

Ewing Sarkomu (Genel Bakış)

Kayihan Engin*

ÖZET. Ewing sarkomu çocukluk çağı tümörleri içinde % 1-3 arasında yer tutan ve çocuklardaki kemik tümörleri arasında ise osteosarkomaların ardından ikinci sırada yer alan bir tümör grubudur. En sık, yaşamın ikinci on yılında karşımıza çıkar. Primer tümör bölgesi en çok ekstremitelerin uzun kemiklerinde saptanır, ancak Ewing sarkomu vücuttaki her kemiği tutabilir. Primer tümör bölgesinin hastalığın prognozu üzerine önemli etkisi vardır. Pelvik, humeral ve femoral bölgede ortaya çıkan tümörler en kötü prognozu gösterirler. Ewing sarkomu; kemikte ağrı ve şişme gibi yerel bulgularla ortaya çıkar. Serum LDH düzeyi, ilk tanı sırasında metastatik hastalık bulunup bulunmaması, primer hastalık bölgesi, yumuşak doku yayılımının olup olmaması, cerrahi tedavinin yeterliliği ve ilk tümör kitlesi en önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler .Ewing sarkoma .kemik tümörleri .radyoterapi .cerrahi .kemoterapi.

Ewing's Sarcoma: An Overview

SUMMARY. Ewing's Sarcoma constitutes 1-3 % of all pediatric tumors and is second to osteosarcomas in pediatric bone tumors. It is most commonly seen in the second decade of life. Primary tumor is generally located in long bones of extremities. Bone pain and edema are the initial symptoms in most cases. The most important prognostic factors are serum LDH level, presence or absence of metastatic disease, primary tumor location, presence or absence of soft tissue involvement, adequacy of surgery, tumor volume.

Key Words .Ewing sarcoma .bone tumors .radiotherapy .surgery .chemotherapy.

Ewing sarkomu, çocukluk çağı tümörleri içinde, değişik kaynaklara göre % 1 ile % 3 arasında yer tutmaktadır. Çocukluk çağı kemik tümörleri arasında ise Osteosarkomaların ardından ikinci sıradadır¹.

Bu sarkoma tipi, 1921'de James Ewing tarafından osteosarkomalardan farklı bir olgu olarak kemiğin küçük hücreli sarkomu olarak tanımlanmıştır. James Ewing tümörü tanımlarken, tümörün genellikle uzun kemiklerin orta hatlarında ya da gövdenin yassı kemiklerinde görülen, vasküler ve sıklıkla hemorajik, osteoid oluşumu göstermeyen küçük

yuvarlak hücrelerden oluşan bir tümör olduğunu belirtmiştir.

Başlangıçta kemik iliği kavitesindeki endotelial hücrelerden köken aldığı düşünülen tümör son zamanlarda "Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET)" olarak adlandırılmaktadır.

Epidemiyoloji

Ewing sarkomu en sık 10-20 yaş arasında karşımıza çıkar. 5 yaş öncesinde ve 30 yaş sonrasında görülmesi nadirdir. IESS (Intergroup Ewing's Sarcoma Study) çalışmasında olguların yaklaşık % 40'ı puberte döneminde, % 30'u 10 yaşın altında ve yalnızca % 5'i 20 yaşın üzerinde görülmüştür.

* Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Radyoloji ABD.

Geliş Tarihi: 11.1.1993

Kabul Tarihi: 16.6.1993

13 yaşa kadar herhangi bir cinsiyet farklılığı yoktur. Ancak erişkin döneminde, osteosarkomalarda görülene benzer biçimde, erkeklerdeki oranın yüksek olduğu gözlenir.

Ewing sarkomu'nun genellikle uzun boylu kişilerde görüldüğünü ortaya koyan bazı epidemiyolojik araştırmalar vardır ki, bu bulgular hastalığın patogenezinde kemik büyümesinin ya da büyüme ile ilgili hormonal değişikliklerin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Çinlilerde, Amerika ve Afrika kökenli siyahlarda insidans çok düşük bulunmuştur. Birleşik Devletler'de insidans tüm nüfus içinde milyonda 1.5, 15 yaşın altındaki beyaz çocuklarda ise 1.7 olarak bulunmuştur. En yüksek insidans erkeklerde 15-16 yaşlarda, kızlarda 11-12 yaşlarda ortaya çıkmıştır. Erkek/kadın oranı 1.5-2'dir. Diğer çocukluk çağı tümörleri ile sık görülmesine karşın şimdiye kadar bilinen doğumsal sendromlarla herhangi bir ilişki kurulamamıştır. Ewing sarkomlarında, herhangi bir karyotipik ya da herediter bağlantı bugüne kadar tanımlanmamıştır. Metal plakla internal fiksasyon uygulanmış, enkondroma ve anevrizmal kemik kisti gibi kemiksel anomalileri olan kişilerde bazı Ewing sarkomu olgularına rastlanmıştır.

