

Ewing sarkomu

12 olgunun değerlendirilmesi

Bülent Zülfikar⁽¹⁾, Gündüz Gedikoğlu⁽²⁾

İstanbul Tıp Fakültesi, Onkoloji Araştırma-Uygulama Merkezi, Bizim Lösemili Çocuklar Vakfı ve Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında 1980-1990 yılları arasında 12 Ewing sarkomu olgusu tedavi edildi. Bunların 8'i erkek, 4'ü kız, yaş ortalamaları 8.1 (dağılım; 3-17) yıl olup, hepsi lokalize hastalık şeklinde başvurmuşlardı. Üç olgu femurdan, 2'ser olgu humerus ve kostalardan, 1'er olgu ise tibia, radius, vertebra, klavikula ve pelvis-ten köken almıştı. İki olguya sadece kemoterapi, 1 olguya önce radyoterapi sonra kemoterapi (KT), 9 olguya ise KT ve arada radyoterapi uygulandı. 5 olguya VAC, 3'er olguya VACA ve IVAD, 1 olguya da T.9 protokol uygulandı. Bir olgu hastalıktan kaybedildi, 11 olguda remisyon sağlandı. Ortalama 22 ay (dağılım; 5-94) sonra 8 olguda relaps (4'ü lokal, 4'ü metastatik) görüldü. Toplam 4 olgu takipten çıktı, 3 olgu ilave sorunlardan kaybedildi. En iyi prognoz uzun kemiklerden köken alan ve tümör hacmi küçük olan ve 0-5 yaş arası Ewing sarkomlarında sağlandı. Kemoterapi protokolleri arasında fark bulunmadı.

Anahtar kelimeler: Ewing sarkom

Ewing's sarcoma; experience with 12 cases

Twelve patients with localized Ewing's sarcoma were treated between 1980-1990 in Istanbul Medical School, Oncology Research-Treatment Center, Our-ChildrenLeukemia Foundation, Department of Pediatric Hematology/Oncology. There were 8 boys and 4 girls, the mean age was 8.1 (range; 3-17) years. The tumors were in the femur in 3 patients, in the humerus and rib in 2 cases each and in the tibia, radius, vertebra, clavicle and pelvis in 1 case each. Only chemotherapy (CT) was applied to 2 cases, 1 case had CT after radiotherapy. The remaining 9 cases were treated by CT and radiotherapy (during the CT). The CT protocols were VAC (n=5), VACA (n=3), IVAD (n=3), T.9 (n=1). One patient died from the main disease. Remission were achieved in 11 cases. After 5 to 94 months (mean; 22 mo.) 8 cases had relapsed (4 of them had local and remaining had distant metastases), 4 cases were not able to be followed, 3 cases were lost by additional problems (infection, cardiotoxicity). The best prognosis was achieved from Ewing's sarcomas which initiated from long bones, less than 100 ml tumour volumes and patients less than 5 years old. There were no significant differences between chemotherapy protocols.

Key words: Ewing's sarcoma

Pediatrik onkolojide nadir görülen ve malign kemik tümörleri arasında ikinci sırayı tutan Ewing sarkomu genellikle 5-30 yaşları arasında ortaya çıkan, yuvarlak, küçük hücreli, meduller boşluğun mezenkimal tabakasından kaynaklandığı düşünülen bir tümördür (1, 4, 7, 10, 15, 20, 23, 30, 32, 34). Sıklıkla femur, pelvis humerus, kostalar ve tibianın diafizini tutar (1, 7, 15, 20, 23, 34). Radyolojik ve klinik tetkikler (direkt grafi, kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi) teşhis için yetersiz olduğundan kemik biopsisi yapılması şarttır.

