

## Ewing sarkomunda prognoz klinik ve histolojik bulgular ile belirlenebilir mi?

May the prognosis of Ewing sarcoma be defined by clinical and histological findings?

Sezak M                      Öztop F

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova – İZMİR

### Özet

**Giriş:** Ewing sarkomu, osteosarkom ve kondrosarkomdan sonra üçüncü en sık karşılaşılan primer malign kemik tümörüdür. Ewing sarkomunda prognoz, kemoterapinin kullanılmaya başlamasından bu güne kadar, önemli gelişme göstermiştir. Tüm bu gelişmelere rağmen, bazı olguların tedaviye yanıtının yine de kötü olması, hasta ve tümör özelliklerindeki farklılıkların prognozda rol oynadığını düşündürmektedir.

**Gereç ve Yöntem:** İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında biyopsi ile Ewing sarkomu tanısı konmuş, klinik takiplerine ulaşılan ve Ewing sarkomu neoadjuvan kemoterapi protokolü olarak POG 8850 protokolü uygulanmış ve tedavi komplikasyonu olmamış 47 olgu prognostik grup olarak çalışmaya alındı. Olguların histolojik ve klinik bulguları değerlendirildi ve bu bulguların yaşam süresine etkisi Kaplan-Meier analizi ile araştırıldı.

**Bulgular:** Buna göre, hastanın 23 yaşından büyük olması ( $p=0,05$ ), primer tümörün aksiyal iskelet yerleşimli olması ( $p=0,03$ ), metastazın var olması ( $p=0,0002$ ), lokal tümör kontrolü için yalnızca radyoterapi uygulanmış olması ( $p=0,0019$ ), serum LDH düzeyinin tanı anında yüksek olması ( $p=0,018$ ) ve neoadjuvan kemoterapi öncesinde alınan biyopside spontan nekrozun %50'nin üzerinde olması ( $p=0,02$ ) parametrelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptandı. Cinsiyet, hastaların hekime başvurmadan önceki yakınma süresi, tanı anında metastazın bulunması, metastazlara uygulanan tedavi yöntemlerindeki farklılık, yüksek serum ALP düzeyi, tümör hücrelerinde sitoplazmik sınırların belirginliği, nükleer sınırların düzensizliği, nükleer kromazi, nükleol varlığı, sitoplazmik glikojen yoğunluğu, retikulum ağının dağılımı, mitoz sayısı gibi parametrelerin prognostik bir önemi olmadığı bulundu.

**Tartışma:** Önümüzdeki yıllarda, olguların klinik ve histolojik farklılıklarını ortaya çıkaran kıstasların saptanmasıyla yeni tedavi modellerinin şekillenmesi ve bağlantılı olarak prognozun olumlu yönde etkilenmesi hedeflenmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Ewing sarkomu, Histoloji, LDH, Nekroz, Mitoz, Metastaz, Prognoz

### Summary

**Introduction:** Ewing Sarcoma is the third most common primary malignant bone tumor after osteosarcoma and chondrosarcoma. Up to date, prognosis of Ewing sarcoma has been greatly improved by the use of chemotherapy. The fact that there are still cases which don't respond well to chemotherapy despite the progress in treatment models, make us think that differences in the features of patients and tumors have a certain role in prognosis.

**Materials and Methods:** Forty seven cases of Ewing sarcoma diagnosed by biopsy and treated with POG # 8850 chemotherapy protocol at Ege University, Department of Pathology were included in the study. Histological and clinical findings of all cases were evaluated and their relations with survival time are investigated by Kaplan-Meier analysis.

**Results:** According to the results, age older than 23 years, axial localization of the primary tumor, presence of metastasis, previous treatment only by radiotherapy, high LDH values at the time of diagnosis and spontaneous necrosis present in more than 50% of the biopsy material obtained before chemotherapy were the parameters found to be related with poor prognosis. On the other hand, parameters such as sex, the time spent before admission, presence of metastasis at the time of diagnosis, differences in treatment regimens used for metastasis, serum ALP values, cytoplasmic limits of the tumor cells, irregularity of nuclear limits, nuclear hyperchromasia, concentration of cytoplasmic glycogen, distribution of the reticulum network and number of mitosis didn't show prognostic importance.

**Discussion:** In the upcoming years, the aim is to find the criteria that reveal the clinical and histopathological differences in patients and design new treatment models in order to reach better prognosis in our patients.

**Key words:** Ewing sarcoma, Histology, LDH, Necrosis, Mitosis, Metastasis, Prognosis

Yazışma adresi: Murat SEZAK, Ege Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı, Bornova – İZMİR

Makalenin geliş tarihi : 30.05.2007; kabul tarihi : 08.06.2007

## Giriş

Kemiğin malign yuvarlak hücreli tümörünün varlığı, ilk kez Luche tarafından 1866 yılında bildirilmiştir. James Ewing 1921 yılında bu tümörü "kemiğin diffüz endotelyoması" olarak isimlendirmiş ve özelliklerini tanımlamıştır(1).

Ewing sarkomu, osteosarkom ve kondrosarkomdan sonra üçüncü en sık karşılaşılan primer malign kemik tümörüdür ve primer malign kemik tümörlerinin %6–9.1'ini oluşturur (2,3).

Hastaların %75'i, tanı sırasında ilk iki dekatta ve ortalama 13 yaşında olup nadiren 30 yaşın üzerindedir (4,5). Ewing sarkomu her kemiği tutabilir. Ancak özellikle uzun kemiklerin proksimal ve distal metafizleri, pelvis ve kaburga kemikleri tutulur.

