



Sık görülen primer malign kemik tümörlerinde radyoterapinin yeri ve tedaviye genel yaklaşım

Place of radiotherapy for the common primary malignant tumours of bone and general approach to the treatment

Ebru Karakaya, Yıldız Güney

T. C. Sağlık Bakanlığı Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Ankara

Primer malign kemik tümörleri nadir görülen neoplazmlar olup, en sık olarak, azalan sıra ile, osteosarkom, kondrosarkom ve Ewing sarkomu gözlenmektedir. Bu derleme yazısında, sıklığı diğer kemik tümörlerine göre fazla olan bu üç malignitenin tedavisine genel yaklaşımdan kısaca bahsedilip, özellikle radyoterapinin yeri ve uygulama ile ilgili genel bilgiler, literatür ışığında özetlenmeye çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: primer malign kemik tümörleri; osteosarkom; kondrosarkom; Ewing sarkomu; radyoterapi

Primary malignant tumours of bone are substantially rare malignancies among all primary sites and most common subtypes, with decreasing order, are osteosarcoma, chondrosarcoma and Ewing sarcoma. In this review, especially role of radiotherapy and general information about how to apply this modality as well as overview to whole treatment approach are summarised in the light of literature.

Key words: primary malignant tumours of bone; osteosarcoma; chondrosarcoma; Ewing's sarcoma; radiotherapy

Primier malign kemik tümörleri nadir neoplazmlar olup, tüm kanserlerin %0,2'sinden azını oluşturmaktadır.^[1] Adolesan ve genç erişkinlerde ise en sık görülen solid tümörler, primer kemik tümörleri olup, sıklık olarak lösemi ve lenfomaların hemen arkasından gelmektedir. Çok küçük yaşta çocuklarda nadirdir.^[2] Osteosarkoma, kondrosarkoma, ve Ewing sarkomu en sık görülenleri olup, tüm olguların sırasıyla %35, %30 ve %16'sını oluştururlar. Malign fibröz histiyositoma, fibrosarkoma ve kordoma ise diğer nadir görülen türler arasında yer almaktadır.^[3]

OSTEOSARKOM

Genel bilgiler

ABD'deki osteosarkom sıklığının, 20 yaşın altındaki hastalarda genel popülasyona göre, her yıl başına, milyonda 5 olduğu tahmin edilmektedir ve siyahlar (milyonda 6,8), koyu esmer tenliler (milyonda 6,5) ve beyazlar (milyonda 4,6) arasında hafif bir varyasyon gösterir. Erkeklerde (yıl başına milyonda 5,4), kadınlara göre (yıl başına milyonda 4) biraz daha sık görülür.^[4]

Osteosarkom, malign çocukluk çağı kemik tümörlerinin %60'ını oluşturur ve sıklığı 10 ile 25 yaşlar

arasında zirve yapar. Genellikle ekstremitelerin uzun kemiklerinin metafizyel bölgesinde görülür ve gittikçe azalan sıra ile, distal femur, proksimal tibia, proksimal-orta femur ve proksimal humerustan gelişir. Daha nadir olarak da, vücudun diğer kemiklerinden, örneğin pelvisten gelişebilir.^[2]

Osteosarkomda, hem tümörlerin kendi içinde hem de aralarında çeşitlilik gösteren çok sayıda kompleks kromozomal anomaliye rastlanabileceğini, sitogenetik değerlendirmeler ortaya koymuştur. Ewing sarkomu, sinoviyal sarkoma ve alveolar rabdomyosarkomdan farklı olarak osteosarkom, spesifik tekrarlayan kromozomal tekrar düzenlenmelerle ilişkili değildir.^[5,6] Moleküler analizler, p53 ve retinoblastom tümör baskılayıcı genlerinin inaktivasyonu ve MDM2 gibi onkogenlerin overekspresyonu gibi çeşitli genetik değişimleri ortaya çıkarmıştır.^[7,6] Mesela, RB1 genindeki değişimler, raporlanan olguların %70'inde bildirilmiştir ve RB1 genindeki heterozigotluğun kaybının, kötü prognoz için işaret olduğu gösterilmiştir. Retinoblastom tanılı hastalarda, genel popülasyona oranla 500 kat daha sık osteosarkoma gelişir.^[8,6] Ek olarak osteosarkoma, çok sayıda ve çeşitli kanserlerle ilişkili olan Li-Fraumeni sendromu ile ilişkili olan en sık ikinci malignitedir.^[6]

- İletişim adresi: Uz. Dr. Ebru Karakaya, Prof. Dr. Yıldız Güney, T. C. Sağlık Bakanlığı Dr. A. Y. Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği, Demetevler, Ankara Tel: 0535 506 10 56 (YG), 0530 333 67 23 (EK) e-posta: yildiz_guney@yahoo.com, ebruzey2007@gmail.com
- Geliş tarihi: 17 Haziran 2014 Kabul tarihi: 17 Haziran 2014

Hastaların çoğu, etkilenen kemikte lokalize ağrı ile başvurur. Ağrı genellikle birkaç aylıktır ve azalıp-çoğalma periyotları gösterebilir. Eşlik eden yumuşak doku şişliği veya ele gelen kitle olabilir. Bazı hastalar, patolojik kırık ile başvururlar.^[9]

Osteosarkomun doğru evrelemesi için, lokal ve uzak görüntüleme, kritik bir role sahiptir. Teşhis, genellikle, direkt radyografilerle kuvvetle tahmin edilir. Tüm kemiğin radyografisi alınır ve klasik olarak, hem kortikal hem medullar kemiği aşındıran, metafizyel lezyon, eşlik eden ossifiye ekstraosseöz yumuşak doku kitlesi ile birlikte gözlenir. Düz radyografiler, hemen hemen diagnostik olmasına rağmen, manyetik rezonans (MR) görüntüleme, tümörün anatomik uzanımını belirlemek ve ameliyat öncesi planlama için altın standarttır. Tümörün intra- ve ekstraosseöz uzanımını belirlemek için ilgili kemiğin tümünün MR görüntülemesi kullanılır. MR, nörovasküler yapılarla yakınlığı, skip metastazların varlığını ve intraartiküler içeriği ortaya çıkarır.^[6] Skip metastazlar, Enneking ve Kagan tarafından aynı kemikte, primer lezyondan anatomik olarak ayrılan, eş zamanlı, daha küçük tümör odakları veya eklem diğer tarafında eşzamanlı daha küçük tümör odağı olarak tanımlanır.^[10,11] Sistemik evreleme, akciğer ve kemik metastazları için bilgisayarlı tomografi (BT) ve radyonüklid kemik görüntülemeyi içermelidir (3).

Pozitron emisyon tomografisinin (PET) osteosarkom görüntülemesindeki yeri ise günümüzde değerlendirilmektedir.^[6] Osteosarkom tanılı 206 hasta ile yapılan ve PET/BT'yi kemik sintigrafisi ile kıyaslayan bir çalışmada, PET/BT, kemik metastazlarının teşhisinde daha duyarlı ve kesin iken, PET/BT ve kemik sintigrafisinin beraber kullanımı, duyarlılığı arttırmıştır.^[12] Bir başka çalışmada da kemoterapi önce ve sonrasındaki yüksek SUV (*standart uptake value*) değerlerinin, kötü prognoza işaret ettiği bildirilmiştir.^[13]

Osteosarkom için kullanılan iki evreleme sistemi vardır: “*The Musculoskeletal Tumor Society*” (MSTS) evreleme sistemi^[14] ve “*The American Joint Committee on Cancer System*” (AJCC) sistemi.^[15] Ancak tedavi planlanmasında basit olarak genelde lokalize ve metastatik hastalık olarak sınıflandırılır.