Başlangıçta yüksek sedimantasyon hızı (ESH), yüksek LDH düzeyi saptanan, hacmi 100 ml'den büyük olan, femur, humerus, kostalar dışındaki kemikleri (özellikle pelvis kemikleri) tutan ve başlangıçta metastazların olduğu olgularda prognoz kötüdür (8, 9, 12, 15, 17, 18, 20, 23). Cerrahi girişim daha çok biopsi ve bazı kemiklerde rezeksiyon ile sınırlı kalırken

radyoterapi ve kemoterapinin kombine kullanılması tedavi esaslarını oluşturur. Önceleri % 10 olan 3 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı (HSO) son 15 yılda kemoterapide kaydedilen ilerlemeler, total vücut ışınlaması ve olog kemik iliği transplantasyonu sonucu, fonksiyonel yapı korunarak % 50-80'lere kadar yükseltilebilmiştir (1, 2, 15, 17, 20, 23, 25, 29, 34).

Ewing sarkomunda tümör merkezlerinin vaka dökümleri araştırma, eğitim ve klinik tecrübe açısından önemli bir bilgi kaynağını oluşturur. Burada bilim dalımızca takip edilmiş ve tedavi edilmekte olan 10 yıllık Ewing sarkomu olguları sunulmaktadır.

Gereç ve yöntem

İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı ve Bizim-Lösemili Çocuklar Vakfında 1980-1990 yılları arasında yaşları 3-17 (ort; 8.1 yıl)

(1) İst. Tıp Fak. Onkoloji Araştırma-Uygulama Merkezi, Bizim-Lösemili Çocuklar Vakfı, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı Uzmanı

(2) İst. Tıp Fak. Onkoloji Araştırma-Uygulama Merkezi, Bizim-Lösemili Çocuklar Vakfı, Pediatrik Hematoloji/Onkoloji Bilim Dalı ve Pediatrik Hematoloji/Onkoloji Konseyi Başkanı

arasında değişen 8'i erkek, 4'ü kız 12 Ewing sarkomu olgusu takip edildi. 5 olgu 0-5, 4 olgu 6-10 yaş arasında olup 3 olgu ise 11 yaşından büyüktü. Olgularda Ewing sarkomu tanısı biopsi ile konuldu. Tedavi öncesi değerlendirme yapılırken anamnezde şikayetlerin başlamasıyla tanı konulması arasındaki süre, fizik muayenede kitle veya kitlelerin yeri ve ebatları, tam kan sayımı (TKS), kemik iliği aspirasyonu, tam idrar tahlili, sedimentasyon hızı (ESH), biokimyasal tetkikler (alkali fosfataz, SGOT, SGPT, bilirubinler, kreatinin, kalsiyum, fosfor, laktik dehidrojenaz) elektrokardiogram (EKG), ekokardiogram (ECHO), primer lezyonun grafisi, kemik sintigrafisi, primer lezyon ve toraks bilgisayarlı tomografisi (BT) kullanıldı. Hastalara uygulanacak tedavi programı, hastalığın durumu (lokalize veya metastatik), tutulan bölge ve fonksiyonel özellikler dikkate alınarak İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Konseyinde planlandı (Tablo 1). Hastaların tedavi kürleri arasında fizik muayeneleri, TKS, ESH, biokimyasal tetkikler, adriamisin (ADR) verilecekse EKG, ECHO ve her hastada primer sahanın radyolojik tetkiki yapılarak etki, toksisite, komplikasyonlar ve sonuç gözden geçirildi. Tüm lezyonun düzelmesi tam remisyon (TR), lezyonun % 50'sinin küçülmesi kısmi remisyon (KR) olarak kabul edildi. Olguların tedavilerinin sonlandırılmasına, tedavi protokolünün sonunda tüm laboratuvar tetkikler yapılarak Pediatrik Hematoloji Onkoloji Konseyince karar verildi. Hastaların sürvileri Kaplan-Meier metodu kullanılarak belirlendi.