Anatomopatolojik Özellikler

Primer tümör bölgesi en çok extremitelerin uzun kemiklerinde yer alır, ancak Ewing sarkomu vücuttaki her kemiği tutabilir. Primer tümör bölgesinin hastalığın prognozu üzerine önemli etkisi vardır. Pelvik, humeral ve femoral bölgede ortaya çıkan tümörler en kötü prognozu gösterirler.

James Ewing ilk olarak bu sarkomun histolojik tanımını yaparken "...hücre içi materyal içermeyen, belirgin hücre sınırlı, küçük hiperkromatik nükleuslu ve soluk sitoplazmalı, geniş katlar oluşturan küçük polihedral hücreler..." den söz etmektedir.

O tarihten bu yana çeşitli mikroskopik tipler ortaya konmuştur. En sık karşılaşılan doku tipi küçük, yuvarlak, mavi hücrelerin oluşturduğu geniş alanlardır. Tümörün diğer tipik özellikleri, yüksek oranda damarlanma ve yaygın koagülasyon nekrozudur.

IESS-1 çalışmasındaki patoloji örneklerinin incelenmesiyle, esas olarak filagree tip gösteren olguların diğer histopatolojik tiplere göre daha kötü prognoz gösterdiği ortaya konmuştur. Mayo Klinik'te yapılan başka bir çalışmada ise iskelet kası fibrilleri içine yayılan olguların da kötü bir prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Hastalığın endotelial nöral, myelojenöz ve mezenkimal elemanlardan köken alabileceği düşünülmüştür. Histogenezinde düşünülebilen bu çeşitli olasılıklar nedeniyle Ewing sarkoma ile küçük hücreli osteosarkoma, mezenkimal kondrosar-

koma, polyhistioma ve Hutter tümörü arasında patolojik benzerlikler mümkündür. Ewing sarkomunun kemiğin iltihabi olaylarından ve diğer çocukluk çağı küçük mavi hücreli tümörlerinden ayırılması gerekmektedir (Malign lenfoma, nöroblastoma, medulloblastoma, embryonal rabdomyosarkoma, ve retinoblastoma). Tümör hücrelerinde glikojen varlığı, Ewing sarkomunun neuroblastoma, retinoblastoma ve malign lenfomadan ayırılmasında yardımcı olur.

Diagnostik Çalışma

Hastalığın tanısının konulmasında biopsinin yanı sıra, primer tümörün arka-ön ve yan radyografileri ve BT gereklidir. Ayrıca arteriografi, göğüs radyografisi ve gerekirse toraks bilgisayarlı tomografisi, kemik sintigrafisi, kemik iliği biopsisi ve LDH tayini hastalık tanısında ve tedavisinde, prognozunun tayininde önemli yer tutar.

Klinik Tablo

Ewing sarkomu; kemikte ağrı ve şişme gibi yerel bulgularla ortaya çıkar. Halsizlik, kilo kaybı ve aralıklı ateş gibi sistemik semptomlar bazen ve özellikle metastatik hastalıkta ortaya çıkabilir. Bu semptomlar haftalar ve aylarca sürebilir ve primer tümörün axial iskelette bulunduğu olgularda daha uzundur. Bazen görülebilen hemoraji ve nekroz nedeniyle enfeksiyonu taklit eder bir biçimde lokal ısı artımı ve eritem ortaya çıkabilir.

Tümör genellikle kemiğin tüm medüller boşluğunu tutar. İntramedüller tümör yayılımının derecesini ve uzak iskelet metastazlarını saptamada radyonüklid kemik görüntülemesi yardımcıdır.

