Dr. Abdurrahman Yurtarslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, ANKARA

### ÖZET

Hastanemiz Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde; 1992-2006 yılları arasında takip edilen Ewing sarkomlu toplam 93 hasta (ortanca yaş 12) analiz edildi. Primer en sık yerleşim yerleri ekstremitelerde uzun kemikleri, pelvis ve gövde kemikleri olarak saptandı. Başlangıçta 30 hasta metastatik idi. Bunlardan 18 tanesinde akciğer metastazı mevcuttu. Beş ve on yıllık genel yaşam ve hastaliksız yaşam hızları sırası ile %40 ve %37 olarak gerçekleşmiştir. 5 yıllık genel yaşam hızı ise lokalize hastalıklı grupta %47 olarak gerçekleşirken metastatik hastalıklı grupta %24 olarak bulunmuştur ( $p=0.041$ ). Primer tümörlü vakaların %25'i < 8 cm ve %75'inde büyük hacimli tümördü ( $\geq 8$  cm). Antrasiklinli VAC (vincristine, actinomycin D ve cyclophosphamide) rejimlerinde en iyi survival elde edilmektedir. Başlangıçta uzak metastaz mevcudiyeti, hacimli tümör ve pelvis lokalizasyonlu yerleşim kötü prognostik faktörlerdir. Halen özellikle yüksek riskli grupta iyi sonuçlar elde etmek için yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Ewing sarkom, Prognostik faktör, Tedavi

### SUMMARY

We reviewed 93 patients with Ewing Sarcoma followed up between 1992-2006 years whose median age was 12. The most common localisations were long bones, pelvis and axial skeleton. 30 patients were metastatic at the initial diagnosis. Among these patients 18 had lung metastasis. Survival and disease free rates for 5-10 years were 40% and 37% respectively. General survival rate for localised affection was 47% and 24% for metastatic disease ( $p=0.041$ ). Initial tumor mass was < 8 cm in 25% of cases and > 8 cm in 75% of cases. The best survival results were reported in the group of antracycline chemotherapy regimen with VAC (vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide) combination. Distant metastases, large tumor masses and pelvic localisation were bad prognostic factors in the initial diagnosis. We still need better and newer treatment modalities for high risk factor group.

**Key Words:** Ewing sarcoma, Prognostic factor, Treatment.

### HASTA ve METOD

Bu çalışma da Ocak 1992- Ekim 2006 tarihleri arasında Ankara Onkoloji Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde tanı ve tedavi gören 93 pediatik Ewing sarkom olgusu hasta klinik özellikleri ve tedavi sonuçları yönünden değerlendirilmiştir. Çalışmanın amacı vakaların retrospektif değerlendirilmesi, literatürdeki güncel yaklaşımlarla karşılaştırılması ve tüm kötü huylu tümöral hastalıklar içinde küçük bir yer tutsa da, kemiğin primer malign tümörle-

ri içinde ikinci en sık görülen bu hastalığın önemini vurgulamaktır.

Hastalarımıza fizik muayene, rutin biyokimya testleri, primer kitle bölgesinin direk grafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya MRI, akciğer direk grafisi/BT'si, Tec 99 m tüm vücut kemik sintigrafisi yapıldı.

Hastalar demografik karakteristikleri, başvuru şikayet ve semptomları, hastalığın lokalizasyonu, başvuru sırasındaki LDH düzeyi, hastalığın yaygınlığı, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi (KT) ve radyoterapi

pi (RT) tedavileri, takip sırasında sistemik metastaz gelişim yer ve sıklığı, cerrahi tedavi yaklaşımları ve sonuçları değerlendirildi. Primer tümör kitlesinin boyutu BT/MRI'daki en büyük tümör çapına göre ölçüldü. Hastalar primer değerlendirilmesi yapıldıktan sonra ilgili tümör lokalizasyonundan biyopsi yapıldı. Hastalar biyopsi sonuçları ile öncelikle KT açısından pediatrik onkoloji bölümüne konsülte edildi.

## BULGULAR

Hastaların 53 (%57)'ü erkek, 40 (%43)'ü kızdı. En genç hastamız 3, en yaşlı hastamız 19 yaşında idi, ortanca yaş 12 olarak saptandı. Tümör yerleşimi 85 hastada (%91) kemik ve 8 hastada (%9) kemik dışı yerleşimli idi.