Osteosarkom tedavisine genel yaklaşım

Subtiplere göre yaklaşım

Osteosarkomun birçok olgusunda tedavi cerrahi rezeksiyonu içermekle birlikte, cerrahi sınırlar, rekonstrüksiyon ve adjuvan tedavi planı osteosarkomun subtipi tarafından belirlenir. Bu subtipler; jukstakortikal, intramedullar ve periosteal osteosarkomu içermektedir. Her biri farklı lokal rekürrens, metastaz ve sağkalım oranına sahiptir.^[6]

Yüksek gradlı intramedüller osteosarkom, kemik sarkomunun prototipidir ve sadece kemik destrüksiyonu ile değil, yumuşak doku uzanımı ile de ortaya çıkar. Tedavi, genel olarak neoadjuvan kemoterapi, geniş cerrahi rezeksiyon ve adjuvan kemoterapiyi içerir. Parosteal osteosarkomlar, düşük-gradlı olup, her kemiğin kortikal yüzeyinde olabilmesine rağmen, tipik olarak distal femurun posterior kısmında olan lezyonlardır. Tedavisi, geniş cerrahi rezeksiyondur. Kemoterapi, dediferensiye yüksek gradlı tümörlerde uygulanabilir. Tümör, tipik olarak periostiumdan köken alır ve sağkalım beş yılda %80'den fazladır.^[6,16]

Düşük-gradlı intramedullar osteosarkom, tüm osteosarkomların %1–2'sini oluşturur ve genel olarak düşük-gradlı lezyondur. Uzun kemiklerin metafiz ve diyafizinde olur ve benign lezyonlarla karışabilir. Histolojik olarak fibrozis baskın olması ve düşük-gradlı olması ile parosteal osteosarkoma benzer. Tedavi geniş cerrahi rezeksiyon ve rekonstrüksiyondur. Kemoterapi, genellikle kullanılmaz.^[6] Schwab ve arkadaşları da, intramedüller ve jukstakortikal düşük-gradlı osteojenik sarkomu karşılaştırdıkları çalışmalarında, bu iki hastalığın fiziksel yerleşimi farklı olmasına (endosteale karşılık parosteal) rağmen lokal rekürrens, uzak metastaz ve sağkalımları benzer olduğundan benzer tedavi edilmelerini önermişlerdir.^[17]

Periosteal osteosarkom, genellikle direkt grafide korteks erozyonu olarak gözlenen, diğer bir yüzey osteosarkom varyantıdır. Histolojik olarak daha çok kondroblastik ve bazı osteoid formasyon alanları içerir. Grad, önemli ölçüde değişkenlik gösterir; birçok lezyon düşük-gradlı iken, parosteal osteosarkomdan daha yüksek gradlı olma olasılığı da vardır. Tedavi, geniş cerrahi rezeksiyondur ve kemoterapi, yüksek-gradlı ve metastatik olgulara saklanır.^[6]

Orta- ve yüksek-gradlı osteosarkomlarda genel tedavi yaklaşımı

Son iki dekad boyunca, yüksek-gradlı osteosarkomların tedavisinde etkileyici gelişmeler olmuştur, bu da açıkça tanı anındaki mikrometastatik hastalıkların tedavisini hedefleyen multimodaliteli yaklaşımın başarısı ile ilişkilidir.^[18] Hastaların sadece %10–20'si tanı anında aşikar metastatik iken, büyük bir kısmı tanı anında subklinik metastazları barındırır.^[3] Tarihi deliller, başlangıçta aşikar metastatik olmayan hastaların sadece %20 kadarının sadece cerrahi ile tedavi olabileceğini gösterir.^[18]

Orta ve yüksek gradlı osteosarkomda tipik tedavi sırası, neoadjuvan kemoterapi → cerrahi (mümkünse organ koruyucu) → adjuvan kemoterapidir.^[3] Cerrahinin asıl amacı, tümörün bütünüyle çıkarılmasıdır. Cerrahi,

ekstremitte lezyonları için zamanla amputasyondan uzaklaşıp daha konservatif, ekstremitte koruyucu rezeksiyonlara yaklaşmıştır.^[3] Lindner ve arkadaşlarının 136 nonmetastatik osteosarkomlu hastayı içeren çalışmalarında, hastalar neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi ile tedavi edilmiştir.^[19] Hastalardan 79'una ekstremitte koruyucu cerrahi, 21'ine rotasyonplastisi, 33'üne ise amputasyon uygulanmıştır. Kırk üç aylık izlem sonucu, prognozu etkileyen etmenler arasında kemoterapi cevabı, cerrahi sınırlar ve tümör volümü bulunmuştur. Sonuç olarak, ekstremitte koruyucu cerrahi ile amputasyonun, yeterli cerrahi sınırlar sağlandığında eşit sonuçlara yol açtığı gösteren çalışmalar vardır.^[19,20]

Bununla birlikte, kemoterapi yanıtı zayıf olduğunda veya hastalar patolojik kırık ile başvurduklarında, kabul edilebilir cerrahi sınırlara ulaşmak çok zor olabilir.^[21] Ayrıca, pelvisteki lezyonlara cerrahi yapılması zor iken, aksiyel iskelet, kafa tabanı veya baş-boyun bölgesinde olanlar nadiren ameliyat edilebilir. Bu durumlarda gros tümör rezeksiyonu mümkün olmayabilir veya cerrahi sınırlar yakın veya pozitif de olabilir. Bu etmenler de bu bölgelerdeki tümörlerde yüksek lokal rekürrens oranlarına neden olmaktadır.^[21]

Picci ve arkadaşları^[22] kemoterapi ve ekstremitte koruyucu cerrahi ile tedavi edilen ve lokal rekürrens geliştiren 23 hastayı içeren çalışmalarında, cerrahi sınırların kalitesi, biyopsi bölgesi ve hematoma, gecikmiş iyileşme gibi biyopsiye bağlı komplikasyonların gelişmesi ve ameliyat öncesi kemoterapiye lokal yanıtın, lokal rekürrensin gelişmesiyle direkt ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, ekstremitte tümörlerinde tümörün yerleşim yeri de ekstremitte koruyucu yaklaşım düşünüldüğünde önemlidir. Majör nörovasküler yapılarla yakınlık, eklem boşluklarının invazyonu ve ekstrakompartmantal tümörün varlığı, konservatif yaklaşımda rekürrens riskini arttıran etmenlerdir. Biyopsi, insiyonel veya trokar olsun, rezeksiyon anında tamamiyle ve geniş eksize edilebilecek şekilde, deneyimli bir ekip tarafından gerçekleştirilmeli ve mümkünse definitif cerrahi de aynı ekip yapmalıdır.^[22]

Pelvik osteosarkomlar, tüm osteosarkomların %7-9 kadarını oluşturmaktadır. Genel sağkalımları da %20-47 arasında olup, ekstremitte osteosarkomların sağkalım oranlarından çok daha düşüktür. Kötü prognoz nedenlerinden biri, ileri evrede, geniş tümör hacmi ile teşhis edilmeleri olabilir. Ayrıca pelvisin anatomisi de tam tümör uzanımını değerlendirmeyi zorlaştırırken, yeterli cerrahi sınırla eksize çok zorlaşırken, lokal rekürrens ve komplikasyon riski artmaktadır.^[23]

Baş-boyun osteosarkomlu hastalarda da lokal rekürrens riski yüksektir. Kassir ve arkadaşları^[24] tarafından yapılan bir metaanalizde adjuvan tedavinin rolü

değerlendirilmiş, beş yıllık sağkalım %37, lokal rekürrens ise yaklaşık %50 bulunmuş; mandibulanın en iyi sonuç alınan bölge olduğu, onu maksillanın benzer sonuçlarla takip ettiği görülmüştür. Zigoma, orbit, nazometmoid, kranial kemikler ve beyinde ise sonuçlar daha kötüdür. Gene bu bölgede osteosarkom tanısı olan hastalarda yapılan bir çalışmada neoadjuvan kemoterapinin yeri değerlendirilmiştir. İki ve beş yıllık sağkalım sonuçları neoadjuvan tedavi grubunda sırası ile %100 ve %66,7 iken, sadece cerrahi grubunda %66,7 ve %41,7 bulunmuştur. Neoadjuvan tedavi, tümör büyüklüğü, tümör yerleşimi ve yaş, sağkalımı etkileyen faktörlerdir.^[25]

Sonuç olarak kemoterapi, genellikle lokalize veya metastatik hastalığın ilk tedavisi olarak, cerrahi rezeksiyondan 2-3 ay önce verilir. Ameliyat sonrası da metastatik hastalıkla başa çıkmak veya önlemek için birkaç aylık multiajan kemoterapi verilir. Neoadjuvan kemoterapi, etkilenen ekstremitteyi koruyarak tam cerrahi rezeksiyon planlamak için cerraha zaman kazandırır. Diğer teorik olarak düşünülen yararları arasında birincisi, başlangıçta tespit edilebilir olmasa bile, hastaların çoğunda var olan metastatik hastalığı, metastatik tümör yükü en az iken hedef alması; ikincisi ise yaygın nekroz oluşumu ve tümör küçülmesini indükleyerek ekstremitte koruyucu cerrahiye daha olası hale getirmesidir. Üçüncü yararı, kemoterapiyi takiben oluşan tümör nekrozunun büyüklüğü ve kür olasılığı için prognostik bilgi verirken, cerrahiye takiben kemoterapi seçimini etkilemesidir.^[26]

Radyoterapinin yeri

Relaps olasılığı, marjinal veya inkomplet rezeksiyon sonrası anlamlı olarak daha yüksek olduğu için ekstremiteden ödün vermek gerekse bile, cerrahi, komplet rezeksiyonu yeterli marjinle gerçekleştirmek için planlanmalıdır. Ek olarak, spinal, sakrum, kafa tabanı gibi bazı bölgelerde komplet rezeksiyon mümkün olmayabilir. Gros total rezeksiyonun uygulanmadığı, yeterli cerrahi sınırın sağlanamadığı veya hastanın cerrahiye reddettiği durumlarda eksternal radyoterapi endikasyonu doğar.^[26]