İlk tanı konulduğunda genellikle tek kemik tutulumu mevcuttur. Ancak yaklaşık %10 olguda bulguların ortaya çıkış anında multipl kemik tutulumları görülür. Tümör kitlesi 2 ila 30cm arasında değişen büyüklüklerde olabilir. Ağrı ve şişlik en sık rastlanılan semptomdur. Ağrı başlangıçta aralıktır ancak zamanla ciddi ve sürekli bir hal almaya başlar (6). Ewing sarkomu, klasik olarak; geniş tabakalar, büyük yuvalar oluşturan, üniform, ufak, hücre sınırları belirsiz, dar soluk sitoplazmalı, poligon hücrelerden oluşur. Çoğu hücre tek bir yuvarlak veya oval nükleus içerir. Kromatini granüle, blast benzeri yapıdadır. Nükleolus çok küçüktür veya yoktur. Tipik, atipik mitozlar çok az sayıda olabileceği gibi çok sayıda da görülebilir. Doku kesitlerinde sitoplazmik sınırlar keskin değildir. Hücreler tabakalar oluşturacak biçimde yığılmıştır, hücre sınırları belirgin değildir. Sitoplazma soluk, az bir miktar granüle veya vakuollüdür. Dokular %80'lik alkolde fikse edilirse; Ewing sarkomlarının hepsi 1+'dan 3+'ya kadar diyastaza hassas PAS pozitiflik gösterir. Retikulum liflerinin gösterilmesi, lenfoma ayrımında önemlidir (7). Ewing sarkomunda retikulum, genelde damarlar etrafında ve az miktarda da hücre gruplarının çevresinde bulunur, buna karşılık lenfomada hücreleri çevreleyen iyi gelişmiş retikulum ağı mevcuttur (8). Ewing ailesi tümörler aslında sistemik bir hastalıktır. Tedavi protokolü, genellikle; lokal ve sistemik kontrollerin ışığında belirlenir. Sistemik kemoterapi, mikroskopik ve makroskopik metastazlara etkili olmanın yanında, lokal tümör volümünü azaltmada da etkilidir. Tümör volümünün azalması, radyoterapi ile lokal kontrol şansını artırır ve cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırır. Lokal hastalığı cerrahi veya radyoterapi ile kontrol altına alınan olguların, %90'dan fazlası metastatik hastalık nedeni ile ölür (10,11). Lokal radyoterapi genellikle amputasyona tercih edilir, çünkü; hastanın kalan hayatında ekstremitte fonksiyonları korunmuş olur. Radyoterapi ile primer tümörün lokal kontrolü, %50–77 oranında sağlanır (12). Etkili çoklu kemoterapinin devreye girmesiyle, hem

mikroskopik metastazların hem de radyoterapi sonrası primer tümörün lokal kontrolünde gelişme sağlanmıştır.

Buna bağlı olarak da hastaların toplam yaşam süreleri uzamıştır (13,15).

## Gereç ve Yöntem

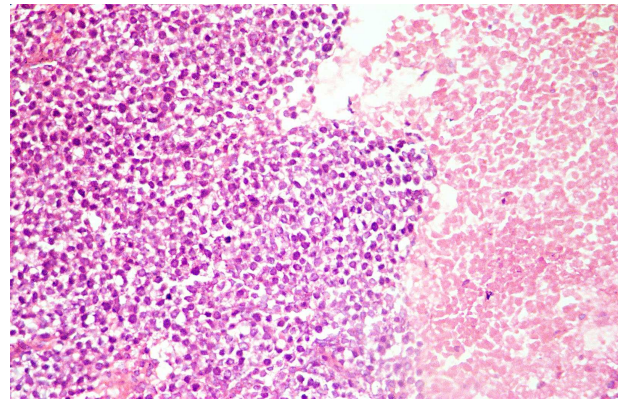
Çalışmamızda, 1986 ile 1999 yılları arasında İzmir Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında biyopsi ile Ewing sarkomu tanısı konmuş 84 olgu retrospektif olarak incelendi. Klinik arşivleri taranarak, radyolojik olarak izlenen tümörün boyutları veya hacmi, hastanın aldığı kemoterapi protokolü, tümörün lokal tedavisi için uygulanan yöntem (Radyoterapi – Rezeksiyon veya her ikisi), tanı anında metastazın olup olmadığı, tanı ile metastaz gelişimi arasında geçen süre, tedaviye başlanmadan önceki serum Laktat dehidrogenaz (LDH) ve Alkalen fosfataz (ALP) düzeyleri, hastanın takip süresi, hastanın toplam yaşam süresi değerlendirildi.

Klinik takiplerine ulaşılan ve Ewing sarkomu neoadjuvan kemoterapi protokolü olarak adriamisin, vinkristin, aktinomisin D gibi kemoterapötik ajanları içeren POG#8850 veya VAC+Adr protokolü uygulanmış tedavi komplikasyonu olmamış 47 olgu prognostik grup olarak çalışmaya alındı.

Histolojik değerlendirmede aşağıdaki parametreler değerlendirildi:

**Retikulum Liflerinin Görünümü:** Gomori Gridley histokimyasal boyama yöntemi ile tümör içindeki retikulum liflerinin varlığı ve dağılımı incelendi. Buna göre, yalnızca damarların çevresinde izlenen retikulum liflerini "0", damarlardan çevreye doğru yayılan seyrek retikulum lifleri varlığını "1", tümör gruplarını saran retikulum ağı olması durumunda da "2" olarak skorlandı.

