

# EWING SARKOMA TÜMÖR AİLESİ

Cengiz Canpolat\*

Ewing sarkomu (ES) olarak bilinen patolojik süreç ilk olarak 1866 yılında Lucke tarafından tarif edilmiştir(1). 1921 yılında James Ewing tarafından endotelial myeloma olarak adlandırılan bu tümör o yıllarda perivasküler endotelial kaynaklı olarak tanımlanmıştır. Bu inanış 1980'lerin ortalarına kadar devam ederken bu süre içerisinde çeşitli hücrelerden köken aldığı iddia edilmiştir. Bunlar arasında mezenkimal, myeloid, retikulum, nöroepitelial ve primitif multipotansiyel hücreler sayılabilir(2-7). Günümüzde kabul edilen hipotez kaynak hücrenin birçok hücreye farklılaşabilme yeteneğini koruyan bir mezenkimal kök hücre ya da erken primitif nöroektodermal hücre olduğudur. Son yıllarda yapılan araştırmalar Ewing Sarkomunun nöral kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. ES çoğunlukla kemiğin farklılaşmamış tümörü olarak ortaya çıkmasına rağmen yumuşak dokulardan da köken alabilmektedir(ekstraosseöz Ewing sarkomu EES). Bu antijenin daha da farklılaşmış şekli periferik primitif nöroektodermal tümör (pPNET)veya nöroepitelioma olarak bilinmektedir ve kemik ve yumuşak dokuların primer tümörü olarak kabul edilmektedir. Bütün bu tümörler Ewing Sarkoma Tümör Ailesi (ESTA) olarak adlandırılırken ve tek bir neoplastik antijenin spektrumu olarak tanımlanmaktadır(8). Bu tümörlerin kendilerine özgü ve ortak immünohistokimyasal, sitogenetik ve moleküler markerleri bulunmaktadır(9-13).

## EPİDEMİYOLOJİ

ESTA (ES ve pPNET) çocukluk çağı ve adolesan dönemi içinde görülen kemiğe ait primer malign tümörler arasında ikinci sırada yer almaktadır ve primer kemik tümörlerinin %10'unu oluşturmaktadır.15 yaşın altında beyaz çocuklarda hesaplanan insidansı bir milyonda 2.8'dir(14,15). Beyaz ırk dışındaki popülasyonda nadirdir ve birçok seride erkeklerde biraz daha sık görülmektedir.

ESTA en sık yaşamın 2. onyılında ortaya çıkar. Hastaların neredeyse yarısı 10 ile 20 yaş arasındadır ve %70'i 20 yaştan küçüktür. Ender olarak 30 yaşın üzerinde veya çok küçük çocuklarda da görülebilir (16,17).

ESTA ailevi kanser sendromları ile ilişkili değildir. Çocukta ES olan annelerde beklenenden daha fazla malinite görülmemektedir (18,19). Tümörlü çocukların kardeşlerinde ESTA bildiren raporlar vardır ancak sıklığı çok düşük olarak bulunmuştur(20). ESTA ile çocukluk çağı-

nın diğer konjenital bozuklukları arasında da bir ilişki gösterilememiştir. İskelet bozuklukları, genitoüriner anomaliler, Down sendromu ve herediter retinoblastoma ile beraberlik bildiren raporlar vardır ancak biyolojik bir temele oturtulmaktan ziyade tesadüfi beraberlikler olarak yorumlanmıştır(21,22).

Çevresel faktörler söz konusu olduğunda yapılan araştırmalar ESTA'nın etiolojisinde herhangi bir çevresel veya ailevi faktörün rolü olmadığını göstermiştir (23). Ayrıca radyasyona maruz kalmanın da Ewing sarkomu oluşmasında etkili olmadığı bilinmektedir ancak radyoterapiden sonra oluşan sekonder kemik tümörleri araştırıldığında Ewing sarkomu ailesi tümörlerin daha önce radyasyon verilmiş veya verilmemiş alanlarda çok düşük bir olasılık ile oluştuğu ve arada insidans açısından bir fark olmadığı gösterilmiştir (24).

## BİYOLOJİ

ESTA ya ait olan tümörler asetil kolin sentezi için gerekli olan asetil kolin transferaz salgırlarlar. Bu özelliğinden yola çıkılarak bu tümörlerin postganglionik parasempatik otonom sinir sistemi içerisindeki primordial hücrelerden köken aldığı gösterilmiştir (25,26). Ek olarak ESTA'ya ait tümörler IGF-1 üretirler ve bu tümörlerin hücrelerinin yüzeyinde IGF resptörleri bulunur. Bu otokrin özellik bu tümörlere kendi kendini uyararak büyüme yeteneği vermektedir (27,28). Aynı şekilde diğer küçük yuvarlak hücreli tümörlerde bulunmayan ve tümörün devamlı büyümesini sağlayan bir otokrin mekanizma olan gastrin salan peptid ve reseptörüne sahip olmaları da bu tümörlerin diğer bir özelliğini teşkil eder(29).

## GENETİK ÖZELLİKLER

Neredeyse tüm ESTA ya ait tümörlerde 22q12 bölgesindeki EWS genini ilgilendiren resiprokal bir translokasyon vardır. (11;22)(q24;q12) translokasyonu olguların %85-95'inde görülür ve 11. kromozom üzerindeki murin FLI 1 geninin insan homologunun DNA bağlayıcı bölgesi ile 22. kromozom üzerindeki EWS geninin 5' ucunun üst üste gelmesi ile sonuçlanır.(30). Bu translokasyondan başka ESTA tümörlerinde 4 farklı translokasyon daha göze çarpmaktadır. En sık görülen 2. translokasyon EWS-ERG t(21;22)(q22;q12)'ye tümörlerin %5-10'unda raslanmaktadır. Seyrek görülen 3. translokasyon ise sırasıyla EWS-ETV1 t(7;22)(p22;q12), EWS-EIAF

\* Marmara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediatrik Hematoloji - Onkoloji Bilim Dalı

t(17;22)(q12;q12) ve EWS-FEV t(2;22)(q33;q12)'dir. Bu tümör belirleyici kromozomal translokasyonlara ek olarak Trizomi 8, Trizomi 12; del(22), del(16q) ve del(1p36) gibi kromozom anomalilerine de rastlanır. Bu bozukluklar hastalığın uzak bölgelerde ortaya çıkması, relaps, hastalığın ilerlemesi gibi kötü prpnoz belirleyici durumlarla ilişkili bulunmuşlardır(31, 32-36). ESTA'ya ait tümörlerin tümünde büyük çoğunlukla EWS-FLI1 ve EWS-ERG translokasyonlarının olması ortak bir histogeneze sahip olduklarını gösterir ve bu tümörleri çocukluk çağıının diğer küçük yuvarlak hücreli tümörlerinden ayırmaya yarayan özgün bir tanısıl karakteristik oluşturur. MIC2 geni seks kromozomlarının kısa kollarında ( X-Y çiftleşme bölgesi) bulunan bir pseudotozomal gen-dir(37). Hem ES hem de pPNET tümör hücreleri büyük miktarlarda MIC2 gen ürünü eksprese ederler. Bu özellik bu hücreler için hayli seçici ve çok özgün bir özellik olarak kabul edilmektedir(38) ve ayrıca ES ve pPNET'lerin ortak bir histogeneze sahip oldukları hipotezini desteklemektedir.

