



T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI EWING SARKOMLU HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Gözde GÜL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2024



T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI EWING SARKOMLU HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Gözde GÜL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Tezer KUTLUK

ANKARA

2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince desteğini her zaman hissettiğim, bilgi ve tecrübesiyle daima bana yol gösteren, kıymetli vaktini, sabrını ve anlayışını esirgemeyen, bana onkolojiyi sevdiren ve iyi bir onkolog olmak için her zaman örnek aldığım ve kendisinden çok şey öğrendiğim, değerli tez hocam ve mentörüm Prof. Dr. Tezer Kutluk'a saygılarımı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince tezimin en iyi haline ulaşması için ve daha donanımlı bir hekim olarak yetişmem için bilimsel katkılarıyla destek olan, bir parçası olmaktan her zaman gurur duyduğum Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

İyi bir çocuk hekimi olma yolunda bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim canım anneme, asistanlığa başladığımda ilk pediatri kitabımı bana hediye eden ve covid pandemisinde kaybettiğim babacığma ve varlıklarını benim için bir hediye olarak gördüğüm, moral kaynağım sevgili kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gözde Gül

Ankara, 2024

ÖZET

Gül G., Çocukluk Çağı Ewing Sarkomlu Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavilerinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024

Amaç: Ewing Sarkomlu çocuklarda beş yıllık sağ kalım oranları %70-80'lere yükselmiştir. Bu çalışmada, Ewing sarkomlu çocukların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2000 ile Aralık 2022 arasında teşhis edilen, 175 Ewing sarkomu (ES) hastası bu analize dahil edildi. Klinik özellikler ve tedavi sonuçları hasta dosyalarından ve hastane bilgi sisteminden retrospektif olarak kaydedildi.

Bulgular: Tanı anındaki ortalama yaş 10,6 yıl (0,4-17,6 yıl), kız/erkek oranı 1,3'tü. En sık görülen semptomlar ağrı (%62,3) ve kitleydi (%47,4). En yaygın tümör lokalizasyonları ekstremiteler, gövde ve pelvik bölgeydi ve sırasıyla hastaların %39,4'ünde, %29,7'sinde ve %22,3'ünde görüldü. Metastatik hastalık çocukların %34,8'inde mevcuttu. Tedavi rejimleri 26 çocukta CDCV (MMR, modifiye malign rabdoid tümör protokolü; sisplatin, siklofosfamid, adriamisin, vinkristin), 63 çocukta PIAV (sisplatin, ifosfamid, adriamisin, vinkristin) ve 86 çocukta Euro-Ewing99 (EE99)'u içeriyordu. Radyoterapi 102 hastaya verildi ve 118 hastada majör tümör rezeksiyonu yapıldı. Beş yıllık genel yaşam hızı ve olaysız yaşam hızları tüm grup için %57,4 ve %45,8'di. Beş yıllık genel ve olaysız yaşam hızları CDCV, PIAV ve EE99 alan çocuklarda sırasıyla %57,7 ve %46,2; %49,2 ve %38,1; %63,4 ve %52,3'tü ($p=0,1$). Metastatik ve lokalize hastalığı olan çocuklarda beş yıllık genel ve olaysız yaşam hızları %36,1 ve %25'e kıyasla %69,6 ve %57,5'ti ($p<0,05$). Üst ekstremitte, alt ekstremitte, gövde, pelvik ve kranial bölgelerde tümör bulunan çocuklarda genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %71,9 ve %56,1; %59,5 ve %48,3; %53,8 ve %51,5; %41,7 ve %24,4; %85,7 ve %75,0'ti ($p=0,04$). Rezistan ve relaps hastalık için beş yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %35,2 ve %24,5'ti.

Sonuç: Tedavi sonuçları, bölümümüzde son tedavi yaklaşımlarıyla yıllar içinde daha iyi yaşam hızlarına ulaşmada kaydedilen ilerlemeyi göstermektedir. Tümörün yeri, volümü, hastalığın evresi ve yaygınlığı yaşam hızları için prognostik önem göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Ewing sarkomu, çocukluk çağı, kemoterapi, cerrahi, radyoterapi

ABSTRACT

Gül G., Examination of Clinical Features and Treatments of Childhood Ewing Sarcoma Patients, Hacettepe University Faculty of Medicine, MD Thesis, Department of Pediatrics. Ankara, 2024

Background and Aims: Five-year survival rates have increased to 70-80% in children with Ewing Sarcoma. This study aimed to examine the clinical characteristics and treatment results of children with Ewing sarcoma.

Methods: 175 patients with Ewing sarcoma (ES) diagnosed between January, 2000 and December, 2022 were included in this analysis. The clinical features and outcomes were recorded from patient files and hospital information system retrospectively.

Results: The median age at diagnosis was 10.6 years (0.4-17.6 years), female/male ratio was 1.3. The most common symptoms were pain (62.3%) and mass (47.4%). The common sites were extremities, trunk and pelvic in 39.4%, 29.7% and 22.3% of patients, respectively. Metastatic disease was present in 34.8% children. Treatment regimens included the CDCV (MMR, modified malignant rhabdoid tumor protocol; cisplatin, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine) in 26, PIAV (cisplatin, ifosfamide, adriamycin, vincristine) in 63 and Euro-Ewing 99 (EE99) in 86 children. Radiotherapy was given to 102 children and 118 had a major tumor resection. The five-year OS and EFS were 57.4% & 45.8% for the whole group. The five-year OS and EFS rates were 57.7% & 46.2%; 49.2% & 38.1%; 63.4% & 52.3% in children receiving CDCV, PIAV and EE99 respectively ($p=0.1$). The five-year OS and EFS rates were 36.1% & 25% vs 69.6% & 57.5% in children with metastatic vs non-metastatic disease ($p<0.05$). The OS and EFS rates were 71.9% & 56.1%; 59.5% & 48.3%; 53.8% & 51.5%; 41.7% & 24.4%; 85.7% & 75.0% in children with tumors located in upper extremity, lower extremity, trunk, pelvic and cranial sites, respectively ($p=0.04$). The five-year OS for refractory and relapsed disease was 35.2% and 24.5%, respectively.

Conclusions: Treatment results show the progress made in achieving better survival rates over the years with the latest treatment approaches in our department. The tumor's location, volume, and stage and extent of disease have prognostic significance for survival rates.

Keywords: Ewing sarcoma, childhood, chemotherapy, surgery, radiotherapy

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ewing Sarkomu Tümör Ailesi	7
2.1.1. Tarihçe.....	8
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	9
2.1.3. Yaş ve Cinsiyet.....	13
2.1.4. Tümör Yerleşim Yeri	14
2.1.5. Metastaz.....	14
2.1.6. Belirti ve Bulgular	17
2.1.7. Radyolojik Görüntüleme	18
2.1.8. Histopatoloji	21
2.1.9. Biyoloji ve Genetik.....	24
2.1.10. Moleküler-Patoloji.....	24
2.1.11. Ayırıcı Tanı	25
2.1.12. Tanı ve Değerlendirme	25
2.1.13. Prognostik Faktörler	26
2.1.14. Laboratuvar İncelemeleri.....	30
2.1.15. Risk Grupları	31
2.1.16. Evreleme.....	31
2.1.17. Tedavi	34
2.1.18. Tedavi Komplikasyonları	41
2.1.19. Refrakter ve Relaps Hastalığa Yaklaşım	42
2.1.20. Proton Tedavisi.....	43

2.1.21. Yeni Potansiyel Tedaviler	44
3. HASTALAR VE YÖNTEM	49
3.1. Çalışmanın İçeriği ve Yöntemler	49
3.2. Etik Kurul.....	50
4. BULGULAR	51
4.1. Sayı ve Dağılım Analizleri.....	51
4.2. Yaşam Analizleri	62
5. TARTIŞMA	82
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	95
7. KAYNAKLAR	96
8. EKLER.....	118
EK 1. AJCC 8'inci Baskı Kemik Tümörleri TNM Sınıflandırması	118
EK 2. AJCC 8. Baskı Kemik Tümörleri TNM Evrelendirmesi.....	119
EK 3. AJCC 8. Baskı Yumuşak Doku Sarkomları TNM Sınıflandırması (Ekstremite ve Gövde)	120

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer Amerikan Kanser Ortak Komitesi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CESS	: Cooperative Ewing's Sarcoma Study Kooperatif Ewing Sarkomu Çalışması
COG	: Children's Oncology Group Çocuk Onkoloji Grubu
ctDNA	: Circulating tumor DNA- Dolaşımdaki tümör DNA'sı
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DS-PT	: Double Scattering-Proton Therapy- Çift Saçılma-Proton Terapisi
EI-CESS	: European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Avrupa Gruplararası Kooperatif Ewing Sarkomu Çalışması
EE99	: Euro-Ewing 99
EFS	: Event Free Survival-Olaysız Yaşam
EOES	: Ekstra-Osseöz Ewing Sarkom
ES	: Ewing Sarkomu
ESFT	: Ewing Sarcoma Family Of Tumors Ewing Sarkomu Tümör Ailesi
EVAIA	: Etoposid, Vinkristin, Daktinomisin, İfosfamid, Adriamisin
FDG	: Florodeoksiglukoz
FISH	: Floresan In Situ Hybridization
FNCLCC	: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer Ulusal Kanser Merkezleri Federasyonu
GTR	: Gros Total Rezeksiyon
HDC/SCT	: High Dose Therapy/Stem Cell Transplantation Yüksek Doz Tedavi/Kök Hücre Nakli
IE	: İfosfamid, Etoposid
IESS	: Intergroup Ewing's Sarcoma Study Gruplar Arası Ewing Sarkom Çalışması
IGF-1R	: Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor
CDCV	: Sisplatin, Siklofosfamid, Adriamisin, Vinkristin

MRD	: Minimal Residual Disease-Minimal Kalıntı Hastalık
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSTS	: Musculoskeletal Tumor Society Kas İskelet Sistemi Tümörleri Derneği
OS	: Overall Survival- Genel Yaşam
PBS-PT	: Pencil Beam Scanning-Proton Therapy Kalem Işın Taraması-Proton Terapisi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PFS	: Progression Free Survival-Progressyonsuz Yaşam
PIAV	: Sisplatin, İfosfamid, Adriamisin, Vinkristin
PNET	: Primitif Nöro-Ektodermal Tümör
RECIST	: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri
RFS	: Relapse Free Survival-Relapssız Yaşam
RT-PCR	: Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction
SBRT	: Stereotactic body radiation therapy- Stereotaktik Vücut Radyasyon Tedavisi
SEER	: Surveillance, Epidemiology, and End Results Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar
SIOP	: International Society of Pediatric Oncology Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği
SPSS	: Statistical Package For The Social Sciences Sosyal Bilimler İstatistik Paketi
TNM	: Tümör-Lenf nodu-Metastaz
UKCCSG	: United Kingdom Childhood Cancer Study Group Birleşik Krallık Çocukluk Çağı Kanseri Çalışma Grubu
VAC	: Vinkristin, Daktinomisin, Siklofosfamid
VACA	: Vinkristin, Daktinomisin, Siklofosfamid, Adriamisin
VAI	: Vinkristin, Daktinomisin, İfosfamid
VAIA	: Vinkristin, Daktinomisin, İfosfamid, Adriamisin
VDC	: Vinkristin, Doksorubisin, Siklofosfamid
VIDE	: Vinkristin, İfosfamid, Doksorubisin, Etoposid
WLI	: Whole Lung Irradiation- Tüm Akciğer Işınlaması

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1. Ewing sarkomlu 175 hastanın yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı.....	51
Şekil 2. 2000-2022 yılları arasında tanı konulup, izlenen 175 Ewing sarkomu vakasında primer tümör yerleşim yerleri	52
Şekil 3. Ewing sarkomlu 175 hastanın primer tümör yerlerinin dağılımı	54
Şekil 4. Ewing sarkomlu 175 hastanın beş ve on yıllık genel yaşam hızları.....	62
Şekil 5. Ewing sarkomlu 175 hastanın beş ve on yıllık olaysız yaşam hızları.....	62
Şekil 6. Ewing sarkomlu 175 hastanın cinsiyete göre genel yaşam hızları.....	63
Şekil 7. Ewing sarkomlu 175 hastanın yaş gruplarına göre genel yaşam hızları.....	64
Şekil 8. Ewing sarkomlu 175 hastanın tanı aldıkları yıllara göre genel yaşam hızları.....	65
Şekil 9. Ewing sarkomlu 175 hastanın tanı aldıkları yıllara göre olaysız yaşam hızları	66
Şekil 10. Ewing sarkomlu 170 hastanın primer tümör lokalizasyonuna göre genel yaşam hızları.....	68
Şekil 11. Ewing sarkomlu 170 hastanın primer tümör lokalizasyonuna göre olaysız yaşam hızları	69
Şekil 12. Ewing sarkomlu 171 hastanın tümör volümüne göre genel yaşam hızları.....	71
Şekil 13. Ewing sarkomlu 171 hastanın tümör volümüne göre olaysız yaşam hızları.....	71
Şekil 14. Ewing sarkomlu 175 hastanın hastalığının yaygınlığına göre genel yaşam hızları.....	72
Şekil 15. Ewing sarkomlu 175 hastanın hastalığının yaygınlığına göre olaysız yaşam hızları	73
Şekil 16. Ewing sarkomlu 174 hastanın hastalık evresine göre genel yaşam hızları.....	74
Şekil 17. Ewing sarkomlu 174 hastanın hastalık evresine göre olaysız yaşam hızları.....	75
Şekil 18. Ewing sarkomlu 175 hastanın kemoterapi protokollerine göre genel yaşam hızları.....	76
Şekil 19. Ewing sarkomlu 175 hastanın kemoterapi protokollerine göre olaysız yaşam hızları	77
Şekil 20. Ewing sarkomlu 174 hastanın indüksiyon kemoterapisi yanıtına göre genel yaşam hızları.....	78

Şekil 21. Ewing sarkomlu 174 hastanın indüksiyon kemoterapisi yanıtına göre olaysız yaşam hızları	79
Şekil 22. En çok tercih edilen ikinci basamak kemoterapi tedavilerine göre genel yaşam hızları.....	80

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
Tablo 1. Kemik ve yumuşak doku tümörleriyle ilişkili genetik sendromlar	5
Tablo 2. 2020 DSÖ Kemik Tümörleri Sınıflandırması	6
Tablo 3. 2020 DSÖ Kemik Tümörleri Sınıflandırması'nda yeniden sınıflandırılan tümörler	7
Tablo 4. Primer kemik tümörlerinin en yaygın iki tipinin özellikleri.....	9
Tablo 5. TPOG kanser kayıtları, malign kemik tümörleri verileri	11
Tablo 6. 2020 DSÖ Kemik Tümörleri Sınıflandırması'nda seçilmiş yeni tümör antiteleri ve tümör alt tipleri.....	23
Tablo 7. Ewing sarkomlu 175 hastanın yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı	51
Tablo 8. Ewing sarkomu tanılı 175 hastada başvuru anında belirtiler ve bulgular	53
Tablo 9. Ewing sarkomlu 175 hastanın primer tümör lokalizasyonu	55
Tablo 10. Ewing sarkomlu 175 hastanın primer tümör volümüne göre dağılımı	55
Tablo 11. Ewing sarkomlu metastatik hastalığı olan 61 hastanın metastaz yerleri.....	56
Tablo 12. Ewing sarkomlu 175 hastada AJCC (American Joint Committee On Cancer) 8. versiyon evreleme sistemine göre hastalığın evreleri	56
Tablo 13. Ewing sarkomlu 175 hastada biyopsinin yapıldığı merkezler.....	57
Tablo 14. Ewing sarkomlu 175 hastada histopatolojik tanımlar.....	57
Tablo 15. Ewing sarkomlu 175 hastanın moleküler genetik analizi.....	58
Tablo 16. Ewing sarkomlu 175 hastada ilk ve ikinci tanısal/cerrahi girişimlerin sayı ve dağılımı	58
Tablo 17. Ewing sarkomlu 175 hastada kemoterapi protokolleri	59
Tablo 18. Ewing sarkomlu 175 hastanın RECIST v1.1'e göre indüksiyon kemoterapisi sonunda tedaviye yanıtı.....	59
Tablo 19. Ewing sarkomlu indüksiyon kemoterapisi sonunda radyoterapi tedavisi alan 102 hastanın radyoterapi alanları.....	60
Tablo 20. Ewing sarkomlu 175 hastanın tedavi sürecinde ve sonucunda gözlenen komplikasyon ve sekeller	60
Tablo 21. Nörolojik sekel gelişen 38 hastanın sekelere göre dağılımı	61
Tablo 22. Ewing sarkomlu 175 hastanın olaysız ve genel yaşam hızları	63
Tablo 23. Ewing sarkomlu 175 hastanın cinsiyete göre genel yaşam hızları	63

Tablo 24. Ewing sarkomlu 175 hastanın yaş gruplarına göre genel yaşam hızları	64
Tablo 25. Ewing sarkomlu 175 hastanın yıllara göre genel ve olaysız yaşam hızları	66
Tablo 26. Ewing sarkomlu 170 hastanın primer tümör lokalizasyonuna göre olaysız ve genel yaşam hızları	67
Tablo 27. Ewing sarkomlu, primer tümör volümü bilinen 171 hastada olaysız ve genel yaşam hızları	70
Tablo 28. Ewing sarkomlu 175 hastada hastalığın yaygınlığına göre olaysız ve genel yaşam hızları	72
Tablo 29. Ewing sarkomlu 174 hastanın hastalık evresine göre olaysız ve genel yaşam hızları	74
Tablo 30. Ewing sarkomlu 175 hastanın kemoterapi protokolüne göre olaysız ve genel yaşam hızları	76
Tablo 31. Ewing sarkomlu 174 hastanın indüksiyon kemoterapisi yanıtına göre olaysız ve genel yaşam hızları	78
Tablo 32. Ewing sarkomlu, olay kaydedilen 82 hastanın genel yaşam hızı	79
Tablo 33. En çok tercih edilen ikinci basamak kemoterapi tedavilerine göre genel yaşam hızı	80
Tablo 34. Ewing sarkomlu hastalarda farklı alt gruplarda olaysız ve genel yaşam hızları	81

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer kemik tümörleri, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6'sıdır; Ewing Sarkomu (ES) ise çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %2'sidir. Ewing sarkom tümör ailesi, osteosarkomdan sonra ikinci en yaygın primer kemik tümörüdür. ABD'de her yıl 20 yaşından genç, 650-700 çocuk ve ergene kemik tümörü tanısı konmaktadır. Bunların 200'ü Ewing sarkom tümör ailesi ve geri kalanı osteosarkomdur. En yüksek insidans 10-15 yaş arasındadır. Vakaların %30'u 10 yaşından küçük ve %30'u 20 yaşından büyüktür. Ewing sarkom tümör ailesi 10-14 yaş arasındaki Amerikalı çocuklarda kanserlerin %3,5'i; 15-19 yaş arasındakilerin %2,3'üdür. İngiltere'de 15-19 yaş arası çocuklarda tüm tümörlerin %2,8'idir. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Beyazlarda sık; Siyahilerde ve Asyalılarda nadirdir. Avrupalılarda, Afrikalılardan 10 kat siktir (1). 2002-2023 TPOG (Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu) kanser kayıtlarına göre; malign kemik tümörleri 3122 vakayla tüm malign tümörlerin %6,1'i; Ewing tümörü ve ilişkili kemik sarkomları ise 1478 vakayla tüm malign kemik tümörlerinin %47'sidir. Malign kemik tümörlerinin en sık görüldüğü yaş grubu 10-14 yaş ve erkek hastaların kız hastalara oranı 1.27'dir (2).

Ewing sarkomunda en yaygın olarak pelvis ve uzun kemik proksimali tutulmaktadır; %20'si ekstraosseözdur (3). En sık başvuru şikayeti kitle ve lokalize ağrıdır. İleri evre hastalıkta ateş, gece terlemesi, kilo kaybı görülmektedir. Semptom süresi 2-9 ay civarındadır. En sık metastaz akciğer, kemik ve kemik iliğine (Kİ) olup; metastaz tek başına en kötü prognostik faktördür (4). Cerrahi öncesi kemoterapiye kötü yanıt verenlerde lokal nüks yüksektir (5).

Primer tümörü değerlendirmede direk grafi ve MRG; metastaz değerlendirilmesinde toraks BT, kemik sintigrafisi, FDG-PET fayda sağlar. Kİ biyopsisi, Kİ metastazını saptamada önemlidir, Ewing sarkomunda Kİ metastazı görülme sıklığı %9'dur ve prognozu kötüdür (5).

Vakaların dörtte birinde, saptanabilir tek genetik olay kromozomal translokasyondur. Vakaların yaklaşık olarak %85-90'ı t(11;22) (q24;q12) taşır. Bu da EWSR1'in FLI1'i kodlayan genle birleşmesine yol açar (5, 6).

Hem Kuzey Amerika hem de Avrupa'da Ewing sarkomunun tedavisine yönelik genel yaklaşım, indüksiyon kemoterapisini takiben cerrahi ve/veya radyasyon tedavisi ile lokal tedaviyi ve ardından ek adjuvan kemoterapiyi içerir. Pulmoner metastazlı hastalar akciğer ışınlanmasını da içeren, metastatik bölgelere lokal tedavi alırlar (7). Lokal tedavide ilk tercih cerrahi olup, morbiditenin yüksek olduğu durumlarda radyoterapi (RT) tercih edilir. Patolojik olarak negatif sınırla tam cerrahi rezeksiyon elde edilemediğinde, post-operatif RT endikedir. Cerrahi tedavide amaç, cerrahi sınırdaki mikroskopik düzeyde tümör bırakmamak, yani geniş rezeksiyon yapmaktır. Cerrahi olarak tam çıkarılamayan tümörlerde RT sonrası cerrahi yapılabilir. Geniş tümör rezeksiyonu sonrası kemik dokunun endoprotez, kemik grefti, kompozit tekniklerle onarımı ve rekonstrüksiyonu gerekebilir (7).

İleri hastalık evresi, büyük tümör boyutu (8), pelvik tümör ve aksiyel yerleşim, 13 yaşından büyük hastalar (9), erkek cinsiyet (10) ve indüksiyon kemoterapisine zayıf histolojik yanıt kötü prognostik faktörlerdir (7, 11). İzole pulmoner metastazı olan hastaların, kemik ve/veya kemik iliği metastazı olan hastalara göre sağkalımı daha iyidir (7, 8).

Merkezimizde 1980-2000 yılları arasında Ewing sarkomlu 133 çocuktan, 43'ünde metastatik hastalık olup, bunların da yaklaşık yarısı akciğer metastazıdır. Beş yıllık genel yaşam hızı lokalize hastalıkta %42 ve metastatik hastalıkta %15'tir. Beş yıllık genel yaşam hızı primer tümör boyutu 8 cm'den küçükken %66 ve daha büyük tümörlerde %29'dur. Uzak metastazların varlığı, büyük primer tümörler ve pelvik lokalizasyon kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (12).

1969 -1982 yılları arasında, Ewing sarkomlu 140 hastada, metastatik hastalık varlığı, sedimentasyon hızının yüksekliği ve tümörün pelvik yerleşimi kötü prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Bu çalışmada primer tümörün tam cerrahi eksizyonu yapılan hastalarda, yapılamayanlara göre sağkalım daha iyidir (5 yıllık yaşam %74'e karşı %34) (13).

1974-2012 yılları arasında Memorial Sloan Kettering'de tedavi edilen 300 Ewing sarkomlu hastanın beş yıllık genel yaşam hızı, tüm kohort için %65.2, lokalize hastalığı olanlar için %78.6, izole pulmoner metastazı olanlar için %40.1 ve ekstra

pulmoner metastazı olanlar için %28.1 olarak hesaplanmıştır. Malign neoplazmların kümülatif insidansının %15 olduğu ve Ewing sarkomlu hastaların nüks ve ikincil kanserler açısından yüksek risk altında olduğu görülmüştür (14).

Ewing Sarkomu patogenezinin anlaşılması, yeni tedavilerin geliştirilmesine yönelik çalışmaları yoğunlaştırmıştır. IGF1R inhibitörleri ve antikoru(15), EWS-FLI1, PARP1 etkileşimini (16) bozan PARP1 inhibitörleri (17), RNA helikaz-A (RHA), EWS-FLI1 etkileşimini bozan moleküller, hedefe yönelik tedavilerden birkaçıdır (18, 19). Ewing Sarkomu için T ve NK hücre bazlı immünoterapiler, kanser aşıları ve monoklonal antikolar, antitümör etki için güçlü ve etkili bir immün kontrolü sağlamayı amaçlar (15).

Ewing Sarkomu hastalarının yaşam hızlarının düşük olması nedeniyle acilen yeni etkili tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Yaşam hızının istenilen düzeyde olmaması sebebiyle Ewing Sarkomu tedavisine yönelik yeni çalışmalar son derece önemlidir ve geliştirilen ilaçların etkililiğine yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Nadir hastalıklara artan odaklanma ve küresel işbirliği ile yaşam hızının artırılması öncelikle hedeflenmektedir.

Çalışmamızda, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bölümü'nde 2000-2022 yılları arasında tanı alan ve tedavi edilen Ewing sarkomlu hastaların verilerinin analizi, prognostik faktörler ve tedavi rejimlerinin yaşam hızına etkilerinin tespiti ve küresel düzeyde yapılan diğer araştırmalardan elde edilen verilerle karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Primer kemik tümörleri, primitif mezenkimal hücrelerden köken alan, kemiğin nadir görülen malign tümörleridir. Tüm tümörlerin sadece %0.2'sini oluşturur, çoğu durumda idiyopatik ve çocuklar sıklıkla etkilenmektedir (20). Kemik tümörleri geniş bir morfoloji ve biyolojik davranış spektrumuna sahiptir. Osteosarkom, kondrosarkom ve Ewing sarkomu en yaygın kemik tümörleri olmakla birlikte; demografik, radyolojik ve biyolojik davranışları açısından farklılık gösterirler. Sıklıkla agresiftirler ve radyolojik görüntüleme ve doku biyopsisi ile erken tanı gerektirirler (21).

Primer kemik tümörleri nadir görüldüğünden, birinci basamak klinisyenlerin karşılaşma olasılığı düşüktür. Bu sebeple tanı koymada gecikme yaygın bir problemdir ve erken tanı genel sağkalımı artırmaktadır. Anamnez ve muayene, primer kemik tümörü teşhisinde ilk basamaktır ve primer kemik tümörü şüphesi olan tüm hastalar, acil olarak üst basamak merkezlere sevk edilmelidir (22).

Primer kötü huylu kemik tümörlerinin en yaygın semptomu, şiddeti giderek artan ağrıdır. Geceleri görülen, şiddetli kemik ağrısı, her zaman daha fazla araştırma gerektiren önemli bir semptom olarak değerlendirilmelidir. Ağrı şiddeti gün içerisinde değişebilir ve daha sonra kemikte şişlik veya yumuşak doku kitlesi gelişebilir. Fizik muayene ağrı, hassasiyet ve kitleye odaklanmalıdır. Kitlenin yeri, boyutu, kıvamı, hareketliliği ve cilt değişiklikleri not edilerek incelenmeli, lenf düğümleri palpe edilmelidir (23). Hastalarda halsizlik, ateş gibi sistemik semptomlar görülebilmekle birlikte, yüksek dereceli tümörlerde dahi genellikle sistemik semptomlar mevcut değildir ve bu semptomların varlığı genellikle metastatik hastalığı düşündürmektedir (24). Bazı hastalarda patolojik bir kırık ilk belirti olabilir ve herhangi bir anormal kırık daha fazla araştırma gerektirir. Predispozan genetik durumların (Li-Fraumeni sendromu, kalıtsal retinoblastom, Werner sendromu ve Rothmund-Thomson sendromu) veya hastalıkların (Paget hastalığı) öyküsü çok önemlidir (25). Kemik ve yumuşak doku tümörleriyle ilişkili genetik sendromlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Kemik ve yumuşak doku tümörleriyle ilişkili genetik sendromlar (26)

Genetik Tümör Sendromları	Kalıtım	Lokus	Gen	Kemik ve Yumuşak Doku Tümörü
Enkondromatozis (Ollier hastalığı ve Maffucci sendromu)	Sporadik	2q34 15q26	<i>IDH1 IDH2</i>	Enkondromlar, kondrosarkomlar, Maffucci sendromu; iğ hücreli hemanjiyomlar, hemanjiyomlar, anjiyosarkomlarla birlikte Ollier hastalığıyla aynı
Li-Fraumeni sendromu	OD	17p13	<i>TP53</i>	Osteosarkomlar, rabdomiyosarkom, diğer yumuşak doku sarkomları
McCune-Albright sendromu	Sporadik	20q13	<i>GNAS</i>	Poliostotik fibröz displazi, osteosarkomlar
Multipl osteokondromlar	OD	8q24 11p11	<i>EXT1 EXT2</i>	Osteokondromlar, sekonder periferik kondrosarkomlar
Nörofibromatozis tip 1	OD	17q11	<i>NF1</i>	Multipl nörofibromlar, kötü huylu periferik sinir kılıfı tümörleri
Rothmund-Thomson sendromu	OR	8q24	<i>RECQL4</i>	Osteosarkomlar
Werner sendromu	OR	8p12	<i>WRN</i>	eşitli kemik ve yumuşak doku sarkomları

OD: Otozomal dominant, OR: Otozomal resesif

Dünya Sağlık rgt'nün kemik tümörleri sınıflandırması, kemik tümörlerinin tanısı için altın standart olarak kabul edilir ve patoloğlar, onkoloğlar, cerrahlar ve kanser araştırmacıları dahil olmak üzere, kemik kanserli hastaların bakımında veya kanser araştırmalarında yer alanlar için uluslararası bir kaynak oluşturur. Kemik tümörü sınıflamasını anlamak, doğru tanı, hasta yönetimi ve prognostik tahmin için gereklidir (27). DSÖ'nün yumuşak doku ve kemik tümörleri sınıflandırmasının beşinci baskısı Nisan 2020'de yayınlanmıştır: (1) kondrojenik tümörler, (2) osteojenik tümörler, (3) fibrojenik tümörler, (4) kemiğin vasküler tümörleri, (5) osteoklastik dev hücreden zengin tümörler, (6) notokordal tümörler, (7) kemiğin diğer mezenkimal tümörleri ve (8) kemiğin hematopoyetik tümörlerine ek olarak, "kemik ve yumuşak dokunun farklılaşmamış kk yuvarlak hücreli sarkomları" adlı yeni bir bölüm tanıtılmıştır (27). 2020 DSÖ kemik tümörleri sınıflandırması Tablo 2'de ve yeniden sınıflandırılan tümörler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 2. 2020 DSÖ Kemik Tümörleri Sınıflandırması (26)

Kondrojenik tümörler	Osteoklastik dev hücreden zengin tümörler
İyi huylu	İyi huylu
Tırnak altı ekzosto	Anevrizmal kemik kisti
Anormal parosteal osteokondromatoz proliferasyon	Kemikleşmeyen fibroma
Periost kondromu	Orta (lokal agresif, nadir metastatik)
Giriş	Kemiğin dev hücreli tümörü NOS
Osteokondrom	Kötü huylu
Kondroblastom NOS	Kemiğin dev hücreli tümörü, kötü huylu
Kondromiksoid fibroma	Notokord tümörleri
Osteokondromiksoma	İyi huylu
Orta (lokal agresif)	İyi huylu notokord hücre tümörü
Kondromatozis NOS	Kötü huylu
Atipik kırıkda tümör	Kordoma NOS
Kötü huylu	Kondroid kordoma
Kondrosarkom, derece 1	Kötü farklılaşmış kordoma
Kondrosarkom, 2. derece	Dediferansiye kordoması
Kondrosarkom, 3. derece	Kemiğin diğer mezenkimal tümörleri
Periosteal kondrosarkom	İyi huylu
Berrak hücreli kondrosarkom	Göğüs duvarının kondromesenkimal hamartomu
Mezenkimal kondrosarkom	Basit kemik kisti
Dediferansiye kondrosarkom	Fibröz displazi
Osteojenik tümörler	Osteofibröz displazi
İyi huylu	Burun lipomu
Osteom NOS	Hibernoma
Osteoid osteoma NOS	Orta (lokal agresif)
Orta (lokal agresif)	Osteofibröz displazi benzeri adamantinoma
Osteoblastom NOS	Mezenkimoma NOS
Kötü huylu	Kötü huylu
Düşük dereceli santral osteosarkom	Uzun kemiklerin adamantinomu
Osteosarkom NOS	Adamantinoma'yı ayırt edin
Geleneksel osteosarkom	Leiomyosarkom NOS
Telenjektatik osteosarkom	Pleomorfik sarkom, farklılaşmamış
Küçük hücreli osteosarkom	Kemik metastazları
Parosteal osteosarkom	Kemiğin hematopoietik tümörleri
Periosteal osteosarkom	Kemik plazmasitomu
Yüksek dereceli yüzey osteosarkomu	Malign lenfoma, Hodgkin olmayan, NOS
İkincil osteosarkom	Hodgkin hastalığı NOS
Fibrojenik tümörler	Yaygın büyük B hücreli lenfoma NOS
Orta (lokal agresif)	Foliküler lenfoma NOS
Desmoplastik fibroma	Marjinal bölge B hücreli lenfoma NOS
Kötü huylu	T hücreli lenfoma NOS
Fibrosarkom NOS	Anaplastik büyük hücreli lenfoma NOS
Kemiğin vasküler tümörleri	Malign lenfoma, lenfoblastik, NOS
İyi huylu	Burkitt lenfoma NOS
Hemanjiyom NOS	Langerhans hücreli histiositoz NOS
Orta (lokal agresif)	Langerhans hücreli histiositoz, yaygın
Epiteloid hemanjiyom	Erdheim-Chester hastalığı
Kötü huylu	Rosai-Dorfman hastalığı
Epiteloid hemanjiyomatoz NOS	
Anjiyosarkom	

Tablo 3. 2020 DSÖ Kemik Tümörleri Sınıflandırması'nda yeniden sınıflandırılan tümörler (26)

Tümör	2013 DSÖ Sınıflandırması	2020 DSÖ Sınıflandırması
Anevrizmal kemik kisti	Tanımlanamayan neoplastik yapıdaki tümör	Osteoklastik dev hücreden zengin tümör
Kemikleşmeyen fibroma	Fibrohistiositik tümör	Osteoklastik dev hücreden zengin tümör
Göğüs duvarının kondromezenkimal hamartomu	Tanımlanamayan neoplastik yapıdaki tümör	Kemiğin diğer mezenkimal tümörü
Basit kemik kisti	Tanımlanamayan neoplastik yapıdaki tümör	Kemiğin diğer mezenkimal tümörü
Fibröz displazi	Tanımlanamayan neoplastik yapıdaki tümör	Kemiğin diğer mezenkimal tümörü
Osteofibröz displazi	Tanımlanamayan neoplastik yapıdaki tümör	Kemiğin diğer mezenkimal tümörü
Adamantinom	Çeşitli tümörler	Kemiğin diğer mezenkimal tümörü
Pleomorfik sarkom, farklılaşmamış	Çeşitli tümörler	Kemiğin diğer mezenkimal tümörü
Langerhans hücreli histiositoz	Tanımlanamayan neoplastik yapıdaki tümör	Kemik hematopoietik neoplazmi
Erdheim-Chester hastalığı	Tanımlanamayan neoplastik yapıdaki tümör	Kemik hematopoietik neoplazmi
Rosai-Dorfman hastalığı	Tanımlanamayan neoplastik yapıdaki tümör	Kemik hematopoietik neoplazmi
Ewing sarkomu	Çeşitli tümörler	Kemik ve yumuşak dokunun farklılaşmamış küçük yuvarlak hücreli sarkomu

2.1. Ewing Sarkomu Tümör Ailesi

Ewing sarkomu, bebeklikten ileri yaşa kadar tüm yaş gruplarında bildirilir, ancak en sık yaşamın ikinci on yılında teşhis edilir. 5 yaşından küçük hastalarda yıllık insidans düşüktür (milyonda 0.6), ancak ergenlikte milyonda 5'lik bir pik oranına yaklaşır (28).

1-19 yaş arası hastalarda Ewing sarkomu (ES) hakkında SEER “Sürveyans, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar” veritabanında; 1973'ten 2004'e kadar bildirilen verilere dayanarak, yıllık ortalama Ewing sarkomu insidansı 1.000.000 nüfus başına

2,9 vakadır. Ewing sarkomlu 906 hastanın 830'u Kafkasyalı, 18'i Afro-Amerikalıdır (sırasıyla% 91.6'ya karşı % 2). Erkeklerde baskın (553 hasta-% 61) ve <10 yaş çocuklarda 212 vaka (% 23) bildirilmiştir. Literatür incelendiğinde; ES, erkeklerde kadınlardan daha yaygındır ve bildirilen oranlar 1.3 ila 1.5: 1'dir. Kafkasyalılar, Asyalılardan çok daha sık etkilenmekte; Afrikalı ve Afro-Amerikalı kişilerde ES nadiren görülmektedir (29).

Ewing sarkomu tümör ailesinin (ESFT) tümörleri, morfolojik olarak benzer yuvarlak hücreli tümörlerin yanı sıra, yaygın kromozomal translokasyon varlığı ile karakterizedir. Başlangıçta, ESFT'nin biyolojik olarak birbirinden farklı olduğuna inanılıyordu. Ancak geniş nöral farklılaşma spektrumları (PNET en farklılaşmış olanıdır); immünohistokimyasal, sitogenetik ve moleküler benzerlikleri ve Ewing bazlı kemoterapi rejimlerine özdeş yanıtlarına dayanarak, bu sarkomların ilişkili olduğu ve çok soylu farklılaşma yeteneğine sahip mezenkimal kök hücrelerden kaynaklandığı belirlendi. EWS-ETS füzyonu ile sonuçlanan yaygın bir kromozomal translokasyon (kromozom 22'deki ETS tipi bir gen olan EWS geni ile en yaygın olarak kromozom 11'deki FLI1 geni arasında) ES, PNET ve Askin tümörü vakalarının %80-%95'inde rol oynamaktadır (30). Böylece, bu lezyonlar ESFT adıyla aynı antite olarak gruplandırılmıştır. Tedavi prensipleri anatomik lokalizasyondan bağımsız olarak aynıdır (31).

2.1.1. Tarihçe

1918'de Stout, rozet oluşturan farklılaşmamış yuvarlak hücrelerden oluşan, bir ulnar sinir tümörü vakasını bildirmiştir (32); bu lezyon daha sonra yumuşak dokunun primitif nöroektodermal tümörü (PNET) olarak tanımlanmıştır. 1921'de Ewing, 14 yaşındaki bir kızın radiusunda "kemikteki diffüz endotelyoma" adıyla yuvarlak hücreli bir tümör vakası bildirmiş ve endotelyal bir derivasyonu (Ewing sarkomu [ES]) önermiştir (33). Angervall ve Enzinger yumuşak dokudan (yani iskelet dışı ES) kaynaklanan ilk ES vakasını 1975'te bildirmişlerdir (34). 1979'da Askin ve arkadaşları, PNET'tekine benzer histolojik özelliklere sahip, "torakopulmoner bölgenin malign küçük hücreli tümörü"nü (yani Askin tümörü) bildirmişlerdir (35). 1984'te Jaffe ve arkadaşları nöroektodermal kemik tümörünü tanımlamışlardır ve buna kemiğin PNET'i adını vermişlerdir (31, 36).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Nadir de olsa ES, osteosarkom ve kondrosarkomdan sonra en sık görülen üçüncü primer kemik sarkomudur. Çocuklarda ve ergenlerde görülen en sık görülen ikinci kemik tümörüdür (osteosarkomdan sonra) ve tüm pediatrik malignitelerin yaklaşık %3'ünü, tüm primer malign kemik tümörlerinin ise yaklaşık %10'unu oluşturur (28, 31, 37). Primer kemik tümörlerinin en yaygın iki tipi olan osteosarkom ve Ewing sarkomunun özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Primer kemik tümörlerinin en yaygın iki tipinin özellikleri (38)

Özellikler	Osteosarkom	Ewing Sarkom
Yaş	2.dekad	1-10 yaş 2.dekad
Cinsiyet (E:K)	1.6:1	1.5:1
Etnik Köken	Tüm etnik kökenler	Beyazlar
Histoloji	Osteoid üreten iğsi hücre	Kötü diferansiye küçük yuvarlak hücre, muhtemel nöral orijinli
Predispozisyon	Li Fraumeni Sendromu Paget Hastalığı Retinoblastom Rothmund Thomson Sendromu Bloom Sendromu	t(11;22)→%95 t(21;22)→%5
Yerleşim	%80 ekstremiteler %20 aksiyel iskelet	%50-60 büyük kemikler %45 aksiyel iskelet, yumuşak doku
Kemik tutulumu	Uzun kemiklerin metafizi	Büyük kemiklerin diafizi
Prezentasyon	Lokal ağrı ve şişlik; sıklıkla travma öyküsü	Lokal ağrı ve şişlik; ateş Sistemik semptomlar daha yaygın
Radyolojik Bulgu	Sklerotik destrüksiyon Sunburst patern	Litik, multilaminar periosteal reaksiyon ("Soğan zarı")

Tablo 4. (devam) Primer kemik tümörlerinin en yaygın iki tipinin özellikleri (38)

Ayırıcı Tanı	Ewing sarkom Osteomyelit	Osteomyelit Eozinofilik Granülom Osteosarkom Lenfoma Nöroblastom Rabdomyosarkom
Metastaz	Akciğer, Kemik	Akciğer, Kemik, Kemik iliği
Tedavi	Faz 1: Neoadjuvan Kemoterapi Faz 2: Cerrahi Faz 3: Adjuvan Kemoterapi	Faz 1: Neoadjuvan Kemoterapi Faz 2: Cerrahi ve/veya Radyoterapi Faz 3: Adjuvan Kemoterapi ve/veya Radyoterapi ve/veya otolog KİT
Prognostik Faktörler	Tümör volümü Aksiyel lokasyon Tanı anında metastatik hastalık ALP yüksekliği Neoadjuvan KT'ye kötü yanıt	Tanı anında metastatik hastalık Aksiyel lokasyon Tümör volümü >200 ml Tümör boyutu >8 cm Erkek cinsiyet İleri yaş LDH yüksekliği Neoadjuvan KT'ye kötü yanıt Gen ekspresyon profili (p53, Ki67 ekspresyon artışı, 16q kaybı)
Yaşam Hızı	Lokalize hastalıkta %60-75 Yaygın hastalıkta %30	Lokalize hastalıkta %60-75 Yaygın hastalıkta %20-30

Ewing sarkomu bebeklikten ileri yaşlara kadar tüm yaş gruplarında bildirilmektedir, ancak bu durum en sık yaşamın ikinci on yılındaki kişilerde teşhis edilmektedir (8, 29, 39, 40). Yıllık insidans, 5 yaş altı hastalarda düşüktür (milyonda 0,6), ancak ergenlikte milyonda 5'lik pik seviyesine yaklaşacak şekilde artar. Ewing sarkomlu hastaların ortalama yaşı 15'tir ve hastaların %50'sinden fazlası ergendir. CESS 86'da "Kooperatif Ewing Sarkomu Çalışması" vakaların yalnızca %10'u, 20 yaş üstü hastalardır (41). Hasta yaşı tanısal öneme sahiptir (37).