Kemoterapi	
VAC	(n=5): VCR, Act. D, CTX
VACA	(n=3): VCR, Act. D, CTX, ADR
T. 9	(n=1): VCR, Act. D, CTX, ADR, BLM, MTX
IVAD	(n=3): IFS, VCR, ADR, VP. 16
Radyoterapi	
	50-54 Gy. n=6
	55-58 Gy. n=4

Tablo 1: Hastalara uygulanan tedavi

Bulgular

Ewing sarkomu olgularımızın tümü başlangıçta kemiğe lokalize tümör olarak müracaat etmişlerdi. Olguların 10'unda ağrı, 7'sinde şişlik, 6'sında hareket kısıtlılığı, 2'sinde ise kırık şikayeti mevcut olup, 3 olgu femurdan, 2'ser olgu humerus ve kostalardan, 1'er olgu ise tibia, radius, klavikula, vertebra ve pelvisten köken almıştı.

Klinik ve radyolojik değerlendirmeye başlangıçta sadece 5 olguda Ewing sarkomu düşünülürken, olguların tümünde biopsi ile kesin tanıya varıldı. İki olguya sadece kemoterapi, 1 olguya primer sahaya radyoterapi daha sonra kemoterapi, 9 olguya ise tanıyı takiben kemoterapi yapıldı, bunlara arada radyoterapide uygulandı. Radyoterapi primer tümör yatağına, genişletilmiş saha olarak 50-58 Gy uygulandı (Tablo 1).

Olgularımızda tedavi protokollerine göre alınan sonuçlar Tablo 2'de görülmektedir.

	VAC	VACA	T.9	IVAD	Toplam
n	5	3	1	3	12
TR	4	2	1	1	8
KR	1	1	-	-	2
Eksitus	-	-	-	-	-
Takipsiz	2	-	-	-	2
Tedavide	-	-	-	2	2
Relaps	3	3	1	1	8
2. Remis.	-	-	-	-	-
Eksitus	1	3	-	1	5
Takipsiz	1	-	1	-	2
Tedavide	1	-	-	-	1
Yaşayan1	-	-	-	2	.3

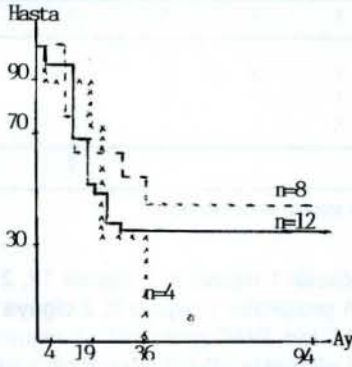
Tablo 2: Tedavi sonrası alınan sonuçlar

VAC protokolü; 1 olguya 8, 2 olguya 12, 2 olguya 15 kür, VACA protokolü; 1 olguya 8, 2 olguya 12 kür, T.9 protokolü 7 kür, IVAD protokolü; 1 olguya 8, henüz tedavileri sürmekte olan 2 olguya ise 3 kür uygulandı. Tedavi sonrası 8 olguda relaps görüldü. Relapsların 4'ü primer sahadan, 4'ü ise uzak metastaz olarak (2'si akciğerde, 1'i kranium ve akciğerde, 1'i ise yaygın metastaz olarak) gelişti. Her kemoterapi protokolünde 1 olguda ortalama 34.5 ay (8, 18, 18 ve 94 ay) sonra primer sahadan relaps gelişti. Bu olguların 2'si takipten çıktı, 1'i yurt dışında yoğun kemoterapiye alınmasına rağmen kaybedildi. 94 ay sonra primer sahadan radyasyona bağlı Osteosarkom gelişen olgu ise yeniden kemoterapi programına alındı. Gelişen uzak metastazların 2'si VAC, 2'si ise VACA protokolü uygulanmış olgulardı. Bunlarda metastaz ortalama 9.5 ay (5, 7, 10, 16 ay) sonra görüldü. Bunlardan biri takipten çıktı, birinde ise IVAD protokolü ile tedavi sürdürülmektedir. 2 olguya T.9 protokolü verildi, bunlardan biri infeksiyondan, diğeri ise ADR kardiyomyopatisi ve buna bağlı kardiyojenik şoktan kaybedildi. Tümör hacminin küçük olduğu olgularda daha başarılı sonuçlar alındı. Tümör hacmi 100 ml.den az veya fazla oluşuna göre tedaviye alınan cevaplar Tablo 3'de görülmektedir.