Radyasyon dozu - yanıt ilişkisinin incelendiği bir çalışmada, 30 Gy (Gray) ile hiçbir lezyon kontrol edilemezken, 90 Gy üzerinde doz alan tüm lezyonlar kontrol edilmiştir.^[27] Dolayısıyla osteosarkom, radyoterapiye göreceli olarak duyarsız olması ile ünlüdür.^[26] Ameliyat öncesi radyoterapinin uygulandığı bir seride de, 50 Gy sonrası rezeke edilen tüm tümörlerde canlı tümör hücreleri mevcutken, 80-100 Gy sonrası canlı tümör bulunmamıştır.^[28] Definitif lokal tedavi olarak radyoterapinin uygulandığı sınırlı sayıda deneyim, 60-70 Gy ile makul sınırlarda uzun dönem tümör

kontrolünün sağlanabildiğini göstermiştir.^[26] Hastalar, cerrahinin lokal kontrolü sağlamak için tercih edilen tedavi seçeneği olduğu ve 50 Gy üzerinde doz ile tedavi edilen uzun kemiklerin patolojik kırık riskinin arttığı konusunda uyarılmalıdır.^[26]

Delaney ve arkadaşları tarafından yapılan ve yaşları 8–70 arasında değişen 41 osteosarkom tanılı hastanın içerildiği bir çalışmada, hastalar rezeksiyon yapılmaması veya yakın/pozitif cerrahi sınırla rezeksiyon yapılması nedeni ile ameliyat sonrası radyoterapi almışlardır (21). Hastalara 10–80 Gy (medyan 66 Gy) arasında radyoterapi verilmiş, 23 hastanın radyoterapisine proton tedavisi de eklenmiştir. Bu çalışmada lokal tümör kontrolü ile radyoterapi dozu arasında kesin bir ilişki gösterilememiş olsa da ≥ 55 Gy ve < 55 Gy doz alan hastalarda lokal kontrol oranı sırası ile %71 ve %53,6 bulunmuştur ($p = 0,11$). Yazarlar, radyoterapinin lokal kontrole katkı sağladığını ancak mikroskopik, minimal rezidüel hastalık durumunda daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.^[21]

Children's Oncology Group (COG) tarafından rezeksiyon edilemeyen tümörler için önerilen doz günde bir kez 2 Gy'lik dozla toplam 70 Gy'dir. Definitif radyoterapi, cerrahiden farklı olarak, tüm kemoterapi tamamlanmaya kadar ertelenir.^[26] Radyoterapi, kemoterapi ile eş zamanlı verilebilmesine rağmen, toksisiteden kaçınmak için genellikle kemoterapi sonrasında verilir.^[3]

Geniş cerrahi sınırlar sağlanamadığında da ameliyat sonrası radyoterapi uygulanır. 2 Gy'lik günlük fraksiyon dozundan mikroskopik cerrahi sınır pozitifliğinde 60 Gy; makroskopik rezidüel hastalık için de 66 Gy önerilir.^[3,26] Ayrıca definitif intraoperatif radyoterapinin cerrahi eksizyon ile beraber uygulandığı çalışmalar da vardır.^[29]

Relaps osteosarkomda, cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda, özellikle kemik metastazı gibi yüksek riskli durumlarda, kür oranı %15'in altında olup, prognozu arttırmak için yeni stratejilere gerek vardır.^[30] Hedefe yönelik radyoterapi ajanlarından olan Samarium-153 etilendiamin tetrametilen fosfonik asitin (¹⁵³Sm-EDTMP) iskelet dokuya yüksek afinitesi ve artmış aktivitesi olan bölgelerde kemoabsorpsiyonu nedeni ile osteoplastik kemik lezyonlarına radyoterapiyi selektif olarak dağıtabildiği araştırılmaktadır.^[31] Bununla beraber Berger ve arkadaşlarının çalışmasında^[30] osteosarkom progresyonunu kontrol etmekte, otolog hematopoetik kök hücre desteği ile beraber minimal rolü olduğu ve diğer palyatif yaklaşımlardan daha farklı bir avantaj sağlamadığı bildirilmiştir. Yoğun kemik metastazlarında samaryum gibi, rhenium ve stronsiyumun da kullanıldığı çalışmalar vardır.

Radyoterapi tekniği ve hedef belirleme

Diğer sarkomlarda da olduğu gibi, simülasyon ve tedavi sırasında optimal tümör kapsamı ve normal doku korunması için hastaya doğru pozisyon verilmesi esastır. Bu amaçla, kişiselleştirilmiş immobilizasyon araçları kullanılabilir. Cerrahi öncesi ve sonrası görüntülemenin yardımı ile üç boyutlu tedavi planlama sistemi, gros tümör volümünü (GTV) ve subklinik hastalık bölgelerini tanımlamak için kullanılır.^[3]

Klinik hedef volüm (*Clinical target volume* – CTV), ekstremiteler dışı lezyonlar için 2 cm, ekstremiteler için 4–5 cm'ye kadar GTV'ye eklenerek oluşturulur. Planlanan hedef volüm (*Planning target volume* – PTV) için ise uygun immobilizasyon sağlandığında CTV'ye 0,5 cm eklemek yeterli olmalıdır; eğer günlük "görüntüleme rehberliğinde radyoterapi" (*Image guided radiotherapy* – IGRT) uygulanacaksa daha az sınır verilebilir. Spinal kord gibi bitişik organ tolerans dozları nedeni ile en azından hedef volümün bir kısmına doz indirmek gerekebilir.^[26] Hastaya göre tedavi kişiselleştirilip, üç boyutlu konformal radyoterapi (*3D conformal radiotherapy* – 3D CRT) veya yoğunluk ayarlı radyoterapi (*Intensity modulated radiotherapy* – IMRT) tekniği kullanılabilir.

Metastatik hastalarda da, kemoterapiyi takiben, primer tümöre palyatif radyoterapi verilebilir. Hem primer tümöre hem de kemik metastazlarına göreceli olarak yüksek palyatif dozlarda radyoterapi verilebilir.

Akciğer metastazlarının profilaktik radyoterapisi

Akciğer metastazına eğilimi olan bazı pediatrik tümörlerin tedavisinde tüm akciğer ışınlanmasının yararlı olduğu gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak da, 1970'lerin sonunda akciğer metastazı olan osteosarkomda ameliyat sonrası pulmoner profilaktik ışınlama rapor edilmiştir. Bu çalışmaların birçoğunda, hastalar profilaktik pulmoner ışınlamadan yarar görmemiştir.^[32,33] Ek olarak profilaktik akciğer ışınlanmasında, solunum fonksiyonlarında değişiklik, azalmış immün dayanıklılık nedeni ile fırsatçı enfeksiyonların görülmesi gibi yan etkiler söz konusudur. Bunlar hep birlikte ele alındığında, osteosarkom için günümüzde profilaktik akciğer ışınlanmasından net bir yarar görülmeyp, uzaklaşmıştır.^[32]

KONDROSARKOM

Kondrosarkomda cerrahi tedavi

Metastatik olmayan kondrosarkomun her subtipi ve gradının tedavisinde, komplet cerrahi rezeksiyon tek tedavi şansı olmasına rağmen, cerrahinin en optimal tipi de tartışma konusudur.^[34] Geniş, en-blok rezeksiyon,

orta-yüksek gradlı kondrosarkom olgularında tercih edilen cerrahi tedavidir. Onkolojik olarak geniş cerrahi sınırlarla eksizyon, hem tedavi hem de lokal kontrol için önemlidir.^[35] Bununla birlikte, lokalizasyona bağlı olarak önemli ölçüde morbiditeye yol açıp, rekonstrüksiyon gerektirebilir. Düşük gradlı kondrosarkomlarda ise lokal adjuvan tedavinin (fenolizasyon veya sıvı nitrojenle kriyocerrahi [*cryosurgery*] gibi) takip ettiği ayrıntılı intralezional küretaj ve kavitenin kemik greft ile doldurulması, umut verici uzun dönem klinik sonuçlara ve lokal kontrole yol açar. Lokal adjuvan tedavi, sadece kemiğe sınırlı hastalıkta yararlı olabilir.^[36] Bazı düşük gradlı kondrosarkom olgularında ise tümör boyutu büyüklüğü, intraartiküler veya pelvik lokalizasyon gibi nedenlerle, intralezional eksizyon yeterli olmayıp geniş rezeksiyon tercih edilir. Grad 1 kondrosarkomda yumuşak doku uzanımı varsa veya yassı kemik yerleşimli ise gene agresif yaklaşımla geniş en-blok rezeksiyon önerilir.^[34]