**Nekroz:** Hematoksilin eosin kesitlerde tümör dokusunun içerdiği nekroz değerlendirildi. Buna göre nekroz yok, fokal ve yaygın nekroz varlığı değerlendirildi. (Resim 1)



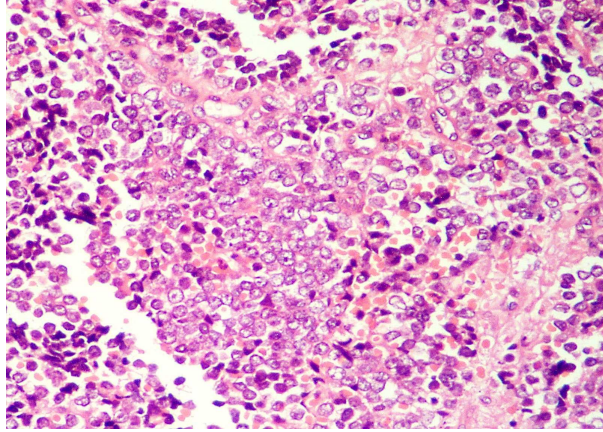
**Resim 1.** Ewing sarkomunda geniş nekroz alanı. (Bu örnek çarpıcı nekroz "2" skoru almıştır) (HE x100)

**Sitoplazmik Sınır:** Biyopsi örneklerindeki tümör hücrelerinin sitoplazmik sınırlarının belirgin olup olmaması, değerlendirildi.

**Glikojen Yoğunluğunun Saptanması:** PAS ve D-PAS histokimyasal boyama yöntemlerinin yardımıyla parafin kesitler ve imprint preparatlarda glikojen yoğunluğu saptanmaya çalışıldı. Semi kantitatif olarak hücrelerin %50'sinden fazlasında izleniyorsa " 2 ", %50'ye kadar hücrede izleniyorsa " 1 ", hiç saptanamaz ise " 0 " olarak skorlandı.

**Nükleus Şekil Bozukluğu:** Bu aileye ait tümörler genellikle yuvarlak, oval nükleusa sahiptir. Ancak bazılarında nükleusta köşelenmeler olabilmektedir. Bu köşelenmenin görülüp görülmemesine göre değerlendirme yapıldı.

**Nükleus Kromazisi ve Nükleol Varlığı:** Tümör hücrelerinin nükleuslarında çok nadir olarak nükleol belirginliği olabilmektedir. Bu özelliğin olup olmaması değerlendirildi. (Resim 2).



**Resim 2.** Ewing sarkomunda nadir görülen nükleol belirginliği (HE x200)

**Mitoz:** On büyük büyütme alanındaki mitozlar sayıldı ve 0-2 arası mitoz içeren olgular " 0", 3 ve üzerinde mitoz bulunanlar "1" olarak skorlandı.

Değerlendirmelere alınan kişilerin oluşturduğu grubun verileri üzerinde sağ kalım eğrilerinin çizilmesinde "Kaplan Meier", yaşam süresi ve sağ kalım ile ilişkisini inceleyen parametreler için ise "Log Rank" istatistiksel analiz yöntemleri kullanılmıştır. Araştırmada yer alan değişkenlerin incelenmesinde, gruplandırma yöntemi ile değerlendirilmiş değişkenlerin (cinsiyet, sitoplazmik sınır, nükleus kromazisi, klinik yanıt gibi) birbirleri ile yapılan karşılaştırmalarında, "Pearson Ki Kare" test istatistiği yöntemi kullanılmıştır.

Ölen hastalardaki değişkenler arasında (cinsiyet, sitoplazmik sınır, nükleus kromazisi, klinik yanıt gibi) toplam yaşam süreleri açısından farklılıkların olup olmadığı Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way ANOVA) ile karşılaştırılmıştır

## Bulgular

Ewing sarkomu tanısı alan tüm olgulardan elde edilen demografik, klinik veriler incelendi. Seksendört olgu, 3 ile 52 yaşları arasında, ortalama 17,4 yaşında idi. Olguların %82'si 22 yaşından küçüktü. Olguların 55(%65,5)'i erkek, 29(%34,5)'u kadındı.

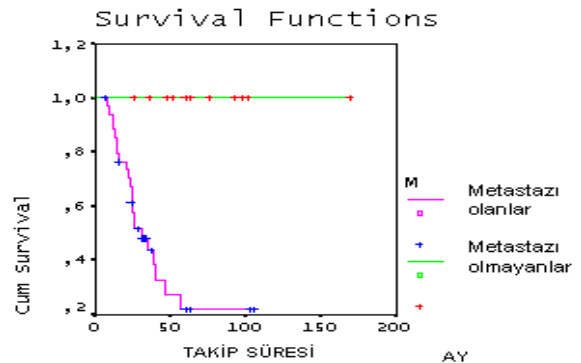
Prognostik gruba alınan 47 olgunun takipleri 6 ay ile 170 ay arasında değişmekteydi (ortalama 42,1 ay). Hastaların takipleri süresince, 47 olgunun 23'ü ( %49) 7 ila 57 ay içinde kaybedildi (ortalama 25 ay).

Prognostik grubun 5 yıllık takibi sonunda, 11 olgu (%32) hayatta kalır iken, 23 olgu (%68) öldü (13 kişinin takipleri 5 yıla ulaşmamaktaydı).

Olguların (n=47), 29(%61,7)'u erkek, 18(%38,3)'i kadındı. Erkekler, ortalama 91 ay [ Güven Aralığı (GA)= 62-119], kadınlar ise ortalama 55ay [GA=35-75] yaşam süresine sahipti. Kadın veya erkek cinsiyette olmak ile yaşam süresi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı (p=0,59).

Prognostik gruba alınan olgular (n=47), 7 ile 35 yaşları arasında idi (ortalama 17,1). Olgular 17 yaşından küçük ve 18 yaşından büyükler olarak iki grup olarak değerlendirildiğinde, 29 olgu 17 yaşından küçük, 18 olgu 18 yaşından büyüktü. On yedi yaşından küçük olan olguların ortalama yaşam süresi 71 ay [GA=56-87], 18 yaşından büyük olguların ise ortalama yaşam süresi 61 ay [GA=29-92] olarak bulundu.

