

Ewing sarkoması-tanı ile tedavi kriterleri

S.Kemal Erol⁽¹⁾, A. Ekin⁽²⁾, Hasan Havitçioğlu⁽³⁾, A. Küpeli⁽⁴⁾

Osteomyelojen malign kemik ırlarından olan EWİNG-Sarkomu tanı ile tedavi güçlüklerine yol açmaktadır. Bu malign tümörün iskelet lokalizasyonları, radyolojik görünüşleri ve tedavi olanakları dile getirilirken, tanının konulmasından 7 ay sonra, radyoterapi-kemoterapi kombine tedavisine karşın ortaya çıkan kafatası ve akciğer metastazları sonucu 9 ay sonra eksitus olan bir olgu sunulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: EWİNG-Tanı, Tedavi Prognoz-Bir Olgu.

Ewing's Sarcoma-Diagnostic and Therapeutic criteria.

One of the malignant bone tumors of marrow is the Ewing's sarcoma which leads to diagnostic and therapeutic difficulties. While skeletal localisations, radiologic features and ways of treatment of this malignant tumor are explained, a case is reported, who despite a combination of x-ray and chemotherapeutical treatment, 7 months after manifestation of the clinical features, appeared with metastases in the skull and lungs and died 9 months later.

Key Words: EWİNG-Diagnosis, Treatment, prognosis-A Case.

Kemik iliğinin endotelial hücrelerinden kaynaklanan bu malign tümörü ilk olarak tanımlayan James EWİNG, bunu kemiğin yuvarlak hücreli sarkomlarından ayırarak, önce (1921'de) "kemiğin diffüz endotelialomasi" sonra da (1924'de) "endotelial myelom" deyimlerini kullanmıştır.^(8,13,16,17,19,29) Kemik iliğinin nonmezenseşimal elemanlarından, immatür ve nondiferansiye hücrelerinden gelişen bu yüksek derecedeki malign urun histogenezisi tam bir açıklığa kavuşturulamamıştır.^(8,10,13) Kimi otörler lezyonun endoteliden geliştiğini açıklamışlardır.⁽¹⁰⁾ Tümör dokusunu, ara substans olmadan, nondiferansiye hücreler oluştururlar. Metastaz eğilimi çok yüksek olan bu malign kemik uru, gerek tanı, gerekse tedavi açılarından büyük sorunlar yaratmakta, kimi kez özgün olmayan klinik ve radyolojik bulgularla ortaya çıkarak değişen tablolar sergilemektedir.

Sinonimleri: Kemiğin Diffüz Endotelialomasi, Endotelial Myelom, Endotelial Sarkom, EWİNG-Endotelialomasi, Kemiğin Retikulum hücreli Sarkomu, Nondiferansiye Retikulosarkom^(8,13,16,17,19,29).

Tutulma Sıklığı: Mayo Klinik serisinde (DAHLİN) kemik malignomlarının % 7'sini EWİNG sarkomu oluşturmaktadır. Bu tümörün tüm kemik ırları içindeki yeri ise % 5 kadardır^(6,17). Başka otörler kemik malignomları içindeki yerini % 0,5'den % 10'a kadar değişen oranlarda vermektedirler^(13,17). ACKERMAN (1968) EWİNG sarkomunun tüm kemik tümörlerinin % 4'ünü oluşturduğunu saptamıştır.⁽²⁾ Kemik iliği malignomları içindeki oranı % 12-15 kadardır⁽¹¹⁾. Afrika yerlilerinde yok denecek derecede az görülen EWİNG sarkomu'nun ABD'de yaşayan zencilerde görülmesi çok enderdir^(Cilt 17).

Yaş İnsidansı: En sık olarak 2. dekad'da tutulma olmaktadır, bundan sonraki sıklığı ilk 10 yaş içinde görülür^(2,3,4,6,8,13,16,17,29). Çocukların malign kemik tümörlerinin % 32 kadarını Ewing sarkomu oluşturmaktadır; 7. yaştan önce 23. yaştan sonraki tutulumlar oldukça enderdir, 30. yaştan sonra ise hemen hemen görülmemektedir.^(11,13,17) GRİFFİTHS et al⁽¹³⁾'a göre bu malign kemik uruna yaşamın 5. ayı ile 83. yaş arasında rastlanabilmektedir, ama olguların 2/3 ü 16. ile 19. yaşlar arasında, 20. yaştan önce ortaya çıkarlar, % 90'nı da 30. yaştan önce görülmektedir. DAHLİN'in en genç olgusu 18 aylıktı^(5,6). Her yıl 15. yaşın altındaki 1 milyon popülasyonda ortalama 1,5-2 Ewing sarkomu ortaya çıkmaktadır. Çocuklardaki tüm malign tümörlerin % 1-2'sini Ewing sarkomunun oluşturduğu hesaplanmaktadır (SCHÖNI) et al, 1980)⁽²⁴⁾.

Cinsiyet Ayrımları: Ewing sarkomuna belirgin bir biçimde üstün olarak erkekler tutulmaktadır.^(4,8,13,17,23,29) Gerek DAHLİN'e (1978)⁽⁶⁾ gerekse Hollanda Tümör Kayıt Merkezi verilerine göre (Cit. 17) erkek-dişi oranı 32 dir. GRİFFİTHS et al (1966) dişi cinste (45 olguda) hafif bir üstün tutuluş izlenmiştir. (Cit.13).

Kemik Tutuluşu: DAHLİN et al % 61 olguda tutuluşu alt ekstremitelerle pelvis kuşağında izlenmişlerdir⁽⁶⁾. KOTZ et al'a göre⁽¹⁷⁾ üstün olarak uzun kemiklerden femur, humerus, tibia, fibula ve yassı kemiklerden ilium ile kostalarda tutuluş izlenmektedir. GRİFFİTHS et al'a göre⁽¹³⁾ gövdeye yakın kemiklerde yerleşme daha sık olmaktadır, omurgada çok enderdir, elin ve ayağın küçük kemiklerinde hemen hemen hiç görülmez.^(8,9,13,17,18,19,22,25,28,29,30) Kural olarak iskeletteki her kemikte Ewing tutuluşu olabilir. DAHLİN et al'a göre bu

(1) D.E.Ü. Tıp F. Ortop. Travm. Anslu Öğretim Üyesi Prof. Dr.