Dediferensiyasyon kondrosarkomda ise geniş cerrahi rezeksiyon ve adjuvan sistemik tedaviye rağmen prognoz kötüdür. Uzun kemiklerin patolojik kırıklarında da yeterli rekonstrüksiyon ile geniş eksizyon tercih edilir.^[34]

Kemoterapi

Kemoterapi, genel anlamda kondrosarkom tedavisinde, özellikle de en sık görülen konvansiyonel tipte ve nadir görülen (düşük gradlı) *clear cell* varyantında pek etkili değildir. Grad 2 ve 3 kondrosarkomda bildirilen olguların çok az olması, ve serilerin de geriye dönük olması nedeni ile kemoterapinin etkisini değerlendirmek zordur.^[34] Dediferensiyasyon ve mezenkimal kondrosarkomlar, kemoterapiden yarar görebilir.^[37,38]

Radyoterapi

Osteosarkomda olduğu gibi, kondrosarkomda da radyoterapinin yeri konusunda Seviye 1 düzeyinde kanıt yoktur.^[3] Ancak, standart tedavi yaklaşımı olarak adjuvan veya primer radyoterapi tanımlanmış bir yere sahiptir.^[39,40] Kondrosarkom yavaşça büyür ve bölünen hücre fraksiyonu göreceli olarak düşüktür; radyoterapi ise bölünen hücrelere etki ettiğinden, kondrojenik tümörlerin göreceli olarak radyorezistan olduğu düşünülür.^[34]

Radyoterapi, yüksek riskli tümörlerin yetersiz cerrahi rezeksiyonu sonrası, yüksek lokal nüks oranını azaltmak için verilir. Bu endikasyonlar; orta-yüksek gradlı tümörler, lokal tekrarlayıcı tümörler ve cerrahi rezeksiyonun mümkün olmadığı veya sınırlı olabildiği lokalizasyonlardaki tümörlerdir. Rezeke edilemeyen tümörler için de definitif radyoterapi kullanılabilir. Ameliyat öncesi 50 Gy, yakın ve pozitif cerrahi sınırlar

için ameliyat sonrası 60–66 Gy kullanılır. Definitif tedavi için ≥ 70 Gy gerekir.^[3]

Ekstremitelerde yumuşak doku sarkomlarında, cerrahi ve takiben adjuvan radyoterapi, iyileşme oranlarında ve yaşam kalitesinde artışa neden olmuştur. Çalışmalar, sadece cerrahiye kıyasla, bu yaklaşımın lokal kontrolü ve ekstremitelerde korunmasını arttırdığını göstermiştir.^[40,41] Ekstremitelerde sarkomları dışında, diğer yerleşim bölgelerinde de radyoterapi, lokal kontrolün sağlanmasına katkıda bulunur. Goda ve arkadaşları^[40] tarafından 60 yüksek riskli kondrosarkom hastası ile yapılan bir çalışmada, pelvis/alt ekstremitelerde, göğüs duvarı, spinal/paraspinal ve baş-boyun yerleşimli hastalar cerrahi ve radyoterapi ile tedavi edilmiştir. Radyoterapi, ameliyat öncesi medyan 50 Gy, ameliyat sonrası da medyan 60 Gy doz ile uygulanmıştır. 75 aylık medyan izlem süresi ile, R0, R1 ve R2 rezeksiyonlu hastalar için lokal kontrol oranları sırası ile, %100, %94 ve %42 olarak bildirilmiş ve yazarlar radyoterapinin lokal kontrole önemli ölçüde ve uzun süreli katkıda bulunduğu yorumunu yapmıştır. Pozitif cerrahi sınır öngörüldüğü tümörlerde ameliyat öncesi, beklenmeyen pozitif cerrahi sınır veya tekrar cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda da ameliyat sonrası yaklaşımı önermektedirler.

Cerrahi yeterliliğin tanımında ise, seriler arası farklılık göstermesine rağmen, genellikle Enneking kriterleri rehber olarak alınmaktadır. Enneking'e göre "geniş eksizyon", tümörün tamamıyla onu çevreleyen normal doku ile birlikte çıkartılması olarak tanımlanırken, "radikal eksizyon", tümörle invaze kasların orijinden insersiyoya kadar, içerilen kemiklerin de eklemde eklemle tümüyle uzaklaştırılması olarak tanımlanır.^[42,43] Cerrahi sınırların yeterliliği de lokal kontrole etki eden en önemli etmen olduğundan, bu kavramlar radyoterapi kararı açısından özellikle önem taşımaktadır.

Özellikle kafatabanı ve aksiyel iskelet yerleşimli kondrosarkomlarda cerrahi yapılmadığında veya yetersiz olduğunda yüksek dozda radyoterapi (>60 Gy) vermek gerekmektedir. Ancak kritik organlara yakınlık nedeni ile geleneksel yüksek enerjili foton ile istenilen yüksek doza çıkmak çoğu zaman imkansızdır. Bu nedenle de alternatif radyoterapi modaliteleri kullanılmıştır. Proton ve karbon iyonları gibi yüklü partikül (parçacık) tedavileri ve fraksiyone stereotaktik foton ile çok iyi lokal kontrol oranları bildiren çalışmalar vardır.

Proton tedavisi, geniş alan fraksiyone tedavi olarak, ilk defa 1974 yılında ABD'de Cambridge, Massachusetts'de Harvard Cyclotron Laboratory'de kullanılmıştır. Bugüne kadar 74 000'den fazla hasta, dünya çapında proton ile tedavi edilmiştir. Uluslararası olarak 36 aktif proton merkezi bulunmakta olup, 11

tanesi ABD'dedir ve yeni merkezler gelişmektedir. Günümüzde, bir *multi-gantry* proton merkezi kurmanın maliyeti 100 milyon doları aşmaktadır. Ancak bu fiyatı düşürmek için daha küçük, tek gantrinin kullanıldığı, yeni tedavi yöntemleri geliştirilmekte olup, 20–30 milyon dolarlık maliyet bildirilmektedir. Günümüzde, bir fraksiyonluk proton tedavisinin maliyeti, foton tedavisinin 2,4 katıdır ve yeni tekniklerle maliyetin düşmesi beklenmektedir.^[44,45]

Aslında protonun radyobiyojik etkililiği (RBE), yüksek enerjili X-ışınları ile hemen hemen aynı olup, protona olan ilgi, çok iyi doz dağılımı sağlayan fiziksel özelliklerinden kaynaklanmaktadır.^[46] Fotona kıyasla proton, ışın menzilinun sonuna kadar neredeyse sabit miktarda radyasyon muhafaza eder, sonra da kısa bir mesafede (kabaca 5–10 mm) enerjisinin çoğunu salar. Bu kısa mesafeye “*Bragg Peak*” denilmektedir. Daha geniş hedefler için de, istenilen hedef uzunluğunu kapsamak için “*spread out Bragg Peak (SOBP)*” özelliği, ışın modülasyonu kullanılarak oluşturulur. Ek olarak, foton ışınları, hastada istenilen hedef derinliğe ulaşıldıktan sonra dereceli bir doz düşüşü gösterirken; proton ışınlarında *Bragg Peak* özelliği sayesinde, hedef volümün ötesine geçildiğinde, çıkış dozu hemen tamamen yok olur. Çıkış dozunun elenmesi, tümöre yakın komşuluktaki kritik organların (spinal kord, beyin sapı, böbrekler gibi) aldığı dozu azaltarak ve hedef volüme verilen total dozu arttırarak, protona, fotona göre anlamlı bir avantaj sağlar. Ayrıca, hastada radyoterapiden dolayı biriken total enerji (integral doz) proton tedavisi ile anlamlı olarak düşürülür.^[47,44] Tipik olarak, proton tedavisi, birim olarak “*cobalt gray equivalent*” (CGE) ile reçete edilir.^[44]

Tamamıyla rezeke edilemeyen kafa tabanı ve aksiyel iskeletin kondrojenik tümörlerinde proton tedavisi yararlı bulunmuştur. Foton-proton veya sadece proton protokolleriyle (79 CGE'ye kadar dozlarla) lokal kontrol oranlarını %85–100 arasında, sınırlı oranda ciddi yan etki ile bildiren çalışmalar vardır.^[48–50]

Karbon iyonları veya diğer yüklü partiküllerle radyoterapi, diğer cazip radyasyon modaliteleridir. Bu modaliteler de protonun fiziksel özellikleri ile, daha yüksek radyobiyojik aktiviteyi birleştirir.^[34] Schulz-Ertner ve arkadaşları^[51] tarafından, düşük ve orta-gradlı kafa tabanı kondrosarkomu tanısı olan 54 hasta ile yapılan bir çalışmada, cerrahi sonrası gros rezidüel hastalığı olan hastalar, karbon iyon radyoterapisi ile tedavi edilmiştir. Medyan total doz 60 CGE olup, üç ve dört yıllık lokal kontrol sırası ile %96,2 ve %89,8 ve beş yıllık genel sağkalım da %98,2 olarak bildirilmiştir. Grad 3 geç toksite sadece bir hastada rapor edilmiştir. Yazarlar, proton tedavisi ile karbon iyon tedavisini kıyaslayan randomize bir çalışma olmadığı için, her ikisi de yüksek

lokal kontrol ve az yan etki sağlayan bu iki modalitenin üstünlüğü hakkında kesin yorum yapmamıştır. Karbon iyon tedavisinden başka helyum ve neon iyonları ile yapılan bir çalışmada beş yıllık lokal kontrol %78 olarak bildirilmiştir.^[52]

Rezeke edilemeyen ve şikayetlere neden olan kondrosarkomda, özellikle mezenkimal kondrosarkomda (daha radyosensitif olması nedeniyle) palyatif radyoterapi verilebilir.

