

# Ewing Sarkom Tanılı Hastaların Değerlendirilmesi: Tek Merkez Deneyimi

EVALUATION OF PATIENTS WITH EWING SARCOMA: SINGLE CENTER EXPERIENCE

 Deniz KIZMAZOĞLU<sup>1</sup>,  Zuhul ÖNDER SIVIŞ<sup>1</sup>,  Burçak TATLI GÜNEŞ<sup>1</sup>,  Esin ÖZCAN<sup>1</sup>  Meral TÜRKER<sup>1</sup>,  Berna ATABAY<sup>1</sup>  Haldun ÖNİZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada kliniğimizde Ewing sarkom tanısı ile izlenen hastaların klinik özellikleri, tedavi detayları ve tedavi yanıtları değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 1985– Ocak 2020 tarihleri arasında Çocuk Onkoloji Kliniğinde Ewing sarkom tanısı ile takip ve tedavi edilen 56 olgunun dosyaları incelendi. Klinik karakteristikleri, uygulanan tedavi, yaşam hızları analiz edildi.

**Bulgular:** Ewing sarkom tanılı 56 hastanın 48'inin verilerine ulaşılabildi. Bu hastaların ortanca tanı yaşı 12 yaş (0-17 yaş), Erkek/Kız oranı 0,8 idi. Semptomların başlangıcından tanıya dek geçen ortanca süre 10 hafta (0-108 hafta) idi. Primer tümör yerleşim yeri: ekstremitte %35,4 (n:17), paravertebral %8,3 (n:4), pelvik %20,8 (n:10), göğüs duvarı %20,8 (n:10), kafa ve yüz kemikleri %8,3 (n:4), yumuşak doku %6,4 (n:3) idi. Histopatolojik incelemede, %75'i Ewing (ekstraosseöz 17, osseöz 19), %25'i PNET (n:12) idi. Hastaların %35,4'ü tanıda metastatikti (akciğer n: 13, kemik n: 5, kemik iliği n: 3, uzak lenf nodu n: 2, karaciğer n: 1). Ortanca izlem süresi 23 ay (2 ay– 22 yıl) olup olaysız yaşam hızı 5 yıllık %37, 10 ve 15 yıllık %33 bulundu. Genel yaşam hızı 5 yıllık %42,10 ve 15 yıllık %33 bulundu.

**Sonuç:** Kemoterapi ve primer bölge radyoterapisine rağmen olgularımızın yarısı kaybedilmiştir. Olaysız ve genel yaşam hızları düşük olmasına rağmen literatür ile uyumludur. Hastaların ileri evre hastalıklı olmaları, tedavi altında progresyon gelişmesi ve cerrahi oranlarının düşük olması ile ilişkili olabilir. Son 10 yılda sonuçların daha iyi olması, multidisipliner tedavi yaklaşımındaki gelişmeler ile ilişkilidir.

**Anahtar Kelimeler:** Ewing sarkom, Tek merkez deneyimi, Tedavi sonuçları

## ABSTRACT

In this study, clinical features, treatment details and treatment responses of patients who were followed up with a diagnosis of Ewing sarcoma in our clinic were evaluated.

## Deniz KIZMAZOĞLU

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Kliniği, İzmir,  
Türkiye

E-posta: [denizcakil23@yahoo.com](mailto:denizcakil23@yahoo.com)

 <https://orcid.org/0000-0003-3349-7140>

**Methods:** The medical records of 56 patients who were followed and treated with the diagnosis of Ewing sarcoma at our Child Oncology Clinic between January 1985- January 2020 were analyzed retrospectively. Clinical characteristics, treatment, life rates were analyzed.

**Results:** 48 of 56 cases were eligible and analyzed. Median age at diagnosis was 12 yrs (6mos-17yrs), M/F ratio was 0.8. The median time from onset of symptoms to diagnosis was 10 weeks (0-108 weeks). Primary tumor site: extremity 35.4% (n:17), paravertebral 8.3% (n:4), pelvic 20.8% (n:10), chest wall 20.8% (n:10), head and face bones 8.3% (n:4), soft tissue 6.4% (n:3). Histopathologic examination revealed Ewing sarcoma in 75% (extraosseous 17, osseous 19) and PNET in 25% (n:12) of cases. The rate of metastatic cases was 35.4% (lung 13, bone 5, bone marrow 3, lymph node 2, liver 1). In the median 23 mos follow-up time (2mos-22years), 5 years EFS 37%, 10-15 yrs 33%; 5 yrs OS 42%, 10-15 yrs 33%.