Ewing sarkomu erkeklerde kadınlardan daha yaygındır ve rapor edilen oranlar 1,3 ila 1,5:1'dir (8, 29, 39, 40). Kafkasyalılar Asyalılara göre çok daha sık etkilenmekte; Afrikalı ve Afro-Amerikalı kişilerde nadiren ES görülmektedir (29, 37).

2002-2023 TPOG (Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu) kanser kayıtlarına göre; malign kemik tümörleri tüm malign tümörlerin %6.1'i; Ewing tümörü ve ilişkili kemik sarkomları ise 1478 vakayla tüm malign kemik tümörlerinin %47'sidir. TPOG kanser kayıtları, malign kemik tümörleri verileri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Tablo 5. TPOG kanser kayıtları, malign kemik tümörleri verileri (2)

Malign kemik tümörleri	n	%
08a-Osteosarkom	1462	46,8
08b-Kondrosarkom	55	1,8
08c-Ewing tümörü ve ilişkili kemik sarkomları	1478	47,3
08d-Diğer spesifik malign kemik tümörleri	66	2,1
08e-Spesifiye edilemeyen malign kemik tümörleri	61	2,0
Total	3122	100,0

Ewing sarkomu, 1975-1995 yılları arasında, Kuzey Amerika'da 20 yaşın altındaki hastalarda yıllık yaklaşık 225 yeni vaka ile çocuk ve ergenlerde ikinci en sık görülen primer malign kemik tümörüdür. En yaygın tanı yaşı yaşamın ikinci on yılıdır (42). 1973-2004 yılları arasında, ABD kanser kayıtlarını içeren SEER (The Surveillance, Epidemiology and End Results) veritabanında, 1-19 yaş aralığındaki kemik ES tanısı alan çocukların ve ergenlerin verileri incelendi. Vakaların çoğu beyazlarda (%92) teşhis edildi ve hastaların üçte ikisi (%61) erkekti. 10 yaşından küçük çocuklar tüm ES vakalarının dörtte birinden azını (%23) oluşturuyordu. Yeni teşhis edilen vakaların evre dağılımı, ırk veya yaş grubuna göre önemli farklılık göstermiyordu. Ewing sarkomu insidansının 1973'ten 2004'e kadar önemli ölçüde değişmediği ve yılda yaklaşık 1 milyon nüfus başına 3 vakada kaldığı görüldü. Son 5 yıldaki mevcut veriler (2000'den 2004'e kadar) ve 17 SEER kaydı kullanılarak, Amerika Birleşik Devletleri'nde teşhis edilen yeni vakaların sayısı 2003'te 170 yeni vakadan 2002'de 236 yeni vakaya kadar değişkenlik göstermiş ve 5 yılda ortalama 208 vaka görülmüştür. Evrelendirilmemiş vakaların oranı 1973'ten 1982'ye kadar %16,6'dan; 1993'ten 2004'e kadar %5'e düşmüştür. Lokalize hastalığın 5 yıllık yaşam hızı, çalışmanın ilk on yılında %44'ken; 1993'ten sonraki dönemde %68'e yükselmiştir. Metastatik hastalığın 5 yıllık yaşam hızı ise %16'dan %39'a yükselmiştir. Buna karşılık

10 yıllık yaşam hızı, lokalize hastalık için %39'dan %63'e ve metastatik ES için %16'dan %32'ye yükselmiştir (43).

Alman/Avusturya CESS 86 çalışmasında vakaların yalnızca %10'u 20 yaş üstü hastalardır. Ewing sarkomu erkek çocuklarda daha sık görülmektedir. Beyazlar; Afro-Amerikalılara veya Asyalılara göre daha sık etkilenmektedir. Metastatik hastalık en kötü prognostik özelliktir, ancak izole pulmoner metastazı olan hastalar, ilk tanı anında kemik veya kemik iliği metastazı olanlara göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Çoğu çalışma, izole pulmoner metastazı olan hastaların yaklaşık %30-40'ının 5 yıllık sağ kalımını göstermiştir. Buna karşılık, kemik veya kemik iliği metastazları olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım %20'nin altında kalmıştır ve süreç içerisinde belirgin bir artış görülmemiştir (29).

1973-2005 yılları arasında, SEER veritabanında popülasyonlar arasında Ewing sarkomu insidansında çarpıcı eşitsizlikler bildirilmiştir. Ewing sarkomu ağırlıklı olarak Avrupa kökenli popülasyonlarda görülürken, tahmini insidansı 1 milyon çocuk ve genç yetişkin başına ~ 1.5 vaka; Asya ve Afrika kökenli popülasyonlarda tahmini insidans önemli ölçüde daha düşük ve 1 milyon çocuk başına yıllık sırasıyla ~ 0.8 ve ~ 0.2 vaka olarak saptanmıştır; bu sonuç Avrupa atalarına özgü genetik varyantların Ewing sarkomu riskini artırabileceğini ima etmektedir (10). İlginç bir şekilde, Afro-Amerikalılarda Ewing sarkomu insidansı, Avrupa kökenli Amerikalılara kıyasla düşük kalmaktadır, bu da Afrikalılarda ve Afro-Amerikalılarda Ewing sarkomunun nadirliğinin çevresel veya yaşam tarzı faktörlerinden ziyade, genetik bir germ hattı bileşenine dayandığını göstermektedir (44). Ewing sarkomunun nadir olmasına rağmen, kardeşlerde veya kuzenlerde ailesel kümelenmesinin anekdot örnekleri de bildirilmiştir, bu da Ewing sarkomunun önemli bir genetik bileşenini düşündürmektedir (45). Ewing sarkomu için, çiftlik maruziyetinin Ewing sarkomu geliştirme olasılığının artmasıyla ilişkilendirildiği tek bir Avustralya ulusal vaka kontrol çalışması dışında hiçbir çevresel risk faktörü tanımlanmamıştır (46, 47).

Ewing sarkomunun etiyolojisi bilinmemektedir, ancak radyasyona maruz kalmayla ilişkili olmadığı ve herhangi bir kanser ailesi sendromuyla ilişkili olmadığı görülmektedir. Ultrastrüktürel, immünohistokimyasal, genetik ve deneysel verilere

dayanarak, ESFT'nin orijin hücresinin, nöroektodermal farklılaşma yeteneğine sahip bir öncü hücre olduğu görülmektedir (48).

Sanchez-Prieto ve arkadaşları (49) insan adenovirüs tip 5'in erken bölgesinin (E1A) doğrudan bağlantılı olduğu ve normal insan fibroblastlarında ve keratinositlerde EWS/FLI1 füzyon transkriptinin üretimini başlatabildiği, daha önceden bilinmeyen bir karsinogenez mekanizmasını tanımlamıştır. Bu araştırmacılar, adenovirüs E1A proteinini eksprese eden tümör hücrelerinin, Ewing sarkom hücreleriyle aynı küçük yuvarlak hücreli mikroskobik görünüme sahip olduğunu kaydetmiştir. Bu histolojik benzerliklere dayanarak, insan hücrelerinde E1A geninin ekspresyonunun EWS/FLI1 füzyonunun üretimiyle sonuçlanıp sonuçlanmayacağını sorguladılar. HeLa hücrelerinin (serviks karsinomu hücreleri) E1A DNA ile transfekte edilmesinden sonra, EWS/FLI1 RNA, ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile amplifiye edildi, ancak transfekte edilmemiş HeLa hücrelerinde bu amplifikasyon olmadı. Daha sonra E1A ile transfekte edilmiş insan fibroblastlarında ve keratinosit hücre hatlarında EWS/FLI1'in özdeş bir indüksiyonunu keşfettiler. Daha sonra western blot analizi ve immünopresipitasyon ile kimerik bir protein varlığı doğrulandı ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) ile t(11;22) tespit edildi. Bu bilginin yayınlanmasının ardından iki grup araştırmacı bu bulguları tekrarlayamadıklarını bildirdi (50, 51). Kovar, 27 Ewing hücre hattını ve 19 primer ESFT tümörünü test ettiğini ancak PCR kullanarak, E1A DNA veya RNA'yı gösteremediğini bildirdi. Sanchez-Prieto ve arkadaşları (52), E1A'nın EWS/FLI1 ile ilişkisinin hangi hücre hattı alt klonlarının analiz edildiğine ve PCR amplifikasyonunun koşullarına bağlı olduğunu belirtti. Kendi deneyimlerine göre bu ilişkinin her zaman bulunamadığını kabul ettiler. Bununla birlikte, aynı PCR tekniklerini kullanarak 32 ESFT primer tümörünün 14'ünde E1A DNA dizilerini bulduklarını da söylediler (53).

2.1.3. Yaş ve Cinsiyet

Ewing sarkomu en sık yaşamın ikinci on yılında teşhis edilir. 5 yaşından küçük hastalarda yıllık insidans düşüktür (milyonda 0.6), ancak ergenlikte milyonda 5'lik bir pik seviyesine yaklaşır (28). Almanya/Avusturya CESS 86 çalışmasında, ES'li hastaların ortalama yaşı 15'tir ve hastaların %50'sinden fazlası ergendir; vakaların

sadece % 10'u, 20 yaş üstü hastalardır (43). 1973-2004 yılları arasında SEER veritabanı verilerine göre, 1-19 yaşları arasında, ABD'de yıllık ortalama Ewing sarkomu insidansı 1.000.000 nüfus başına 2,9 vakadır. ES'de erkek cinsiyet baskın, bildirilen E/K oranları 1.3 ile 1.5'tir. 10 yaşından küçük çocuklar vakaların neredeyse dörtte biridir (29).

2.1.4. Tümör Yerleşim Yeri

Ewing sarkomu genellikle uzun kemiklerin diyafizinde bulunur, ancak farklı yerlerde farklı şekilde olabilir. Ewing sarkomunun en sık görülen semptomları ağrı, şişlik ve özellikle ekstremitelerde yerleşimli kitledir. Uzun kemik içindeki kemik lezyonları veya metastatik lezyonlar patolojik kırıklar olarak ortaya çıkabilir. Ewing sarkomunun pelvik yerleşimi sırt-bel ağrısı, ağrıya ek olarak barsak veya mesane rahatsızlıkları olarak ortaya çıkabilir. Pelvik lezyonları olan hastaların sağkalımı daha düşüktür ancak bu gözlem muhtemelen tanı anında pelvik tümörlerin büyük boyutlara ulaşmış olmalarıyla açıklanabilir ve bu da kendi başına bir tedavi zorluğu oluşturur (43). Paraspinal tümörler genellikle nörolojik bulgularla veya nörolojik bulgular olmaksızın sırt ağrısıyla başvurabilir (31). Ateş ve kilo kaybı da dahil olmak üzere sistemik semptomların varlığı, genellikle metastatik hastalığı gösterir. Sarkomlar tüm insan malignitelerinin sadece %1'ini oluştursa da hepsi agresiftir ve hızla kemik iliğine, akciğerlere ve diğer dokulara metastaz yapabilir (54). Hastaların yaklaşık %20'si tanı anında metastatik hastalıkla başvurur ve bu vakaların %20'sinden fazlasında akciğer veya plevra tutulumu vardır. Hastalar akciğer ve plevra metastazında asimetrik solunum sesleri veya raller ile bulgu verebilir. Askin tümörü olan çocuklar öksürük ve nefes darlığıyla; pleural efüzyon varlığında ise göğüs ağrısı ve solunum semptomlarıyla gelebilir. Kemik iliği metastazı olan hastalarda trombositopeni nedeniyle peteşi veya purpura görülebilir. Santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda nörolojik muayene bulguları önemlidir (55).

2.1.5. Metastaz

Metastatik hastalık en kötü prognostik özelliktir, ancak izole pulmoner metastazı olan hastaların progresyonu, ilk tanıda kemik veya kemik iliği metastazı olanlara göre daha iyidir. Tanı anında akciğer metastatik Ewing sarkomu olan hastalar,

polikemoterapi, kemoterapiden sonra kalan akciğer metastazlarının rezeksiyonu ve tüm akciğer radyoterapisi dahil olmak üzere mevcut multimodal tedaviyle %50'den fazla sağ kalım oranıyla nispeten iyi bir sonuç göstermektedir (56). Çoğu çalışma, izole pulmoner metastazı olan hastaların yaklaşık %30-40'ının 5 yıllık sağ kalımını göstermiştir. Buna karşılık, kemik veya kemik iliği metastazı ile başvuran hastalarda 5 yıllık yaşam hızı %20'den az olarak görülmüştür. 1973-2004 yılları arasında, kemiğin ES'si tanısı alan, 1-19 yaş arası hastaların SEER veritabanından elde edilen verileri gözden geçirildi. Yaşa göre düzeltilmiş insidans, son 3 dekatta tüm gruplar için ve lokalize ve metastatik hastalık için ayrı ayrı analiz edildi. Aktüeryal yaşam hızları 1973-1982, 1983-1992 ve 1993-2004 olmak üzere 3 aralıkta incelendi. 1973- 2004 yılları arasında yılda ortalama 2.93 vaka/1.000.000 nüfus ile ES'nin genel insidansı değişmeden kalmıştır. Tüm ES vakaları içinde uzak metastazı olan hastaların oranı %26-28 aralığında kalırken, lokalize vakaların yüzdesi 1973-1982'de %57'den 1993-2004'te %67'ye yükselmiş; evrenlenmemiş vakaların oranı %17'den %5'e düşmüştür. Lokalize hastalığın 5 yıllık yaşam hızı ilk on yılda %44'ten 1993'ten sonraki dönemde %68'e yükselirken, metastatik hastalığın 5 yıllık yaşam hızı %16'dan %39'a yükselmiştir. 10 yıllık yaşam hızı, lokalize hastalık için %39'dan %63'e ve metastatik hastalık için %16'dan %32'ye yükselmiştir (43).

Yaygın metastatik hastalık, primer tümörün cerrahi rezeksiyonunu güçleştirir. Bununla birlikte, palyasyon için veya metastatik hastalık yükünün sınırlı olduğu durumlarda cerrahi yapılabilir. Prospektif veriler eksik olmakla birlikte, metastatik Ewing sarkomu ile başvuran 643 hastanın SEER veritabanı incelemesi, lokal rezeksiyon yapılan hastalarda 5 yıllık genel yaşam hızı ve kansere özgü yaşam hızında iyileşme olduğunu göstermiştir. Metastatik hastalık kötü prognoza sahipken, izole pulmoner metastazı olan hastalar rezeksiyona uygun olabilir. Metastatektomi yapılmış olan hastalarda 3 yıllık genel yaşam hızı %60 ve olaysız yaşam hızı %45 olarak saptanmıştır (55).

Euro-Ewing 99 R3 çalışması, yaygın hastalığın cerrahi, radyoterapi veya kombinasyonu ile lokal tedavinin olaysız yaşam hızını (EFS) iyileştirdiğini göstermiştir. Radyoterapinin 3 yıllık EFS'si %23'ken, lokal tedavisi olmayan hastaların aynı dönemde EFS'si %13 olarak bulunmuştur (57). Bunun özellikle doğru

olduğu bir alan akciğer metastazı tedavisidir. Kemoterapiye yanıt alınıp alınmadığına bakılmaksızın, herhangi bir sayıda akciğer metastazı olan hastalarda tüm akciğer ışınlanması önerilir. Tüm akciğer ışınlamasını yüksek doz kemoterapi tedavisiyle değiştirme girişimleri başarısız olmuştur. Sınırlı metastazı olan hastalarda stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) araştırılmıştır. Pulmoner metastaz durumunda SBRT, derece 3 veya daha kötü toksisite olmaksızın hastaların % 88'inde kısmi yanıtı sebep olmuştur. Ekstrapulmoner metastazın SBRT ile tedavisi araştırıldığında; kemik metastazlarında SBRT'nin iyi tolere edildiği; bununla birlikte, lokalizasyona, radyasyon durumuna ve kemoterapinin uygulanmasına bağlı olarak önemli toksisitelere sebep olabileceği görülmüştür (55).

Metastatik Ewing sarkomu olan hastalar, lokalize hastalığı olan hastaların tedavisinde kullanılan rejimleri takiben veya bu hasta grubu için sonuçları iyileştirmeyi amaçlayan randomize klinik çalışmalarda tedavi edilir. EICESS-92'de Ewing sarkomu ve pulmoner metastazları olan hastalarda yapılan erken çalışmalar, tüm akciğer ışınlamasının (WLI), WLI olmamasına kıyasla 5 yıllık EFS'yi iyileştirebileceğini göstermiştir (%49'a karşı %36) (58). Buna paralel olarak, diğer çalışmalar metastatik hastalık için yüksek doz busulfan ve melfalan kemoterapisinin ve otolog kök hücre naklinin olası bir faydasını göstermiştir (59). Avrupa ve ABD ortak çalışmasında, vinkristin, daktinomisin ve ifosfamid standart kemoterapisiyle WLI ve yüksek doz busulfan ve melfalan kemoterapisini randomize bir şekilde karşılaştırılmıştır. Çalışma, iki tedavi yaklaşımı arasında herhangi bir fark olmadığını, 3 yıllık EFS'nin sırasıyla %51 ve %55 olduğunu göstermiştir (59).

COG doz sıkıştırılmış kemoterapiye (NCT02306161) IGF1 reseptörüne (IGF1R) karşı monoklonal antikorların eklenmesini araştırmaktadır. Uluslararası bir çalışma aynı zamanda VIDE'ye treosulfan ve melfalan kullanılan yüksek doz kemoterapinin ve vinkristin, daktinomisin ve siklofosfamid kemoterapi rejiminin eklenmesinin değerini de araştırmıştır (60). Brezilyalı bir grup ise, ifosfamid ve etoposid ile dönüşümlü olarak vinkristin, doksorubisin ve siklofosfamid rejimine platin içeren kemoterapinin eklenmesinin, yüksek riskli hastalarda hiçbir değeri olmadığını göstermiştir (47, 61).

2.1.6. Belirti ve Bulgular

En sık başvuru semptomları ağrı, şişlik ve özellikle ekstremitelerde kitledir. Hastalar, küçük bir yaralanma ile karıştırılabilecek şişliğin eşlik edebileceği lokalize ağrı bildirebilir. Bir çalışmada, ES'li hastaların %26'sı semptomların başlangıcını küçük yaralanmalarla ilişkilendirmiştir ve ES'li hastaların %34'ünde ilk başvuruda palpe edilebilir bir kitle vardır (62). Ağrı genellikle hafiftir, bazen geceleri veya egzersizden sonra artar, ancak bazı hastalarda hiç ağrı olmaz. Ağrının yokluğunda tek belirti sert bir kitlenin tesadüfi palpasyonu olabilir. Bununla birlikte, vakaların %10-15'inde patolojik kırık bildirilir ve ilerlemiş hastalıkta ateş, gece terlemesi, yorgunluk ve kilo kaybı gibi spesifik olmayan sistemik semptomlar ortaya çıkabilir (5).

Büyük bir pelvik tümörü olan hasta, ağrıyla birlikte barsak veya mesane şikayetleriyle başvurabilir. Paraspinal tümörler genellikle nörolojik bulgunun eşlik ettiği veya eşlik etmediği sırt ağrısı ile başvurabilir. Askin tümörü olan çocuklarda öksürük, nefes darlığı ve bazen plevral efüzyon ilişkili göğüs ağrısı ve solunum semptomları görülebilir. Hastalar ayrıca sistemik belirti ve semptomlarla da başvurabilir, hastaların yaklaşık %20-28'i ateşle başvurabilir. Laboratuvar çalışmaları spesifik değildir ancak anemi, lökositoz veya artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) görülebilir. Ewing sarkomlu ileri yaştaki hastalarda en sık görülen ilk yanlış tanımlar tendinit (%21) ve siyatik (%11); daha genç hastalarda ise koksit simpleks (%9) ve osteomyelittir (%6). İlk başvurudan itibaren tanıdaki ortalama gecikme 19 haftadır (1-72 hafta). Yüksek şüphe, sürekli takip ve erken tanı görüntülemesi, daha erken tanı konulmasına yardımcıdır (62). Ayırıcı tanı osteomyeliti içermesine rağmen, ayırt edici özellikler genellikle her iki durumun tedavisinde gecikmeyi önlemeye yardımcı olur. Osteomyelitli hastalar sıklıkla sistemik hastalık bulgularıyla başvururlar ve genellikle ES'de görülen büyük ekstraosseöz solid bir kitle yoktur. Bununla birlikte, nekrotik tümör, pürülans gibi görünebildiğinden, tüm şüpheli tümörleri kültürlemek ve osteomyelit şüphesi olan tüm bölgelere biyopsi yapmak hayati önem taşır (31).

Sistemik semptomların varlığı, semptomların başlangıcı ile tanı arasında daha kısa bir süre olması, pelvik yerleşim, ileri yaş, daha büyük tümörler ve serum laktat dehidrogenazdaki yükseklik metastatik hastalıkla ilişkilendirilmiştir (31).

2.1.7. Radyolojik Görüntüleme

Ewing sarkomu (ES), çoğunlukla kemikte, nadiren de yumuşak dokuda ortaya çıkan, yüksek dereceli, agresif, küçük yuvarlak mavi hücreli bir tümördür. İskelet ES vakalarının yaklaşık %50'si aksiyel iskelette, özellikle pelvis, göğüs duvarı, kosta ve vertebrada görülürken, apendiküler ES sıklıkla femur, tibia, fibula ve humerus diyafizinde ortaya çıkar (63-65).

Malign kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde ilk tercih, semptomatik bölgenin radyografileridir. Bu görüntüleme yöntemi, ağrı, kitle varlığı ya da tesadüfen tespit edilen kemik lezyonlarının incelenmesi amacıyla kullanılır. Radyografiler, kemik kitlesinin tanımlanması, karakterizasyonu ve ayırıcı tanının oluşturulmasına yardımcı olur. Ayrıca, ileri incelemeler için yönlendirici bir rol oynar (DERECE: A, SOR (strength of recommendation) 1.00, Çok Güçlü Öneri) (66).

Osteosarkom genellikle metafizde görülürken, ES metafiz veya diafiz kaynaklı olma eğilimindedir. Intergroup Ewing's Sarcoma Study 7299'a katılan 206 hastanın %58,7'sinde metafiz, %35,4'ünde diafiz, %5,3'ünde meta-diafiz tutulumu saptanırken, yalnızca %0,5'inde epifiz tutulumu görülmüştür. Radyografik olarak ES, sınırları belirgin olmayan, geçirgen, benekli veya fokal güve yeniği tarzında yıkıcı bir intramedüller lezyon şeklinde ortaya çıkar. Çok katmanlı periosteal reaksiyon nedeniyle "soğan kabuğu" görünümü sık görülmekle birlikte spesifik değildir. Bunun yanı sıra, "güneş patlaması" (sunburst), dik spiküle desen ve Codman üçgeni gibi periosteal reaksiyonlar da izlenebilir. Ancak, bu bulgular ES'de osteosarkoma kıyasla daha az yaygındır. Primer kemik lezyonuna bitişik, iyi tanımlanmamış yumuşak doku kitlesi ES için oldukça yaygın bir özelliktir. Intergroup Ewing's Sarcoma Study 7299'da 373 hastanın %96'sında belirsiz lezyon sınırları, %80,4'ünde yumuşak doku bileşeni, %76,1'inde geçirgen yapı, %56,6'sında lamine periosteal reaksiyon ve %39,7'sinde sklerotik bileşen saptanmıştır. Radyografik ayırıcı tanılar arasında osteosarkom, osteomyelit ve eozinofilik granülom yer almaktadır (67).

Şüpheli malign kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde kontrastlı ve kontrastsız MRG önerilir. Primer bölgenin MRG'si, şüpheli bir kemik lezyonu tespit edildiğinde veya radyografiler semptomları yeterince açıklayamadığında uygulanmalıdır (25, 68). MRG, multiplanar görüntüleme yeteneği ve üstün yumuşak

doku kontrastı sayesinde evreleme ve cerrahi planlama için önemli bilgiler sağlar (DERECE: A, SOR 1.00, Çok Güçlü Öneri) (66). Atlama metastazlarını değerlendirmek amacıyla uzun eksenli görüş alanını tüm kemiği ve komşu eklemleri kapsayacak şekilde ayarlamak gereklidir (69). Ayrıca, biyopsiden önce MRG yapılması önerilmektedir; böylece en uygun biyopsi yeri belirlenebilir ve işlem sonrası görüntüleme bulgularının bozulması önlenir (68, 69).

Lokal tümör yaygınlığını belirlemek için BT ve MRG arasında belirgin bir fark olmadığı gösterilmiştir. Ancak, MRG'nin yumuşak doku kontrast duyarlılığı, multiplanar görüntüleme yeteneği ve iyonize radyasyon içermemesi nedeniyle primer tümör değerlendirmesinde tercih edildiği bildirilmiştir (69).

Pulmoner metastazların değerlendirilmesinde kontrastsız toraks BT önerilmektedir. Tanı anında ES hastalarının %25'inde metastatik hastalık tespit edilirken, bu metastazların %50'si akciğerlerde yer alır (63, 64, 70). Toraks BT akciğer metastazlarını tespit etmek için radyografilerden daha duyarlıdır (DERECE: A, SOR 1.00, Çok Güçlü Öneri) (66). Maksimum yoğunluklu projeksiyon (MIP) görüntüleri eklenerek toraks BT'nin duyarlılığı artırılabilir (71).

Metastatik ES hastalarının %50'sinde akciğer, %25'inde kemik ve %20'sinde kemik iliği metastazı bulunur (72). Mediastinal veya hiler tutulum olmadıkça intravenöz kontrast kullanılmasına gerek yoktur. Ayrıca, biyopsi öncesinde toraks BT çekilmesi önerilir, böylece genel anestezi veya sedasyon sonrası gelişebilecek ateletazinin metastazlarla karışması engellenebilir (69). Her akciğer nodülünün biyopsi gerektirmediğini göz önünde bulundurarak, akciğer metastazını belirlemede pediatrik onkoloğa rehberlik edecek kriterler Euro-Ewing 99'dan (73) elde edilmiştir. Bu kriterler, metastatik hastalık kesin olarak belirlenemediğinde, metastaz varlığını doğrulamak için klinik olarak endikeyse, nodül rezeksiyonu ve patolojik değerlendirme önerilerini içerir.

Ekstrapulmoner metastazların evrelemede 18F-FDG PET/BT veya PET/MRG önerilmektedir (DERECE: A, SOR: 1,22, Çok Güçlü Öneri) (65, 66, 69, 74). ES'de ekstrapulmoner metastazlar, özellikle kemik ve kemik iliğinde yaygın olup, prognozu olumsuz etkileyen faktörlerdendir (39). FDG-PET, kemik metastazlarının saptanmasında kemik sintigrafisine kıyasla daha duyarlı olup, kemoterapi yanıtını

değerlendirmede de kullanılmaktadır (75, 76). 18F-FDG PET/BT'nin özellikle omurga ve pelviste ekstrapulmoner metastazların saptanmasında tüm vücut Tc99m-metilen difosfonat (Tc99m-MDP) kemik sintigrafisinden daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. Evreleme için 18F-FDG PET/BT kullanımı, ES hastalarında kemik iliği biyopsisinin atlanmasına olanak tanır (77, 78). Bununla birlikte, FDG-PET'in pulmoner metastazların saptanmasında toraks BT'ye kıyasla daha düşük duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (76, 79). 18F-FDG PET/BT tarafından sağlanan metabolik bilgiler, yüksek verimli biyopsi hedeflerini belirleyebilir, tümör nekrozunu değerlendirebilir ve prognostik bir biyobelirteç olarak araştırılmaktadır. Tüm vücut manyetik rezonans görüntüleme (WB-MRG), tüm vücut metastazlarının değerlendirilmesinde umut vadeden bir yöntem olsa da, ES'de 18F-FDG PET/BT kadar geniş kapsamlı araştırılmamıştır. 18F-FDG PET/MRG, 18F-FDG PET'in metabolik görüntülemesini WB-MRG'nin avantajlarıyla birleştirir ve mümkün olduğunda 18F-FDG PET/BT'ye bir alternatiftir (80).

Tedavi sürecinde kemik lezyonlarının radyografik olarak izlenmesi ve akciğer metastazları için toraks BT ile takip önerilir. Daha kapsamlı görüntüleme yalnızca anormal bulgular veya semptomlar geliştiğinde ve cerrahi işlem düşünülürse yapılmalıdır (69).

Kemoterapi sonrası takipte, Ewing sarkomlu hastalar 10 yıl boyunca radyolojik olarak izlenmelidir. Primer ve metastatik hastalık takibi için konvansiyonel radyografiler genellikle yeterlidir. BT taramalarının sıklığı tartışmalı olup, erken teşhisin yararları ile radyasyon riski açısından değerlendirilmelidir. Daha kapsamlı görüntüleme ise yalnızca anormal bulgular veya cerrahi işlem planlandığında önerilir (69).

Ewing sarkomunda (ES) primer tümörün neoadjuvan kemoterapiye histopatolojik yanıtı en önemli prognostik faktördür. %90'ın üzerinde tümör nekrozu iyi yanıtı gösterirken, hacim azalması ile nekroz yüzdesi arasında zayıf bir ilişki vardır (81). PET ve MRG ile primer tümör yanıtının değerlendirilmesi güncel araştırma konusudur. 18F-FDG PET ve MRG, non-invaziv biyobelirteçler olarak kullanılmaktadır (65, 82).

Adjuvan tedavi sonrası takip, tümör bölgesi, lokal kontrol yöntemi ve hastanın klinik durumuna bağlıdır. Radyografi ve MRG, yumuşak doku rekonstrüksiyonu, komplikasyon değerlendirmesi ve nüks tespiti için önerilir (69, 83-85). Metalik donanımı olan hastalarda 18F-FDG PET/BT, lokal nüks şüphesi ve ekstrapulmoner metastazların değerlendirilmesi için bir alternatiftir (83, 86). Pulmoner takipte kontrastsız toraks BT, adjuvan tedavi sonunda ise 18F-FDG PET/BT veya PET/MRG önerilir. Rutin tüm vücut görüntüleme yalnızca yeni semptomlar veya bulgular varsa gereklidir (65, 69).

ES'li hastaların %30-40'ında nüks (87), genellikle ilk 2 yıl içinde gelişir ve erken nüks kötü prognoz göstergesidir (88). Yüksek gradeli ES için takip aralıkları ilk 2 yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, ardından yıllık olarak önerilir. Düşük gradeli hastalarda ilk 2 yıl yıllık takip yeterlidir (SINIF C, SOR 2,89, Orta Öneri) (74, 89). Tanı anında pulmoner metastazı olan yüksek gradeli hastalarda, ilk 5 yıl kontrastsız toraks BT, sonraki 5 yıl radyografi önerilir (88). Metastatik olmayan hastalarda, pulmoner sürveyans için radyografi tercih edilir; ancak yeni semptomlar veya bulgular varsa kontrastsız toraks BT, ekstrapulmoner metastaz değerlendirmesi için 18F-FDG PET/BT veya PET/MRG tercih edilir (SINIF C, SOR 1,89, Güçlü Öneri) (65, 69, 74).

2.1.8. Histopatoloji

Ewing sarkomunda en önemli immünohistokimyasal belirteç, CD99'dur. Pratik olarak tüm Ewing sarkomu (ES) örneklerinde güçlü CD99 membran pozitifliği gözlenir. Ancak, CD99'un farklı mezenkimal tümörlerde de eksprese edilmesi nedeniyle, pozitiflik morfolojiyle birlikte değerlendirilmelidir. Yüksek duyarlılığı sayesinde CD99'un negatif olması, ES tanısını büyük ölçüde dışlar. ES'de ayrıca S-100 proteini, CD57, nörofilamentler, sitokeratin ve desmin gibi spesifik olmayan belirteçler de bulunabilir. Bunun yanında, FLI-1 ve ERG pozitifliği, sırasıyla EWSR1-FLI1 ve EWSR1-ERG gen füzyonlarıyla ilişkilidir. Son çalışmalar, PAX7'nin de ES teşhisinde umut verici bir belirteç olabileceğini göstermektedir. PAX7'nin ekspresyonu, EWSR1 ile FLI1, ERG ve NFATc2 arasındaki füzyonlarla sınırlı gibi görünmektedir (90). NKX2-2 de ES için potansiyel bir belirteç olarak tanımlanmış olsa da özgüllüğü sınırlıdır (91, 92).

Son 15 yılda, yuvarlak hücreli sarkomların ("small round cell sarcoma", SRCS) sınıflandırılmasında önemli gelişmeler yaşanmıştır. Yeni nesil dizileme (NGS) teknikleriyle, daha önce ES'nin alt grubu olarak kabul edilen PNET ve Askin tümörleri, ayrı antiteler olarak sınıflandırılmıştır. PNET, belirgin bir nöroektodermal fenotip gösterirken, Askin tümörü göğüs duvarı ile sınırlıdır. Ancak, bu tümörlerin FET-ETS gen füzyonlarını paylaştığı keşfedildikten sonra, bu ayırım terk edilerek, 2013 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflandırması ES'yi tek bir antite olarak tanımlamıştır (93, 94).

DSÖ sınıflandırması ayrıca "Ewing benzeri sarkom" ("Ewing like sarcoma", ELS) kavramını içermektedir. ELS, morfolojik olarak ES'ye benzeyen ancak FET-ETS gen füzyonları bulunmayan heterojen bir SRCS grubudur. Başlangıçta ES'nin varyantları olarak kabul edilen bu tümörler, günümüzde CIC füzyonlu ve BCOR ile yeniden düzenlenmiş sarkomlar gibi farklı alt gruplara ayrılmıştır. CIC füzyonlu sarkomlar arasında CIC-DUX4, CIC-FOXO4 ve CIC-NUTM1 gibi translokasyonlar yer alırken (95), BCOR ile yeniden düzenlenmiş sarkomlar BCOR-CCNB3, BCOR-MAML3 ve ZC3H7B-BCOR füzyonlarını içermektedir (96).

Bunun yanında, NFATc2 sarkomları, EWSR1-NFATc2 ve FUS-NFATc2 füzyonlarını içermekte olup, floresan in situ hibridizasyonda EWSR1 amplifikasyonu göstermektedir (97). 2020 DSÖ Kemik Tümörleri Sınıflandırması, bu tümörleri ve yeni alt tipleri içermektedir (Tablo 6). Bu genetik değişikliklerin işlevi ve terapötik hedef olarak kullanımları halen araştırılmaktadır. ELS'li hastalar için özel klinik çalışmalar sınırlıdır; ancak, BCOR ile yeniden düzenlenmiş sarkomlu hastaların klinik sonuçları ES'li hastalarla benzerdir. Buna karşın, CIC füzyonlu sarkomlar, kemoterapiye dirençli olup daha kötü prognoz göstermektedir. Bu nedenle, neoadjuvan kemoterapi uygulaması dikkatle değerlendirilmelidir.

Bunun dışında, EWSR1-SMARCA5, EWSR1-SP3 ve EWSR1-PATZ1 gibi translokasyonlarla ilişkili çok nadir ELS'ler de tanımlanmıştır. Bu tümörler, transkriptom analizlerinde ES ile kümelenmemektedir (93). Özellikle EWSR1-PATZ1 gen füzyonunun, göğüs duvarında sık görülen glionöronal tümörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (98). Tüm bu ELS'leri ES'den ayırt etmek ve kesin gen füzyonlarını belirlemek için NGS teknikleri oldukça faydalıdır (99).

Tablo 6. 2020 DSÖ Kemik Tümörleri Sınıflandırması'nda seçilmiş yeni tümör antiteleri ve tümör alt tipleri (25)

Kategori	Biyolojik Potansiyel	Yeni Antiteler ve Alt Tipler	Klinik özellikler	Histolojik Özellikler	İmmünohistokimya	Moleküler Özellikler
Kondrojenik tümörler	Orta (yerel olarak agresif)	Atipik kırıkta tümörü	Yetişkinler (üçüncü ila altıncı dekad), apendiküler iskelet (femur, humerus, tibia, kaburgalar)	Enkondromdan daha hücresel, lobüler büyüme paterni, permeasyon büyümesi, hafif veya orta derecede sitolojik atipi, miksoid matris	S100 proteini (+), p.Arg132His mutasyonuna özgü IDH1 (+) (alt grup)	<i>IDH1</i> ve <i>IDH2</i> mutasyonları
	Kötü huylu	Kondrosarkom I. derece	Yetişkinler (üçüncü ila altıncı dekad), eksenel iskelet (pelvis, kürek kemiği, kafa tabanı)	Atipik kırıkta tümörle aynı histolojik özellikler	S100 proteini (+), p.Arg132His mutasyonuna özgü IDH1 (+) (alt grup)	<i>IDH1</i> ve <i>IDH2</i> mutasyonları
Notokord tümörleri	Kötü huylu	Kötü diferansiye kordoma	Çocuklar, ara sıra genç yetişkinler, kadın baskınlığı, kafa tabanı (klivus), servikal omurga	Zayıf farklılaşmış epitelooid hücre tabakaları, artmış mitotik aktivite, coğrafi nekroz, fizalifor hücrelerinin yokluğu	CK (+), brakiüri (+), SMARCB1 (INI1) ekspresyonunun kaybı, S100 proteini (±)	<i>SMARCB1</i> silmeleri, <i>EWSR1</i> lokusunun birlikte silinmesi (alt küme)
Kemiğin diğer mezenkimal tümörleri	İyi huylu	Kış uykusu	Orta yaşlı ve yaşlı yetişkinler, kadınların baskın olduğu, aksiyel iskelet	Granüler eozinofilik sitoplazmaya sahip kahverengi yağ hücrelerinin kümeleri	UCP1 (+)	<i>MEN1</i> ve <i>AIP</i> 'nin birlikte silinmesi, <i>UCP1</i> 'in güçlü ifadesi
	Orta (yerel olarak agresif)	Fibrokartilajinöz mezenkimoma	Çocuklar ve ergenler, hafif erkek baskınlığı, uzun kemiklerin metafizi, kasık, omurlar	Hafif nükleer atipili iğ hücreleri, büyüme plakası benzeri kırıkta benzeyen hiyalin kırıkta içeren alanlardan oluşan nodüller, kemik trabekülleri		<i>GNAS</i> , <i>IDH1</i> ve <i>IDH2</i> 'de mutasyon yok, <i>MDM2</i> 'de amplifikasyon yok
	Kötü huylu	Adamantinoma'yı ayırt edin	Orta ve yaşlı yetişkinler, tibianın ön metafizi veya diafizi	Epitelial bileşenin yüksek dereceli sarkomaya ilerlediği klasik adamantinoma	Epitel hücreleri; CK (+), EMA (+), p63 (+), podoplanin (+), sarkomatoid hücreler; CK (±)	Klasik ve OFD benzeri adamantinomada 7, 8, 12, 19 ve/veya 21. kromozomların ekstra kopyaları
Kemik ve yumuşak dokudaki farklılaşmamış küçük yuvarlak hücreli sarkomlar	Kötü huylu	<i>EWSR1</i>-ETS olmayan füzyonlu yuvarlak hücreli sarkom	<i>EWSR1/FUS-NFATC2</i> sarkomları; çocuklar ve yetişkinler, uzun kemikler <i>EWSR1 - PATZ1</i> sarkomları; geniş yaş aralığı, göğüs duvarı, ekstremiteler	Yuvalar, kordonlar, psödoasiner veya tabaka deseninde düzenlenmiş iğsi ila yuvarlak hücreler, fibrohiyalin stromal değişiklikler, çoğunlukla düşük dereceli özellikler, ancak yüksek dereceli vakalar bildirilmiştir	<i>EWSR1/FUS-NFATC2</i> sarkomları; CD99 (±), PAX7 (±), NKX2.2 (±) <i>EWSR1-PATZ1</i> sarkomları; miyojenik ve nörojenik belirteçler (+)	<i>EWSR1 - NFATC2</i>, <i>FUS - NFATC2</i>, <i>EWSR1 - PATZ1</i>
	Kötü huylu	<i>CIC</i> -yeniden düzenlenmiş sarkom	Genç yetişkinlerde, ancak geniş bir yaş dağılımı, ekstremiteler veya gövdenin derin yumuşak dokularında, %10'u iç organlarda ortaya çıkar	Baskın yuvarlak hücre fenotipi, hafif nükleer pleomorfizm, epitelooid ve/veya iğ hücre bileşenleri, miksoid stroma	ETV4 (+), WT1 (+), NKX2.2 (-), CD99 (+) düzensiz	<i>CIC-DUX4</i> (%95), <i>CIC-FOXO4</i> , <i>CIC-LEUTX</i> , <i>CIC-NUTM1</i> , <i>CIC-NUTM2A</i> (<i>nadir</i>)
	Kötü huylu	<i>BCOR</i> genetik değişiklikleri olan sarkom	Çocuklar ve ergenler, erkek ağırlıklı, pelvis, alt ekstremiteler, gövde, paraspinal bölge	Yuvalar, tabakalar veya fasiküler düzende düzenlenmiş ilkel yuvarlak ila iğsi hücreler, hassas damar yapısına sahip değişken miksoid stroma	BCOR (+), CCNB3 (+), SATB2 (+), siklin D1 (+), CD99 (+) yamalı	<i>BCOR-CCNB3</i> , <i>BCOR-MAML3</i> , <i>BCOR3-ZC3H7B</i>

– negatif boyanmayı; +, pozitif boyanmayı; ±, değişken boyanmayı gösterir; CK, sitokeratin; OFD, osteofibröz displazi; UCP1, ayrışma proteini 1

2.1.9. Biyoloji ve Genetik

Ewing sarkomlarının çoğunda, EWSR1 geni (FET ailesine ait, RNA bağlanma alanı içeren bir gen), FLI1 geniyle (ETS transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesi) füzyona girer. Alternatif füzyon transkriptleri ise EWSR1 veya FUS genleri ile ERG, ETV1, ETV4 ve FEV gibi ETS ailesinin diğer üyelerini içerebilir. EWSR1 ve FUS işlevsel olarak birbirinin yerine geçebilir. Bu genetik mutasyonların rutin olarak tespit edilmesi, teşhis doğruluğunu önemli ölçüde artırmıştır (92).

2.1.10. Moleküler-Patoloji

Ewing sarkomu, düşük mutasyon yüküne (~0.15 mutasyon/megabaz) sahip olup (100), temel genetik değişiklik EWSR1 ile ETS transkripsiyon faktörleri ailesinden bir genin füzyonuyla oluşur (101). Vakaların %85-90'ında t(11;22)(q24;q12) translokasyonu, EWSR1-FLI1 füzyonuna yol açar. Yaklaşık dörtte birinde tek genetik olay translokasyondur, bu da füzyon proteininin malign dönüşümde merkezi bir rol oynadığını gösterir. Bununla birlikte, STAG2 ve TP53 mutasyonları bazı tümörlerde saptansa da, tümörigenezi başlatmada etkili değildir (102).