	<100ml.>	100 ml.	Toplam
n	8	4	12
ort.	20.4	13.5	19.5
dağ.	3-94	4-22	3-94
Sürvi	TR	2	9
Sonuç	KR	2	2
	Tedavide	1	1
	Ex.	-	-
Remisyon	Tp.	2	3
	Relaps	5	8
	Ex.	2	3
Relapsta	Tp.	2	3
	Tedavide	1	2
	Yaşayan	2	3

Tablo 3: Tümör hacmine göre sağlanan sonuçlar
Tp. Takipsiz

12 olguluk Ewing sarkomu serimizde 94 aylık genel sürvi %37.1 olarak bulundu. 3 yıllık sürvi 0-5 yaş arası olgularda %65.5, 6-10 yaşlarda %0, 11 yaşından büyüklerde %33 bulundu. VAC protokolü uygulananlarda %23.3, VACA uygulananlarda %23.6, IVAD uygulananlarda ise % 66 olarak sağlandı. Başlangıç tümör hacmine göre sağlanan 3 yıllık sürvi tümör hacmi 100ml'den az olanlarda %45.5, fazla olanlarda ise %36.4 bulundu (Şekil 1).



Şekil 1: Ewing sarkomu olgularımızda sağlanan sürvi
"(-) Genel, (---) Tümör hacmi < 100ml. olgular, (xx) Tümör hacmi > 100ml. olgular"

En iyi sürvi % 65.5'le 0-5 yaş grubu ve % 66'la IVAD protokolünde, en başarısız sonuç ise %33 ile 11yaştan büyüklerde ve % 23.3'le VAC kemoterapi protokolü uygulananlarda alındı. Uygulanan kemoradyoterapi sonrası olguların birinde fatal kardiyotoksiste, 1 olguda hayatı tehdit edici nörotoksiste, 1 olguda ağır hemorrajik sistit, 5 olguda ise hafif-orta derecede (yürüyememe, bulantı, kusma) toksisite görüldü.

Tartışma

Klinisyenlerin tecrübelerinin az olduğu, nadir görülen primer kemik tümörlerinde sıklıkla tanı gecikme ve takipte sorunlarla karşılaşılır. Bu nedenle tümör merkezlerine ve ortak çalışmalara ihtiyaç duyulur. Günümüzde teşhis ve tedavi olanaklarının gelişmesine rağmen Ewing sarkomunda fonksiyonların korunarak başarı sağlanması henüz istenen düzeye ulaşamamıştır. 5 yıllık sürvi %13-33 arasında kalmıştır. Sürvi üzerine etki eden en önemli faktörler; başlangıçta metastaz olması, sedimantasyon ve LDH düzeyinin yüksekliği, tümörün başta pelvis olmak üzere lokalizasyonu ve hacminin büyük olmasıdır (8, 9, 12, 15, 18, 20, 23, 33, 35).

12 olguluk pediatrik Ewing sarkomu serimizde 94 aylık sürvi %37.1 olarak sağlandı. 3 yıllık sürvi, Nesbit ve ark.ca intergrup Ewing sarkomu 1. çalışmasında %56 (24). Graft ve ark.ca %35 (5). Clement ve ark.ca %55 (6) olarak bildirilmiştir.

Ewing sarkomunda prognozla hastanın yaşı arasında yakın ilişki olduğu bildirilmektedir (3, 23, 33). Bizim 12 olguluk serimizde 5 yıllık sürvi 0-5 yaş arasında (n=5) %65.5, 6-10 yaş arasında (n=4) %0, 11 yaş olgularda ise %33 olarak saptandı. Cangir ve ark. (3), 10 yaş'tan küçük metastatik Ewing sarkom olgularında remisyon oranı %94, 8 yıllık sürvi %47, 10 yaşından büyük olgularda ise remisyon oranı %70, 8 yıllık sürvi % 24 olarak bildirilmektedir.