(2) D.E.Ü. Tıp F. Ortop-Travm. ABD Öğretim Üyesi Yard. Dr.

(3) D.E.Ü. Tıp F. Ortop-Travm. ABD Öğretim Görevlisi Uzm. Dr.

(4) D.E.Ü. Tıp F. Patoloji ABD Öğretim Üyesi Doç. Dr.

ur daha sıklıkla metafizer olarak yerleşmektedir^(5,6). EN-NEKING W.F'e göre ise bu urun klavikula ve fibula diafizlerine özel bir yerleşme eğilimi vardır.⁽¹⁰⁾

Klinik Bulgular: Ewing tümöründe anamnez kısadır; ama bu süre haftalar ile yıllar arasında değişme gösterebilir⁽¹⁷⁾. Tanı konulmasından ölüme kadar geçen sürenin hemen hemen 2 katı latent olarak-geçer. Hastalık çoğunlukla ağrı şişlik ve ateş gibi bulgulara yol açar^(2,3,5,6,7,9,11,13,14,16,17,18,19,22,23,24,29). Ağrı % 80 olguda vardır. Başlangıç döneminde tümör çevresinde kısa süreli inter mittant ağrılar olabilir, daha sonradan ağrılar süreklidir^(8,17). Ewing sarkomunda % 7-20 oranında travma öyküsüne rastlanmaktadır⁽¹³⁾. Bir çok olguda ağrı ve şişlik zamanla belirginleşir, bunun ortalama süresi 9-12 aydır. Ayrıca olguların çoğunda palpe edilebilen duyarlı bir kitle vardır⁽¹⁰⁾. Ateş % 16-60 oranında subfebril'dir ya da 38,3°C'a kadar yükselmiş olabilir. Tümör hücrelerinin parçalanma ürünlerinin piretik etkisinden kaynaklandığı sanılan ateş periodik olarak 39-40° C a kadar çıkabilir⁽⁸⁾. Fizik muayenede palpe edilebilen bir kitle vardır, sert olup altındaki kemik üzerinden kaydınlamaz^(4,6,13,17). Ortalama % 3 olguda lokal ısı artışı bulunur⁽¹³⁾. Deride yüzeyel damarlar dilate olmuştur. Tümör bölgesinde önemli bir kızarıklık görülmez.^(13,17). Ateş, kilo azalması, kaşeksi ortalama %25 olguda bulunur⁽¹³⁾. Hastanın görünümü soluktur, iştahı azalmıştır, genel durumda bozulmuş olabilir^(8,9,13,17). Ewing, klinikte hızlı büyüyen, ağrılı bir kitle biçiminde ortaya çıkar, osteomyeliti yansıtan bulgular oldukça ilginçtir, ama hastanın hekime başvurmaya neden olan başka bir bulgu da büyük kemiklerde kendini gösteren patolojik kırıklar olabilir^(4,8,10). Olguların % 2-5 kadarında görülen patolojik kırıklar sıklıkla metafizer bölgede ortaya çıkarlar⁽¹³⁾.

Laboratuvar Bulguları: Laboratuvarda patognomonik bulgular ortaya çıkmaz. Olguların ortalama 1/3'ünde lökosit sayısı artmıştır.^(8,17,29) Olguların % 50'sinden fazlasında lökositlerin sayısı 10.000'nin üzerindedir⁽⁸⁾, ya da en azından 8.000'nin üzerine çıkmıştır⁽¹⁷⁾. Ewing sarkomunda ortaya çıkan belirgin lökositoz, ateş ve genel durum bozukluğu, prognozunu ağır olduğunu gösteren bulgular⁽¹⁹⁾, ama bu kural değildir. Ortalama % 25 olguda bir anemi saptanmıştır⁽¹³⁾. Sedimentasyon % 90'a varan oranda hızlanmıştır⁽¹³⁾. Lökositoz ve sedimentasyon hızlanması tanı yanlışlıklarını kaynaklandıran bulgulardır. Protein elektroforezinde Laktatdehidrogenaz (LDH) ve alfa-2 globulinleri artma gösterirler^(8,17).

Radyolojik Bulgular: Ewing sarkomunda yeni kemik oluşumunu gösteren potansiyel fazla olmadığından, Röntgen graflerinde çoğunlukla destrüktif değişiklikler göze çarpmaktadır, ama reaktif-sklerotik değişikliklerin birarada bulunduğu olgular ve saf osteosklerotik görünümlere de rastlanabilir^(8,10,11,12,13,17,25). Ortalama % 40-62 osteolitik görünüme karşın, % 23-50 osteolitik-osteosklerotik mikst tablolar bulunmaktadır^(17,27). Osteosklerotik görünümün üstün olduğu olgu sayısı ortalama % 10-15 kadardır.^(8,17,18,27) Kimi olgularda, osteolitik değişikliklerin güç tanındığı alanlarda, güve yeniği ya da tırtıl kemirmesi gibi çok küçük dansite azlığına rastlanırken, kimilerinde

de bezelye büyüklüğüne varan, kenarı sklerotik bir halka ile çevrili, osteolitik odaklar izlenebilir.^(8,11,12,13,29) Ewing sarkomunda ekstraosöz bölgeler çoğunlukla yumuşak doku dansitesinde olduğundan, bu radyolüsen alanlar graflerde kolayca izlenemez, bu nedenle lezyonun klinik palpasyonundaki boyutlarıyla radyolojik görünümü arasında bir uyumsuzluk bulunmaktadır.^(6,10)

1. Ewing sarkomunda periost reaksiyonları değişik görünümlerle karşımıza çıkabilirler:



Resim 1.: EWING sarkomunda Hadius Şaftı'nın periostal yeni kemik formasyonu ile füsiform genişlemesi.

a) **Subperiostal kemik formasyonunda soğan katmanları gibi lamelleşmeler:**^(3,4,6,7,8,10,11,12,17,25,27,29) Karakteristik olan bu görünüm spesifik bir bulgu değildir. % 36 olguda tümör alanında bir uçtan öbür uca yerleşir. SHERMAN ve SOONG'un (1956) serisindeki santral diafiz lezyonlarında % 100 oranında ortaya çıkan bu lamelleşmeler KOTZ et al'a göre ortalama % 25-45 olguda görülmektedir.^(17,27)

b) **Horizontal spikula (güneş ışınları görünümü)**^(3,4,6,8,10,12,13,16,17,25,27,28,29) yine bir periost reaksiyonu olarak yeni kemik formasyonunu yansıtır, metafizer Ewing lokalzasyonlarında % 12 oranında kendini gösteren bir bulgudur, uzun kemiklerde, geniş yumuşak doku ile örtülü alanlarda gelişir.

c) **CODMAN-üçgeni**^(3,6,10,12,13,17,19,23,24,27,28,29) çabuk büyüyen Ewing sarkomunda görülen bir tür periost reaksiyonu olup uzun kemiklerin metafizisinden kaynaklanmaktadır.