EWING SARKOMU

Genel bilgiler

Ewing sarkomu, küçük yuvarlak mavi hücreli malignitelerden olup çocuk ve adolesanda ikinci en yaygın primer kemik tümürüdür. Tipik olarak hayatın ilk üç dekadında gözlenir.^[6] Sekiz yaşından önce ve 25 yaşından sonra nadir gözlenir. *European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Study Group* (EICESS) tarafından yapılan ve 975 Ewing sarkomlu hastayı kapsayan kombine analizde, medyan yaş 14 (%57 erkek, %43 kız) olarak bildirilmiştir. Primer tümör yerleşim bölgesi ise %24,7 pelvis, %16,4 femur, %12,1 kostalar, %8 omurga, %7,6 tibia, %6,7 fibula, %4,8 humerus, %3,8 skapula, %3,8 kafatası, %2,4 ayak, %1,9 radius, %1,2 el, %1,2 klavikula ve %0,7 diğer kemiklerdedir.^[53]

Genel olarak diyafizel lezyon olarak tanımlanmasına rağmen, meta-diyafizel ve metafizyel içerik iki kat daha sıktır. Histolojik olarak, uniform, küçük yuvarlak mavi, nispeten indifferansiye ve dar sitoplazmalı hücrelerden oluşur.^[6]

İmmünohistokimyasal olarak Ewing sarkomu analizi, vimentin ve S-100 ile nonspesifik ama kuvvetli boyanma gösterir. Tümörlerin çoğunluğu, CD99 /MIC2 yüzey antijenleri bakımından pozitifdir.^[54] Ancak CD99, Ewing sarkomu spesifik olmayıp, lenfoma, lösemi ve rabdomyosarkom gibi diğer malignitelerde de görülür. Böylece teşhis, genellikle sitogenetik veya “*fluorescent in situ hybridization*” (FISH) ile karakteristik t(11;22) translokasyonunun görülmesine dayanır.^[55,6]

Ewing sarkomunda aksiyel iskelet yerleşimi (özellikle pelvis), tümör boyutunun 8 cm'den fazla olması ve tanı anında metastatik hastalık kötü prognostik etmenlerdir.^[6]

En sık başvuru semptomu ağrı ve şişliktir. Tümör ilerlerken, ağrı artıp azalabilir. Düşük dereceli ateş, kırıklık, güçsüzlük gibi sistemik hastalık semptomları görülebilir.^[56] Semptomların ortaya çıkışı ve teşhis arasında geçen medyan süre nöroblastom için 21 gün iken Ewing sarkomu için 72 gün olarak bildirilmiştir. Bu süre, teşhis grupları arasında fark gösterir.^[57]

Tedavi öncesi değerlendirme için tüm evreleme çalışmaları yapılır. Normal grafiler, BT ile (BT, tümör nedeni ile kemik korteksinin aldığı zararı ve patolojik kırığı değerlendirebilir) desteklenir. MR, tümör ve damar, sinir, fasya gibi kritik anatomik yapılar arasındaki ilişkiyi göstermesi nedeni ile görüntüleme altın standarttır. Tüm hastalar, toraks BT'si ve technetium Tc 99m kemik sintigrafisi veya PET ile değerlendirilmelidir.^[58]

Ewing sarkomunda tedaviye genel yaklaşım

ESFT'lerin (*Ewing Sarcoma Family Tumors* - Ewing Sarkomu Ailesi Tümörleri) iyileşmesi efektif lokal ve sistemik tedavi gerekir. İndüksiyon kemoterapisi, sistemik ve lokal tedaviye eşzamanlı olarak başlamak tercih edilir. Bu yaklaşımın başlıca avantajları şunlardır:^[56]

1. Kemoterapiyi ilk olarak uygulamak, uygulanan rejimin hastaya olan uygunluğunun değerlendirilmesini sağlar.
2. Yumuşak doku kitlesinin küçülmesi, cerrah veya radyasyon onkoloğuna lokal tedavinin volümünü küçültmek için yardım edebilir.
3. Yumuşak doku kitlesinin küçülmesi, cerrahin daha iyi cerrahi sınır elde etmesini sağlayabilir.
4. Kemoterapi süresince bir miktar kemik iyileşmesi olur ve bu da, eğer radyoterapi primer lezyonun tedavisi için kullanılacaksa, oluşabilecek patolojik kırık riskini azaltabilir.
5. Ek olarak, hastaların %75 kadarı, klinik ve radyolojik olarak sadece lokalize hastalığa sahip olsa da, sistemik kemoterapi almadıklarında, çoğunda metastatik hastalık gelişir. Bu da, başlangıçta klinikte radyolojik olarak lokalize hastalık olarak değerlendirilen hastaların aslında mikrometastatik Ewing sarkomuna sahip oldukları hipotezine yol açmıştır.^[58]

Biyopsi, tedavinin yapılacağı merkezde alınmalıdır ve biyopsi spesimeni, eğer mevcutsa, sadece yumuşak doku komponentinden alınmalıdır. Işık mikroskobu, elektron mikroskobu ve sitogenetik çalışma için yeterli doku elde edilmelidir.^[56]

Tanı sırasında hastaların %25'i metastatik hastalık ile başvururlar; metastaz genellikle akciğer veya kemik yerleşimlidir. Kemik iliği veya lenf nodu metastazı daha az sıklıktadır. Genel olarak kabul edilmiş bir evreleme sistemi yoktur. Osteosarkomda olduğu gibi, hastalık lokalize veya metastatik olarak sınıflandırılır.^[26] Günümüzde olaysız sağkalım ve genel sağkalım, lokalize hastalık sırası ile %65 ve %82; tespit edilebilen metastatik hastalıkta ise %25 ve %39 olarak bildirilmiştir.^[6,59,60]

Lokalize hastalıkta tedavi ve radyoterapinin yeri

Standart neoadjuvan kemoterapi, siklofosamid, vinkristin ve doksorubisinle, ifosfamid ve etoposidin alterne edilmesini içermektedir.^[6] Tipik olarak 4-6 kür neoadjuvan kemoterapi, definitif lokal kontrol (cerrahi veya radyoterapi veya her ikisi birden) ile takip edilip, kemoterapi nerdeyse bir yıla kadar, tümörün yanıtına bağlı olarak devam eder. Bu neoadjuvan/adjuvan yaklaşım, hızlı sistemik ve lokal kontrole olanak sağlar.^[58]

Daha önce de belirtildiği gibi, indüksiyon kemoterapisine iyi yanıt, cerrahi rezeksiyonu daha olası yapar. Eğer tümör, yeterli cerrahi sınır ve makul fonksiyonel sonuç ile tam olarak rezeke edilebilecekse, tercih edilen lokal tedavi cerrahidir. Eğer yeterli cerrahi sınır sağlanamazsa tümör yatağına ameliyat sonrası radyoterapi endikasyonu vardır. Ayrıca ameliyat sonrası radyoterapinin, indüksiyon kemoterapisine zayıf histolojik yanıt verip tam olarak rezeke edilen tümörlerde de (rezeksiyon materyalinde >%10 canlı tümör hücresi) lokal kontrol oranını arttırdığı gösterilmiştir.^[26,61] Cerrahi ve radyoterapi arasındaki süre sağkalımı etkilememesine rağmen, ameliyat sonrası 90 günden daha kısa süre geçmesi, lokal kontrolü olumlu yönde etkileyebilir.^[62]

Schuck ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada CESS 81, CESS 86 ve EICESS 92 çalışmalarına katılan 1058 hasta değerlendirildiğinde, ameliyat sonrası radyoterapi olsun veya olmasın cerrahi sonrası lokal başarısızlık %7,5; yakın cerrahi sınır beklenmesi nedeni ile ameliyat öncesi radyoterapi verilen hastalarda lokal başarısızlık %5,3; definitif radyoterapi sonrası da %26,3 ($p = 0,001$) olarak saptanmıştır.^[63]