**Conclusion:** Despite chemotherapy and primary site radiotherapy, half of our cases have been lost. Although event free and overall survival rates are low, it is compatible with the literature. Our low survival rates may be associated with advanced disease, development of progression under treatment and low surgical rates. Better results in the last 10 years are associated with improvements in the multidisciplinary treatment approach.

Keywords: Ewing sarcoma, Single center experience, Treatment results

Ewing sarkom ilk kez 1921'de kemiğin diffüz endoteliyomasi olarak James Ewing tarafından tanımlanmıştır. (1) Çocuk ve genç erişkinlerde osteosarkomdan sonra ikinci sıklıkta görülen kemik tümörüdür. Kemik kaynaklı (osseöz), kemik dışı (ekstraosseöz) ve periferik primitif nöroektodermal tümör (pPNET) olarak karşımıza çıkar. Ewing tümör ailesi eski bir terminoloji olup, tümü Ewing sarkom olarak isimlendirilir (2).

En sık kemiklerde (%85) görülür. Pelvik kemikler, alt ekstremitelerin uzun kemikleri, göğüs duvarı kemikleri tutulur. Yumuşak doku kökenli Ewing sarkom %15 oranında görülür. Olguların %75'i nonmetastatik olup, metastatik olgularda en sık akciğer tutulur. Kemik, kemik iliği metastazını takiben, nadiren karaciğer, santral sinir sistemi ve lenf nodu metastazı görülebilir. Ayırıcı tanıda tendinit, osteomyelit, sinovit özellikle fizik incelemede akla gelir. Bunlar, tanı gecikmesine de neden olabilecek ön tanılardır. Ayrıca osteosarkom, lenfoma gibi maligniteler de ayırıcı tanıda benzer yakınma ve radyolojik bulguları nedeni ile önemlidir (2).

Tanıda iki yönlü direkt grafi önemini korumaktadır. MRG lezyonun sinir-damar ilişkilerini de daha iyi gösterdiği için önemlidir. Metastaz taramasında Toraks BT, PET BT ve kemik iliği aspirasyon/biyopsisi önemlidir. Kemik metastazlarını taramada PET BT, kemik sintigrafisine göre daha duyarlıdır (3).

Tanıda sıklıkla insizyonel biyopsi tercih edilir. Patolojide küçük mavi yuvarlak hücreler, vimentin, NSE, S-100 proteini pozitifliği görülür. Hücre yüzey glikoproteini CD99'un güçlü ekspresyonu Ewing sarkom için karakteristiktir. Koşulları uygun olan merkezlerde moleküler ve sitogenetik incelemeler de yapılır. Olguların %85'inde t (11-22) patognomiktir. (4).

Tedavide temel prensip olarak biyopsi ile tanı sonrası indüksiyon kemoterapisi (KT) uygulanır. Sonrasında lokal tedavi olarak cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanır. Adjuvan kemoterapi ile devam edilir. Cerrahide güvenli cerrahi sınır ile tümörün çıkarılması önemlidir. Patolojide canlı tümör varlığında ya da cerrahi sonrası geride kalan tümör varsa tedaviye radyoterapi de eklenir. Akciğer metastazlarında ya da yaygın metastatik hastalarda palyatif amaçlı da radyoterapi uygulanır.

Kemoterapi olarak vinkristin, aktinomisin-D ve siklofosamid ilk kullanılan ajanlar iken tedaviye doksorubisin, ifosfamid ve etoposidin eklenmesi ile sağkalım hızlarında artış sağlanmıştır (5). Metastatik hastalığı olan ya da nüks olan olgularda yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli düşünülebilir (6-7).

Hedefe yönelik tedaviler için, ideal hedef EWS-ETS füzyon proteini olup, CD99 diğer önemli diğer adaydır. Yine vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) tedavide kullanılabilir (8).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1985 – Ocak 2020 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Onkoloji Kliniğinde Ewing sarkom tanısı ile takip ve tedavi edilen olguların dosyaları incelendi. Çocukluk çağı lösemi, lenfoma ve solid tümör tanılı toplam 1948 kayıtlı hastanın 56'sı Ewing sarkom idi. Değerlendirilebilir bulunan yani dosya verilerine ulaşılabilen 48 hastanın klinik karakteristikleri, uygulanan tedavi, yaşam hızları analiz edildi. Klinik karakteristikler ve tedavi uygulamaları için tanımlayıcı analizler yapıldı. Sağkalım analizleri, Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Olaysız sağkalım hızı, tanıdan hastalık tekrarı ya da hastalık progresyonu / tedaviye yanıtızlığın saptandığı tarihe dek geçen süre; genel yaşam hızı ise tanıdan son izlem tarihine dek geçen süre olarak hesaplandı. Sağkalım sonuçlarının metastaz durumuna göre karşılaştırmasında log-rank testi kullanıldı.