Ewing sarkomunun siyah ırkta görülmediği bilinmektedir (7, 20, 23). Kadınlarda daha iyi prognoz gösterdiği iddia edilmekte isede (5, 28, 29, 33) bizim 12 olguluk serimizde 4 kız çocuğunda ortalama sürvi 32.5 ay, 8 erkek çocukta ise 13.8 ay olarak sağlandı. Hastaliksız sağ kalım olarak cinsler arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Cangir ve ark. metastatik Ewing sarkomu olgularında, Wilkins ve ark. ise lokalize olgularda cinsler arasındaki sonuçların anlamlı olmadığını bildirdiler (3, 33).

Ewing sarkomunda gerek tanının erken yapılması, gerekse tedavinin başarısı üzerinde tümörün lokalizasyonunun payı oldukça önemlidir (2, 7, 8, 15, 18, 20, 33, 35). En iyi sonuçlar distal lezyonlarında, en kötü sonuçlar ise aksiyel lezyonlarda özellikle pelvis lokalizasyonlarında alınmaktadır. Wilkins ve ark.ca (33) bildirilen 140 olguluk Mayo Clinic serisinde en iyi sürvi % 67 ile distal lezyonlarda, en başarısız sonuç ise % 17 ile pelvis kökenli olgularda alınırken, Rosen ve ark. (28) 41 aylık sürviyi distal hastalıkta % 95, aksiyel hastalıkta ise % 65 olarak bildirdiler. Vaka sayımız az olduğundan tümörün lokalizasyonuna ait sürvilerimiz anlamlı bulunmadı. Lokalize Ewing sarkomlarında sürvi oldukça iyidir (7, 20, 23). Craft ve ark. (5) HSO'nı lokalize hastalıkta % 44, Wilkins ve ark. (33) 2 yıllık HSO'nı lokalize hastalıkta % 69, metastatik hastalıkta % 39, Cangir ve ark. (3) 5 yıllık HSO'nı metastatik hastalıkta % 28 olarak buldular. Bizim olgularımızın tümü başlangıçta lokalize idi ve 7 yıllık sürvi % 37 olarak bulundu.

Ewing sarkomu tedavisinde cerrahi uygulamalar ve tümörün radyosensitif olması nedeniyle radyoterapi oldukça önemli yer tutar, bu uygulamalar metastazlara etkili olamadıkları gibi, metastaz gelişmesini de önleyemezler (2, 28, 31, 33). Son yıllarda akciğer metastazı olan Ewing olgularında akciğerlere radyoterapi yapılması oldukça yararlı görülmektedir (3). Bunun yanında total vücut ışınlaması da (TVI) uygulamaya girmiştir (2, 11, 20, 22, 23). Riskli olgularda alternatif tedavi modeli olan bu uygulamada TVI'nı takiben otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmaktadır. Bu uygulamayla Miser ve ark. (23) metastatik lezyonlu olgularda % 32, lokalize olgularda % 65 oranında, Houch ve ark. (11) ise 6 olgunun 4'ünde başarı sağlanmışlardır. Cerrahi uygulamalar ise biopsi, torakstaki lezyonlarda rezeksiyon ve ancak kemoterapiye dirençli olgularda hemiamputasyon veya amputasyon uygulamalarıyla sınırlı kalmıştır (7, 15, 32,

35). Nitekim Ewing sarkomunda rezeksiyonun gerekmediği araştırmacılar tarafından iddia edilmektedir (17). Olgularımızda cerrahi uygulama tüm olgularda biopsi ile sınırlı kaldı. Tümörün lokalizasyonu ve hastaların yaşı dikkate alınarak diğer cerrahi uygulamalar yapılmadı. Bunun yanında 10 olguya genişletilmiş primer tümör sahasına 50-58Gy dozlarında radyoterapi yapıldı. Radyoterapi 1 olguya tedavinin başlangıcında, 9 olguya ise kemoterapi kürleri arasında uygulandı. Kemoterapi öncesi % 10'larda kalan süreli sürvi, son 15 yılda kombine kemoterapinin kaydettiği gelişmelerle % 94'lere kadar yükselmiştir (10, 15, 20, 21, 23, 31). Kemoterapi hastalığın lokal kontrolünü sağlar, metastaz oranını azaltır ve mevcut metastazlar üzerine etkili olur.