Olguların % 80'inden çoğunda tanı sırasında, kemik korteksi ötesine, yumuşak dokuya yayılım saptanır. Hastalık nadir klinik tablolarda ortaya çıkabilir. Kaburgadaki bir primer tümör plevral efüzyon ve solunum bulgularıyla, mandibular lezyonlar çene ve dudak parestезisi ile karşımıza gelebilir. Vertebral bir odakta sinir kökü semptomları, sakral Ewing sarkomunda nörojenik mesane görülebilir.

İlk tanı sırasındaki metastatik hastalık insidansı çeşitli çalışmalarda % 14 ile % 50 arasında bulunmuştur. Metastazlar genellikle hematogen yolla olur ancak lenf nodu tutulumu da mümkündür. % 40-50 olguda ilk uzak metastaz bölgesi akciğerlerdir. Akciğerler aynı zamanda en sık ilk relaps bölgesidir. Kemik metastazı olguların % 40-50'sinde, kemik iliği infiltrasyonu ise % 15-20'sinde görülür. Merkezi Sinir Sistemi tutulumu çok nadirdir (% 1) ve özellikle çok ileri hastalıkta sözkonusudur.

Prognostik Faktörler

Önemli prognostik faktörleri ortaya koyabilmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır²⁻⁷. National Cancer Institute'da yapılan bir çalışmada, primer tümörün distal bir bölgede yerleşmiş olması, ilk tani sırasında normal serum LDH düzeyi ve metastatik hastalık bulunmaması en iyi prognostik faktörler olarak ortaya çıkmıştır⁵.

Lokalize hastalıkla tedaviye alınan 272 olguyu içeren IESS çalışmasında ise, prognozu etkileyen en önemli faktörün primer hastalık bölgesi olduğu bulunmuştur. Bu çalışmada pelvik ve sakral bölgeler en kötü, proksimal bölgeler ve kaburgalar orta derecede iyi, distal ve torakolomber bölgeler en iyi prognoza sahip bölgeler olarak ortaya çıkmıştır. Yine aynı çalışmada kadın hastalar ve semptom süreleri kısa olan hastalar için az da olsa daha fazla bir yaşam süresi gözlenmiştir⁴.

Mendenhall ve ark. yaptıkları çalışmada primer tümörünün yumuşak doku yayılımı yapmış olmasının kötü bir prognostik faktör olduğunu bulmuşlardır³. Yalnızca kemiğe sınırlı tümörü olan hastalarda 5 yıllık yaşam % 87 iken, kemik dışı yayılım gösteren olgularda bu oran % 20 olarak bulunmuştur.

Boston Mass. General ve Harvard'ın ortak çalışmasında ise 3'ü kemik dışı olmak üzere 46 Ewing sarkomu olgusu, prognostik faktörleri saptamak için incelenmiştir⁶. Çalışmada, onkolojik tedavinin bir bölümü olarak cerrahi rezeksiyon uygulanan olgularda cerrahi rezeksiyon uygulanmamış olanlara göre daha iyi 5 yıllık yaşam süreleri bulunmuştur.

Alman Pediatrik Onkoloji Grubu başka bir çalışmada 93 olguyu incelemiştir⁷. Sonuçta ilk tümör kitlesi (<100 ml) ve ilk kemoterapiye alınan cevap en önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur.

Evreleme

Ewing sarkoma için yaygın olarak kabul edilmiş bir evreleme sistemi yoktur. Genellikle lokalize hastalık ve metastatik hastalık olarak iki temel evreye ayrılırlar. Genel olarak 10 cm'den küçük ve yumuşak doku yayılımı olmayan olgular diğerlerine göre daha iyi bir prognoz gösterirler.

Tedavi

Tedavide amaç mikroskopik ve makroskopik metastatik tümör kitlesinin yok edilmesiyle birlikte primer tümör bölgesinin etkin bir biçimde kontrolü ve

mümkün olduğunca fonksiyonel korunmanın sağlanmasıdır.