Olgular, 22 yaşından küçük ve büyük olarak gruplandırıldığında, 22 yaşında ve küçük 41 olgunun, ortalama yaşam süreleri 97 ay [GA=72-121] iken, 23 yaşından büyük 6 olgunun ortalama yaşam süresi 27 ay [GA=16-38] olarak bulundu. Yirmi iki yaşından küçük olguların yer aldığı grup ile 23 yaşından büyük olanların grubu, yaşam süreleri açısından karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı (p=0,05). (Şekil 1)



**Grafik 1.** Yirmi üç yaşından büyük ve 22 yaşından küçük grupların karşılaştırmalı Kaplan Meier yaşam eğrileri.

Hastaların hekime başvurmadan önce, süresi 1 ay ile 18 ay arasında değişen lokal ağrı şikayetleri bulunmaktaydı (ortalama 5,2 ay). Olguların hekime başvurmadan geçirdikleri süre ile yaşam sürelerini karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (p>0,31).

Olgulardan 5'inde lokal nüks gelişti. Nüksler 8 ay ile 96 ay arasında ortaya çıktı (ort 41,6 ay). Bu olguların 2'si tanı konulan tarihten 14 ve 27 ay sonra öldüler.

Olgulardan 6 (%12,8)'sında tümör, kosta veya fibula gibi tamamının çıkarılmasının fonksiyon bozukluğuna neden olmayacağı kemiklerdeydi. Olguların 14 (%29,8)'ünde ise vertebra, kranium, iskiadik, iliak, pubik kemikler gibi lezyonun tamamının çıkarılmasının zor olduğu aksiyal lokalizasyonlardaydı. Yirmi yedi (%57,4) olguda ise tümör, femur, tibia gibi ekstremitelerde kemiklerindedi. Yerleşim yeri göz önüne alınarak yapılan yaşam süresi analizlerinde, en uzun ortalama yaşam süresi 69 ay [GA=52–85] ile ekstremitelerde yerleşimi olan olgularda, kosta ve fibula yerleşiminde ortalama yaşam süresi 60 ay [GA=35–85] ve en kısa ortalama yaşam süresi ise 55 ay [GA=17–93] ile aksiyal yerleşimi olan olgularda saptandı. Kosta ve fibula yerleşimli tümörlerde, ortalama yaşam süresi diğer yerleşimlere göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemekteydi. Ekstremitelerde yerleşimi olan olguların, aksiyal yerleşimi olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı ( $p=0,03$ ), daha uzun yaşam gösterdikleri saptandı.

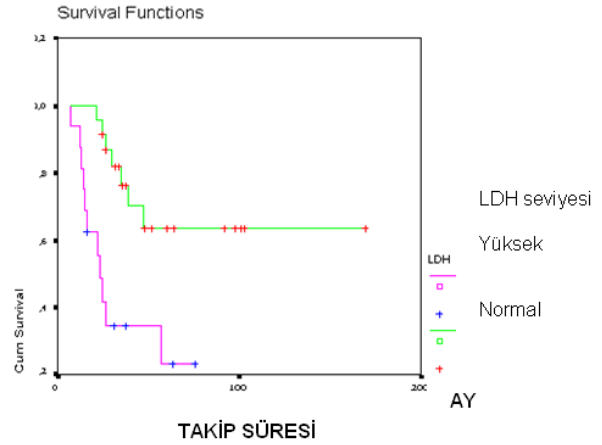
Olgular, tümörün lokal kontrolü için, radyoterapi ( $n=23$ ) veya tümörün total eksizyonu ( $n=14$ ) ya da her iki yöntem aynı anda uygulanarak ( $n=10$ ) tedavi edilmişti. Lokal tedavi şekli göz önüne alınarak yapılan incelemede, en uzun ortalama yaşam süresi 76 ay [GA=60–92] ile tümörü tamamen çıkarılan olgularda, en az ortalama yaşam süresi 50 ay [GA=24–76] ile yalnızca radyoterapi uygulanan olgularda izlendi. Radyoterapi ile aynı anda opere olan olguların ortalama yaşam süresi 69 ay [GA=44–95] olarak bulundu. Lokal tedavi olarak tümörün cerrahi olarak total eksizyonu, radyoterapi uygulanan olgulara göre daha uzun yaşam süresi ile birliktelik göstermekteydi ( $p=0,0019$ ). Ancak, radyoterapi ve operasyonun birlikte uygulanması yaşam süresinde anlamlı bir farklılık oluşturmamakta idi ( $p>0,1$ ).

Hastaya tanı konulmasından operasyona kadar geçen süre ortalama 5,8 aydır (0–15 ay). Tanı ile operasyon arasında geçen sürenin uzunluğunun yaşam süresi üzerinde etkisi araştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ( $p>0,29$ ).

Olgular tanı anında metastazın var olup olmamasına göre incelendiklerinde, 31 olguda tanı anında metastaz bulunmaz iken, 16 (%34) olguda metastaz bulunmaktaydı. Takip sürecinde, tanı anında metastaz bulunmayan 20 olguda metastaz gelişti. (ortalama 8,9 ay içinde). En sık metastaz 16 olgu (%34) ile akciğere olmaktadır. Yalnızca kemik metastazı 7 olguda (% 15), multipl organ metastazları 13 olguda (%28) izlenmekteydi. Takipleri süresince hiç metastaz gelişmeyen 11 olgu (%23) bulunmaktaydı. Tanı anında metastazı olmayan olguların ortalama yaşam süresi 93 ay [GA=66–120] iken, metastazı olanlarda 52 ay [GA=27–78] olarak bulundu. Ancak bu yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ( $p=0,38$ ). Takipleri boyunca metastaz gelişmeyen 11

olgunun yaşam süreleri 26 ile 170 ay arasında değişmekteydi (ortalama 75 ay) ve bu olguların tamamı hayattaydı. Takipleri süresince metastaz saptanmayan olgular, saptanan olgulara göre daha uzun bir yaşam göstermekteydi ( $p=0,0002$ ). (Şekil 2) Olguya tanı konulduktan sonra metastaz gelişme süresi ile yaşam süreleri incelendiğinde, metastazın ortaya çıkış süresi ile olguların yaşam süreleri arasında istatistiksel bir ilişki bulunamadı ( $p>0,39$ ).

