

BÖLÜM 20

EWİNG SARKOM-PNET

Hilal KARAKAŞ¹

GİRİŞ

Ewing sarkomu, çocuklarda ve genç erişkinlerde ortaya çıkan ve 15 yaşında en yüksek insidans ile osteosarkomdan sonra ikinci en yaygın kemik malignitesidir. (1) Agresif davranış sergiler ve öncelikle akciğer, kemik ve kemik iliğine erken hematogen metastaza karşı belirgin bir eğilim. (1) EFT (Ewing sarkomu ailesi) 10 ile 20 yaş arasında tepe insidansı, akciğerlere, kemiğe ve kemik iliğine hızlı yayılma eğilimi ve aynı kemoterapötik rejimlere ve radyasyon tedavisine (RT) yanıt verme gibi önemli klinik özellikleri paylaşır. Tek başına lokal tedavi uygulanan hastalarda nüks oranları yüksek olduğundan (yüzde 80-90), aşikar metastaz olmasa bile, çoğunluğun tanı anında subklinik metastatik hastalığa sahip olduğu tahmin edilmektedir. Bu birikintileri yok edebilen yoğun çok ajanlı kemoterapinin rutin olarak uygulanması, sonuçlar üzerinde dramatik bir etkiye sahiptir. Ewing sarkomu için, 1975'ten 2010'a kadar, beş yıllık sağkalım oranı 15 yaşından küçük çocuklar için yüzde 59'dan yüzde 78'e ve 15 ila 19 yaş arasındaki ergenler için yüzde 20'den yüzde 60'a yükselmiştir. (2,3,4)

Ewing sarkomu, standart riskli ve lokalize hastalığı olan hastalar için %70-80 ve metastatik hastalığı olanlar için ~%30'luk bir sağkalım ile oldukça agresif bir kanserdir.

Ewing sarkomlarının çoğu kemikte ve özellikle pelviste, uzun kemiklerin diyafiz bölgelerinde ve göğüs duvarının kemiklerinde ortaya çıkmasına rağmen, birincil ESFT'nin %15'i derin yumuşak paravertebral, torasik ve proksimal ekstremitelere dahil olmak üzere çeşitli ekstrasosseöz bölgelerde ortaya çıkabilir. (1)

EPİDEMİYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Primer kemik tümörleri, tüm çocukluk çağı kanserlerinin yüzde 6'sından sorumludur (5). Nadir olmasına rağmen, Ewing sarkom tümör ailesi (EFT), osteosarkomdan sonra çocukları ve ergenleri etkileyen ikinci en yaygın primer kemik

¹ Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, dnc_hilal@hotmail.com

Merkezi, büyük, çıkarılamayan primer tümörler bazen tek başına radyasyonla tedavi edilir. Bir kitle içi lezyon giderme prosedürü lokal kontrolü iyileştirmez; CESS ve EICES çalışmalarında, intralezyonel rezeksiyon ve ardından radyoterapi uygulanan hastalar, yalnızca radyoterapi alan hastalarla aynı lokal kontrol oranını sergilediler (39).

CESS çalışmalarında lokal kontrol nüks oranlarının sadece radyoterapi alan hastalarda daha kötü olduğu gösterildi(41). Bacci et al. (42)cerrahi ve radyoterapi alan hastalarda ES'nin lokal kontrol oranınının %100 olduğunu bildirmiştir,bu oran sadece radyoterapi alan hastalarda %67 oranında kalmıştır. ES'li hastalarda cerrahi lokal kontrolün güvenliğini artırır. Güvenli cerrahi sınırlara gelince, tümörler 2 cm normal doku ile birlikte eksize edilmelidir(43).

2003 yılında, CESS ve EICES sonuçlarına göre Schuck ve ark. (44) postoperatif radyoterapinin tedaviye zayıf yanıt verenlerde geniş rezeksiyondan sonra dahi sağ kalıma katkısı olduğunu bildirdiler. Pulmoner metastaz gösteren hastalar arasında total akciğer ışınlanması alan hastalarda almayanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu bulunmuştur(45)

Metastaz Ve Sekonder Maligniteler

ES hastalarının toplam %34'ü tanı anında metastaz gösterir (46). Tek başına akciğer metastazı olan hastalar, kemik veya kemik iliği olan hastalardan daha iyi prognoza sahiptirler. ES'nin hayatta kalma oranı arttıkça, vakalar geç nüks, örneğin 10 yıldan uzun süren nüksler bildirilmiştir.Relapsların standart bir tedavisi yoktur. 647 vakanın incelendiği EICES92 çalışmasında sekonder malignite sıklığı %0.9 idi.Etoposid ile tedavi edilen hastalar arasında ise %1.2 saptandı(47). Takiplerde nüksler,2.cil maligniteler,ortopedik sorunlar yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler.