2. Ewing Sarkomunda kemik destrüksiyonu, kemiğin medüllasından kaynaklanarak değişik tablolar yara-

tır^(8,10,17,29). Çok hızlı büyüyen tümörlerde yaygın osteolitik alanlar ortaya çıkabilir.^(3,10,13,17,29) Kortikal destrüksiyon ile irregüler lekeli görünüm BHANSALİ ve DESAI serisinde (1963)⁽³⁾ % 39 oranında izlenmiştir. Saf osteolitik görünüm ise ortalama % 40-62 oranında izlenmektedir.⁽²⁷⁾

3. Ewing sarkomunda yeni kemik formasyonu olarak saf sklerotik görünüm yaratan sporadik olgular açıklanmıştır.^(8,13,27). Sklerotik alanların belirgin biçimde üstünlük gösterdiği olgular ortalama % 10-15 kadardır⁽²⁷⁾. Bunların kimi olgularda osteojenik osteosarkomdan ayırtılmaları güçleşir^(8,13,17,27). Kostalarla skapulada, karakteristik olmayan görünümün yanında, füsiform bir genişleme de izlenebilir^(8,13).

4. Ewing sarkomunda % 50 kadar olguda, yalnız klinikte değil, Röntgen grafilerinde de bir yumuşak doku şişkinliğine rastlanmaktadır.^(10,13)

5. Kimi olguların radyogramlarında, anevrizmal kemik kistine benzeyen, kavern oluşumları ender olarak ortaya çıkabilir.⁽¹³⁾

Ewing sarkomunda tomografik incelemeyle tümörün radyolüsen bölümünde amorf ossifikasyon olup olmadığı izlenebilir ve böylece osteolitik osteosarkomdan ayırımı yapılabilir.⁽¹⁷⁾

Ewing sarkomunda anjiyografi^(8,10,12,13,15,17,20,25,26,29) önemli bir incelemedir, ama anjiyografi ile kesin tanıya gitmek olanaksızdır.^(3,8,10,25). Sintigrafi⁽¹⁷⁾ ile iskeletteki Ewing sarkomu metastazları yanında, öteki organ sıçramalarını da saptayabiliriz. Ewing sarkomunda bilgisayarlı tomografi (CT)^(10,17) ile tümörün yayılma derecesi izlenebilir ve radyolüsen bölümüyle ilgili invazyon derecesi ortaya çıkarılabilir. Tümörün yumuşak dokuya yayılmasını ve bunun derecesini xeroradiographie⁽¹⁰⁾ ortaya çıkarabilir.



Resim 2.: EWİNG-Sarkomu. H.K.'nin, 20.08.1986 tarihindeki bilgisayarlı tomografi (CT) incelemesinde kesit görünümü.



Resim 3.: Sintigrafi'de radius tutulmuş izlenmektedir.

Ayrıncı tanı: Tipik Ewing sarkomunun görünüşü bile, Röntgen grafilerinde osteomyelit'e benzer bir tablo yaratmaktadır.^(8,10,14,17,27,29). Primer kemik tümörlerinden retikülasarkom, fibrosarkom, osteosarkom radyolojik incelemelerde EWİNG tümörüne benzer görünümünler yaratabilirler^(5,8,11,13,17,20,23,25,29). Ayrıca radyolojik görünümün enfeksiyon süreçleriyle, eozinofilik granulomla, lösemik infiltrasyonlarla karıştırılabilirler^(8,17). Dört yaşa kadar çocuklardaki röntgen bulgularında, ön planda sempatikoblastom (sympathogoniom) metastazlarını düşünmek gerekir.⁽⁸⁾

Ewing tümöründe patolojik anatomi: Ewing sarkomu biraz yumuşak, semisolid bir urdur, kesilince parlak bir yüzey gösterir, biraz esnektir, gri-beyaz ya da gri-açık kırmızı renktedir; bunlar nekroz ve kanamalar nedeniyle dir^(2,8,10,17,19,23,29). Ewing tümörü orijinini medüller kaviteden alır, spongiöz boşlukları doldurur, diafiz ilik boşluğuna değişik ölçülerde yayılır, kortikalisteki lameller içine infiltre olur, korteksi parçalayarak subperiostal ilerleyen tümör yumuşak dokulara geçer^(10, 13,17). Bir uzun kemikte metafizer tutulma varsa, böyle bir olguda tüm kemik şaftının invaze olduğu düşünülmelidir.^(10,17,29)

Ewing sarkomunda histolojik bulgular: Histolojik olarak psödoalveoler ve alveoler bir strüktür gösteren bu tümör^(4,5,6,8,9,17,23,29), kural olarak hücrelerden zengindir. Histolojik olarak başka urlara benzeyen bir yapı gösterir, özellikle nöroblastom, retikulum hücreli sarkom, metastatik nondiferansiye karsinomlar gibi⁽¹³⁾. Tümör hücreleri büyük olup yuvarlağimsı-ovaldır, sitoplazmaları ince granüllüdür ve top gibi birarada bulunan ya da yangın alanlarda sıralanarak şeritler oluşturan glokojen içerirler^(8,17). Hücre alanının % 70'ini çekirdek kaplar, nükleoli vardır, mitoz enderdir.^(4,8,13,19,29). Tümör dokusunda temel substans yoktur, damardan yoksundur, büyük ve küçük hücreler varyasyonları vardır, her iki tip hücreler de glokojen içerirler^(8,13,17,19,29).



Resim 4.: Ewing sarkomunda mikroskopik görünüm: Fibröz septalarla düzensiz kümeler biçiminde bölünmüş tümör dokusu görülmekte. Tümör, oval-yuvarlak nükleuslu ve sitoplazması seçilemeyen lenfositlerden oluşmakta (H.K.'nin sağ radiusundan, 30.07.1986'da alınan biyopsi sonucu histolojik incelemesi).