İndüksiyon kemoterapisi sonrası *bulky* olarak kalan veya cerrahi olarak çıkarılması zor bölgelerde (omurga, kafatası, fasyal kemikler, pelvis veya asetabulum) olan tümörler 50-55 Gy definitif radyoterapi ile tedavi edilebilir. Kemoterapi, radyoterapi boyunca ve sonrasında devam ettirilebilir. Sadece radyoterapi ile lokal kontrol %75-80 civarında olup Ewing sarkomunun osteosarkomdan daha radyosensitif olduğunu gösterir. Radyoterapiden önce inkomplet tümör rezeksiyonu, sadece radyoterapiye kıyasla lokal kontrolü arttırmaz, bu nedenle cerrahi komplet eksizyon öngörülüyor ise uygulanmalıdır. İndüksiyon kemoterapisi sonrası marginal rezeke edilebilir olarak görülen tümörlerde de ameliyat öncesi radyoterapi kullanılmıştır.^[26]

Radyoterapi dozu ve hedef belirleme

Donaldson.^[61] tarafından büyük gruplarca yapılan çalışmalar gözden geçirilmiş ve tavsiye edilen dozlar Tablo 1'de özetlenmiştir. Bu tabloda da belirtildiği gibi, gros hastalık için standart total doz 1,8 Gy'lik günlük doz ile toplam 55,8 Gy'dir. 45 Gy'de (36 Gy de ilk alan

Tablo 1. Donaldson tarafından tavsiye edilen radyoterapi dozları

	Doz (Gy)	Volüm	cm
Gros hastalık	55,8	GTV ₁ +GTV ₂	
	45	GTV ₁	2-2,5
	10,8	GTV ₂	1,5-2
Mikroskopik hastalık	45	GTV ₂	1,5-2
Cerrahi spesimende \geq %10 tümör hücresi	55,8		
Gros total rezeksiyon			
\geq %10 tümör hücresi	45		
<%10 tümör hücresi, yeterli marjin	0	kemik marjin	\geq 1
		yağ/ kas	\geq 0,5
		fasya	\geq 0,2

GTV₁ = tedavi öncesi tümör volümü;GTV₂ = induksiyon kemoterapisi sonrası tümör volümü (*boost*).

için yeterli olabilmesine rağmen) alan küçültülür.^[61,56] Ameliyat sonrası radyoterapi dozu da 45–55,8 Gy arasında değişmektedir.

Standart bir yaklaşım olarak uygulanmamasına rağmen, günde 2 defa radyoterapi verilerek, hızlandırılmış hiperfraksiyone radyoterapi uygulayan çalışmalar da bulunmaktadır.^[64,65]

Üç boyutlu tedavi planlamaları günümüzde temel alınıp; GTV₁ = cerrahi ve kemoterapi öncesi tümör; GTV₂ = induksiyon kemoterapisi sonrası tümördür. CTV₁ ve CTV₂; sırası ile GTV₁ ve GTV₂'ye 1,5 cm eklenerek oluşturulabilir (anatomik bariyerlerde bu sınırlar azaltılır). Bu CTV'ler, uygun olduğunda GTV'ye çok yakın komşuluktaki lenf nodlarını içerir. PTV₁ ve PTV₂ ise, kullanılan immobilizasyon ve tedavi esnasında görüntülemeye bağlı olarak, sırası ile CTV₁ ve CTV₂'ye en az 0,5 cm verilerek oluşturulabilir. Tümörün yerleşim bölgesine göre günümüzde 3D-CRT planlama teknikleri veya IMRT kullanılabilir.^[26]

Ekstremitelerdeki lezyonları, lenfodemi önlemek için radyoterapi alanının dışında en azından 1–2 cm doku şeridi kalmasını gerektirirler ki bu da bazen çok zor olabilir. Eğer bu sağlanamayacaksa, mümkünse cerrahi düşünülebilir. Tümörü yeterli olarak kapsamak, komşu büyüme plakları ve eklemleri korumaktan daha önemlidir.^[56]

Vertebralardaki Ewing sarkomlarında ise, spinal kordun risk altındaki organ olması nedeni ile, doz ve volüm ayarlaması yapmak gerekir. Bu bölgede yeterli marjinle cerrahi de çok nadiren mümkün olur. CESS 81, CESS 86 ve EICESS 92 çalışmalarında vertebral lezyonlara 44–60 Gy arasında dozlar (ameliyat sonrası 44–54 Gy; definitif olarak 46–60 Gy; ameliyat öncesi

44–54 Gy) uygulanmış ve bu hastalar birlikte değerlendirildiklerinde, radyasyon dozu ile lokal kontrol arasında bir bağlantı bulunamamıştır.^[66] Vertebra lezyonları için standart doz, ABD'de 45 Gy'dir.^[56]

Akciğer metastazlarının profilaktik radyoterapisi

Sadece akciğere sınırlı metastatik hastalığı olan hastalarda, konvansiyonel kemoterapiye tam yanıtı takiben, tüm akciğer ışınlanması standart tedavi yaklaşımı olmuştur. Tüm akciğere verilen doz, 1,5 Gy'lik günlük fraksiyon dozu ile 15–18 Gy'dir.^[67] Tüm akciğer radyoterapisi (*Whole lung irradiation* – WLI), sadece akciğerde metastazı olan hastalarda sağkalımı artırır.^[68]

Metastatik ve tekrarlayıcı Ewing sarkomunda radyoterapi

Gros metastazı bulunan Ewing sarkomu hastalarının yaklaşık %20'sinde sağkalım düşüktür. Ancak metastatik hastalıkta bile bazı hastalar uzun dönem sağkalıma sahip olabilmektedir.^[69] Primer metastatik hastaların ele alındığı çok merkezli bir çalışmada, tüm hastalarda dört yıllık genel sağkalım oranı %32; olaysız sağkalım oranı ise %27 olarak saptanmıştır. Olaysız sağkalım, izole akciğer metastazı olan hastalarda %34; kemik/kemik iliği metastazlarında %28; kombine akciğer ve kemik/kemik iliği metastazlarında ise %14'tür ($p < 0,005$). WLI ise, izole akciğer metastazlarında sonuçları iyileştirmiştir (%40'a karşılık %19). Ayrıca başlangıçta hem pulmoner hem de iskelet metastazı olan hastalarda da miyeloablatif sitostatik ilaç tedavisi (megaterapi) ve/veya WLI uygulaması olaysız sağkalım oranını %0'dan %27'ye yükseltmiştir.^[67]

Metastatik hastalıkta da tedavi, kemoterapi ile başlar. Klasik olarak radyoterapi, semptomla ilgili olarak, primer veya metastatik bölgelere uygulanabilir. Ancak güncel çalışmalarda, özellikle kemoterapi cevabına bağlı olarak, primere de küratif yaklaşımla radyoterapi verilebilmektedir. WLI ise, yukarıda belirtildiği gibi, seçilmiş hastalarda sağkalımı arttırabilir.

Cerrahi rezeksiyon, tedavi yanıtına ve tüm hastalık bölgelerini uzaklaştırma olasılığına bağlı olarak (mese-la akciğerde oligometastatik hastalık gibi) uygulanabilir.^[58] Günümüzde yaygın hastalıkta bile sonuçlar hem primerin hem de tüm metastatik alanların tedavisi ile daha iyidir.^[56]

Yine çok merkezli güncel bir çalışmada, *Ewing's family tumor* (EFT) tanısı olan ve eşzamanlı olarak akciğere veya plevraya veya tek kemiğe metastatik olan hastalar; kombine kemoterapi, lokal tedavi olarak cerrahi ve/veya radyoterapi, konsolidasyon tedavisi ve akciğere WLI ile tedavi edilmiştir. Beş yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalım oranları, sırası ile, %52 ve %43 olarak bildirilmiştir.^[70]

Nadir görülen malign kemik tümörleri

Primer malign kemik tümörü tanısı olan 2627 hastayı içeren geniş bir analizde, osteosarkoma %35,1; kondrosarkoma %25,8; Ewing sarkomu %16; kordoma %8,4 ve malign fibröz histiyositoma, fibrosarkom da dahil olmak üzere %5,6 olarak saptanmıştır. Beş yıllık genel sağkalım oranları ise osteosarkomda %41, kondrosarkomda %72,7; Ewing sarkomunda %41,2; kordomada %63,8 ve malign fibröz histiositomda %42,9 olarak bildirilmiştir.^[71]

Fibrosarkom, fibroblastlardan kaynaklanan malign bir tümördür. Yumuşak doku veya kemikte gelişebilir. İntraosseöz fibrosarkomlar, endosteal olarak veya periosteal olarak gelişebilir; periosteal olarak gelişenler, komşu yumuşak dokudan yayılarak kemiği etkiler.^[72] Görüldüğü ortalama yaş, hayatın 2. ve 6. dekadları arasında olup, cinsiyet dağılımı eşittir. Baş-boyun bölgesinde nadiren görülür.^[73] Daha çok uzun kemiklerde gözlenir ve yüksek metastatik potansiyeli vardır.^[3]

Fibrosarkomada tercih edilen tedavi radikal cerrahidir.^[72] Tam cerrahi rezeksiyon ve sıklıkla adjuvan veya neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilir. Radyoterapi, inkomplet rezeksiyon veya rezeke edilemeyen hastalıkta kullanılabilir.^[3] Ancak radyoterapi ve kemoterapinin yeri hala net değildir. Radyoterapi ve kemoterapi, subklinik metastazlar görülebileceğinden, yüksek-gradlı tümörlerde verilir. Bu tümörlerin prognozu histolojik grad, tümör büyüklüğü ve güvenli cerrahi sınırla cerrahi rezeksiyona bağlıdır. Beş yıllık sağkalım oranı %20

-35 arasındadır.^[74-76] Tercih edilen radyoterapi dozları kondrosarkomda olduğu gibidir.