SONUÇ

Ewing sarkomuda 3 tedavininde kombine kullanılmasına rağmen tedavi başarı oranları düşük nüks oranları yüksekti. Sağ kalımları arttırmak için yeni tedavi modalitelerine ihtiyaç vardır. Bu arada hastaların ortopedik rehabilitasyonları önemsenmelidir.

KAYNAKLAR

1. S. Ushigome, R. Machinami, P.H. Sorensen, Ewing sarcoma/ primitive neuroectodermal tumor, in: C.D.M. Fletcher, K.K. Unni, F. Mertens, (Eds.), WHO Classification of Tumors, Pathology and Genetics, Tumors of Soft Tissue and Bone, 2003.
2. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, 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.
3. Smith MAS, Gurney JG, Ries LA. Cancer in adolescents 15 to 19 years old. In: *Cancer incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, Pub #99-4649, Smith MAS, Gurney JG, Ries LA, et al (Eds), National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999.
 4. Jürgens H, Exner U, Gadner H, et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 1988; 61:23.
 5. 3. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc NY Pathol Soc* 1921;21:17–24.31
 5. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995* <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/introduction.pdf> (Accessed on May 31, 2011).
 6. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG. *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. NIH Pub. No. 06-5767, National Cancer Institute, Bethesda, MD 2006.
 7. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42:2124.
 8. Birch JM, Alston RD, Kelsey AM, et al. Classification and incidence of cancers in adolescents and young adults in England 1979-1997. *Br J Cancer* 2002; 87:1267.
 9. Hartley AL, Birch JM, Blair V, et al. Cancer incidence in the families of children with Ewing's tumor. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:955.
 10. Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998; 83:1440.
 11. Wagner MJ, Gopalakrishnan V, Ravi V, et al. Vincristine, Ifosfamide, and Doxorubicin for Initial Treatment of Ewing Sarcoma in Adults. *Oncologist* 2017; 22:1271.
 12. Novakovic B, Goldstein AM, Wexler LH, Tucker MA. Increased risk of neuroectodermal tumors and stomach cancer in relatives of patients with Ewing's sarcoma family of tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:1702.
 13. Zhang J, Walsh MF, Wu G, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:2336.
 14. E. Dejana, Endothelial cell-cell junctions: happy together, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 5 (2004) 261–270.
 15. O. Delattre, J. Zucman, B. Plougastel, C. Desmaze, T. Melot, M. Peter, H. Kovar, I. Joubert, P. de Jong, G. Rouleau, et al., Gene fusion with an ETS DNA-binding domain caused by chromosome translocation in human tumours, *Nature* 359 (1992) 162–165
 16. De Alava E, Lozano MD, Patino A, Sierrasesumaga L, PardoMindan FJ. Ewing family tumors: potential prognostic value of reverse-transcriptase polymerase chain reaction detection of minimal residual disease in peripheral blood samples. *Diagn Mol Pathol* 1998;7:152– 7.
 17. Van der Woude HJ, Bloem JL, Hogendoorn PC. Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing's sarcoma: review of current imaging modalities. *Skeletal Radiol* 1998;27:57 –71.
 18. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153:106– 20.
 19. *Musculoskeletal Sites*. In: American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edn. New York: Springer 2002;185–200.
 20. Daldrup-Link HE, Franzius C, Link TM, Laukamp D, Sciuk J, Jurgens H, et al. Whole-body MR imaging for detection of bone metastases in children and young adults: comparison with skeletal scintigraphy and FDG PET. *Am J Roentgenol* 2001;177:229– 36
 21. 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;19:1818–29.