Olguların tanı anındaki serum LDH düzeyleri ( $n=39$ ) incelendiğinde, 23 olguda normal sınırlarda seyrederken, 16 olguda yüksek olduğu saptandı. LDH düzeyi normal olan olguların ortalama yaşam süresi 120 ay [GA=90–150] iken, yüksek olanlarda 36 ay [GA=22–49] olarak bulundu. Bu bulgular, serum LDH düzeyinin yüksek olması ile yaşam süresinin kısa olması arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğunu gösterdi ( $p=0,018$ ). (Şekil 3)



**Grafik 3.** Serum LDH düzeylerinin yüksek veya normal sınırlarda olmasına göre, grupların karşılaştırmalı Kaplan Meier yaşam eğrileri

Metastazı bulunan veya bulunmayan olguların serum LDH düzeyleri karşılaştırıldığında, metastazı bulunmayan 11 olgudan %9'unun serum LDH düzeyleri yüksek olarak bulunurken, metastaz izlenen 28 olgunun %54'ünün serum LDH düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlar, serum LDH düzeyinin, metastatik hastalığı bulunan grupta yüksek olduğunu gösterdi ve bu ilişki istatistiksel olarak da gösterildi ( $p=0,012$ ).

Olguların tanı anındaki serum ALP düzeyi ( $n=38$ ) incelendiğinde, 35 olguda normal sınırlarda seyrederken, 3 olguda yüksek olarak saptandı. ALP düzeyi normal olan olgularda ortalama yaşam süresi 92 ay [GA=67–118] iken, yüksek olan olgularda 29 ay [GA=22–36] olarak saptandı. Bu yaşam süreleri birbirlerinden farklı gibi görünmelerine karşın istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ( $p=0,49$ ).

Olguların hematoksilen eozin boyalı doku kesitlerinde histolojik farklılıklar değerlendirildi.



Sitoplazmik sınırların belirgin olup olmaması incelendi (n=42). Sitoplazmik sınırın izlenemediği 37 olgunun ortalama yaşam süresi 95 ay [GA=70–121] iken sitoplazmik sınırın izlenebildiği 5 olgunun ortalama yaşam süresi 29 ay [GA=17–41] olarak saptandı. Ancak sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilemedi (p=0,13).

Nükleus sınırlarının düzgün yuvarlak veya köşelenmeler gösterip göstermemesi incelendi (n=42).

Nükleer sınırları düzgün yuvarlak olan 23 olgunun ortalama yaşam süresi 55 ay [GA=39–72] iken köşelenmeler gösteren 19 olgununki 102 ay [GA=66–138] olarak bulundu. Ancak yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilemedi (p=0,5).

Nükleer kromazinin varlığı incelendi (n=42). Hiperkromatik nükleuslu 17 olgunun ortalama yaşam süresi 51 ay [GA=34–39] iken nükleer kromatini olağan görüntüde izlenen 25 olgununki 109 ay [GA=77–140] olarak saptandı. Ancak yaşam süreleri arasında istatistiksel fark gösterilemedi (p=0,32).

Tümör örneklerinde nükleol varlığı incelendi (n=42). Belirgin nükleol izlenen 5 olgunun ortalama yaşam süresi 51 ay [GA=17-84] iken nükleol izlenmeyen 37 olgunun ortalama yaşam süresi 92 ay [GA=66-118] olarak saptandı. Ancak her iki yaşam süresindeki farklılık istatistiksel olarak gösterilemedi (p=0,72).

Neoadjuvant kemoterapi öncesi alınan ilk biyopsideki tümör dokusu arasında izlenen nekrotik alanların, tüm tümör dokusu içindeki oranı incelendi (n=42). Biyopsi örneğinde hiç nekroz izlenmeyen 18 olgunun ortalama yaşam süresi 74 ay [GA=56–92], fokal (%20'den az) nekroz içeren 12 olgunun ortalama yaşam süresi 53 ay [GA=28–79] ve çarpıcı nekroz (%20'den fazla) içeren 12 olgunun ortalama yaşam süresi 61 ay [GA=21–100] bulundu. Nekroz izlenmeyen grup ile çarpıcı nekroz izlenen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p=0,0267). Ancak diğer gruplar arasında istatistiksel farklılık bulunamadı (p>0,14).

Glikojenin varlığı, PAS histokimyasal boyama yöntemi ile parafin doku kesitleri ve imprint preparatlarda çalışıldı (n=42). Doku kesitlerine uygulanan PAS histokimyasal boyası 28 olguda pozitif boyanma göstermesine karşılık, bu materyallerden hazırlanan imprint preparatlarından 36'sında pozitif boyanma oluşturdu. Her iki veri birlikte değerlendirildi. Glikojen negatif olan 6 olgunun ortalama yaşam süresi 49 ay [GA=27–70] bulunurken, %50'den az tümör hücresinde glikojen pozitifliği gösteren 22 olguda 86 ay [GA=53–120] ve %50'nin üzerinde tümör hücresinde glikojen pozitifliği gösteren 14 olguda 63 ay [GA=40–85] olarak bulundu. Bu sonuçlar ile grupların yaşam süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı (p>0,63).

