

**Ewing Sarkomu: Klinik, Radyolojik, Patolojik Ayrım ve Tedavi Litaratürün Gözden Geçirilmesi**

**Ewing Sarcoma: Clinical, Radiological, Pathological Differentiation and Treatment Review**

<sup>1</sup>Orhan Balta, <sup>2</sup>Recep Kurnaz, <sup>1</sup>Murat Aşçı, <sup>3</sup>Kürşad Aytekin, <sup>1</sup>Utkan Sobay, <sup>1</sup>Bora Bostan

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D, Tokat

<sup>2</sup>Acıbadem Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Eskişehir

<sup>3</sup>Giresun Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D, Giresun

**Sorumlu Yazar**

Yrd.Doç. Dr. Orhan Balta

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji A.D, Tokat

**Tel:** 03562129500

**Fax:** 03562120046

**E-mail:**

drorhanbalta@hotmail.com.com

**Özet**

Periferik nöroektodermal tümör olarak da bilinen Ewing sarkomu genellikle ikinci on yılda görülen primer bir kemik tümörüdür. Güncel tedavi yönetimi, cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi ile lokal kontrolün yanı sıra kapsamlı kemoterapiden oluşur. Metastazı olmayan ve tedavi edilen hastalarda hayatta kalma oranı% 55-75 aralığındadır. Mevcut araştırmalar genlerdeki anormallikler incelenerek hedefe yönelik tedaviler sunmayı amaçlamaktadır.

95 yıl önce James Ewing tarafından ilk kez tanıtıldıktan sonra Ewing sarkomunun tedavisinde dramatik gelişmeler olmuştur. Sistemik kemoterapi, cerrahi ve / veya radyoterapi ile lokal kontrol ve sağkalımda önemli gelişmeler meydana gelmiştir. Mevcut araştırmalar hayatta kalmayı artıracak yeni tedavi yöntemleri geliştirmek ve mevcut tedavi seçenekleri ile ilişkili toksisite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla.

Bu yazının amacı Ewing kemik sarkomu tanı ve tedavisindeki yenilikleri ve prognozu etkileyen parametreleri değerlendirmek için literatürün gözden geçirilmesi ve derlenmesidir.

## **Abstract**

Ewing's sarcoma, also known as peripheral neuroectodermal tumor, is a primary bone tumor usually seen in the second decade. Current management consists of extensive chemotherapy along with local resection and radiation resection and / or radiation. Survival rate in patients without metastasis is 55-75%. Current research aims to provide a more effective treatment by reviewing combined gene abnormalities and targeted therapies.

After being told for the first time by James Ewing 95 years ago, there has been a dramatic increase in the understanding and treatment of Ewing's sarcoma. Systemic chemotherapy, surgery and / or local control with radiation is important for survival. Current research aims to detect the EWS fusion protein in order to develop new treatment modalities to improve survival and to reduce toxicity and morbidity associated with current treatment options.

The purpose of this article is to review and compile the literature for Ewing's bone sarcoma.

## **Giriş**

Ewing sarkomu ağırlıklı olarak ikinci dekattaki hastalarda sıklıkla uzun kemiklerin diyafizinde ve pelvisde bulunur. Çocuklarda ve yetişkin erkeklerde osteosarkomdan sonra en sık rastlanan sarkomdur. Erkeklerde

kadınlardan daha fazla görülme sıklığı vardır. Hastaların % 80' inde tanı 13-19 yaş arasında konulmaktadır. Yetişkinlerde, yaşlı hastalarda ve beyaz (Kafkasya) insanlarda daha seyrek görülmektedir. Genellikle kemikten köken alan % 10 oranında büyük yumuşak doku kitlelerine sebep olan ve sık metastazlar çıkararak şımıza çıkan yüksek dereceli agresif bir lezondur. Esiashvili ve ark. ewing sarkomunun 1973'ten 2004'e kadar SEER verilerinin en güncel gözden geçirmesini yaptığı çalışmalarında insidansın yaşamın ikinci on yılında pik yaptığını ve vakaların % 50'sinden fazlasının 10-20 yaşları arasında teşhis edildiğini belirttiler. Yaptıkları çalışmada 10 yaşından küçüklerde insidansın % 23'ten az olduğunu ve 20 yaşın üzerine çıktıkça insidansın hızla azaldığını tanı konan olguların %61'inin erkek olduğunu bildirdiler (1,2). Olguların % 46' sında ekstremiteler en sık rastlanan yer olup, alt ekstremitede bulunma ihtimali üst ekstremeden daha sık saptadılar. Bunu %25 ile pelvis , %22 ile omurga ve kotlar , %6 ile yumuşak doku izlediği belirtilmektedir. Stiller ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bu epidemiyolojik bulguların Avrupa' daki bulgular ile benzer olduğunu belirtilmektedir(3).

## **Klinik Belirtiler**

Ağrı Ewing sarkomunda da en sık görülen başlangıç semptomudur. Tümör kemiğe zarar verdiğinde hastalar ilgili bölge veya ekstremitede derin, sıkıcı bir ağrı fark

edebilirler (4). Anti-inflamatuarlar ve ağrı kesici ilaçlar başlangıçta biraz rahatlama sunarken genellikle tümör büyüdükçe etkileri azalır(5). Nadiren patolojik kırıklar gözlenebilir. Ewing hastalarının % 25' inden fazlasında 6 aydan daha uzun süre tanının konması gecikebilir. Tümörleri yeteri kadar büyük olan kişiler palpe edilebilen bir kitleye sahip olabilir. Ewing'li birçok hastada kemik ağrısının olması, eritrosit sedimentasyon hızı, c-reaktif protein ve diğer sitokinler gibi hafif derecede artmış inflamatuvar belirteçler olduğu için bu durum osteomyelit olarak yanlış tanı koymaya sebep olabilir (5-9). Genel olarak laboratuvar değerleri gerçek osteomyelitli hastalardakinden daha düşüktür. Diğer anormal laboratuvar bulguları ise anemi varlığı, laktat dehidrogenaz (LDH) ve alkalın fosfataz (AP) yükselmesidir(6). LDH ve AP düzeyleri tedaviye yanıtta bazı göstergeler sunabilir.

### **Histoloji ve Moleküler Patoloji**

Yuvarlak hücreli lezyonlar matriks üretimi olmaksızın büyüyen indifiransiye yuvarlak hücreli tümörlerdir. Histolojik olarak nöroektodermal diferansiyasyon hakimdir. İmmunohistokimyasal çalışmalar tanıyı CD99, CAV-1, sinir ve nöroendokrin belirteçleri ile konfigüre etmek için yararlıdır. Ewing sarkomu kökeni belirsiz hücreler olarak görülmesine rağmen yapılan araştırmalar mezenşimal kök hücre fikrini

destekler tarzdadır. Ewing sarkomu nöroektodermal belirteçler olan EWSR1 / ETS gen füzyonundan etkilenecek ifade edilir. Gros görünüm yumuşak kıvamda solid kitle, tamamen sıvı kıvamında lezyon olarak görülebilir. Püye benzeyebilir. Osteomyelit düşünülebilir. Ewing sarkomunun kesin tanısı doku biyopsisine dayanır(10,11). Nükleer sitoplazma oranı yüksektir. Stroma kısıtlı, fibrotik veya skleroz ile dantel görünümlü olabilir. Coğrafik nekroz sıktır ve duruma göre apoptoz veya mitoz gelişir. Sitoplazmanın tipik olarak az veya çok sayıda organelleri ve bol miktarda glikojeni vardır (12). Temelde tümör hücreleri bol miktarda PAS-pozitif glikojen gösterir ancak bazen değişkenlik olabilir (%10).