T(11;22)(q24;q12) üzerindeki kırılma noktalarının moleküler analizi sonucunda gen düzenlenme bölgelerinin, 22. kromozom üzerindeki EWSR1 bölgesi ile 11. kromozomdaki EWSR2 bölgesi olduğu gösterilmiştir(1, 39). Düzenlenme 22q12 üzerindeki RNA bağlayıcı özelliği olan bir prpteini kodlayan EWS geni ile 11q24 üzerinde bulunan ve ets transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesi olan murin FLI 1 geninin insan homoloğu (Hum FLI 1) arasında bir füzyon geni meydana getirir.(40). Ets transkripsiyon faktörleri ailesinin diğer üyeleri olan ERG, ETV1, FEV ve E1AF'nin de, yukarıda açıklandığı gibi, EWS ile daha seyrek translokasyonlarda füzyon meydana getirdikleri gösterilmiştir(41). Meydana gelen bu hibrid genler aberan transkripsiyon faktörleri olarak davrandıkları düşünülen kimerik prpteinler oluştururlar. t(11;22)(q24;q12) sırasında en sık görülen füzyon EWS'ye ait ekson 7 ile FLI1'e ait ekson 6 (tip 1; olguların %55-60'ında) ve EWS'ye ait ekson 7 ile FLI1'e ait ekson 5 arasında (tip 2; olguların %25'inde) meydana gelir(30). Füzyon transkriptinin tipinin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir.(42). EWS-FLI1 füzyon transkripti FLI1'in transkripsiyonel aktivasyon özelliğini değiştirir ve hücre kültürlerinde NIH3T3 fibroblastlarını transforme etme yeteneği olan bir kimerik protein meydana getirir. Bu ve diğer translokasyonlarla meydana gelen prpteinler manic fringe gen ailesinin üyelerini disregüle ederek hücre sinyal iletişi, hücre proliferasyonu ve büyümesi, apoptoz , doku invazyonu ve tümör metastazı gibi durumlarla ilişkili genlerin fonksiyonlarını bozarlar.

Sitolojik touch preparasyonu üzerindeki interfazik hücrelere veya tümör arşivinden elde edilen dokulara FISH yöntemi uygulanarak translokasyonlar saptanabilir. Bu yöntem 10 Kb'lık bir rezolüsyonda iki kırılma noktasının yerini belirleyebilen ve hızlı ve güvenilir bir yöntemdir(43-45). Benzer şekilde RT-PCR da az miktarda doku üzerine uygulanabilen bir tekniktir(44). Bu teknik ile

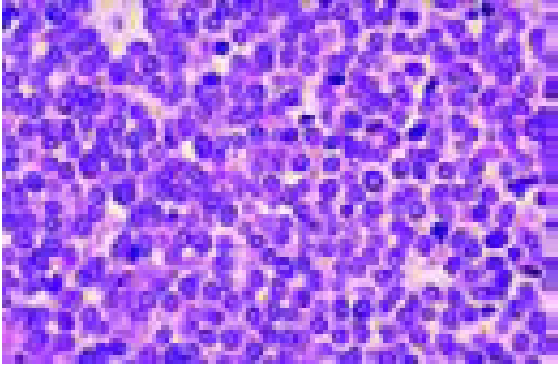
özgün sentetik oligonükleotidler kullanarak bir genin in vitro olarak bir bölümü amplifiye edilebilir. Revers transkripsiyon tekniği ilave edilerek PCR, RNA üzerinde de gerçekleştirilebilir. Bu teknik, özellikle kromozomal translokasyonlar sonrası oluşan gen düzenlenmelerini saptamada değerlidir ve ES'de de uygulanır(46). Aynı zamanda farklı histopatolojik görünlere sahip, ender görülen yerlerden köken alan, nadir görülmesi gereken yaş gruplarında ortaya çıkan tümörlerin tanısında veya tedavi gören ES hastalarında rezidüel hastalığı izlemek amacıyla da kullanılabilir(47,48).

Moleküler düzeyde EWS-FLI1 füzyonu birçok farklı şekilde gerçekleşir. EWS ve FLI1 den birçok farklı ekson kombinasyonları farklı uzunlukta ve içerikte kimerik proteinler oluştururlar. Bu füzyon transkriptlerinin moleküler farklılıkları fonksiyonel ve klinik öneme sahiptirler(42,49). Özellikle, multivaryat analiz ile tip 1 EWS-FLI1 füzyonun ve metastazın varlığı bağımsız negatif ve pozitif prognostik faktörler olarak bulunmuşlardır. Tip 1 EWS-FLI1 füzyonunun varlığı sağ kalımı olumlu yönde etkileyen bir özelliktir. Bir çalışmada RT-PCR ile kemik iliğinde ES hücrelerinin gösterilmesi klinik olarak saptanabilen metastazlarla ilişkili bulunmuş ve ünivaryat analizde istatistiksel olarak anlamlı bir olumsuz faktör olarak saptanmıştır(50) ancak bir başka çalışmada periferik kanda RT-PCR ile tümör hücrelerinin saptanmasının herhangi bir klinik parametre ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir(51). Diğer moleküler markerlerden olan c-myc onkogen amplifikasyonu ve 17p heterozigosite kaybının da kötü prognostik özellikler olduğu bildirilmektedir (52).

## PATOLOJİ

ES çocukluk çağıının küçük mavi yuvarlak hücreli tümörlerinden biridir (Resim 1). Yoğun kümeler oluşturan dimorfik paternli büyük şeffaf sitoplazmalı hücreler ile karakterizedir(53). Hücreler elipsoid çekirdeğe ve pek belirgin olmayan sitoplazmik sınırlara sahiptirler. Hücreler primitif, organel içermeyen ve sıklıkla fazla miktarda intrasellüler glikojene sahip hücrelerdir. Mikroskop altında diffüz, lobüler, organoid ve filige paternli hücreler halinde görülürler(54). İmmünohistokimyasal analizde vimentin ve HBA-71 reaktivitesi gösterirler. HBA-71, özellikle hücre yüzey antijeni MIC-2'yi tanıyan bir monoklonal antikordur. MIC-2, T hücre reseptör kompleksinin bir komponenti olarak hücre yüzeyinde eksprese edilir(38,55). ES'nin tanısı belirgin nöral farklılaşmanın varlığına dayanır. Hücreler geniş sitoplazmalı yuvarlak hücrelerdir ancak sinir lifleri veya nöropililer gibi matür nöral elementler göstermezler(53). ESTA'ya ait tümörlere tanı koymak için çoğunlukla Kiel pediatrik tümör kayıt sistemi kriterlerine bağlı kalınarak en az iki farklı nöral antijenin ve/veya Homer Wright rozetlerinin veya ganglion hücrelerinin varlığı gerekmektedir(56).

EES, ışık mikroskobu ile ES'den ayırt edilemeyen ancak sadece yumuşak dokulardan çıkan tümörler için kullanılan bir terimdir(57). Bu tümörlerin klinik ve patolojik özellik-



Resim 1. Ewing sarkomu hücrelerinin patolojik görünümü (küçük yuvarlak mavi hücreler)

leri son yıllarda yeniden gözden geçirilmiştir(58,59). Bu tümörlerin bir kısmında nöral farklılaşma görülmekle birlikte bunlar çoğunlukla yumuşak doku PNET'lerinden sayılırlar. Bu tümörlerde de t(11;22) gözlemlenmiş olmasının ES ve pPNET'ler ile ortak bir köken paylaştığının göstergesidir(60). Bu gözlemler ile uyum gösterecek şekilde klinik araştırmacıların çoğu böyle tümörleri bulunan hastaları klasik ES gibi tedavi etmektedirler. Moleküler diagnostik tekniklerin ortaya çıkması ile birlikte kullanıma giren RT-PCR yöntemi ile bu tümörlerde de EWS-FLI1 ve EWS-ERG füzyon transkriptleri saptanmıştır(61). Bu teknikleri kullanarak araştırmacılar metastazı olmayan hastaların %25'inde periferik kanda veya kemik iliğinde tümör hücreleri göstermişlerdir(62). İlginç bir şekilde, metastazı bulunan hastaların sadece %50'sinde RT-PCR ile kanda veya kemik iliğinde tümör hücresi saptanabildiği gösterilmiştir(62). Bu bulguların prognostik önemi henüz tam olarak ortaya konmamış olmakla birlikte Fransa Pediatrik Onkoloji Grubu tarafından yayımlanan bir ön çalışma sonuçlarına göre RT-PCR ile kemik iliğinde tümör hücresi saptanmasının klinik olarak saptanabilen metastaz ve kötü prognoz göstergesi olduğu bildirilmektedir(63).