Gomori Gridley histokimyasal boyama yöntemi ile retikulum ağının dağılımı incelendi (n=42). Yalnızca damarların çevresinde retikulum ağı izlenen 33 olgunun

ortalama yaşam süresi 83 ay [GA=66–110] iken, retikulum ağının damarlar çevresinden tümör hücreleri arasına doğru uzanım gösterdiği 3 olguda 21 ay [GA=10–31] ve tümör dokusu içerisinde grupları saran retikulum ağı bulunan 5 olguda da ortalama yaşam süresi 84 ay [GA=51–117] olarak bulundu. Her üç grubun yaşam grafikleri çizildiğinde, gruplar arasında yaşam süresi açısından anlamlı bir farklılık gösterilemedi (p>0,15).

Tümör hücrelerinde, 10 büyük büyüme alanı içerisindeki mitoz sayısı incelendi (n=42). Mitoz sayısı 3'ün altında olan 37 olgunun ortalama yaşam süresi 92 ay [GA=66–118] iken, mitoz sayısı 3'ün üzerindeki 5 olgunun ortalama yaşam süresi 36 ay [GA=18–54] olarak bulundu. Ancak her iki grup arasında yaşam süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,55).

## Tartışma

Lokalize radyasyon tedavisinin tek başına veya cerrahi ile birlikte uygulanması, Ewing sarkomlu hastaların yaşam sürelerine kayda değer bir katkı sağlamamıştır. Günümüzde ancak çoklu kemoterapinin kullanıldığı protokoller sayesinde 5 yıllık yaşam süresi % 50 ve üzerine çıkabilmektedir (16, 17). Tüm bu gelişmelere rağmen bazı olguların tedaviye yanıtının yine de kötü olması, hasta ve tümör özelliklerindeki farklılıkların prognozda rol oynadığını düşündürmektedir. Literatürde, hastalar arasındaki farklılıklardan yola çıkılarak çeşitli risk grupları oluşturulmuş (tümör hacmi, primer tümörün yerleşimi) ve tedavilerin, ait oldukları risk grubuna göre verilmesi önerilmiştir (16,18).

Ewing sarkomunun, hayatın en sık 2. dekatında ortaya çıktığı bildirilmektedir (4,19,20). Bizim olgularımızın %59'u ikinci dekat içinde tanı almışlardır. Ortalama yaş 17,4 idi. Ancak tümörün ortalama görülme yaşı, serilerde 13 yaş (4) veya 14 yaş (20) olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki ortalama yaş, bu serilerin yaş ortalamalarının biraz üzerindedir.

Kaynaklarda bu tümörün erkeklerde daha sık görüldüğü ve erkek kadın oranının 1,4–1,5 olduğu bildirilmektedir (4, 19,20). Bizim serimizde bu oranın biraz daha fazla olduğunu saptadık (erkek/ kadın oranı: 1,8).

Prognostik gruptaki olgular yaşlara göre gruplandırıldığında, 22 yaşından küçüklerin, 23 yaşından büyüklere göre anlamlı olarak daha uzun yaşam süresine sahip oldukları bulunmuştur. Yaş ile prognozun karşılaştırıldığı çalışmalarda iki farklı görüş bulunmaktadır. Bunlardan birincisi, ileri yaşlarda tanı konulmasının kötü prognozu gösterdiğidir ki bu bizim çalışmamızın sonucu ile örtüşmektedir. Bu düşünceyi destekleyen çalışmalar arasında da yaş sınırı ile ilgili farklılıklar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda, 12 yaş (21) , 15 yaş (20), 18 yaş (22) , 26 yaşlarından (23) küçükler ile büyüklerden oluşan grupların arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. İkinci görüş ise yaş ile prognoz arasında bir ilişki bulunmadığını bildiren çalışmalardır (24).

Cinsiyet farklılığı ile prognoz arasında karşılaştırmanın yapıldığı çalışmaların çoğunda, bir cinsiyet lehine iyi veya kötü klinik gidiş, uzun veya kısa yaşam süresi saptanamamıştır (4,14,15,25). Literatürdeki sonuçlara benzer olarak, çalışmamızda da kadın ve erkek cinsiyetin yaşam sürelerinin benzer olduğu bulunmuştur.

Lokalize Ewing sarkomunda tümör yerleşiminin en önemli prognostik faktörlerden biri olduğu bildirilmiştir (25). Ekstremitelerde kemiklerini tutan tümörlerin, aksiyal iskelet yerleşimli (20,21,25,27) ve özellikle de pelvis kemiklerini tutan tümörlere oranla daha iyi prognoza, daha uzun yaşam süresine sahip oldukları bildirilmektedir. Ayrıca fibula veya kosta yerleşimindeki tümörlerin cerrahi olarak tamamen çıkarılmasının kolay olması nedeniyle aksiyal yerleşimli tümörlere göre daha iyi prognoz gösterebileceği bildirilmektedir (4). Bizim sonuçlarımıza göre, aksiyal yerleşimli hastaların yaşam süreleri, ekstremitelerde yerleşimli olanlara göre daha kısadır. Buna karşın, tümörleri fibula veya kosta lokalizasyonunda bulunan olgular diğer olgulara göre ortalama yaşam süresi açısından istatistiksel farklılık göstermemektedir.

Aksiyal yerleşimli tümörlerin, ekstremitelerde yerleşimli tümörlere göre kötü prognozlu olmasının en önemli nedeni, muhtemelen bu lokalizasyondaki tümörlerin özellikle pelvis boşluğuna doğru büyüme şansı olduğundan, daha geç bulgu vermeleri ve tanı konulduğunda çoğunun hacminin 100ml'yi geçmiş olmasıdır (14). Çalışmamızdaki tümörlerde radyolojik olarak üç boyut yerine yalnızca tek boyut (aksiyal uzunluğunun) verilmiş olması tümör hacmini hesaplamamızı engelledi. Bu nedenle bu düşünceyi test edemedik. Ayrıca, aksiyal yerleşimli tümörleri cerrahi olarak tamamen çıkarmaya çalışmak, morbiditeyi arttırmakta ve genellikle de mümkün olamamaktadır (14). Bu da bu yerleşimdeki tümörlerin kötü prognozlu olmasının bir başka nedenidir. Ancak, kapsamlı tedavi alan hastalarda tümör lokalizasyonunun prognostik önemi bulunmadığını bildiren yayınlar da bulunmaktadır (22).