22. 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;348:694–701.
23. Cripe TP. Ewing sarcoma: an eponym window to history. *Sarcoma*. 2011;2011:457532. doi:10.1155/2011/457532 (Epub 2010 Dec 1).
24. Bacci G, Balladelli A, Forni C, 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; 109:780.
25. Schuetze SM, Patel S. Should patients with high-risk soft tissue sarcoma receive adjuvant chemotherapy? *Oncologist* 2009; 14:1003.
26. Mirzaei L, Kaal SE, Schreuder HW, Bartels RH. The Neurological Compromised Spine Due to Ewing Sarcoma. What First: Surgery or Chemotherapy? Therapy, Survival, and Neurological Outcome of 15 Cases With Primary Ewing Sarcoma of the Vertebral Column. *Neurosurgery* 2015; 77:718.
27. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33:3036.
28. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, Vietti TJ, Cangir A, Tefft M, Evans R, Thomas P, Askin FB, Kissane JM, Pritchard DJ, Herrmann J, Neff J, Makley JT, Gilula L. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma
29. 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; 16:1248– 55.
30. Hustu HO, Holton C, James DJr, Pinkel D. Treatment of Ewing's sarcoma with concurrent radiotherapy and chemotherapy, *J Pediatr*, 1968, vol. 73 (pg. 249-51)
31. Rosen G, Wollner N, Tan C, Wu SJ, Hajdu SI, Cham W, et al. Proceedings: disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-drug sequential chemotherapy. *Cancer* 1974;33:384–93
32. 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;8:1664–7
33. Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA, Gehan EA, Herrmann J, Vietti TJ, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study of IESS-II. *J Clin Oncol* 1990;8:1514–24.
34. urgens H, Exner U, Gadner H, Harms D, Michaelis J, Sauer R, et al. Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 1988;61:23– 32.
35. Kung FH, Pratt CB, Vega RA, Jaffe N, Strother D, Schwenn M, et al. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. A Pediatric Oncology Group Phase II study. *Cancer* 1993;71:1898 –903.
36. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, Tsokos M, Jarosinski P, Forquer R, et al. Ifosfamide 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* 1987;5:1191–8.
37. Meyers PA, Krailo MD, Ladanyi M, Chan KW, Sailer SL, Dickman PS, et al. High-dose melphalan, etoposide, total-body irradiation, and autologous stem-cell reconstitution as consolidation therapy for high-risk Ewing's sarcoma does not improve prognosis. *J Clin Oncol* 2001;19:2812 –20.
38. Tanaka K, Matsunobu T, Sakamoto A, Matsuda S, Iwamoto Y. High-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem-cell transfusion after conventional chemotherapy for patients with high-risk Ewing's tumors. *J Orthop Sci* 2002;7:477 –82.
39. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Konemann S, Rube C, et al. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS81, CESS86 and EICESS92

- trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:168–77.
40. Sailer SL, Harmon DC, Mankin HJ, Truman JT, Suit HD. Ewing's sarcoma: surgical resection as a prognostic factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:43–52.
 41. Ozaki T, Hillmann A, Hoffmann C, Rube C, Blasius S, Dunst J, Jürgens H, Winkelmann W. Significance of surgical margin on the prognosis of patients with Ewing's sarcoma. A report from the Cooperative Ewing's Sarcoma Study. *Cancer*. 1996;78(4):892–900
 42. Bacci G, Toni A, Avella M, Manfrini M, Sudanese A, Ciaroni D, Boriani S, Emiliani E, Campanacci M. Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer*. 1989;63(8):1477–86.
 43. Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, Manabe J, Matsushita Y. The concept of curative margin in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;419:165–72.
 44. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Konemann S, Rube C, Winkelmann W, Kotz R, Dunst J, Willich N, Jürgens H. 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(1):168–77
 45. *Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(1):168–77. 63. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dworcniczak B, Dunst J, Frohlich B, Winkelmann W, Zoubek A, Jürgens H. 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):275–81.4
 46. JOA Musculoskeletal Tumor Committee. *Bone Tumor Registry in Japan*. 2011.
 47. Paulussen M, Ahrens S, Lehnert M, Taeger D, Hense HW, Wagner A, Dunst J, Harms D, Reiter A, Henze G, Niemeyer C, Gobel U, Kremens B, Folsch UR, Aulitzky WE, Voute PA, Zoubek A, Jürgens H. Second malignancies after Ewing tumor treatment in 690 patients from a cooperative German/Austrian/Dutch study. *Ann Oncol*. 2001;12(11):1619–30