Hastalarımızdan 4 (%4)'ü 1-5 yaş, 25 (%27)'i 6-10 yaş, 51 (%55) hasta 11-15 yaş ve 13 hasta 16 (%14) yaş ve üstünde idi.

Hastaların başlıca başvuru şikayeti: 75 (%80) hastada ağrı ve şişlik; 6 (%7) hastada sadece ağrı ve yine 3 (%3) hastada sadece şişlik görülürken; 6 (%7) hastada nörolojik defisit ve 3 (%3) hastada patolojik kırık mevcut idi.

Tümörün yerleşim yerlerine bakıldığında 1 (%1) hastada klavikula, 5 (%6) hastada skapula, 8 (%9) hastada vertebra, 15 (%16) hastada pelvis, yine 15 (%16) hastada humerus; 5 (%5) hastada radius, 2 (%2) hastada ulna; 1 (%1) hastada el; 14 (%15) hastada femur; 13 (%14) hastada tibia 8 (%9) hastada fibula; 2 (%2) hastada ayak ve 4 (%4) hastada ekstraosseoz kruris yerleşimli olduğu görüldü.

En sık yerleşim yeri pelvis ve humerus olarak gerçekleşmiştir.

## TARTIŞMA

Ewing sarkom ailesi tümörleri kemik ve yumuşak dokunun Ewing sarkom ve PNET tümörlerini içeren bir tanımdır. Lokalize Ewing sarkomlu hastaların yaşam beklentisinde son yıllarda %20-50'nin üzerinde bir artış görülmüştür. Çocukluk çağı malign kemik tümörleri içerisinde osteosarkomlar dan sonra ikinci sıklıkla görülür. En sık görülme yaşı hayatın ikinci dekatı (%64) olup serimizde de medyan yaş 12 olarak bulunmuştur. Erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır. Farklı serilerde erkek/kız oranı 1.5/1-1.7/1 olarak bildirilmiş olmakla birlikte serimizde de erkek hastalar ağırlıklı olarak bulunmuştur (53/40) (1).

Primer tümörün başlangıçta var olan semptomları; primer tümör alanında ağrı ile palpe edilebilir şiş-

likten oluşmaktadır. Çalışmamızda var olan bulgular içinde en az gördüğümüz bulgu patolojik kırık (%3). Genel çalışmalarda bu oran % 7-16 olarak bildirilmiştir (2).

Başlangıçta ateş gibi sistemik bulguların varlığı kötü prognostur. Ewing sarkomlu hastalarda ateş oranını %15 ve %30 olarak bildirmişlerdir (3). Bizim çalışmamızda 93 hastanın 24 (%26) hastada belirgin bulgu ve semptomların yanında ateş görülmüştür.

Oberlin ve arkadaşları 141 Ewing sarkom olgusunda yaptıkları incelemede tümör bölgesi ile hasta yaşı arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (4). Bizim hastalarımızda da pelvik yerleşimli olgular daha sıklıkla 10 yaşın üzerinde idi. Likewise, Cotterill ve arkadaşları pelvik yerleşimli olguların daha yüksek oranda yaşlı hastalarda görüldüğünü bildirmiştir (5). Bu konuda açıklayıcı ve anlamlı bir yorum yapmak güçtür.

Avrupa, ABD ve Japonya'yı içeren 10 yıllık bir dönemi kapsayan ve 18 çalışmadan oluşan 1505 hastalık analizde Ewing sarkom ailesi tümörlerin %58 kemik, %13 yumuşak doku kökenli olduğu saptanmıştır (1). Bizim serimizde de kemik yerleşimi daha yüksek oranda bulunmuştur (%91).

Kemik Ewing sarkomların da ekstremitte ve aksial yerleşim oranları incelendiğinde aynı 1005 hastalık seride bu oran %53/%47; CESS 81 çalışmasında ise %55/%47 olarak saptanmıştır (1). Biz hastalarımızı ekstremitte, vertebra ve pelvis yerleşimli olarak gruplandırdık. Bizim olgularımızda da ekstremitte yerleşimli hastalar çoğunlukta idi (%75).