### KLİNİK ÖZELLİKLER

ES kemiğin meduller kanalından çıkan bir tümördür. ESTA üzerinde yapılan araştırmalar(59,64-67) tümörlerin %53'ünün ekstremitelerden, %47'sinin ise santral aksisten kaynaklandığını, ekstremitelerde tümörlerinin %52'sinin distal %48'inin proksimal olduğunu, santral aksis tümörlerinin %45'inin pelvisten, %34'ünün göğüs duvarından, %12'sinin omurga veya paravertebral bölgeden, %9'unun baş boyun bölgesinden çıktığını göstermiştir. pPNET'lerin %74'ü santral aksisten çıkarken bunların da %60'ının göğüs duvarı içinde veya etrafında olduğu bildirilmiştir. EES'nin ise %36'sının ekstremitelerden köken aldığı, geri kalanın ise santral aksisten çıktığı saptanmıştır.

ES çoğunlukla yaşamın ikinci onyılında ortaya çıkar (medyan yaş 13)(64). Olguların %3'ünden azı 3 yaşın altındaki çocuklarda görülür(17). Erkeklerde kızlardan daha sık rastlanır. Tanı anında belirti ve bulgular hem konstitüsyonel, hem de hastalığın çıktığı yer ile ilgilidir. Çoğunlukla

ilk ortaya çıkan semptomlar primer tümör bölgesinde ağrı ve/veya şişliktir. Mayo klinikte ES tanısıyla tedavi edilen hastaların %96'sının ağrı, %61'inin palpe edilebilir kitle, %16'sının patolojik kırık, ve %2'sinin ise ateş ile prezente olduğu bildirilmiştir(64). Yine aynı klinikteki EES'li hastaların ise %75'i palpe edilebilir kitle, %66'sı ise ağrı ile geldikleri rapor edilmiştir. Ek olarak, lokalize sıcaklık artışı ve ödeme neden olacak şekilde bu tümörlerin içinde kanama ve nekroz da görülebilmektedir. Hastalar tarafından ağrı kesici olarak alınan NSAİ grubu ilaçlar kanamayı daha da fazla artırabilir. Bu semptomlardan dolayı Ewing tümörünün enfeksiyondan ayırt edilmesi zor olabilir.

Hastalık metastatik bölgelere ait belirtilerle de kendisini gösterebilir. Primer veya metastatik vertebra tümörüne sekonder kord basısının ilk belirtisi sırt ağrısı olabilir ve kalıcı nörolojik hasar gelişmeden acil değerlendirme ve müdahale gerektirir. Pelvis kemiklerinin primer ve metastatik tümörleri periferik sinir tutulumuna bağlı bacak ağrısına neden olabilir.

Sıklıkla ilk semptomdan tanının konmasına kadar geçen zaman uzundur. Intergrup ES çalışması 1'de hastaların yarısında tanıdan önce 3 aylık bir semptom süresi olduğu belirtilmektedir(68). Danimarka'dan yayımlanan bir yazıda hastalara tanı konmadan önceki sürenin 9.6 ay olduğu belirtilmiştir(69). Ağrının aralıklı olması tanıyı geciktiren en önemli nedenlerden biridir. Palpe edilen kitlesi olan hastalarda tanı daha kısa sürede konmaktadır. Palpe edilebilmesi için çok büyük hacimlere ulaşması gereken pelvik tümörlerde de tanı konması gecikebilir.

Sistemik kemoterapi bulunmadan önce yalnız lokal tedavi alan hastaların %80'inde metastazın ortaya çıkması ESTA'lı hastaların birçoğunda tanı anında en azından mikroskobik metastazların bulunduğu görüşünü desteklemektedir. Hastaların %25'iğinde tanı anında belirgin metastatik hastalık vardır. Metastazlar en sık hematogen yolla gerçekleşir ve çoğunlukla akciğerler, kemik ve kemik iliğine metastaz görülür(70). Kemiklerden en sık vertebra metastazlarına rastlanır(64). EES'de intraabdominal metastazlar meydana gelebilir. Bunlar sıklıkla peritona ve gastrointestinal sisteme olan metastazlardır(71). Merkezi sinir sistemi metastazları nadirdir ve %5'ten az hastada görülür(72). Metastaz paterni histolojiden ziyade tümörün primer yerine bağlıdır.

### DEĞERLENDİRME

ESTA'ya ait bir tümörü olduğundan şüphe edilen veya kesin tanısı konmuş bir hastayı değerlendirirken öncelikle yapılması gerekenler uygun bir görüntüleme tekniği ve histolojik örnekleme ile tümörün tam büyüklüğünü saptamak, daha sonra metastazların yerini ve büyüklüğünü belirlemek, ardından hastanın kardiovasküler, pulmoner, renal ve hepatik fonksiyonlarını değerlendirmek ve tedaviye engel oluşturacak bir durum varsa saptamak şeklinde sayılabilir.

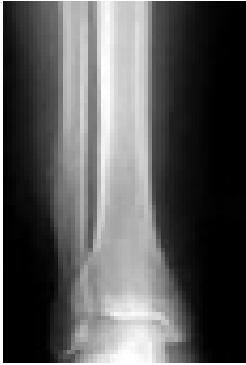
### Laboratuvar Çalışmaları

Yapılması gereken ilk laboratuvar çalışmaları tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum elektrolitleri, LDH, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfat, kalsiyum, fosfor, magnezyum, koagülasyon profili ve kemik iliği aspirasyon ve biyopsisidir. Eritrosit sedimentasyon hızı olguların %50'sinde yüksek bulunur(73). LDH düzeyinin yüksek olması kötü prognozu gösterir(74). RT-PCR ile periferik kanda ve kemik iliğinde tümör hücresi aranması da uygulanması gereken bir yöntemdir. Bu metotla moleküler evreleme yapılabilir ve tedaviye cevap izlenebilir(75).

### Diagnostik Görüntüleme

Primer tümörün yerini ve büyüklüğünü tayin edebilmek optimal lokal tedavinin planlanması ve uygulanabilmesi açısından çok önemlidir. Bu amaçla ESTA'nın evreleme incelemeleri olarak düz grafiler, primer bölgenin MR görüntülemesi, akciğer BT'si ve kemik sintigrafilerinin yapılması gerekmektedir. Düz grafilerde tipik olarak kemiğin diafizinde veya daha seyrek olarak metafizeal/diafizeal bölgede sınırları belirsiz destrüktif lezyonlar(76,77), soğan zarı şeklinde periost reaksiyonu ve yumuşak doku kitlesi görülebilir. Düz kemiklerde sklerotik bir görünüm ortaya çıkabilir (Resim2).