Literatürde bildirilen önemli prognostik faktörlerden biri de tümörün hacmidir (28). Farklı değerler bildirilmesine karşın, özellikle 100ml'nin altındaki tümörlerde prognoz daha iyi olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda, tümörlerin yalnızca aksiyal boyutlarına ulaşılabildi. Bu nedenle tümörlerin hacmi hesaplanamadı. Prognostik önemi olduğu savunulan bu parametre, bazı çalışmalarda yüksek riskli grupların belirlenmesinde önem kazanmıştır (29). Ewing sarkomunda neoadjuvant tedaviden sonra tümör kitlesi büyük hacim değişikliğine uğradığı, hatta tamamen ortadan kalktığı için olguların rezeksiyon materyallerinde de boyut ve hacim hesabı yapılamadı.

Serum LDH düzeyinin tümör hacmi ile ilişkili olarak hücre hipoksisini gösterdiği bildirilmektedir (20). Tümör hacmi arttıkça serum LDH düzeyinde artış olmaktadır. Bu bilgi, temel alınarak yapılan çalışmalarda, serum LDH düzeyi

yüksek hastalarda prognozun kötü olduğu ve normal serum LDH düzeyine sahip hastalarda da serum LDH düzeyinin yükselmesinin relapsa işaret edebileceği bildirilmektedir (20,25,26). Çalışmamızın sonuçları da artmış serum LDH düzeyi ile toplam yaşam süresinin kısalması arasında ilişki olduğu görüşünü desteklemektedir.

Radyoterapi ve cerrahi, Ewing sarkomunun lokal tedavisinde etkilidir. Cerrahi ve radyoterapinin tedavideki rölâtif rolleri hala tartışma konusudur. Çünkü bu iki tedaviyi direkt olarak karşılaştıran bir çalışma yoktur. Mayo Clinic (31) ve Massachusetts General Hospital'da (32) yapılan çalışmalarda; cerrahi+kemoterapi uygulanan hastaların, radyoterapi+kemoterapi alanlara göre daha iyi lokal kontrol ve yaşam oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da cerrahi uygulanan olguların yaşam süreleri yalnızca radyoterapi uygulanan olgulardan anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Fakat, literatürde ve bizim çalışmamızda, cerrahi, daha çok distal yerleşimli ve küçük lezyonlara uygulanmış, radyoterapi grubunu ise daha büyük, santral yerleşimli operasyon şansı olmayan vakalar oluşturmuştur. Cerrahi yönteminin üstünlüğü bu nedene bağlı olabilir.

Yoğun nekroz, Ewing sarkomunda sıklıkla görülen bir özelliktir. Küçük biyopsi materyallerinde spontan nekroz miktarının değerlendirilmesindeki zorluğa karşın neoadjuvant kemoterapi öncesi biyopsilerde nekrozun bulunması önemli bir kötü prognoz habercisidir. Çalışmalarda histopatolojik olarak geniş nekroz barındıran Ewing sarkomu olgularında yaşam süresi kısa bulunmuştur (33). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Neoadjuvant kemoterapi öncesi biyopside nekrozun belirgin olmasının yaşam süresine etkisinin nedeni olarak, bir çalışmada, nekrozun, hızlı tümör büyümesine işaret ettiği ileri sürülmüş ve hızlı büyümenin tümör kanlanması bozması sonucunda nekroz geliştiği bildirilmiştir (25).

Mitozun Ewing sarkomunda önemli bir prognostik faktör olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda her büyük büyütmede 1'in veya 2'nin üzerinde mitoz bulunmasının kötü prognoz ve yaşam süresinde azalma ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (33). Çalışmamızdaki olgularda 10 büyük büyütmede en çok 5 mitoz bulunmaktaydı. Dolayısı ile literatürdeki mitoz sayılarının altında mitoz sayıları bulunan tümörlere sahiptik. Tümörleri, mitoz sayısı 10 büyük büyütmede 2 ve altında olan tümörler ve üzerindeki sayıda mitoz içeren tümörler olarak grupladık. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bu nedenle de literatürde görülen mitoz sayısı ile prognoz ilişkisi bizim çalışmamızda saptanamadı.

Ewing sarkomu sistemik yayılıma eğilim gösterir. Metastazlar genellikle hematogen yol ile olur ve öncelikle akciğer tutulur. Geçmişteki ve günümüzdeki serilerde, hastaların %15 -40'ında tanı anında metastazlar bulunur (24,31,33,34). Bizim çalışmamızda tanı anında

hastaların %34'ünde metastaz vardı. Tanı anında metastazın varlığı, çalışmaların hemen hepsinde, kötü gidişi gösteren en anlamlı faktör olarak bulunmuştur (20,25,26,30). NCI'nin 107 olguyu inceleyen serisinde tanı anında metastazı olan hastaların ortalama yaşam süresi 17 ay olarak görülürken, metastazı olmayanların 61 ay olarak bulunmuştur (24). Ancak çalışmamızdaki olgulardan tanı anında metastazı olanların ortalama yaşam süresi 52 ay olarak bulunurken, metastazı olmayanların 93 ay olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre, tanı anında metastazın bulunması kötü gidişi gösteren anlamlı bir faktör değildir. Bizim istatistiksel hesaplamamızda anlamlı olarak saptanamamasının en önemli nedeni olgu sayısının az olmasıdır. Takipler