EWSR1, FUS ve TAF15 ile birlikte FET gen ailesini oluşturur ve EWS proteinini kodlar. ES olgularının %1'inde FUS içeren translokasyonlar bulunur. ETS faktörleri (FLI1, ERG, FEV, ETV1, E1AF) hücre farklılaşması ve döngüsünü düzenleyerek çeşitli kanserlerde rol oynar (103, 104). EWS füzyon proteini, hücre transformasyonunda kritik olup, füzyon partneri ise tümörün hücre tipi özgüllüğünü ve fenotipini belirler (5).

EWSR1, ETS dışındaki genlerle de füzyon yaparak farklı tümörlerin oluşumuna neden olabilir. EWSR1-NFATC2, EWSR1-POUF1, EWSR1-PATZ1, EWSR1-SMARCA ve EWSR1-SP3, ES'ye benzeyen nadir yuvarlak hücreli tümörlere yol açar. Bunun yanında, EWSR1-WT1 (desmoplastik yuvarlak hücreli tümör), EWSR1-DDIT3 (miksoid liposarkom), EWSR1-ATF1 (berrak hücreli sarkom) ve EWSR1-NR4A3 (iskelet dışı miksoid kondrosarkom) gibi spesifik antiteler tanımlanmıştır (105).

BCOR-CCNB3 ve CIC-DUX4 füzyonları, başlangıçta ES olarak sınıflandırılmış ancak farklı biyolojik özelliklere sahip olduğu anlaşılmış tümörlerdir (106). EWS-FLI1, anormal bir transkripsiyon faktörü olarak onkogen ekspresyonunu artırırken, bazı genleri de baskılar. Hücrelerde bu proteinin yokluğu, tümör oluşumunu engeller (107, 108). EWS-FLI1, epigenetik mekanizmalarla gen ekspresyonunu düzenleyerek hücre transformasyonunda önemli bir rol oynar ve bu süreç, onkojen aracılı epigenetik değişimlerin yeni bir paradigmasını oluşturmuştur (109).

2.1.11. Ayırıcı Tanı

Ewing sarkomunun ayırıcı tanısında osteomyelit, osteojenik sarkom ve eozinofilik granülom gibi hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (55). Histolojik olarak, belirgin çekirdekli ve az sitoplazmalı küçük, yuvarlak, mavi hücreler içeren tabakalar görülür. Bu özellikler, nöroblastom, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör, alveolar rabdomiyosarkom, periferik nöroektodermal tümör, Hodgkin dışı lenfoma, akut lenfoblastik lösemi ve Ewing benzeri tümörler gibi birçok kanserle ortaktır.

İmmünohistokimyasal analizde CD99'un güçlü membran ekspresyonu önemli bir bulgudur, ancak CD99 ekspresyonunun olmaması, Ewing sarkomunu büyük ölçüde dışlar (5, 110). Kesin tanı, floresan in situ hibridizasyon (FISH) veya kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (qPCR) ile kromozomal translokasyonların tespitine dayanır (111).

2.1.12. Tanı ve Değerlendirme

Ewing sarkomu genellikle ağrı veya kitle gibi semptomlarla ortaya çıkar. Tanıda, primer tümör bölgesi ve metastatik alanlar radyolojik olarak değerlendirilmelidir. Düz radyografiler, tümörün "güve yemiş" görünümü, Codman üçgeni ve soğan kabuğu periost reaksiyonu gibi tipik bulgularını gösterebilir. Primer bölgenin görüntülemesi, genellikle BT'li veya BT'siz MRG'yi içerir. Kontrastlı MRG, primer hastalığın uzanımını, yayılımını ve cerrahi planlamayı belirlemede önemlidir (112). Evreleme süreci, biyopsiden kaynaklanan artefaktan kaçınmak için ideal olarak biyopsi yapılmadan önce, primer tümörle aynı kemikte atlama lezyonlarını

değerlendirmek için tüm kemiğin MRG'si ile başlar. Atlama metastazları kötü prognoza işaret eder (69).

Metastaz değerlendirmesi için toraks BT, akciğer metastazlarını saptamada FDG-PET/BT'den daha hassastır (113). Kemik metastazları için 99 Tc-MDP kemik taraması veya tüm vücut MRG kullanılabilir (114). FDG-PET/BT, iskelet metastazlarını belirlemede kemik taramalarına üstünlük sağlarken, pulmoner metastazlarda BT kadar etkili değildir (75).

Tanı koymak için biyopsi, mümkünse cerrah ve patolog iş birliğiyle yapılmalıdır (68). Görüntüleme eşliğinde kor biyopsi, açık biyopsinin yerini almaktadır. FISH veya RT-PCR, karakteristik EWS-FLI1 füzyonunun varlığını belirlemek için rutin olarak kullanılır (115).

Hastalığın evrelemesi, MSTS veya AJCC sistemlerine göre yapılır (68). Gen ekspresyon analizleri, gelecekte hastaların sınıflandırılması ve tedavi yönetimi için potansiyel yol gösterici olabilir (116-118). Ayrıca, tedavi öncesinde hastalara doğurganlık danışmanlığı verilmelidir (119).

2.1.13. Prognostik Faktörler

Literatürde bireysel prognostik faktörlerin etkisi konusunda farklı görüşler olsa da, klinik olarak belirgin metastatik hastalık, ESFT'de en önemli bağımsız prognostik gösterge olmaya devam etmektedir. Tümör lokalizasyonu ve boyutunun prognostik önemi, modern tedavi yöntemleri ile azalmaktadır. Günümüzde, risk faktörleri tümör yükü (hacim, makrometastaz paterni, kemik iliği hastalığı düzeyi) ve biyolojik faktörleri (histolojik yanıt, gen ekspresyonu, füzyon transkript tipi) içermektedir (8, 31, 39, 40).

Kuzey Amerika ve Avrupa'daki çalışmalarda bazı tutarlı prognostik faktörler belirlenmiştir. Kötü prognostik faktörler arasında büyük tümör boyutu (>8 cm veya >150-200 ml tümör hacmi), aksiyal yerleşimli pelvik tümörler, >13 yaş, erkek cinsiyet ve indüksiyon kemoterapisine zayıf histolojik yanıt yer almaktadır. Metastatik hastalar içinde, yalnızca akciğer metastazı olanların prognozu diğerlerine göre daha iyidir (7).

En önemli prognostik faktör, tanı anındaki metastaz varlığıdır (39). Lokalize hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %70'in üzerindeyken, metastatik hastalarda bu oran %30'un altındadır. Metastaz en sık akciğer, kemik ve kemik iliğinde görülmekle birlikte lenf düğümleri, karaciğer ve beyin gibi organlara da yayılım gösterebilir (39). Akciğerle sınırlı metastazı olan hastalar, kemik veya kemik iliği metastazı olanlara kıyasla daha iyi prognoza sahiptir. Metastaz bulunmayan hastalarda primer tümör lokalizasyonu, sağkalımı belirleyen en önemli faktördür. Pelvik primer tümörü olanlar, distal yerleşimli tümörü olan hastalara kıyasla daha kötü prognoza sahiptir. Diğer olumsuz prognostik faktörler arasında büyük tümörler, ileri yaş (>18) ve yüksek serum laktat dehidrogenaz seviyeleri bulunmaktadır (5, 39, 120).

Çok değişkenli analizlerde, hastalığın evresi ve tümör boyutu prognostik önemini korumaktadır. Lokalize hastalığı olan hastalarda en iyi sonuçlar hem cerrahi hem de radyoterapi (RT) ile sağlanırken, metastatik hastalarda en önemli prognostik gösterge metastaz paterni olmuştur. Pulmoner ve ekstrapulmoner metastazlar arasında sağkalım açısından belirgin fark bulunmuştur. İleri yaş, daha kötü sağkalımla ilişkili olup, yaş arttıkça sağkalım oranı azalmaktadır. 14 yaş üstü hastalarda büyük tümörlerin, pelvik primer tümörlerin ve metastatik hastalık oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (8).

1977-1993 yılları arasında EI-CESS tarafından 975 hastanın retrospektif analizinde, tanı anındaki metastazların en güçlü prognostik faktör olduğu belirlenmiştir. Metastatik hastalarda 5 yıllık relapssız sağkalım oranı %22 iken, metastatik olmayanlarda %55 bulunmuştur ($p < .0001$). Akciğer metastazı olanların sağkalımı, kemik metastazı veya kombinasyon metastazı olanlara göre daha iyidir ($p < .0001$). Metastatik olmayan hastalarda aksiyel lokalizasyon, yaş grubu ve tanı süresi relapssız sağkalımı önemli ölçüde etkilemiştir ($p < .005$). Tedavi yaklaşımlarındaki değişikliklerle birlikte sağkalım oranları zamanla iyileşmiştir (39).

16 yıllık bir süre boyunca, dört farklı tedavi protokolü kullanılarak tedavi edilen 359 hasta üzerinde yapılan retrospektif analizde, erkek cinsiyet, >12 yaş, tanı sırasında ateş, anemi, yüksek serum laktat dehidrogenaz seviyesi ve aksiyel lokalizasyon kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. Lokal kontrol tipi ve tümör hacmi, çok değişkenli analizde prognostik önem taşımamıştır. Histolojik yanıt, kötü

prognozun en önemli belirleyicisi olup, anemi ve yüksek laktat dehidrogenaz seviyeleri de olumsuz etkiler göstermiştir (53, 81).

Başka bir çalışma, ESFT'de nöroektodermal farklılaşmanın prognostik önemini ele aldı. Parham ve arkadaşları tarafından Ulusal Kanser Enstitüsü'nde ve St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde çok benzer kemoterapi (etoposid ve ifosfamid dahil, ancak farklı doz yoğunluklarında) rejimleri ile tedavi edilen 63 hastadan alınan tümör dokuları incelendi. Çalışmada tümörlerin nöroektodermal farklılaşmaya göre kategorize edilmesinin sağkalım açısından anlamlı bir fark yaratmadığı belirlenmiştir (53, 121).

ESFT'de belirli biyolojik özelliklerin klinik sonuçlarla ilişkili olup olmadığını araştıran birkaç retrospektif çalışma, bir tümörde EWS/FLI1 füzyonunun varlığının, diğer yeniden düzenleme türlerini içeren tümörleri olan hastalara kıyasla iyi bir prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ginsberg ve arkadaşları, EWS/ERG füzyon genleri olan 30 vakayı incelediler ve bunları EWS/FLI1 yeniden düzenlemeleri olan 106 vaka ile karşılaştırdılar. Bu araştırmacılar, demografik, klinik özellikler veya genel sağkalım açısından iki grup arasında herhangi bir fark gösteremediler (53, 122).

Genetik ve kromozomal anormalliklerin prognostik önemi de araştırılmıştır. Standart kromozomal bantlama teknikleri ve floresan in situ hibridizasyon kullanarak 58 hastada Ewing tümörlerinin incelendiği çalışmada 1p36 delesyonu, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (123). Başka bir çalışmada, 28 primer ESFT incelenmiş olup 1q21~q22 bölgesindeki DNA kazanımları ve kromozom 8 ve 12'deki değişimlerin daha kötü sağkalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (124).

Uluslararası çalışmalar, prognostik grupların belirlenmesine ve riske özel tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Tanı anındaki metastatik hastalar için 5 yıllık genel sağkalım oranı <math>< 30\%</math>dur. Ancak, izole pulmoner metastazı olanlar, diğer bölgelere metastazı olanlara göre daha iyi sonuçlara sahiptir (EFS: %29-%52). Primer dissemine multifokal ES'nin EE99 R3 çalışması, daha duyarlı bir prognostik skor geliştirilmesine izin veren ek prognostik faktörleri (tanı yaşı >14 yıl, primer tümör hacmi >200 ml, kemik lezyonlarının varlığı ve sayısı, ek pulmoner metastazlar ve kemik iliği tutulumu) tanımlamıştır (57). Bu çalışma ek prognostik

faktörler tanımlamakla birlikte belirli hasta gruplarının daha iyi sağkalım oranları olduğunu göstermiştir (125).

Lokalize ES'de tümör boyutu ve hacmi önemli bir prognostik faktördür. 8 cm'den büyük tümörler veya >200 ml hacmindeki tümörler kötü prognoz gösterir. Ancak, histolojik yanıt tümör boyutunun etkisini geçersiz kılabilecek en güçlü bağımsız prognostik faktördür. Avrupa'da idame kemoterapisi için histolojik yanıt ve tümör hacmi dikkate alınırken, Kuzey Amerika'da bu yaklaşım kullanılmamaktadır (81, 126-128). Erken 18F-FDG PET yanıtı standart uygulamaya girmeden önce prospektif çalışmalarda daha fazla doğrulamaya ihtiyaç duymaktadır (129).

Bilinen klinik ve histolojik prognostik faktörlerin yanı sıra, prognostik biyobelirteçlerin geliştirilmesi, potansiyel olarak daha spesifik ve daha az toksik tedavilerin uygulanmasına olanak tanıyan, heyecan verici bir araştırma alanıdır. Retrospektif verilerde TP53 ve CDKN2A'daki değişiklikler ES'de negatif prognostik biyobelirteç olarak tanımlansa da bir COG prospektif çalışmasında STAT2 ve TP53 mutasyonlarının kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Moleküler özellikler ve hücresel davranışları ve klinik uygulamada kullanımları tanımlanmaya devam etmektedir (125).

Moleküler olarak saptanabilen minimal rezidüel hastalığın (MRD) prognostik değeri belirsizdir. Lokalize ES hastalarının %20'sinde tanı anında kemik iliği veya kan örneklerinde tümör hücreleri saptanmış olup, bu hastalar metastatik hastalara benzer kötü prognoza sahiptir (118). Kemik iliği ve/veya kan örneklerinde uzun süreli takip sırasında saptanan MRD, klinik bulgusundan önce, hastalarda ES nüksünü tanımlayabilir. MRD tespiti için yeni nesil tekniklerin duyarlılığı henüz tam olarak belirlenmemiştir (130). MRD'yi saptamak için en hassas yöntemi, MRD'nin prognostik değerini ve MRD'ye dayalı tedavi modifikasyonunun olası yararını belirlemek için büyük klinik çalışmalarda prospektif değerlendirme gereklidir (125).

Ewing sarkomunda (ES), dolaşımdaki tümör hücreleri (CTC'ler), tümör DNA'sı (ctDNA), tümör RNA'sı ve tümöre özgü biyomateriyaller içeren hücre dışı veziküller (örneğin eksozomlar) gibi sıvı biyopsi bileşenleri, klinik kullanımları açısından incelenmiştir. ES'nin ilerleme veya nüks riskini öngörmek için kullanılan

prognostik biyobelirteçler genellikle histomorfolojik özellikler ve genetik değişikliklerle ilişkilidir. Ancak, genomik, transkriptomik ve epigenetik belirteçler henüz klinik standartlara tam olarak entegre edilmemiştir (131).

Şu an için, hastalığın durumu prognozun en güvenilir klinik belirtecini oluşturmaktadır. Ancak, metastaz yapmış veya nüks etmiş hastalarda, tedaviye farklı yanıt veren bireyler henüz tanımlanabilmiş ya da sınıflandırılabilmiş değildir. Ewing sarkomunda 18F-FDG-PET/BT kullanımına dair çalışmalar çelişkilidir. Tedaviye yanıt genellikle tümör hacmi ve morfolojik regresyon gibi kriterlere dayalı görüntüleme teknikleriyle değerlendirilir. 18F-FDG-PET, metabolik tümör hacmi (MTV) ve toplam lezyon glikolizi (TLG) gibi ek kantitatif veriler sunarken, tedavi öncesi ve sonrası standardize alım değeri (SUV) ile histolojik bulgular arasında korelasyon gösterir. Ancak, indüksiyon kemoterapisinden sonra tedavi etkinliği yalnızca intratümöral histopatolojik değerlendirme ile objektif olarak ölçülebilir. Sistemik ve lokal tedaviye ait toksisiteleri gösteren terapötik biyobelirteçler ise henüz tam olarak belirlenmemiştir (99).

2.1.14. Laboratuvar İncelemeleri

Ewing sarkomunda anemi, lökositoz, ESH, CRP ve LDH seviyelerinde artış sık görülür. Yüksek LDH, kötü prognoz ile ilişkilidir (132). Kan testleri, inflamasyon ve kemik yeniden şekillenmesini gösteren non-spesifik belirteçlerin yüksek olduğunu ortaya koyabilir; ancak serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeylerinin tümör yüküyle korelasyonu olduğu ve prognostik değer taşıdığı bildirilmiştir (5). Ewing sarkomu hastalarının sıklıkla osteomyelit gibi inflamatuvar durumları olan hastalarla benzer tam kan sayımı ve biyokimyasal bulgular sergileyebileceğinin farkında olunmalıdır.

2003-2011 yılları arasında yapılan retrospektif bir analizde, ekstraosseöz Ewing sarkomu (EOES) hastalarında düşük hemoglobin ve yüksek WBC seviyelerinin, EFS'yi olumsuz etkilediği; düşük hemoglobin ve yüksek LDH seviyelerinin ise çok değişkenli analizde OS'yi olumsuz etkilediği bulunmuştur. Yüksek serum LDH, tümör yükünü yansıtarak EOES için kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, yüksek WBC seviyeleri sistemik hastalığı, mikrometastatik patolojiyi ya da paraneoplastik bir durumu işaret edebilir. Düşük

hemoglobin ile başvuran EOES hastalarında, daha fazla sistemik semptom, yüksek aksiyel primer varlığı ve düşük serum albümin düzeyleri görülmüştür; bu da söz konusu hastaların daha kötü prognozunu açıklayabilir (120).

2.1.15. Risk Grupları

Ewing sarkomu için uluslararası kabul görmüş bir risk sınıflandırması bulunmamaktadır. Erken kemoterapi çalışmaları, pelvik tümörler ve metastazı olan hastaların daha yüksek nüks ve ölüm riski taşıdığını göstermiştir. Bazı çalışmalar, hasta cinsiyeti, yaşı, tümör boyutu, ateş, serum laktat dehidrogenaz düzeyi, anemi ve tedavi yanıtı gibi faktörleri prognostik belirteçler olarak tanımlamıştır; ancak bu faktörler arasında büyük farklılıklar vardır. Bu farklılıklar, kullanılan kriterlere (örneğin, büyük bir tümörün 100 ml, 200 ml veya 8 cm'den fazla olarak tanımlanabilmesi) ve tedaviye bağlıdır (133).

Kuzey Amerika Çocuk Onkoloji Grubu (COG) çalışmalarında, lokalize tümörleri olan hastalar, sadece akciğer metastazı olan hastalar ve diğer veya çoklu metastazı olan hastalar olacak şekilde üç risk grubu belirlenmiştir. Euro-Ewing 99 çalışması, metastatik durumu (yok, akciğer veya diğer) ve başlangıç tümör boyutunu (200 ml'lik bir sınır ile) kullanan ve daha sonra hastaları tedavilere veya randomizasyonlara atamak için ilk kemoterapiye histolojik yanıtı ve rezektabiliteyi dikkate alan daha karmaşık bir şema kullanmıştır (133).

2.1.16. Evreleme

Ortopedik onkolojide evreleme, tedavi kararlarını yönlendirmek ve tümörleri lokal nüks ile metastaz risklerine göre sınıflandırmak amacı taşır. Kemik sarkomları için Muskuloskeletal Tumor Society (MSTS) ve yumuşak doku sarkomları için Enneking evreleme sistemleri, ortopedi cerrahları tarafından geliştirilmiştir. American Joint Committee on Cancer (AJCC) ise bu sistemleri periyodik olarak güncelleyerek sekizinci baskısına ulaşmıştır. Evreleme, kanserin nüks, metastaz ve mortalite risklerini değerlendirmek için kullanılır ve tedavi planlarının oluşturulmasında önemli bir rol oynar (68).

Kas-iskelet sistemi tümörlerini evreleme kavramı, ilk olarak 1980 yılında Dr. William Enneking tarafından önerilmiştir (134). Enneking cerrahi evreleme sisteminin temel amacı, nüks ve metastaz riskini belirlemek, cerrahi yönetim için rehberlik sağlamak ve yardımcı tedaviler için bir referans oluşturmaktır. Bu sistemde tümörün histopatolojik derecesi, anatomik kompartmanı aşan lokal yayılımı ve bölgesel ya da uzak metastaz varlığı prognozun en önemli belirleyicileri olarak kabul edilir. 1980 yılında Kas-İskelet Sistemi Tümörleri Derneği (MSTS) tarafından çok merkezli çalışmalarda kullanılmak üzere benimsenen Enneking sistemi, kemik tümörlerinde MSTS sınıflandırması olarak da anılmaktadır.

Kemik ve yumuşak doku sarkomları için MSTS/Enneking evreleme sistemi, ilk yayınlandığı 1980 yılından bu yana temel içeriğini korumuştur. Öte yandan, AJCC evreleme sistemi, yeni veriler ışığında sürekli olarak güncellenmiş ve kapsamlı bir hale getirilmiştir. AJCC evreleme sistemi, sadece kas-iskelet sistemi tümörlerini değil, tüm kanser türlerini kapsayan multidisipliner bir yaklaşımla geliştirilmiştir (135). Diğer tümörlerde kullanılan tümör, lenf nodu ve metastaz (TNM) sınıflandırmasıyla daha tutarlı bir yapı sunan AJCC, Enneking sisteminin ötesinde çeşitli faktörleri içermekte ve prognoz tahminlerini daha ayrıntılı hale getirmektedir (68).

Kemik sarkomları için MSTS veya AJCC sistemlerinden biri, görüntüleme çalışmaları ve histolojik analiz sonuçlarına dayanarak kullanılır. AJCC evreleme sistemi, multidisipliner bakımı kolaylaştırma avantajı sayesinde giderek daha fazla benimsenmektedir. MSTS sistemi, cerrahi gözlemlere dayalı olarak geliştirilmiş olup cerrahlar tarafından daha sık kullanılmaktadır. Ancak pratikte, çoğu cerrahi tümör MSTS evre IIB olarak sınıflandırılmakta ve bu sistemin cerrahi müdahale kapsamını belirleme üzerindeki etkisi sınırlı kalmaktadır. Kemik sarkomlarının daha çok ortopedik cerrahlar tarafından tedavi edilmesi, MSTS sisteminin güncelliğini korumasını sağlamıştır. Buna karşılık, büyük kanser veri tabanlarında AJCC evreleme sisteminin kullanımı zorunlu tutulduğundan, bu sistemin yaygınlaşması kaçınılmaz olmuştur (136).

2017 yılında yayımlanan AJCC evreleme sisteminin sekizinci baskısında önemli değişiklikler yapılmıştır (136). En büyük değişikliklerden biri, primer kemik tümörlerinin "T" sınıflandırmasına omurga ve pelvis segmentlerinin eklenmesidir

(135). Henüz bu değişiklik evreleme süreçlerine tam olarak yansımamış olsa da, gelecekteki çalışmalar için bir temel oluşturmaktadır. Önceki araştırmalar, bu aksiyel bölgelerdeki kemik sarkomlarının belirgin şekilde daha kötü prognoz taşıdığını göstermektedir.

Sekizinci baskıda yapılan bir diğer önemli değişiklik, dört kademeli derecelendirme sisteminden üç kademeli sisteme geçiştir. Bu değişiklikle G4 tanımı kaldırılmış ve evre III G2/G3 (yüksek dereceli tümörler) olarak belirlenmiştir (135). Bu düzenleme, yumuşak doku sarkomlarının derecelendirilmesi için kullanılan Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) sistemine dayanmaktadır. Böylece kemik ve yumuşak doku sarkomlarının evreleme yöntemleri arasında daha fazla tutarlılık sağlanmıştır.

Yumuşak doku tümörlerinde, tümörün en büyük boyutunu belirleyebilmesi nedeniyle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önemli bir rol oynar. MRG'nin kontrendike olduğu veya mevcut olmadığı durumlarda, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) lokal görüntüleme için kullanılabilir. Kontrastlı veya kontrastsız göğüs BT, yumuşak doku tümörlerinde akciğer metastazlarını değerlendirmek için standart bir yöntemdir. Ancak, ekstremitelerde yumuşak doku sarkomlarında rutin abdomen/pelvis BT taramalarının gerekliliği konusunda çelişkili bulgular mevcuttur. Bazı çalışmalar, %16 metastaz insidansına dayanarak bu taramaların gerekli olduğunu öne sürerken (137), diğer retrospektif incelemeler, bu oranın yalnızca %2.9 olduğunu ve metastaz gelişmeden önce genellikle akciğer tutulumu görüldüğünü belirlemiştir (138).

Biyopsi, yumuşak doku sarkomlarının tanı, evreleme ve tedavisinde kritik bir rol oynar. Alt tip ve histolojik derece, metastatik risk ve sağkalımı belirleyen önemli faktörlerdir (139). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması, yumuşak doku sarkomlarının alt tiplerini belirlemek için kullanılırken, AJCC, FNCLCC sistemine dayalı bir derecelendirme önermektedir. Yumuşak doku sarkomlarının lenf nodu tutulum oranı %2.6 ile %5.9 arasında değişmektedir (140). Lenfatik yayılımın düşük olması nedeniyle, AJCC sekizinci baskısında, klinik ya da görüntüleme ile değerlendirilen lenf nodlarının negatif olması durumunda, mikroskopik değerlendirme yapılmassa bile "cN0" olarak kabul edilmesine karar verilmiştir (135).

AJCC evreleme sisteminin yumuşak doku sarkomları için daha fazla kabul görmesinin temel nedenlerinden biri, bu tümörlerin yalnızca ortopedik cerrahlar tarafından değil, cerrahi onkologlar ve kulak burun boğaz uzmanları gibi farklı disiplinlerden doktorlar tarafından da tedavi edilmesidir. AJCC sistemi, bu multidisipliner yapıya uyum sağlayarak, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kanıta dayalı tedavi kılavuzlarıyla entegre bir yapı sunmaktadır (68).

Sekizinci baskıda yapılan bir diğer önemli değişiklik, tümör boyut kategorilerinin ikiden (>5 cm veya ≤ 5 cm) dörde (<5 cm, 5-10 cm, 10-15 cm, >15 cm) çıkarılmasıdır (135). Bu değişiklik, tümör boyutuna dayalı prognozun daha iyi belirlenmesine yönelik çalışmaların sonuçlarına dayanmaktadır. 1091 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, tümör boyutları arasındaki farklılıkların sağkalım oranlarını belirgin şekilde etkilediği görülmüştür. Maki ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışma, dört tümör boyutu grubunun tamamında lokal ve genel nüksüz sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı farklar olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, AJCC'nin sekizinci baskısında T3 ve T4 kategorileri (10-15 cm ve >15 cm) evre IIIB olarak gruplandırılmıştır (141). AJCC 8. Baskı Kemik ve Yumuşak Doku Tümörlerinin TNM Sınıflandırması **EK 1, EK 2 ve EK 3**'te gösterilmiştir.

2.1.17. Tedavi

Genel Prensipler

Kuzey Amerika ve Avrupa'da Ewing sarkomunun tedavisi, indüksiyon kemoterapisi, ardından cerrahi ve/veya radyoterapi ve sonrasında adjuvan kemoterapiden oluşur. Metastatik hastalar için, özellikle akciğer metastazı olanlarda, tüm akciğer ışınlanması ("WLI") dahil olmak üzere metastatik odaklara lokal tedavi uygulanır (7).

Kemoterapi

Ewing sarkomunda kemoterapi, lokalize hastalıkta sağkalım oranlarını önemli ölçüde artırmış, ancak metastatik hastalığı olan hastalarda etkisi sınırlı kalmıştır (133).

Ewing sarkomu için kemoterapi 1960'larda tek ajanlı siklofosfamid, daktinomisin, doksorubisin, vinkristin ve karmustin ile başlamış, ardından vinkristin-aktinomisin-siklofosfamid (VAC) veya VAC ve doksorubisin kullanan tek kollu çok ajanlı adjuvan kemoterapi rejimleriyle devam etmiştir (142). İlk Kuzey Amerika randomize çalışması (IESS-I; 1973-78), VAC ve doksorubisin'in, VAC ve akciğer ışınlamasından daha iyi olduğunu göstermiştir; bu da lokalize, pelvik primer tümörü olmayan hastalar için tek başına VAC'den daha iyi sonuçlanmıştır (143). İkinci IESS çalışmasında (IESS-II, 1978-82) tedavinin erken dönemlerinde daha yüksek dozlarda doksorubisin ile sağkalım IESS-1'e göre daha iyi sonuçlanmıştır (genel sağkalım %77'ye karşı %56) (144).

Daha sonraki Çocuk Kanser Grubu-Pediyatrik Onkoloji Grubu (CCG-POG) ortak çalışmasında (INT-0091, 1988-92), lokalize tümürlü hastalarda standart vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid (VDC) ve daktinomisin rejimi ile dönüşümlü olarak ifosfamid ve etoposid (IE) tedavisi, hem genel hem de olaysız yaşam hızını anlamlı şekilde iyileştirmiştir (sırasıyla, %69'a karşı %54, $p=0.005$ ve %72'ye karşı %61, $p=0.01$) (145). Ayrıca, lokal (metastatik değil) nükste belirgin bir azalma gözlenmiştir.

Sonraki Kuzey Amerika çalışmaları doz yoğunlaştırmasını incelemiştir. Doz yoğunluğu, dozları artırarak veya dozlar arasındaki aralığı azaltarak artırılabilir. İlk çalışma (INT-0154, 1995-98) kontrol olarak INT-0091'den VDC-IE rejimini kullanmıştır. Deneysel rejim, siklofosfamid ve ifosfamid dozlarını artırarak alkilleyici ajan doz yoğunluğunu arttırarak ve toplam dozları korumak için tedavi süresini 48 haftada 17 döngüden 30 haftada 11 döngüye düşürmüştür (146). Deneysel rejimin daha toksik, ancak daha etkili olmadığı gösterilmiştir. Bir Çocuk Onkoloji Grubu (COG) çalışması (AEWS0031, 2001-2005) ise lokalize hastalığı olan hastalar için her iki haftada bir VDC-IE tedavisini, her üç haftada bir VDC-IE tedavisi ile karşılaştırmıştır. Aralığın sıklaştırılması, toksisitede bir artış olmadan tüm ajanların doz yoğunluğunda

%25'lik bir artış sağlamıştır. İki haftada bir VDC-IE uygulanmasının sağkalımı artırdığı gösterilerek Kuzey Amerika'da standart tedavi haline gelmiştir (4 yılda olaysız sağkalım % 79'a karşı %70, $p = 0.023$) (147).

Birleşik Krallık Çocuk Kanseri Çalışma Grubu (UKCCSG) ve Alman-Hollanda-İsviçre Kooperatif Ewing Sarkom Çalışmaları (CESS) tarafından yapılan bağımsız tek grup çalışmaları yoluyla Avrupa kooperatif grupları arasında farklı bir yaklaşım gelişmiştir. CESS, radyolojik olarak 100 veya 200 ml (çalışmaya bağlı olarak) lokalize tümörleri olan hastaları standart risk olarak, daha büyük tümörleri veya metastazı olanları yüksek riskli olarak sınıflandırmıştır. Ayrıca, kötü bir prognostik faktör olarak ilk kemoterapiye zayıf histolojik yanıtı tanımlamışlardır. (148). Hem CESS hem de UKCCSG, dört ilacın aynı anda verildiği bir kemoterapi benimsemiştir ve bu kemoterapi VACA'dan (vinkristin-doksorubisin-siklofosamid-aktinomisin), VAIA'ya (siklofosamid yerine ifosfamidin ikame edilmesi), EVAIA'ya (etoposid eklenmesi) ve mevcut VIDE'ye (aktinomisin ihmal edilerek) evrilmiştir. EICESS-92, Ewing sarkomu olan standart riskli hastalar için VACA ve VAIA arasında bir fark bulamamış ve yüksek riskli lokalize veya metastatik tümörleri olan hastalarda VAIA'ya göre EVAIA için hafif bir avantaj (istatistiksel olarak önemsiz) bulmuştur (149).

Mevcut Euro-Ewing 99 çalışması, tüm hastalar için başlangıç kemoterapisi olarak VIDE'yi kullanmaktadır. Karmaşık bir şemada, VIDE'ye iyi histolojik yanıtları olan hastalar veya radyasyonla tedavi edilen küçük (<200 ml) tümörler için devam eden kemoterapi olarak VAC'ı (vinkristin-aktinomisin-siklofosamid) VAI ile karşılaştırmıştır. Kötü histolojik yanıtları olan veya radyasyonla tedavi edilen büyük tümörleri veya akciğer metastazı olan hastalar için VAI'yi busulfan-melfalan megaterapisi ile karşılaştırmıştır (150). İki tedavi grubu arasında sağkalım açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır fakat busulfan-melfalan kolundaki hastalarda daha şiddetli akut toksisteler görülmüştür (151).

Çoklu ajan kemoterapisi, Ewing sarkomunun kesin tedavisinin kritik bir bileşenidir. Kuzey Amerika'daki mevcut bakım standardı, iki haftada bir verilen ifosfamid ve etoposid ile dönüşümlü olarak vinkristin, adriamisin ve siklofosamidi (VDC/IE) içerir (152). Metastatik hastalığı olan hastalarda, INT-0091'de vinkristin,

aktinomisin, siklofosfamid ve adriamisin (VACA) ile IE'nin dönüşümlü uygulanması, hastalarda tek başına VACA'ya göre sonuçları iyileştirmemiştir (153). Benzer şekilde yoğunlaştırılmış doz VDC/IE'nin devamında yüksek doz melfalan, etoposid, tüm vücut ışınlanması (TBI) ve otolog kök hücre transplantasyonu (ASCT) ile sağkalımda herhangi bir iyileşme olmamıştır (154, 155). Bununla birlikte, VACA kadar etkili olduğundan ve tüm tedavi süresinde azalma ve kümülatif siklofosfamid dozunda azalma gibi başka faydaları olduğundan, iki haftada bir uygulanan VDC/IE, COG'nin temel tedavi yaklaşımı olmuştur.

Euro-Ewing 99 çalışmasının AEWS0331 alt grubunda, yalnızca pulmoner veya plevral metastazı olan hastalar için VIDE rejimi (vinkristin, ifosfamid, doksorubisin, etoposid) ile VAI (vinkristin, aktinomisin, ifosfamid) ve tüm akciğer radyoterapisi; busulfan-melfalan ve kök hücre infüzyonu ile karşılaştırılmıştır. Üç yıllık EFS ve OS oranları sırasıyla %53 ve %68 bulunmuş, ancak tedavi grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, busulfan-melfalan grubunda ciddi toksisite daha fazla görülmüştür (156).

Avrupa'da, indüksiyon kemoterapisi olarak VIDE yaygın şekilde kullanılmaktadır. Euro-Ewing 2012 Faz 3 çalışmasında, VIDE ve VDC/IE rejimleri karşılaştırılmış ve 640 hastanın dahil edildiği çalışmada Kuzey Amerika rejimi (VDC/IE) hem daha az toksik bulunmuş hem de olaysız yaşam hızının daha yüksek olduğu belirlenmiştir (%67'ye karşı %61) (157). Analiz VDC/IE kolunda EFS ve OS'de daha iyi sonuçlar gösterilmesinin ardından Mayıs 2019'da kapatılmıştır, VDC/IE rejiminin üstünlüğü ve tüm dünyada indüksiyon rejimi olarak yaygınlaştırılmasının önemi vurgulanmıştır (158).

COG tarafından AEWS1031 Faz 3 çalışmasında, lokalize ES'li hastalarda standart tedavi olan VDC-IE'ye vinkristin, topotekan, siklofosfamid (VTC) eklenerek standart tedaviyle karşılaştırılmış ve iki grup arasında sağkalım sonuçlarında anlamlı fark görülmemiştir. Beş yıllık EFS ve OS tüm grupta sırasıyla %78 ve %87 bulunmuştur ve lokalize ES'li hastalarda literatürdeki en iyi sonuç olarak gösterilmiştir (159).

Cerrahi-Lokal kontrol

Primer tümörün lokal kontrolü genellikle indüksiyon kemoterapisi sonrasında ertelenirken, tanıyı doğrulamak amacıyla biyopsi yapılır. Bu strateji, negatif cerrahi sınırlarla tam rezeksiyon oranını artırarak adjuvan radyoterapi ihtiyacını azaltmaktadır (160). Cerrahi rezeksiyon, lezyonun tamamını, biyopsi hattını ve mümkünse normal doku ile kemikten oluşan bir güvenlik sınırını içermelidir. Cerrahinin avantajları arasında histolojik yanıt hakkında prognostik bilgi sağlanması, radyoterapinin geç etkilerinin önlenmesi ve belirli tümör lokalizasyonlarında daha iyi lokal kontrol sağlanması yer almaktadır (161).

Fonksiyonel sonuçları kabul edilebilir tam rezeksiyonun mümkün olduğu durumlarda cerrahi tercih edilir. Makroskopik rezidüel tümör bırakan R2 rezeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Ancak, omurilik basısı gibi acil cerrahi müdahale gerektiren durumlarda bu tür işlemler gerekli olabilir (162).

Lokalize Ewing sarkomu olan 1058 hastayı kapsayan Kooperatif Ewing Sarkom Çalışmaları CESS 81, CESS 86'da ve Avrupa Gruplararası Ewing Sarkom Çalışması EICES 92'de farklı lokal tedavi yaklaşımlarının etkisi değerlendirilmiştir (162). Cerrahi uygulanabilen hastalarda bu yöntem tercih edilirken, kötü histolojik yanıt veren veya yetersiz cerrahi sınırlarla yapılan rezeksiyonlarda radyoterapi eklenmiştir. Yakın cerrahi sınır riski taşıyan hastalara ameliyat öncesi radyoterapi uygulanmıştır. Cerrahi sonrası radyoterapi alan ve almayan hastalarda lokal başarısızlık oranları benzerdir (%7,5), ameliyat öncesi radyoterapi uygulanan hastalarda ise bu oran biraz daha düşüktür (%5,3). Ancak, yalnızca definitif radyoterapi alan hastalarda lokal başarısızlık oranı çok daha yüksektir (%26,3, $p = 0.001$). Özellikle yetersiz cerrahi sınırlarla yapılan rezeksiyonlar ve kötü histolojik yanıt veren hastalarda, cerrahi sonrası radyoterapi lokal kontrolü artırmıştır (162). Benzer sonuçlar Euro-Ewing 99-R1, İtalya, Fransa, İskandinavya, CESS ve EICES 92 çalışmalarında da görülmüştür (163-167). Ayrıca, mümkün olduğunda metastatik bölgelerin de lokal tedavisi standart bir yaklaşım olarak benimsenmektedir (168).

Metastatik Hastalık

Metastatik Ewing sarkomunun tedavisinde, lokalize hastalıkta görülen ilerlemeler sağlanamamıştır. INT-0091 çalışması vinkristin, doksorubisin ve siklofosfamide, ifosfamid ve etoposid eklenmesinin metastatik hastalar için sonuçları iyileştirmediğini göstermiştir (145). Aynı protokolda doz artışları da fayda sağlamamış, ancak toksisiteyi ve sekonder malignite insidansını artırmıştır (155).

Tanı anında akciğer dışı metastazları olan hastaların sağkalım oranı düşüktür. Bu nedenle, miyeloablative yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli gibi megaterapi yaklaşımları araştırılmıştır. Tanı anında kemik veya kemik iliği metastazları olan 36 hastanın alındığı prospektif CCG çalışmasında, yüksek doz melfalan, etoposid ve tüm vücut ışınlamasının, standart kemoterapiye kıyasla sağkalımı iyileştirmediği görülmüştür (2 yıllık EFS, %20) (154). Kemik veya kemik iliği metastazı olan 45 hastanın alındığı prospektif Fransız çalışması benzer şekilde %18 EFS bildirmiştir (169). EICESS çalışmasında, megaterapi uygulanan 17 hastadan yalnızca biri olaysız sağkalım elde etmiştir (170). Yüksek doz melfalan ve etoposidli iki ardışık (tandem) nakil kullanılan bir başka çalışmada ise sağkalım oranları anlamlı bir iyileşme göstermemiştir (171).

Euro-Ewing 99 çalışması, ESFT hastalarında megaterapinin etkinliğini değerlendiren ilk randomize çalışmadır. İlk VIDE kemoterapisine zayıf yanıt veren veya tanı anında akciğer metastazı bulunan hastalar, ek kemoterapi (vinkristin, daktinomisin ve ifosfamid) veya olog kök hücre destekli busulfan-melfalan megaterapisine yönlendirilmiştir. Tedavi grupları arasında sağkalım sonuçlarında anlamlı bir fark görülmemekle birlikte busulfan-melfalan kolundaki hastaların daha fazlasında daha şiddetli akut toksisiteler gözlenmiştir (151). Kuzey Amerika'da standart tedavi VDC-IE olarak sürmekte olup, metastatik hastalıkta başarı oranları halen düşüktür. COG'un vinblastin ve selekoksib içeren anti-anjiyojenik tedavi ve standart kemoterapi kombinasyonu üzerine çalışmasında tüm grupta iki yıllık EFS %35 bulunmuş, izole pulmoner metastazlı hastalarda daha iyi sonuçlar elde edilse de ışınlanmış alanlarda aşırı toksisite kaydedildiğinden bu protokolün yararlılığını sınırlamıştır (172). Metastatik hastalar için yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç olduğu açıktır.

Radyoterapi

Lokal kontrol için cerrahi rezeksiyon ve radyoterapi (RT) standart tedavi seçenekleridir. Tercih edilen yöntem; tümörün konumu, rezektabilite kolaylığı ve tedaviyle ilişkili olası morbidite gibi faktörlere bağlıdır. Retrospektif veriler, uygun hastalarda cerrahinin definitif RT'ye göre daha iyi sonuçlar sağladığını göstermektedir (13). COG çalışmaları (INT0091, INT0154, AEWS0031) analizine göre, cerrahiyle tedavi edilen hastalar genellikle ekstremitte tümörleri ve daha genç yaş gibi olumlu özelliklere sahiptir. Eski teknikler nedeniyle, geçmişte definitif radyoterapi daha sık uygulanmıştır (173). Definitif radyoterapi ile tedavi edilen hastalarda olaysız sağkalım (EFS) cerrahiye kıyasla daha düşük bulunmuş (HR 1.7, $p = 0.004$), ancak cerrahi ve radyoterapi eğilim skorları ayarlandığında bu fark anlamlı olmamıştır (173). Lokal başarısızlık oranlarında farklılıklar görülse de meta-analizler genel sağkalım (OS) açısından cerrahi ve radyoterapi arasında belirgin bir fark saptamamıştır (174). Lokal kontrol sonuçları tümörün konumu, cerrahi sınır durumu ve diğer prognostik faktörlere bağlıdır. INT0091, INT0154 ve AEWS0031 çalışmalarında, ekstremitte ve pelvis tümörlerinde cerrahi uygulanan hastalarda lokal kontrol belirgin şekilde daha iyiydi (lokal başarısızlık oranları sırasıyla %3.7 ve %3.9'a karşı %14.8 ve %22.4). Ancak vertebra, aksiyel ve iskelet dışı tümörlerde cerrahi sonrası lokal kontrol açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir (161).