İmmünhistokimyasal olarak MIC2 Ewing sarkomu için spesifiktir. Çoğu Ewing hücresi MIC2 geni tarafından kodlanan bir hücre yüzeyi glikoproteini olan CD99 için güçlü bir boyama gösterir(13). CD99 boyası Ewing sarkomu için çok duyarlıdır fakat spesifik değildir(14). Sitogenetik ve moleküler bulgular tanıyı doğrulamak kullanılır.

Yapılan genetik incelemelerde 22 nolu kromozomda Ewing sarkomu geninin ortak translokasyonlarını gösterilmiştir. Bu gen hücresel işlevdeki kesin rolü bilinmeyen bir RNA bağlayıcı proteini kodlar. Sitogenetik olarak t(11;22)(q22;q12) en sık translokasyonudur. t(21;22)(q22;q12) ve

t(7;22)(p22;q12) translokasyonları saptanabilir.

En yaygın olanı 11 kromozomunda FLI1' dir (15). Bu t(11;22) (q24; q12) translokasyonu, Ewing'in tümörlerinin yaklaşık % 85' inde bulunan EWS-FLI1 füzyon genini üretir (16). % 5-10 oranında (17) bulunan EWS-ERG geninin t (21;22) (q22;q12) translokasyonudur. Diğer translokasyonlar ve sitogenetik anormallikler arasında EWS-ETV1, EWS-FEV ve EWS-EIAF gibi çok daha nadir olan diğer translokasyonlar bildirilmiştir (18, 19).

Günümüzde bu translokasyonlar floresan in situ hibridizasyon (FISH) ve ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemleri kullanılarak belirlenmiştir. Bu yöntemlerin her ikisi de evreleme amacıyla elde edilen kemik iliği biyopsilerinde mikrometastaz varlığının saptanması için kullanılabilir (20,21). FISH'in yararı RT-PCR' ye kıyasla daha hassas ve spesifik olmasıdır. Bu teknikler birbirlerinin tamamlayıcısıdır (22).

## Görüntüleme

Görüntüleme çalışmaları Ewing sarkomunun tanı, evreleme ve takibinde kritik önem taşır. Kemik doku sıklıkla litik,güve yeniği şeklinde olmasına rağmen, osteolitikten skleroza doğru olarak değişkenlik gösterebilir. Radyolojik olarak lamellar tarzda periosteal yeni kemik oluşumu,

permeatif/güve yeniği destrüksiyongörülebilir. Daha az sıklıkta (güneş patlaması tipi) reaktif kemik yapımı vardır (23). Soğan kabuğu veya Codman üçgeni periosteal reaksiyonlar Ewing sarkomuna özgü değildir, daha çok agresifliğin göstergesidir. Röntgende büyük yumuşak doku kitlesinin ekstrinsik basıncı ile periosteal yüzeyin destrüksiyonu bağlı olarak dışardan kortikal destrüksiyon görülebilir. Hastaların çoğunda tanıda yumuşak doku kitlesi mevcuttur, ancak osteosarkomda rutin olarak görüldüğü gibi ossifikasyon olmayabilir. Bunun için radyografide ayırımı yapmak çok zor olabilir (24).

MR Ewing sarkomunun değerlendirilmesinde en duyarlı görüntüleme yöntemidir. MR genellikle tümör yayılımını (intra ve ekstraosseöz yayılımı) ve komşu anatomik yapılar ile olan ilişkisini konfigüre eder. Kemoterapi sonrası tümörün nasıl yanıt verdiğini belirlemek için faydalıdır. Ewing'in görünümü genellikle heterojen olup T1 sekanslarında hipointens ve çoğunlukla T2 de hiperintens veya heterojendir. Çalışma gadolinyum ile gerçekleştirilirse görüntüleme performansı artacaktır. Aynı kemik içerisinde skip metastazlar hastaların%10-20' sinde mevcut olabilir ve değerlendirmek için tüm ilgili kemiğin MR çalışmasına dahil edilmesi önemlidir (23).

Akciğer için toraks BT taraması, omurga için MR, osseöz metastazların değerlendirilmesi için kemik sintigrafisi veya PET taraması önerilir. Muhtemel mikrometastaz için kemik iliği biyopsisi yapılır ve oleküler çalışmalar ile değerlendirilir. Evreleme tartışmalarının çoğu PET taramalarının rolü ve doğruluğu etrafında dönmektedir. Tanıda kullanılan artmış PET tutulumunun tedavinin ardından tümör nekrozuna bağlı olarak azalması gerekir. PET tutulumundaki artma kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (25-27). PET taramalarının çoğu doğruluk açısından kemik sintigrafisinden daha üstün olmasa da daha fazla destek bulmaktadır (28-30). Kemik sintigrafisi daha hassas olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (31).

### **Evrelendirme**

Ewing sarkomulu olguların yaklaşık %75'inde tanıda, %25'inde başlangıç evresinde ileri derece malignite saptanır. Bir hastaya Ewing sarkomu tanısı konduktan sonraki ilk adımlardan biri tümörün başka bir yerde metastaz olup olmadığını belirlemektir. Bu hem gelecekteki tedavileri hem de prognozunu etkiler. Ewing sarkomu tanısı konan bir hastanın evreleme çalışması kapsamlı bir öykü ve fizik muayene ile başlar. Temel laboratuvar çalışmaları CBC, Biyokimya, sedimentasyon ve LDH

dahil olmak üzere yapılmalıdır. Primer tümörü karakterize etmek ve metastatik hastalığın bulunduğu bölgelere bakmak için çeşitli görüntüleme çalışmaları yapılmaktadır.

Ewing sarkomunun mikrometastaz kemik iliği biyopsisi ile tespit edilir. Bazı çalışmalar tüm vücudun PET taramaları ve / veya MR'lerinin metastatik hastalığın daha az morbidite ile değerlendirilmesinde kemik iliği biyopsisi kadar doğru olabileceğini ileri sürmüştür.

Evreleme sistemlerinde Ewing sarkomuna özgü hiçbir sistem yoktur. Ewing sarkomu için Enneking ve ark. tarafından 1980'de tanımlanmış olan kas-iskelet tümörleri cerrahi evreleme sistemi (32) kullanılabilir. Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tarafından oluşturulan sistem (33) evreleme için kullanılabilir. Bu sistemler ağırlıklı olarak tümör boyutu, derecesi ve metastaz varlığı ile benzerdir. Her ikisi de düşük dereceli tümörleri Evre I ve yüksek dereceli tümörleri en az Evre II olarak düşünürler. Ewing sarkomu doğası gereği yüksek dereceli bir tümördür, bu nedenle en azından evre II'dir.

### **Tedavi**

Çok ajanlı sistemik kemoterapi, ameliyat ve veya radyoterapiyi içeren tedavi yöntemleri vardır. Mevcut tedavi yönetimleri metastaz olmayan hastalarda hayatta kalmayı % 55-75

oranında sağlamaktadır. James Ewing ES'nin kemiğin endoteliomasında olmasından dolayı radyoterapi terapisine iyi yanıt verdiğini belirtmiştir (11). Metastatik ve tekrarlayan hastalık için iyileşme oranları düşüktür. Sistemik kemoterapi neoplazmanın konumuna ve büyüklüğüne bağlı olarak cerrahi ve /veya radyoterapi ile kombine edilir. Vinkristin, doksorubisin ve siklofosfamid; ifosfamid ve etoposide (vdc / 1e) en sık kullanılan kemoterapi rejimidir. Hedefli terapötikler ve IGF-1r inhibitörleri iyi klinik yanıtlar sunmuştur.