Ewing sarkomda en önemli prognostik faktör teşhis sırasında klinik olarak saptanabilen başlangıçta metastaz varlığıdır. Pek çok çalışmada metastatik hastalarda OS %20-30 olarak bildirilmiştir (6). Bizim hastalarımızda metastazlı hastalarda 3 yıllık OS %29; 5 yıllık OS ise %25 olarak bulunmuştur. Bu istatistiksel olarak da anlamlıdır (p= 0.041).

Ewing sarkom ailesi tümörlerde tanı sırasında metastaz oranı değişik serilerde %15-35 olarak bildirilmektedir. Bu metastazların çoğu akciğer, kemik ve kemik iliğinde saptanmıştır (1). Bizim serimizde de olguların %32'si (30/63) metastaz ile başvurmuştur. Bu olguların %20'sinde akciğer; %6'sında kemik ve yine %6'sında akciğer + kemik metastazı vardı.

Bununla birlikte klasik olarak büyük tümörler halen kötü prognost ile ilişkilidir. Bizim çalışmamızda hastaların %75'i primer bulky ( $\geq$  8 cm) tümöre sahipti. St.

Jude çalışmalarında 8 cm üzerindeki tümörlerin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (7). Fransa "Institute Gustave Roussy"de yapılan çalışmalarda erişkin hasta serisinde bu oran %41'dir. Wexler'in serisinde bu oran %77'si 8 cm üzerinde olup tümör boyutu bir prognostik faktör olarak bulunmamıştır (1). Bizim olgularımızda 8 cm ve üzerindeki olgularda 5 yıllık OS %35 olurken EFS %33 olarak gerçekleşmiştir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (P= 0.07). Bu tümörlerin yüksek oranda olması hastalığın klinik olarak geç saptanması veya geç belirti vermesi ile ilişkili olabilir.

Laboratuvar çalışmalarında bakılan LDH düzeyleri kötü bir prognostik işarete sahiptir (8). Hastalığın başlangıç döneminde temel bir değer olması açısından bakılmalıdır. Çalışmamızda 54 hastada LDH değeri 400-1000 U/L olurken sadece 12 hastada 1000 U/L üzerinde idi. Hastaların 3.5 ve 10 yıllık OS değerleri istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0.03).

Ewing sarkom ailesi tümörlerinde KT'nin tedaviye eklenmesi ile sağkalım son yıllarda %60-70'lere ulaşmıştır. KT protokolünde en sık vinkristin, adriamisin, siklofosomid ve aktinomisin D kullanılmıştır (101). 5 yıllık EFS %30-40 iken adriamisin dozları artırılarak lokalize pelvis ve pelvis dışı hastalarda sırası ile EFS değerleri %63 ve %77'e yükselmiştir. Son yıllarda tedaviye ifosfamid ve etoposidin eklenmesi ile sağ kalımın artırılabilirliği düşünülmüştür. Hastalarımızın tümü EICESS-92 protokolü gereğince 52 haftalık 14 kür KT tedavisi almıştır (9).

Ewing sarkom ailesi tümörlerde değişik çalışmalarda yerleşim bölgesi, tümör boyutu, hastalık evresi, yaş, cins ve ilk KT yanıt prognostik faktörler olarak gösterilmiştir (1). Tanıda metastatik hastalıkla gelen hastalıkla gelen hastalar en düşük sağkalıma sahip grubu oluşturmuştur (10). Bu sonuçlar da bizim çalışmamızda elde ettiğimiz lokalize ve metastatik hastalardaki genel sağkalım sonuçlarına (%47 ve %24) yakındır.

Yaş ve tümör yerleşiminin prognostik öneminin vurgulandığı Craft ve arkadaşları çalışmasında pelvis, aksial ve ekstremitte yerleşimli tümörlerde EFS %41, %55 ve %73 olarak bildirilmiştir. Wexler ise çalışmasında pelvis ve pelvis-dışı yerleşen tümörler arasında sağkalım farkı tespit etmemiştir (sırasıyla %65 ve %64) (1). Çalışmamızda da pelvis yerleşimli olgularda 3 yıllık %40, 5 yıllık %26 olarak gerçekleşirken ekstremitte yerleşimli olgularda ise (3 yıllık %49 ve 5 yıllık %42) sonuçlar daha iyidir.