Ewing sarkomunda, metastatik bölgelerin lokal kontrolü genel hastalık yönetimi için kritik öneme sahiptir. Metastatik ve primer tümör bölgelerine yönelik lokal tedavinin, yalnızca primer tümör veya metastazların tedavi edilmesine ya da hiç lokal tedavi uygulanmamasına kıyasla daha yüksek üç yıllık EFS sağladığı bildirilmiştir (sırasıyla %39, %17 ve %14; $p < 0.011$) (168). Bu nedenle, mümkün olduğunda cerrahi veya RT ile lokal konsolidasyon, COG çalışmaları kapsamında standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

Cerrahi sonrası adjuvan RT, cerrahi sınırdaki tümör veya pozitif cerrahi sınırlar bulunan hastalarda lokal kontrolü artırmaktadır. AEWS1031'e göre, R0 rezeksiyonu (negatif cerrahi sınırlar ve canlı tümör kalmaması) durumunda RT önerilmezken, R1 rezeksiyonunda (mikroskopik rezidüel tümörler) RT endikedir. St. Jude çalışması,

negatif cerrahi sınırların önemini vurgulamış, beş yıllık lokal başarısızlık oranları negatif sınırlarla %5, pozitif sınırlarla %17 olarak bulunmuştur (175).

2.1.18. Tedavi Komplikasyonları

Ewing sarkomlu hastalarda patolojik kırıklar görülebilir (%14) ve genellikle kemik yıkımının bir sonucudur. Büyük tümörlerde (≥ 200 ml veya ≥ 8 cm) ve ağırlık taşıyan kemiklerde kırık riski artar. En sık femur ve tibiada görülür ve oranı %20-%33 arasında değişir (176). Radyoterapi sırasında kemik hacminin yarısının 50 Gy'yi aşmaması önerilir. Ancak, patolojik kırıkların sağkalım üzerinde olumsuz bir etkisi yoktur (177).

Vertebral Ewing sarkomu, hastaların %6'sında teşhis edilir ve kompresyon kırıklarına yol açabilir. Uzun süreli nörolojik sekelleri önlemek için genellikle acil dekompresyon gerekir. Hafif semptomları olan hastalarda sistemik tedavi ve steroidler uygulanabilir. Erken dekompresyon, tedavi sonucunu olumlu etkileyebilir (47, 178).

Tüm uzuvun ışınlandığı hastalarda fibrotik değişiklikler lenfatik drenajı bozarak geri dönüşümsüz ödeme neden olabilir (%20) (179). Radyoterapinin akut toksisiteleri ışınlanan bölgeye bağlı olarak dermatit, sistit, mukozit, bulantı, kusma ve ishal gibi semptomlarla ortaya çıkar. Bunlar genellikle geçicidir. Geç toksisiteler ise uzun süreli hayatta kalanlar için daha büyük bir sorun teşkil eder (55).

Kemoterapi ve radyoterapi sekonder malignitelere yol açabilir. Radyoterapi kaynaklı osteosarkomlar ve diğer solid tümörler bildirilmiştir. 30 yıllık kümülatif sekonder malignite insidansı %20.5 olup, bunların %63'ü solid tümörlerdir (180). Retrospektif bir analizde sekonder malignite riski radyasyon dozu ile artar; <48 Gy'de hiç vaka bildirilmezken, >60 Gy'de 130 vaka saptanmıştır (181).

Fibrozis, cerrahi sonrası radyoterapi alan hastalarda daha yaygın olup, vakaların %90'ında görülür. Uzuv hareket kısıtlılığı %20-%40 oranında gözlenmiştir. Radyoterapi planlaması ve doz kısıtlamaları bu komplikasyonları en aza indirmede önemlidir. Preoperatif radyoterapi, postoperatif tedaviye kıyasla yara iyileşmesini daha fazla geciktirir (%35'e karşı %17) (182).

Büyüme plakları radyasyona duyarlıdır; 10 Gy büyüme geriliğine, >20 Gy ise büyümenin tamamen durmasına yol açabilir. Bu durum, ışınlanmış ve ışınlanmamış uzuvlar arasında uzunluk farkına neden olabilir. 15 yaş altındaki hastalar uzuv kısalığı açısından daha yüksek risk altındayken, büyüme plağı kapanmış hastalarda bu risk düşüktür. Ekstremitte atrofi hastaların %80'inde görülmüştür (55, 179).

2.1.19. Refrakter ve Relaps Hastalığa Yaklaşım

Refrakter veya tekrarlayan Ewing sarkomunun prognozu kötüdür. Lokalize nüksü olan hastalarda uzun süreli sağkalım oranı %22-24 arasında değişirken, uzak nüksü olan hastalarda bu oran daha da düşüktür.

Nükslerin yaklaşık %70'i tanıdan sonraki ilk iki yıl içinde görülür. Çoğunlukla uzak yayılım meydana gelse de, hastaların %10-15'inde izole lokal nüks veya tek bir metastatik bölge görülebilir (183). Bu hastalarda ek lokal tedavi düşünülebilir. Ewing sarkomu üzerine yapılan retrospektif bir inceleme, tekrar rezeksiyon yapılabilen lokal nüks hastalarında beş yıllık sağkalım oranını %30, rezeksiyon yapılamayanlarda ise %9 olarak bulmuştur (184). Tanıdan sonraki iki yıl içinde nüks eden hastaların beş yıllık sağkalımı %10'dan daha düşüktür. Nükste olumlu prognostik faktörler arasında lokal nüks, genç yaş, izole pulmoner nüks ve düşük LDH düzeyleri yer alır. Ayrıca, yapılandırılmış bir takip görüntüleme protokolü, tekrarlayan hastalarda daha uzun genel sağkalım sağlayabilir (47).

Standart bir tedavi yöntemi bu hasta grubunda henüz belirlenmemiştir. Ancak çeşitli ajan kombinasyonları, retrospektif ve faz II çalışmaları umut verici sonuçlar göstermiştir. Bunlar arasında topotekan- siklofosamid (185), temozolomid- irinotekan (186), gemsitabin- dosetaksel (187) ve yüksek doz ifosfamid (188) yer almaktadır. Tekrarlayan Ewing sarkomu için yapılan ilk Euro-Ewing Konsorsiyumu (EEC) çalışması olan rEEcur, etkinlik ve toksisiteyi değerlendirerek en uygun tedaviyi belirlemeyi amaçlayan çok kollu bir faz II/III çalışmasıdır. Çalışmada dört farklı kemoterapi rejimi karşılaştırılmış ve yüksek doz ifosfamid en etkili seçenek olarak öne çıkmıştır. Ancak erken nükslerde kemoterapiye alınan ilk yanıt, genellikle uzun süreli sağkalıma dönüşmemektedir (189, 190); bu durum, yeni konsolidasyon stratejilerine duyulan ihtiyacı göstermektedir.

İkinci basamak tedaviye yanıt veren hastalar için yüksek doz kemoterapinin rolünü netleştirmek amacıyla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Mevcut retrospektif ve tek kollu çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Ayrıca, hedefe yönelik tedavilerin, etkinliği kanıtlanmış kemoterapi rejimleriyle birleştirilmesi gerekmektedir, çünkü bu tedavilerin tek başına tekrarlayan Ewing sarkomunu kontrol altına alması olası değildir (125).

2.1.20. Proton Tedavisi

Proton tedavisi, Bragg zirvesi sayesinde enerjisini hedef bölgede yoğunlaştırarak çevre dokulara verilen zararı en aza indirir (191). Bu özellik, merkezi sinir sistemi tümörleri, çeşitli sarkomatöz tümörler, çocukluk çağı kanserleri ve baş-boyun tümörleri gibi hassas anatomik bölgelerde yer alan tümörlerin tedavisinde büyük avantaj sağlar (192). Yapılan dozimetrik çalışmalar, proton tedavisinin foton bazlı radyoterapiye kıyasla normal dokuların korunmasını iyileştirdiğini ve radyasyon kaynaklı sekonder malignite riskini azalttığını göstermektedir (193). Özellikle Ewing sarkomu (ES) gibi radyasyona duyarlı tümörlerde, cerrahi rezeksiyonun mümkün olmadığı durumlarda proton tedavisi umut verici sonuçlar sunmaktadır (194). Yapılan bir çalışmada, tümörü zorlu anatomik bölgelerde yer alan 30 pediatrik ES hastasında pasif dağılımlı proton tedavisinin medyan 54 Gy dozunda uygulanmasıyla, üç yıllık lokal kontrol oranının %86 olduğu tespit edilmiştir. Yan etkiler arasında cilt toksisiteleri ve yüksek dereceli yorgunluk bildirilmiş, ancak sekonder malignitelerin çoğunluğunun akut miyeloid lösemi ve miyelodisplastik sendrom olduğu belirlenmiştir (195).

Çift saçılmalı (DS-PT) veya kalem ışını taramalı proton tedavisi (PBS-PT) teknikleri, radyasyona maruz kalan normal doku miktarını azaltarak uzun vadeli toksisite riskini düşürmektedir (196). Baş-boyun malignitesi olan 69 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, 10 hasta baş-boyun ES'si tanısıyla tedavi edilmiş ve hastalara ortalama 55.8 Gy dozunda proton radyoterapisi uygulanmıştır. Bir yıllık lokal nüksüz sağkalım oranı %86, bölgesel nüksüz sağkalım oranı %100, uzak nüksüz sağkalım oranı %86 olarak saptanmıştır. Ewing sarkomunda bir yıllık genel yaşam hızı %83'tür (197). Tedavi gören hastalarda 3. dereceden yüksek toksisite gözlemlenmemiştir. Kafatası ve kafa tabanı ES'si olan 25 hastanın incelendiği başka bir çalışmada, ortalama

hasta yaşı 5.9 olup, hastalar proton bazlı radyoterapi ile tedavi edilmiştir. Dört yıllık lokal kontrol oranı %96, hastalısız yaşam hızı %86 ve genel yaşam hızı %92 olarak saptanmıştır. Yan etkiler arasında nöroendokrin defisitler ve intrakraniyal vaskülopati gözlemlense de, sekonder malignite gelişimi bildirilmemiştir. Bu çalışmalar, proton tedavisinin özellikle kritik anatomik bölgelerde yer alan sarkom hastalarında lokal kontrolü sağlarken uzun vadeli yan etkileri en aza indiren güvenli ve etkili bir yöntem olduğunu göstermektedir (196).

2.1.21. Yeni Potansiyel Tedaviler

Ewing sarkomlu hastalar için standart tedavi; cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içeren multimodal yaklaşıma dayanmaktadır. Bu yöntem, lokalize ES hastalarında beş yıllık sağkalım oranını %70-80'lere yükseltmiştir. Ancak, metastatik veya tekrarlayan tümörü olan hastalarda bu oran %20'nin altına düşmektedir. Klinik çalışmalar, mevcut multimodal tedaviyle sağkalımın bir plato fazına ulaştığını, ancak daha fazla iyileşme sağlamadığını göstermektedir. Bu nedenle, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapiler yeni ve etkili tedavi seçenekleri olarak öne çıkmaktadır (15).

Hedefe Yönelik Tedaviler

Ewing sarkomunda hedefe yönelik tedaviler, özellikle tümör mikroçevresini hedef alan yaklaşımlar üzerinde yoğunlaşmaktadır (125). EWS-FLI1 füzyon proteini, hastalığın gelişiminde kritik bir rol oynasa da ilaç geliştirme açısından zayıf bir hedeftir. Bunun yerine, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sinyal yolunun inhibisyonu önemli bir araştırma alanıdır. IGF1R'nin aktivasyonu, tümör büyümesi ve metastazla ilişkili sinyal yollarını tetikler (198). IGF1R'yi hedef alan monoklonal antikolar ve küçük molekül inhibitörleri, klinik öncesi ve klinik çalışmalarda apoptozu arttırmaları ve migrasyon, invazyon ve metastazları önemli ölçüde azaltmaları nedeniyle umut vadetmektedir (199). Örneğin, R1507 (200) ve MK-0646 (201), tümör büyümesini baskılarken; IMC-A12 ve mTOR inhibitörü temsirolimus kombinasyonu 17 ES'li hastanın beşinde etkili olmuştur (202). Ancak, bazı çalışmalar IGF1R hedeflemesinin sınırlı fayda sağladığını göstermektedir (203-206).

Diğer bir hedef, epitelyal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)'dür. EGFR'nin inhibisyonu, hücre proliferasyonunu baskılayabilir (207) ve anti-EGFR antikoları, doğal öldürücü hücrelerin tümör hücrelerine karşı etkisini artırabilir (208).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörleri de tümör büyümesiyle ilişkilidir. VEGF seviyeleri, Ewing sarkomu hastalarında artmış olup, neoadjuvan kemoterapi sonrası düşüş göstermektedir (209). VEGF'yi hedefleyen siRNA ve VEGFR-2 inhibitörleri tümör büyümesini ve vaskülarizasyonunu baskılamaktadır (210). Bevacizumab gibi anti-VEGF monoklonal antikoları ve multikinaz inhibitörleri bu alanda test edilmektedir (125).

RNA helikaz A (RHA) ve EWS-FLI1 arasındaki etkileşim, tümör oluşumunda rol oynayan önemli mekanizmalardan biridir (211). Bu etkileşimi bozan küçük molekül YK-4-279, tümör hücrelerinde apoptozu indüklemekte ve ksenograft modellerinde büyümeyi baskılamaktadır (19).

Poli (ADP-riboz) polimeraz 1 (PARP1) enzimi, DNA onarımında rol oynar ve EWS-FLI1 ile etkileşime girer. Ewing sarkomunda PARP inhibisyonu bu etkileşimi ve DNA onarımını bozar. PARP inhibitörleri DNA hasarını artırarak tümör hücrelerinin ölümüne sebep olur. Olaparib, temozolomid ile kombine edildiğinde, Ewing sarkomu hücrelerine karşı güçlü bir etki göstermiştir (212). Ayrıca, PARP ve nikotinamid fosforibosiltransferaz (NAMPT) inhibitörlerinin kombinasyonu da etkili bir tedavi seçeneği olarak gösterilmiştir (213).

Zoledronik asit, osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemikteki Ewing tümörlerine karşı etki gösterir. Özellikle ifosfamid ile kombinasyonu ile ekstraosseöz tümör bileşenleri üzerinde de etki elde edilir (214).

mTOR yolu da hedefe yönelik tedavilerde önemli bir mekanizmadır. mTOR inhibitörleri, hücre döngüsünü G1'den S'ye geçiş fazında durdurarak tümör büyümesini baskılayabilir (215). Rapamisin ve anti-IGF-1R antikolarının kombinasyonu gibi yaklaşımlar klinik çalışmalarda değerlendirilmektedir (133).

Son olarak, fenretinid gibi retinoik asit türevlerinin, apoptotik hücre ölümünü tetikleyerek Ewing sarkomu hücrelerini yok edebileceği ve fare modellerinde tümör büyümesini azaltabileceği gösterilmiştir (216).

Ewing sarkomu için hedefe yönelik tedaviler hızla gelişmekte olup, özellikle tümör mikroçevresi, sinyal yolları ve DNA onarım mekanizmalarına yönelik stratejiler umut vadetmektedir. Klinik çalışmalar, bu tedavi yaklaşımlarının etkinliğini daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

İmmünoterapi

T hücre bazlı immünoterapilerde, genetik olarak tasarlanan CAR T hücreleri, ES dahil sarkom hücrelerine karşı güçlü sitotoksik yanıtlar oluşturur. IGF1R ve ROR1 CAR T hücreleri, bu tedavi stratejileri arasında yer alır (217). EWS-FLI1, ES için önemli bir bağışıklık hedefi olsa da, bu füzyon proteininden türetilen peptitler yeterli CD8 T hücresi yanıtı oluşturmaz. Alternatif olarak, ES'de yüksek eksprese edilen LIPI, XAGE1 ve NY-ESO-1 gibi kanser/testis antijenleri, immünoterapide umut vadeden hedeflerdir. LIPI'den türetilen peptitler, HLA-A2 pozitif ES hücrelerini in vitro olarak yok edebilmiştir (218). Benzer şekilde, NY-ESO-1 ve MAGE antijenlerine karşı sitotoksik T hücre yanıtları bildirilmiştir (219). Ayrıca, STEAP1 ve PAX3 gibi proteinler de ES için potansiyel immünoterapi hedefleri arasındadır (220, 221).

NK hücreleri, tümör hücrelerini antijen sunumundan bağımsız olarak öldürme kapasitesine sahiptir. ES hücreleri, NK hücre reseptörleri NKG2D ve DNAM-1'e duyarlıdır (222). Bununla birlikte, kemoterapiye dirençli ES hücreleri, inaktif NK hücrelerine daha az duyarlıdır. Interlökin-15 ile NK hücre aktivasyonu sağlanabilirken, histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri de NKG2D-ligand ekspresyonunu artırarak ES'de immünoterapiyi güçlendirebilir (223).

Monoklonal antikolar

CD99 (MIC2), Ewing sarkomunda tümör hücre proliferasyonunu destekleyen bir transmembran glikoproteinidir (224). Anti-CD99 antikoru, kaspazdan bağımsız apoptozu tetikleyerek malign potansiyeli azaltır (225).

CD99 ve integrinler, ES hücresinin hücelere bağlanmasında rol oynar. CD99, FAK defosforilasyonu ve NOTCH, NF- κ B, MAPK yollarını düzenleyerek tümörün büyümesini ve farklılaşmasını etkiler. Monoklonal antikorlar, CD99'u hedef alarak mikropinositoz yoluyla kanser hücresinin öldürülmesini sağlar ve geleneksel tedavilere dirençli tümörler için umut vadeder (54).

Kanser aşılıarı

Onkolitik virüsler (OV), normal dokulara zarar vermeden tümör hücrelerini hedef alabilir. Klinik çalışmalar, OV'nin güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir. Veziküler stomatit virüsü, ES'li farelerde tümör yükünü azaltmış ve dirençli ES hücrelerini yok etmiştir (226).

Dendritik hücreler (DC), güçlü antijen sunucu hücrelerdir ve CD8 T hücrelerini aktive eder. EWS-FLI1 ile uyarılan DC'ler, ES'ye karşı spesifik sitotoksik T hücre yanıtı oluşturmuştur (227). Standart ES tedavisi sonrası otolog lenfositler, DC aşılıarı ve IL7 kombinasyonu, standart tedaviye kıyasla sağkalımı artırıp nüks oranını düşürmüştür (228).

Gen tedavisi

Ewing sarkomunda son yıllarda sağkalım oranları artsa da, hastaların dörtte birine uzak metastaz teşhisi konmakta ve bu durumda beş yıllık yaşam süresi %15-30'a düşmektedir (5). Nüks sık görüldüğünden, cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gibi çoklu tedavi yaklaşımlarının yanında, daha etkili ve hedefe yönelik yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır. Gen terapisi, bu doğrultuda umut vadeden yaklaşımlardan biridir.

Virüsler, genetik bilgiyi hedef hücelere iletme kapasiteleri nedeniyle gen terapisi için önemli vektörlerdir. Retrovirüsler, adenovirüsler ve adeno-ilişkili virüsler en yaygın kullanılan vektörler arasında yer almaktadır (229). Ancak, viral sistemlerin bazı dezavantajları nedeniyle, viral olmayan dağıtım sistemleri de alternatif olarak geliştirilmektedir. Lipit bazlı taşıyıcılar ve nanopartiküller, genetik materyalin doğrudan hedef hücelere aktarılmasını sağlamaktadır. Örneğin, TNF'ye bağlı apoptozis indükleyen ligand geninin lipofosforamid bazlı bir sistemle iletilmesi, tümör

büyümesini baskılayan bir etki göstermiştir (230). Benzer şekilde, osteoklastları inhibe eden osteoprotegerin proteini, viral olmayan sistemler aracılığıyla ES hücrelerine taşınarak kemik yıkımının önlenmesini sağlamıştır (231).

Virüs benzeri parçacıklar da gen tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar, biyolojik virüslerin yapısını taklit eden protein kompleksleridir ve DNA'yı hedef hücre sitoplazmasına salarak genetik düzenlemeyi mümkün kılmaktadır. Bu amaçla, replikasyon kusurlu adenovirüsler yaygın olarak tercih edilmektedir (229).

Ewing sarkomu için gen terapisi ajanları üç ana gruba ayrılmaktadır: DNA'yı hücrelere aktaran sistemler, RNA interferans yoluyla gen ekspresyonunu baskılayan ilaçlar ve doğrudan gen düzenlemeye yönelik ajanlar. CRISPR gibi gen düzenleme teknolojileri, Ewing sarkomu tedavisinde umut vadetmektedir (232, 233). Ancak, hedef dışı etkiler ve düşük düzenleme verimliliği gibi bazı sorunlar henüz tam olarak çözülmemiştir (234). Gelecekte geliştirilecek gen terapisi ilaçları, düşük toksisite ve yüksek özgüllük sağlayacak şekilde tasarlanmalı ve etkili bir dağıtım sistemi ile desteklenmelidir (229).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın İçeriği ve Yöntemler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'nda 01.01.2000-31.12.2022 yılları arasında tanı alan, tedavisi ve izlemi yapılan Ewing sarkomlu hastaların dosyaları geriye dönük incelendi, klinik özellikleri ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki yaşları, cinsiyeti, tanıya kadar geçen yakınma süreleri, belirti ve bulguları, primer tümör yerleşim yerleri, ameliyat özellikleri, histopatolojik tanıları, evreleri, uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları, yaşam verileri veri tabanına girildi. Evrelemede AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8. Baskı TNM sistemi kullanıldı (68). Uygulanan kemoterapi protokolleri, radyoterapi ve cerrahi işlemler kaydedildi.

Tanısı merkezimizde patolojik değerlendirme sonrası değişen üç hasta, tedavisinin devamı için başka merkeze giden altı hasta, tedavi sürecine düzenli devam etmeyen iki hasta, dış merkezde kemoterapi alarak merkezimize başvuran yedi hasta, relaps hastalık sonrası hastanemize başvuran dört hasta, 18 yaş üzeri olması nedeniyle Medikal Onkoloji'ye yönlendirilen bir hasta, 2000 yılı öncesi tanı aldığı saptanan bir hasta ve arşivde dosyası bulunamayan bir hasta olmak üzere, toplamda 25 hasta çalışmada analiz dışı bırakıldı. 175 hastanın verileri analiz edildi.

Tedavi cevabı için RECIST ("Response Evaluation Criteria In Solid Tumors") 1.1 versiyonu kullanıldı (235); tümörün ve patolojik lenf nodlarının tamamen kaybolması tam cevap; tümör hacminde en az %30 azalma ve yeni lezyon gelişmemesi parsiyel cevap; tümör hacminde ilerleyici hastalık kadar büyüme olmaması veya tümör hacminde parsiyel yanıtın olmaması stabil hastalık; tümör hacminde %20'den fazla artış olması, hedef lezyon dışı lezyonlarda büyüme ve yeni lezyonların gelişmesi ilerleyici hastalık olarak kabul edildi.

Uygulanan kemoterapi protokolleri farklı yıllara göre, "sisplatin, adriamisin, siklofosamid, vinkristin" (CDCV); "sisplatin, ifosfamid, adriamisin, vinkristin" (PIAV); "vinkristin, ifosfamid, doksorubisin, etoposid" (Euro-Ewing 99) (57, 126, 236) olarak belirlendi. Farklı tedavi protokollerine göre yaşam analizleri yapıldı.

Tüm veriler bilgisayar ortamına kaydedildikten sonra istatistiksel değerlendirme IBM SPSS, Statistical Package for Social Sciences, (SPSS Inc. Chicago IL) v23 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı değerler olarak kategorik verilerde frekans ve %, sürekli verilerde aritmetik ortalama±standart sapma değerleri verildi. Çeşitli değişkenlerin farklı gruplar arasındaki dağılımlarının karşılaştırmaları X^2 testi ile yapıldı. Yaşam analizlerinde Kaplan-Meier yöntemi, farklı gruplarda yaşam hızları karşılaştırmaları için log rank testi kullanıldı (237, 238). Olaysız yaşam hızı, tanı tarihi ile 'olay' tarihi veya 'olay' yok ise hayatta olduğu bilinen son tarih arasındaki fark hesaplanarak bulundu. Hastalığın relaps-rekürrens, ilerleyici ya da dirençli/stabil olması, ikincil tümör gelişmesi ve ölüm 'olay' olarak tanımlandı. Olaysız yaşam hızı için tanı tarihinden itibaren en önce gelişen olay tarihine kadar olan süre, olay yoksa son görüldüğü tarih ya da son sağ olduğu bilgisinin alındığı tarihe kadar geçen süre hesaplandı. Halen izlemde olan ve hastalısız izlemde iken takipten çıkıp sağ olduğu bilgisine ulaşılan hastalar için analiz tarihi olarak 31.12.2023 tarihine kadar geçen süre hesaplandı. Genel yaşam hızı için tanı tarihinden hastanın herhangi bir nedenle öldüğü veya son görüldüğü tarihe veya hayatta ise 31.12.2023 tarihine kadar geçen süre hesaplandı.

Bütün değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.2. Etik Kurul

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Araştırma Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 5 Mart 2024 tarihinde SBA 24/318 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır.

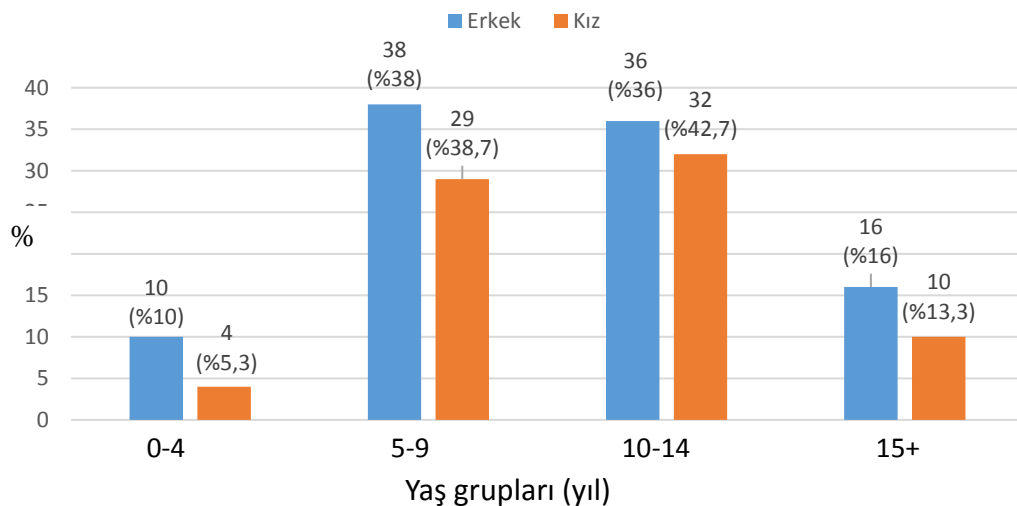
4. BULGULAR

4.1. Sayı ve Dağılım Analizleri

Ewing sarkomlu 175 hastanın ortalama yaşı 10.4 yıl, ortanca yaşı 10.6 yıldır (0.4-17.6 yıl). Hastaların 100'ü erkek (%57), 75'i kız (%43) (erkek/kız: 1.3). Erkek hastaların %74'ü 5-15 yaş grubundayken, kız hastalarda bu oran %81'di. Çalışmamızda yer alan hastaların yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 7'de ve Şekil 1'de gösterilmiştir.

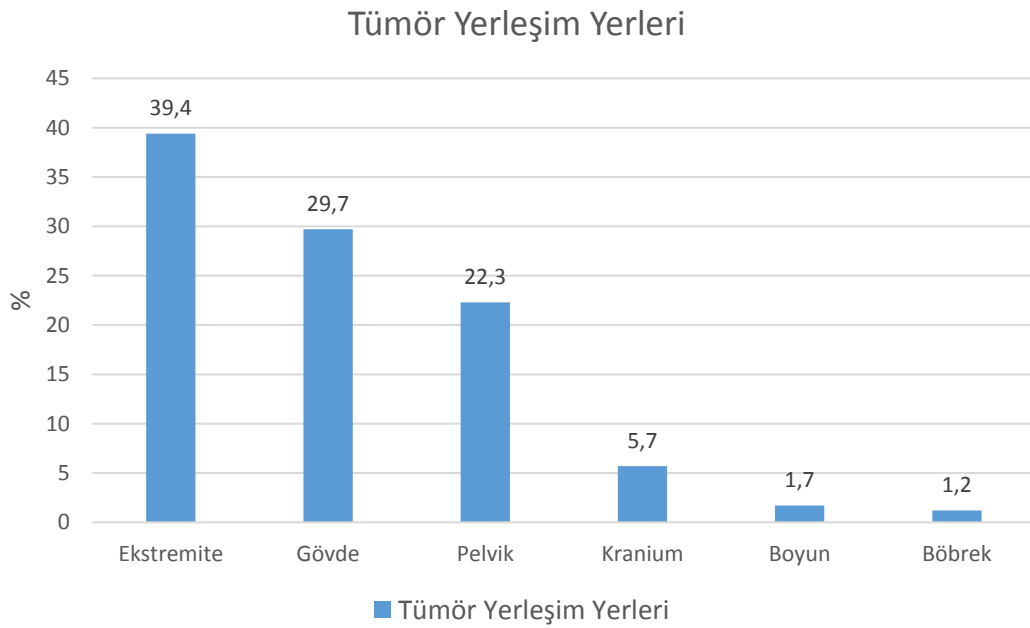
Tablo 7. Ewing sarkomlu 175 hastanın yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş grubu (yıl)	Cinsiyet		Toplam (n, %)
	Kız (n, %)	Erkek (n, %)	
0-4	4 (5.3)	10 (10.0)	14 (8.0)
5-9	29 (38.7)	38 (38.0)	67 (38.3)
10-14	32 (42.7)	36 (36.0)	68 (38.9)
15+	10 (13.3)	16 (16.0)	26 (14.8)
Toplam	75 (100.0)	100 (100.0)	175 (100.0)



Şekil 1. Ewing sarkomlu 175 hastanın yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Tüm Ewing sarkomu vakalarında primer tümör yerleşim yerleri, üst ekstremitte, alt ekstremitte, boyun, kranium, pelvis, gövde ve böbreklerdi. Hastaların %39.4'ünde ekstremiteler birinci, %29.7'sinde gövde ikinci en sık primer tümörün yerleşim yeri idi. Hastaların %1.7'sinde (n: 3) primer tümör yerleşim yeri boyun ve hastaların %1.14'ünde (n: 2) primer tümör yerleşim yeri böbrekti. Tüm hastalara ait tümör yerleşim yerlerinin dağılımı Şekil 2'de ve Şekil 3'te gösterilmiştir. Ewing sarkomlu 175 hastanın primer tümör lokalizasyonu Tablo 9'da gösterilmiştir.



Şekil 2. 2000-2022 yılları arasında tanı konulup, izlenen 175 Ewing sarkomu vakasında primer tümör yerleşim yerleri

Hastaların ilk başvurusundaki şikayetleri değerlendirildi ve önde gelen, "temel şikayetleri" kaydedildi. Hastaların 39/175'inde (%22.3) temel şikayet ağrı ve 29/175'inde (%16.6) temel şikayet şişlikti. Hastaların 109/175'inde (%62.3) ağrı ve 83/175'inde (%47.4) şişlik şikayeti vardı. Kitlenin lokalizasyonu nedeniyle hastaların 15/175'inde (%8.6) eklemde hareket kısıtlılığı ve hastaların 4/175'inde (%2.3) kuvvet kaybı vardı. B semptomları, dispne, hematüri, fasiyal paralizi, burun tıkanıklığı nadir semptomlardı. Hastaların 32/175'inde (%18.3) tanı anında sistemik bulgular (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı), 20/175'inde (%11.4) tanı anında lokal inflamatuvar bulgular (hiperemi, ısı artışı, hassasiyet) , 39/175'inde (%22.3) tanı anında nörolojik

bulgular (pleji, inkontinans, parestezi) görüldü. Hastaların tüm şikayetlere ve bulgulara göre dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Ewing sarkomu tanılı 175 hastada başvuru anında belirtiler ve bulgular

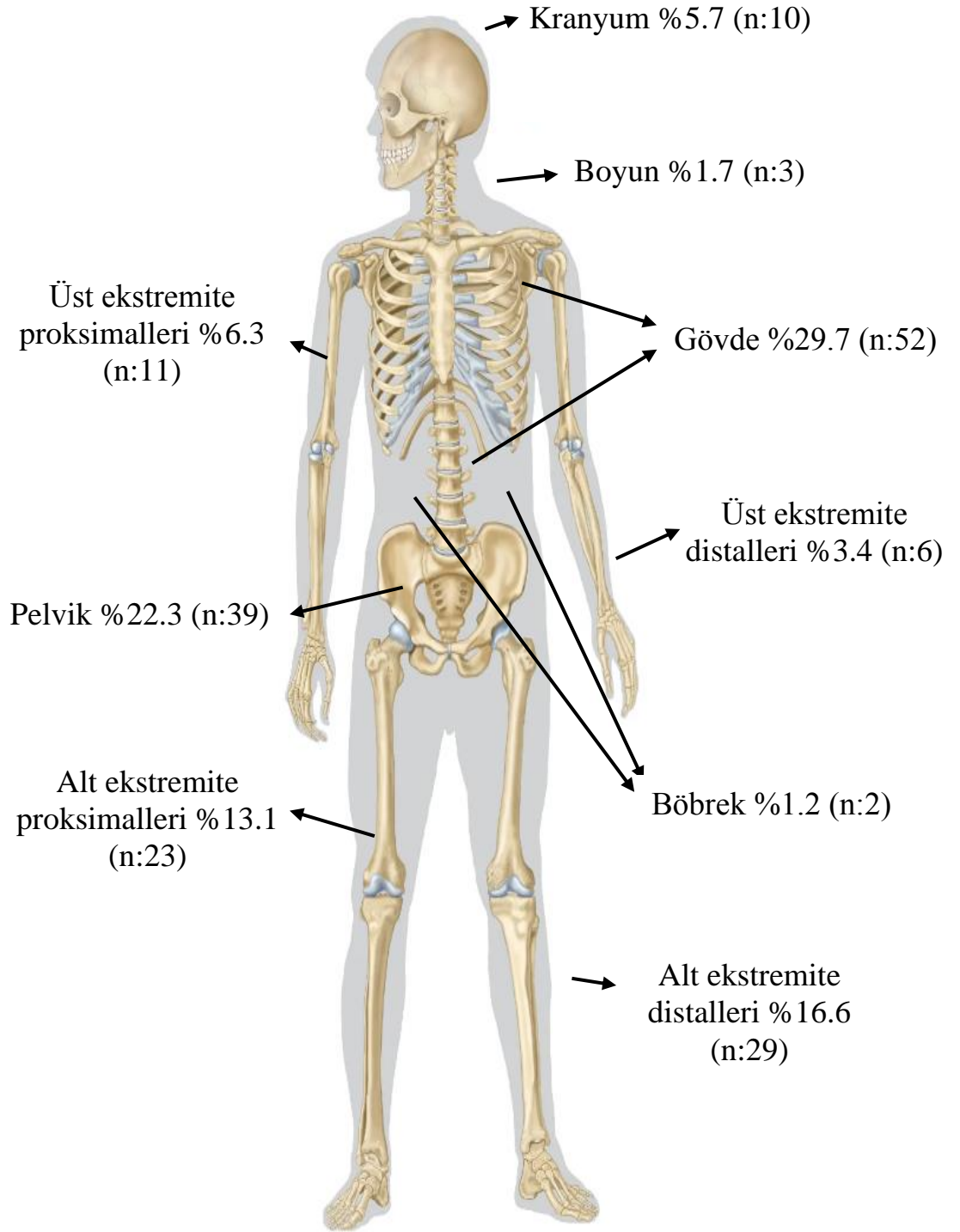
Belirtiler	n	%
Sadece ağrı	39	22.3
Sadece şişlik	29	16.6
Ağrı, şişlik	53	30.3
Sadece kuvvet kaybı (pleji)	4	2.3
Ağrı, kuvvet kaybı	16	9.1
Ağrı, şişlik, kuvvet kaybı	1	0.6
Hareket kısıtlılığı	15	8.6
Kırık	6	3.4
İdrar-gaita değişikliği	6	3.4
B semptomu*	5	2.9
Solunum sıkıntısı (dispne)	4	2.3
İdrarda kan (hematüri)	1	0.6
Fasiyal paralizi	1	0.6
Burun tıkanıklığı	1	0.6
Bulgular**		
Sistemik bulgu	32	18.3
Lokal bulgu	20	11.4
Nörolojik bulgu	39	22.3

*B semptomu: ateş, gece terlemesi, kilo kaybı

**Sistemik bulgu: ateş, gece terlemesi, kilo kaybı

**Lokal bulgu: hiperemi, ısı artışı, hassasiyet

**Nörolojik bulgu: pleji, inkontinans, parestezi



Şekil 3. Ewing sarkomlu 175 hastanın primer tümör yerlerinin dağılımı

Tablo 9. Ewing sarkomlu 175 hastanın primer tümör lokalizasyonu

Primer Lokalizasyon	n	%
Ekstremiteler	69	39.4
Üst Ekstremiteler	17	9.7
<i>Proksimali</i>	11	6.3
<i>Distali</i>	6	3.4
Alt Ekstremiteler	52	29.7
<i>Proksimali</i>	23	13.1
<i>Distali</i>	29	16.6
Pelvik	39	22.3
Gövde*	52	29.7
Kranyum	10	5.7
Boyun	3	1.7
Böbrek	2	1.2
Toplam	175	100.0

*Gövde: kosta, vertebra, torako-abdominal yumuşak doku, skapula ve klavikulayı içermektedir.

Hastalar primer tümör volümüne göre gruplandırıldı. Tümör volümü 8 cm ve daha küçük olan hastalar 95/175, tüm hastaların %54.3'üydü. Tümör volümü 8 cm'den büyük ("bulky" tümör) olan hastalar 76/185, tüm hastaların %43.4'üydü. 4 hastanın tümör volümü kaydedilemedi. Ewing sarkomlu 175 hastanın primer tümör volümüne göre dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Ewing sarkomlu 175 hastanın primer tümör volümüne göre dağılımı

Tümör Volümü	n	%
≤8 cm	95	54.3
>8 cm	76	43.4
Bilinmiyor	4	2.3
Toplam	175	100.0

Tümör volümünün metastatik hastalıkla ilişkisi incelendiğinde; tümör volümü ≤8 cm olan hastaların 25/95'inde (%26.3) ve tümör volümü >8 cm olan hastaların 36/76'sında (%47.3) metastatik hastalık mevcuttu.

Ewing sarkomlu hastaların 61/175 %39.4'ünde metastatik hastalık görüldü. Bu hastaların %54.1'inde akciğer en sık metastatik odak olup, hastaların %36'sında kemik metastazı, hastaların %23'ünde lenf nodu metastazı mevcuttu. Ewing sarkomlu metastatik hastalığı olan 61 hastanın metastaz yerleri Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Ewing sarkomlu metastatik hastalığı olan 61 hastanın metastaz yerleri

Metastaz Yeri	n	%
Akciğer	25	41.0
Kemik	11	18.0
Lenf nodu	10	16.5
Kemik iliği	1	1.6
Akciğer ve kemik	4	6.6
Kemik ve kemik iliği	4	6.6
Akciğer ve lenf nodu	2	3.3
Kemik ve lenf nodu	1	1.6
Kemik ve spinal	1	1.6
Akciğer ve sürrenal	1	1.6
Akciğer, kemik, kemik iliği, lenf nodu	1	1.6
Toplam	61	100.0

Ewing sarkomlu 175 hasta AJCC (American Joint Committee On Cancer) kemik ve yumuşak doku sarkomu 8. versiyonuna göre evrelendirildi (68). Tümör volümü ve indüksiyon kemoterapisine göre tümör boyutlarındaki değişikliği saptanamayan bir hasta evrelendirilemedi. Ewing sarkomlu 175 hastada AJCC 8. versiyon evreleme sistemine göre hastalığın evreleri Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. Ewing sarkomlu 175 hastada AJCC (American Joint Committee On Cancer) 8. versiyon evreleme sistemine göre hastalığın evreleri

Evreler	n	%
Evre 2	81	46.3
Evre 3	30	17.1
Evre 4	63	36.0
Evrenemeyen	1	0.6
Toplam	175	100.0

Çalışmamızdaki hastalardan 86/175'ine (%49.1) hastanemiz dışında biyopsi yapılarak, hastanemize başvurmuştu. 11 hastaya hastanemiz dışında biyopsi yapılmasına rağmen değerlendirme için yeterli olmadığından, hastanemize başvurduklarında yeniden biyopsi yapıldı. Hastaların biyopsilerinin yapıldığı merkezler Tablo 13'te gösterilmiştir.

Tablo 13. Ewing sarkomlu 175 hastada biyopsinin yapıldığı merkezler

Biyopsi Merkezi	n	%
Hacettepe dışı	86	49.1
Hacettepe hastaneleri	78	44.6
Önce dış merkezde, ardından Hacettepe hastanelerinde	11	6.3
Toplam	175	100.0

Histopatolojik tanıları değerlendirildiğinde, hastaların 152/175'i (%86.8) Ewing sarkomu tanısı, 15/175'i (%8.6) PNET (Primitif nöro-ektodermal tümör) tanısı, 8/175'i (%4.6) küçük yuvarlak hücreli tümör tanısı aldı. Hastaların tümüne Ewing sarkomu tedavisi verildi. Çalışmamızdaki 175 hastanın histopatolojik tanıları Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Ewing sarkomlu 175 hastada histopatolojik tanıları

Histopatolojik grup	n	%
Ewing Sarkomu	152	86.8
Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör	8	4.6
PNET*	15	8.6
Toplam	175	100.0

*PNET: Primitif nöro-ektodermal tümör

Çalışmamızdaki hastalardan 58/175'inin (%33.1) biyopsi materyalinden moleküler genetik analiz yapıldı. 55/58'inde (%94.8) EWSR geninde mutasyon saptandı. Hastaların 117/175'i merkezimizde henüz moleküler genetik analiz yapılmadığı dönemde tanı almıştı. Çalışmamızdaki 175 hastanın moleküler genetik analiz sonucuna göre dağılımı Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. Ewing sarkomlu 175 hastanın moleküler genetik analizi

Genetik	n	%
EWSR pozitif	55	31.4
EWSR negatif	3	1.7
Bakılmayan	117	66.9
Toplam	175	100.0

Primer tümör yerleşimine göre yapılan ilk girişim/cerrahi değerlendirildiğinde, hastaların 144/175'ine (%82.3) biyopsi, 20/175'ine (%11.4) “gross” total rezeksiyon, 7/175'ine (%4.0) subtotal rezeksiyon, 4/175'ine (%2.3) parsiyel rezeksiyon yapılmıştı. “Gross” total rezeksiyon yapılan hastaların 16/20'sında (%80) cerrahi sınırdaki tümör yoktu ve cerrahi sınırı negatifti. İkinci girişim/cerrahide hastaların 99/175'ine (%92.5) “gross” total rezeksiyon yapılmış olup, 79/99'unda (%79.8) cerrahi sınırdaki tümör yoktu ve cerrahi sınır negatifti. Hastaların 2'sine ekstremitte amputasyonu yapılmıştı. Ewing sarkomlu 175 hastada ilk ve ikinci tanısal/cerrahi girişimlerin sayısı ve dağılımı Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. Ewing sarkomlu 175 hastada ilk ve ikinci tanısal/cerrahi girişimlerin sayısı ve dağılımı

Girişim/Cerrahi	İlk Girişim/Cerrahi (n, %)	İkinci Girişim/Cerrahi (n, %)
Biyopsi	144 (82.3)	-
Parsiyel rezeksiyon	4 (2.3)	4 (3.7)
Subtotal rezeksiyon	7 (4.0)	2 (1.9)
“Gross” total rezeksiyon	20 (11.4)	99 (92.5)
<i>Cerrahi sınır (-)</i>	16 (9.1)	79 (73.8)
<i>Cerrahi sınır (+)</i>	4 (2.3)	20 (18.7)
Amputasyon	-	2 (1.9)
Toplam	175 (100.0)	107 (100.0)

Ewing sarkomlu 175 hastaya indüksiyon kemoterapisi olarak CDCV, PIAV ve Euro-Ewing 99 protokolleri verildi. Çalışmamızdaki hastaların 26/175'ine (%14.9) CDCV, 63/175'ine (%36.0) PIAV ve 86/175'ine (%49.1) Euro-Ewing 99 indüksiyon

kemoterapi protokolü verildi. Çalışmamızdaki 175 hastanın kemoterapi protokollerine dağılımı Tablo 17’de gösterilmiştir.