Kemiğin malign fibröz histiyositoması, histopatolojik olarak; iç şekilli fibroblastik hücreler, histiyositik morfolojideki mononükleer hücreler ve anaplastik dev hücrelerinin karışımını içerir, tümör osteoid ve kartilaj formasyonu bulunmaz. Ortalama yaş, osteogenik sarkomlardan yüksektir ve 2-6. dekadlar arasında oldukça eşit olarak dağılmıştır; nadiren daha genç ve yaşlılarda gözlenir. Büyük çoğunluğu intramedüller yerleşimli olup, periosteal varyantları da bildirilmiştir. Primer olarak veya benign kemik lezyonlarından sekonder olarak gelişebilir. Osteogenik sarkomda olduğu gibi, uzun kemiklerde görülme eğilimindedir, ancak %20-30 aksiyel iskelette de gözlenir. Metastaz oranı yüksektir. Tedavinin temelini komplet cerrahi rezeksiyon oluşturur. Tipik olarak osteosarkomda olduğu gibi tedavi edilir; hasta, adjuvan/neoadjuvan kemoterapiden yarar görür. İndüksiyon kemoterapisi ve cerrahi ile medyan sağkalım süresi 63 ay olarak bildirilmiştir.^[3,77]

Radyoterapiye bağlı yan etkiler

Ewing sarkomu veya osteosarkom nedeni ile radyoterapi alan hastaların en az %50'si geç yan etkilere maruz kalırlar. Bu yan etkiler: kemik büyümesinin inhibisyonu, kaslar hipoplazi, lenfödem, fibrözis ve sekonder malignitelerdir.^[78]

Ekstremiteler lezyonlarında, ekstremiteleri radyoterapi sahasında çepeçevre içermekten kaçınılmalı ve epifizyel büyüme plakları ve eklem boşluklarının radyoterapi alması mümkünse sınırlandırılmalıdır.^[26]

Radyoterapi tekniğinin dikkatli planlanması ve fiziksel rehabilitasyon geç yan etkileri azaltmak için şarttır.^[3]

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300. [CrossRef](#)
2. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, editors. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
3. Hepel JT, Kinsella TJ. Osteosarcoma and Other Primary Tumors of Bone. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 6th edition. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
4. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. In: Jaffe N, Burland OS, Bielack S, editors. *Pediatric and Adolescent Osteosarcoma*. New York: Springer; 2009.
5. Sandberg AA, Bridge JA. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: osteosarcoma and related tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;145(1):1-30.

6. Rajani R, Gibbs CP. Treatment of Bone Tumors. *Surg Pathol Clin* 2012;5(1):301-18.
7. Miller CW, Aslo A, Won A, Tan M, Lampkin B, Koeffler HP. Alterations of the p53, Rb and MDM2 genes in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122(9):559-65.
8. Feugeas O, Guriec N, Babin-Boilletot A, Marcellin L, Simon P, Babin S, Thyss A, Hofman P, Terrier P, Kalifa C, Brunat-Mentigny M, Patricot LM, Oberling F. Loss of heterozygosity of the RB gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1996;14(2):467-72.
9. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am* 1997;44(4):973-89.
10. Enneking WF, Kagan A. "Skip" metastases in osteosarcoma. *Cancer* 1975;36(6):2192-205.
11. Enneking WF, Kagan A. The implications of "skip" metastases in osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1975;(111):33-41.
12. Byun BH, Kong CB, Lim I, Kim BI, Choi CW, Song WS, Cho WH, Jeon DG, Koh JS, Lee SY, Lim SM. Comparison of (18) F-FDG PET/CT and (99 m)Tc-MDP bone scintigraphy for detection of bone metastasis in osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 2013;42(12):1673-81. [CrossRef](#)
13. Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, Fitzgerald NE, Mawlawi OR, Rohren EM, Raymond AK, Lewis VO, Anderson PM, Bassett RL Jr, Harrell RK, Marom EM. 18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med* 2009;50(3):340-7. [CrossRef](#)
14. Enneking WF, Spanie SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. *Clin Orthop Relat Res* 2003;(415):4-18.
15. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual*, 7th ed. New York, NY: Springer; 2010.
16. Okada K, Frassica FJ, Sim FH, Beabout JW, Bond JR, Unni KK. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(3):366-78.
17. Schwab JH, Antonescu CR, Athanasian EA, Boland PJ, Healey JH, Morris CD. A comparison of intramedullary and juxtacortical low-grade osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(6):1318-22. [CrossRef](#)
18. Bruland OS, Høifødt H, Saeter G, Smeland S, Fodstad O. Hematogenous micrometastases in osteosarcoma patients. *Clin Cancer Res* 2005;11(13):4666-73.
19. Lindner NJ, Ramm O, Hillmann A, Roedel R, Gosheger G, Brinkschmidt C, Juergens H, Winkelmann W. Limb salvage and outcome of osteosarcoma. The University of Muenster experience. *Clin Orthop Relat Res* 1999;(358):83-9.
20. Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS, Greenberg DB, Mankin HJ. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long term oncological, functional and quality of life study. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(5):649-56.
21. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, Hug EB, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Suit HD. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):492-8.
22. Picci P, Sangiorgi L, Bahamonde L, Aluigi P, Bibiloni J, Zavatta M, Mercuri M, Briccoli A, Campanacci M. Risk factors for local recurrences after limb-salvage surgery for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Ann Oncol* 1997;8(9):899-903.
23. Ozaki T, Flege S, Kevric M, Lindner N, Maas R, Delling G, Schwarz R, von Hochstetter AR, Salzer-Kuntschik M, Berdel WE, Jürgens H, Exner GU, Reichardt P, Mayer-Steinacker R, Ewerbeck V, Kotz R, Winkelmann W, Bielack SS. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(2):334-41.
24. Kassir RR, Rassekh CH, Kinsella JB, Segas J, Carrau RL, Hokanson JA. Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of nonrandomized studies. *Laryngoscope* 1997;107(1):56-61.
25. Mücke T, Mitchell DA, Tannapfel A, Wolff KD, Loeffelbein DJ, Kanatas A. Effect of neoadjuvant treatment in the management of osteosarcomas of the head and neck. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014;140(1):127-31. [CrossRef](#)
26. Olch AJ. *Bone Sarcomas (Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma)*. Pediatric Radiotherapy Planning and Treatment. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013.
27. Gaitán-Yanguas M. A study of the response of osteogenic sarcoma and adjacent normal tissues to radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7(5):593-5.
28. Caceres E, Zaharia M. Massive preoperative radiation therapy in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1972 30(3):634-8.
29. Sakayama K, Kidani T, Fujibuchi T, Yamamoto H, Shibata T, Fujii T, Ochi T, Kawamura M. Definitive intraoperative radiotherapy for musculoskeletal sarcomas and malignant lymphoma in combination with surgical excision. *Int J Clin Oncol* 2003;8(3):174-9.
30. Berger M, Grignani G, Giostra A, Ferrari S, Ferraresi V, Tamburini A, Cefalo G, Carnevale-Schianca F, Vassallo E, Picci P, Pagano M, Aglietta M, Pellerito RE, Fagioli F. 153Samarium-EDTMP administration followed by hematopoietic stem cell support for bone metastases in osteosarcoma patients. *Ann Oncol* 2012;23(7):1899-905. [CrossRef](#)
31. Resche I, Chatal JF, Pecking A, Eil P, Duchesne G, Rubens R, Fogelman I, Houston S, Fauser A, Fischer M, Wilkins D. A dose-controlled study of 153Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997;33(10):1583-91.
32. Ando K, Heymann MF, Stresing V, Mori K, Rédini F, Heymann D. Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma. *Cancers (Basel)* 2013;5(2):591-616. [CrossRef](#)
33. Whelan JS, Burcombe RJ, Janinis J, Baldelli AM, Cassoni AM. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. *Ann Oncol* 2002;13(1):23-30.
34. Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD, van Rijswijk CS, Krol AD, Taminiau AH, Bovée JV. The clinical approach towards chondrosarcoma. *Oncologist* 2008;13(3):320-9. [CrossRef](#)
35. Fiorenza F, Abudu A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Ayoub K, Mangham DC, Davies AM. Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Br* 2002;84(1):93-9.
36. Leerapun T, Hugate RR, Inwards CY, Scully SP, Sim FH. Surgical management of conventional grade I chondrosarcoma of long bones. *Clin Orthop Relat Res* 2007;463:166-72.
37. Mitchell AD, Ayoub K, Mangham DC, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Experience in the treatment of dedifferentiated chondrosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 2000;82(1):55-61.
38. Dantonella TM, Int-Veen C, Leuschner I, Schuck A, Furtwaengler R, Claviez A, Schneider DT, Klingebiel T, Bielack SS, Koscielniak E; CWS study group; COSS study group. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. *Cancer* 2008;112(11):2424-31. [CrossRef](#)