Cerrahi Girişim

Yalnızca cerrahi tedavi ile uzun süreli yaşam oranları % 10'un altında kalmıştır. Bunun en önemli nedeni uzak metastazların önlenememesi olmuştur. Adjuvan kemoterapinin etkinliği ve radyoterapi ile primer tümörün lokal kontrolunun başarılı bir biçimde sağlanabilir olması, cerrahi tedavinin önemini azaltmıştır. Ancak Mayo Klinik tarafından yapılan retrospektif bir analizde, cerrahi tedavinin de onkolojik tedavi içinde yer aldığı olgular, almayanlara göre daha iyi bir 10 yıllık sağkalım göstermişlerdir (% 30-% 8). Yalnız bu analizde sürenin oldukça uzun olması ve bu süre içinde radyoterapi araçlarında ve tekniğinde çok önemli gelişmeler olduğu gözardı edilmemelidir. Halen cerrahi rezeksiyon için genel olarak kabul edilen endikasyonlar şunlardır:

Gözden çıkarılabilir bir kemikteki lezyon

(Kaburga, klavikula fibula, ayak kemikleri)

Pelvik bölge lezyonları (Genellikle Kemoterapi sonrası).

Amputasyon, primer tümör çok büyükse, tedavisi mümkün olmayan bir patolojik kırık sözkonusu ise, küçük çocuklarda diz ve dizaltı lezyonlarda ve radyoterapi ile büyük bir fonksiyonel deformite bekleniyorsa düşünülebilir.

Radyoterapi

James Ewing, bu sarkomun osteojenik sarkomadan en belirgin farklılığın radyuma duyarlılığı olduğunu ortaya koymuştur. Kemoterapinin tedaviye eklenmesi öncesinde 40 Gy'in üzerindeki dozlarla % 44 ila % 86 arasında lokal kontrol, % 16 ile % 25 arasında uzun dönem sağkalım oranları bildirilmiştir. 40 Gy'in altındaki dozlarda lokal başarısızlık oranı çok yüksektir. Lokal ışınlamaya, kombinasyon kemoterapisinin de eklenmesiyle lokal kontrol oranı arttığı gibi, sistemik hastalık kontrolü ve dolayısıyla sağkalım oranları da önemli oranda yükselmiştir⁸. Radyoterapi ile ilgili prognostik faktörler arasında radyoterapi dozu, volümü ve primer tümör bölgesi önemlidir. Doz arttıkça lokal kontrol oranının artıyor olmasına karşın bir doz-yanıt eğrisi henüz tam olarak elde edilememiştir. Radyoterapi ile alınacak sonuçların daha da iyileştirilebilmesi için daha gelişmiş cihazların kullanılması, immobilizasyon tekniğinin geliştirilmesi, kompensatörlerin, kama filtrelerin ve bireysel olarak hazırlanmış blokların kullanılması gerekmektedir. Ekstremitelerinde geç dönemde ortaya çıkabilecek lenfödem

ve kontraktürleri önlemek için bir kısım cilt ve yumuşak dokunun radyoterapi alanı dışında bırakılması gerekir.

Günümüzde kombinasyon kemoterapisi ile birlikte 6-8 haftada 1.8-2 Gy günlük dozla yaklaşık 60 Gy verilmesi ile % 80-90 olguda lokal kontrol sağlanmaktadır. Kombinasyon kemoterapisi ile birlikte, bu dozun üzerinde verilen radyoterapinin tümör kontrolünü arttırdığına dair bulgu yoktur ve bu dozlar kötü fonksiyonel sonuçlara yol açabilirler. Son yıllarda 40-50 Gy tüm kemiğe verildikten sonra "coned down" tekniği ile ek bir 10-15 Gy verilerek çok iyi lokal kontrol oranı ve fonksiyonel sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir. Kombinasyon kemoterapisi ile verilen 50 Gy radyoterapi sonucu ortaya çıkan ciddi fonksiyonel bozukluk oranı % 18 olarak bulunmuştur. Ayrıca radyoterapi alanında daha sonra çıkabilecek sekonder kanserler de ilgi çekmektedir. Sekonder kanser insidansı, değişik çalışmalarda, kemoterapinin yapılıp yapılamamasına bağlı olarak % 3 ile % 18 arasında bildirilmektedir⁹.

Kemoterapi

Kemoterapi öncesi % 10'lar dolayında bildirilen 5 yıllık sağkalım oranları kemoterapinin onkolojik tedavi içine katılmasıyla dramatik olarak yükselmiştir. 1960'lı yıllardan itibaren tek ajan kemoterapileri denenmeye başlanmıştır. En etkin tek ajan kemoterapileri CTX (Cyclophosphamide) ve ADR (Adriamycin) olmuşlardır. Ancak asıl katkı, kombinasyon kemoterapilerinin onkolojik tedavi protokolleri içine girmesi ile sağlanmıştır.