Tablo 17. Ewing sarkomlu 175 hastada kemoterapi protokolleri

Kemoterapi Protokolü	n	%
CDCV	26	14.9
PIAV	63	36.0
Euro-Ewing 99	86	49.1
Toplam	175	100.0

CDCV: ‘sisplatin, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin’ PIAV: ‘sisplatin, ifosfamid, adriamisin, vinkristin’ Euro-Ewing 99: ‘vinkristin, ifosfamid, doksorubisin, etoposid’

İndüksiyon kemoterapisi sonunda tedavi yanıtı RECIST v1.1 kriterlerine göre değerlendirildi (235). Tümörün ve patolojik lenf nodlarının tamamen kaybolması tam yanıt; tümör hacminde en az %30 azalma ve yeni lezyon gelişmemesi parsiyel yanıt; tümör hacminde ilerleyici hastalık kadar büyüme olmaması veya tümör hacminde parsiyel yanıtın olmaması stabil hastalık/tedaviye yanıtı; tümör hacminde %20’den fazla artış olması, hedef lezyon dışı lezyonlarda büyüme ve yeni lezyonların gelişmesi ilerleyici hastalık olarak kabul edildi. Hastaların 42/175’inde (%24.0) tedaviye tam yanıt, 96/175’inde (%54.8) parsiyel yanıt görülürken; 21/175’i (%12.0) tedaviye yanıtı ve 15/175’inin (%8.6) ilerleyici hastalığı vardı. Ewing sarkomlu 175 hastanın RECIST v1.1’e göre indüksiyon kemoterapisi sonunda tedaviye yanıtı Tablo 18’de gösterilmiştir.

Tablo 18. Ewing sarkomlu 175 hastanın RECIST v1.1’e göre indüksiyon kemoterapisi sonunda tedaviye yanıtı

Kemoterapi Yanıtı	n	%
CR	42	24.0
PR	96	54.8
SD	21	12.0
PD	15	8.6
Bilinmiyor	1	0.6
Toplam	175	100.0

CR: ‘‘Complete response’’-Tam yanıt PR: ‘‘Partial response’’-Kısmi yanıt SD: ‘‘Stable disease’’-Stabil hastalık PD: ‘‘Progressive disease’’-İlerleyici hastalık

İndüksiyon kemoterapisi sonunda hastaların 102/175'i (%58.3) radyoterapi tedavisi aldı. Hastaların 84/102'si (%82.3) primer tümör alanına, 6/102'si (%5.9) metastaz alanına ve 12/102'si (%11.8) hem primer tümör alanı hem metastaz alanına radyoterapi aldı. Radyoterapi alan 102 hastanın radyoterapi alanları Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. Ewing sarkomlu indüksiyon kemoterapisi sonunda radyoterapi tedavisi alan 102 hastanın radyoterapi alanları

Radyoterapi Alanı	n	%
Primer tümör	84	82.3
Metastaz	6	5.9
Primer ve metastaz	12	11.8
Toplam	102	100.0

Çalışmamızdaki hastalarda tedavi sürecinde gözlenen komplikasyonlar/sekeller Tablo 20'de gösterilmiştir. Nötropenik ateş hastaların 92/175'inde (%52.6), en sık görülen akut komplikasyondur. EKO'da kalp boşluklarında genişleme olan ve enapril tedavisi başlanan iki hasta, LV fonksiyonlarında azalma gözlenen dört hasta ve kronik perikardit olan bir hasta olmak üzere hastaların 7/175'inde (%4.0) kardiyak disfonksiyon gelişmiştir. Kardiyak disfonksiyon gelişmesi sonrası kardiyotoksik ajanlar tedavilerinden çıkarılmıştır. Radyoterapi alan hastaların yedisinde proktit, dermatit, vaskülit-stroke, yutma güçlüğü, polinöropati, miyozit, kırık, ekstremitede çap artışı olarak ortaya çıkan, radyoterapiye ikincil sekeller gelişmiştir.

Tablo 20. Ewing sarkomlu 175 hastanın tedavi sürecinde ve sonucunda gözlenen komplikasyon ve sekeller

Akut komplikasyonlar	n	%
Nötropenik ateş	92	52.6
Amputasyon	4	2.3
Kırık	18	10.3
Tanıda ve izlemde gelişen sekeller		
Skolyoz	8	4.6
Eklemler disfonksiyonu	35	20.0
Kardiyak disfonksiyon	7	4.0
Radyoterapi sekeli	7	4.0
Nörolojik sekel	38	21.7
İkincil kanser	3	1.7

Hastaların 38/175'inde (%21.7) nörolojik sekeller gözlenmiştir. En sık gözlenen nörolojik sekeller ekstremitelerde motor kayıp (n: 23) ve idrar-gaita değişiklikleridir (n: 14). Kranial sinir tutulumları diplopi, görme kayıpları, bakış kısıtlılıkları, ptozis, fasiyal paralizi olarak bulgu vermiştir. Diğer nörolojik sekeller, ulnar sinir hasarı, RT ilişkili polinöropati, generalize nöbet, proptozis ve post operatif dönemde trendelenburg yürüyüşü olarak bulgu vermiştir. Nörolojik sekel gelişen 38 hastanın sekelere göre dağılımı Tablo 21'de gösterilmiştir.

Tablo 21. Nörolojik sekel gelişen 38 hastanın sekelere göre dağılımı*

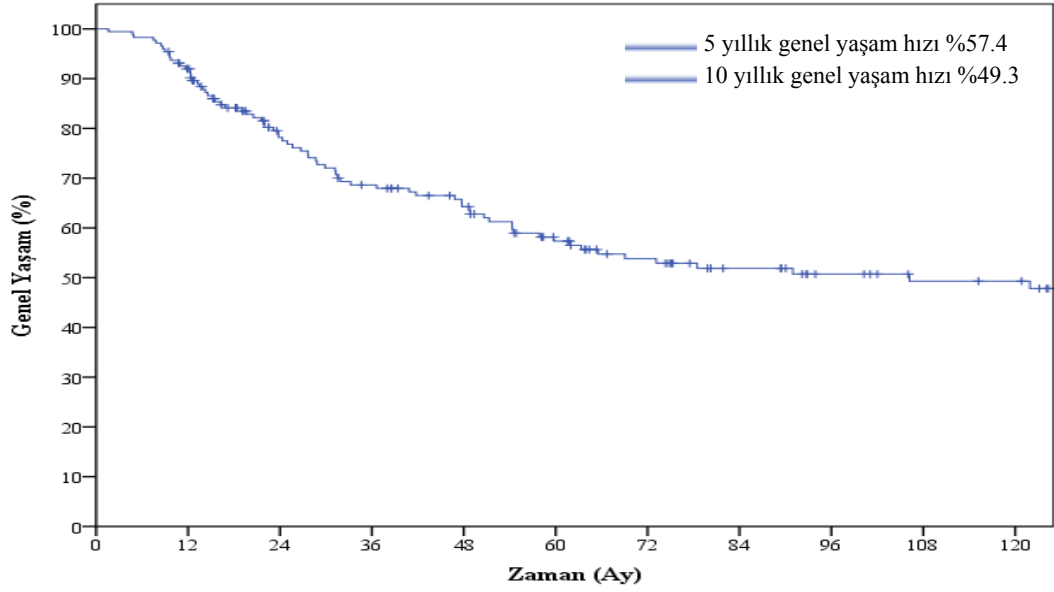
Nörolojik Sekel	n	%
İdrar-gaita değişikliği	14	34.1
Ekstremitede motor kayıp	23	60.1
Kranial sinir tutulumu	9	19.5
Diğer	7	17.1

*Aynı hastada birden fazla sekelin görüldüğü durumlarda, birden fazla sekel girişi yapılmıştır.

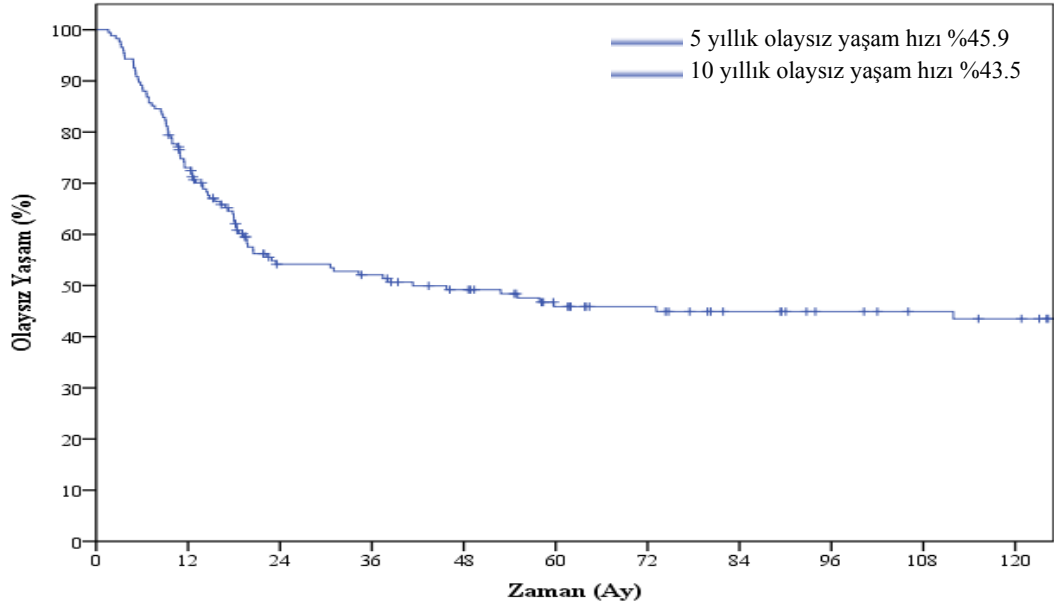
İki hastada AML ve bir hastada NHL olmak üzere hastaların üçünde ikincil kanser gözlenmiştir. AML olan bir hasta takibinde eks olmuş, AML olan diğer hastaya kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmış olup, sağ ve sağlıklı olarak yaşamını sürdürmektedir. NHL tanısı konan bir hastaya KİT yapılmış ve takibinde sepsis nedeniyle eks olmuştur.

4.2. Yaşam Analizleri

Çalışmamızdaki Ewing sarkomlu hastaların medyan takip süresi 75 ay, tüm hastalarda beş yıllık olaysız yaşam hızı %45.9 ve genel yaşam hızı %57.4'ken, on yıllık olaysız yaşam hızı %43.5 ve genel yaşam hızı %49.3 saptandı. Hastaların olaysız ve genel yaşam hızları Tablo 22'de ve Şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Ewing sarkomlu 175 hastanın beş ve on yıllık genel yaşam hızları

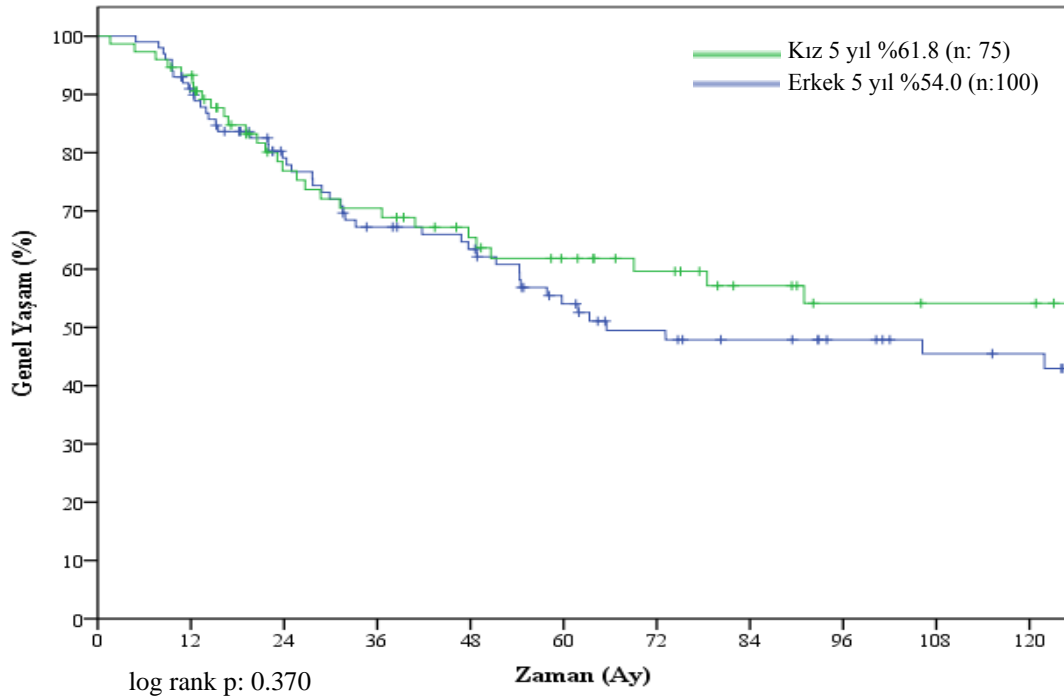


Şekil 5. Ewing sarkomlu 175 hastanın beş ve on yıllık olaysız yaşam hızları

Tablo 22. Ewing sarkomlu 175 hastanın olaysız ve genel yaşam hızları

Ewing sarkomlu hastalar	5 yıllık yaşam		10 yıllık yaşam		
	n	EFS%	OS%	EFS%	OS%
	175	45.9	57.4	43.5	49.3

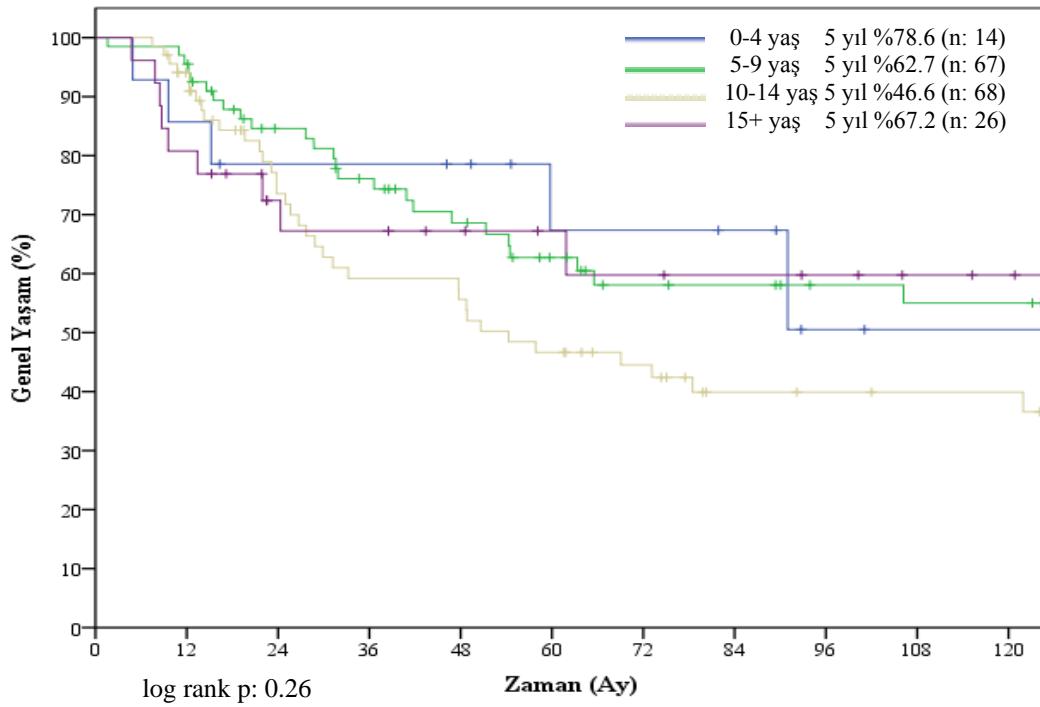
Cinsiyete göre yaşam hızları değerlendirildiğinde; erkeklerde beş yıllık genel yaşam hızı %54'ken, on yıllık genel yaşam hızı %45.5 saptandı. Kızlarda beş yıllık genel yaşam hızı %61.8'ken, on yıllık genel yaşam hızı %54.1 saptandı. Cinsiyet grupları arasında yaşam hızları kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p: 0.370$). Cinsiyete göre genel yaşam hızları Tablo 23'te ve Şekil 6'da gösterilmiştir.

**Şekil 6.** Ewing sarkomlu 175 hastanın cinsiyete göre genel yaşam hızları**Tablo 23.** Ewing sarkomlu 175 hastanın cinsiyete göre genel yaşam hızları

Cinsiyet	n	%	5 yıllık OS%	10 yıllık OS%
Erkek	100	57.0	54.0	45.5
Kız	75	43.0	61.8	54.1
Toplam	175	100.0		

$p: 0.370$

Ewing sarkomlu 175 hastanın yaş gruplarına göre yaşam hızları değerlendirildiğinde 0-4, 5-9, 10-14, 15 ve üzeri yaş gruplarının yaşam hızları karşılaştırıldığında; yaş grupları arasında genel yaşam hızında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0.26). Hasta sayısının en fazla olduğu 10-14 yaş grubunda (n: 68) beş yıllık genel yaşam hızı %46.6 iken, on yıllık genel yaşam hızı %36,6 saptandı ve yaş grupları içerisinde en düşük genel yaşam hızına sahip olduğu görüldü. Hasta sayısı en yüksek ikinci grup olan, 5-9 yaş grubunda (n:67) beş yıllık genel yaşam hızı %62.7 iken, on yıllık genel yaşam hızı %55.0 saptandı. Çalışmamızdaki 175 hastanın yaş gruplarına göre genel yaşam hızları Tablo 24'te ve Şekil 7'de gösterilmiştir.



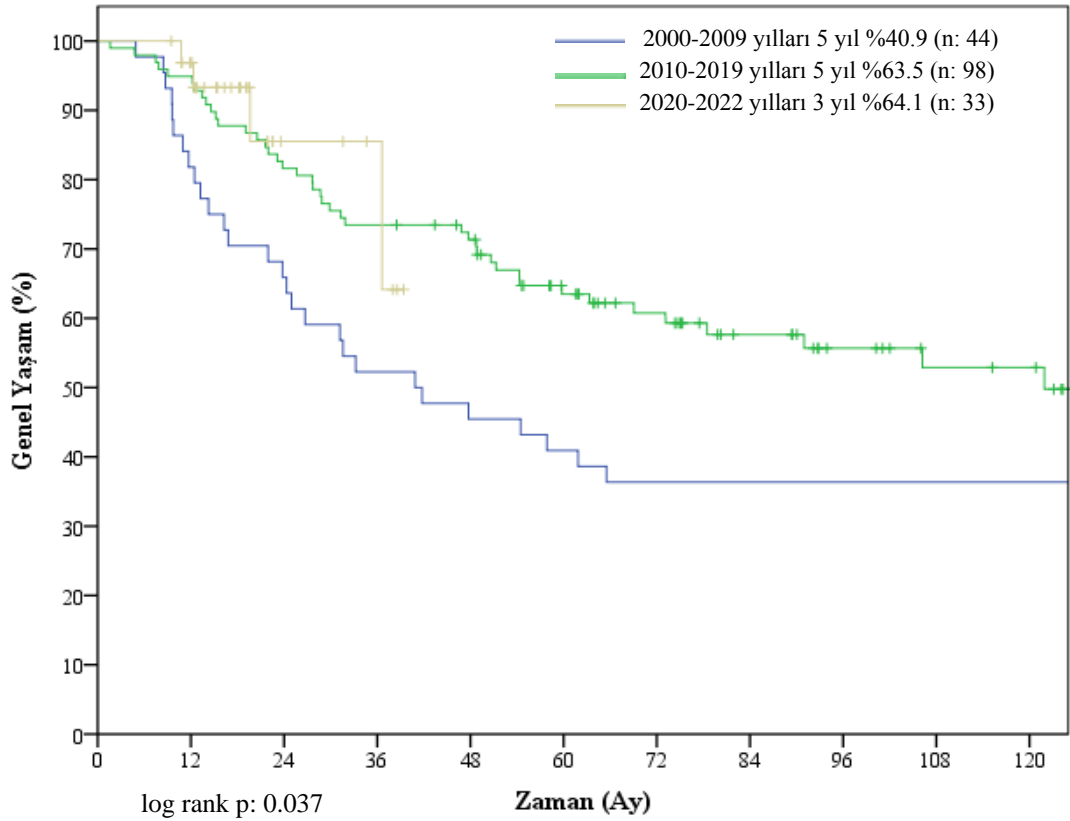
Şekil 7. Ewing sarkomlu 175 hastanın yaş gruplarına göre genel yaşam hızları

Tablo 24. Ewing sarkomlu 175 hastanın yaş gruplarına göre genel yaşam hızları

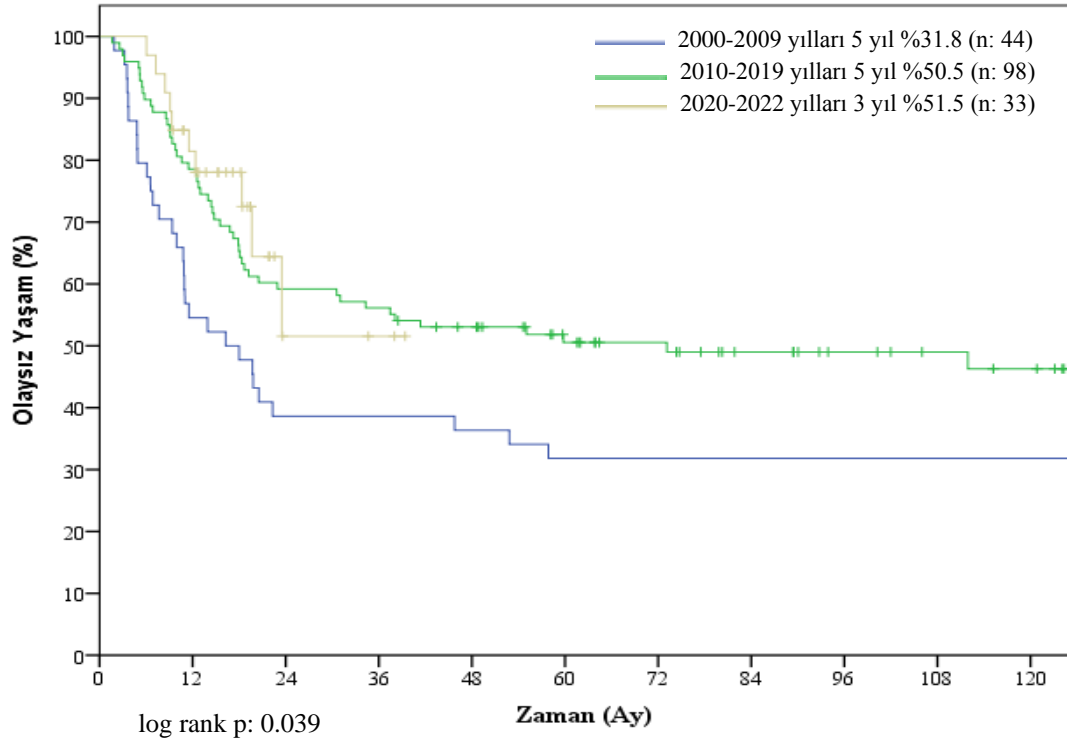
Yaş Grupları	n	%	5 yıllık OS%	10 yıllık OS%
0-4	14	8.0	78.6	50.5
5-9	67	38.3	62.7	55.0
10-14	68	38.9	46.6	36.6
15 ve üzeri	26	14.8	67.2	59.8
Toplam	175	100.0	57.4	49.3

p: 0.26

Çalışmamızdaki Ewing sarkomlu 175 hastanın 2000-2009, 2010-2019 ve 2020-2022 yıllarına göre olaysız ve genel yaşam hızlarına bakıldı. 2000-2009 yılları arasında tedavi ve izlemine devam edilen 44 hastanın (%25.1) beş yıllık olaysız yaşam hızı %31.8 ve genel yaşam hızı %40.9 iken; on yıllık olaysız yaşam hızı %31.8 ve genel yaşam hızı %36.4 saptandı. 2010-2019 yılları arasında tedavi ve izlemine devam edilen 98 hastanın (%56) beş yıllık olaysız yaşam hızı %50.5 ve genel yaşam hızı %63.5 iken; on yıllık olaysız yaşam hızı %46.3 ve genel yaşam hızı %52.9 saptandı. 2020-2022 yılları arasında tedavi ve izlemine devam edilen 33 hastanın (%18.9) üç yıllık olaysız yaşam hızı %51.5 ve üç yıllık genel yaşam hızı %64.1 saptandı. Çalışmamızdaki 175 hastanın yıllara göre olaysız ve genel yaşam hızları Tablo 25'te ve Şekil 8 ve 9'da gösterilmiştir.



Şekil 8. Ewing sarkomlu 175 hastanın tanı aldıkları yıllara göre genel yaşam hızları



Şekil 9. Ewing sarkomlu 175 hastanın tanı aldıkları yıllara göre olaysız yaşam hızları

Tablo 25. Ewing sarkomlu 175 hastanın yıllara göre genel ve olaysız yaşam hızları

Yıl	n	%	5 yıllık yaşam		10 yıllık yaşam	
			EFS%	OS%	EFS%	OS%
2000-2009	44	25.1	31.8	40.9	31.8	36.4
2010-2019	98	56.0	50.5	63.5	46.3	52.9
2020-2022*	33	18.9	-	-	-	-
Toplam	175	100.0				

p: 0.039 (EFS); p: 0.037 (OS)

**Bu grupta üç yıllık yaşam hızları hesaplanabilmiş olup, üç yıllık olaysız yaşam hızı %51.5 ve üç yıllık genel yaşam hızı %64.1 bulunmuştur.*

Hastaların primer tümör yerleşim yerlerine göre yaşam hızları değerlendirildiğinde ekstremiteler, pelvis, gövde, kranyum yerleşimlilerde beş yıllık olaysız yaşam hızları sırasıyla %50.1, %24.4, %51.5, %75.0; beş yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %62.4, %41.7, %53.8, %85.7 olarak saptandı. On yıllık olaysız yaşam hızları sırasıyla %45, %24.4, %51.5, %75.0 iken on yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %53.1, %33.7, %47.1 ve %85.7 saptandı (p: 0.006 (EFS) ve p: 0.029 (OS)). Üst ekstremiteler ve alt ekstremitelerin beş yıllık olaysız yaşam hızları sırasıyla %56.1, 48.3 ve genel yaşam hızları sırasıyla %71.9, %59.5 iken; on yıllık olaysız yaşam hızları

sırasıyla %56.1, %41.5 ve genel yaşam hızları %71.9, %47.6 saptandı. Üst ekstremitte, alt ekstremitte, pelvik, gövde ve kranyum, beş grup olarak analiz edildiğinde yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p: 0.011 (EFS) ve p:0.03 (OS)). Üst ekstremitte proksimali, üst ekstremitte distali, alt ekstremitte proksimali, alt ekstremitte distali, pelvik, gövde ve kranyum, yedi grup olarak analiz edildiğinde yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p<0.01 (EFS) ve p: 0.004 (OS)). Alt ekstremitte proksimal ve distali kendi içinde analiz edildiğinde olaysız ve genel yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0.01 (EFS) ve p: 0.010 (OS)). Üst ekstremitte proksimali ve distali kendi içinde analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0.739 (EFS); p: 0.143 (OS)); bu sonuç üst ekstremitte proksimalinde 11 ve üst ekstremitte distalinde 6 olan, düşük vaka sayılarının bir sonucu olarak değerlendirilmelidir. Çalışmamızdaki 170 Ewing sarkomlu hastanın primer tümör lokalizasyonuna göre olaysız ve genel yaşam hızları Tablo 26’da ve Şekil 10 ve 11’de gösterilmiştir.

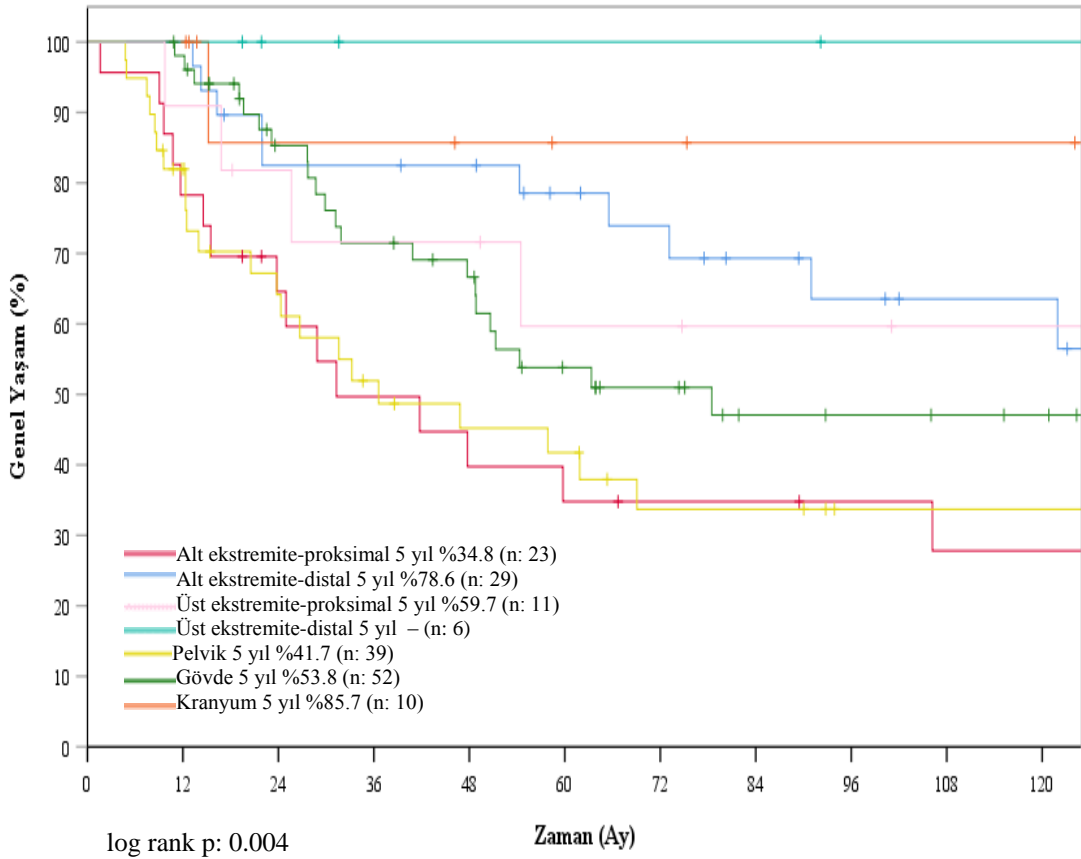
Tablo 26. Ewing sarkomlu 170 hastanın primer tümör lokalizasyonuna göre olaysız ve genel yaşam hızları

Primer Lokalizasyon	n	%	5 yıllık yaşam		10 yıllık yaşam	
			EFS%	OS%	EFS%	OS%
Ekstremiteler	69	39.42	50.1	62.4	45.0	53.1
Üst Ekstremitte*	17	9.71	56.1	71.9	56.1	71.9
Proksimali	11	6.28	51.9	59.7	51.9	59.7
Distali	6	3.43	66.7	-	66.7	-
Alt Ekstremitte**	52	29.71	48.3	59.5	41.5	47.6
Proksimali	23	13.14	18.3	34.8	18.3	27.8
Distali	29	16.57	72.0	78.6	59.7	63.5
Pelvik	39	22.28	24.4	41.7	24.4	33.7
Gövde	52	29.71	51.5	53.8	51.5	47.1
Kranyum	10	5.71	75.0	85.7	75.0	85.7

Ekstremiteler, pelvik, gövde ve kranyum analiz edildiğinde; p: 0.006 (EFS); p: 0.029 (OS)

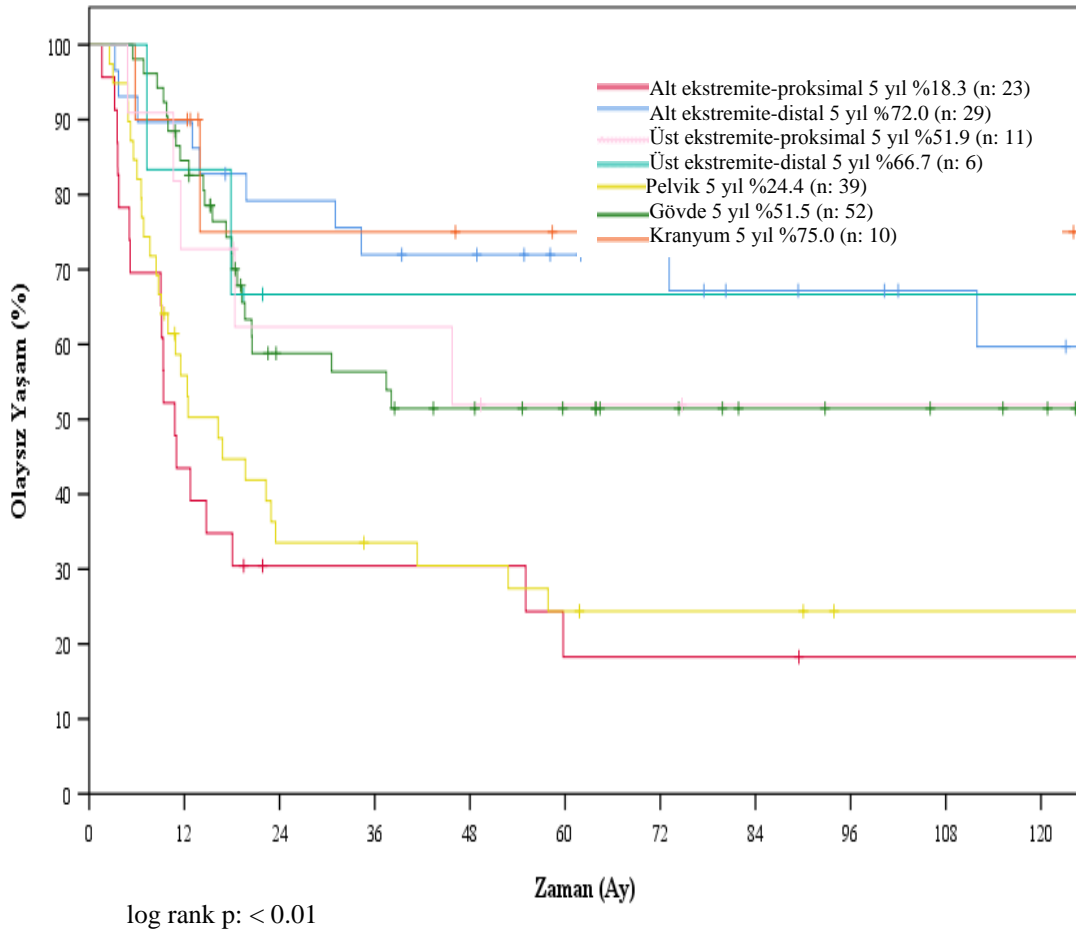
**Üst ekstremitte proksimal ve distali kendi içinde analiz edildiğinde; p:0.739 (EFS); p:0.143 (OS)*

***Alt ekstremitte proksimal ve distali kendi içinde analiz edildiğinde; p: < 0.01 (EFS); p: 0.010 (OS)*



Şekil 10. Ewing sarkomlu 170 hastanın primer tümör lokalizasyonuna göre genel yaşam hızları

Tablo 9’da verilen primer tümör yerleşim yeri gövde olan 52 hastanın 17’sinin kostada, 20’sinin vertebrada, 11’inin torako-abdominal yumuşak dokuda, 2’sinin skapulada ve 2’sinin klavikulada kitlesi mevcuttu. Primer tümörü kosta, vertebra ve torako-abdominal yumuşak dokuda olan Ewing sarkomlu hastaların beş yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırasıyla %30.9, %33.6; %53.9, %55.7; %66.7, %76.2 olarak sonuçlanmıştır ve olaysız yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0.026 (EFS), p: 0.182 (OS)). Skapula (n:2) ve klavikulada (n:2) kitlesi olan hastalardan skapulada kitlesi olan bir hasta 12.6 ayda relaps ile 54.3 ayda eks olmuştur. Diğer skapula yerleşimli kitlesi olan hasta, takipte 79.8 ayda, remisyonda izlenmektedir. Klavikulada yerleşimli kitlesi olan iki hasta, takipte 59.7 ve 271.7 aylarda, remisyondadır.



Şekil 11. Ewing sarkomlu 170 hastanın primer tümör lokalizasyonuna göre olaysız yaşam hızları

Primer tümörü boyunda yerleşen üç hastadan; sol servikalde yaklaşık 2 cm şişlikle başvuran ve bölgesel lenf nodlarına metastazı saptanan, kitle biyopsisi Ewing sarkomu (EWSR pozitif) olarak değerlendirilen ilk hastaya, Euro-Ewing 99 kemoterapi protokolü ve primer ve metastaz alanına radyoterapi verilmesi sonrası hasta remisyonda izlenmektedir. Sol posterior servikalde yaklaşık 2 cm şişlikle başvuran ve lokalize hastalığı olduğu saptanan, kitle biyopsisi Ewing sarkomu (EWSR pozitif) olarak değerlendirilen ikinci hastaya Euro-Ewing 99 kemoterapi protokolü ve primere radyoterapi verilmesi sonrası remisyonda izlenmektedir. Sağ supraklavikuler bölgede yaklaşık 3 cm şişlikle başvuran ve lokalize hastalığı olduğu saptanan, kitle biyopsisi PNET (EWSR bakılmamış) olarak değerlendirilen üçüncü hastaya, PIAV kemoterapi protokolü verilmesi sonrası, kemo-rezistan olarak değerlendirilerek, ICE kemoterapi protokolüne geçilen, “gross” total kitle rezeksiyonu ile negatif cerrahi sınır gözlenen hastaya, primere radyoterapi verilmesi sonrası remisyonda izlenmektedir.

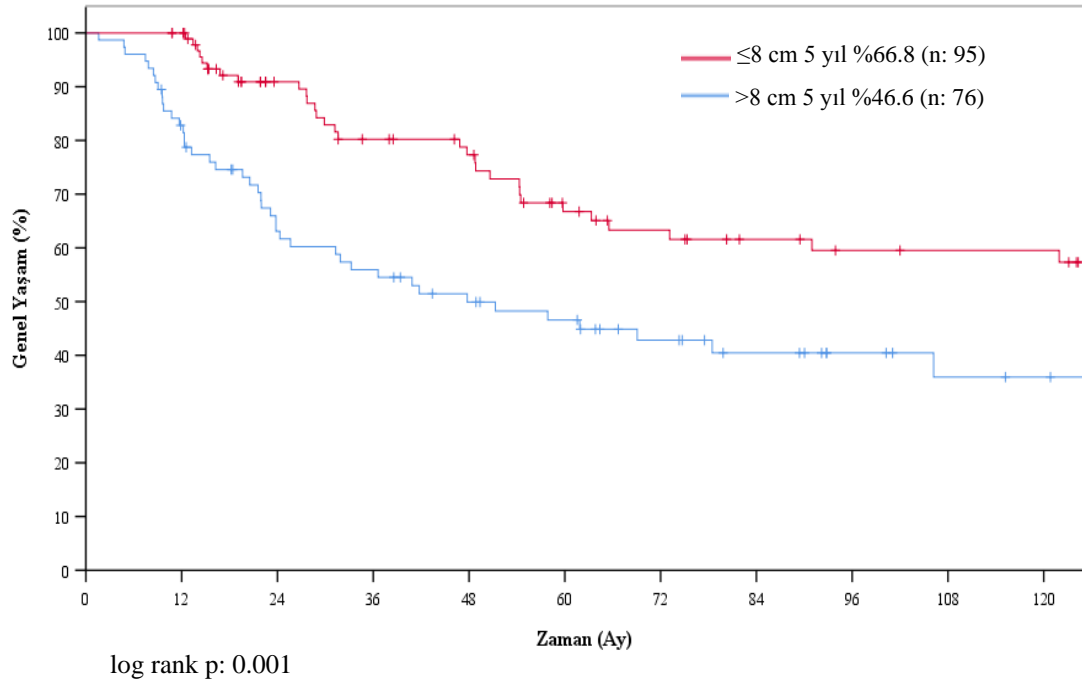
Primer tümörü böbrekte yerleşen iki hastadan; Fizik muayenede karında solda şişlik fark edilmesiyle sol böbrekte 18 cm kitle ve akciğer ve sağ sürrenalde metastaz saptanan, kitle biyopsisi PNET (EWSR negatif) olarak değerlendirilen, 11,8 yaşındaki erkek hastada; Euro-Ewing 99 protokolü verilmesi sonrası kitle boyutu 8,3 cm'e gerilemiş ve sol nefrektomi ve vena cava'dan trombektomi ile cerrahi sınırdaki tümör gözlenmemiş ve negatif cerrahi sınırla hasta remisyonunda izlenmektedir. Sağ böğür ağrısı ve idrarda kan görülmesi üzerine sağ böbrekte 7,3 cm kitle saptanan, kitle biyopsisi Ewing sarkomu (EWSR pozitif) olarak değerlendirilen ikinci hastaya, kemoterapiden önce sağ radikal nefrektomi yapıldığı ve Euro-Ewing 99 protokolü verildiği; başvurudan 18.4 ay sonra vena cava'ya invaze, sağ parakavalde kitle ile relaps olduğu ve tedavisine 18 yaşını geçmesi sebebiyle Erişkin Onkoloji Bölümü'nde devam edildiği görüldü.