39. Bloch OG, Jian BJ, Yang I, Han SJ, Aranda D, Ahn BJ, Parsa AT. A systematic review of intracranial chondrosarcoma and survival. *J Clin Neurosci* 2009;16(12):1547-51. [CrossRef](#)
40. Goda JS, Ferguson PC, O'Sullivan B, Catton CN, Griffin AM, Wunder JS, Bell RS, Kandel RA, Chung PW. High-risk extracranial chondrosarcoma: long-term results of surgery and radiation therapy. *Cancer* 2011;117(11):2513-9. [CrossRef](#)
41. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, DeLaney T, Glatstein E, Steinberg SM, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998;16:197-203.
42. Gitelis S, Bertoni F, Picci P, Campanacci M. Chondrosarcoma of bone. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *J Bone Joint Surg Am* 1981;63(8):1248-57.
43. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(153):106-20.
44. Ladra MM, Yock TI. Proton radiotherapy for pediatric sarcoma. *Cancers (Basel)* 2014;6(1):112-27. [CrossRef](#)
45. Goitein M, Jermann M. The relative costs of proton and X-ray radiation therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15(1):S37-50.
46. Pagnetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, Suit HD. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(2):407-21.
47. Lomax AJ, Bortfeld T, Goitein G, Debus J, Dykstra C, Tercier PA, Coucke PA, Mirimanoff RO. A treatment planning inter-comparison of proton and intensity modulated photon radiotherapy. *Radiother Oncol* 1999;51(3):257-71.
48. Noël G, Habrand JL, Jauffret E, de Crevoisier R, Dederke S, Mammari H, Haie-Méder C, Pontvert D, Hasboun D, Ferrand R, Boissier G, Beaudré A, Gaboriau G, Guedea F, Petriz L, Mazon JJ. Radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and the cervical spine. Prognostic factors and patterns of failure. *Strahlenther Onkol* 2003;179(4):241-8.
49. Hug EB, Loredó LN, Slater JD, DeVries A, Grove RI, Schaefer RA, Rosenberg AE, Slater JM. Proton radiation therapy for chordomas and chondrosarcomas of the skull base. *J Neurosurg* 1999;91(3):432-9.
50. Weber DC, Rutz HP, Pedroni ES, Bolsi A, Timmermann B, Verwey J, Lomax AJ, Goitein G. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: the Paul Scherrer Institut experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(2):401-9.
51. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Hof H, Dindinger B, Combs SE, Jäkel O, Karger CP, Edler L, Debus J. Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(1):171-7.
52. Castro JR, Linstadt DE, Bahary JP, Petti PL, Daftari I, Collier JM, Gutin PH, Gauger G, Phillips TL. Experience in charged particle irradiation of tumors of the skull base: 1977-1992. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):647-55.
53. Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jürgens HF, Voûte PA, Gardner H, Craft AW. 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.
54. Franchi A, Pasquinelli G, Cenacchi G, Della Rocca C, Gambini C, Bisceglia M, Martinelli GN, Santucci M. Immunohistochemical and ultrastructural investigation of neural differentiation in Ewing sarcoma/PNET of bone and soft tissues. *Ultrastruct Pathol* 2001;25(3):219-25.
55. Taylor C, Patel K, Jones T, Kiely F, De Stavola BL, Sheer D. Diagnosis of Ewing's sarcoma and peripheral neuroectodermal tumour based on the detection of t(11;22) using fluorescence in situ hybridisation. *Br J Cancer* 1993;67(1):128-33.
56. Marcus RB. Ewing Tumor. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 6th edition. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
57. Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr* 1991;119(5):725-32.
58. Cote GM, Choy E. Update in treatment and targets in Ewing sarcoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2013;27(5):1007-19. [CrossRef](#)
59. Rodriguez-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.
60. 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. [CrossRef](#)
61. Donaldson SS. Ewing sarcoma: radiation dose and target volume. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(5):471-6.
62. Schuck A, Rube C, Könemann S, Rube CE, Ahrens S, Paulussen M, Dunst J, Jürgens H, Willich N. Postoperative radiotherapy in the treatment of Ewing tumors: influence of the interval between surgery and radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2002;178(1):25-31.
63. Schuck A, Ahrens S, Paulussen M, Kuhlen M, Könemann S, Rube C, Winkelmann W, Kotz R, Dunst J, Willich N, Jürgens H. Local therapy in localized Ewing tumors: results of 1058 patients treated in the CESS 81, CESS 86 and EICESS 92 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):168-77.
64. Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, Abate ME, Pession A, Bedei L, Bacci G, Picci P, Mercuri M, Ruggieri P, Frezza G, Campanacci M, Paolucci G. Italian Cooperative Study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone: a preliminary report of 6 years of experience. *Cancer* 1999;86(3):421-8.
65. Dunst J, Jürgens H, Sauer R, Pape H, Paulussen M, Winkelmann W, Rube C. Radiation therapy in Ewing's sarcoma: an update of the CESS 86 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(4):919-30.
66. Schuck A, Ahrens S, von Schorlemer I, Kuhlen M, Paulussen M, Hunold A, Goshager G, Winkelmann W, Dunst J, Willich N, Jürgens H. 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.
67. Paulussen M, Ahrens S, Burdach S, Craft A, Dockhorn-Dworniczak B, Dunst J, Fröhlich B, Winkelmann W, Zoubek A, Jürgens H. Primary metastatic (stage IV) Ewing tumor: survival analysis of 171 patients from the EICESS studies. European Intergroup Cooperative Ewing Sarcoma Studies. *Ann Oncol* 1998;9(3):275-81.
68. Paulussen M, Ahrens S, Craft AW, Dunst J, Fröhlich B, Jabar S, Rube C, Winkelmann W, Wissing S, Zoubek A, Jürgens H. 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.
69. 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. [CrossRef](#)

70. Luksch R, Tienghi A, Hall KS, Fagioli F, Picci P, Barbieri E, Gandola L, Eriksson M, Ruggieri P, Daolio P, Lindholm P, Prete A, Bisogno G, Tamburini A, Grignani G, Abate ME, Podda M, Smeland S, Ferrari S. Primary metastatic Ewing's family tumors: results of the Italian Sarcoma Group and Scandinavian Sarcoma Group ISG/SSG IV Study including myeloablative chemotherapy and total-lung irradiation. *Ann Oncol* 2012;23(11):2970-6. [CrossRef](#)
71. Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer* 1995;75(1 Suppl):203-10.
72. Lo Muzio L, Mignogna MD, Pannone G, Staibano S, Testa NF. A rare case of fibrosarcoma of the jaws in a 4-year-old male. *Oral Oncol* 1998;34(5):383-6.
73. McKenna WG, Barnes MM, Kinsella TJ, Rosenberg SA, Lack EE, Glatstein E. Combined modality treatment of adult soft tissue sarcomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13(8):1127-33.
74. Pereira CM, Jorge J Jr, Di Hipólito O Jr, Kowalski LP, Lopes MA. Primary intraosseous fibrosarcoma of jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(5):579-81.
75. Yamaguchi S, Nagasawa H, Suzuki T, Fujii E, Iwaki H, Takagi M, Amagasa T. Sarcomas of the oral and maxillofacial region: a review of 32 cases in 25 years. *Clin Oral Investig* 2004;8(2):52-5.
76. Nanda KD, Mehta A, Nanda J. Fibrosarcoma of the mandible: a diagnostic dilemma. *J Clin Diagn Res* 2013;7(8):1804-5. [CrossRef](#)
77. Bramwell VH, Steward WP, Nooij M, Whelan J, Craft AW, Grimer RJ, Taminou AH, Cannon SR, Malcolm AJ, Hogendoorn PC, Uscinska B, Kirkpatrick AL, Machin D, Van Glabbeke MM. Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone. A European Osteosarcoma Intergroup study. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3260-9.
78. Paulino AC, Nguyen TX, Mai WY. An analysis of primary site control and late effects according to local control modality in non-metastatic Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(4):423-9.