ACHTERRATH et al (1971)⁽¹⁾'in çalışmalarında, histolojik diferansiyasyonu iyi yapılamayan bir Ewing sarkomunun doku kültürlerinde, Epstein-Barr virüslerinin partiküllerine rastlanmıştır.

Ewing sarkomunda tedavi: Röntgen ışınları ile kemoterapiye oldukça duyarlı olan Ewing sarkomu, yine de kötü bir prognoza yol açmaktadır. Tedavi triadını cerrahi

uygulama, radyoterapi ve kemoterapi oluşturur.^(8,17,29) Klavikula, fibula, kosta gibi yerleşimlerinde, radyoterapi-den sora ekstirpasyona gidilir^(17,21,29). Gövdeye yakın olan, kök bölgelerinde yayılma gösteren tümör olgularında, rezeksiyondan önce Röntgen ışını uygulanırsa, tümör kitlesi küçülür ve ekstirpasyonu kolaylaşır.^(8,13,17,21) Nekroz alanları içeren tümörün neroz alanlarından biyopsi alınması yanlış sonuçlar getirebilir⁽¹⁰⁾. Ewing sarkomunda radyoterapi, cerrahi, uygulama ile yada kemoterapiyle birlikte yapılmalıdır.^(10,29) MAYO Kliniği sonuçlarına göre cerrahi tedavi uygulamalarında (rezeksiyon ya da amputasyon) konservatif tedaviye oranla daha iyi sonuçlara ulaşılmıştır.⁽⁶⁾ Radiosensibl bir tümör olan Ewing^(4,6,8,10,13,21,29) için önerilen doz 3.000-6.000 R arasında olup uygulama süresi 5-6 hafta kadardır. Ağrılar dramatik biçimde geriler ve tümörün sınırları küçülür.

Kemoterapide kullanılan alkyl grubu substanslar (alkylant'lar) alkilamin'ler oluşturarak göze proteinlerinde ir reversibl bağlantılar yaparlar ve tümör gözelerini ölüme götürürler. Bunlardan Cyclophosphamid (Endoxan) Ewing sarkomunda sitostatik olarak uygulanmaktadır. Önce iki intravenöz dozla (100-150 mg) başlanır, sonra günlük olarak 100-150 mg verilir.^(13,16,17,21) Yanıt ortaya çıkınca (ağrının dinmesi, tümör kitlesinin küçülmesi) oral günlük doz 50 mg'a indirilerek kemoterapi sürdürülür. Bir başka cyclophosphamid preparatı Cytoxan'dır. Antimitotik etki yapan kemoterapötiklerden Vincristin sulphate, kg başına 0,05 mg olarak uygulanır (haftada 1 kez), Lökosit sayısı 3000'in altına düşerse, uygulamaya ara verilir. Geçmiş yıllarda antimetabolitlerden 6-Mercaptopurin, ayrıca Nitrogen mustard, Methotrexat; alkylantlardan Leukeran; antibiyotiklerden Adriamycin ve başka sitostatikler kullanılmıştır.⁽¹³⁾

Prognoz: Ewing sarkomu metastazları özellikle kafatasında, akciğerlerde, lenf düğümlerinde ve iskelet kemiklerinde olmaktadır. Sağaltıma alınan yanıt, değişik çalışmalarda, ayrı oranlarla literatürde sergilenmiştir.^(3,8,13,17,18,21,22,29) Olguların 5 yılı aşan yaşama şansı % 0-30 arasında, değişen oranlarla ortaya çıkmaktadır.⁽¹³⁾ PRITCHARD et al (1975) 5 yılı aşan yaşama şansını % 16 olarak vermişlerdir, bu 10 yılda % 14'e, 20 yılda % 11,5'a düşmektedir.⁽²²⁾ BAHNSALİ et al⁽³⁾, yalnızca cerrahi sağaltımdaki 5 yılı aşan yaşama şansını % 20 olarak vermişlerdir. PHİLLİPS et al⁽²¹⁾ ise, radyoterapi-kemoterapi kombinasyonundaki yaşama şansını 5 yıl için % 22 olarak saptamışlardır. LAMPERT F.⁽¹⁸⁾ olguların % 75'inin erken metastazlar nedeniyle (akciğer) ilk 2 yıl içinde öldüklerini açıkladı. DOMİNOK-KNOCH⁽⁸⁾ 25 olguluk sayınlık materyalinde 5 yıl üzerinde ancak 1 olgunun yaşadığını gözlemlemişlerdir. VOLKOV, M.V.⁽²⁹⁾, yalnızca radyasyon uygulanan (derin telegamma) 14 çocuktan hiçbirinin kurtulamadığını bildirmektedir. KOTZ et al⁽¹⁷⁾ lokal tümör rezidivi olan olgularda, metastazlar olmasa bile, prognozun kötü olduğunu açıkladılar, özellikle kök bölgesindeki tutuluşlarda prognoz çok kötü olmaktadır. Tüm sağaltım çabalarına karşın metastazlar ortaya çıkarsa, bu metastazların üstün olarak iskelet kemiklerini seçtiklerini DAHLİN etal⁽⁶⁾ açıkladılar (Kafatası, omurga, pelvis, skapula klavikula, geç dönemde tüm iskelet kemiklerinde). Akciğer, lenf düğümleri, beyin, omurilik, plevra ve perikarda, kalb, karaciğer ve pankreas ile dala-

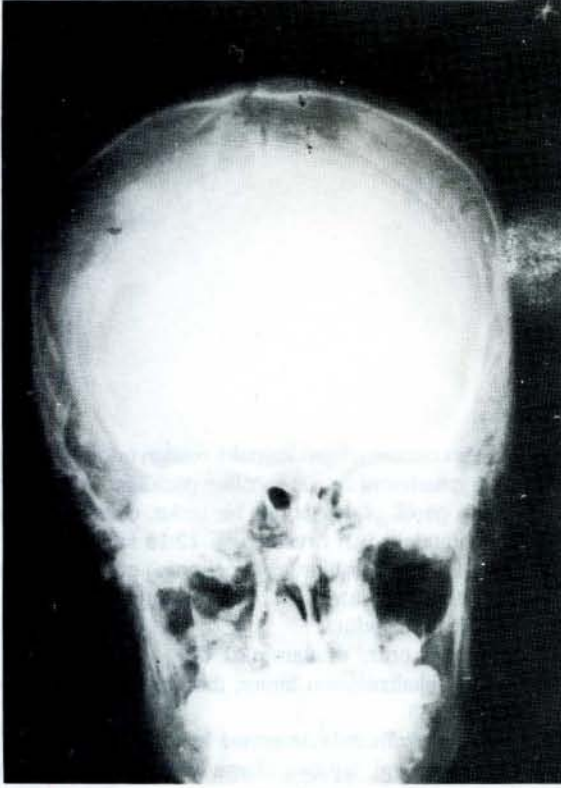
ğa, böbreğe, deriye metastazlar yapan Ewing sarkomunda, tanının ilk konulduğunda bile % 15 oranında metastazlar bulunmaktadır⁽¹⁷⁾.