Primer tümör volümü bilinen 171 hastadan tümör volümü ≤ 8 cm olan grubun (n: 95) beş yıllık olaysız yaşam hızı %55.0, genel yaşam hızı %66.8 ve on yıllık olaysız yaşam hızı %51.0, genel yaşam hızı %59.5 iken; tümör volümü > 8 cm olan grubun (n: 76) beş yıllık olaysız yaşam hızı %34.1, genel yaşam hızı %46.6 ve on yıllık olaysız yaşam hızı %34.1, genel yaşam hızı %35.9 saptandı; iki grup arasında olaysız ve genel yaşam hızı için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (OS p:0.001 ve EFS p:0.002). Primer tümör volümüne göre olaysız ve genel yaşam hızları Tablo 6'da gösterilmiştir. Primer tümör volümü bilinen 171 hastanın olaysız ve genel yaşam hızları Tablo 27'de ve Şekil 12 ve 13'te gösterilmiştir.

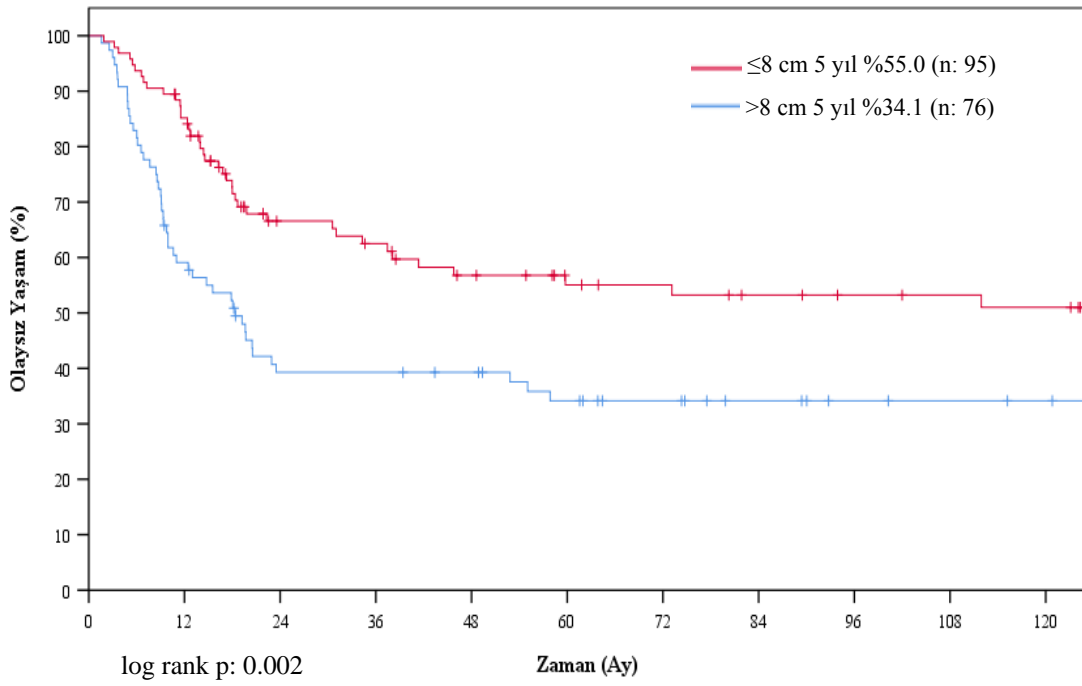
Tablo 27. Ewing sarkomlu, primer tümör volümü bilinen 171 hastada olaysız ve genel yaşam hızları

Volüm	n	5 yıllık		10 yıllık	
		OS %	EFS%	OS %	EFS%
≤ 8 cm	95	66.8	55.0	59.5	51.0
> 8 cm	76	46.6	34.1	35.9	34.1

p: 0.001 (OS); p: 0.002 (EFS)



Şekil 12. Ewing sarkomlu 171 hastanın tümör volümüne göre genel yaşam hızları



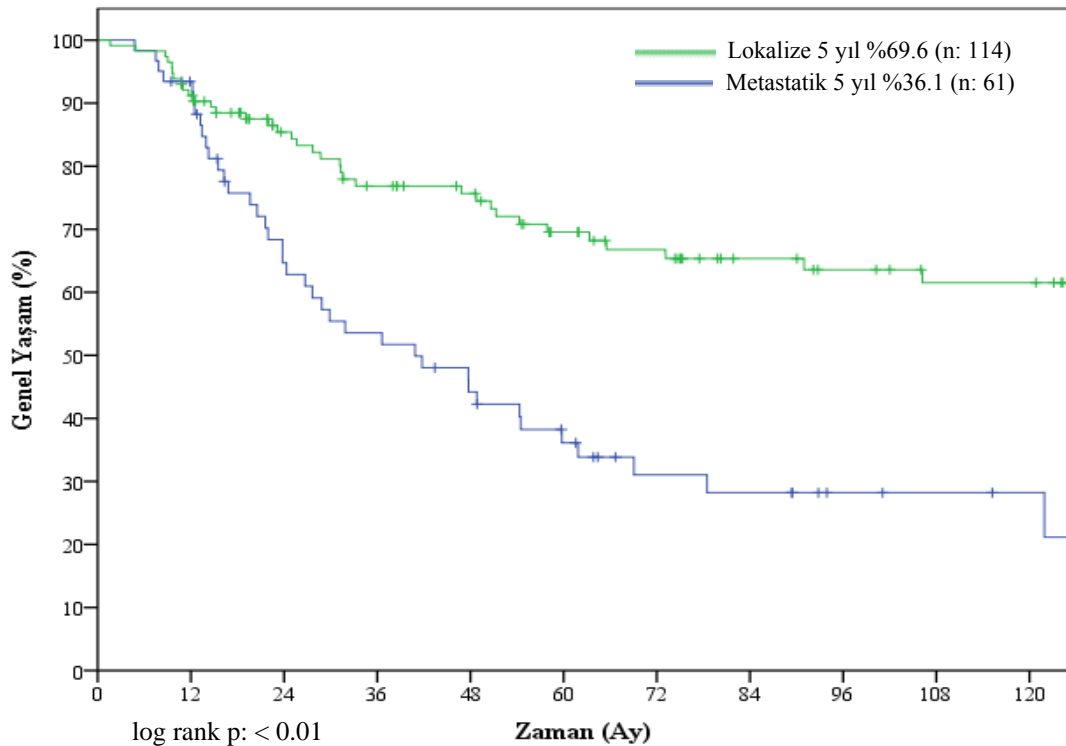
Şekil 13. Ewing sarkomlu 171 hastanın tümör volümüne göre olaysız yaşam hızları

Hastalığın yaygınlığına göre yaşam hızları değerlendirildiğinde; metastatik hastalığı olanların beş yıllık olaysız yaşam hızı %25.0, genel yaşam hızı %36.1 ve on yıllık olaysız yaşam hızı %20.0, genel yaşam hızı %28.2 iken; lokalize hastalığı olanların beş yıllık olaysız yaşam hızı %57.5, genel yaşam hızı %69.5 ve on yıllık olaysız yaşam hızı %56.0, genel yaşam hızı %61.5 saptandı. İki grup için olaysız ve genel yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$). Lokalize ve metastatik hastalığı olan hastaların olaysız ve genel yaşam hızları Tablo 28’de ve Şekil 14 ve 15’te gösterilmiştir.

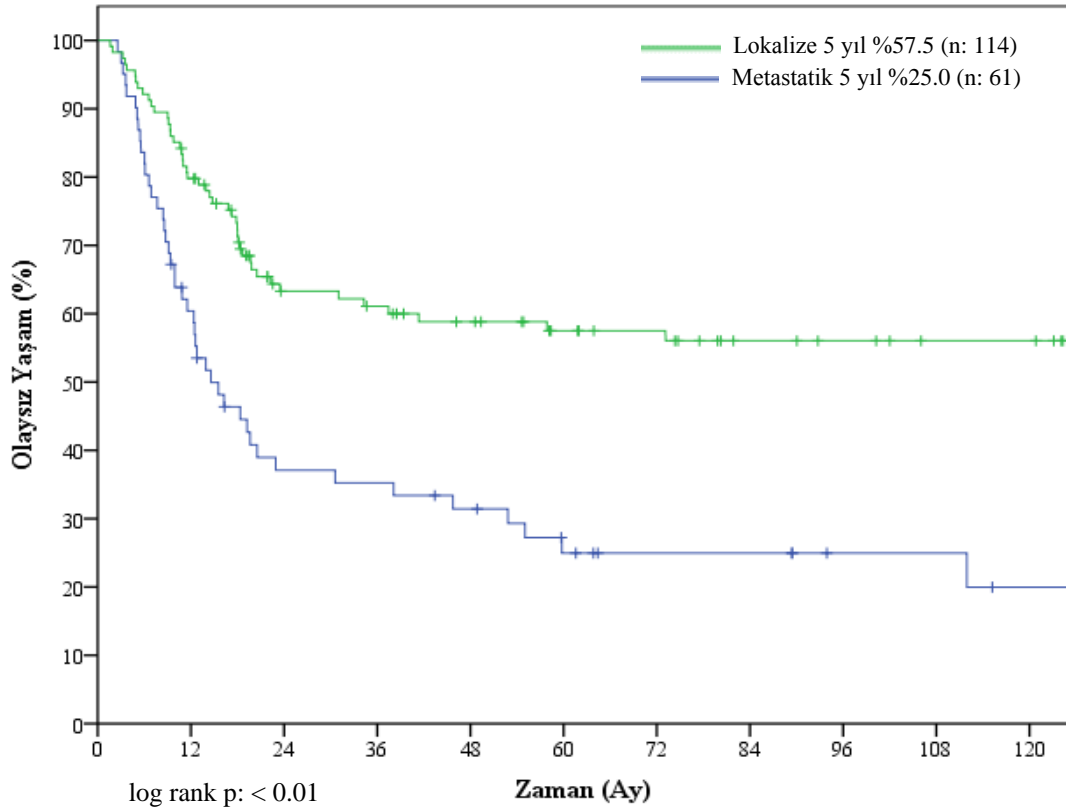
Tablo 28. Ewing sarkomlu 175 hastada hastalığın yaygınlığına göre olaysız ve genel yaşam hızları

Yaygınlık	n	5 yıllık		10 yıllık	
		OS %	EFS %	OS %	EFS%
Metastatik	61	36.1	25.0	28.2	20.0
Lokalize	114	69.6	57.5	61.5	56.0

$p: < 0.01$ (OS); $p: < 0.01$ (EFS)



Şekil 14. Ewing sarkomlu 175 hastanın hastalığının yaygınlığına göre genel yaşam hızları



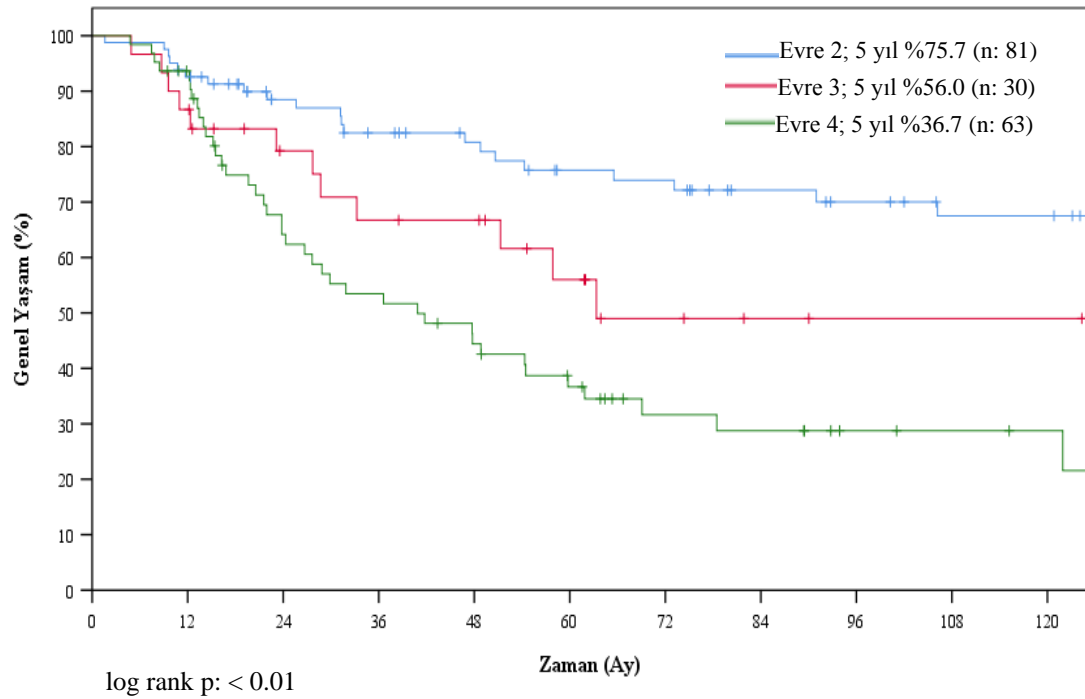
Şekil 15. Ewing sarkomlu 175 hastanın hastalığının yaygınlığına göre olaysız yaşam hızları

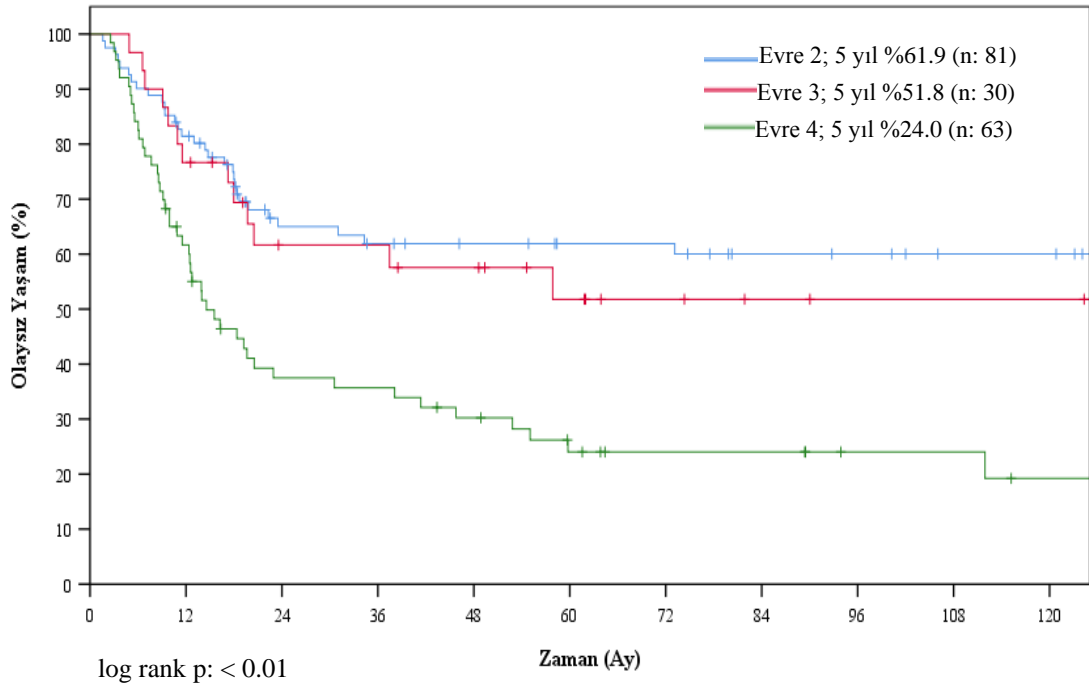
Ewing sarkomlu 174 hasta AJCC 8. baskı evrelendirme sistemine göre evrelenmiştir. Hastaların 81/174'ünde (%46.6) evre 2, 30/174'ünde (%17.2) evre 3, 63/174'ünde (%36.2) evre 4 hastalık mevcuttu. Evre 2, evre 3 ve evre 4 hastalığa sahip hastaların beş ve on yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %75.7 ve %67.5, %56.0 ve %49.0, %36.7 ve %28.8; beş ve on yıllık olaysız yaşam hızları ise sırasıyla %61.9 ve %60.0, %51.8 ve %51.8, %24.0 ve %19.2'dir. Hastalık evresi ilerledikçe olaysız ve genel yaşam hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür ($OS\ p < 0.01$ ve $EFS\ p < 0.01$). Ewing sarkomlu 174 hastanın, hastalık evresine göre yaşam hızları Tablo 29'da ve Şekil 16 ve 17'de gösterilmiştir.

Tablo 29. Ewing sarkomlu 174 hastanın hastalık evresine göre olaysız ve genel yaşam hızları

Evre	(n/%)	5 yıllık yaşam		10 yıllık yaşam	
		EFS%	OS%	EFS%	OS%
Evre 2	81/46.6	61.9	75.7	60.0	67.5
Evre 3	30/17.2	51.8	56.0	51.8	49.0
Evre 4	63/36.2	24.0	36.7	19.2	28.8
Toplam	174/100.0				

$p: < 0.01$ (OS); $p: < 0.01$ (EFS)

**Şekil 16.** Ewing sarkomlu 174 hastanın hastalık evresine göre genel yaşam hızları



Şekil 17. Ewing sarkomlu 174 hastanın hastalık evresine göre olaysız yaşam hızları

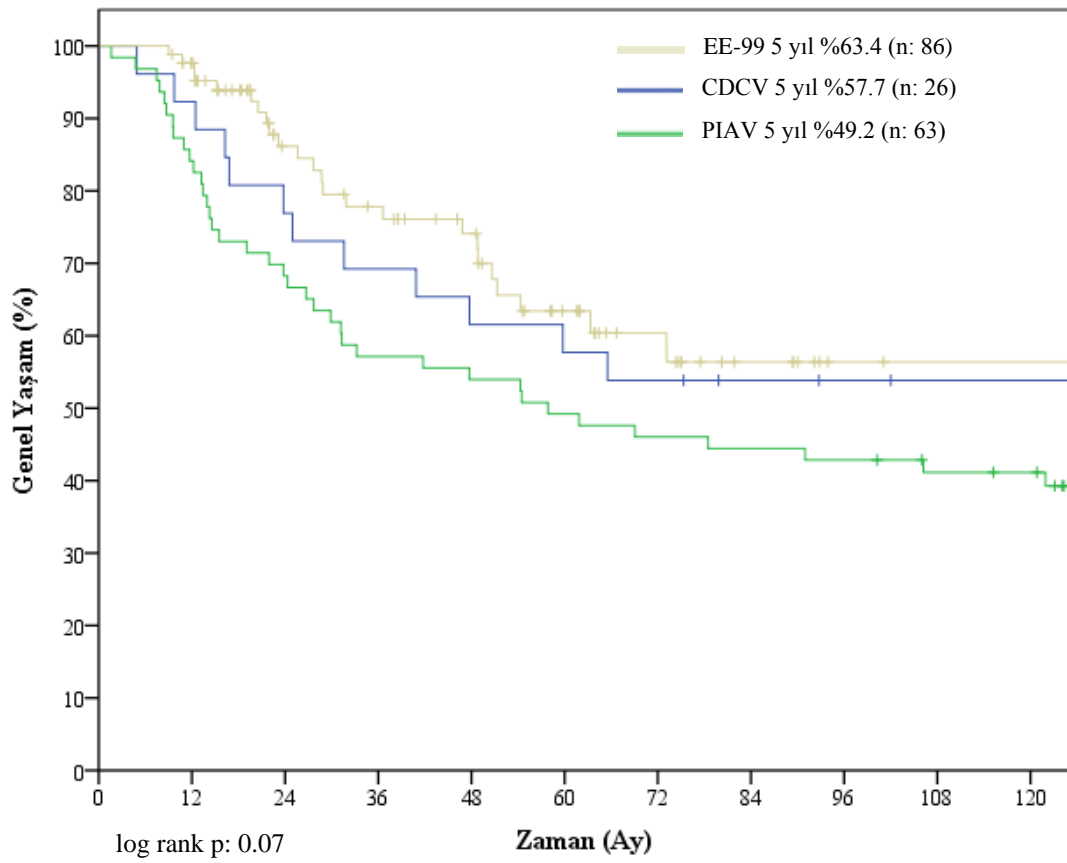
2000-2022 yılları arasında, çalışmamızdaki tüm hastalar, geçmişten günümüze sırasıyla CDCV, PIAV ve Euro-Ewing 99 (EE-99) kemoterapi protokolleriyle tedavi edildi. Bu kemoterapi tedavilerinin beş yıllık olaysız yaşam hızı sırasıyla %46.2, %38.1, %52.3; beş yıllık genel yaşam hızı sırasıyla %57.7, %49.2, %63.4; on yıllık olaysız yaşam hızı sırasıyla %46.2, %36.4, %47.6; on yıllık genel yaşam hızı sırasıyla %53.8, %41.1, %56.4 saptandı. Kemoterapi protokollerinin olaysız ve genel yaşam hızları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0.124 (EFS) ve p: 0.07 (OS)). CDCV ve PIAV (p: 0.449 (EFS) ve p: 0.246 (OS)); CDCV ve EE-99 (p: 0.467 (EFS) ve p:0.587 (OS)) kemoterapilerinin olaysız ve genel yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken; PIAV ve EE-99 (p: 0.048 (EFS) ve p: 0.031 (OS)) kemoterapilerinin olaysız ve genel yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Kemoterapi protokolüne göre olaysız ve genel yaşam hızı Tablo 30'da ve Şekil 18 ve 19'da gösterilmiştir.

Tablo 30. Ewing sarkomlu 175 hastanın kemoterapi protokolüne göre olaysız ve genel yaşam hızları

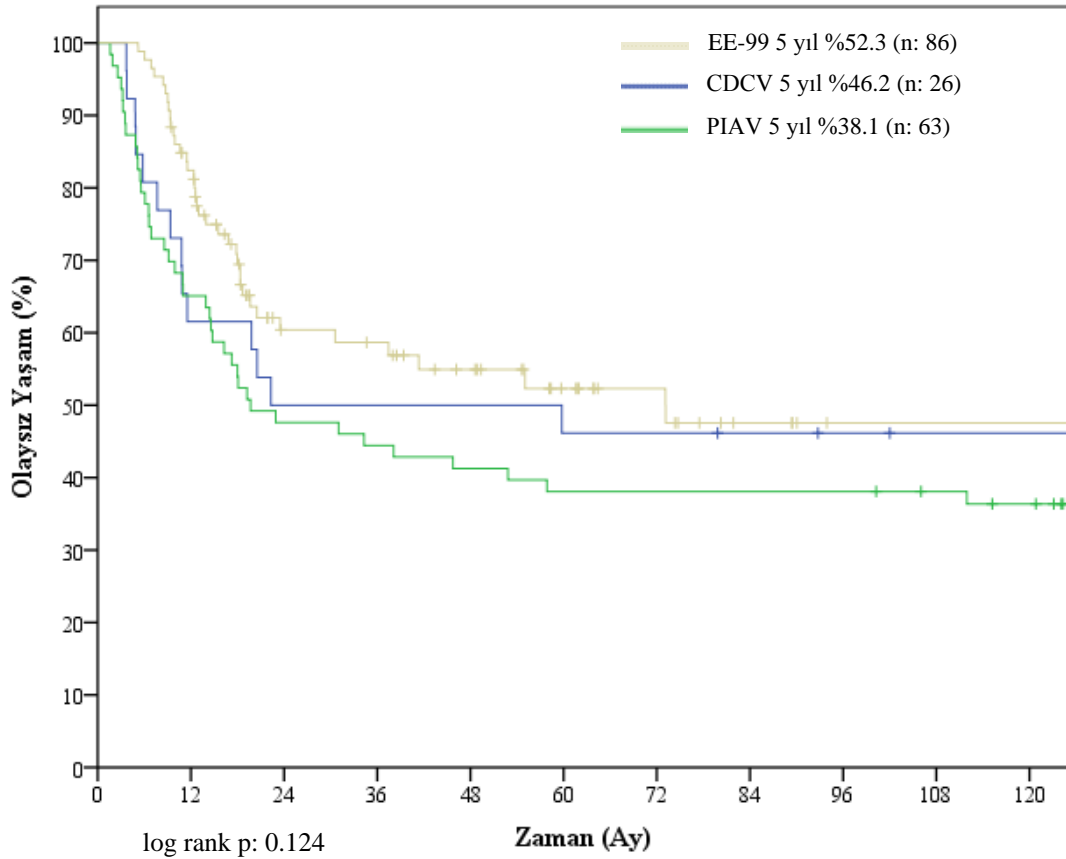
KT	n	%	5 yıllık yaşam		10 yıllık yaşam	
			EFS%	OS%	EFS%	OS%
CDCV	26	14.85	46.2	57.7	46.2	53.8
PIAV	63	36.00	38.1	49.2	36.4	41.1
EE-99	86	49.15	52.3	63.4	47.6	56.4
Toplam	175	100.0				

p: 0.124 (EFS); *p*: 0.07 (OS)

CDCV: ‘sisplatin, adriamisin, siklofosfamid, vinkristin’ PIAV: ‘sisplatin, ifosfamid, adriamisin, vinkristin’ Euro-Ewing 99: ‘vinkristin, ifosfamid, doksorubisin, etoposid’



Şekil 18. Ewing sarkomlu 175 hastanın kemoterapi protokollerine göre genel yaşam hızları



Şekil 19. Ewing sarkomlu 175 hastanın kemoterapi protokollerine göre olaysız yaşam hızları

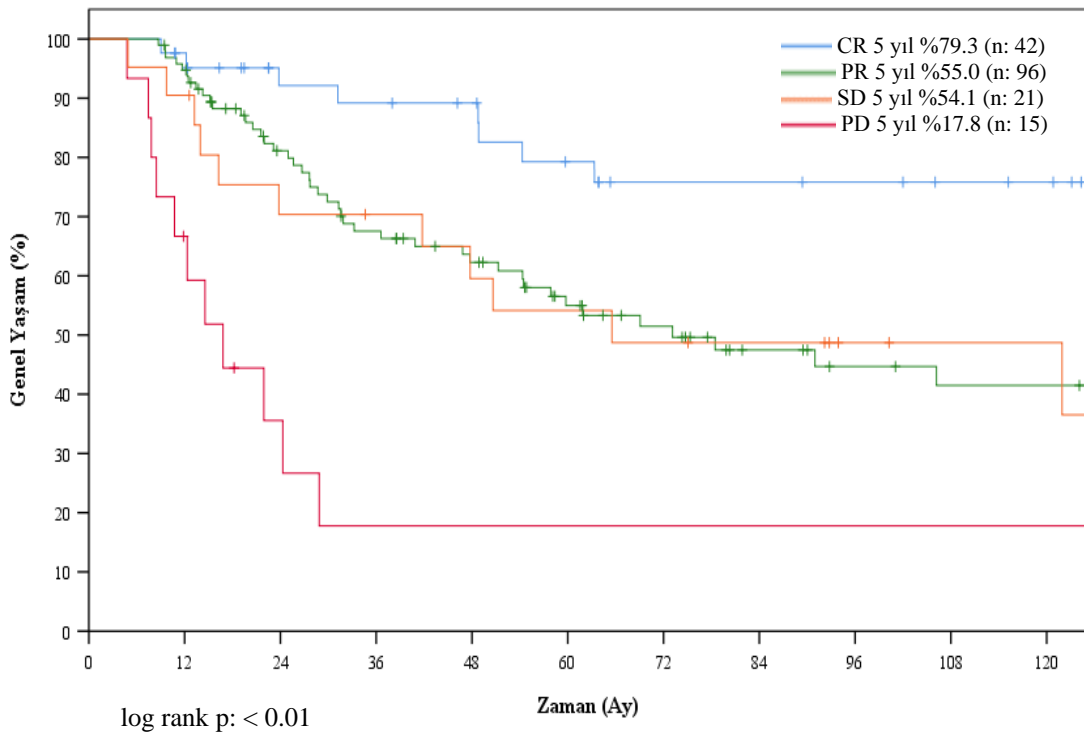
Çalışmamızda indüksiyon kemoterapisine yanıt RECIST v1.1 kriterlerine göre değerlendirildi. Tümörün ve patolojik lenf nodlarının tamamen kaybolması tam cevap; tümör hacminde en az %30 azalma ve yeni lezyon gelişmemesi parsiyel cevap; tümör hacminde ilerleyici hastalık kadar büyüme olmaması veya tümör hacminde parsiyel yanıtın olmaması stabil hastalık; tümör hacminde %20'den fazla artış olması, hedef lezyon dışı lezyonlarda büyüme ve yeni lezyonların gelişmesi ilerleyici hastalık olarak kabul edildi. Hastaların 42/175'inde (%24) tam cevap, 96/175'inde (54.9) parsiyel cevap, 21/175'inde (%12) stabil hastalık ve 15/175'inde (%8.5) ilerleyici hastalık görüldü, 1 hastada (%0.6) indüksiyon kemoterapisine cevap değerlendirilemedi. Tam cevap, parsiyel cevap, stabil hastalık, ilerleyici hastalıklara göre hastaların beş ve on yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %79.3 ve %75.8, %55.0 ve %41.5, %54.1 ve %48.7, %17.8 ve %17.8; beş ve on yıllık olaysız yaşam hızları %73.1 ve %73.1, %42.9 ve %41.0, %32.1 ve %16.1, %13.3 ve %13.3 saptandı. İndüksiyon kemoterapisine yanıtlar arasında hem olaysız hem genel yaşam hızları arasında, istatistiksel olarak

anlamli farklilik olduğu görüldü ($p < 0.01$ (EFS) ve $p < 0.01$ (OS)). Ewing sarkomlu 174 hastanın indüksiyon kemoterapisi yanıtına göre yaşam hızları Tablo 31’de ve Şekil 20 ve 21’de gösterilmiştir.

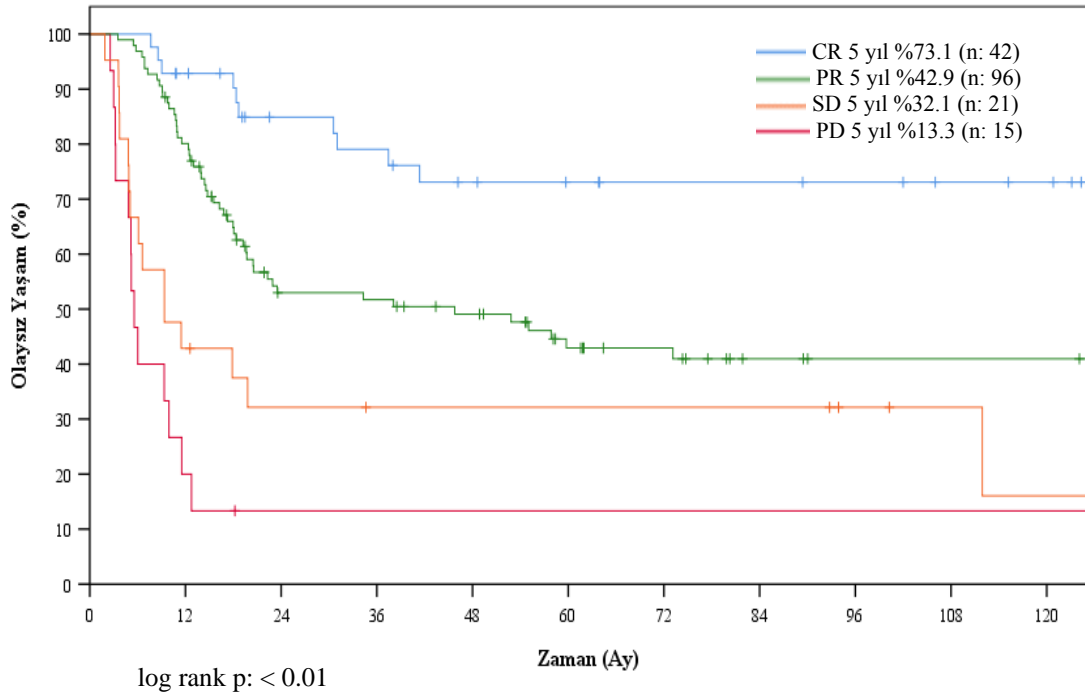
Tablo 31. Ewing sarkomlu 174 hastanın indüksiyon kemoterapisi yanıtına göre olaysız ve genel yaşam hızları

KT Cevabı	(n/%)	5 yıllık yaşam		10 yıllık yaşam	
		EFS%	OS%	EFS%	OS%
CR	42/24.1	73.1	79.3	73.1	75.8
PR	96/55.2	42.9	55.0	41.0	41.5
SD	21/12.1	32.1	54.1	16.1	48.7
PD	15/8.6	13.3	17.8	13.3	17.8

CR: ‘‘Complete response’’-Tam yanıt PR: ‘‘Partial response’’-Kısmi yanıt
SD: ‘‘Stable disease’’-Stabil hastalık PD: ‘‘Progressive disease’’-İlerleyici hastalık
 $p: < 0.01$ (EFS); $p: < 0.01$ (OS)



Şekil 20. Ewing sarkomlu 174 hastanın indüksiyon kemoterapisi yanıtına göre genel yaşam hızları



Şekil 21. Ewing sarkomlu 174 hastanın induksiyon kemoterapisi yanıtına göre olaysız yaşam hızları

İndüksiyon kemoterapisi cevabına göre rezistan (n: 13) ve progresif (n: 14) hastalık kabul edilen, izleminde relaps olan (n: 55) ve sekonder malignite gelişen (n: 1) hastalarla birlikte olay kaydedilen hasta sayısı 83'tür. Rezistan, progresyon, relaps için sırasıyla beş yıllık genel yaşam hızı %35.2, %8.0, %24.5 iken; on yıllık genel yaşam hızı %35.2, %8.0, %5.7'dir. Üç grup için genel yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.01$). Ewing sarkomlu, olay kaydedilen 82 hastanın genel yaşam hızları Tablo 32'de gösterilmiştir.

Tablo 32. Ewing sarkomlu, olay kaydedilen 82 hastanın genel yaşam hızı

Olaylar	n	%	5 yıllık OS%	10 yıllık OS%
Rezistan	13	15.8	35.2	35.2
Progresyon	14	17.1	8.0	8.0
Relaps	55	67.1	24.5	5.7
Toplam	82*	100.0		

$p: < 0.01$ (OS)

*Sekonder malignite olan 1 hastayla birlikte olay kaydedilen hasta sayısı 83'tür.

İndüksiyon kemoterapisi yanıtına göre rezistan ve progrese hastalık kabul edilen ve relaps hastalık olarak kabul edilen 75 hastaya ikinci basamak kemoterapi tedavileri verilmiştir. En çok tercih edilen ikinci basamak kemoterapi protokolleri sırasıyla ICE (n:29), VIT (n:19) ve PCC (n:11)'dir. İkinci basamak kemoterapi protokollerine göre genel yaşam hızı incelendiğinde, ICE, VIT ve PCC'ye göre sırasıyla 5 yıllık genel yaşam hızları %24.1, %24.2 ve %21.0 olarak görülmüştür (p: 0.735). En çok tercih edilen ikinci basamak kemoterapi tedavilerine göre genel yaşam hızları Tablo 33'te ve Şekil 22'de gösterilmiştir.

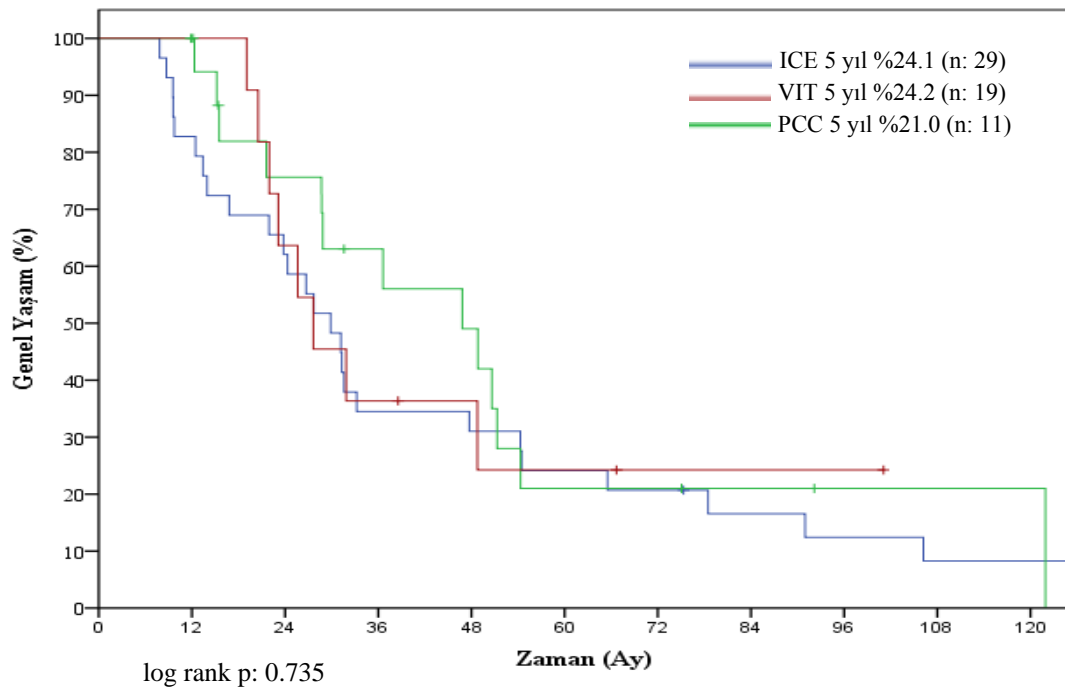
Tablo 33. En çok tercih edilen ikinci basamak kemoterapi tedavilerine göre genel yaşam hızı

İkinci basamak KT	n	%	5 yıllık OS%
ICE	29/75	38.7	24.1
VIT	19/75	25.3	24.2
PCC	11/75	14.7	21.0
Toplam	59/75	78.7	

p: 0.735 (OS)

ICE: "İfosfamid, Karboplatin, Etoposid"; VIT: "Vinkristin, İrinotekan, Temazolamid";

PCC: "Paklitaksel, Karboplatin, Siklofosfamid"



Şekil 22. En çok tercih edilen ikinci basamak kemoterapi tedavilerine göre genel yaşam hızları

Tablo 34. Ewing sarkomlu hastalarda farklı alt gruplarda olaysız ve genel yaşam hızları

	5 Yıllık			10 Yıllık		<i>p</i>
	n	EFS%	OS%	EFS%	OS%	
Tüm hastalar	175	45.9	57.4	43.5	49.3	
Cinsiyet						
Kız	75		61.8		54.1	<i>0.37 OS</i>
Erkek	100		54.0		45.5	
Yaş grubu						
0-4 yaş	14		78.6		50.5	<i>0.26 OS</i>
5-9 yaş	67		62.7		55.0	
10-14 yaş	68		46.6		36.6	
15+	26		67.2		59.8	
Tümör boyutu						
>8 cm	76	34.1	46.6	34.1	35.9	<i>0.002 EFS</i>
≤8 cm	95	55.0	66.8	51.0	59.5	<i>0.001 OS</i>
Primer lokalizasyon						
Ekstremitte	69	50.1	62.4	45	53.1	<i>0.029 OS</i>
Pelvik	39	24.4	41.7	24.4	33.7	<i>0.006 EFS</i>
Gövde	52	51.5	53.8	51.5	47.1	
Kranyum	10	75.0	85.7	75.0	85.7	
Yaygınlık						
Lokalize	114	57.5	69.6	56.0	61.5	<i><0.01 EFS</i>
Metastatik	61	25.0	36.1	20	28.2	<i><0.01 OS</i>
KT tedavisi						
CDCV	26	46.2	57.7	46.2	53.8	<i>0.124 EFS</i>
PIAV	63	38.1	49.2	36.4	41.1	<i>0.07 OS</i>
EE-99	86	52.3	63.4	47.6	56.4	

5. TARTIŞMA

Ewing sarkomu ailesi tümörleri, tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %3'ünü, tüm kemik sarkomlarının %10-15'ini oluşturur (239). ABD'de her yıl, 20 yaşın altında, 200'den fazla çocuk ve ergene Ewing sarkomu tanısı konulmaktadır (29). 1973-2004 yılları arasında, SEER veritabanında, 1-19 yaşları arasındaki hastalarda, yıllık ortalama Ewing sarkomu insidansı 1.000.000 nüfus başına 2.9 vakadır (29). Yıllık insidans, 5 yaş altı hastalarda 0.6/1.000.000 iken, ergenlikte yaklaşık olarak 5/1.000.000'dur (28). 2002-2023 TPOG (Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu) kanser kayıtlarına göre; malign kemik tümörleri 3122 vakayla tüm malign tümörlerin %6.1'i; Ewing tümörü ve ilişkili kemik sarkomları ise 1478 vakayla tüm malign kemik tümörlerinin %47'sidir. Vakaların 1426'sı (tüm malign kemik tümörü vakalarının %45.6'sı) olan malign kemik tümörlerinin en sık görüldüğü yaş grubu 10-14 yaştır ve 20 yaş ve üzerinde (n: 9) nadir görülmektedirler. Malign kemik tümürlü erkek (n: 1747) hastaların, kız (n: 1375) hastalara oranı 1.27'dir. 2002-2023 TPOG kanser kayıtlarına göre malign kemik tümörlerinin beş yıllık yaşam hızı %55.1'dir (2).

Merkezimizde 2000-2022 yılları arasında tanı almış ve tedavi edilmiş 175 Ewing sarkomlu hastanın klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirdik. Ewing sarkomlu 175 hastanın beş yıllık olaysız yaşam hızı %45.9 ve genel yaşam hızı %57.4'tür. 2000-2009 (n: 44), 2010-2019 yılları (n: 98) arasında tedavi ve izlemine devam edilen hastaların beş yıllık EFS ve OS'leri sırasıyla %31.8, %40.9; %50.5, %63.5 iken 2020-2022 yılları arasında tedavi ve izlemine devam edilen 33 hastanın üç yıllık EFS ve OS sırasıyla %51.5, %64.1 saptanmıştır. Üç ayrı yıl grubu için beş yıllık EFS ve OS'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p: 0.039 (EFS) ve p: 0.037 (OS)). Merkezimizde 1979-1999 yılları arasında 133 Ewing sarkomlu çocuk hastanın tedavi sonuçlarının ve prognostik faktörlerin incelendiği analizde ise erkek (n:72) hastaların kız (n:61) hastalara oranı 1.18 olup tüm hasta grubunda beş ve on yıllık genel yaşam hızı %33 ve %31; beş ve on yıllık olaysız yaşam hızı ise sırasıyla %21 ve %19 olarak saptanmıştır (12). Son 20 yılda farklı serilerde Ewing sarkomunda beş yıllık genel yaşam hızı %65-78 aralığında görülmüştür (12, 14, 165, 240). Lokalize hastalığı olan hastaların olaysız yaşam hızı %70'i, genel yaşam hızı ise %80'i

aşabilmektedir (152). Bununla birlikte, metastatik hastaların sonuçları kötü olmaya devam etmektedir (8, 29). Çalışmamızda yaşam hızlarının önceki yıllardaki çalışmamıza göre iyileştiği görülmüştür. Bunda daha yoğun kemoterapi rejimlerinin, ileri cerrahi teknikler ve radyoterapiyle kombinasyonunun önemi büyüktür.