Multidisipliner Çalışmalar

Randomize olarak yapılan çalışmaların en önemlilerinden biri IESS tarafından gerçekleştirilmiştir. Yalnızca lokalize hastalıklı olguların kabul edildiği çalışmada hastalar randomize olarak 3 tedavi grubuna ayrılmışlardır. İlk grup primer tümöre radyoterapi ile birlikte CTX (Cyclophosphamide), VCR (Vincristine), Act-D (Actinomycin-D), ADR (Adriamycin) kombinasyon kemoterapisini alırken, ikinci grup primer tümöre radyoterapi ile birlikte CTX, VCR, Act-D kombinasyon kemoterapisini almıştır. Üçüncü gruba ise 2. gruba yapılanlara ek olarak bilateral pulmoner radyoterapi uygulanmıştır. Sonuçta lokal kontrol 3 grup için sırayla % 92.9, % 84.9 ve % 88 olurken, hastaliksız yaşam süreleri % 72.4, % 35.6 ve % 55.3 olmuştur. Bu çalışmada, kemoterapi kombinasyonuna Adriamisin eklenmesinin hem lokal kontrolü hem de hastaliksız sağkalımı arttırdığı gözlenmiştir.

Pilepich ve ark. tarafından yapılan ve 44 olguyu içeren bir başka çalışmada, hastalara radyoterapi ile birlikte yoğun kombinasyon kemoterapisi uygula-

lanmıştır. Uygulanan kemoterapötik ajanlar VCR, CTX, ADR, Act-D olmuştur. Sonuçta % 70 olguda tam cevap, % 18 olguda kısmi cevap elde edilmiştir⁴.

National Cancer Institute'ta yapılan ve Tepper tarafından yayınlanan 94 olguluk seride, hastalara, lezyonun bulunduğu kemiğin tümüne 50 Gy radyoterapi ile birlikte yoğun kemoterapi protokolleri uygulanmıştır. Bu çalışmada lokal kontrol oranı % 93 olarak verilmiştir¹⁰.

Lokal kontrol oranı verilen bir başka çalışma İngiltere'de St. Bartholomew's Hospital'da yapılmış ve Brown ve ark. tarafından yayınlanmıştır. Sonuçta 10 cm'den büyük tümörlerin lokal kontrolünün daha zor olduğu belirtilirken, tüm hastalar için lokal kontrol oranı % 55 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, 60 Gy'in üzerindeki radyoterapi dozlarının ciddi geç morbidite oluşturduğu ve lokal kontrolü arttırmadığı gözlenmiştir¹¹.

İtalya'da yapılan, 144 Ewing sarkomu olgusunu içeren bir çalışma, Bacci ve ark. tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada, 3 faktörün prognozla ilişki gösterdiği ortaya konmuştur. Bu faktörlerin ilki tümörün yerleşim bölgesidir. Pelvik yerleşimli tümörler daha kötü bir prognoz göstermişlerdir. Act-D, VCR, ADR, CTX içeren kemoterapi kombinasyonu Act-D içermeyene göre daha üstün bulunmuştur^{12,13}. Ayrıca, cerrahi girişim ile birlikte radyoterapi uygulanan olgularda prognoz, yalnızca radyoterapi uygulananlara göre daha iyi bulunmuştur.

Institut Gustave-Roussy'de kemoterapi uygulanan Ewing sarkomlu 30 ve yine Ewing sarkomlu kemoterapi uygulanmamış 30 olmak üzere toplam 60 çocuğu içeren ve Zucker ve ark.¹⁴ tarafından bildirilen çalışmada, 6 yıldaki düzeltilmiş ve hastaliksız yaşam süreleri kemoterapi uygulanan grupta daha iyi bulunmuştur (% 58 - % 25).

Bacci ve ark. tarafından bildirilen, İtalya'daki Istituto Ortopedico Rizzoli grubunun deneyimini yansıtan çalışmada, adjuvan kemoterapi uygulanan 80 Ewing sarkomu olgusu ile, cerrahi ve radyoterapinin yanında adjuvan kemoterapi uygulanmamış 83 Ewing sarkomu olgusu karşılaştırılmıştır. Adjuvan kemoterapi uygulanan grupta, özellikle ekstremitelerinde lokal nüks ve metastaz oranı çok daha düşük bulunmuştur. Bunun yanında, tam olmasa bile, konservatif cerrahinin radyoterapi ve adjuvan kemoterapi ile birlikte uygulandığında çok önemli rol oynadığı ortaya konmuştur¹⁵.