## BULGULAR

Dosyaları sağlıklı olarak değerlendirilebilen 48 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların ortanca tanı yaşı 12 yaş (0-17 yaş) idi. Erkek/Kız oranı 21/27 (0,8) idi. Semptomların başlangıcından tanıya dek geçen ortanca süre 10 hafta (0-108 hafta) idi.

Primer tümör yerleşim yeri: ekstremitte %35,4 (n:17), paravertebral %8,3 (n:4), pelvik %20,8 (n:10), göğüs duvarı %20,8 (n:10), kafa ve yüz kemikleri %8,3 (n:4), yumuşak doku %6,4 (n:3) idi.

Histopatolojik incelemede, %75'i Ewing (ekstraosseöz 17, osseöz 19), %25'i PNET (n:12) idi. Hastaların %35,4'ü tanıda metastatiktir (akciğer n:13, kemik n:5, kemik iliği n:3, uzak, lenf nodu n:2, karaciğer n:1). Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Hastaların klinik karakteristikleri

	Hasta sayısı (n)	%
<b>Cinsiyet</b>		
Erkek	21	44
Kız	27	56
<b>Ortanca tanı yaşı</b>	12	
< 14 yaş	32	66,7
≥14 yaş	16	33,3
<b>Primer tümör yerleşimi</b>		
Ekstremitte	17	35,4
Paravertebral	4	8,3
Pelvik	10	20,8
Göğüs duvarı	10	20,8
Kafa ve yüz kemikleri	4	8,3
Yumuşak doku	3	6,4
<b>Histopatoloji</b>		
Ewing	36	75
PNET	12	25
<b>Hastalık evresi</b>		
Lokalize hastalık	31	64,6
Metastatik hastalık	17	35,4
<b>Metastaz yeri</b>		
Akciğer	13	27
Kemik	5	10,4
Kemik iliği	3	6,4
Lenf nodu	2	4,2
Karaciğer	1	2

Hastaların 39'u biyopsi sonrası tanı almıştı; diğer 9 hasta, cerrahi sonrası patoloji tanısı ile gelmişti. Tedavi uygulamalarını şu şekilde özetleyebiliriz:

**1. Primer cerrahi uygulananlar (n:9):** Bu hastalar başka merkezlerde cerrahi uygulandıktan sonra merkezimize başvurmuştu. Cerrahi 6 hastada makroskopik rezidüleri, ikisinde mikroskopik rezidüleri, birinde tam rezeksiyon ile sonuçlanmıştı. Bu olgulara adjuvan kemoterapi başlandı.

## 2. Neoadjuvan kemoterapi uygulananlar (n:39):

Biyopsi sonrası tam alan ve primer kemoterapi alan 8 olguda IECESS 92 protokolü, 19 olguda POG 8850 ve 935 çalışmaları temel alınarak vinkristin-aktinomisin /adriamisin-siklofosfamid ile alterne ifosfamid-etoposid, 12 olguda AEWS0031 protokolü uygulanmıştır. İndüksiyon kemoterapisine yanıt %84 (1 tam yanıt + 32 parsiyel yanıt) idi. İndüksiyon kemoterapisi sonrası yapılan değerlendirmeye göre, uygulanan protokole uygun olarak tedavi planlamaları yapılmıştır.

**a.Neoadjuvan KT sonrası cerrahi uygulananlar (n:19):** Cerrahi 16'sında tam, üçünde kısmi rezeksiyon ile sonuçlanmıştı. Tam rezeksiyon uygulanan olguların 4'ünde cerrahi sırasında kemik çıkarılarak ekstrakorperial ışınlama uygulanmıştı.

**b.Neoadjuvan KT sonrası cerrahi uygulanmayanlar (n:20):** Primer cerrahi sonrası merkezimize başvuran hastalara kemoterapinin yanı sıra yaşı küçük olan bir hasta ve kemoterapisi devam etmekte olan biri haricinde diğer 7 hastaya primer tümör bölgesine RT uygulandı. Neoadjuvan KT sonrası cerrahi uygulanan olgularda, operasyon sonrası cerrahi sınır ve canlı tümör durumu da dikkate alınarak 5 hastaya primer bölgeye RT uygulanmıştı. İki olgu akciğer metastazları nedeni ile radyoterapi almıştı.