Çalışmamızdaki Ewing sarkomlu hastaların erkek/kız oranı 1.3'tür. Çok sayıda çalışmada bu oran 1.3-1.5 arasında bulunmuştur (8, 29, 39, 40). Çalışmamızda kız ve erkek hastaların genel yaşam hızları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamakla birlikte, kız hastaların genel yaşam hızlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (Beş yıllık genel yaşam hızı %61.8'e karşı %54.0; On yıllık genel yaşam hızı %54.1'e karşı %45.5'tir).

Ewing sarkomu çoğunlukla ikinci dekatta tanı almaktadır (8, 29, 39, 40). Çalışmamızdaki Ewing sarkomlu 175 hastanın ortalama yaşı 10,4 yıl, ortanca yaşı 10,6 yıl olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki hastaların en fazla olduğu yaş grubu 10-14 yaş grubu (n: 68) ve ikinci sırada 5-9 yaş grubudur (n: 67). Çalışmamızdaki hastaların %46.2'si on yaşın altındadır. Dört farklı yaş grubunun yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

CESS 86 çalışmasında hastaların ortalama yaşı 15 olup, vakaların yalnızca %10'u 20 yaş üzerindedir. SEER veritabanına göre, 1973-2004 yılları arasında ABD'de 10 yaş altı çocuklar tüm Ewing sarkomu vakalarının %23'ünü oluşturmaktadır. Literatürde ileri yaşın genellikle daha kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiş olup (39, 81) birçok analizde yaş arttıkça sağkalım oranlarında azalma gözlenmiştir. 14 yaş üstü hastalarda daha büyük tümörler, pelvik primer tümörler ve metastatik hastalık daha sık görülmektedir (39). EICESSE'in 1977-1993 yılları arasında 975 hastanın verilerinin retrospektif incelendiği analizde, tanı anında lokalize hastalığı olanlarda, aksiyel primer tümör yerleşiminin ve ≥ 15 yaş grubunun relapssız sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır (tümü için p: <0.005) (39).

Çalışmamızdaki önemli prognostik faktörler; tümör boyutu, tümör yerleşimi, hastalığın yaygınlığı, hastalığın evresi ve indüksiyon kemoterapisine yanıt olarak bulunmuştur.

Hem Kuzey Amerika'da hem de Avrupa'da tanımlanan tutarlı kötü prognostik faktörler arasında ileri evre hastalık, büyük tümör boyutu (>8 cm veya >150-200 ml), aksiyel yerleşim, pelvik tümörler, >13 yaş, erkek cinsiyet, indüksiyon kemoterapisine zayıf histolojik yanıt ve metastatik hastalık yer almaktadır. Bunlar arasında, metastatik hastalık en güçlü prognostik faktör olarak öne çıkmakta olup, yalnızca pulmoner metastazı olan hastaların diğer metastatik hastalara kıyasla daha iyi prognoza sahip olduğu bildirilmiştir (8, 10, 39, 167).

St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde 1979-2004 yılları arasında tedavi edilen 220 ESFT'li hastada, beş yıllık genel yaşam hızı %63.5, olaysız yaşam hızı ise %55.1 olarak bulunmuştur. Çalışmada, düşük risk grubundaki hastaların beş yıllık genel yaşam hızı %88.1, orta risk grubundakilerin %64.9, yalnızca pulmoner metastazı olan yüksek risk grubundakilerin %53.8 ve ekstrapulmoner metastazlı en yüksek risk grubundakilerin %27.2 olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki genel yaşam hızı farkı istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$) (8).

Çalışmamızda primer tümör boyutuna göre yaşam hızı, AJCC evrelendirme sisteminde sınır olarak belirlenen 8 cm'e göre değerlendirilmiştir. Tüm hastaların %54.3'ünün primer tümör boyutu ≤ 8 cm ve %43.4'ünün > 8 cm'dir. Primer tümör boyutuna göre yapılan yaşam analizinde; primer tümör boyutu ≤ 8 cm olan hastaların olaysız ve genel yaşam hızları > 8 cm olanlara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p: 0.002$ (EFS) ve $p: 0.001$ (OS)). Bu sonuç, tümör boyutunun önemli bir prognostik faktör olduğunu düşündürmektedir. Literatürde büyük tümör boyutları kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. 220 ESFT'li hastanın verilerinin incelendiği analizde, tümör boyutunun < 8 cm olması ($p \leq 0.010$) ve tanı anında lokalize hastalık ($p < 0.001$), daha iyi genel sağkalım (OS) ve olaysız sağkalım (EFS) ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada, yalnızca cerrahi veya cerrahi ile radyoterapi (RT) uygulanan hastaların, sadece RT ile tedavi edilenlere kıyasla daha iyi sonuçlar elde ettiği gösterilmiştir (8).

Çalışmamızda en sık görülen primer tümör yerleşim yeri, hastaların %39.4'ünde görülen ekstremitte yerleşimiydi. Ekstremitte tümörlerinin %75.3'ü alt ekstremitededeydi. Primer tümör yerleşim yeri ekstremitte olan hastaların beş yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırasıyla %50.1 ve %62.4'tür. Üst ekstremitte, alt

ekstremiteler, pelvik, gövde ve kranyum, beş grup olarak analiz edildiğinde yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p: 0.011 (EFS) ve p:0.03 (OS)). Alt ekstremiteler proksimal (n: 23) ve distal (n: 29) kendi içinde analiz edildiğinde, yaşam hızlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, üst ekstremiteler proksimal (n: 11) ve distal (n: 6) kendi içinde analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır; bu sonuç üst ekstremiteler proksimal ve distalinde düşük vaka sayılarının bir sonucu olarak değerlendirilmelidir. Gövde %29.7 ve pelvis %22.2 ile ekstremitelerden sonra en fazla görülen primer tümör yerleşim yerleridir. Pelvik bölge ise beş yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırasıyla %24.4 ve %41.7 ile en kötü prognozlu tümör lokalizasyonudur. 1979-2004 yılları arasında St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde yapılan retrospektif analizde, aksiyel (p = 0.014) ve pelvik (p = 0.008) tümörlerin tanı anında daha yüksek metastaz riski taşıdığı belirlenmiştir (8).

Pelvik yerleşimli Ewing sarkomu, ekstremiteler tümörlerine kıyasla daha kötü sağkalım oranlarıyla ilişkilidir (39, 165). Büyük tümör boyutu ve kritik anatomik yapılara yakınlık, cerrahi zorlaştırarak yüksek morbiditeye neden olurken, radyoterapi de ciddi yan etkiler taşımaktadır. Lokal hastalık kontrolü için cerrahi ve radyoterapi arasında farklı yaklaşımlar benimsenmektedir (162, 241, 242). İskandinav Sarkom Grubu'nun 1986-2011 yılları arasında tanı konulan 117 pelvik Ewing sarkomlu hastayı incelediği çalışmada, sakral tümörler pelvik kemik tümörlerine göre anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur (p: 0.027). Sakrum tümörlerinde radyoterapi daha sık tercih edilirken (%79), pelvik kemik tümörlerinde cerrahi daha yaygın uygulanmıştır (%49). Beş yıllık hastaliksız yaşam hızları sakrum ve pelvik kemik tümörleri için sırasıyla %66 ve %40 (p: 0.01), genel sağkalım ise %65 ve %49 olarak belirlenmiştir (p = 0.08). Metastaz varlığı (p = 0.002), tümör boyutunun >8 cm olması (p: 0.04), cerrahi sınır pozitifliği (p: 0.01) ve lokal nüks (p: 0.02) sağkalımı olumsuz etkileyen prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Sakral tümörlerde hastaliksız sağkalım oranları daha yüksek bulunmuş, radyoterapinin bu bölgede etkili bir lokal tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (165).

1979-1995 yılları arasında Rizzoli'de 359 hastanın retrospektif analizinde, erkek cinsiyet, >12 yaş, ateş, anemi, yüksek serum LDH düzeyi, aksiyel tümör

yerleşimi, yalnızca radyoterapi ile lokal kontrol, düşük yoğunluklu kemoterapi ve kemoterapi sonrası düşük nekroz oranı kötü prognostik faktörler olarak belirlenmiştir ($p < 0.05$). Çok değişkenli analizde ise erkek cinsiyet, ileri yaş, ateş, anemi, yüksek LDH, aksiyel yerleşim ve düşük yoğunluklu kemoterapi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Cerrahi ile tedavi edilen hastalar değerlendirildiğinde, en önemli prognostik faktör kemoterapi sonrası düşük nekroz oranı olup, ateş, anemi ve yüksek LDH düzeyi de sağkalımı olumsuz etkilemiştir. Çalışma, lokalize Ewing sarkomu olgularında prognozun birçok klinik ve hematolojik faktörden etkilendiğini ve relaps riskine göre hasta değerlendirmesinde bu faktörlerin dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır (81).

Çalışmamızdaki Ewing sarkomlu 174 hasta AJCC 8. baskı evrelendirme sistemine göre evrelenmiştir. Evre 2, evre 3 ve evre 4 hastalığı olan hastaların beş ve on yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %75.7 ve %67.5, %56.0 ve %49.0, %36.7 ve %28.8; beş ve on yıllık olaysız yaşam hızları ise sırasıyla %61.9 ve %60.0, %51.8 ve %51.8, %24.0 ve %19.2'dir. Hastalık evresi ilerledikçe yaşam hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş görülmüştür ($p: < 0.01$ (OS) ve $p: < 0.01$ (EFS)). Evre 4 hastalık akciğer ve/veya kemik metastazları olan hastalardan oluşmaktadır ve en kötü yaşam hızı olan grup olduğu görülmektedir. Analizimizdeki hastaların 61/175'inde (%34.9) metastatik hastalık mevcuttur, metastatik hastalığı olan grupta 5 yıllık genel yaşam hızı %36.1'ken, 10 yıllık genel yaşam hızı %28.2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki lokalize ve metastatik hastalık grupları arasında olaysız ve genel yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüştür ($p: < 0.01$ (EFS) ve $p: < 0.01$ (OS)).

Ewing sarkomda metastatik hastalık, en kötü prognostik faktör olarak kabul edilir ve düşük yaşam oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Tanı anında metastaz, hastaların %15-33'ünde tespit edilmektedir (39, 154). Lokalize hastalığı olanlarda sağkalım %70-80'lere kadar çıkarken, metastatik hastalarda bu oran %9-41 arasında değişmektedir (8, 10, 39, 154, 167, 243, 244). İzole pulmoner metastazı olan hastalar, kemik veya kemik iliği metastazı olanlara kıyasla daha iyi prognoza sahiptir. Özellikle bilateral akciğer ışınlanması veya miyeloablatif yüksek doz tedavi uygulanan hastalarda olaysız yaşam hızı %29-52 arasında değişirken, kemik veya kemik iliği metastazı

olanlarda bu oran %19'a, kombine akciğer ve kemik/kemik iliği metastazı varlığında ise %8'e düşmektedir ($p < 0.0001$) (39, 57, 58, 154, 244, 245).

St. Jude'da yapılan bir analizde metastatic ES'li 64 hastanın yaş, kemoterapi protokolü veya tedavi dönemine göre sağkalım oranlarında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak izole akciğer metastazı olan hastalar, ekstrapulmoner metastazı olanlara kıyasla daha iyi sonuçlar göstermiştir. Beş yıllık olaysız yaşam hızları lokalize hastalıkta %66, izole akciğer metastazında %38.5, ekstrapulmoner metastazda ise %21.8 olarak belirlenmiştir ($p < 0.001$). Genel yaşam hızları ise sırasıyla %74.2, %53.8 ve %27.2'dir ($p < 0.001$) (8). Genel olarak, izole pulmoner metastazı olan hastaların %30-40'ı beş yıl boyunca hayatta kalırken, kemik veya kemik iliği metastazı ile başvuranlarda bu oran %20'nin altında kalmıştır (29). Ewing sarkomlu hastaların %30'unda tanı anında metastatik hastalık vardır ve agresif tedavi protokollerine rağmen sonuçları kötü kalmaktadır (81). Çalışmamızda da metastatik hastalık oranı, literatürle benzer olarak %34.9'dur.

Avrupa'daki geniş ölçekli bir çalışmada, plevra-pulmoner metastazlı 114 Ewing sarkom hastasının sağkalım verileri incelenmiştir. Hastalara neoadjuvan kemoterapi ve primer tümör için lokal tedavi uygulanmış, 75 hastaya ise tüm akciğer ışınlanması yapılmıştır. Beş ve on yıllık olaysız yaşam hızları sırasıyla %36 ve %30 olarak hesaplanmıştır. İlk relapsların %63'ü pulmoner veya plevral kaynaklı olup, %44'ü yalnızca akciğerlerde görülmüştür. Kötü prognostik faktörler; primer tümörün kemoterapiye zayıf yanıtı, her iki akciğerde metastaz ve ek akciğer ışınlanması uygulanmaması olarak belirlenmiştir (58).

1999-2005 yılları arasında primer yaygın multifokal Ewing sarkomlu 281 hasta Euro-Ewing 99 R3 çalışmasına dahil edilmiştir. Tedavi protokolü; altı kür VIDE (vinkristin, ifosfamid, doksorubisin, etoposid), bir kür VAI (vinkristin, daktinomisin, ifosfamid), lokal tedavi (cerrahi ve/veya radyoterapi) ve yüksek doz busulfan-melfalan sonrası otolog kök hücre naklini (HDT/SCT) içermektedir. Ortalama 3.8 yıllık takip sürecinde, üç yıllık olaysız ve genel sağkalım oranları sırasıyla %27 ve %34 olarak bulunmuştur. Hastaların %89'u altı VIDE kürünü tamamlarken, %60'ına HDT/SCT uygulanmıştır. Cox regresyon analizleri, 14 yaş üstü olmak, primer tümör hacminin 200 ml'den büyük olması, birden fazla kemik metastazı, kemik iliği metastazı ve ek

akciğer metastazı varlığının tanı anında kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu faktörler, riske uyarlanmış tedavi yaklaşımlarının belirlenmesi için önemli bulunmuştur (57).

Ewing sarkomunun standart tedavisi, cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve lokal radyoterapiyi içeren multimodal bir yaklaşıma dayanmaktadır. Tedavi süreci, indüksiyon kemoterapisinin ardından cerrahi ve/veya radyoterapi ile lokal kontrol sağlanmasını ve sonrasında adjuvan kemoterapi uygulanmasını kapsar. Metastatik hastalarda ise, özellikle pulmoner metastaz varlığında, tüm akciğer ışınlanması da dahil olmak üzere metastatik bölgeler için ek lokal tedavi önerilmektedir.

Merkezimizde 2000-2022 yılları arasında izlediğimiz Ewing sarkomlu 175 hastaya, sırasıyla CDCV (MMR, modifiye malign rabdoid tümör protokolü), PIAV ve EE-99 kemoterapi rejimleri verilmiştir. 2000'li yılların başında yaygın olarak kullandığımız 4 kür indüksiyon ve 8 kür konsolidasyondan oluşan CDCV kemoterapi protokolü, 2004 yılında yerini PIAV'a bırakmış olup, yaklaşık 11 sene PIAV kemoterapi rejimi, ilk aşaması indüksiyon olan, 3'er kürden oluşan 3 aşama halinde verilmiştir; PIAV protokolü ise 2015 yılında yerini 6 kür indüksiyon VIDE ve 8 kür konsolidasyon VAI/VAC içeren, EE-99 protokolüne bırakmıştır. Bu süreçte hastaların %14.9'una CDCV, %36'sına PIAV ve %49.1'ine EE-99 kemoterapi protokolü verilmiştir. Hastaların beş ve on yıllık olaysız ve genel yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (EFS için p: 0.124; OS için p: 0.07). Öte yandan; 2015'ten beri primer indüksiyon kemoterapisi olarak verdiğimiz EE-99 protokolü, beş yıllık %52.3 olaysız ve %63.4 genel yaşam hızlarıyla en başarılı kemoterapi protokolüdür.

St. Jude'da yapılan çalışmada, üç yoğun tedavi protokolü (EWI92, HIRISA ve SJBCM) ile önceki protokoller (ES79 ve ES87) karşılaştırıldığında, daha yoğun rejimlerle tedavi edilen lokalize hastalığı olan hastalar için sağkalımda iyileşme gözlemlenmiştir. Beş yıllık genel sağkalım oranı, yoğun tedavi alan hastalarda %83,1 iken, önceki protokollerle tedavi edilenlerde %68,5 olarak bulunmuştur (p: 0.068). Bu tedavi başarısındaki artış, yalnızca yoğunlaştırılmış kemoterapi rejimlerine değil, aynı zamanda daha sonraki çalışmalarda lokal kontrolü iyileştiren gelişmiş cerrahi ve radyoterapi tekniklerine de bağlanmalıdır (8).

İndüksiyon kemoterapisine zayıf histolojik yanıt, kötü prognostik bir faktördür (7, 11). Çalışmamızda indüksiyon kemoterapisine yanıt RECIST v1.1 kriterlerine göre değerlendirilmiştir. Tam cevap, parsiyel cevap, stabil hastalık, ilerleyici hastalıklara göre hastaların beş ve on yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %79.3 ve %75.8, %55.0 ve %41.5, %54.1 ve %48.7, %17.8 ve %17.8; beş ve on yıllık olaysız yaşam hızları %73.1 ve %73.1, %42.9 ve %41.0, %32.1 ve %16.1, %13.3 ve %13.3 saptanmıştır. İndüksiyon kemoterapisine yanıtlar arasında hem olaysız hem genel yaşam hızlarında, istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür (p: < 0.01 (EFS) ve p: < 0.01 (OS)).

İndüksiyon kemoterapisi, negatif cerrahi sınırlarla tam rezeksiyon oranını artırırken adjuvan radyoterapi ihtiyacını azaltır (160). Lokal tedavide ilk tercih cerrahidir ve hedef, cerrahi sınırda mikroskopik tümör bırakmadan (R0) geniş rezeksiyon yapmaktır ancak yüksek morbidite durumunda radyoterapi tercih edilir. Patolojik olarak negatif cerrahi sınır elde edilemediğinde, postoperatif radyoterapi endikedir (7). Çalışmamızda indüksiyon kemoterapisi sonunda hastaların %58.3'ü (102/175) radyoterapi tedavisi almıştır. Ayrıca çalışmamızdaki hastaların %61'i gibi yüksek bir oranına ikinci cerrahi yapılabilmiştir. Farklı lokal tedavi yaklaşımlarının değerlendirildiği CESS 81, CESS 86 ve EICES 92 çalışmalarında, 1058 hastanın verileri incelenmiştir. Analiz sonuçlarına göre, ilk kemoterapiden sonra rezektabl tümörü olan hastaların lokal başarısızlık oranı düşük bulunmuş ve cerrahi sonrası radyoterapi uygulanıp uygulanmamasına bakılmaksızın (%7,5) ameliyat öncesi radyoterapi alan hastalarla (%5,3) benzerlik göstermiştir. Buna karşın, definitif radyoterapi sonrası lokal başarısızlık oranı anlamlı derecede daha yüksektir (%26,3, p: 0.001) (162). St. Jude'da yapılan çalışmada ise beş yıllık lokal başarısızlık oranları negatif cerrahi sınırları olan hastalarda %5, pozitif cerrahi sınırları olanlarda ise %17 olarak belirlenmiştir (175). Ayrıca, cerrahi sonrası adjuvan radyoterapinin, cerrahi sınırda tümör bulunan veya pozitif cerrahi sınırlara sahip hastalarda lokal kontrolü iyileştirdiği gösterilmiştir.

Retrospektif veriler, seçilmiş hastalarda cerrahinin definitif radyoterapiye kıyasla daha iyi sonuçlar verdiğini göstermektedir (13). INT0091, INT0154 ve AEWS0031 çalışmalarında, ekstremit ve pelvik tümörlerde cerrahi, definitif

radoterapiye kıyasla lokal kontrolü belirgin şekilde iyileştirirken, aksiyel ve iskelet dışı tümörlerde anlamlı bir fark görülmemiştir (161).

Metastatik bölgelerin lokal kontrolü de Ewing sarkomunda genel hastalık kontrolü için önemlidir. Raporlara göre, hem primere hem de metastatik bölgelere lokal tedavi uygulanan hastalarda üç yıllık olaysız yaşam (EFS) %39 iken, yalnızca primer tümöre veya metastazlara müdahale edilenlerde %17, hiç lokal tedavi uygulanmayanlarda ise %14 olarak bulunmuştur ($p < 0.011$) (168). Bu nedenle, mümkün olduğunda cerrahi veya radyoterapi ile lokal konsolidasyon tedavisi, COG çalışmalarında standart tedavi olarak kabul edilmektedir.

Cerrahi olarak rezeke edilemeyen Ewing sarkomu ve PNET'te radyoterapi doz artışının etkisini değerlendiren, 2005-2015 yılları arasında 95 hastanın randomize edildiği Faz 3 çalışmada, standart doz RT (SDRT; 55.8 Gy / 31 fraksiyon) ile yükseltilmiş doz RT (EDRT; 70.2 Gy / 39 fraksiyon) karşılaştırılmıştır. Çalışmada lokal kontrol, olaysız sağkalım (EFS) ve genel sağkalım (OS) sonuçları incelenmiş, en sık primer hastalık bölgesi pelvis olarak belirlenmiştir (n: 60; %63). Medyan 67 aylık takip süresinde beş yıllık lokal kontrol, EFS ve OS tüm hasta grubu için sırasıyla %62.4, %41.3 ve %51.9 olarak bulunmuştur. Beş yıllık lokal kontrol oranı, SDRT'ye kıyasla EDRT'de anlamlı düzeyde daha yüksek olup %76.4'e karşı %49.4 olarak saptanmıştır ($p: 0.02$). Ancak, beş yıllık EFS (%46.7'ye karşı %31.8; $p: 0.22$) ve OS (%58.8'e karşı %45.4; $p: 0.08$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. EDRT, toksisite artışı olmadan iyi fonksiyonel sonuçlar ve gelişmiş lokal kontrol sağlamıştır. Bu bulgular, cerrahi olarak rezeke edilemeyen, metastatik olmayan Ewing sarkomu ve PNET'te radyoterapi dozunun artırılmasını destekleyebilir (246).

Gelişmiş lokal kontrol tedavileri ve daha yoğun kemoterapi kombinasyonları, lokal relaps sıklığını azaltsa da, ES'li hastaların büyük bir kısmı relaps yaşamaya devam etmektedir. Relaps sonrası uzun süreli sağkalım oranı ise %20-25'in altındadır. (184). Çalışmamızda da Ewing sarkomlu 175 hastadan 55'i (%61.8) izleminde relaps olmuştur. Relaps hastalığı olan hastaların beş ve on yıllık genel yaşam hızları %24.5 ve %5.7 olarak saptanmıştır ve bu sonuç literatürdeki tek merkezli ve çok merkezli çalışmalarla benzerdir. Ewing sarkomlu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, relaps

sonrası sağkalım oranlarının düşük olduğu bulunmuştur. COG'un INT 0091 çalışmasında, başlangıçta lokalize ES'li hastaların %30-40'ında nüks geliştiği ve bu hastaların beş yıllık sağkalım oranının %13 olduğu rapor edilmiştir (189). İlk relapsa kadar geçen süre, relaps sonrası sağkalımın önemli bir öngörücüsüdür ($p < 0.0001$). İki yıl veya daha uzun süre sonra nüks eden hastaların beş yıllık sağkalım oranı %30, daha erken relaps yaşayanların ise %7 olarak belirlenmiştir. Tanı anındaki metastatik hastalık, yüksek LDH ve kadın cinsiyet, ilk relaps lokal ve uzak metastaz bölgelerini içerdiğinde relaps sonrası sağkalım üzerinde olumsuz etkilidir. Relaps sonrası ölüm riski ile ilişkili faktörlerden yalnızca, tanıdan ilk relapsa kadar geçen süre, ilk relapstaki hastalık yaygınlığı ve tanıdaki LDH, bağımsız olarak ölüm riskini anlamlı bir şekilde göstermektedir (189). Shankar ve arkadaşları (247) tarafından yapılan bir başka çalışmada da hasta cinsiyeti ve ilk tanıdaki hastalık evresinin, relaps sonrası sağkalım için prognostik faktörler olduğu belirtilmiş, Rodriguez-Galindo ve arkadaşları (184) ise tanı anında yüksek LDH düzeyi olan hastalarda daha kötü sonuçlar gözlemlemiştir.

CESS 86 analizine göre, tanıdan 2 yıl içinde relaps yaşayan Ewing sarkomu hastalarının, daha geç dönemde relaps yaşayanlara göre beş yıllık genel sağkalım oranı daha düşüktür (%18'e karşı %10, $p: 0.0015$). Tümör hacminin >200 ml olması ve kötü histolojik yanıt da olaysız sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde olumsuz etkilemiştir (148).

St. Jude'da 1979-1999 yılları arasında relaps yaşayan Ewing sarkomlu hastaların yaşam analizine göre, tanıdan iki yıl sonra gelişen relapsların prognozu, daha erken relapslara kıyasla anlamlı derecede daha iyi sonuçlanmıştır (beş yıllık post-relaps survival oranı %35'e karşı %5; $p < 0.001$). Hem lokal hem de uzak metastaz içeren relapsların sağkalım oranı (%12.5), yalnızca lokal (%21.7) veya yalnızca uzak (%17.6) relapslara kıyasla daha düşüktür. Sadece lokal relapsı olan hastalarda, radikal cerrahi uygulananların beş yıllık sağkalım oranı diğer tedavi yöntemlerine kıyasla (%31.4'e karşı %9.1; $p: 0.023$) belirgin şekilde daha yüksektir. Ayrıca, izole akciğer relapsı yaşayan hastalarda radyoterapi uygulanması, sağkalım oranlarını önemli ölçüde artırmıştır (%30.3'e karşı %16.7; $p: 0.018$) (184). Bu veriler, relaps sonrası sağkalımı iyileştirmek için cerrahi ve radyoterapinin stratejik kullanımının önemini

vurgulamaktadır. Bunlarla birlikte, tekrarlayan ES'li hasta grubunda daha etkili kurtarma kemoterapisi rejimlerine acil ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda indüksiyon kemoterapisi yanıtına göre rezistan ve progrese hastalık kabul edilen ve relaps hastalık olarak kabul edilen 75 hastaya ikinci basamak kemoterapi tedavileri verilmiştir. En çok tercih edilen ikinci basamak kemoterapi protokolleri sırasıyla ICE, VIT ve PCC'dir. İkinci basamak kemoterapi protokollerine göre genel yaşam hızı %21.0-%24.2 arasında sonuçlanmış ve birbirlerine istatistiksel olarak anlamlı üstünlükleri gösterilememiştir. İkinci basamak kemoterapi tedavileriyle beş yıllık genel yaşam hızları literatürdeki sonuçlarla benzerlik göstermekte olup, bu gruptaki hastalar için yeni tedavi rejimlerine ihtiyacın bir göstergesidir.

St. Jude Çocuk Araştırma Hastanesi'nde yapılan analizde, kurtarma kemoterapisi alan hastaların sağ kalımı, almayan hastalara göre daha iyi sonuçlanmıştır (p: < 0.001). Ancak kurtarma kemoterapisi rejiminin tipi (ICE veya diğer 3'lü ilaç kombinasyonları) ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p: 0.49). Bununla birlikte, sadece beş hastanın kurtarma kemoterapisi almadığı ve bu hastaların tümünün öldüğü göz önünde bulundurulmalıdır. Tanı anında lokalize hastalığı olan hastaların relaps sonrası sağkalımı daha iyidir, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir (p: 0.143) (184).

Ulusal Pediatrik Kanser Vakfı'nın raporladığı, tekrarlayan Ewing sarkomu olan hastalarda gemitabin ve nab-paklitakselin Faz II çalışmasında, %9'luk yanıt oranı, tekrarlayan Ewing sarkomu olan hastalarda gemitabin-dosetaksel'in en büyük prospektif çalışmasıyla benzerdir (248).

Relaps veya refrakter solid tümörü olan 117 çocuk ve genç erişkine, her 28 günlük döngünün 1., 8. ve 15. günlerinde intravenöz vinorelbin 25 mg/m² ve günlük oral siklofosfamid 25 mg/m² kombinasyonu uygulanan faz 2 çalışmada, 15 Ewing sarkomlu hastada 1 tam yanıt, 1 kısmi yanıt, 3 stabil hastalık ve 10 progresif hastalık ile %13'lük genel yanıt elde edilmiştir (249).

Relaps Ewing sarkomlu hastalarda palbociclib (CDK4/6 inhibitörü) ve ganitumab (IGF-1R monoklonal antikoru) kombinasyonunu değerlendiren, 10 hastayı

içeren bir faz 2 çalışmada, tam veya kısmi yanıt elde edilememiştir. Çalışma sonunda yalnızca iki hastada stabil hastalık gözlenmiş, en iyi yanıt stabil hastalık olup, altı aylık progresyonsuz sağkalım oranı %30 olarak bildirilmiştir. Çalışmada serum IGF-1 düzeylerinin anlamlı şekilde arttığı (p: 0.013) ve tedavinin ilk siklusunda ctDNA seviyesindeki azalmanın, geçici bir yanıtla ilişkili olduğu görülmüştür (250).

Relaps/refrakter Ewing sarkomlu hastalarda küresel düzeyde yürütülen, Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nın da katıldığı, randomize faz 2 çalışmasında irinotekan ve temozolamid (IT) tedavisine palbociclib eklenmesinin etkili olup olmadığı araştırılmıştır. Araştırma sonuçları Kasım 2024 sonunda, CTOS ("The Connective Tissue Oncology Society") toplantısında açıklanacaktır (251).

Tekrarlayan Ewing sarkomu için yüksek doz ifosfamid kullanılan bir faz 2 çalışmasında, %34'lük genel sağkalım oranı elde edilmiş, ancak belirgin hematolojik ve nörotoksisite gözlenmiştir (188). İfosfamid, karboplatin ve etoposid kombinasyonu ise %48'e kadar yanıt sağlamış, ancak benzer şekilde ciddi hematolojik toksisiteye neden olmuştur (252). Temozolomid ve irinotekan kombinasyonu, relaps-progresif Ewing sarkomu hastalarında %63 genel yanıt oranı ile 19 hastanın 5'inde (%26) tam yanıt sağlamıştır (186). Küçük bir çalışmada, VIT (vinkristin, irinotekan, temozolomid) rejimi ile tedavi edilen 22 hastanın 5'inde tam, 7'sinde kısmi yanıt saptanmış ve genel yanıt oranı %68.1 olarak bildirilmiştir (253). COG'nin faz 2 çalışmasında, topotekan ve siklofosfamid kombinasyonu Ewing sarkomu dahil relaps-refrakter solid tümörlü çocuklarda değerlendirilmiş, 17 hastanın 6'sında tam veya kısmi yanıt gözlenmiş ve yanıt oranı %35 olarak bulunmuştur. Tedaviye bağlı hematolojik ve gastrointestinal toksisiteler sırasıyla %53 ve %34 oranında bildirilmiştir (254). Bu çalışmalar, farklı kemoterapi kombinasyonlarının relaps Ewing sarkomunda belirli yanıt oranlarına ulaştığını, ancak çoğunun önemli toksisitelerle ilişkili olduğunu göstermektedir.

Avrupa rEEcur çalışması, relaps Ewing sarkomu için yaygın kullanılan tedavi rejimlerine dair karşılaştırmalı veriler sunmuştur. Topotekan-siklofosfamid (TC), irinotekan-temozolomid (IT), gemsitabin-dosetaksel (GD) ve yüksek doz infüzyonel ifosfamid içeren tedaviler değerlendirildiğinde, GD'nin %11 yanıt oranı ile en düşük etkililiğe sahip olduğu belirlenmiştir. TC, IT'ye kıyasla (%20 yanıt) daha iyi

görüntüleme yanıtı ve sağkalım sonuçları göstermiştir. Faz 3 aşamasında, yüksek doz ifosfamid infüzyonunun, TC'ye göre daha üstün olduğu ve 6 aylık olaysız yaşam oranının %37'ye karşı %47 olduğu saptanmıştır (255).

Tekrarlayan ES, %20'den düşük olaysız yaşam ile kötü bir prognoza sahiptir. Yeni olguların yaklaşık %25'inin tanı sırasında metastatik olduğu ve başlangıçta lokalize ES'li hastaların yaklaşık %30'unun nüks edeceği göz önüne alındığında (189), bu yüksek riskli hasta grubu için yeni tedavi rejimlerini ve bunların hedefe yönelik tedavilerle kombinasyonunu gerekli kılmaktadır.

Sonuç olarak; Ewing sarkomunda tedavi başarısının %80'in üzerine çıkarılması, metastatik hastalıkta, risk gruplarında ve relaps/refrakter hastalarda çok kötü olan tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi hedeflenmelidir. Bu iyileştirmede yeni tedavi yaklaşımları gerekmektedir, bu açıdan Ewing sarkomunda temel bilimler ve klinik araştırmalara destek verilmesi büyük önem taşımaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Pelvik primer lokalizasyon, 8 cm'den büyük tümör boyutu, metastatik hastalık, ileri hastalık evresi ve indüksiyon kemoterapisine zayıf yanıt kötü prognozla ilişkilidir.
- Ewing sarkomlu hastalarda beş yıllık genel yaşam hızı %57.4 bulunmuş olup, 2015 yılından beri primer indüksiyon kemoterapisi olarak verdiğimiz EE-99 protokolünün beş yıllık genel yaşam hızı %63.4'tür ve analizdeki diğer kemoterapilerden daha başarılı olduğu bulunmuştur.
- Merkezimizde yoğun kemoterapi rejimleri, gelişen cerrahi teknikler ve radyoterapi kombinasyonunu içeren multimodal tedavi yaklaşımı, Ewing sarkomlu çocuk hastalarda olaysız ve genel yaşam hızındaki iyileşmeyi yansıtmaktadır.
- Relaps/refrakter hastalık durumlarında kurtarma kemoterapisi alan hastaların yaşam hızları, almayanlara göre daha iyiye, kurtarma kemoterapilerinin başarısı düşüktür ve bu hasta grubu için yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır.
- Ewing sarkomunun tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiğinden, Ewing sarkomlu çocuk hastalar pediatrik onkoloji ile birlikte diğer tıp disiplinlerinin de bulunduğu, destek tedavi imkanlarının yeterli olduğu, kapsamlı kanser merkezlerinde tedavi edilmelidirler.

7. KAYNAKLAR

1. Hornicek FJ, Bahrami A, Maki R, Pollock RE. Epidemiology, pathology, and molecular genetics of Ewing sarcoma.
2. Kutluk M, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2002-2023: 22 years of achievement (TPOG & TPHD). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42:10051-
3. Lynch AD, Gani F, Meyer CF, Morris CD, Ahuja N, Johnston FM. Extraskkeletal versus skeletal Ewing sarcoma in the adult population: controversies in care. *Surgical Oncology*. 2018;27(3):373-9.
4. Cotterill S, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens H, Voute P, 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. *Journal of clinical oncology*. 2000;18(17):3108-14.
5. Riggi N, Suvà ML, Stamenkovic I. Ewing's Sarcoma. *N Engl J Med*. 2021;384(2):154-64.
6. Delattre O, Zucman J, Plougastel B, Desmaze 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.
7. Eaton BR, Claude L, Indelicato DJ, Vatner R, Yeh B, Schwarz R, et al. Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68 Suppl 2:e28355.
8. Rodríguez-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.
9. 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.
10. Jawad MU, Cheung MC, Min ES, Schneiderbauer MM, Koniaris LG, Scully SP. Ewing sarcoma demonstrates racial disparities in incidence-related and sex-related differences in outcome: an analysis of 1631 cases from the SEER database, 1973-2005. *Cancer*. 2009;115(15):3526-36.
11. 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.
12. Kutluk MT, Yalçın B, Akyüz C, Varan A, Ruacan S, Büyükpamukçu M. Treatment results and prognostic factors in Ewing sarcoma. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004;21(7):597-610.

13. Wilkins RM, Pritchard DJ, Omer Jr. EB, Unni KK. Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer*. 1986;58(11):2551-5.
14. 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;64(11).
15. Yu H, Ge Y, Guo L, Huang L. Potential approaches to the treatment of Ewing's sarcoma. *Oncotarget*. 2017;8(3):5523-39.
16. Brenner JC, Feng FY, Han S, Patel S, Goyal SV, Bou-Maroun LM, et al. PARP-1 inhibition as a targeted strategy to treat Ewing's sarcoma. *Cancer Res*. 2012;72(7):1608-13.
17. Stewart E, Goshorn R, Bradley C, Griffiths LM, Benavente C, Twarog NR, et al. Targeting the DNA repair pathway in Ewing sarcoma. *Cell Rep*. 2014;9(3):829-41.
18. Toretsky JA, Erkizan V, Levenson A, Abaan OD, Parvin JD, Cripe TP, et al. Oncoprotein EWS-FLI1 activity is enhanced by RNA helicase A. *Cancer Res*. 2006;66(11):5574-81.
19. Erkizan HV, Kong Y, Merchant M, Schlottmann S, Barber-Rotenberg JS, Yuan L, et al. A small molecule blocking oncogenic protein EWS-FLI1 interaction with RNA helicase A inhibits growth of Ewing's sarcoma. *Nat Med*. 2009;15(7):750-6.
20. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone: Iarc; 2002.
21. Kube SJ, Blattmann C, Bielack SS, Kager L, Kaatsch P, Kühne T, et al. Secondary malignant neoplasms after bone and soft tissue sarcomas in children, adolescents, and young adults. *Cancer*. 2022;128(9):1787-800.
22. Pullan JE, Lotfollahzadeh S. Primary Bone Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.

23. Plant J, Cannon S. Diagnostic work up and recognition of primary bone tumours: a review. *EFORT Open Rev*. 2016;1(6):247-53.
24. Whelan JS, Pollock RC, Windsor RE, Ahmed M. Primary Bone Tumors. Treatment of cancer: CRC Press; 2020. p. 419-33.
25. Gerrand C, Athanasou N, Brennan B, Grimer R, Judson I, Morland B, et al. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clin Sarcoma Res*. 2016;6:7.
26. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review. *Advances in Anatomic Pathology*. 2021;28(3):119-38.

27. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review. *Adv Anat Pathol*. 2021;28(3):119-38.
28. Herzog CE. Overview of sarcomas in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(4):215-8.
29. 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.
30. 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.
31. Maheshwari AV, Cheng EY. Ewing Sarcoma Family of Tumors. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2010;18(2):94-107.
32. Stout A. A tumor of the ulnar nerve. *Proceedings of New York*. 1918.
33. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. *Proc New York Path*. 1921;21:17-24.
34. Angervall L, Enzinger FM. Extraskeletal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. *Cancer*. 1975;36(1):240-51.
35. Askin FB, Rosai J, Sibley RK, Dehner LP, McAlister WH. Malignant small cell tumor of the thoracopulmonary region in childhood: a distinctive clinicopathologic entity of uncertain histogenesis. *Cancer*. 1979;43(6):2438-51.
36. Jaffe R, Santamaria M, Yunis EJ, Tannery NH, Agostini RM, Jr., Medina J, et al. The neuroectodermal tumor of bone. *Am J Surg Pathol*. 1984;8(12):885-98.
37. Gibbs CP, Jr., Weber K, Scarborough MT. Malignant bone tumors. *Instr Course Lect*. 2002;51:413-28.
38. Bareke H, Ibáñez-Navarro A, Guerra-García P, Pérez C, Rubio Aparicio P, Sabando D, et al. Prospects and Advances in Adoptive Natural Killer Cell Therapy for Unmet Therapeutic Needs in Pediatric Bone Sarcomas. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24:8324.
39. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte 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.
40. Rodríguez-Galindo C, Navid F, Liu T, Billups CA, Rao BN, Krasin MJ. Prognostic factors for local and distant control in Ewing sarcoma family of tumors. *Ann Oncol*. 2008;19(4):814-20.

41. Dunst J, Jürgens 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.
42. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet MS, Tamra T, Young JL, et al., editors. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995* 1999.
43. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB. Changes in Incidence and Survival of Ewing Sarcoma Patients Over the Past 3 Decades: Surveillance Epidemiology and End Results Data. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2008;30(6):425-30.
44. Fraumeni JF, Jr., Glass AG. Rarity of Ewing's sarcoma among U.S. Negro children. *Lancet.* 1970;1(7642):366-7.
45. Joyce MJ, Harmon DC, Mankin HJ, Suit HD, Schiller AL, Truman JT. Ewing's sarcoma in female siblings. A clinical report and review of the literature. *Cancer.* 1984;53(9):1959-62.
46. Valery PC, McWhirter W, Sleight A, Williams G, Bain C. Farm exposures, parental occupation, and risk of Ewing's sarcoma in Australia: a national case-control study. *Cancer Causes Control.* 2002;13(3):263-70.
47. Grünewald TGP, Cidre-Aranaz F, Surdez D, Tomazou EM, de Álava E, Kovar H, et al. Ewing sarcoma. *Nature Reviews Disease Primers.* 2018;4(1):5.
48. Amiel A, Ohali A, Fejgin M, Sardos-Albertini F, Bouaron N, Cohen IJ, et al. Molecular cytogenetic parameters in Ewing sarcoma. *Cancer Genetics and Cytogenetics.* 2003;140(2):107-12.
49. Sanchez-Prieto R, de Alava E, Palomino T, Guinea J, Fernandez V, Cebrian S, et al. An association between viral genes and human oncogenic alterations: the adenovirus E1A induces the Ewing tumor fusion transcript EWS-FLI1. *Nat Med.* 1999;5(9):1076-9.
50. Kovar H. E1A and the Ewing tumor translocation. *Nat Med.* 1999;5(12):1331.
51. Melot T, Delattre O. E1A and the Ewing tumor translocation. *Nat Med.* 1999;5(12):1331.
52. de Alava E, Sanchez-Prieto R, Ramon YCS. Adenovirus E1A and Ewing tumors. *Nat Med.* 2000;6(1):4.
53. West DC. Ewing sarcoma family of tumors. *Current Opinion in Oncology.* 2000;12(4):323-9.
54. Fayzullina D, Tsibulnikov S, Stempen M, Schroeder BA, Kumar N, Kharwar RK, et al. Novel Targeted Therapeutic Strategies for Ewing Sarcoma. *Cancers (Basel).* 2022;14(8).