Çeşitli çalışmalarda 10 yaş ve üzeri kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir. Craft ve arkadaşları çalışmasında 10 yaş üzerinde 5 yıllık sağkalım % 55 iken daha genç hastalarda bu oran %86'lara çıkmıştır(11). Bizim çalışmamızda da 11-15 yaş arasında 5 yıllık OS %32 FFS %29 olarak bulunmuştur. On altı yaş üzerindeki hastalarda ise aynı oranlar sırasıyla %50'ye %46 olarak gerçekleşmiştir.

Ewing sarkom ailesi tümörlerin RT'ye duyarlı olduğu saptandıktan sonra lokal tedavide RT'de gündeme gelmiştir. Son yıllarda gerek cerrahi gerekse RT tekniklerindeki gelişmeler lokal tedavideki başarıyı da artırmıştır. Lokal tedavide cerrahi ve RT'nin üstünlüğü tartışması halen devam etmektedir. Ewing sarkom ailesi tümörlerde benzer olgularda RT ve cerrahinin randomize edildiği bir çalışma yayımlanmamakla beraber prospektif seriler incelendiğinde IESS II çalışmasında cerrahi ve RT uygulanan hastalar arasında hastaliksiz ve genel sağkalım farkı tespit edilmemiştir (9). CESS -81 çalışmasında lokal tedavi olarak cerrahi RT ve kombine modalite tedavi uygulanmış ve 3 yıllık olaysız sağkalım sonuçları sırasıyla %64, %50 ve %69 olarak bulunmuştur (p= 0.11) (1). Aynı grubun daha sonraki CESS-86 çalışmasında ise RT kalitesinin artırılması ile 3 yıllık hastaliksiz sağkalım sonuçları cerrahi kolunda %65, RT kolunda %67 ve cerrahi+ RT kolunda %62 olarak bulunmuştur (12). Bizim olgularımızda ise 81 hasta RT tedavisi alırken 12 hastaya RT uygulanmamıştır. Yine RT alan hasta grubunda 5 yıllık OS %38 almayan grupta ise %46 olarak gerçekleşmiştir.

Lokal tedavide en önemli prognostik faktörler tümör yerleşimi ve tümör volümüdür. Çeşitli çalışmalar incelendiğinde RT'nin cerrahi rezeksiyonun zor olduğu pelvis yerleşimli ve büyük tümörlere uygulanmış olması bazı serilerde RT alan olgularda lokal kontrolün cerrahiye göre daha düşük olmasına neden olmuştur. Lokal tedavi kararında önemli olan tümör yerleşimine ve boyutuna göre karar verilmesi ve gerektiğinde kullanılmasıdır (13).

Ewing sarkomlar da cerrahi tedavi; hastalığın lokal kontrolünde tercih edilen yöntemlerden bir tanesidir. Değerlendirmede hastanın yaşı, tümörün lokalizasyonu; tümörün boyutu, KT verdiği yanıt; metastaz durumu önemli olmaktadır. Cerrahide öncelikli amaç tümörün lokal kontrolünün sağlanması için geniş bir marj ile eksizyonunun yapılmasıdır.

Özellikle pelvis ve vertebra gibi yerleşimli olgularda cerrahi tipi ve rekonstrüksiyon güçlük arz etmektedir. Nitekim bizim olgularımızdan da 15'i pelvis yerle-

şimli olgudan sadece bir tanesine iliak rezeksiyon yapılabilmektedir.

Proksimal humerus, distal femur, proksimal tibia gibi yerleşimli olgularda endoprotezler tercih edilmektedir. Ama burada da hasta yaşının mümkünse 8 yaşının üzerinde olmasına dikkat edilmelidir. On yaş altı grup Ewing sarkom olguları cerrahi rekonstrüksiyon açısından güçlükle arz etmektedir. Bu yaş grubunda ise ekspanable protezler, kemik uzatmaları (Eksternal fiksator ile), kontrolateral epifizyodezis ya da allogreft ve/veya prostetik implantlarla akut uzatmalar uygulanabilmektedir. Amputasyon ve ekstremitte koruyucu cerrahinin hastalığın lokal kontrolü ve hasta yaşamı üzerine benzer sonuçları vardır (14).