Neoadjuvan KT sonrası cerrahi uygulanmayan 11 hastada primer tümör bölgesine RT uygulandı. Tanıda kord basısı nedeni ile primere RT alan 1 hasta vardı. Bir hastada da progresyon sonrası primer bölgeye RT uygulanmıştı.

Özetle hastaların tümü kemoterapi almıştı. Radyoterapi %65 hastaya uygulanmıştı: Bir hasta tanıda spinal kord basısı nedeni ile öncelikli RT almıştı. Olguların dördünde cerrahi sırasında kemiğin ışınlanması şeklinde idi. Bu olgulardan birine geç cerrahi ile çıkan dokuda canlı tümör olması ve cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle primer bölgeye de RT verilmişti. 21 olgu primer bölgeye RT almıştı, akciğer metastazlarına RT alan 3 olgu, ağrı palyasyonu için RT uygulanan bir olgu vardı. Radyoterapi bilgisine ulaşamayan 2 olgu vardı.

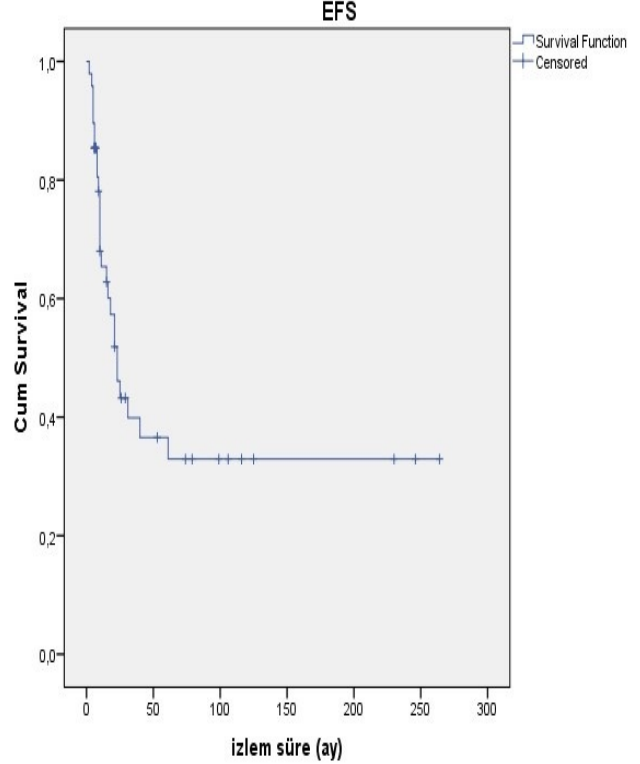
Olguların 16'sında tedaviye yanıtızsızlık / tedavi altında progresyon gelişmişti. On hastada tedavi kesimi

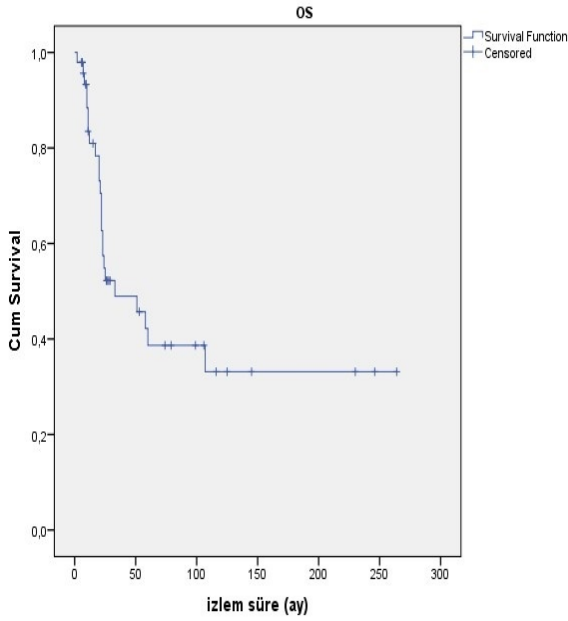
sonrası relaps gelişmişti. İkinci sıra tedavi 14 hastada uygulanmıştı. ICE (ifosfamid-etoposid-karboplatin), irinotekan, topotekan, temozolomid, paklitaksel, gemitabin, talidomid, sorafenib kullanılan ajanlardan olup sadece bir hasta dışında tümü kaybedilmişti.

48 olgunun beşinde aktif tedavi devam etmekte olup tedavisi tamamlanan ve hala izlemimizde olan 16 hastamız vardır. Dört hasta tedavisinin bir döneminde başka bir merkeze gitmiştir, 4 hasta ise tedaviyi terk etmiştir. Kalan 24 hasta kaybedilmiştir.