Sistemik tedavi uygulanmadan önce amputasyon gibi agresif lokal kontrol önlemlerine rağmen hastaların yaklaşık %80-90'ında uzak metastaz gelişmiştir (1).Şu anda, Ewing kemik sarkomunun standart tedavisi neoadjuvan kemoterapi sonrasında da büyüklük, kritik yapılara yakınlık ve rezeke edilebilirlik gibi tümör özelliklerine bağlı olarak cerrahi ve / veya radyoterapidir. Daha sonra da bir adjuvan kemoterapi takip eder.

### **Kemoterapi**

Ewing sarkomu (ES) için kemoterapitik tedavide multiajan kemoterapi avrupa protokolleri genel olarak vinkristin, doksorubisin ve etoposidi birleştirirken (34) abd'de protokol olarak genellikle (vac-1e)(vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, ifosfamid, etopozid) kullanılır (35). multiajan KT ile uzun-dönem sağkalım %60-75 arasındadır. Kemoterapi öncesi

dönemde cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilen es'li hastalar için 5 yıl sağkalım olguların % 10'undan azdı (36). Multiajan terapilerin kullanımı ile sağ kalımda belirgin düzelmeye rağmen, bilinen metastazlarla başvuran hastalar kötü 5 yıllık sağkalım rakamlarına sahip olmaya devam etmektedir(37). Şu anda metastatik olmayan ES kemoterapi tedavisi için VAC + Adr'ı (yüksek dozlarda) IFX + VP-16 ile standart olarak birleştiren protokoller kullanılmaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, bu protokolün ameliyat ve radyoterapi ile kombinasyonu, 4 yılda% 82'lik bir sağkalım sağladı (51).Lokalize bir ewing sarkomu ile başvuran hastaların çoğunluğu uzak metastaz geliştireceğinden sistemik kemoterapi mikrometastatik hücrelerin öldürülmesi için çok önemlidir. Ewing sarkomunun tedavisinde kemoterapi olarak ilk kez 1960'lı yılların başında siklofosfamid kullanılmıştır (38,39). Vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid ve daktinomisin (VAKD) içeren çoklu tedavi rejimlerinin kullanılmasıyla sağkalımın arttığı ve lokalize hastalık için % 50-60 aralığında 5 yıllık sağ kalım oranları bulunmuştur (37,40-42).

VACD tedavisi bugüne kadar sistemik tedavinin temel dayanağı haline geldi. Daha sonraki çalışmalar ifosfamid ve etoposid de dahil olmak üzere ilave ilaçların kullanılmasının yararı incelenmiş ve hayatta kalmada artışsaptanmıştır. Grier ve ark.

Lokalize hastalığı olanlar için tek başına vacd'ye kıyasla vacd ile ifosfamid ve etoposidin dönüşümlü olarak verildiği hastalarda 5 yıllık sağkalımda %54-69 arasında bir iyileşme göstermiştir. Metastatik hastalığı olanlarda hayatta kalmada hiçbir iyileşme görülmemiştir(43, 44).

Geleneksel tedavilerle relaps riski yüksek olan hastalar için, bazı araştırmacılar hematopoitik kök hücre nakli (HSCT) ile yüksek doz kemoterapi kullanmışlardır (47,58,62-71). Yüksek dozlarda ya da daha hızlı kemoterapi döngüleri verilen doz yoğunluklu rejimlerin kullanılması ve kemik iliği transplantasyonu ile çok düşük toksisite ve komplikasyonlara sahip olmasına rağmen ve sağkalıma çok az fayda sağlamıştır (45-47).

Kemoterapi döngüleri arasındaki zamanı azaltmak için kemik iliği toksisitesini dengelemek ve kan sayımlarını daha hızlı bir şekilde düzeltmek için tedavi döngüleri arasında granülosit koloni uyarıcı faktörü kullanılmıştır (48).

VAC+ADR artı IFX+VP-16 uygulamasının doz yoğunluğunun sağ kalımı etkileyip etkilemediğini karşılaştırmak için döngüler arasında daha kısa sürelerle (14 gün ile 21 gün arasında değerlendiren randomize bir çalışmada Womer ve ark. (48) bu yaklaşımla 30 ayda % 73'lük bir sağkalım oranı elde etti. Kemoterapi ve yüksek doz Radyoterapi kombinasyonu ES tedavisinde optimum

kabul edilmiştir. Kemoterapi + radyoterapikombinasyonu ile beklenebilen lokal kontrol oranı %75-%90 arasındadır (42,49-51).Neoadjuvan kemoterapi artı cerrahi kombinasyonu ile radyoterapi (sadece) sonrası elde edilenlere benzer lokal kontrol oranları bildirilmiştir (52). CESS-86'nın verilerini karşılaştıran çalışmada 5 yıllıksağkalım kemoterapi ile %67, radyoterapi ile %65 idi (53).

Daktinomisin Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmamakla birlikte EuroEwing çalışmalarında kullanılmıştır.

### **Yeni Biyolojik Yaklaşımlar**

Ewing sarkomunun ortak genetik translokasyonlar ve anormalliklere sahip olduğu göz önüne alındığında moleküler terapiler için ideal bir hastalıktır (52,54,55). Yeni tedaviler arayışında bulunan Mitsiades ve ark. DR4 ve DR5 hücrel ölüm reseptörleri ile bağlanan TRAIL'in (TNF'ye bağlı apoptozu indükleyen ligand) anti-tümöral bir ajan olarak kullanımını önermişlerdir (56).

Zhou ve ark. HER2 / neu onkogeninin aşırı ekspresyonunun birçok insan tümöründe ilaçlara direnç ile ilişkili olduğu teorisini ileri sürmüşlerdir. İnsan ES'sinin üç hücre hattında, HER2/neu geninin aşırı ekspresyonunun bir adenoviral vektör kullanılarak gen E1A ile transdüksiyon yoluyla indirgenebileceği gösterilmiştir. Bu

şekilde sitostatik ajanların aktivitesini arttırmak ve topoizomeraz II-alfa ekspresyonunu takviye etmek mümkündür. Apoptoz artar ve etoposid ve Adriamisin'e duyarlılık fazlaşır (57).

Kök hücre faktörü / KIT için reseptör biyolojik türün ES tedavileri için yeni bir hedef oluşturabilir. Ewing tümörlerinin % 44.5'i KIT'i ifade ediyor. KIT imatinib'in tirozin kinaz inhibitörü ile yapılan muameleler KIT'in fosforilasyonunda bir yavaşlama ve hücre proliferasyonunun bir doz-yanıt inhibisyonunu indükler. Tek başına uygulanan imatinib, hücrel apoptozun önemli bir artışına neden olmaz ancak vinkristin ve Adriamisin gibi sitostatik ajanların toksik etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Bu mekanizma ile imatinib, ES tedavisinde önemli bir rol oynayabilir (58).

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörüne (IGF1R) karşı monoklonal antikorların metastatik tekrarlayan Ewing sarkomunda objektif cevaplar ürettiği bildirilmiştir (59-62). IGF1R antikorlarının mTOR inhibitörü temsirolimus ile kombine edilmiş bir faz I çalışmasında metastatik tekrarlayan Ewing sarkomlu 17 hastada yanıt alınmıştır (63). Tirozin kinaz inhibitörü Imatinib gibi ilaçlar Ewing sarkomunun tedavisinde çok az etki göstermiştir (64). Buna rağmen, hedefe yönelik terapi geliştirme çalışmaları yoğun bir şekilde devam etmektedir.