Tartışmaya Sunulan Olgu: H.K., erkek, 0.8.02.1972 doğumlu-14 yaşında, başlangıçta 180 cm boyunda, 80 kg ağırlıkta. Mayıs 1986'da sağ ön kolun dirseğe yakın bölümünde, dış yanda, ağrı ve şişlik olmuş. Bir süre kendiliğinden iyileşmesini beklemiş, bu olmayınca hekime başvurmuş. Kolunu inceleyen hekim "burkulma var!" diyerek Lasonil-pomad vermiş. Bir süre kolunu bu pomadla ovmuş, iyileşme olmayınca başka bir hekime gitmiş. Bu ikincisi de yine "injüri" olarak değerlendirip antiemflamatuar uygulama vermiş. Ağrı ve şişlik gerilemeyeince başvurduğu 3. hekim bu kez Röntgen incelemesine göndermiş. 28.07.1986'da sağ ön kolun radyogramlarında, radius proksimalinde, füsiform genişlemeyle izlenen yeni kemik formasyonu tümör kuşkusunu yaratmış (Resim 1). 30.07.1986'da sağ radius'taki lezyondan alınan biyopsi 3 ayrı patoloji laboratuvarında histolojik olarak incelenerek "Ewing Sarkomu" tanısını getirmiş (Resim 4). **Labo-ratuarda:** Sedim: 1/2 sa: 2mm, 1 sa: 5 mm; Eritrosit: 4.140.000; Hb: % 12,8g; Ht: % 40 Lökosit: 6000; Formülde: parçalı % 52, lenfosit % 47; Alkalın fosfataz: 180, 03 ul/1 (normal:71-142). 04.08.1986'da radyolojik olarak akciğerlerde (parankimal) patolojik bulgu yok. 05.08.1986'da tüm vücut sintigrafisi: Tc 99 m-pirofosfat ile yapılan incelemede sağ radiusun 2/3 proksimalinde diafiz ve epifizde artmış patolojik birikim izleniyor (resim 3). İskeletin öbür kemiklerinde aktivite birikimi gösteren başka bir odak yok. 20.08.1986'da aksiyal bilgisayarlı tomografi (CT): Sağ radius proksimalinde, en geniş çapı 7 cm olan, periostal reaksiyonla ortaya çıkmış yeni kemik formasyonu, medüllada litik ve sklerotik alanlarda yumuşak doku içerisine doğru invaze tümör kitlesi (Resim 2). H.K., 01.09.1986'da radyoterapi ve kemoterapi kombinasyonu ile sağaltıma alınıyor. Bu arada biyopsi ile sağaltıma kadar geçen ortalama 4 haftalık sürede, biyopsi yarasının iyileşmesi beklenmiş. Sağaltım olarak sağ ön kol da her iki eklemi içine alacak biçimde, 01.09.1986-11.09.1986 tarihleri arasında, Co⁽⁶⁰⁾ ile radyoterapi uygulanmış ve toplam 1800 rad. verilmiş. Kombine sağaltımda kemoterapi olarak aktinomycin-D + Endoxan + Vincristin uygulanmış. H.K. değişik hekimler ve değişik sağlık kuruluşlarında sağaltım ve incelemeye alınmış. Radyoterapi ile kemoterapi belirli aralıklarla sürdürülmüş, başlangıçta (tanı konulduktan sonra) önerilen amputasyondan, olgunun yeniden değerlendirilmesiyle vazgeçilmiş. H.K. ile ilişkimiz terminal dönemde oldu. 13.02.1987 de şiddetli baş ve göğüs ağrılarından yakınıyordu, çekilen radyogramlarda kafatası ve akciğer metastazları saptandı. H.K.nin sağaltımı sürdürüldü; yaygın metastazlar, ilerleyen genel durum bozukluğu ve kaşeksi sonucunu 05.05.1987 de eksitus.

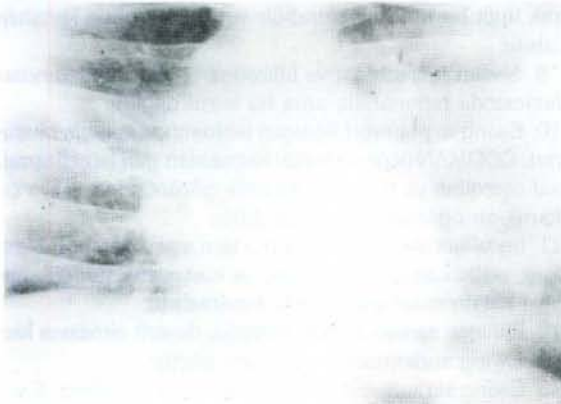
Tartışma:

Ewing sarkomu osteojenik olmayan osteomyelojen kaynaklı malign kemik ırlarından biridir. Ülkemizde "ke-

mik Tümörleri Kayıt Merkezi" bulunmadığından, kemik tümörlü olguların sağaltımları karışık biçimde yataklı sağlık kurumları ile serbest hekimlik yapanlar tarafından ele alındığından, iskelet tümörlerinin gerçek insidansını saptayabilme olanağı yoktur. Her yıl 15 yaşın altındaki popülasyonda 1 milyon kişide 1,5-2 Ewing sarkomunun ortaya çıktığı hesaplanmaktadır. Çocukluktaki tüm malign tümörlerin % 1-2'sini Ewing sarkomunun oluşturduğu sınımlanmaktadır.⁽²⁴⁾ Ewing sarkomunun sık olarak görüldüğü yaş 10-20 arasıdır, bundan sonraki 2. tutulma sıklığı 10. yaşın altında ortaya çıkar.^(2,3,4,8,13,16,17,29) Ama bu malign kemik uruna 5 ay ile 83 yaş arasında da rastlanabilmektedir. 7. yaştan önce ve 30. yaştan sonraki tutulma-



Resim 5.: Olgunun, 13.02.1987 tarihindeki kafatası grafisinde osteolitik görünümlü metastaz izlenmektedir.