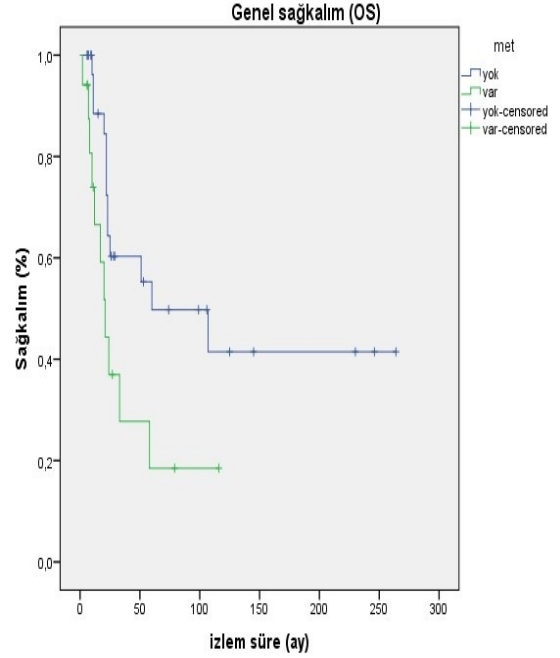
Geç yan etkiler açısından değerlendirdiğimizde 48 hastanın 6'sında izlemde toksisite izlenmiştir. Dört hastada renal etkilene, bir hastada osteoporoz, bir hastada ise sekonder malignite gelişmişti. Ortanca izlem süresi 23 ay (2 ay – 22 yıl) olarak hesaplandı. Merkezimizde tedavisi biten hastaların izlemi erişkin dönemde de devam etmektedir. Olaysız yaşam hızı 5 yıllık %37, 10 ve 15 yıllık %33 bulundu. Genel yaşam hızı 5 yıllık %42, 10 ve 15 yıllık %33 bulundu (Şekil 1 ve 2).

Şekil 1: Tüm hastalarımızın olaysız sağkalım eğrisi



**Şekil 2:** Tüm hastalarımızın genel sağkalım eğrisi

Sağkalıma etki eden faktörlere baktığımızda; cinsiyet ( $p=0,847$ ), histopatolojik tip ( $p=0,331$ ) ve yaşın ( $p=0,422$ ) prognoza etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Tümörün yerleşim yerinin, prognozu istatistiksel anlamlı olarak etkilediği görüldü ( $p=0,041$ ). Pelvik yerleşimli hastalıkta sağkalım düşük iken, baş boyun yerleşimli hastalıkta prognoz daha iyi olduğu saptandı. Tanı anında metastazı olan olguların sağkalım hızı, metastazı olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,026$ ) (Şekil 3).

**Şekil 3:** Hastalarımızın metastaz durumuna göre sağkalım eğrisi (Nonmetastatik olgular için 5 yıllık OS %55, metastatik olgularda %19,  $p=0,026$ )

## TARTIŞMA

Osteosarkomdan sonra ikinci sıklıkta görülen kemik tümörü olan Ewing sarkom, çocuk çağı maligniteleri arasında kötü seyredenlerin başında gelmektedir. Son yıllarda multidisipliner yaklaşımdaki gelişmeler, çok ilaçlı kemoterapi protokolleri ve cerrahideki ilerlemeler sayesinde sağkalım oranları artmıştır (9). Ewing sarkom erkeklerde kızlara oranla biraz daha fazla görülür (E/K 1.2), ortanca tanı yaşı 15 yaşdır (2). Literatürden farklı olarak bizim serimizde kız hastalar sayısı olarak daha fazla idi, ortanca tanı yaşı ise literatür ile uyumlu idi.

Ele gelen kitle, ağrı en sık karşılaşılan yakınmalardır. Yakınmaların ortanca süresi 2-9 ay arasında değişir (10). Çalışmamızda semptomların başlangıcından tanıya dek geçen ortanca süre 10 hafta (0-108 hafta) idi. Yakınmaların başlamasından sonra tanı alma süresi 2 yıla dek uzayan bir olgu dikkat çekiciydi. Yerleşim yeri olarak en sık ekstremitelerde %35,4 yerleşimi görülürken, baş boyun yerleşimi serimizde %8,4 idi. Çok nadir olan baş boyun yerleşimi Grevener ve ark.larının yaptıkları bir çalışmada da belirtildiği gibi %4-9 sıklıkta idi (11).