#### Kaynaklar

1. Ewing J. Diffuse endothelioma of bone. Proc NY Pathol Soc 1921;21:17-24
2. Robert E, Fechner M.D, Stacey E, Mills, M.D Armed Forces Institute of Pathology. Tumors of the bones and joints. 1993
3. K. Krishnan Unni. Dahlin's Bone Tumors; General Aspects and data on 11087 Cases Lippincott-Raven Philadelphia 1996
4. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, et al. Multimodal therapy for the management of primary, non-metastatic Ewing's sarcoma of bone. A long-term follow-up of the First Intergroup Study. J Clin Oncol 1990;8:1664-74.
5. Siegel RD, Ryan LM, Antman KH. Adults with Ewing's sarcoma. An analysis of 16 patients at the Dana-Farber Cancer Institute. Am J Clin Oncol 1988;11:614-7.
6. 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
7. Schajowicz F. Ewing's sarcoma and reticulum-cell sarcoma of bone. With special reference to the histochemical demonstration of glycogen as an aid to the differential diagnosis. J Bone Joint Surg [Am] 1959;41:349-56.
8. Mirra JM. Bone Tumors: Clinical, Radiologic. And Pathologic Correlations. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989;1087-117.
9. Wang CC, Schultz MD. Ewing's sarcoma. N Engl J Med 1953;248:571.
10. Boyer CW Jr, Brickner TJ Jr, Perry RH. Ewing's sarcoma: case against surgery. Cancer 1967;10:1602.
11. Suit HD. Ewing's sarcoma: treatment by radiation therapy. In Tumors of bone and soft tissue. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1965;191
12. Jenkin RD. Long-term follow-up of Ewing's sarcoma of bone. (editorial: comment) Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;20:639
13. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF 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 Sep;18(17):3108-14
14. 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
15. 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
16. Picci P, Rougraff BT, Bacci G. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing sarcoma of extremities. J Clin Oncol 1993
17. Bacci G, Picci P, Ruggeri P. No Advantages in Addition of Ifosfamide and VP-16 To The Standard Four-Drug Regimen in the Maintenance Phase of Neoadjuvant Chemotherapy of Ewing's Sarcoma of Bone; Results of Two Sequential Studies. J Chemother 1993
18. Burgert EO Jr, Nesbit ME, Gamsey LA, et al. Multimodal therapy for management of nonpelvic, localized Ewing's sarcoma of bone: Intergroup Study IESS-II. J Clin Oncol 1990;8:1514
19. Philip A. Pizzo and David G. Poplack. Principles and Practice of Pediatric Oncology, third edition. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997
20. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, 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 Sep;18(17):3108-14
21. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Rimondini S 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 Jan;18(1):4-11

süresince metastaz gelişen olgular da katıldığında metastaz, kötü gidişi gösteren önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır.

Çalışmamızda, glikojen, retiküler ağ, sitoplazmik sınırın belirgin olması, nükleus şekil bozukluğu, nükleer kromazi ve nukleol varlığının herhangi bir prognostik değeri bulunamamıştır. Literatürde de bu değişkenlerin prognostik değeri olmadığı yönünde yayınlar bulunmaktadır (34).

Sonuç olarak, hastalar ve tümörler arasındaki farklılıklardan yola çıkılarak çeşitli risk grupları oluşturulması ve prognozun belirlenebilmesi mümkün olabilir.

22. Delepine N, Delepine G, Cornille H, Voisin MC, et al. JC. Prognostic factors in patients with localized Ewing's sarcoma: the effect on survival of actual received drug dose intensity and of histologic response to induction therapy. *J Chemother* 1997 Oct;9(5):352-63
23. Baldini EH, Demetri GD, Fletcher CD, Foran J, et al. S. Adults with Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: adverse effect of older age and primary extraosseous disease on outcome. *Ann Surg* 1999 Jul;230(1):79-86
24. Bacci G, Ferrari S, Comandone A, Zanone A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone in patients older than thirty-nine years. *Acta Oncol* 2000;39(1):111-6
25. Terrier P, Lombart-Bosch A, Contesso G. Small round blue cell tumors in bone: prognostic factors correlated to Ewing's sarcoma and neuroectodermal tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996 Aug;13(3):250-7
26. Luksch R, Sampietro G, Collini P, Boracchi P, et al. Prognostic value of clinicopathologic characteristics including neuroectodermal differentiation in osseous Ewing's sarcoma family of tumors in children. *Tumori* 1999 Mar-Apr;85(2):101-7
27. O'Connor MI, Pritchard DJ. Ewing's sarcoma. Prognostic factors, disease control, and the reemerging role of surgical treatment. *Clin Orthop* 1991;262:78-87
28. Ahrens S, Hoffmann C, Jabar S, Braun-Munzinger G et al. Evaluation of prognostic factors in a tumor volume-adapted treatment strategy for localized Ewing sarcoma of bone: the CESS 86 experience. Cooperative Ewing Sarcoma Study. *Med Pediatr Oncol* 1999 Mar;32(3):186-95
29. Dunst 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;67:2818
30. Aparicio J, Munarriz B, Pastor M, Vera FJ, et al. Long-term follow-up and prognostic factors in Ewing's sarcoma. A multivariate analysis of 116 patients from a single institution. *Oncology* 1998 Jan-Feb;55(1):20-6
31. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni K.K. Ewing's sarcoma of bone: experience with 140 patients. *Cancer* 1986;58:2551
32. Sailer SL, Harmon DC, Mankin HJ, Truman JT, Suit HD. Ewing's sarcoma: surgical resection as a prognostic factor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:43.
33. Daugaard S, Kamby C, Sunde LM, Myhre-Jensen O, Schiodt T. Ewing's sarcoma. A retrospective study of histological and immunohistochemical factors and their relation to prognosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1989;414(3):243-251
34. Terrier P, Henry-Amar M, Triche TJ, Horowitz ME, et al. Is neuro-ectodermal differentiation of Ewing's sarcoma of bone associated with an unfavourable prognosis? *Eur J Cancer* 1995;31A(3):307-14