Resim 6.: H.K.'nin, 13.02.1987 tarihindeki akciğer grafisinde yoğunluk artışı gösteren metastazlar izlenmektedir.

lar oldukça enderdir.^(11,13,17) Örnek olarak sunduğumuz 14 yaşındaki erkek olgu literatürdeki 10-20 yaş arasındaki tutulma sıklığına uymaktadır. Ewing sarkomunda eşey ayrımı olarak erkeklerin daha sık tutuldukları bilinmektedir; erkek-dişi oranı 3:2,2:1 gibi değişiklikler göstermektedir.^(4,8,13,17,23,29) Kimi otörlere göre % 61 oranında alt ekstremitelerle pelvis kuşağında lokalize olan Ewing sarkomu⁽⁶⁾, kimi yazarlara göre % 50 oranında pelvis ile femurda izlenmektedir, bu arada humerus, tibia, fibula, kostalarda da yerleşmektedir; ayak ve elin küçük kemiklerinde hemen hemen hiç görülmez^(8,9,13,17,22,25,28,29,30). VOLKOV, M.V.⁽²⁹⁾ açıkladığı 27 Ewing olgusunda üstün olarak alt ekstremiteler ve pelvis tutulmuş izlenmektedir, radius tutulmuş yoktur. DOMINOK, G.W.-KNOCH, H.G.⁽⁸⁾ 1225 olguyu içeren bir toplama istatistiğinde Ewing lokalizasyonlarının en sık femur'da sonra kostalarda görüldüğünü yazdılar; bu arada 23 kez radius tutulmuş izlenmişlerdir. Bu olguların yarısından fazlasında tutulmuş yaş 11-20 arasıdır; geri kalan olguların 1/4 ünde 10 yaş öncesinde, 1/4'ünde de 20 yaş sonrasında Ewing tutulmuş izlenmiştir. Toplama istatistiğindeki Ewing olgularından 796'sının erkek ve 429'unun dişi olduğu açıklanmıştır. Böylece erkek dişi oranının hemen hemen 2:1 olduğu anlaşılmaktadır. Ewing'te radius tutulmuş oldukça enderdir. Sunduğumuz olguda radius tutulmuş söz konusudur (Resim 1). Ewing tümöründe anamnez kısadır. PEARLMAN'a göre latent dönem tanıdan ölüme kadar geçen sürenin hemen hemen 2 katıdır.^(Cit 13) Başlangıçta romatizmal ağrılara benzer yakınmalar bulunabilir, ama sayırlık çoğunlukla ağrı, şişlik ve ateş gibi bulgulara yol açmaktadır. Osteojenik sarkoma ile başka tümör türlerinde de olduğu gibi Ewing sarkomunda da bir travma öyküsü anamneze yansıtılabilir.^(13,17) Sunulan olguda, başlangıçta bir travma öyküsü yoktur, klinik manifestasyon ağrı ve şişlikle olmuştur. Ama H.K.'yi ilk gören hekimler bir travma düşünerek, yeterli incelemeye yönelmeden sağaltıma başlayarak tanının gecikmesine neden olmuşlardır. Ewing uru, osteomyelit ile karıştırılabilecek bulgulara yol açarak tipik bir triad oluşturabilir, ama bu kural değildir. Bulgular ateş, ağrı ve şişliktir, ama osteomyelitlerde rastlanan ve kardinal bulgular içinde yer alan kızarıklık (rubor) hiç bir Ewing olgusunda önemli derecelere varmaz. LAMPERT, F'e⁽¹⁸⁾ göre primer kemik urlarının % 10 unu oluşturan Ewing sarkomu, % 80 olguda lokalize kemik ağrısına, % 30 olguda da ateş ile fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır, şişlik nedeniyle tümörün palpasyonu ancak % 20 kadar olguda yapılabilmektedir. Bu tümörün osteomyelit ile benzerliğini yansıtan ayrıca laboratuvar bulguları olmaktadır: Lökositöz % 45-50 kadar olduğu saptanmakta, lökosit sayısı 10.000 in üzerine çıkmakta, sıklıkla da 15.000'e kadar varmaktadır.⁽⁸⁾ VOLKOV, M.V. de lökositözün kendi olgularında karakteristik bir bulgu olarak ortaya çıktığını açıklamıştır.⁽²⁹⁾ KOTZ et al^(16,17) mm³'teki lökosit sayısının en azından 8000'in üzerine çıktığını bildirmişlerdir. Sunduğumuz olgudaki lökosit sayısı tanı konulduğunda 6000'dir, lökosit formülü de normalden bir sapma göstermiştir. Bir çok Ewing olgusunda sedimentasyon hızlanmıştır, ama bu da kural değildir. Sunulan olguda tümörün manifestasyonuna karşın sedimentasyon hızlanmamıştır. Kuşkusuz ilerlemiş dönemlerde genel durumun bozulmasıyla sedimentasyon da hızlanmış olarak