Sağkalıma etkili prognostik faktörler arasında en önemlisi tanıda metastaz varlığıdır. Bosma ve ark.larının yayınladığı sistematik derlemede tanıda metastaz olması en anlamlı prognostik faktör olup, tümör volümünün  $\geq 200$  ml olması, pelvik yerleşim ve histolojik yanıt diğer önemli faktörlerdir (12). Friedman ve arkadaşları yaptıkları çalışmada tanıda büyük olması ve metastaz varlığının mortalite ilişkili iken tümör yerleşiminin ilişkili olmadığını saptamışlardır (13). En önemli prognostik faktör, metastaz varlığı olup, izole akciğer metastazı diğerlerine göre nispeten daha iyidir. EuroEWING99 sonuçlarına baktığımızda tümör volümünün  $>200$  ml olması, yaş  $>14$  olması ve uzak metastaz varlığı bağımsız risk faktörleridir.

Özetle tanıda metastatik olan hastaların sağkalım oranları çok daha düşüktür (14). Beklenen tanıda metastatik hastalık oranı %25 iken, bizim serimizde hastaların %35,4'ü tanı anında metastatik idi. Literatür ile uyumlu olarak en sık akciğer metastazı mevcut idi. Sağkalım oranlarımızın düşük olmasına, tanıdaki yüksek metastaz oranlarının da katkıda bulunduğunu düşünüyoruz.

Tanı döneminden itibaren tedavi planı yapılırken multidisipliner yaklaşım çok önemlidir. Genel prensip, biyopsi ile tanı, indüksiyon kemoterapisi, lokal tedavi (cerrahi / radyoterapi), adjuvan kemoterapi şeklindedir. Tedavi planları yapılırken özellikle Çocuk Onkolojisi, Çocuk Cerrahisi / Ortopedi, Radyasyon Onkolojisi, Radyoloji ve Patoloji bölümleri ile hastanın tartışıldığı konseyler önemlidir (15).

Ewing sarkom tedavisi ile ilgili ilk grup çalışması 1990 yılında yayınlanmış ve multimodal tedavinin önemi vurgulanmıştır (16).

Özellikle lokalize hastalıkta indüksiyon kemoterapisi sonrası lokal tedavi çok önemlidir. En az morbidite ile sonuçlanacak cerrahi ve sonrasında radyoterapi ile sağkalım artmıştır (17).

Vinkristin, doksorubisin / aktinomisin, ifosfamid bazlı tedaviye etoposid eklenmesi ile sağkalımın arttığı bildirilmiştir (18-19).

Kliniğimizde uygulanan tedavi protokollerine baktığımızda 2000 yılı öncesinde POG 8850 ve POG9354 temelli tedavi rejimi uygulanırken 2000 yılı sonrası IECESS 92, 2017 ve sonrasında ve halen AEWS0031 (Kuzey Amerika) (COG) tedavi protokolü kullanılmaktadır. Bu son

kullanılan güncel protokolde tedavinin 21 günde bir yerine iki haftada bir verilmesi ile 5 yıllık EFS %65'ten %73'e yükseldiği gösterilmiştir. Toksikite oranları benzer bulunmuştur (20). Kliniğimizde de eğer kan değerleri uygunluğu sağlanabilirse iki haftada bir olarak uygulanmaktadır. Yapılan çalışmalar ifosfamid-etoposid kombinasyonunun vinkristin-doksorubisin-siklofosfamid ile dönüşümlü uygulanmasının sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (21).

Ewing sarkom tanılı hastaların yaklaşık %30'unda hastalık tekrarı (rekürrens) gelişir. Tanıda metastatik olan hastalarda tekrar daha sık görülür. Hastalık tekrarı görülen olgularda sağkalım oranı %25'in altındadır. İlk 2 yılda görülen erken rekürrenste bu oran %10'un altına düşer (2). Bizim çalışmamıza baktığımızda, tedavi kesimi sonrası %20 olguda hastalık tekrarı gelişmişti. Olguların %33'ünde ise tedavi altında progresyon dediğimiz verilen tedaviye yanıtızlık izlenmişti. İki olgu dışında diğer tüm olgular literatür ile uyumlu olarak tanı anında metastatikti.

Topotekan - siklofosfamid, irinotekan - temozolomid kombinasyonları hastalık tekrarıda uygulanabilecek tedavi seçeneklerindedir (22,23). Bizim çalışmamızda da hastalık tekrarı görülen hastalara (14 hasta) ikinci sıra tedavi uygulanmıştı. ICE (ifosfamid-etoposid-karboplatin), irinotekan, topotekan, temozolomid, paklitaksel, gemsitabin, talidomid, sorafenib uygulanan ajanlardı.