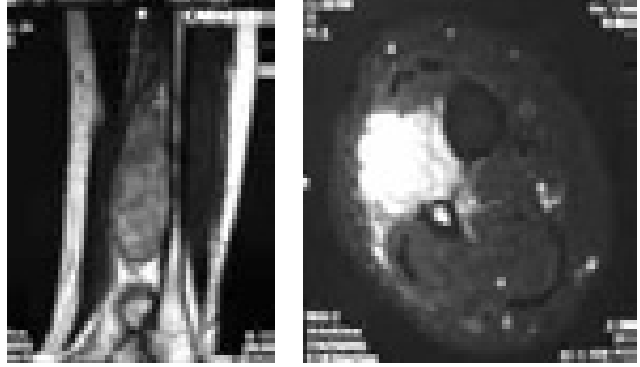
MR görüntüleme (MRG) yumuşak dokuların, hastalığın intramedüller uzanımının ve primer lezyonun etrafındaki yumuşak doku tutulumunun değerlendirilmesi için ideal bir



Resim. 2-Düz kemikte Ewing sarkomuna ait soğan zarı görüntüsü

yöntemdir. Günümüzde kemiğin medüller kanalından kaynaklanan tümörlerde (ES, kemiğin histiositik lenfoması, myeloma, osteosarkoma, ve kondrosarkoma) MRG, diğer görüntüleme yöntemleri ile karşılaştırıldığında, evreleme, preoperatif planlama ve hasta izlemi için üstün bir yöntem olarak standart yerini korumaktadır(78). Doktorun yönetiminde çekilen MRG primer tümör incelenmesinde konvansiyonel tomografi ve anjiyografi gibi yöntemleri gereksiz kılmaktadır. (Resim 3).

Kemik sintigrafisi, tutulan kemik veya kemiklerin ve bir dereceye kadar da intramedüller tutulumun miktarını saptamaya yardımcı bir yöntemdir. Metastatik hastalık taramasında ideal olarak konvansiyonel Tc99 kemik sintigrafisi

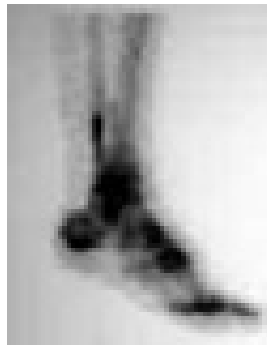


Resim 3. Ewing sarkomu, MR görüntüleri

si kullanılmaktadır (79) (Resim 4). Ga67 sintigrafisi ise sıklıkla yumuşak doku tutulumunun saptanmasına yardımcı olur.

Neoadjuvan kemoterapi öncesinde ve sonrasında tedavinin etkinliğini değerlendirmek için seri ve karşılaştırmalı olarak yapılan Tl201 sintigrafisi kullanılan nükleer tıp yöntemleri arasındadır. Ancak Tl201veya Tc99m fosfat sintigrafileri primer kemik tümörlerinde BT ve MRG gibi diğer yöntemlere ek olarak kullanıldığında etkindirler. Ga67 ve Tc99m fosfat sintigrafileri tedaviye tümör cevabını değerlendirmede tek başlarına yararlı değildirler(80).

PET tek başına ES'li hastalarda sınırlı kullanım alanına sahiptir ancak kemoterapiye bağlı tümör nekrozunun değerlendirilmesinde yararlı bilgiler sağladığı gösterilmiştir. Ardışık olarak yapılan PET ve Tl201sintigrafileri neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin etkinliğini ölçmede yararlı olabilir. Hızlı tüm vücut veya turbo STIR (Short Tau Immersion Recovery) MRG'nin gizli metastazları saptamada tüm iskelet sistemi değerlendirmesi sırasında kemik sintigrafisini destekleyen bir teknik olduğu bildirilmektedir. Bu yön-



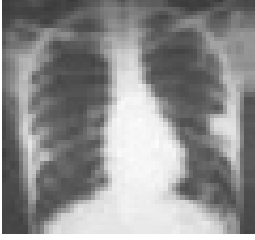
Resim 4. Ewing Sarkomunda sintigrafik tutulum

tem yumuşak doku yanı sıra merkezi sinir sistemi metastazlarını da saptamakta klinisyene avantaj sağlamaktadır(81).

ES'nin uzak metastazı en sık akciğerde görülür (Resim 5). Akciğer metastazlarını saptamada BT konvansiyonel radyografiden daha üstündür. Tanı sırasında akciğerlerin rutin metastaz açısından BT ile incelenmesi gereklidir ve prognoz açısından da büyük önem taşır.

## PROGNOSTİK FAKTÖRLER

ESTA ailesine ait tümörlerin tedavi sonuçları ile ilişkili olduğu saptanan bazı başlangıç klinik özellikler bulunmaktadır. Primer tümör hücrelerinin yerleşim yeri, birçok seride sağ kalımı belirleyen bir faktör olarak bildirilmektedir. Distal ekstremitelerde lezyonu olan çocuklarda prognoz, proksimal veya pelvik tümörü olan çocuklara göre daha iyidir (68,82,83). Fransa'da yapılan iki ardışık çalışmada indüksiyon kemoterapisine yanıtın sonuca kuvvetle etki ettiği ortaya çıkmıştır(84,85). En büyük çapı



Resim 5. Ewing Sarkomu akciğer metastazı

8 cm'den daha büyük veya 100 cm<sup>3</sup>'ten daha büyük hacimli tümörü olan hastalar, daha küçük tümörlü hastalardan daha kısa sağ kalım süresine sahiptirler(86). Metastatik hastalığın varlığı kötü prognostik bir kriterdir ve bu hastaların %30'dan azı uzun süre yaşayabilirler(87). Histopatolojik incelemede tümörün yüksek mitotik özelliğe sahip olması veya nöral belirteçlerin bulunması da kötü prognozla ilişkili bulunmuştur(16). PNET'ler için sağ kalımı olumsuz yönde etkileyen en önemli prognostik faktörler metastatik hastalığın varlığı ve primer tümörün tam olarak çıkartılmamasıdır(88,89). Son yıllarda saptanan ve ESTA'da klinik gidişi olumsuz yönde etkileyen prognostik faktörler arasında daha önce de söz edildiği gibi kemik iliğinde RT-PCR ile tümör hücrelerinin saptanması ve tip 1 EWS-FLI1 füzyon transkriptinin saptanamaması sayılabilir(13). İtalya'da yapılan son bir çalışmada preoperatif kemoterapi alan hastalarda tümör nekrozunun derecesinin de önemli olduğu bulunmuştur. Histopatolojik inceleme sırasında total nekroz görülen hastalarda %95 oranında 5 yıllık hastaliksız sağ kalım görülürken, makroskobik olarak canlı tümör alanları bulunan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %34 olmuştur(90).

## TEDAVİ

### Genel prensipler

ESTA'da tedavinin amacı hastalığı iyileştirirken hastanın fonksiyonlarını korumak ve uzun dönemde ortaya çıkabilecek sekeli en azda tutmaktır. Yeni tanı konmuş ESTA'lı bir çocuğa nonküratif bir amaçla yaklaşmak uygun değildir. Kür olacağı düşünülüyorsa bile tedavi çoğunlukla tümörü küçültür ve sağ kalımı uzatarak yaşam kalitesini artırır. Tedavide en iyi sonuç, bu hastalıkların tedavisi konusunda deneyimli bir tedavi ekibinin üyeleri arasında yakın işbirliği ile alınır. Bu nedenle ESTA'ya en iyi tedavi biyopsi ve sonrasında bir pediatrik tıp merkezinde verilebilir.

Mümkün olan her durumda hasta bir ortak klinik araştırma protokolü dahilinde tedavi edilmelidir.

ESTA sistemik bir hastalık olduğu için her hastanın tanısında mikroskobik metastazları olduğu kabul edilmelidir. Sistemik kemoterapi mikroskobik veya gros metastatik hastalığı tedavi etmekle birlikte lokal tümör volümünü küçültmekte de etkili olur. Lokal tümörün küçülmesi radyoterapi veya cerrahi rezeksiyon gibi lokal kontrol yöntemlerinin etkinliğini artırır. Lokal kontrol yöntemlerinin sistemik kemoterapinin verilmesini aksatmasına izin verilmelidir çünkü tedavide başarısızlık çoğu zaman uzak metastatik hastalığın ortaya çıkmasına bağlıdır.