## Radyoterapi

Preoperatif özellikle büyük tümörlerde cerrahi sınırları güvene almak ve lokal nüks şansını azaltmak için kullanılır. Radyoterapi kullanımı neoadjuvan kemoterapibaşlangıcında veya sonrasında cerrahi seçenek olmayan hastalar, neoadjuvan kemoterapiye kötü yanıt veren hastalar, genel olarak refrakter hastalığı olan hastalar, ameliyattan sonra tümöral yataktaki makroskopik veya mikroskobik kalıntıları olan hastalar için kabul görmektedir(65). Preoperatif tedavi tümörü küçültmek için kullanılabilir ve bu sayede net marjlar ile cerrahi rezeksiyona olanak tanır (66).

Kısa vadeli yan etkiler genellikle geçici olup dermatit, yorgunluk ve mide bulantısı içerir. Uzun vadeli etkiler kırık, büyüme durması, eklem sertliği ve sekonder maligniteleri içerir ve bunların hepsi iskelet üzerine olgunlaşmamış hastalarda işlev üzerinde yıkıcı etkiler gösterebilir (67-69).

40 Gy üzerindeki dozlarda, yüksek lokal kontrol oranı elde edilir. Daha düşük dozlarla hızlı klinik iyileşme ve makroskopik lezyonların kaybolması gözlenirse de, lokal relaps insidansı çok yüksektir (70). Krasin ve ark. hem cerrahi hem de radyoterapi tedavisi gören lokalize ES'li bir dizi hastada yaptığı değerlendirmede pozitif ve negatif marjları olan hastalarda lokal başarısızlık sırası %17 ve % 5 iken, genel sağkalım (OS) %71 ve %



94 idi (70). Bununla birlikte büyük retrospektif bir çalışmada yetersiz marjinal hastalar için 45 Gy adjuvan radyoterapinin lokal kontrol ya da hastalısız sağkalıma faydası olmadığı bildirilmiştir (71).

Radyoterapi cerrahi rezeksiyon sonrası mikroskopik hastalık bulgusu olmayan kişiler için önerilmez. Radyoterapi, sekonder malign neoplazilerin gelişimi ile ilişkilidir. Retrospektif bir çalışmada 60 Gy veya daha fazla sayıda ve 48-60 Gy alanlar için %5'lik bir oranla ikincil malignite insidansının %20 olduğu; 48 Gy'den daha az olanların hiçbiri ikinci bir malignite geliştirmede (72).

### **Cerrahi**

Neoadjuvan kemoterapi sonrası tekrar-evreleme yapılır. Kabul edilebilir fonksiyonel defisit, geniş sınır elde etmek mümkünse cerrahi tercih edilir. Eğer geniş sınırları sağlamak güçse veya cerrahiye bağlı ciddi fonksiyonel defisit gelişecekse definitif radyoterapi tercih edilir.

Radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalardaki hastalığın lokal kontrol oranı distal yerler ile karşılaştırıldığında, pelvik ve proksimal lokalizasyonlarda başlangıç hacminin büyük olduğu tümörlerde daha düşüktür (73).

Pelvik Ewing sarkomlarındaki sonuçları inceleyen çalışmalarda genellikle radyoterapiye kıyasla cerrahi rezeksiyon yapıldığında sağkalım ve lokal kontrol oranlarının daha fazla iyileştiğini ortaya

koymaktadır (37,74-79). Yang ve ark. Yaptığı değerlendirmede pelvik olgularda genel sağkalımın cerrahi rezeksiyon ile % 51, radyoterapi ile %18 olduğu görülmüştür (79). Benzer şekilde Frassica ve ark. 5 yıl genel sağkalımın cerrahide %75, radyoterapi için %25 olduğu gösterilmiştir (75). Lokal kontrol % 83'lük cerrahiyle düzelmiş gözükmektedir (66).

Tek başına radyoterapi uygulanmasına karşın cerrahi rezeksiyonun ekstremitelerde sağkalımı üzerine daha üstün olduğu gösterilmiştir (77,80,81). Bu nedenle çoğu ortopedik onkologun uyguladığı mevcut tedavi stratejisi yeterli cerrahi sınır elde edildiğinde Ewing sarkom olan kemiğin ameliyatla rezeke etmek ve rekonstrüksiyondur. Rezeksiyon sonrasında pozitif marjin varsa postoperatif radyoterapi düşünülmelidir.

Tek başına radyoterapi rezeksiyonun anlamlı rekonstrüktif seçenekler sağlamadığı amputasyon gerektiren veya bazı pelvik veya spinal için kullanılır. Rezeksiyon sonrası rekonstrüksiyonu açısından modern teknikler, çoğunlukla ekstremitenin kurtarılmasını mümkün kılar. Tüm implantlar gibi, yumuşak doku örtüsü cerrahi ve anatomik faktörlere bağlı olarak zamanla aşınma ve başarısızlık eğilimi gösterirler ve yüksek enfeksiyon oranlarına sahiptirler (82-84).

Allograft-protez kompozitler,  
allogreftler ve endoprotezler

rekonstrüksiyon için kullanılabilir. Allograft-protez kompozitler en sık pelvis Ewing sarkomlarında kullanılır .Avantajları olmasına rağmen, hem allograftlara hem de protezlere özgü benzer komplikasyonlardan muzdariptirler (85, 86).

Primer tümörün cerrahi rezeksiyonunun avantajı rezeke edilen tümörde nekroz miktarı ile ilgili sağlayabileceği bilgidir. Rezeke edilen örnekte kalıcı canlı tümör bulunan hastalar, komple nekrozlu hastalara göre daha kötü sonuçlara sahiptir. Fransızların yaptığı bir çalışmada (EW88) %5'den az canlı tümör, %5 - %30 canlı tümör ve %30'dan fazla canlı tümör bulunan hastalar için sağkalım sırasıyla %75, %48 ve %20 idi (87) .

## **Metastaz**

Metastatik hastalığın varlığı veya yokluğu tedavi sonucunun güçlü öngörücüsüdür. Metastazın en yaygın yerleri akciğerler, kemik ve yumuşak dokulardır (1,2). Metastatik hastalığı olan ya da daha sonra gelişen hastalar çok daha kötü sağ kalım sonuçlarına sahiptir. Kemik metastazı ile akciğer metastazı aynı prognostik değere sahip değildir. Kemik veya kemik iliği metastazı olan hastalar için tedavi başarı oranı % 20-25'iken kemik ya da kemik iliği ve akciğer metastazının kombine formları olan hastalar için tedavi olasılıkları % 15'den azdır (88). Tanıda %25 olguda

uzak metastaz olarak akciğer metastazı mevcut iken kemik metastazı nadirdir. Metastatik olmayan hastalığın 5 yıllık sağkalım oranı % 70'e yaklaşır. Metastatik olan ve tekrarlayan olguların 5 yıllık sağkalım oranları %20'den azdır. Sadece akciğer / plevral metastazlı hastalar için tedavi, bilateral akciğer radyoterapi içerdiğinde 5 yıllık hastaliksız dönemi yaklaşık %40'dır (89). Buna karşın, kemik veya kemik iliği metastazlı hastaların yaklaşık %25'lik bir 5 yıllık hastaliksız dönemi vardır. Kombine akciğer ve kemik / kemik iliği metastazı olan hastaların yaklaşık 5 yıllık hastaliksız dönem %14'dür (90).

Akciğer metastazları tek lezyon varsa torakotomi ile tedavi edilebilir veya birden çok lezyon varsa tüm akciğer radyoterapisi ile tedavi edilebilir (91). Akciğer metastazı olan hastalarda, kemoterapi sonucu nodüllerin kaybolup kaybolmamasına bakılmaksızın her iki pulmoner alanı da ışınlamak gereklidir. Önerilen dozlar 12 ila 15 Gy arasındadır ve mevcut pulmoner fonksiyona(119) göre ayarlanmalıdır. Benzer şekilde tek bir kemik metastazı varsa primer bir tümör gibi muamele edilmelidir. Bulunduğu yere bağlı olarak radyoterapi veya ameliyatla tedavi edilir.

Vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid ve aktinomisin rejimine ifosfamid ve etoposid eklenmesinde metastatik hastalığı olanlar için hiçbir yarar bulamamıştır (44). Başka

bir çalışmada siklofosfamid, ifosfamid ve doksorubisin doz yoğunluğunun artırılması, standart doz yoğunluklarını kullanan rejimlere kıyasla sonucu iyileştirmemiştir. Bu rejim nüks veya sağkalımı iyileştirmeden toksisiteyi ve ikinci malignite riskini arttırmıştır (92).

Melfalanın teşhiste metastatik hastalığı olan hastaların birinci kademe tedavisi çalışmasında etkin bir ajan olduğu kanıtlanmıştır. Fakat tedavi oranı son derece düşük kalmıştır (93).

### **Hastalığın Nüks ve İlerlemesi**

ES hastalarının %30 ila % 40'ı nüks etmektedir. Kemoterapi tedavisi sırasında ortaya çıkarsa prognoz özellikle kötüdür (94). Tam remisyona ulaşmadan önce relaps veya hastalık progresyonu gösteren hastalar için prognoz çok kötüdür. Geç relaps olan, yani tanıdan sonra en az 24 ay sonra nüks eden hastalar, erken nükslü hastalara göre daha iyi bir prognoza sahiptir ( $34.9 \pm 8.5$ 'e karşı  $5 \pm 2.8$ ) (95).

Lokal relapslı hastalar için 5 yılda en yüksek sağkalım oranları radikal ekstremitte kurtarma cerrahisi sonrasında görülmüştür ( $31.4 \pm 11.6$ ). İzole pulmoner rekürrens önemli bir prognostik faktör olmadığı bulunmuştur (96).

### **Prognoz**

Neoadjuvan kemoterapiye histolojik yanıt prognostik açıdan önemlidir.  $>90$  nekroz olması iyi cevabı gösterir. Agresif tedaviye rağmen hastalığın nüksü kötü prognozu gösterir. Çoklu çalışmalar, cerrahi öncesi kemoterapiden sonra rezidüel yaşayabilir tümörü az olan veya hiç olmayan hastaların, daha fazla miktarda kalan canlı tümörlü hastalara göre anlamlı sağkalım oranına sahip olduğunu göstermiştir (87,97). İndüksiyon kemoterapi sonrası yüksek oranda ( $>30$ ) tümör hücresi var ise hastalar kötü prognoza sahiptir.  $5$ 'ten fazla canlı tümör varlığı düşüksağkalıma yol açar. Bir çalışmada, rezeke edilen tümörün  $<5$ 'i tümör hücresi var olduğunda sağkalım  $75$ ;  $>5$  yaşanabilir olduğunda sağkalım  $48$  olarak saptanmıştır (98). Benzer şekilde, cerrahi sınırlarda rezidüel hastalığın bulunması veya komple blok rezeksiyon yapmanın imkânsızlığı, lokal relaps olasılığı yüksektir (65). Preindüksiyon ve post-indüksiyon kemoterapi pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları yapılan hastalarda, kemoterapiden sonra FDG tutulumunda azalma, iyi histolojik yanıt ile korele ve daha iyi sonuç (99)vermiştir. Cerrahi öncesi kemoterapiye zayıf yanıt veren hastalar, lokal nüks riski taşırlar (100). Distal ekstremitelerde Ewing sarkomu olan hastalar en iyi prognoza sahiptir. Proksimal

ekstremitelerde Ewing sarkomu olan hastalar orta derecede prognoza sahiptir, bunu pelvik bölgelere sahip hastalar izlemektedir (67, 101-103).

Patolojik ve biyolojik prognostik faktörler p16 delesyonu, p53 mutasyonu, yüksek proliferasyon indeksi (K-67), p-mTOR / p27 ekspresyonunun atipik varyantı ve 1q, 8q ve 20'yi içerir. P53 proteinin aşırı ekspresyonu, Ki67 ekspresyonu ve 16q kaybı olumsuz prognostik faktörler olabilir (104-106). Ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu kemik iliğinde füzyon transkriptlerini tespit etmek için kullanılabilir. Normal kemik iliği morfolojisine sahip hastaları ve herhangi başka metastatik alanı olmayan tek bir retrospektif çalışmada kemik iliğinde veya periferik kandaki füzyon transkript algılaması artmış nüks riski ile ilişkilendirildi (107). Kompleks karyotip (tanıda beş veya daha fazla bağımsız kromozom anormalliği varlığı olarak tanımlanır) ve modal kromozom sayılarının 50'den düşük olması prognostik olarak ters yönde anlamlı görünmektedir (108). Doksorubisin direnci ile ilişkili bir enzim olan mikrosomal glutatyon S-transferaz'ın yüksek ekspresyonu, Ewing sarkomunun altta yatan kötü sonucu ile ilişkilidir(109). Ewing sarkomu ile ilişkili EWSR1-ETS translokasyonu, DNA'nın yeni segmentini oluşturmak üzere birleştirilen genlerin her birinde birkaç potansiyel kırılma noktasında oluşabilir. Bir zamanlar önemli olduğu

düşünülen iki geniş seri, EWSR1-ETS translokasyon kırılma noktasının olumsuz bir prognostik faktör olmadığını göstermiştir(110-112).

Çocuk Onkolojisi Grubunun yaptığı çalışmada Ekstasketal primer tümörlü 213 hasta ve iskelet primer tümörü olan 826 hastaincelenmiş. Ekstasketal primer tümörlü hastalar axial iskelette daha ve büyük primer tümörlere sahip olma olasılığı daha az olarak saptanmış. Ekstasketal primer tümörlü hastalar iskelet primer tümörleri olan hastalardan istatistiksel olarak daha iyi bir prognoza sahip olarak bulunmuştur (113).

Yumuşak doku tümörü kitlesi 10 cm' den büyük ise bu kötü prognozu göstermektedir. Birçok çalışmada tümör boyutu veya hacminin önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (102-114).

Yaş önemli bir prognostik faktördür. Bebekler ve daha genç hastalar, 15 yaş ve üzerindeki yaştaki hastalardan daha iyi bir prognoza sahiptir (67,90,102,103).

Ewing sarkomlu kızların Ewing sarkomlu erkeklerden daha iyi bir prognozu vardır (101,102).

Sistemik bulguların varlığı (yaygın hastalık/kötü prognoz)ve tedaviden önce artmış serum LDH düzeyleri daha kötü prognoz ile ilişkilidir. Artmış ldh düzeyleri, büyük primer tümörler ve metastatik hastalıkla da ilişkilidir (101).patolojik

kırıklar prognostik bir faktör gibi görünmemektedir (115).

Lokal kontrol tam bir tedavi için vazgeçilmez bir şart olmakla birlikte, prognozun önemli göstergesidir(116). Uzak metastaz en kötü prognostik (%20 uzun dönem sağkalım şansı) faktördür. Standart görüntüleme teknikleriyle veya kemik iliği aspirat/biyopsisinde morfoloji ile tanımlanan herhangi bir metastatik hastalık olumsuz bir prognostik faktördür.