55. Durer S, Gasalberti DP, Shaikh H. Ewing Sarcoma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Copyright © 2024, StatPearls Publishing LLC.; 2024.
56. Scobioala S, Ranft A, Wolters H, Jabar S, Paulussen M, Timmermann B, et al. Impact of Whole Lung Irradiation on Survival Outcome in Patients With Lung Relapsed Ewing Sarcoma. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2018;102(3):584-92.
57. 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(20):3284-91.
58. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, Dunst J, Fröhlich B, Jabar S, et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol*. 1998;16(9):3044-52.
59. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, Philip T, Plantaz D, Schmitt C, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3997-4002.
60. Phase 3, Open Label, Multi-centre, Randomised Controlled International Study in Ewing Sarcoma [Internet]. 2009. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00987636>.
61. Brunetto AL, Castillo LA, Petrilli AS, Macedo CD, Boldrini E, Costa C, et al. Carboplatin in the treatment of Ewing sarcoma: Results of the first Brazilian collaborative study group for Ewing sarcoma family tumors-EWING1. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(10):1747-53.
62. Widhe B, Widhe T. Initial Symptoms and Clinical Features in Osteosarcoma and Ewing Sarcoma*. *JBJS*. 2000;82(5):667.
63. Bernstein M, Kovar H, Paulussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, et al. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist*. 2006;11(5):503-19.
64. Potratz J, Dirksen U, Jürgens H, Craft A. Ewing sarcoma: clinical state-of-the-art. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(1):1-11.
65. Cederberg KB, Iyer RS, Chaturvedi A, McCarville MB, McDaniel JD, Sandberg JK, et al. Imaging of pediatric bone tumors: A COG Diagnostic Imaging Committee/SPR Oncology Committee White Paper. *Pediatric Blood & Cancer*. 2023;70(S4):e30000.
66. Bestic JM, Wessell DE, Beaman FD, Cassidy RC, Czuczman GJ, Demertzis JL, et al. ACR Appropriateness Criteria® Primary Bone Tumors. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(5s):S226-s38.

67. Reinus WR, Gilula LA. Radiology of Ewing's sarcoma: Intergroup Ewing's Sarcoma Study (IESS). *RadioGraphics*. 1984;4(6):929-44.
68. Steffner RJ, Jang ES. Staging of Bone and Soft-tissue Sarcomas. *JAAOS - Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2018;26(13):e269-e78.
69. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, Womer RB, Brown KLB, Eary JF, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatric Blood & Cancer*. 2008;51(2):163-70.
70. Daw NC, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, McCarville MB, Rao BN, Cain AM, et al. Metastatic osteosarcoma. *Cancer*. 2006;106(2):403-12.
71. Valencia R, Denecke T, Lehmkuhl L, Fischbach F, Felix R, Knollmann F. Value of axial and coronal maximum intensity projection (MIP) images in the detection of pulmonary nodules by multislice spiral CT: comparison with axial 1-mm and 5-mm slices. *Eur Radiol*. 2006;16(2):325-32.
72. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am*. 1997;44(4):991-1004.
73. Committee E-ES. Euro-EWING 99 Study Manual-EUROpean Ewing Tumor Initiative of National Groups Ewing Tumor Studies 1999. <http://euro-ewing.unimuenster.de/ewing.html>. 2010.
74. Roberts CC, Kransdorf MJ, Beaman FD, Adler RS, Amini B, Appel M, et al. ACR Appropriateness Criteria Follow-Up of Malignant or Aggressive Musculoskeletal Tumors. *J Am Coll Radiol*. 2016;13(4):389-400.
75. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(34):5435-41.
76. Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, Rummeny EJ, Bielack S, Jürgens H, et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol*. 2001;12(4):479-86.
77. Campbell KM, Shulman DS, Grier HE, DuBois SG. Role of bone marrow biopsy for staging new patients with Ewing sarcoma: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(2):e28807.
78. Inagaki C, Shimoi T, Sumiyoshi Okuma H, Kawachi A, Sudo K, Shimomura A, et al. Bone marrow examination in patients with Ewing sarcoma/peripheral primitive neuroectodermal tumor without metastasis based on (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Med Oncol*. 2019;36(7):58.

79. London K, Stege C, Cross S, Onikul E, Graf N, Kaspers G, et al. 18F-FDG PET/CT compared to conventional imaging modalities in pediatric primary bone tumors. *Pediatr Radiol*. 2012;42(4):418-30.
80. Behzadi AH, Raza SI, Carrino JA, Kosmas C, Gholamrezanezhad A, Basques K, et al. Applications of PET/CT and PET/MR Imaging in Primary Bone Malignancies. *PET Clin*. 2018;13(4):623-34.
81. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S, Longhi A, Bacchini P, et al. Prognostic factors in nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone treated with adjuvant chemotherapy: analysis of 359 patients at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Clin Oncol*. 2000;18(1):4-11.
82. MacVicar AD, Olliff JF, Pringle J, Pinkerton CR, Husband JE. Ewing sarcoma: MR imaging of chemotherapy-induced changes with histologic correlation. *Radiology*. 1992;184(3):859-64.
83. Garner HW, Kransdorf MJ, Peterson JJ. Posttherapy imaging of musculoskeletal neoplasms. *Radiol Clin North Am*. 2011;49(6):1307-23, vii.
84. Khan I, Gerrand C, Saifuddin A. Imaging following surgery for primary appendicular bone tumours. *Skeletal Radiol*. 2021;50(8):1527-55.
85. Tavare AN, Robinson P, Altoos R, LiMarzi GM, Scherer KF, Kransdorf MJ, et al. Postoperative Imaging of Sarcomas. *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(3):506-18.
86. 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.
87. Ferrari S, Luksch R, Hall KS, Fagioli F, Prete A, Tamburini A, et al. Post-relapse survival in patients with Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(6):994-9.
88. Heinemann M, Ranft A, Langer T, Jürgens H, Kreyer J, Vieth V, et al. Recurrence of Ewing sarcoma: Is detection by imaging follow-up protocol associated with survival advantage? *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(7):e27011.
89. Cipriano C, Griffin AM, Ferguson PC, Wunder JS. Developing an Evidence-based Followup Schedule for Bone Sarcomas Based on Local Recurrence and Metastatic Progression. *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475(3):830-8.
90. Charville GW, Wang WL, Ingram DR, Roy A, Thomas D, Patel RM, et al. EWSR1 fusion proteins mediate PAX7 expression in Ewing sarcoma. *Mod Pathol*. 2017;30(9):1312-20.
91. Russell-Goldman E, Hornick JL, Qian X, Jo VY. NKX2.2 immunohistochemistry in the distinction of Ewing sarcoma from

- cytomorphologic mimics: Diagnostic utility and pitfalls. *Cancer Cytopathol.* 2018;126(11):942-9.
92. Sbaraglia M, Righi A, Gambarotti M, Dei Tos AP. Ewing sarcoma and Ewing-like tumors. *Virchows Arch.* 2020;476(1):109-19.
 93. Watson S, Perrin V, Guillemot D, Reynaud S, Coindre JM, Karanian M, et al. Transcriptomic definition of molecular subgroups of small round cell sarcomas. *J Pathol.* 2018;245(1):29-40.
 94. Koelsche C, Kriegsmann M, Kommoss FKF, Stichel D, Kriegsmann K, Vokuhl C, et al. DNA methylation profiling distinguishes Ewing-like sarcoma with EWSR1-NFATc2 fusion from Ewing sarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2019;145(5):1273-81.
 95. Antonescu CR, Owosho AA, Zhang L, Chen S, Deniz K, Huryn JM, et al. Sarcomas With CIC-rearrangements Are a Distinct Pathologic Entity With Aggressive Outcome: A Clinicopathologic and Molecular Study of 115 Cases. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):941-9.
 96. Kao YC, Owosho AA, Sung YS, Zhang L, Fujisawa Y, Lee JC, et al. BCOR-CCNB3 Fusion Positive Sarcomas: A Clinicopathologic and Molecular Analysis of 36 Cases With Comparison to Morphologic Spectrum and Clinical Behavior of Other Round Cell Sarcomas. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(5):604-15.
 97. Szuhai K, Ijszenga M, de Jong D, Karseladze A, Tanke HJ, Hogendoorn PC. The NFATc2 gene is involved in a novel cloned translocation in a Ewing sarcoma variant that couples its function in immunology to oncology. *Clin Cancer Res.* 2009;15(7):2259-68.
 98. Siegfried A, Rousseau A, Maurage CA, Pericart S, Nicaise Y, Escudie F, et al. EWSR1-PATZ1 gene fusion may define a new glioneuronal tumor entity. *Brain Pathol.* 2019;29(1):53-62.
 99. Zöllner SK, Amatruda JF, Bauer S, Collaud S, de Álava E, DuBois SG, et al. Ewing Sarcoma-Diagnosis, Treatment, Clinical Challenges and Future Perspectives. *J Clin Med.* 2021;10(8).
 100. Crompton BD, Stewart C, Taylor-Weiner A, Alexe G, Kurek KC, Calicchio ML, et al. The genomic landscape of pediatric Ewing sarcoma. *Cancer Discov.* 2014;4(11):1326-41.
 101. Riggi N, Stamenkovic I. The Biology of Ewing sarcoma. *Cancer Letters.* 2007;254(1):1-10.
 102. Tirode F, Surdez D, Ma X, Parker M, Le Deley MC, Bahrami A, et al. Genomic landscape of Ewing sarcoma defines an aggressive subtype with co-association of STAG2 and TP53 mutations. *Cancer Discov.* 2014;4(11):1342-53.

103. Riggi N, Cironi L, Suvà ML, Stamenkovic I. Sarcomas: genetics, signalling, and cellular origins. Part 1: The fellowship of TET. *J Pathol.* 2007;213(1):4-20.
104. Findlay VJ, LaRue AC, Turner DP, Watson PM, Watson DK. Understanding the role of ETS-mediated gene regulation in complex biological processes. *Adv Cancer Res.* 2013;119:1-61.
105. Thway K, Fisher C. Mesenchymal Tumors with EWSR1 Gene Rearrangements. *Surg Pathol Clin.* 2019;12(1):165-90.
106. Davis JL, Rudzinski ER. Small Round Blue Cell Sarcoma Other Than Ewing Sarcoma: What Should an Oncologist Know? Current Treatment Options in Oncology. 2020;21(11):90.
107. Tanaka K, Iwakuma T, Harimaya K, Sato H, Iwamoto Y. EWS-Fli1 antisense oligodeoxynucleotide inhibits proliferation of human Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor cells. *J Clin Invest.* 1997;99(2):239-47.
108. Thompson AD, Teitell MA, Arvand A, Denny CT. Divergent Ewing's sarcoma EWS/ETS fusions confer a common tumorigenic phenotype on NIH3T3 cells. *Oncogene.* 1999;18(40):5506-13.
109. Bonasio R, Tu S, Reinberg D. Molecular signals of epigenetic states. *Science.* 2010;330(6004):612-6.
110. Riggi N, Stamenkovic I. The Biology of Ewing sarcoma. *Cancer Lett.* 2007;254(1):1-10.
111. Machado I, Noguera R, Pellin A, Lopez-Guerrero JA, Piqueras M, Navarro S, et al. Molecular diagnosis of Ewing sarcoma family of tumors: a comparative analysis of 560 cases with FISH and RT-PCR. *Diagn Mol Pathol.* 2009;18(4):189-99.
112. Biermann JS, Chow W, Reed DR, Lucas D, Adkins DR, Agulnik M, et al. NCCN Guidelines Insights: Bone Cancer, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(2):155-67.
113. Iagaru A, Chawla S, Menendez L, Conti PS. 18F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. *Nuclear medicine communications.* 2006;27(10):795-802.
114. Wu Q, Yang R, Zhou F, Hu Y. Comparison of whole-body MRI and skeletal scintigraphy for detection of bone metastatic tumors: a meta-analysis. *Surgical Oncology.* 2013;22(4):261-6.
115. Le Deley M-C, Delattre O, Schaefer K-L, 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-EWING 99 trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(12):1982-8.

116. Ohali A, Avigad S, Zaizov R, Ophir R, Horn-Saban S, Cohen IJ, et al. Prediction of high risk Ewing's sarcoma by gene expression profiling. *Oncogene*. 2004;23(55):8997-9006.
117. Schaefer K-L, Eisenacher M, Braun Y, Brachwitz K, Wai DH, Dirksen U, et al. Microarray analysis of Ewing's sarcoma family of tumours reveals characteristic gene expression signatures associated with metastasis and resistance to chemotherapy. *European journal of cancer*. 2008;44(5):699-709.
118. 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.
119. Hoshi M, Takami M, Ieguchi M, Aono M, Takada J, Oebisu N, et al. Fertility following treatment of high-grade malignant bone and soft tissue tumors in young adults. *Mol Clin Oncol*. 2015;3(2):367-74.
120. Biswas B, Shukla NK, Deo SVS, Agarwala S, Sharma DN, Vishnubhatla S, et al. Evaluation of outcome and prognostic factors in extrasosseous Ewing sarcoma. *Pediatric Blood & Cancer*. 2014;61(11):1925-31.
121. Parham DM, Hijazi Y, Steinberg SM, Meyer WH, Horowitz M, Tzen CY, et al. Neuroectodermal differentiation in Ewing's sarcoma family of tumors does not predict tumor behavior. *Hum Pathol*. 1999;30(8):911-8.
122. Ginsberg JP, de Alava E, Ladanyi M, Wexler LH, Kovar H, Paulussen M, et al. EWS-FLI1 and EWS-ERG gene fusions are associated with similar clinical phenotypes in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1809-14.
123. Hattinger CM, Rumpler S, Strehl S, Ambros IM, Zoubek A, Pötschger U, et al. Prognostic impact of deletions at 1p36 and numerical aberrations in Ewing tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999;24(3):243-54.
124. Tarkkanen M, Kiuru-Kuhlefelt S, Blomqvist C, Armengol G, Böhling T, Ekfors T, et al. Clinical correlations of genetic changes by comparative genomic hybridization in Ewing sarcoma and related tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 1999;114(1):35-41.
125. Gaspar N, Hawkins DS, Dirksen U, Lewis IJ, Ferrari S, Le Deley M-C, et al. Ewing Sarcoma: Current Management and Future Approaches Through Collaboration. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(27):3036-46.
126. 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(23):2440-8.
127. 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.
128. Jürgens 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(1):23-32.
 129. Gupta K, Pawaskar A, Basu S, Rajan MG, Asopa RV, Arora B, et al. Potential role of FDG PET imaging in predicting metastatic potential and assessment of therapeutic response to neoadjuvant chemotherapy in Ewing sarcoma family of tumors. *Clin Nucl Med*. 2011;36(11):973-7.
 130. Wagner LM, Smolarek TA, Sumegi J, Marmer D. Assessment of minimal residual disease in ewing sarcoma. *Sarcoma*. 2012;2012:780129.
 131. Grünewald TG, Alonso M, Avnet S, Banito A, Burdach S, Cidre-Aranaz F, et al. Sarcoma treatment in the era of molecular medicine. *EMBO Mol Med*. 2020;12(11):e11131.
 132. Ozaki T. Diagnosis and treatment of Ewing sarcoma of the bone: a review article. *J Orthop Sci*. 2015;20(2):250-63.
 133. Balamuth NJ, Womer RB. Ewing's sarcoma. *The Lancet Oncology*. 2010;11(2):184-92.
 134. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*. 1980;153:106-20.
 135. Cates JMM. The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(2):144-52.
 136. Tanaka K, Ozaki T. New TNM classification (AJCC eighth edition) of bone and soft tissue sarcomas: JCOG Bone and Soft Tissue Tumor Study Group. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2018;49(2):103-7.
 137. King DM, Hackbarth DA, Kilian CM, Carrera GF. Soft-tissue sarcoma metastases identified on abdomen and pelvis CT imaging. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2009;467(11):2838-44.
 138. Thompson MJ, Ross J, Domson G, Foster W. Screening and surveillance CT abdomen/pelvis for metastases in patients with soft-tissue sarcoma of the extremity. *Bone & Joint Research*. 2015;4(3):45-9.
 139. Mariani L, Miceli R, Kattan MW, Brennan MF, Colecchia M, Fiore M, et al. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer*. 2005;103(2):402-8.

140. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Annals of surgery*. 1993;217(1):72.
141. Maki RG, Moraco N, Antonescu CR, Hameed M, Pinkhasik A, Singer S, et al. Toward better soft tissue sarcoma staging: building on american joint committee on cancer staging systems versions 6 and 7. *Annals of surgical oncology*. 2013;20:3377-83.
142. Jaffe N, Paed D, Traggis D, Salian S, Cassady JR. Improved outlook for Ewing's sarcoma with combination chemotherapy (vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide) and radiation therapy. *Cancer*. 1976;38(5):1925-30.
143. Nesbit Jr ME, Gehan EA, Burgert Jr EO, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(10):1664-74.
144. Burgert Jr EO, 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 IEES-II. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(9):1514-24.
145. 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. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):694-701.
146. Granowetter L, Womer R, Devidas M, Krailo M, Wang C, Bernstein M, et al. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15):2536-41.
147. Womer R, West D, Krailo M, Dickman P, Pawel B, editors. Chemotherapy intensification by interval compression in localized Ewing sarcoma family tumors (ESFT). *Proc Am Soc Clin Oncol*; 2008.
148. Paulussen M, Ahrens S, Dunst J, Winkelmann W, Exner G, Kotz R, et al. Localized Ewing tumor of bone: final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(6):1818-29.
149. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst Jr, 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 assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(27):4385-93.
150. 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-EWING 99 clinical trial. *Pediatric blood & cancer*. 2006;47(1):22-9.

151. Dirksen U, Brennan B, Le Deley MC, Cozic N, van den Berg H, Bhadri V, et al. High-Dose Chemotherapy Compared With Standard Chemotherapy and Lung Radiation in Ewing Sarcoma With Pulmonary Metastases: Results of the European Ewing Tumour Working Initiative of National Groups, 99 Trial and EWING 2008. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3192-202.
152. 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.
153. 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.
154. 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(11):2812-20.
155. 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.
156. Dirksen U, Deley M-CL, Brennan B, Judson IR, Bernstein ML, Gorlick RG, et al. Efficacy of busulfan-melphalan high dose chemotherapy consolidation (BuMel) compared to conventional chemotherapy combined with lung irradiation in ewing sarcoma (ES) with primary lung metastases: Results of EURO-EWING 99-R2pulm randomized trial (EE99R2pul). *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(15_suppl):11001-.
157. Brennan B, Kirton L, Marec-Bérard P, Gaspar N, Laurence V, Martín-Broto J, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in patients with newly diagnosed Ewing sarcoma (EE2012): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2022;400(10362):1513-21.
158. Brennan B, Kirton L, Marec-Berard P, Martin-Broto J, Gelderblom H, Gaspar N, et al. Comparison of two chemotherapy regimens in Ewing sarcoma (ES): Overall and subgroup results of the Euro Ewing 2012 randomized trial (EE2012). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
159. Leavey PJ, Laack NN, Krailo MD, Buxton A, Randall RL, DuBois SG, et al. Phase III Trial Adding Vincristine-Topotecan-Cyclophosphamide to the Initial

- Treatment of Patients With Nonmetastatic Ewing Sarcoma: A Children's Oncology Group Report. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4029-38.
160. Shamberger RC, LaQuaglia MP, Gebhardt MC, Neff JR, Tarbell NJ, Marcus KC, et al. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the chest wall: impact of initial versus delayed resection on tumor margins, survival, and use of radiation therapy. *Annals of surgery*. 2003;238(4):563-8.
 161. Ahmed SK, Randall RL, DuBois SG, Harmsen WS, Krailo M, Marcus KJ, et al. Identification of patients with localized Ewing sarcoma at higher risk for local failure: A report from the Children's Oncology Group. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2017;99(5):1286-94.
 162. 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(1):168-77.
 163. Vogin G, Helfre S, Glorion C, Mosseri V, Mascard E, Oberlin O, et al. Local control and sequelae in localised Ewing tumours of the spine: a French retrospective study. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1314-23.
 164. Schuck A, Ahrens S, von Schorlemer I, Kuhlen M, Paulussen M, Hunold A, et al. Radiotherapy in Ewing tumors of the vertebrae: treatment results and local relapse analysis of the CESS 81/86 and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1562-7.
 165. Hesla AC, Tsagozis P, Jebsen N, Zaikova O, Bauer H, Brosjö O. Improved Prognosis for Patients with Ewing Sarcoma in the Sacrum Compared with the Innominate Bones: The Scandinavian Sarcoma Group Experience. *J Bone Joint Surg Am*. 2016;98(3):199-210.
 166. Foulon S, Brennan B, Gaspar N, Dirksen U, Jeys L, Cassoni A, et al. Can postoperative radiotherapy be omitted in localised standard-risk Ewing sarcoma? An observational study of the Euro-E.W.I.N.G group. *Eur J Cancer*. 2016;61:128-36.
 167. 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.
 168. Haeusler J, Ranft A, Boelling T, Gosheger G, Braun-Munzinger G, Vieth V, et al. The value of local treatment in patients with primary, disseminated, multifocal Ewing sarcoma (PDMES). *Cancer*. 2010;116(2):443-50.
 169. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, Philip T, Plantaz D, Schmitt C, et al. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing

tumors: a study by the Societe Francaise des Cancers de l'Enfant. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(24):3997-4002.

170. Burdach S, Van Kaick B, Laws H, Ahrens S, Haase R, Körholz D, et al. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors: An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup Study EICESS. *Annals of oncology*. 2000;11(11):1451-62.
171. Burdach S, Meyer-Bahlburg A, Laws H, Haase R, Van Kaik B, Metzner B, et al. High-dose therapy for patients with primary multifocal and early relapsed Ewing's tumors: results of two consecutive regimens assessing the role of total-body irradiation. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(16):3072-8.
172. Felgenhauer JL, Nieder ML, Krailo MD, Bernstein ML, Henry DW, Malkin D, et al. A pilot study of low-dose anti-angiogenic chemotherapy in combination with standard multiagent chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic Ewing sarcoma family of tumors: A Children's Oncology Group (COG) Phase II study NCT00061893. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(3):409-14.
173. DuBois SG, Krailo MD, Gebhardt MC, Donaldson SS, Marcus KJ, Dormans J, et al. Comparative evaluation of local control strategies in localized Ewing sarcoma of bone: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2015;121(3):467-75.
174. Werier J, Yao X, Caudrelier J-M, Di Primio G, Ghert M, Gupta AA, et al. A systematic review of optimal treatment strategies for localized Ewing's sarcoma of bone after neo-adjuvant chemotherapy. *Surgical Oncology*. 2016;25(1):16-23.
175. Krasin MJ, Davidoff AM, Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Fuller CE, Neel MD, et al. Definitive surgery and multiagent systemic therapy for patients with localized Ewing sarcoma family of tumors: local outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005;104(2):367-73.
176. Fuchs B, Valenzuela RG, Sim FH. Pathologic fracture as a complication in the treatment of Ewing's sarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 2003(415):25-30.
177. Wagner LM, Neel MD, Pappo AS, Merchant TE, Poquette CA, Rao BN, et al. Fractures in pediatric Ewing sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(9):568-71.
178. 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(5):718-24; discussion 24-5.
179. Paulino AC. Late effects of radiotherapy for pediatric extremity sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(1):265-74.

180. Caruso J, Shulman DS, DuBois SG. Second malignancies in patients treated for Ewing sarcoma: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(11):e27938.
181. 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.
182. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9325):2235-41.
183. Van Mater D, Wagner L. Management of recurrent Ewing sarcoma: challenges and approaches. *Onco Targets Ther*. 2019;12:2279-88.
184. Rodriguez-Galindo C, Billups CA, Kun LE, Rao BN, Pratt CB, Merchant TE, et al. Survival after recurrence of Ewing tumors: the St Jude Children's Research Hospital experience, 1979-1999. *Cancer*. 2002;94(2):561-9.
185. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jürgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(6):795-800.
186. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, Chou AJ, Merola PR, Price AP, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(6):1029-34.
187. Fox E, Patel S, Wathen JK, Schuetze S, Chawla S, Harmon D, et al. Phase II study of sequential gemcitabine followed by docetaxel for recurrent Ewing sarcoma, osteosarcoma, or unresectable or locally recurrent chondrosarcoma: results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 003. *Oncologist*. 2012;17(3):321.
188. Ferrari S, del Prever AB, Palmerini E, Staals E, Berta M, Balladelli A, et al. Response to high-dose ifosfamide in patients with advanced/recurrent Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(5):581-4.
189. 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.
190. Stahl M, Ranft A, Paulussen M, Bölling 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.
191. Martin J. Particle therapy patient statistics (per end of 2015). Copyright@ PTCOG. 2016.

192. Frisch S, Timmermann B. The Evolving Role of Proton Beam Therapy for Sarcomas. *Clinical Oncology*. 2017;29(8):500-6.
193. Keole S, Ashman JB, Daniels TB. Proton therapy for sarcomas. *The Cancer Journal*. 2014;20(6):409-14.
194. Ladra MM, Edgington SK, Mahajan A, Grosshans D, Szymonifka J, Khan F, et al. A dosimetric comparison of proton and intensity modulated radiation therapy in pediatric rhabdomyosarcoma patients enrolled on a prospective phase II proton study. *Radiotherapy and Oncology*. 2014;113(1):77-83.
195. Rombi B, DeLaney TF, MacDonald SM, Huang MS, Ebb DH, Liebsch NJ, et al. Proton radiotherapy for pediatric Ewing's sarcoma: initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1142-8.
196. Kharod SM, Indelicato DJ, Rotondo RL, Mailhot Vega RB, Uezono H, Morris CG, et al. Outcomes following proton therapy for Ewing sarcoma of the cranium and skull base. *Pediatric Blood & Cancer*. 2020;67(2):e28080.
197. Vogel J, Both S, Kirk M, Chao H-H, Bagatell R, Li Y, et al. Proton therapy for pediatric head and neck malignancies. *Pediatric Blood & Cancer*. 2018;65(2):e26858.
198. Garofalo C, Manara MC, Nicoletti G, Marino MT, Lollini P, Astolfi A, et al. Efficacy of and resistance to anti-IGF-1R therapies in Ewing's sarcoma is dependent on insulin receptor signaling. *Oncogene*. 2011;30(24):2730-40.
199. Scotlandi K, Avnet S, Benini S, Manara MC, Serra M, Cerisano V, et al. Expression of an IGF-I receptor dominant negative mutant induces apoptosis, inhibits tumorigenesis and enhances chemosensitivity in Ewing's sarcoma cells. *International Journal of Cancer*. 2002;101(1):11-6.
200. Pappo AS, Patel SR, Crowley J, Reinke DK, Kuenkele K-P, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(34):4541-7.
201. Scartozzi M, Bianconi M, Maccaroni E, Giampieri R, Berardi R, Cascinu S. Dalotuzumab, a recombinant humanized mAb targeted against IGFR1 for the treatment of cancer. *Curr Opin Mol Ther*. 2010;12(3):361-71.
202. 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. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(9):2625-31.
203. 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.
204. Kurmasheva RT, Dudkin L, Billups C, Debelenko LV, Morton CL, Houghton PJ. The insulin-like growth factor-1 receptor-targeting antibody, CP-751,871, suppresses tumor-derived VEGF and synergizes with rapamycin in models of childhood sarcoma. *Cancer Res*. 2009;69(19):7662-71.
 205. Amaral AT, Garofalo C, Frapolli R, Manara MC, Mancarella C, Uboldi S, et al. Trabectedin efficacy in Ewing sarcoma is greatly increased by combination with anti-IGF signaling agents. *Clin Cancer Res*. 2015;21(6):1373-82.
 206. Martins AS, Mackintosh C, Martín DH, Campos M, Hernández T, Ordóñez JL, et al. Insulin-like growth factor I receptor pathway inhibition by ADW742, alone or in combination with imatinib, doxorubicin, or vincristine, is a novel therapeutic approach in Ewing tumor. *Clin Cancer Res*. 2006;12(11 Pt 1):3532-40.
 207. Andersson MK, Aman P. Proliferation of Ewing sarcoma cell lines is suppressed by the receptor tyrosine kinase inhibitors gefitinib and vandetanib. *Cancer Cell Int*. 2008;8:1.
 208. Pahl JH, Ruslan SE, Buddingh EP, Santos SJ, Szuhai K, Serra M, et al. Anti-EGFR antibody cetuximab enhances the cytolytic activity of natural killer cells toward osteosarcoma. *Clin Cancer Res*. 2012;18(2):432-41.
 209. Kumar R, Sankineani S, Rastogi S, Prakash S, Bakhshi S, Sharma MC, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in Ewing's sarcoma. *Int Orthop*. 2012;36(8):1669-72.
 210. Guan H, Zhou Z, Wang H, Jia SF, Liu W, Kleinerman ES. A small interfering RNA targeting vascular endothelial growth factor inhibits Ewing's sarcoma growth in a xenograft mouse model. *Clin Cancer Res*. 2005;11(7):2662-9.
 211. Erkizan HV, Schneider JA, Sajwan K, Graham GT, Griffin B, Chasovskikh S, et al. RNA helicase A activity is inhibited by oncogenic transcription factor EWS-FLI1. *Nucleic Acids Res*. 2015;43(2):1069-80.
 212. Engert F, Schneider C, Weiß LM, Probst M, Fulda S. PARP Inhibitors Sensitize Ewing Sarcoma Cells to Temozolomide-Induced Apoptosis via the Mitochondrial Pathway. *Mol Cancer Ther*. 2015;14(12):2818-30.
 213. Heske CM, Davis MI, Baumgart JT, Wilson K, Gormally MV, Chen L, et al. Matrix Screen Identifies Synergistic Combination of PARP Inhibitors and Nicotinamide Phosphoribosyltransferase (NAMPT) Inhibitors in Ewing Sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2017;23(23):7301-11.
 214. Odri GA, Dumoucel S, Picarda G, Battaglia S, Lamoureux F, Corradini N, et al. Zoledronic Acid as a New Adjuvant Therapeutic Strategy for Ewing's Sarcoma Patients. *Cancer Research*. 2010;70(19):7610-9.

215. Mateo-Lozano S, Tirado OM, Notario V. Rapamycin induces the fusion-type independent downregulation of the EWS/FLI-1 proteins and inhibits Ewing's sarcoma cell proliferation. *Oncogene*. 2003;22(58):9282-7.
216. Myatt SS, Redfern CPF, Burchill SA. p38MAPK-dependent sensitivity of Ewing's sarcoma family of tumors to fenretinide-induced cell death. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(8):3136-48.
217. Huang X, Park H, Greene J, Pao J, Mulvey E, Zhou SX, et al. IGF1R- and ROR1-Specific CAR T Cells as a Potential Therapy for High Risk Sarcomas. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133152.
218. Schmiedel BJ, Hutter C, Hesse M, Staeger MS. Expression of multiple membrane-associated phospholipase A1 beta transcript variants and lysophosphatidic acid receptors in Ewing tumor cells. *Mol Biol Rep*. 2011;38(7):4619-28.
219. Krishnadas DK, Shusterman S, Bai F, Diller L, Sullivan JE, Cheerva AC, et al. A phase I trial combining decitabine/dendritic cell vaccine targeting MAGE-A1, MAGE-A3 and NY-ESO-1 for children with relapsed or therapy-refractory neuroblastoma and sarcoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2015;64(10):1251-60.
220. Grunewald TGP, Ranft A, Esposito I, da Silva-Buttkus P, Aichler M, Baumhoer D, et al. High STEAP1 expression is associated with improved outcome of Ewing's sarcoma patients. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2185-90.
221. Rodeberg DA, Nuss RA, Elswa SF, Erskine CL, Celis E. Generation of tumoricidal PAX3 peptide antigen specific cytotoxic T lymphocytes. *Int J Cancer*. 2006;119(1):126-32.
222. Verhoeven DH, de Hooge AS, Mooiman EC, Santos SJ, ten Dam MM, Gelderblom H, et al. NK cells recognize and lyse Ewing sarcoma cells through NKG2D and DNAM-1 receptor dependent pathways. *Mol Immunol*. 2008;45(15):3917-25.
223. Berghuis D, Schilham MW, Vos HI, Santos SJ, Kloess S, Buddingh EP, et al. Histone deacetylase inhibitors enhance expression of NKG2D ligands in Ewing sarcoma and sensitize for natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Clin Sarcoma Res*. 2012;2(1):8.
224. Ventura S, Aryee DN, Felicetti F, De Feo A, Mancarella C, Manara MC, et al. CD99 regulates neural differentiation of Ewing sarcoma cells through miR-34a-Notch-mediated control of NF- κ B signaling. *Oncogene*. 2016;35(30):3944-54.
225. Scotlandi K, Perdichizzi S, Bernard G, Nicoletti G, Nanni P, Lollini PL, et al. Targeting CD99 in association with doxorubicin: an effective combined treatment for Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer*. 2006;42(1):91-6.

226. Abdelbary H, Brown CW, Werier J, Bell J. Using targeted virotherapy to treat a resistant Ewing sarcoma model: from the bedside to the bench and back. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:171439.
227. Guo W, Guo Y, Tang S, Qu H, Zhao H. Dendritic cell-Ewing's sarcoma cell hybrids enhance antitumor immunity. *Clin Orthop Relat Res*. 2008;466(9):2176-83.
228. Merchant MS, Bernstein D, Amoako M, Baird K, Fleisher TA, Morre M, et al. Adjuvant Immunotherapy to Improve Outcome in High-Risk Pediatric Sarcomas. *Clin Cancer Res*. 2016;22(13):3182-91.
229. Tsibulnikov S, Fayzullina D, Karlina I, Schroeder BA, Karpova O, Timashev P, et al. Ewing sarcoma treatment: a gene therapy approach. *Cancer Gene Ther*. 2023;30(8):1066-71.
230. Picarda G, Lamoureux F, Geffroy L, Delepine P, Montier T, Laud K, et al. Preclinical evidence that use of TRAIL in Ewing's sarcoma and osteosarcoma therapy inhibits tumor growth, prevents osteolysis, and increases animal survival. *Clin Cancer Res*. 2010;16(8):2363-74.
231. Picarda G, Matous E, Amiaud J, Charrier C, Lamoureux F, Heymann MF, et al. Osteoprotegerin inhibits bone resorption and prevents tumor development in a xenogenic model of Ewing's sarcoma by inhibiting RANKL. *J Bone Oncol*. 2013;2(3):95-104.
232. Torres-Ruiz R, Martinez-Lage M, Martin MC, Garcia A, Bueno C, Castaño J, et al. Efficient Recreation of t(11;22) *EWSR1-FLI1* in Human Stem Cells Using CRISPR/Cas9. *Stem Cell Reports*. 2017;8(5):1408-20.
233. Cervera ST, Rodríguez-Martín C, Fernández-Tabanera E, Melero-Fernández de Mera RM, Morin M, Fernández-Peñalver S, et al. Therapeutic Potential of *EWSR1-FLI1* Inactivation by CRISPR/Cas9 in Ewing Sarcoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15).
234. Listgarten J, Weinstein M, Kleinstiver BP, Sousa AA, Joung JK, Crawford J, et al. Prediction of off-target activities for the end-to-end design of CRISPR guide RNAs. *Nat Biomed Eng*. 2018;2(1):38-47.
235. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
236. 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.

237. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*. 1958;53(282):457-81.
238. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977;35(1):1-39.
239. Ludwig JA. Ewing sarcoma: historical perspectives, current state-of-the-art, and opportunities for targeted therapy in the future. *Current Opinion in Oncology*. 2008;20(4):412-8.
240. Biswas B, Rastogi S, Khan SA, Mohanti BK, Sharma DN, Sharma MC, et al. Outcomes and prognostic factors for Ewing-family tumors of the extremities. *J Bone Joint Surg Am*. 2014;96(10):841-9.
241. Indelicato DJ, Keole SR, Shahlaee AH, Shi W, Morris CG, Marcus RB, Jr. Definitive radiotherapy for ewing tumors of extremities and pelvis: long-term disease control, limb function, and treatment toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72(3):871-7.
242. La TH, Meyers PA, Wexler LH, Alektiar KM, Healey JH, Laquaglia MP, et al. Radiation therapy for Ewing's sarcoma: results from Memorial Sloan-Kettering in the modern era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):544-50.
243. Blay JY, Bouhour D, Ray-Coquard I, Dumontet C, Philip T, Biron P. High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for advanced soft tissue sarcoma in adults. *J Clin Oncol*. 2000;18(21):3643-50.
244. 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.
245. Craft AW, Cotterill SJ, Bullimore JA, Pearson D. Long-term results from the first UKCCSG Ewing's Tumour Study (ET-1). *United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) and the Medical Research Council Bone Sarcoma Working Party*. *Eur J Cancer*. 1997;33(7):1061-9.
246. Laskar S, Sinha S, Chatterjee A, Khanna N, Manjali JJ, Puri A, et al. Radiation Therapy Dose Escalation in Unresectable Ewing Sarcoma: Final Results of a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2022;113(5):996-1002.
247. Shankar AG, Ashley S, Craft AW, Pinkerton CR. Outcome after relapse in an unselected cohort of children and adolescents with Ewing sarcoma. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40(3):141-7.
248. Oesterheld JE, Reed DR, Setty BA, Isakoff MS, Thompson P, Yin H, et al. Phase II trial of gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with recurrent Ewing

- sarcoma: A report from the National Pediatric Cancer Foundation. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(7):e28370.
249. Minard-Colin V, Ichante J-L, Nguyen L, Paci A, Orbach D, Bergeron C, et al. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: Good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma – A report from the Société Française des Cancers et leucémies de l’Enfant et de l’adolescent (SFCE). *European Journal of Cancer*. 2012;48(15):2409-16.
 250. Shulman DS, Merriam P, Choy E, Guenther LM, Cavanaugh KL, Kao PC, et al. Phase 2 trial of palbociclib and ganitumab in patients with relapsed Ewing sarcoma. *Cancer Med*. 2023;12(14):15207-16.
 251. Laetsch T, Janeway K, Hawkins D, Juszczak-Koseła K, Muscal J, Collier A. Phase 2 study to evaluate palbociclib in combination with irinotecan and temozolomide in pediatric patients with recurrent or refractory Ewing sarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40:TPS11583-TPS.
 252. Van Winkle P, Angiolillo A, Krailo M, Cheung YK, Anderson B, Davenport V, et al. Ifosfamide, carboplatin, and etoposide (ICE) reinduction chemotherapy in a large cohort of children and adolescents with recurrent/refractory sarcoma: the Children's Cancer Group (CCG) experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(4):338-47.
 253. Raciborska A, Biliska K, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, Wyrobek E, et al. Vincristine, irinotecan, and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013;60(10):1621-5.
 254. Saylor RL, 3rd, Stine KC, Sullivan J, Kepner JL, Wall DA, Bernstein ML, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2001;19(15):3463-9.
 255. McCabe MG, Kirton L, Khan M, Fenwick N, Dirksen U, Gaspar N, et al. Results of the second interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES). *American Society of Clinical Oncology*; 2020.
 256. Bone sarcomas TNM staging AJCC UICC 8th edition [Available from: https://www.uptodate.com/contents/image/print?imageKey=ONC%2F110737&source=graphics_gallery&topicKey=7744&search=%3C].
 257. Cates JMM. The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. 2018;16 2:144-52.

8. EKLER

EK 1. AJCC 8'inci Baskı Kemik Tümörleri TNM Sınıflandırması (256)

Primer Tümör Lokalizasyonu	Primer Tümör (T)	Lenf Nodu Tutulumu (N)	Uzak Metastaz (M)	Grade-Derece (G)
Apendiküler iskelet, gövde, kafatası, yüz kemikleri	TX- Değerlendirilemiyor. T0- Primer tümör kanıtı yok. T1- Tümör ≤8 cm boyutta T2- Tümör >8 cm boyutta T3- Primer kemik lokalizasyonunda devamlılık göstermeyen tümör.	NX- Bölgesel lenf nodu tutulumu değerlendirilemiyor. N0- Bölgesel lenf nodu tutulumu yok. N1- Bölgesel lenf nodu tutulumu var.	M0-Uzak metastaz yok. M1- Uzak metastaz var. M1a- Akciğer M1b-Kemik veya diğer yerler.	GX- Derece değerlendirilemiyor. G1- İyi differansiye, düşük derece. G2-Orta differansiye, yüksek derece. G3- Kötü differansiye, yüksek derece.
Pelvis	TX- Değerlendirilemiyor. T0- Primer tümör kanıtı yok. T1-Ekstraosseöz yayılımı olmayan, bir pelvik segmentle sınırlı tümör T1a-Tümör ≤8 cm boyutta T1b-Tümör >8 cm boyutta T2-Ekstraosseöz yayımlı bir pelvik segment veya ekstraosseöz yayımsız iki segment ile sınırlı tümör. T2a-Tümörü ≤8 cm boyutta T2b-Tümörü >8 cm boyutta T3 Ekstraosseöz yayımlı iki pelvik segmenti kapsayan tümör T3a Tümör ≤8 cm boyutta T3b Tümör >8 cm boyutta T4 Üç pelvik segmenti kapsayan veya sakroiliak eklemi geçen tümör T4a-Tümör sakroiliak eklemi içerir ve mediali sakrala kadar uzanır nöroforamen T4b-Eksternal iliak damarların tümör kaplaması veya majör pelvik damarlarda gross tümör trombus varlığı			
Vertebra	TX- Değerlendirilemiyor. T0- Primer tümör kanıtı yok. T1-Bir vertebral segment veya iki bitişik vertebral segment ile sınırlı tümör. T2-Üç bitişik vertebral segment ile sınırlı tümör. T3-Dört veya daha fazla bitişik vertebral segment veya herhangi bir bitişik olmayan vertebral segment ile sınırlı tümör. T4-Spinal kanala veya büyük damarlara genişleme var. T4a-Spinal kanala genişleme T4b-Büyük damarlarda brüt vasküler invazyon veya tümör trombusu kanıtı			

EK 2. AJCC 8. Baskı Kemik Tümörleri TNM Evrelendirmesi (256)

Prognostik Evre Grup				
Apendiküler iskelet, gövde, kafatası ve yüz kemikleri				
T-Primer Tümör	N-Lenf nodu	M-Metastaz	Grade-Derece	Stage-Evre
T1	N0	M0	G1 veya GX	IA
T2	N0	M0	G1 veya GX	IB
T3	N0	M0	G1 veya GX	IB
T1	N0	M0	G2 veya G3	IIA
T2	N0	M0	G2 veya G3	IIB
T3	N0	M0	G2 veya G3	III
Herhangi bir T	N0	M1a	Herhangi bir G	IVA
Herhangi bir T	N1	Herhangi bir M	Herhangi bir G	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	Herhangi bir G	IVB

EK 3. AJCC 8. Baskı Yumuşak Doku Sarkomları TNM Sınıflandırması (Ekstremiteler ve Gövde) (257)

Primer Tümör (T)	Lenf Nodu (N)	Metastaz (M)	Grade-Derece (G)	Stage-Evre
T1- Tümör ≤5 cm boyutta	N0- Lenf nodu metastazı yok veya bilinmiyor N1- Lenf nodu metastazı var	M0-Uzak metastaz yok	GX- Derece değerlendirilemiyor	Evre IA- T1; N0; M0; G1
T2- Tümör >5 cm ve ≤10 cm boyutta		M1-Uzak metastaz var	G1- İyi differansiye, düşük derece	Evre IB- T2, T3, T4; N0; M0; G1
T3- Tümör >10 cm ve ≤15 cm boyutta		G2-Orta differansiye, yüksek derece	Evre II- T1; N0; M0; G2/3	
T4- Tümör >15 cm boyutta		G3-Kötü differansiye, yüksek derece	Evre IIIA- T2; N0; M0; G2/3 Evre IIIB- T3, T4; N0; M0; G2/3	
				Evre IV-Herhangi bir T; N1; M0; Herhangi bir G veya Herhangi bir T; Herhangi bir N; M1; Herhangi bir G