Olgularımızın ortanca izlem süresi 23 ay (2 ay - 22 yıl) idi. Hastaların '25'inin izlem süresi 5 yıl ve üzerinde idi. Sağkalım hızlarına baktığımızda, olaysız yaşam hızı 5 yıllık %37,10 ve 15 yıllık %33 bulundu. Genel yaşam hızı 5 yıllık %42,10 ve 15 yıllık %33 bulundu.

Paripovic ve ark.larının yaptıkları çalışmada, Ewing sarkom tanılı 107 hastalık serilerinde ortanca tanı yaşı, bizim çalışmamızdaki gibi 14 yaş idi. Metastatik hastalık oranı %32 olup, bizim serimiz ile benzer idi. Sağkalım oranlarına baktığımızda 5 yıllık genel sağkalım %43,8 iken metastatik hastalarda bu oran %17,6 idi (24).

Litvanya'dan bildirilen 40 olguluk seride, metastaz oranı %30 olarak bildirilmiştir. 2008 sonrası moleküler inceleme de yapılmaya başlanmış, sağkalım hızları 2000-2007 ve 2008-2014 olarak iki periyotta incelenmiştir. Bu çalışmada da ilerleyen yıllarda yaşam oranlarının arttığı ve metastatik hastalıkta sağkalımların

düşük olduğu görülmüştür. Farklı olarak olguların yarısından fazlasına (23/40) yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli uygulanması dikkat çekicidir (25).

Ülkemizde yapılan çalışmalara baktığımızda, Hacettepe Üniversitesi'nden Kutluk ve ark.larının 133 olguluk serilerinde 10 yıllık EFS %19, OS %31 olarak verilmiştir(26). Sarı ve ark.larının serisinde ise 5 yıllık OS 87 olgu için %47 bulunmuştur (27). Özkan ve ark.larının 20 yıllık Cerrahpaşa serisinde ise 4 yıllık EFS %30,8, OS %31,1 bildirilmiştir (28).

Sağkalım hızlarımız literatür ile uyumlu olup, düşük olaysız ve genel yaşam hızları hastaların ileri evre hastalıklı olmaları, tedavi altında progresyon gelişmesi ve cerrahi oranlarının düşük olması ile ilişkili olabilir. Tanı anında metastazı olan olguların genel sağkalım hızı, nonmetastatik olgulara göre anlamlı olarak düşük bulundu (Şekil 3).

Tedavisi biten ve iyileşme sağlanan hastalarda geç dönem yan etkilere baktığımızda kardiyomiyopati, infertilite, nefrotoksisite gelişebilir. Sekonder malignite olarak lösemi görülebilir. Yine radyoterapi alanında meme kanseri ve osteosarkom olguları bildirilmiştir.

Tedavideki gelişmeler, çoklu ajanların kullanımı ve nüks olgularda yüksek doz kemoterapi seçeneğinin gündeme gelmesi ile geç yan etkiler de artmıştır. Hastalarımızı geç yan etkiler açısından değerlendirdiğimizde 49 hastanın 6'sında izlemde toksisite izlenmişti. Dört hastada renal etkilenme, bir hastada osteoporoz, bir hastada ise sekonder malignite gelişmişti. Yapılan bir çalışmada geç yan etkilere bağlı mortalite değerlendirilmiş; en sık ikincil maligniteler, kardiyak ve pulmoner geç yan etkilere bağlı mortalite izlenmiştir (29). Bizim serimizde geç yan etkilere bağlı ölüm yoktu.

## SONUÇ

Ewing sarkom biyolojisindeki ilerlemeler, hastalığın alta yatan moleküler temeli hakkında artan bilgiye yol açmıştır. Fakat buna rağmen tekrarlayan ve refrakter hastalığı olan hastaların tedavisinde halen daha etkili ve tedavi sağlayabilecek yeni tedavi yaklaşımları henüz mevcut değildir. Bu konuda devam etmekte olan çalışmaların sonuçlarına ve yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmalar ışığında, uzun dönem yan etkilerin de azaltılması yeni tedavi seçenekleri ile hedeflenmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. Proc NY Pathol Soc. 1921;21:17-24.
2. Hawkins DS, Brennan BMD, Bölling T, Davidson DJ, Dirksen U, DuBois SG, et al. Ewing sarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th Ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2016:855-76.
3. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of (F-18)-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1113-7.
4. Hattinger CM, Zoubek A, AmbrosPF. Molecular cytogenetics in Ewing tumors: diagnostic and prognostic information. *Onkologie* 2000;23:416-22.
5. Le Deley MC, Paulussen M, Lewis I, Brennan B, Ranft A, Whelan J, et al. Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: Results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol.* 2014;32:2440-8.
6. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, Le Teuff G, Brennan B, Gaspar N et al. High-dose chemotherapy and blood autologous stem-cell rescue compared with standard chemotherapy in localized high-risk Ewing sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol.* 2018 Sep 6;JCO2018782516.
7. Anderton J, Moroz V, Marec-Bérard P, Gaspar N, Laurence V, Martín-Broto J, et al. International randomized controlled trial for the treatment of newly diagnosed EWING sarcoma family of tumours – EURO EWING 2012 Protocol. *Trials.* 2020;21:96.
8. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley MC et al. Ewing sarcoma: current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol.* 2015;33:3036-46.
9. Esiasvili N, Goodman M, Marcus RB, Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma

- patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 2008;30:425-30.
10. Brasme JF, Chalumeau M, Oberlin O, Valteau-Couanet D, Gaspar N. Time to diagnosis of Ewing tumors in children and adolescents is not associated with metastasis or survival: a prospective multicenter study of 436 patients. *J Clin Oncol* 2014;32:1935-40.
  11. Grevenor K, Haveman LM, Ranft A, van den Berg H, Junk S, Ladenstein R, et al. Management and outcome of Ewing sarcoma of the head and neck. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:604-10.
  12. Bosma SE, Ayu O, Fiocco M, Gelderblom H, Dijkstra PDS. Prognostic factors for survival in Ewing sarcoma: A systematic review. *Surg Oncol*. 2018;27:603-10.
  13. Friedman DN, Chastain K, Chou JF, Moskowitz CS, Adsuar R, Wexler LH, et al. Morbidity and mortality after treatment of Ewing sarcoma: A single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017 Nov;64(11).
  14. Ladenstein R, Pötschger U, Le Deley MC, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Primary disseminated multifocal Ewing Sarcoma: Results of the Euro-Ewing 99 Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:3284-91.
  15. Kreyer J, Ranft A, Timmermann B, Juergens H, Jung S, Wiebe K, et al. Impact of the Interdisciplinary tumor board of the cooperative Ewing Sarcoma Study Group on local therapy and overall survival of Ewing sarcoma patients after induction therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:27384.
  16. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, Vietti TJ, Cangir A, Tefft M, et al. 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* 1990;8:1664-74.
  17. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: Results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86, and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55:168-77.
  18. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, et al. Results of the EICESS-92 Study: Two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assesment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol*. 2008;26:4385-93.
  19. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJH, Pritchard DJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003;348:694-701.
  20. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30:4148-54.
  21. Chin M, Yokoyama R, Sumi M, Okita H, Kawai A, Hosono A, et al. Multimodal treatment including standard chemotherapy with vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, and etoposide for the Ewing sarcoma family of tumors in Japan: Results of the Japan Ewing sarcoma study 04. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:28194.
  22. Büyükkapu Bay S, Kebudi R, Görgün O, Zülfiyar B, Darendeliler E, Çakır FB. Vincristine, irinotecan and temozolomide treatment for refractory/relapsed pediatric solid tumors: A single-center experience. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25:1343-48.
  23. Metts JL, Alazraki AL, Clark D, Amankwah EK, Wasilewski-Masker KJ, George BA, et al. Gemcitabine/nab-paclitaxel for pediatric relapsed/refractory sarcomas. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65:27246.
  24. Paripovic L, Ilic V, Slovic MP, Bokun J, Cirkovic P, Djordjevic A, et al. Treatment results of childhood Ewing sarcoma of the bone in Serbia. *J BUON*. 2018 Nov-Dec;23:1874-81.



25. Jakutis G, Rageliene L, Rascon J. Survival of children treated for Ewing sarcoma in Lithuania: a single center experience. *Acta Med Litu.* 2017;24:199-208.
26. Kutluk MT, Yalçın B, Akyüz C, Ruacan Ş, Büyükpamukçu M. Treatment results and prognostic factors in Ewing sarcoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2004;2:957-610.
27. Sarı N, Togrul G, Çetindağ MF, Güngör BS, İlhan İE. Treatment results of the Ewing sarcoma of bone and prognostic factors. *Pediatr Blood Cancer* 2010;54:19-24.
28. Özkan A, Celkan T, Apak H, Karaman S, Canpolat A, Ocak S, ve ark.. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ewing sarkom deneyimi: 1983-2003. *Türk Pediatri Arşivi* 2005;40:232-4.
29. Ginsberg JP, Goodman P, Leisenring W, Ness KK, Meyers PA, Wolden SL, et al. Long-term survivors of childhood Ewing sarcoma: Report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1272-83.