### Metastazı olmayan hastalarda kemoterapi

ESTA'nın tedavisinde sistemik kemoterapi rutin kullanılmaya başlanmadan önce sadece cerrahi veya radyoterapi ile 5 yıllık sağ kalım oranı %10 olarak bildirilmektedir(87,91). Wilms tümörü, rabdomyosarkom gibi diğer çocukluk çağı tümörlerinin tedavisinde kombinasyon kemoterapisi ile elde edilen cesaret verici başarılar ES için de kemoterapi çalışmalarının başlamasına neden olmuştur. 1960'ların başında siklofosfamid, aktinomisin-D ve vindokristinin (VAC) ES'de aktif olduğu bulunması, daha sonra doksorubisinin de (D) kemik kaynaklı ES'nda etkili olduğunun gösterilmesi bu ilacın da adjuvan rejimlere eklenmesini sağlamıştır(92,93). 1973'te ilk IESS (Intergroup Ewing Sarcoma Study) çalışması olan IESS-1'de VAC, VAC + D ve VAC + bilateral akciğer radyoterapisi denenmiştir. VAC+pulmoner radyoterapinin VAC'tan daha iyi olduğu ancak VAC+D'nin hepsine üstünlük sağladığı görülmüştür(68).

Doksorubisinin etkinliği kanıtlandıktan sonra başlatılan IESS-2 çalışması, lokalize nonpelvik kemik Ewing sarkomunda yüksek doz intermitan VAC+D ile orta doz devamlı VAC+D karşılaştırmayı amaçlamıştır. Yüksek doz intermitan rejimin 5 yıllık relapsız sağ kalım sonuçları %73 bulunurken, diğer kolda bu oran %56'yı aşmamıştır. Bu çalışmada da bir öncekinde olduğu gibi relapsların çoğu metastatik hastalık ile ortaya çıktığı görülmüştür(94). Son yıllarda VAC+D rejimindeki siklofosfamid yerine ifosfamidin konması denenmiş, bu yöntemle Alman Pediatrik Onkoloji Grubu 3 yıllık hastaliksız sağ kalımda minimal bir artış saptarken Fransız Pediatrik Onkoloji Grubu avantaj sağlayan bir sonuca ulaşamadığını bildirmiştir(84,95).

Son 20 yıldır yapılan klinik araştırmalar daha etkili ilaç rejimleri bulunması üzerine odaklanmıştır. Faz 2 çalışmalar ESTA üzerine etkili ilaçlar olarak klasik alkilleyicilerden siklofosfamid, ifosfamid, ve yüksek doz melfalanı göstermişlerdir. Son yapılan Faz 2 çalışmalar yoğun çok ajanlı kemoterapiye dirençli tümörü olan hastalar üzerinde yapılmış ve bu tümörlerin sisplatin, topotekan ve tiotepaya dirençli olduklarını kaydetmiştir(96,97). İlaç direnci olan ES'da inaktif olan sisplatinin ilk tanı anında yararlı olabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde ifosfamid ve etoposid kombinasyonunun tekrarlayan hastalık üzerine gösterdiği

yüksek dereceli etkinlik(98), bu kombinasyonun ilk tanı alan olgularda da kullanılmasına neden olmuştur(99,100). St. Jude Çocuk Hastahanesinde yeni tanı konan 26 ES ve pPNET hastasında, tüm diğer ilaçlardan önce etoposid ve ifosfamid kombinasyonu denenmiş ve hastaların 25'inde en azından kısmi cevap gözlendiği bildirilmiştir(100). Bu ilaç çifti ile cesaret verici sonuçlar alınması üzerine Pediatrik Onkoloji Grubu (POG) ve Çocuk Kanser Grubu (CCG) prospektif randomize bir çalışma gerçekleştirmiştir. IESS-3 adı verilen bu çalışmada vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid ve doksorubisinden oluşan standart kol ile bu dört ilacın etoposid ve ifosfamid ile alterne etmesinden oluşan deneysel kol oluşturulmuştur (Tablo 1). Standart kolu alan metastazı olmayan hastalarda 5 yıllık olaysız sağ kalım %54 iken deneysel kol ile tedavi edilen hastalarda bu oran %68 olarak bildirilmiştir. Tüm sağ kalım hızları ise %61 ve %72 olarak rapor edilirken aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(101).

İtalya'dan Rizolli Ortopedi Enstitüsünde yapılan bir çalışma, ESTA tedavisinde neoadjuvan olarak etoposid ve ifosfamid eklenmesinin standart rejime göre bir sağ kalım avantajı sağlayamadığı gösterirken(102), IESS-3 ile zıt sonuçlar ortaya çıkaran bu çalışma dikkatli incelendiğinde farkın nedeninin uygulanan etoposid-ifosfamid kürlerinin sayısının IESS-3 de daha fazla olmasına ve aynı zamanda bu kürlerin Rizolli çalışmasından farklı olarak idame sırasında değil indüksiyon sırasında verilmesine bağlı olduğu anlaşılmaktadır(101).

İlerleyen çalışmalarda doz yoğunluğunu arttırmanın hastalıklı sağ kalıma etkili olup olamayacağı araştırılmıştır. Bu konuda nötropeni süresini kısaltarak daha yoğun kemoterapi verilmesini sağlayabilen G-CSF'den yararlanılmış-

tır. St.Jude Hastahanesinde yapılan bir araştırmada, ifosfamid ve siklofosfamid dozu 1.5-2.5 kat arttırarak verilen kemoterapinin remisyon indüksiyonu sırasında tedavide gecikmelere neden olmadan verilebileceği, ancak idame sırasında radyoterapi de verildikten sonra uygulanabilirliğinin düşük olduğu bildirilmiştir(103).

Daha sonra kapanan bir POG-CCG ortak çalışmasında 48 haftalık VDC ile alterne olarak verilen etoposid-ifosfamid + G-CSF standart kolu ile aynı ilaçların verildiği 30 haftalık yoğun doz ilaç tedavisi karşılaştırılmıştır. İki rejimde de toplam ifosfamid ve siklofosfamid aynı dozda uygulanmış, bu iki kol arasında hastalıklı sağ kalım açısından bir fark bulunmadığı bildirilmiştir.

Son yıllarda Seattle ve Philadelphia'dan yayımlanan araştırmalarda konvansiyonel dozlar korunup sikluslar arasındaki sürenin kısaltılması yaklaşımının G-CSF ile birlikte iyi tolere edilmesi ve daha önceki protokollere kıyasla daha az etkili bulunmaması(104), POG ve CCG'nin birleşerek oluşturdukları COG'yi (Çocuk Onkoloji Grubu) lokalize ES'li hastalarda benzer bir çalışma başlatmaya yöneltmiştir.

#### Metastatik hastalıkta kemoterapi

Metastazı olan hastaların tedavi sonuçları lokalize hastalığa sahip hastaların tedavi sonuçlarından daha kötüdür. 1968-1980 yılları arasında NCI'te (Ulusal Kanser Enstitüsü) tedavi edilen lokalize hastalığa sahip hastaların 5 sene sonra %41'i yaşıyorken, metastazı olan 27 hastanın ancak 2'si sağ kalabilmiştir(83). Yine aynı dönemde IESS'nin metastatik hastalık tedavi protokolüne göre, VAC+D ve metastaz bölgelerine radyoterapi verilerek tedavi edilen

Tablo 1. Yeni Tanı Konulmuş Yumuşak Doku veya Kemik Kaynaklı Ewing Sarkomu / PNET Tedavi Protokolü (COG 9534/CCG 7942)

Hafta	0	3	6	9	12*	15	18	21	24	27***	30	33	36
Tarih	İNDÜKSİYON												
	V	I	V	I	V	I	I	V	I	V	I	V	I
	Adria	E	Adria	E	Adria	E	E	Adria	E	Adria	E		E
	C		C		C			C		C		C	
	LOKAL KONTROL**												

\* 12.Haftada lokal kontrol tedavisi öncesi değerlendirme yapılmalıdır.