### Kaynaklar

1. Esiashvili 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(6):425-30.
2. Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer.* 1995;75(1 Suppl):203-10.
3. Stiller CA, Desandes E, Danon SE, Izarzugaza I, Ratiu A, Vassileva-Valerianova Z, et al. Cancer incidence and survival in European adolescents (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer.* 2006;42(13):2006-18.
4. Patricio MB, Vilhena M, Neves M, Raposo S, Catita J, De Sousa V, et al. Ewing's sarcoma in children: twenty-five years of experience at the Instituto Portuges de Oncologia de Francisco Gentil (I.P.O.F.G.). *J Surg Oncol.* 1991;47(1):37-40.
5. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 2000;82(5):667-74.
6. Bacci G, Balladelli A, Forni C, Ferrari S, Longhi A, Bacchini P, et al. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for Ewing sarcoma family tumors in patients aged between 40 and 60: report of 35 cases and comparison of results with 586 younger patients treated with the same protocols in the same years. *Cancer.* 2007;109(4):780-6.
7. Ilic I, Manojlovic S, Cepulic M, Orlic D, Seiwert S. Osteosarcoma and Ewing's sarcoma in children and adolescents: retrospective clinicopathological study. *Croat Med J.* 2004;45(6):740-5.
8. Nakamura T, Grimer RJ, Gaston CL, Watanuki M, Sudo A, Jeys L. The prognostic value of the serum level of C-reactive protein for the survival of patients with a primary sarcoma of bone. *Bone Joint J.* 2013;95-B(3):411-8.
9. Rutkowski P, Kaminska J, Kowalska M, Ruka W, Steffen J. Cytokine and cytokine receptor serum levels in adult bone sarcoma patients: correlations with local tumor extent and prognosis. *J Surg Oncol.* 2003;84(3):151-9.

10. Biermann JS, Adkins DR, Agulnik M, Benjamin RS, Brigman B, Butrynski JE, et al. Bone cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(6):688-723.
11. J E. Diffuse endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc*.21:17-24. 1921.
12. Suh CH, Ordonez NG, Hicks J, Mackay B. Ultrastructure of the Ewing's sarcoma family of tumors. *Ultrastruct Pathol*. 2002;26(2):67-76.
13. Fellingner EJ, Garin-Chesa P, Triche TJ, Huvos AG, Rettig WJ. Immunohistochemical analysis of Ewing's sarcoma cell surface antigen p30/32MIC2. *Am J Pathol*. 1991;139(2):317-25.
14. Folpe AL, Goldblum JR, Rubin BP, Shehata BM, Liu W, Dei Tos AP, et al. Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(8):1025-33.
15. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmazes C, Melot T, Peter M, et al. Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours. *Nature*. 1992;359(6391):162-5.
16. Delattre O, Zucman J, Melot T, Garau XS, Zucker JM, Lenoir GM, et al. The Ewing family of tumors--a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med*. 1994;331(5):294-9.
17. Peter M, Mugneret F, Aurias A, Thomas G, Magdelenat H, Delattre O. An EWS/ERG fusion with a truncated N-terminal domain of EWS in a Ewing's tumor. *Int J Cancer*. 1996;67(3):339-42.
18. Shulman SC, Katzenstein H, Bridge J, Bannister LL, Qayed M, Oskouei S, et al. Ewing sarcoma with 7;22 translocation: three new cases and clinicopathological characterization. *Fetal Pediatr Pathol*. 2012;31(6):341-8.
19. Wang L, Bhargava R, Zheng T, Wexler L, Collins MH, Roulston D, et al. Undifferentiated small round cell sarcomas with rare EWS gene fusions: identification of a novel EWS-SP3 fusion and of additional cases with the EWS-ETV1 and EWS-FEV fusions. *J Mol Diagn*. 2007;9(4):498-509.
20. Dubois SG, Epling CL, Teague J, Matthay KK, Sinclair E. Flow cytometric detection of Ewing sarcoma cells in peripheral blood and bone marrow. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(1):13-8.
21. Wagner LM, Smolarek TA, Sumegi J, Marmer D. Assessment of minimal residual disease in ewing sarcoma. *Sarcoma*. 2012;2012:780129.
22. Bridge RS, Rajaram V, Dehner LP, Pfeifer JD, Perry A. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor in routinely processed tissue: a comparison of two

- FISH strategies and RT-PCR in malignant round cell tumors. *Mod Pathol.* 2006;19(1):1-8.
23. Peersman B, Vanhoenacker FM, Heyman S, Van Herendael B, Stam M, Brys P, et al. Ewing's sarcoma: imaging features. *JBR-BTR.* 2007;90(5):368-76.
  24. Kuleta-Bosak E, Kluczevska E, Machnik-Broncel J, Madziara W, Ciupinska-Kajor M, Sojka D, et al. Suitability of imaging methods (X-ray, CT, MRI) in the diagnostics of Ewing's sarcoma in children - analysis of own material. *Pol J Radiol.* 2010;75(1):18-28.
  25. Eary JF, Mankoff DA. Tumor metabolic rates in sarcoma using FDG PET. *J Nucl Med.* 1998;39(2):250-4.
  26. Eary JF, O'Sullivan F, Powitan Y, Chandhury KR, Vernon C, Bruckner JD, et al. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29(9):1149-54.
  27. Sharma P, Khangembam BC, Suman KC, Singh H, Rastogi S, Khan SA, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for detecting recurrence in patients with primary skeletal Ewing sarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(7):1036-43.
  28. Kumar J, Seith A, Kumar A, Sharma R, Bakhshi S, Kumar R, et al. Whole-body MR imaging with the use of parallel imaging for detection of skeletal metastases in pediatric patients with small-cell neoplasms: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET/CT. *Pediatr Radiol.* 2008;38(9):953-62.
  29. 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(7):1113-7.
  30. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. Diagnostic accuracy of (1)(8)F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2012;41(3):249-56.
  31. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, Jurgens H, Schober O. FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(9):1305-11.
  32. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1980(153):106-20.
  33. American Joint Committee on Cancer (2010) AJCC cancer staging manual teS, New York.
  34. 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(33):4148-54.
35. Juergens C, Weston C, Lewis I, Whelan J, Paulussen M, Oberlin O, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47(1):22-9.
  36. Wang CC, Schulz MD. Ewing's sarcoma; a study of fifty cases treated at the Massachusetts General Hospital, 1930-1952 inclusive. *N Engl J Med.* 1953;248(14):571-6.
  37. Donaldson SS, Torrey M, Link MP, Glicksman A, Gilula L, Laurie F, et al. A multidisciplinary study investigating radiotherapy in Ewing's sarcoma: end results of POG #8346. *Pediatric Oncology Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(1):125-35.
  38. Pinkel D. Cyclophosphamide in children with cancer. *Cancer.* 1962;15:42-9.
  39. Sutow WW, Sullivan MP. Cyclophosphamide therapy in children with Ewing's sarcoma. *Cancer Chemother Rep.* 1962;23:55-60.
  40. Bacci G, Ferrari S, Avella M, Barbieri E, Picci P, Casadei R, et al. Non-metastatic Ewing's sarcoma: results in 98 patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ital J Orthop Traumatol.* 1991;17(4):449-65.
  41. Bacci G, Toni A, Avella M, Manfrini M, Sudanese A, Ciaroni D, et al. Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer.* 1989;63(8):1477-86.
  42. 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(10):1664-74.
  43. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, 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(8):694-701.
  44. Miser JS, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, Fryer CJ, Pritchard DJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide--a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2873-6.
  45. Kushner BH, Meyers PA. How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/primitive



- neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):870-80.
46. Laurence V, Pierga JY, Barthier S, Babinet A, Alapetite C, Palangie T, et al. Long-term follow up of high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in adults with Ewing tumor. *Am J Clin Oncol.* 2005;28(3):301-9.
  47. Navid F, Santana VM, Billups CA, Merchant TE, Furman WL, Spunt SL, et al. Concomitant administration of vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, and etoposide for high-risk sarcomas: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer.* 2006;106(8):1846-56.
  48. Womer RB, Daller RT, Fenton JG, Miser JS. Granulocyte colony stimulating factor permits dose intensification by interval compression in the treatment of Ewing's sarcomas and soft tissue sarcomas in children. *Eur J Cancer.* 2000;36(1):87-94.
  49. Schuck A, Hofmann J, Rube C, Hillmann A, Ahrens S, Paulussen M, et al. Radiotherapy in Ewing's sarcoma and PNET of the chest wall: results of the trials CESS 81, CESS 86 and EICESS 92. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42(5):1001-6.
  50. Shankar AG, Pinkerton CR, Atra A, Ashley S, Lewis I, Spooner D, et al. Local therapy and other factors influencing site of relapse in patients with localised Ewing's sarcoma. United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG). *Eur J Cancer.* 1999;35(12):1698-704.
  51. Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, Abate ME, Pession A, Bedei L, et al. Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone: a preliminary report of 6 years of experience. *Cancer.* 1999;86(3):421-8.
  52. Yaw KM. Pediatric bone tumors. *Semin Surg Oncol.* 1999;16(2):173-83.
  53. Dunst J, Jurgens H, Sauer R, Pape H, Paulussen M, Winkelmann W, et al. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(4):919-30.
  54. Lissat A, Chao MM, Kontny U. Targeted therapy in Ewing sarcoma. *ISRN Oncol.* 2012;2012:609439.
  55. Ludwig JA. Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future. *Curr Opin Oncol.* 2008;20(4):412-8.
  56. Mitsiades N, Poulaki V, Mitsiades C, Tsokos M. Ewing's sarcoma family tumors are sensitive to tumor necrosis

- factor-related apoptosis-inducing ligand and express death receptor 4 and death receptor 5. *Cancer Res.* 2001;61(6):2704-12.
57. Zhou Z, Jia SF, Hung MC, Kleinerman ES. E1A sensitizes HER2/neu-overexpressing Ewing's sarcoma cells to topoisomerase II-targeting anticancer drugs. *Cancer Res.* 2001;61(8):3394-8.
  58. Gonzalez I, Andreu EJ, Panizo A, Inoges S, Fontalba A, Fernandez-Luna JL, et al. Imatinib inhibits proliferation of Ewing tumor cells mediated by the stem cell factor/KIT receptor pathway, and sensitizes cells to vincristine and doxorubicin-induced apoptosis. *Clin Cancer Res.* 2004;10(2):751-61.
  59. Juergens H, Daw NC, Geoerger B, Ferrari S, Villarroel M, Aerts I, et al. Preliminary efficacy of the anti-insulin-like growth factor type 1 receptor antibody figitumumab in patients with refractory Ewing sarcoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4534-40.
  60. Malempati S, Weigel B, Ingle AM, Ahern CH, Carroll JM, Roberts CT, et al. Phase I/II trial and pharmacokinetic study of cixutumumab in pediatric patients with refractory solid tumors and Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):256-62.
  61. Pappo AS, Patel SR, Crowley J, Reinke DK, Kuenkele KP, Chawla SP, et al. R1507, a monoclonal antibody to the insulin-like growth factor 1 receptor, in patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma family of tumors: results of a phase II Sarcoma Alliance for Research through Collaboration study. *J Clin Oncol.* 2011;29(34):4541-7.
  62. Tap WD, Demetri G, Barnette P, Desai J, Kavan P, Tozer R, et al. Phase II study of ganitumab, a fully human anti-type-1 insulin-like growth factor receptor antibody, in patients with metastatic Ewing family tumors or desmoplastic small round cell tumors. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1849-56.
  63. Naing A, LoRusso P, Fu S, Hong DS, Anderson P, Benjamin RS, et al. Insulin growth factor-receptor (IGF-1R) antibody cixutumumab combined with the mTOR inhibitor temsirolimus in patients with refractory Ewing's sarcoma family tumors. *Clin Cancer Res.* 2012;18(9):2625-31.
  64. Bond M, Bernstein ML, Pappo A, Schultz KR, Krailo M, Blaney SM, et al. A phase II study of imatinib mesylate in children with refractory or relapsed solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Pediatr Blood Cancer.* 2008;50(2):254-8.
  65. Ginsberg JP WS, Johnson ME, Hicks MJ, Horowitz ME. Ewing's sarcoma family of

66. tumors: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and peripheral primitive neuroectodermal
67. tumors. In: Pizzo P, Poplack D, editors. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed.
68. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. p. 973–1016.
69. .
70. Wagner TD, Kobayashi W, Dean S, Goldberg SI, Kirsch DG, Suit HD, et al. Combination short-course preoperative irradiation, surgical resection, and reduced-field high-dose postoperative irradiation in the treatment of tumors involving the bone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(1):259-66.
71. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, Voute PA, Gadner H, et al. 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.* 2000;18(17):3108-14.
72. Dalinka MK, Edeiken J, Finkelstein JB. Complications of radiation therapy: adult bone. *Semin Roentgenol.* 1974;9(1):29-40.
73. Donaldson SS. Ewing sarcoma: radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42(5):471-6.
74. Krasin MJ, Rodriguez-Galindo C, Davidoff AM, Billups CA, Fuller CE, Neel MD, et al. Efficacy of combined surgery and irradiation for localized Ewings sarcoma family of tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(3):229-36.
75. Bacci G, Longhi A, Briccoli A, Bertoni F, Versari M, Picci P. The role of surgical margins in treatment of Ewing's sarcoma family tumors: experience of a single institution with 512 patients treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(3):766-72.
76. Kuttesch JF, Jr., Wexler LH, Marcus RB, Fairclough D, Weaver-McClure L, White M, et al. Second malignancies after Ewing's sarcoma: radiation dose-dependency of secondary sarcomas. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2818-25.
77. Givens SS, Woo SY, Huang LY, Rich TA, Maor MH, Cangir A, et al. Non-metastatic Ewing's sarcoma: twenty years of experience suggests that surgery is a prime factor for successful multimodality therapy. *Int J Oncol.* 1999;14(6):1039-43.
78. Donati D, Yin J, Di Bella C, Colangeli M, Bacci G, Ferrari S, et al. Local and distant control in non-metastatic pelvic Ewing's sarcoma patients. *J Surg Oncol.* 2007;96(1):19-25.
79. Frassica FJ, Frassica DA, Pritchard DJ, Schomberg PJ, Wold LE, Sim FH. Ewing sarcoma of the pelvis. Clinicopathological features and