ortaya çıkacaktır. Başlangıçta sedimentasyonun normal olması şarttır olmamalıdır. LİCHTENSTEİN'a göre orta derecede yükselen ateşle birlikte görülen lökositöz yanarda sedimentasyonun hızlanması ve hafif anemi saptanması prognozun kötü olduğunu yansıtmaktadır.⁽¹⁹⁾ Kimi olgularda alkalın fosfataz değerleri yükselmiş olabilir, ama bu da kural değildir.⁽²⁹⁾ H.K.'da alkalın fosfataz değeri biraz yükselmiş olarak bulunmuştur. Büyüme çağında olanlarda alkalın fosfataz değerleri erişkinlere göre daha yüksektir, tanı açısından bu durumun göz önünde tutulması gerekmektedir. Fizik bakıda palpe edilen kitle ağırlı olup altındaki kemik üzerinden kaydırılmaz^(4,6,13,17), bu durum kuşkusuz yumuşak doku invazyonunun derecesine bağlıdır. Çoğunlukla metafizde eksantrik olarak yerleşen tümör kitlesi, diafizde variabl biçimde ve intramedüller olarak oturmaktadır. GRİFFİTHS et al⁽¹³⁾ saf diafizer tutuluşu, bir istatistiğe dayanarak % 22 olarak vermektedir. Ayrıca bu malign urun epifizde bile lokalize olduğu açıklanmıştır.^(13,17) Ewing sarkomu, kliniği gibi, radyolojik olarak da bir malign kemik urunun polimorf tablosunu yansıtır. Bir uzun kemiğin diafizinin 1/3 ya da yarı uzunluğunda yerleşmiş tümör bölgesinde diffüz lekeli osteoporoz, korteksin osteolitik destrüksiyonu, tümör sürecinin ilerlemesiyle ilik kanalının daralması, periostal reaksiyona bağlı soğan katmanları gibi lamelleşme, spikula oluşumu, CODMAN-üçgeni gibi görünüşler ortaya çıkarılır. Ewing sarkomunun radyolojisinde "soğan zarı!" deyişi sıkça kullanılmaktadır. Bu gerçeği yansıtan bir benzetme olamamaktadır, çünkü ince soğan zarlarına benzeyen bir imajinasyon yaratmak olanaksızdır. Bu nedenle "soğan katmanları gibi lamelleşme" tanımlaması yerinde olacaktır.

Literatürde % 10 olguda spiküler periostitisin ortaya çıktığı açıklanmıştır, ama GRİFFİTHS et al⁽¹³⁾ Ewing sarkomunun metafizer lokalizasyonunda bu periostal formasyonunun oranını % 30 olarak vermekte ve tüm Ewing sarkomu tiplerinde de % 12 oranında görüldüğünü bildirmektedirler. Ewing sarkomunun santral diafizer formlarında reaktif olarak ortaya çıkan yeni kemik oluşumu bir ölçüde az olmaktadır, metafizer tutuluşlarda ise şiddetli skleroz yansıtan görünümlere rastlanabilir, bunların osteojenik sarkomlardan ayırtılmaları güçleşir^(8,13,17,27). Sunulan olgunun radyogramlarında (resim 1) santral diafizer radius shaft lokalizasyonuna karşın, füsiform bir genişleme ile osteosklerotik yeni kemik formasyonu izlenmektedir, bu durum literatürdeki açıklamalara uymamaktadır. Ewing sarkomu histolojik olarak (Resim 4) başka urlara benzeyen bir yapıyı yansıtabilir, bu tümörün mikroskopik bulguları özellikle nöroblastom retikulum gözeleli sarkom, metastatik nondiferansiyel karsinomlara benzeyebilir^(3,4,6,8,13,17,29). Ewing sarkomunun histogenezisi tam olarak aydınlatılmamıştır. Röntgen ışınları ile kemoterapiye duyarlı olmasının bilinmesine karşın, bu malign urun sağaltımı oldukça güçtür. Sağaltım triadını cerrahi uygulama, kemoterapi ve radyoterapi oluşturur. Önce, radikal cerrahi girişim geri bırakılmalı, bir biyopsi ile yetinilerek tanı garanti altına alınmalıdır. Çünkü M.VOLKOV'un sunduğu⁽²⁹⁾ olguların çoğunda yanlış tanı konulduğu osteomyelit olgularında ilkin bir tümör sağaltımının uygulandığı, kimilerine bir amputasyon önerildiği bile izlenmektedir. Alınacak biyopside tümörün dışı taşan bölüme

lümü ekstirpe edilmeli^(10,13,17), defekt yaratılmamalı, santral bölgeye girmekten kaçınılmalıdır (metastaz olasılığı!) Klavikula, kosta, fibula gibi yerleşimlerde radyoterapi uygulandıktan sonra küçülen tümör kitlesi kolayca ekstirpe edilebilir^(8,13,17,21,29). Ewing sarkomunda olguların 5 yıl üzerindeki yaşama şansı, literatür verilerine göre, % 0-30 arasındaki değişik oranlarda ortaya çıkmaktadır. Özellikle iskeletin kök bölgesindeki tutuluşlarda prognozun kötü olduğu bilinmektedir, ama temelde bu kötücül urun prognozunu saptamak olanaksızdır. Çünkü tanının ilk konulduğunda bile % 15 oranında metastazların bulunduğu açıklanmıştır⁽¹⁷⁾; kanımızca bu oran daha da yüksektir, çünkü olguların % 75'inden fazlası akciğerlere olan metastazlar sonucu 24 ay içinde ölmektedirler.⁽¹⁸⁾ H.K.'da tanının konulmasından ortalama 7 ay sonra, uygulanan radyoterapi ve kemoterapiye karşın, akciğer ve kafatası metastazları kendini göstermiş ve bu olgunun ekstitüsü da tanıdan ortalama 9 ay sonra olmuştur.

Sonuç:

1. Kemiğin osteomyelojen kaynaklı malign urlarından biri olan Ewing sarkomu tanı ile sağaltım güçlükleri yaratabilir.
2. Ewing görelisi olarak ender bir urdur, osteomyelojen tümörler içindeki yeri ortalama % 12-15 kadardır.
3. Ewing'in karaderililerde (zencilerde) görülmesi yok denecek derece de azdır, bu beyazlarda görülen bir malign kemik tümörüdür.
4. Erkek-dişi oranı ortalama 2:1 dir.
5. En sık lokalizasyonu femur, ilium ve kostalarda olmaktadır.
6. Ewing sarkomunda anamnez kısadır.
7. Latent dönemi, tarudan ölüme kadar geçen sürenin hemen hemen 2 katı olduğundan, urun manifestasyonunda bulgu vermeyen metastazları da söz konusudur.
8. Ewing, ağır-ışık-ateş gibi klinik bulgulara yol açarak tipik bir tirad oluşturabilir ve osteomyelit ile karıştırılabilir.
9. Sedim hızlanması ve lökositöz olguların yarısından fazlasında bulunabilir, ama bu kural değildir.
10. Ewing'in polimorf Röntgen tablosunda spikula oluşumu, CODMAN-üçgeni, soğan katmanları gibi lamelleşme, saf osteolitik ya da osteosklerotik görünümler ortaya çıkarak tanı güçlükleri yaratabilirler.
11. histolojik incelemede ayırıcı tanı açısından nöroblastom, retikulum gözeleli sarkom ve metastatik nondiferansiyel karsinomlar gözönünde tutulmalıdır.
12. Röntgen ışınları ile kemoterapiye duyarlı olmasına karşın Ewing sarkomunun sağaltımı güçtür.
13. Ewing sarkomunda prognoz kötüdür. Olguların 5 yılı aşan yaşama şansı % 0-30 arasındaki değişik oranlarda kendini göstermektedir. Olguların % 75'inden fazlası ilk 24 ay içinde akciğer metastazları sonucu ölmektedir.