Kombine kemoterapi protokollerinde bugün için üzerinde en çok durulan ilaçlar; adriamisin (ADR), ifosfamid (IFS) ve etipositir (VP. 16). Bir çok onkoloji merkezi bu ilaçlara ilaveten vincristin (VCR), sklofosfamid (CTX), daktinomisin (Act. D) ve metotreksatı (MTX) değişik kombinasyonlarda kullanılmaktadır (1, 2, 5, 6, 12, 14, 23, 24, 29). Jurgens ve ark. (14) VACA (VCR, Act. D, CTX, ADR) ile 7 yıllık HSO'nın % 54, Petric-Grabnar ve ark. (26) T. 6 protokolü ile 3-11 yıllık HSO'nın % 70, Nesbit ve ark. VAC protokolü ile 3 yıllık HSO'nı % 56 (24), Wilkins ve ark. (33) 5 yıllık HSO'nı VAC protokolü ile % 41, VACA protokolü ile % 55 olarak sağladıklarını bildirdiler. Son yıllarda Miser ve ark., Craft ve ark., Bacci ve ark., IVAD (IFS, VCR, ADR, VP. 16) protokolünü uygulamakta ve başarılı sonuçlar aldıklarını bildirmektedirler (2, 5, 21, 23). Çalışmamızda VAC protokolü verilenlerde 3 yıllık HSO'nı % 23.3, VACA alanlarda ise % 23.6 bulundu. Son 2 yıldır uygulamaya başlanan IVAD protokolünde ise daha başarılı sonuçlara ulaşılacağı beklenilmektedir.

Ewing sarkomunda gerek başlangıçta, gerekse tedavi ve takip esnasında görülen relapslar başarı oranını azaltır. Başlangıçta şikayetlerin müphem olması, doktora başvuru gecikme, doktorların olayı takip şekli, tanı ve tedavinin gecikmesi, tümör kitlesinin büyümesi ve metastaz gelişmesine yol açabileceğinden hastaların süvisini olumsuz yönde etkiler (10, 35). Başlangıçta her tür teşhis yönteminden faydalanarak metastaz varlığı araştırılmalı ve tedavi şeması hastalığın yaygınlığına göre belirlenmelidir. Tüm olgularımızda remisyon sağlandıktan sonra bunların 8'inde (% 66.6) relaps görüldü ve bu olguların 3'ü kaybedildi, 3'ü takipten çıktı, 2'sinde ise yeni kombine kemoterapi protokolü kullanılmaktadır. Metastazlar için akciğerler oldukça riskli bölgedir. Serimizde uzak metastaz gelişen 6 olguda da akciğerlerde yayılım saptandı. Bu nedenle akciğerlere radyoterapi yapılmasının tedavi alternatifleri arasına girmesi yararlı olacaktır.

Ewing sarkomu pediatrik onkolojide geç yan etkilerin fazla görüldüğü tümörlerin başında gelir (3, 16,