Çocukların büyüme potansiyelleri olması cerrahi planlamada göz önüne alınması gereken çok önemli bir noktadır. Allogreft ve endoprotezler kompozit rekonstrüksiyon için kullanılmaktadırlar. Otojen kemik greftler vaskülerize olabilir. Cerrahi sonuçlar daha başarılı olmaktadır. Fibula, klavikula gibi yerleşimli olgularda tümörün çıkartılması sonrası çoğu zaman rekonstrüksiyon gerektirmemektedir (14).

Sonuç olarak, metastatik hastalık, ileri yaş, büyük hacimli tümör olması, primer yerleşimin vertebra ve pelvis olması kötü prognoz göstergesidir. Bununla birlikte büyük tümörler (8 cm ve üzeri) klasik olarak kötü prognozla ilişkilidir. Tümör boyutu bir prognostik faktör olarak halen kabul edilse de EW 92 protokolünde daha duyarlı bir prognostik faktör bildirilmiştir. 100 cm<sup>3</sup> ve üzeri tümör hacmi kötü prognozla ilişkili olduğu ifade edilmiştir.

Tümör lokalizasyonu tedavi planlanmasında ve prognozda önemli bir faktördür. Pelvik ve aksiyel tümörler daha erken bir agresif davranış göstermektedirler. Son yıllarda kemoterapiye histolojik cevap yeni bir prognostik faktördür. Nitekim REN 1-2 ve italyan çalışmalarında iyi histolojik cevap anlamı olarak kötü histolojik cevaba göre daha iyi prognoz göstermektedir. Fakat teşhiste metastatik hastalık mevcudiyeti halen en kötü prognostik faktördür (15).

## KAYNAKLAR

1. Kebudi R, Kaytan E, Ayan İ, et al. Evaluation of Ewing sarcoma family tumors of children. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2001;11/4:178-87.
2. Sluga M, Windhager R, Lang S, et al. A long term review of the treatment of patients with Ewing sarcoma in one institution. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:569-73.
3. Widh B, Widh T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and ewing sarcoma. *J. Bone Joint Surg Am* 2000;82:667-74
4. Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al. Prognostic factors in localized Ewings tumours and peripheral neuroectodermal tumours: The third study of the France Society of paediatric oncology. *Br J Cancer* 2001;85:1646-54.
5. Jenkin RD, Al-Falezi, et al. Localized ewing sarcoma/ PNET of bone: Prognostic factor and international data comparison. *Med. Pediatr Oncol.* 2002; 39:586-93.
6. Kinsella TJ, Miser JS, et al. Long term follow-up of Ewings sarcoma of bone treated with combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:389-95.
7. Hayes FA, Thompson EI, Meyer, et al. Therapy for localized Ewing sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1989;7:208-13.
8. Glaubiger DL, Mkuch RW, Schwarz. Influence of prognostic factors on survival in Ewing sarcoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981;285-8.
9. Burgert Eo, Nesbit ME, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic localized Ewing sarcoma of bone. *Intergroup study IESS-II J. Clin Oncol* 1990;8:1514-24.
10. Cangir A, Vietti TJ, et al. Ewing sarcoma metastatic at diagnosis; results and comparison of two intergroup ewing sarcoma studies. *Cancer* 1990;66:887-93.
11. Wexler LH, Delaney TF, Tsokos et al. Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin for newly diagnosed ewing sarcoma family of tumour. *Cancer* 1996;78:901-1011.
12. Dunst J, Jurgens H, Saurer, et al. Radiation therapy in Ewing sarcoma: An update of the CESS 86 trial. *Int J. Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:919-30.
13. Donaldson S, Torrey M, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in ewing sarcoma: End results of POG. *Pediatric oncology group. Int J radiat Oncol* 1998;42:125-35.
14. Mikel San, Julian MD, PHD Rodrigo Dolz, et al. Limb salvage in Bone Sarcomas in Patients Younger Than Age 10. *J Pediatr Orthop vol* 23/6;2003.
15. Carlos Rodriguez- Galindo, MD, et al. Treatment of Ewing sarcoma Family of tumors: Current status and Outlook for Future. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:276-87.