- treatment. *J Bone Joint Surg Am.* 1993;75(10):1457-65.
80. Puri A, Gulia A, Jambhekar NA, Laskar S. Results of surgical resection in pelvic Ewing's sarcoma. *J Surg Oncol.* 2012;106(4):417-22.
  81. Sucato DJ, Rougraff B, McGrath BE, Sizinski J, Davis M, Papandonatos G, et al. Ewing's sarcoma of the pelvis. Long-term survival and functional outcome. *Clin Orthop Relat Res.* 2000(373):193-201.
  82. Thorpe SW WK, Goodman MA, Heyl AE, McGough RL. Should aggressive
  83. surgical local control be attempted in all patients with metastatic or pelvic Ewing's sarcoma?
  84. *Sarcoma* 2012:953602. doi:10.1155/2012/953602
  85. . 2012.
  86. Yang RS, Eckardt JJ, Eilber FR, Rosen G, Forscher CA, Dorey FJ, et al. Surgical indications for Ewing's sarcoma of the pelvis. *Cancer.* 1995;76(8):1388-97.
  87. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Donati D, Barbieri E, Forni C, et al. Role of surgery in local treatment of Ewing's sarcoma of the extremities in patients undergoing adjuvant and neoadjuvant chemotherapy. *Oncol Rep.* 2004;11(1):111-20.
  88. Sluga M, Windhager R, Lang S, Heinzl H, Krepler P, Mittermayer F, et al. The role of surgery and resection margins in the treatment of Ewing's sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2001(392):394-9.
  89. Henderson ER, Groundland JS, Pala E, Dennis JA, Wooten R, Cheong D, et al. Failure mode classification for tumor endoprostheses: retrospective review of five institutions and a literature review. *J Bone Joint Surg Am.* 2011;93(5):418-29.
  90. Horowitz SM, Glasser DB, Lane JM, Healey JH. Prosthetic and extremity survivorship after limb salvage for sarcoma. How long do the reconstructions last? *Clin Orthop Relat Res.* 1993(293):280-6.
  91. Malawer MM, Chou LB. Prosthetic survival and clinical results with use of large-segment replacements in the treatment of high-grade bone sarcomas. *J Bone Joint Surg Am.* 1995;77(8):1154-65.
  92. Benedetti MG, Bonatti E, Malfitano C, Donati D. Comparison of allograft-prosthetic composite reconstruction and modular prosthetic replacement in proximal femur bone tumors: functional assessment by gait analysis in 20 patients. *Acta Orthop.* 2013;84(2):218-23.
  93. Donati D, Di Bella C, Frisoni T, Cevolani L, DeGroot H. Alloprosthetic composite is a suitable reconstruction after periacetabular tumor resection. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(5):1450-8.

94. Oberlin O, Deley MC, Bui BN, Gentet JC, Philip T, Terrier P, et al. Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer*. 2001;85(11):1646-54.
95. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dworniczak B, Dunst J, et al. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. *Ann Oncol*. 1998;9(3):275-81.
96. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DS. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4354-62.
97. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Barbieri E, Bertoni F, et al. Pattern of relapse in 290 patients with nonmetastatic Ewing's sarcoma family tumors treated at a single institution with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1999. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(9):974-9.
98. Bolling T, Schuck A, Paulussen M, Dirksen U, Ranft A, Konemann S, et al. Whole lung irradiation in patients with exclusively pulmonary metastases of Ewing tumors. Toxicity analysis and treatment results of the EICESS-92 trial. *Strahlenther Onkol*. 2008;184(4):193-7.
99. Miser JS, Goldsby RE, Chen Z, Krailo MD, Tarbell NJ, Link MP, et al. Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy--a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(7):894-900.
100. Luksch R, Grignani G, Fagioli F, Brach del Prever A, Podda M, Aliberti S, et al. Response to melphalan in up-front investigational window therapy for patients with metastatic Ewing's family tumours. *Eur J Cancer*. 2007;43(5):885-90.
101. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, Bolling T, Vieth V, Bielack S, et al. Risk of recurrence and survival after relapse in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(4):549-53.
102. Wasilewski-Masker K, Liu Q, Yasui Y, Leisenring W, Meacham LR, Hammond S, et al. Late recurrence in pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(24):1709-20.
103. Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N, Chen Z, Krailo M, Miser J, et al. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality

- therapy: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(3):334-8.
104. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner GU, Kotz R, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol*. 2001;19(6):1818-29.
  105. Scully SP, Temple HT, O'Keefe RJ, Scarborough MT, Mankin HJ, Gebhardt MC. Role of surgical resection in pelvic Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1995;13(9):2336-41.
  106. Denecke T, Hundsdorfer P, Misch D, Steffen IG, Schonberger S, Furth C, et al. Assessment of histological response of paediatric bone sarcomas using FDG PET in comparison to morphological volume measurement and standardized MRI parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(10):1842-53.
  107. Lin PP, Jaffe N, Herzog CE, Costelloe CM, Deavers MT, Kelly JS, et al. Chemotherapy response is an important predictor of local recurrence in Ewing sarcoma. *Cancer*. 2007;109(3):603-11.
  108. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Versari M, Bertoni F. Prognostic factors in non-metastatic Ewing's sarcoma tumor of bone: an analysis of 579 patients treated at a single institution with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy between 1972 and 1998. *Acta Oncol*. 2006;45(4):469-75.
  109. Karski EE, McIlvaine E, Segal MR, Krailo M, Grier HE, Granowetter L, et al. Identification of Discrete Prognostic Groups in Ewing Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):47-53.
  110. Rodriguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, Wu J, Billups CA, Daw NC, et al. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer*. 2007;110(2):375-84.
  111. Abudu A, Mangham DC, Reynolds GM, Pynsent PB, Tillman RM, Carter SR, et al. Overexpression of p53 protein in primary Ewing's sarcoma of bone: relationship to tumour stage, response and prognosis. *Br J Cancer*. 1999;79(7-8):1185-9.
  112. Lopez-Guerrero JA, Machado I, Scotlandi K, Noguera R, Pellin A, Navarro S, et al. Clinicopathological significance of cell cycle regulation markers in a large series of genetically confirmed Ewing's sarcoma family of tumors. *Int J Cancer*. 2011;128(5):1139-50.
  113. Ozaki T, Paulussen M, Poremba C, Brinkschmidt C, Rerim J, Ahrens S, et al. Genetic imbalances revealed by comparative genomic hybridization in

- Ewing tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2001;32(2):164-71.
114. Schleiermacher G, Peter M, Oberlin O, Philip T, Rubie H, Mechinaud F, et al. Increased risk of systemic relapses associated with bone marrow micrometastasis and circulating tumor cells in localized ewing tumor. *J Clin Oncol*. 2003;21(1):85-91.
115. Roberts P, Burchill SA, Brownhill S, Cullinane CJ, Johnston C, Griffiths MJ, et al. Ploidy and karyotype complexity are powerful prognostic indicators in the Ewing's sarcoma family of tumors: a study by the United Kingdom Cancer Cytogenetics and the Children's Cancer and Leukaemia Group. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47(3):207-20.
116. Scotlandi K, Remondini D, Castellani G, Manara MC, Nardi F, Cantiani L, et al. Overcoming resistance to conventional drugs in Ewing sarcoma and identification of molecular predictors of outcome. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2209-16.
117. de Alava E, Kawai A, Healey JH, Fligman I, Meyers PA, Huvos AG, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1248-55.
118. Le Deley MC, Delattre O, Schaefer KL, Burchill SA, Koehler G, Hogendoorn PC, et al. Impact of EWS-ETS fusion type on disease progression in Ewing's sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor: prospective results from the cooperative Euro-E.W.I.N.G. 99 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):1982-8.
119. van Doorninck JA, Ji L, Schaub B, Shimada H, Wing MR, Krailo MD, et al. Current treatment protocols have eliminated the prognostic advantage of type 1 fusions in Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):1989-94.
120. Cash T, McIlvaine E, Krailo MD, Lessnick SL, Lawlor ER, Laack N, et al. Comparison of clinical features and outcomes in patients with extraskeletal versus skeletal localized Ewing sarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(10):1771-9.
121. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, Braun-Munzinger G, Paulussen M, Dunst J, et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of bone: the CESS 86 experience. *Cooperative Ewing Sarcoma Study. Med Pediatr Oncol*. 1999;32(3):186-95.
122. Bramer JA, Abudu AA, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Do pathological

fractures influence survival and local recurrence rate in bony sarcomas? Eur J Cancer. 2007;43(13):1944-51.

123. Tepper J, Glaubiger D, Lichter A, Wackenhut J, Glatstein E. Local control

of Ewing's sarcoma of bone with radiotherapy and combination chemotherapy. Cancer.

1980;46(9):1969-73.