\*\* RT, 12.haftadan sonra başlanır.15.haftaya kadar başlanıyorsa 18.hafta VDC olarak değiştirilmeli, RT 18.haftadaki doxorubicin dozundan en az 24 saat sonra verilmelidir. RT'nin VDC tedavisi sırasında verilmemeli , 21 ve 24. haftalarda IE verilmelidir.

Hafta	39	42	45	48
Tarih				
	V	I	V	V
		E		
	C		C	C

Not: Yazarların güncel olarak uyguladıkları kemoterapi protokolüdür.

44 hastanın 31'inde tam cevap alındığı rapor edilmiştir. Her iki çalışmada da 3 yıl sonra tekrarsız sağ kalım %30 civarında bulunmuştur(105).

Birçok grup metastatik hastalıkta sağ kalım oranını artırmak için kemoterapiye ek olarak metastaz bölgesine radyoterapi vermeyi denemiştir(70,106,107). Soliter kemik lezyonlarının ve akciğer lezyonlarının kemoterapiye ek olarak ışınlanması ile metastatik hastalığın daha etkili olarak kontrol edilebileceğine dair bilgiler vardır(107).

Radyoterapinin ESTA'nın tedavisinde etkili bir yöntem olduğunun anlaşılmasından sonra tüm vücut ışınlamasının kemoterapi ve kemik iliği nakli ile birlikte sistemik olarak kullanılabilmesi fikri gündeme gelmiştir(108, 109). NCI yukarıda bahsedilen yaklaşımı deneyen bir çalışma yapmış ancak metastatik ES ve pPNET'li hastaların %80'inde tedavinin başarısız olduğu görülmüştür(110).

Metastatik, refrakter veya nüks etmiş tümörlerde veya ameliyat edilemeyecek kadar büyük aksiyel tümörlerde çok yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu da denenen tedavi metotları arasında yerini almıştır. CCG son dönemde yüksek riskli ES'li hastaların tedavisinde konsolidasyon tedavisi olarak verilen kemoterapi ve radyoterapi sonrası tüm vücut ışınlanması, etoposid ve melfalanı izleyen periferik kök hücre ile transplantasyonu denemiş, ancak bu hastaların tanıdan 2 yıl sonra olaysız sağ kalımları %16 olarak bulunmuştur(111). Avrupa'da yapılan kemik iliği transplantasyon kayıtlarından elde edilen bilgiler de benzer şekilde umut kırıcı olmuş ve bu hastalarda da 5 yıllık sağ kalım oranı %21 olarak rapor edilmiştir(112).

### Ekstraosseöz Ewing sarkomu tedavisi

EES son yıllara kadar rabdomyosarkoma protokolleri ile tedavi edilmiştir. 1972-1991 yılları arasında gerçekleşen üç Intergrup Rabdomyosarkoma Çalışmasına (IRS-1,2 ve 3) 114'ü lokalize hastalığa sahip 130 EES hastası dahil edilmiştir. Hastaların çoğu radyoterapi alırken tüm hastalar çok ajanlı kemoterapi almıştır.Değerlendirmede %82 oranında tam yanıt görülürken, 10 sene sonunda bu üç çalışmada sağ kalım oranı sırasıyla %62, %61 ve %77 olarak bildirilmiştir(113).

Güncel POG-CCG ES çalışmaları, EES hastalarını da kabul etmektedir. EES günümüzde multimodalite tedavi yöntemleri ile tedavi edilmelidir ve yapılan çalışmalar tedavi sonuçlarının kemikten kaynaklanan ES ile benzer olduğunu göstermiştir.

### KAYNAKLAR

1. Lucke A: Beitrage zur Geschwulstlehre. Virchows Arch (Path Anat) 1866;35:524.
2. Ewing J: A review of the classification of bone tumors. Surg Gynecol Obstet 1939;68:971.
3. Huvos A: Bone Tumors: Diagnosis, Treatment and Prognosis. Philadelphia, WB Saunders Co, 1979
4. Larsson S, Lorentzon R: The geographic variation and incidence of malignant primary bone tumors in Sweden. J Bone Joint Surg 1974; 56A:592.
5. Glass A, Fraumeni J: Epidemiology of bone cancer in children. J Natl Cancer Inst 1970;44:187
6. Li F, Tu J, Liu F, Shiang E: Rarity of Ewing's sarcoma in China. Lancet 1980; 1:1255
7. Aurias A, Rimbaud C, Buffe D, et al: Chromosomal translocations in Ewing's sarcoma. N Engl J Med 1983;309:496
8. Crist WM, Kun LE. Common solid tumors of childhood N Engl J Med 1991;324:461.
9. Dehner LP: Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. Am J Surg Pathol 1993;17:1
10. Anonymous: Ewing's sarcoma and its congeners: an interim appraisal [editorial]. Lancet 1992;339:99.
11. Pappo AS, Douglass EC, Meyer WH, et al: Use of HBA71 and anti-beta2 -microglobulin to distinguish peripheral neuroepithelioma from neuroblastoma. Hum Pathol 1993;24:880.
12. Delattre O, Zucman J, Melot M, et al: The Ewing family of tumors a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. N Engl J Med 1994;331:294.
13. deAlva E, Kawai A, Healey J, et al: EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. J Clin Oncol 1998;16:1248.
14. Young JL Jr, Ries LG, Silverberg E, et al: Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. Cancer 1986;58:598.
15. Miller RW, Dalager NA: U.S. childhood cancer death by cell type. J Pediatr 1974;5:664.
16. Kushner BH, Hajdu SI, Gulati SC, et al. Extracranial primitive neuroectodermal tumors. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Cancer 1991; 67: 1825-1829.
17. Maygarden SJ, Askin FB, Siegal GP, et al. Ewing sarcoma of bone in infants and toddlers. A clinicopathologic report from the Intergroup Ewing's Study. Cancer 1993; 71: 2109.
18. Hartley AL, Birch JM, Blair V, et al. Cancer incidence in the families of children with Ewing's tumor. J Natl Cancer Inst 1991; 83: 955.
19. artley AL, Birch JM, Marsden HB, et al. Malignant disease in the mothers of children with Ewing's tumor. Med Pediatr Oncol 1988;16:95.
20. Hutter RVP, Francis KC, Foote FW. Ewing's sarcoma in siblings Am J Surg 1964;107:598.
21. Schifter S, Vendelbo L, Jensen OM, Kaae S. Ewing's tumor following bilateral retinoblastoma. A case report. Cancer 1983;51:1746.
22. Bridge JA, Neff JR, Borek DA, Havkbarth DA. Primary skeletal Ewing's sarcoma in Down syndrome. Cancer Genet Cytogenet 1990;47:61.
23. Buckley JD, Pendergrass JD, Buckley CM, et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group. Cancer 1998;83:1440.