67 Ewing sarkoma olgusunu içeren ve Rosen ve ark. tarafından yayınlanan çalışmada da yoğun kombinasyon kemoterapisinin tedavideki önemi ve erken dönemde kullanımının sonuçlar üzerindeki etkinliği üzerinde durulmuştur¹⁶.

Bir başka ilginç çalışma Princess Margaret Hospital'dan bildirilmiştir. Burada, adjuvan kemoterapiye ek olarak yarım vücut ışınlanması uygulanmış ve 5 yıllık total sağkalım ve relapssiz sağkalım % 61 ve % 53 olarak verilmiştir. Akut toksik etkiler kabul edilebilir sınırlarda kalmıştır¹⁷.

Sonuç olarak cerrahi, radyoterapi ve kemoterapinin kombine ve koordine kullanımı Ewing sarkomu tedavisinde önemli gelişmelere yol açmış ve bu durum sonuçlarda belirgin bir şekilde kendini göstermiştir. Ortak çalışmanın güçlendirilmesinin ve teknolojik gelişmelerin Ewing sarkomunda tedavi sonuçlarını daha da iyileştireceği açıktır.

Dr. Kayıhan ENGİN

Dept. of Radiation Oncology & Nuclear Medicine
Bodine Center for Cancer Treatment
Thomas Jefferson University
Philadelphia, PA 19107 U.S.A.

Kaynaklar

1. Pizzo PA, Miser JS, Cassady JR et al: Solid tumors of childhood. In Cancer: Principles and Practice of Oncology, Edited by De Vita; 1985.
2. Glaubiger L, Makuch R, Schwartz J et al: Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with ES. Cancer 45: 2213-2219, 1980.
3. Mendelhall CM, Marcus RB, Enneking WF et al: The prognostic significance of soft tissue extension in ES. Cancer 51: 913-917, 1983.

4. Pilepich MV, Vietti TJ, Nesbit ME et al: Radiotherapy and combination chemotherapy in advanced ES. Intergroup study. Cancer 47: 1930-36, 1981.
5. Tepper J, Glaubiger D, Lichter A et al: Local control of ES of bone with RT and combination chemotherapy. Cancer 46: 1969-1973, 1980.
6. Sailer SL, Harmon DC, Mankin HJ et al: ES Surgical resection as a prognostic factor. Int J Radiation Oncology Biol Phys Vol: 15, 43-52, 1988.
7. Sauer R, Jurgens H, Burgers MW et al: Prognostic factors in the treatment of ES. Radiotherapy and Oncology: 10, 101-110, 1987.
8. Suit HD: Role of Therapeutic Radiology in cancer of bone. Cancer 35: 930-935, 1975.
9. Kim TH, Nesbit ME, Lewitt SH et al: Wilms and ES. In: Technological Basis of Radiation Therapy. 313-324, 1989.
10. Brown AP, Fixsen JA, Chir M et al: Local control of ES: an analysis of 67 patients. Br J Radiology, 60: 261-268, 1987.
11. Berry MP, Derek R, Jenkin T et al: ES: A trial of adjuvant chemotherapy and sequential HBI. Int J Radiat Oncol Biol Phys 12: 19-24, 1986.
12. Bacci G, Toni A, Avella M et al: Long term results in 144 localized ES patients treated with combined therapy. Cancer 63: 1477-1486, 1989.
13. Bacci G, Picci P, Gitelis S et al: The treatment of localized ES. Cancer 49: 1561-1570, 1982.
14. Zucker J, Henry-Amar M, Sarrazin L et al: Intensive systemic chemotherapy in localized ES in childhood. Cancer 52: 415-423, 1983.
15. Chan RC, Sutow WW, Lindberg RD et al: Management and results of localized ES. Cancer 43: 1001-1006, 1979.
16. Rosen G, Caparros B, Nirenberg A et al: ES, Ten year experience with adjuvant chemotherapy. Cancer 47: 2204-2213, 1981.
17. Munoz A, Madero L, Amaya J et al: Local control and survival of ES in children with RT and chemotherapy without radical surgery. Acta Oncologica 28: 245-248, 1989.