19, 23). Gerek hastalığa ve gereksede tedaviye bağlı akut ve kronik toksisiteler, komplikasyonlar oldukça önem taşır. Bunda tedavi modellerinin yoğun olması rol oynar. Tedavide amaç; mümkün olduğunca tutulan bölgenin fonksiyonunun korunması, morbiditenin ve ikinci malinite görülme şansının azaltılması, sürvinin uzatılmasıdır. Cerrahi amputasyon ve rezeksiyonların getirdiği sorunlar, radyoterapiye bağlı büyüme kısırdağının etkilenmesi ve ekstremitelerin fonksiyon kaybı, şekil bozukluğu, kemoterapötiklerin, özellikle ADR, VCR ve CTX'in yol açtığı kardiyotoksiste, nörotoksiste ve hemorrajik sistit morbiditeyi olumsuz yönde etkilemekte, hatta fatal olabilmektedir. Oniki olguluk serimizde 1 olgu ADR toksisitesine bağlı kardiyojenik şoktan kaybedildi, 1 olguda ise hayatı tehdit edici nörotoksiste gelişti, daha sonra hasta kaybedildi. Ewing sarkomlu olgular klinik ve laboratuvar tetkiklerinde yakın takipte tutulmalı, psiko-sosyal sorunlar için sosyal danışma ve çalışma merkezlerinin bu olgulara destek vermesi gerekmektedir. Yurdumuzda pediatrik onkoloji merkezlerinin hızla gelişmesi, tüm olgularda olduğu gibi, Ewing sarkomunda da daha hızlı tanı, daha iyi tedavi ve takip olanağının elde edilmesini sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Altman, A.J.: Management of malignant solid tumors. In: Hematology of Infancy and Childhood. Ed: Nathan, DG., Oski, FA., WB Saunders Co, Philadelphia 1987, s. 1166-9
2. Bacci, G., Picci, P., Gitelis, S., et al. : The treatment of localized Ewing's sarcoma: The experience at the Instituto Ortopedico Rizzoli in 163 case treated with and without adjuvant chemotherapy. Cancer 49: 1561-70, 1982
3. Cangir, A., Vietti, T.J., Coehan, EA., et al. : Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis, results and comparisons of two Intergroup Ewing's Sarcoma Studies. Cancer 66: 887-93, 1990
4. Cavazana, A., Triche, T.J., Tsokos, M., et al.: Experimental evidence for the neural origin of Ewing's sarcoma. Am J Pathol 127: 507-18, 1987
5. Clement, N., Neuenschwander, S., Mosseri, V., et al.: Prognostic study with focus on radiological parameters before and after neoadjuvant chemotherapy in ewing's sarcoma. Review of 42 patients treated in a single institution. SIOP XXI. Meetings-Abstracts. Med Pediatr Oncol 17: 289-90, 1989
6. Craft, AV., Pearson, D., Bullimore, J.: The UK. CCSG first Ewing's tumour study (ET,1) STOP XXI. Meeting-Abstract, Med Pediatr Oncol 17:287, 1989
7. Erol, SK., Ekin, A., Havitçioğlu, H., Kùpeli, A.: Ewing sarkomasi-tanı ile tedavi kriterleri. Acta Orthop Traum Turc 24:53-9, 1990
8. Glaubiger, DC., Macula, R., Schwarz, J., et al.: Determination of prognostic factor and their influence of therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. Cancer 45:2213-9, 1980
9. Gobel, V., Jurgens, H., Etpuler, G., et al.: Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. J Cancer Res Clin Oncol 113:187-91, 1987
10. Grimer, R.J., Sneath, RS.:Diagnosis malignant bone tumors. J Bone Joint Surg (Br) 72-B: 754-6, 1990
11. Hauch, M., Emminger, W., Burdach, St., et al.: Consolidation of multifocal Ewing's sarcoma with fractionated total body irradiati-