24. Yamamoto T, Wakabayashi T. Bone tumors among the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Acta Pathol Jpn* 1969;19:201.
25. Thiele CJ. Pediatric peripheral neuroectodermal tumors, oncogenes, and differentiation. *Cancer Invest* 1990;8:629.
26. Thiele CJ. Biology of pediatric peripheral neuroectodermal tumors. *Cancer Metastasis Rev* 1991;10:311.
27. Scotlandi K, Benini S, Sarti M, et al. Insulin-like growth factor-I receptor-mediated circuit in Ewing's sarcoma/peripheral neuroectodermal tumor: a possible therapeutic target. *Cancer Res* 1996;56:4570.
28. Yee D, Favoni RE, Lebovic Gs, et al. Insulin-like growth factor I expression by tumors of neuroectodermal origin with the t(11;22) chromosomal translocation. A potential autocrine growth factor. *J Clin Invest* 1990;86:1806.
29. Lawlor ER, Jim JF, Tao W, et al. The Ewing tumor family of peripheral neuroectodermal tumors express human gastrin-releasing peptide. *Cancer Res* 1998; 58: 2469.
30. Delattre O, Zucman J, Melot M, et al: The Ewing family of tumors a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med* 1994;331:294.
31. de Alava E, Gerald WL. Molecular biology of the Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor family. *J Clin Oncol* 2000; 18:204.
32. Tarkkannen M, Kiuru-Kuhlefelt S, Blomqvist C, et al. Clinical correlations of genetic changes by comparative genomic hybridization in Ewing sarcoma and related tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1999;114:35.
33. Stark B, Zoubek A, Hattinger C, et al. Metastatic extraosseous Ewing tumor. Association of the additional translocation der(16)t(1;16) with the variant EWS/ERG rearrangement in a case of cytogenetically inconspicuous chromosome 22. *Cancer Genet Cytogenet* 1996;100:106.
34. Maurici D, Perez Atayde A, Grier HR; et al. Frequency and implication of chromosome 8 and 12 gains in Ewing sarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1998;100:106.
35. Kullendorf CM, Mertens F, Donner M, et al. Cytogenetic aberrations in Ewing sarcoma: are secondary changes associated with clinical outcome? *Merd Pediatr Oncol* 1999;32:79.
36. Hettinger CM, Rumpler S, Strehl S, et al. Prognostic impact of deletions at 1p36 and numerical aberrations in Ewing tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;24:79.
37. Goodfellow P, Banting G, Sheer D, et al: Genetic evidence that a Y-linked gene in man is homologous to a gene on the X chromosome. *Nature* 1983;302:346.
38. Ambros I, Ambros P, Strehl S, et al: MIC2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors. Evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from Mic2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer* 1991; 67:1886.
39. Barr FG, Chatten J, D'Cruz CM, et al. Molecular assays for chromosomal translocations in the diagnosis of pediatric soft tissue sarcomas. *JAMA* 1995; 273:553.
40. Zucman J, Delattre O, Desmaze C, et al: Cloning and characterization of the Ewing's sarcoma and peripheral neuroepithelioma t(11;22) translocation breakpoint. *Genes Chromosom Cancer* 1992; 5:271.
41. Peter M, Couturier J, Pacquement H, et al: A new member of the ETS family fused to EWS in Ewing tumors. *Oncogene* 1997;14:1159.
42. Pfliederer C, Zoubek A, Gruber B, et al: Detection of tumour cells in peripheral blood and bone marrow from Ewing tumour patients by RT-PCR. *Int J Cancer* 1995; 64:135.
43. McNicol A, Farquharson M: In situ hybridization and its diagnostic applications in pathology. *J Pathol* 1997; 182:250.
44. Desmaze C, Brizard F, Turc-Carel C, et al: Multiple chromosomal mechanisms generate an EWS/FLI1 or an EWS/ERG fusion gene in Ewing tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 97:12.
45. Sheaff M, McManus A, Scheimberg I, et al: Primitive neuroectodermal tumor of the kidney confirmed by fluorescence in situ hybridization. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:461.
46. Bridge J: Soft tissue sarcomas. In Wolman S, Sell S (eds): *Cytogenetic Markers of Human Disease*. Clifton, NJ, Humana Press, 1997, p 425
47. Bridge J, Fidler M, Neff J, et al: Adamantinoma-like Ewing's sarcoma: genomic conformation, phenotypic drift. *Am J Surg Pathol* 1999 ;23:159.
48. Lawlor E, Mathers J, Bainbridge T, et al: Peripheral primitive neuroectodermal tumors in adults: documentation by molecular analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16:1150.
49. Zoubek A, Dockhorn-Dworniczak B, Delattre O, et al: Does expression of different EWS chimeric transcripts define clinically distinct risk groups of Ewing tumor patients? *J Clin Oncol* 1996;14:1245.
50. Fagnour C, Michon J, Peter M, et al: Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor. *J Clin Oncol* 1998; 16:1707.
51. Zoubek A, Ladenstein R, Windhager R, et al: Predictive potential of testing for bone marrow involvement in Ewing tumor patients by RT-PCR: a preliminary evaluation. *Int J Cancer* 1998;79:56.



52. Scheurlen W, Schwabe G, Joos S, et al: Molecular analysis of childhood primitive neuroectodermal tumors defines markers associated with poor outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16:2478.
53. Tsokos M: Peripheral primitive neuroectodermal tumors, Diagnosis, classification, and prognosis. *Perspect Pediatr Pathol* 1992;16:27.
54. Kissane JM, Askin FB, Foulkes M, et al: Ewing's sarcoma of bone: clinicopathologic aspects of 303 cases from the Intergroup Ewing's Sarcoma Study. *Hum Pathol* 1983;14:773.
55. Fellingner EJ, Garin-Chesa P, Triche TJ, et al: Immunohistochemical analysis of Ewing's sarcoma cell surface antigen p30/32MIC2. *Am J Pathol* 1991;139:317.
56. Schmidt D, Herrmann C, Jurgens H, et al: Malignant peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewing's sarcoma. A report from the Kiel pediatric tumor registry. *Cancer* 1983;54:773.
57. Horowitz ME, Delaney T, Malawer MM, et al: Ewing's sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. In Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, JB Lippincott, 1983, p 795.
58. Newton WA Jr, Soule EH, Hamoudi AB, et al: Histopathology of childhood sarcomas, Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II: clinicopathologic correlation. *J Clin Oncol* 1988;6:67.
59. Shimada H, Newton WA Jr, Soule EH, et al: Pathologic features of extrasosseous Ewing's sarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Hum Pathol* 1988;19:442.
60. Llombart-Bosch A, Carda C, Peydro-Olaya A, et al: Soft tissue Ewing's sarcoma. Characterization in established cultures and xenografts with evidence of a neuroectodermic phenotype. *Cancer* 1990; 66:2589.
61. Downing JR, Khanderkhar A, Shurtleff SA, et al: A multiplex RT-PCR assay for the differential diagnosis of alveolar rhabdomyosarcoma versus Ewing's sarcoma. *Am J Pathol* 1995 ;146:626.
62. West D, Grier H, Swallow M, et al: Detection of circulating tumor cells in patients with Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumor. *J Clin Oncol* 1997; 15:583.
63. Fagnou C, Michon J, Peter M, et al: Presence of tumor cells in bone marrow but not in blood is associated with adverse prognosis in patients with Ewing's tumor. *J Clin Oncol* 1998;16:1707.
64. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni KK: Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer* 1986;58: 2551.
65. Donaldson S, Shuster J, Andreozzi C, et al. The Pediatric Oncology Group(POG) experience in Ewing's sarcoma of bone (meeting abstract). *Med Pediatr Oncol* 1989; 17: 283.
66. Hayes FA; Thompson EI, Meyer WH, et al. Therapy for localized Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1989;7:208.
67. Craft AW, Pearson D, Bullimore J. Teh UKCCSG first Ewing's tumor study (ET-1). *Med Pediatr Oncol* 1989; 17:287.
68. Nesbit MW Jr, Perez CA, Tefft M, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: an Intergroup Study. *Natl cancer Inst Monogr* 1981;255-262.
69. Sneppen O, Hansen LM. Presenting symptoms and treatment delay in osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Acta Radiol Oncol* 1984;23:159.
70. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA, et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 1990;66:887.
71. Mackenzie DJ, James B, Geller SA, Sackier JM. Laparoscopic diagnosis of Ewing's sarcoma metastatic to the liver case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1992;27:93.
72. Parasuraman S, Langston J, Rao BN, et al. Brain metastases in pediatric Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma, the St. Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 1992;21:370.
73. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:991.
74. Glaubiger DL, Makuch RW, Schwarz J. Influence of prognostic factors on survival in Ewing's sarcoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981;285.
75. Peter M, Magdelenat H, Michon J, et al. Sensitive detection of occult Ewing's cells by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Br J Cancer* 1995;72:96.
76. Van der Woude HJ, Bloem JL, Hogendoorn PC. Preoperative evaluation and monitoring chemotherapy in patients with high-grade osteogenic and Ewing's sarcoma: review of current imaging modalities. *Skeletal Radiol* 1998;27:57.
77. Patton JT. Bone tumors In: Grainger RG, Allison DJ, eds. *Diagnostic radiology*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1985:1317.
78. Sundaram M, McLeod R: MR imaging of tumor and tumorlike lesions of bone and soft tissue: a review. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155:817.
79. Frank J, Ling A, Patronas N, et al: Detection of malignant bone tumors: MR imaging vs. scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 1990; 155:1043.