Kaynaklar

1. ACHTERRATH, M.; LICKFELD, K.G.; GALLMEIR, W.M.; HERTENS-TEIN, ch.: EWING-Sarcom-Zellen in Gewebeskultur, Cytologie u. Virusnachweis, Zentralblatt Krebsforschung 76, 181, 1971.
2. ACKERMAN, L.V.: Surgical Pathology, Mosby, St. Louis, 1968.
3. Bahnsali, S.K.; DESAI, P.B.: EWING's Sarcoma, Observation on 107 Cases, J. Bone Jt. Surg. 45-A, 541, 1963.
4. BURRI, C.; BETELER, M.: Knochentumoren, Aktuelle Probleme in Chirurgie und Orthopaedie, 53-54, Hans Huber-Bern, 1977.
5. DAHLIN, D.C.; COVENTRY, M.B.: Osteogenic Sarcoma, a study of six hundred cases, J. Bone Jt. Surg. 49-A, 101, 1967.
6. DAHLIN, D.C.: Bone Tumors, 3rd, ed., Thomas Springfield, 227, 1978.
7. DEBRUNNER, M.A.: Orthopaedie, Ewing Sarkom, 225, Hans Huber-Bern 1983.
8. DOMINOK, W.G.; KNOCH, H.G.: Knochengeschwulste und geschwulst-aehnliche Knochenkrankungen, EWING Sarkom, 190-212, VEB-Gustav Fischer, Jena, 1977.
9. DONATH, A.; COURVOISIER, B.: Bone and Tumors, Third Symposium CEMO, Experiences with Ewing's Sarcoma in Children, Hans Huber Publishers Bern. 1980.
10. ENNEKING, W.F.: Muskuloskeletal Tumor Surgery, Volume 2, EWING's Sarcoma, 1345-1380, Ch. Livingstone, New York 1983.
11. FROMMHOLD, W.; GERHARDT, P.: Knochentumoren, Klinische Radiologie Seminar (Ewing 99-100), Georg Thieme Stuttgart, 1980.
12. GREENFIELD, G.B.: Radiology of Bone Disease, Lippincot, Philadelphia, 1975.
13. GRIFFITHS, J.H.: Marrow Tumors Diseases of the Skeletal System, (Roentgendiagnosis, Part 6, Bone Tumors) 259-268, Springer 1977.
14. HALLNER, H.: Osteomyelitis oder Sarkom, Bruns Beitr. Klin. Chir. 213, 129, 1966.
15. KITTREDGE, I.R.D.: Angiographie in Ewing's tumor, Radiology 97, 609-610, 1970.
16. KOTZ, R.; SALZER-KUNTSCHNIK, M.; ZWEYMÜLLER, K.; SALZER, M.: Therapy and Prognosis of the Ewing's Sarcoma, Oest. Zeitschrift Onkol. 1, 15-21, 1974.
17. KOTZ, R.; SALZER-KUNTSCHNIK, M.; LECHNER, G.; IMMENKAMP, M.: Orthopaedie in Praxis und Klinik, Band III, Allgemeine Orthop. Teil 2: Tumoren und Tumoraehnliche Erkrankungen, EWING-Sarkom, 1158-1173, Georg Thieme, 1984.
18. LAMPERT, F.: Krebs im Kindesalter, Leitfaden der pediatriischen Onkologie, 5. Aufl. Lerkan-Schwanzenberg, 1980.
19. LICHTENSTEIN, L.: Bone Tumors, 4., Mosby, St. Louis, 1972.
20. MUCHI, L.; GOIDANICH, I.F.: Angiographie in der Knochenpatologie, George Thieme, Stuttgart, 1966.
21. PHILLIPS, R.F.; HIGINBOTHAM, N.L.: The curability of Ewing's endothelioma of bone in children, J. Pediat. 70, 391-397, 1967.
22. PRITCHARD, D.J.; DAHLIN, D.C.; DAUPHINE, R.T.; TAYLOR, W.F.; BEABOUT, J.W.: Ewing's Sarcoma: a clinicopathological and analysis of patients surviving five years or longer, J. Bone Jt. Surg. 57-A, 10-16, 1975.
23. REVELL, P.A.: Pathology of Bone, 291-293 (Ewing's Sarcoma), Springer, Berlin, 1986.
24. SCHÖNI, M.; IMBACH, P.; EHRENSBERGER, J.; GENTON, N.; TÖNZ, O.; ZURBRÜGG, R.; WAGNER, H.P.: Experiences WITH Ewing's Sarcoma, Third Symposium CEMO (Edited by DONATH, A.; COURVOISIER, B.), 224-226, Hans Huber, 1980.
25. SHERMAN, R.S.; SOONG, K.Y.: EWING's Sarcoma: It's Roentgen Classification and Diagnosis, Radiology 66, 529-539, 1956.
26. SIEBERNS, H.; GRIMSEHL, H.: Knochentumoren im angiographischen Bild, Langenbecks Arch. Klin. Chir., 131-150, 1965.
27. SWENSON, P.C.: The roentgenologic aspects of Ewing's tumor of bone marrow, Amer. J. Roentgenol. 50, 343, 1943.
28. VOHRA, V.G.: Roentgen Manifestation in Ewing's Sarcoma; A Study of 156 Cases, Cancer (Philad.) 20, 727-736, 1967.
29. VOLKOV, M.V.: Childhood Osteology (Ewing's Sarcoma 194-208), Mir Publishers, Moskow, 1972.
30. YOUNG, J.L.; MILLER, R.W.: Incidence of malignant tumors in USA, J. Pediat. 86, 254-258, 1975.

Yazışma Adresi: Dr. K. EROL
D.E.U. Tıp Fak. Ortop. ve Trav. A.B.D. İZMİR