- on, high dose melphelan and etoposide followed by haematopoietic rescue. SIOP XXI. Meetings-Abstract. Med Pediatr Oncol 17: 287-8,1989
- 12- Hayes, FA., Thompson, El., Meyer, WH., et al.: Therapy for localized Ewing sarcoma of bone. J clin oncol 7:208-13,1987
 - 13- Hayes, FA., Thompson, El., Husto, ED., et al.: The response of Ewing's sarcoma sequential cyclophosphamide and adriamycin induction therapy. J. Clin Oncol 1: 45-51, 1983.
 14. Jurgens, H., Gadner, H., Göbel, U., et al. Update of the cooperative Ewing's sarcoma studies (CESS) of the German society of pediatric oncology (GPO). SIOP XXI. Meetings-Abstract. Med Pediatr Oncol 17: 284, 1989.
 15. Lanzkowsky, P.: Ewing's sarcoma. In: Manual of pediatric Hematology and Oncology, Churchill Livingstone, NewYork, 1989, s. 351-7.
 16. LeBaron, S., Zeltzer, LK., LeBaron, C., et al.: Chemotherapy side effects in pediatric oncology patients: Drugs, age and sex as risk factor. Med Pediatr Oncol 16: 263-268, 1988.
 17. Magrath, IT., Sandlund, JT., Rayner, A., et al.: A phase II study of ifosphamide in the treatment of recurrent sarcomas in young people. Cancer Chemoter Pharmacol 18 (suppl): S 25-S 28, 1986.
 18. Mendenhall, CM., Marcus, RB., Enneking, WF., et al.: The prognostic significance of soft tissue extension in Ewing's sarcoma. Cancer 51: 913-7, 1983.
 19. Meadows, AT., McKee, L., Kazak, AE.: Psychosocial status of young adult survivors of childhood cancer: A survey. Med Pediatr Oncol 17: 466-70, 1989.
 20. Meyers, PA.: Malignant bone tumors in children: Ewing's sarcoma. Hematol-Oncol Clin North Am 1: 667-74, 1987.
 21. Miser, JS., Kinsella, TJ., Triche, TJ. et al: Ifosphamide with mesna uroprotection and etoposide. An effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. J Clin Oncol 5: 1191-8, 1987.
 22. Miser, JS., Sters, R., Longo, DL., et al.:Treatment of newly diagnosed high risk sarcomas and primitive neuroectodermal tumors (PNET) in children and young adults. Proc ASCO 41: C-935, 1985.
 23. Miser, JS., Triche, TJ., Pritchard, DJ., Kinsella, T.: Ewing's sarcoma and the nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas of childhood. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Ed: Pizzo, PA., Poplack, DG. Lippincott Co, Philadelphia 1989, s. 659-88.
 24. Nesbit, ME., Perez, CA., Tefft, M., et al.: Multimodal therapy for the management of primary nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: An Intergroup Study. Natl Cancer Inst Monogr 56: 255-62, 1981.
 25. O'Dwyer, P.J., Leyland-Jones, B., Alonso, MT., et al.: Etoposide (VP. 16213) current status of an active anticancer drug. N Engl Med 312: 692-700, 1985.
 26. Petric-Grabnar, G., Jereb, B., Mihevc, N.: The late relapse of localized Ewing's sarcoma. SIOP XXI. Meeting-Abstracts. Med Pediatr Oncol 17: 289, 1989.
 27. Rao, BN., Hayes, FA., Thompson, El., et al. : Chest wall resection for Ewing's sarcoma of the rib: An unnecessary procedure. Ann Thorac Surg 46: 40-4, 1988.
 28. Rosen, G., Caparras, B., Huvas, A., et al.: Preoperative therapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on response of the primary tumor to preoperative therapy. Cancer 49: 1221, 1987.
 29. Rosen, G.-Caparras, B., Ninenburg, A., et al. :Ewing sarcoma: Ten year experience with adjuvant chemotherapy. Cancer 47: 2204-13, 1981.
 30. Schifter, S., Vendelbo, L., Jensen, OM., et al.: Ewing's tumor following bilateral retinoblastoma. Cancer 51: 1746-9, 1983.
 31. Souhami, R., Graft, A.: Progress in management of malignant bone tumours. J. Bone Joint Surg (Br) 70-B: 345-7, 1988.
 32. Waller, DA., Newman, RJ.: Primary bone tumours of the thoracic skeleton: An audit of the Leeds regional bone tumour registry. Thorax 45: 850-5, 1990.
 33. Wilkins, RM., Pritchard, DJ, Burgert, EO., Unni, KK.: Ewing's sarcoma of bone, experience with 140 patients. Cancer 58: 2551-5, 1986.
 34. Young, JL., Miller, RW.: Incidence of malignant tumors in U. S. children. J Pediatr 86: 245-58, 1975.
 35. Zülfikar, B., Gedikoğlu, G.: Ewing sarkomu, tanı ve tedavideki yenilikler. Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Dergisi (baskıda).

Yazışma adresi

Uz. Dr. Bülent Zülfikar

İst. Tıp Fak. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı Bizim-Lösemili Çocuklar Vakfı

Çapa/İstanbul

İstanbul Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji/ Onkoloji Konseyine çalışma olgularının takip ve tedavisinden ötürü teşekkür ederiz.