80. Caner B, Kitapci M, Aras T, et al: Increased accumulation of Hexakis (2-methoxyisobutyl-isonitrile) technetium in osteosarcoma and its metastatic lymph nodes. *J Nucl Med* 1991; 32:1977.
81. Eustace S, Tello R, DeCarvalho V, et al: A comparison of whole-body TurboSTIR MR imaging and planar <sup>99m</sup>Tc-methylene diphosphonate scintigraphy in the examination of patients with suspected skeletal metastases. *Am J Radiol* 1997; 169:1655.
82. Bacci G, Toni A, Avella M, et al: Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer* 1989;63:1477.
83. Kinsella TJ, Miser JS, Waller B, et al: Long-term follow-up of Ewing's sarcoma of bone treated with combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:389.
84. Oberlin O, Habrand JL, Zucker JM, et al: No benefit of ifosfamide in Ewing's sarcoma: a nonrandomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1992; 10:1407.
85. Oberlin O, Patte C, Demeocq F, et al: The response to initial chemotherapy as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985;21:463.
86. Jurgens H, Exner U, Gadner H, et al: Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 1988;61:23.
87. Zucker JM, Henry-Amar M, Sarrazin D, et al: Intensive systemic chemotherapy in localized Ewing's sarcoma in childhood. A historical trial. *Cancer* 1983; 52:415.
88. Marina NM, Etcubanas E, Parham DM, et al: Peripheral primitive neuroectodermal tumor(peripheral neuroepithelioma) in children. A review of the St. Jude experience and controversies in diagnosis and management. *Cancer* 1989; 64:1952.
89. Jurgens H, Bier V, Harms D, et al: Malignant peripheral neuroectodermal tumors. A retrospective analysis of 42 patients. *Cancer* 1988; 61:349.
90. Picci P, Bohling T, Bacci G, et al: Chemotherapy-induced tumor necrosis as a prognostic factor in localized Ewing's sarcoma of the extremities. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1553.
91. Donaldson SS: The value of adjuvant chemotherapy in the management of sarcomas in children. *Cancer* 1985; 55:2184.
92. Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, et al: Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83:1460.
93. Evans RG, Nesbit ME, Gehan EA, et al: Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: a report from the second intergroup study. *J Clin Oncol* 1991; 9:1173.
94. Burgert EO Jr, Nesbit ME, Garnsey LA, et al. Multimodal therapy for the management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: intergroup study IESS-II. *J Clin Oncol* 1990;8:1514.
95. Dunts J,Sauer R,Burgers JM,et al. Radiation therapy as local treatment in Ewing's sarcoma.Results of the Cooperative Ewing's Sarcoma Studies CESS 81 and CESS 86.*Cancer* 1991;67:2881.
96. Geyer J, Balis F, Krailo M,et al. A phase II study of thioTEPA in children with recurrent solid tumor malignancies:a Children's Cancer Group study. *Invest New Drugs* 1996;13:337-342.
97. Blaney SM, Needle MN, Gillespie A,et al. Phase II trial of topotecan administered as 72-hour continuous infusion in children with refractory solid tumors:a collaborative Pediatric Branch, National Cancer Institute,and Children's Cancer Group Study. *Clin Cancer Res* 1998;4:357.
98. Pratt CB, Hayes A, Green AA, et al. Pharmacokinetic evaluation of cisplatin in children with malignant solid tumors: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 1981;65:1021.
99. Horowitz ME. Ewing's sarcoma: current status of diagnosis and treatment. *Oncology (Hunting)*1989;3:101-6; discussion 106.
100. Meyer WH,Kun L,Marina N,et al. Ifosfamide plus etoposide in newly diagnosed Ewing's sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1992;10:1737.
101. Grier HE,Kralio MD,Tarbell NJ,et al.The addition of ifosfamide and etoposide to standart chemotherapy in Ewing's sarcoma Primitive neuroectodermal tumor of bone: a Children's Cancer Group.Pediatric Oncology Group study. Submitted for publication 2000.
102. Bacci G,Picci P,Ferrari S,et al.Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone: no benefit observed after adding ifosfamide and etoposide to vincristine,actinomycin,cyclophosphamide,and doxorubicin in the maintenance phase-results of two sequential studies.*Cancer* 1998;82:1174.
103. Marina NM,Pappo AS,Parham DM,et al. Chemotherapy doseintensification for pediatric patients with Ewing's family of tumors and desmoplastic small round-cell tumors:a feasibility study at St. Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1999;17:180.
104. Womer RB, Daller RT, Gallagher Fenton J,et al. Granulocyte colony stimulating factor permits dose intensification by interval compression in the treatment of Ewing sarcomas and soft tissue sarcomas in children. *Eur J Cancer* 2000;36: 87.
105. Vietti TJ,Gehan EA,Nesbit ME Jr,et al.Multimodal therapy in metastatic Ewing's sarcoma: an Intergroup Study.*Natl Cancer Ints Monogr* 1981;279.

106. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Preliminary results of treatment of Ewing's sarcoma of bone in children and young adults: six months of intensive combined modality therapy without maintenance. *J Clin Oncol* 1988;6:484.
107. Pilepich MV, Vietti TJ, Nesbit ME, et al. Radiotherapy and combination chemotherapy in advanced Ewing's Sarcoma-Intergroup study. *Cancer* 1981;47:1930.
108. Berry MP, Jenkin RD, Harwood AR, et al. Ewing's sarcoma: a trial of adjuvant chemotherapy and sequential half-body irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:19.
109. Jenkin RD, Rider WD, Sonley MJ. Ewing's sarcoma. A trial of adjuvant total-body irradiation. *Radiology* 1970;96:151.
110. Horowitz ME, Kinsella TJ, Wexler LH, et al. Total body irradiation and autologous bone marrow transplant in the treatment of high-risk Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 1993;11:1911.
111. Meyers P, Nachman J, Krailo M, et al. Induction chemotherapy followed by melphalan/etoposide/total body irradiation and peripheral blood stem cell support for patients with newly diagnosed high-risk Ewing's sarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19: 581a
112. Ladenstein R, Lasset C, Pinkerton R, et al. Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: a report from the EBMT Solid Tumour Registry (published erratum appears in *Bone Marrow Transplant* 1996 Sep;18(3):675). *Bone Marrow Transplant* 1995;15:697.
113. Raney RB, Asmar L, Newton WA, et al. Ewing sarcoma of soft tissues in childhood: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, 1972 to 1991. *J Clin Oncol* 1997; 15: 574.