

EWING SARKOMU, TANI VE TEDAVİSİNE YENTİLİZLER

ZÜLFİKAR, B., GEDİKOĞLU, G.

ÖZET: Ewing kemik tümörlerinin yüzde beşini oluşturduğu bildirilmektedir. Bu hastalığın başlangıcı belirtilerinin düphem olması, tanıya doğru ilerleme sürecinde negatif sonuçlar alınması nedeniyle tanının geriktığı hastaların büyük bir kısmında yer alır. Son yıllarda geliştirilen tanı yöntemleri ve değerlendirme kriterileri tedavi ve prognoz üzerine olumlu yönde katkıda bulunmuştur. Yeni Romane kemoterapi protokolleri, tüm vücut radyasyon ve otolog kemik iliği transplantasyonu giderek kemoterapi, radyasyon tedavisi ve cerrahi amputasyonların yerini almaktadır.

ABSTRACT: Ewing's sarcoma, Diagnosis, Staging, Treatment, Prognosis
development in diagnosis & treatment.

Ewing's sarcoma consists of 1% per cent of all bone malignancies, however, since the beginning symptoms are vague and bone biopsies may reveal false negative results, the diagnosis is commonly delayed. Recent diagnostic methods and evaluation criteria have contributed to treatment and prognosis. New combined chemotherapy protocols, total body irradiation and autologous bone marrow transplantation have replaced conventional chemo-radiotherapy and surgical amputations.

Anahtar sözcükleri: Ewing sarkomu, Tanı, Evreleme, Tedavi, Prognoz
Key words: Ewing's sarcoma, Diagnosis, Staging, Treatment, Prognosis

GİRİŞ: Ewing sarkomu; küçük hücreli, Uniform, yuvarlak nükleuslu bir tümördür. Kemik tümörleri arasında ikinci sırayı alır ve tüm malign kemik tümörlerinin %10'unu oluşturur(1-4). Önceleri endotelial kökenli olduğu düşünülürken, günümüzde meduller boşluğun mezenkimal kökenli olduğu ileri sürülmektedir(5,6). Genellikle 20 yaş civarında görülür. 5 yaştan önce, 30 yaştan sonra görülmesi nadirdir(3,6). İskelet sistemi, Urogenital sistem anomalileri ve herediter retinoblastom sendromuyla beraber olabilir. Nedeni bilinmemektedir. Travmalar ve genetik geçiş ile-

Uzm.Dr.Bülent ZÜLFİKAR, Prof.Dr.Gündüz GEDİKOĞLU, İstanbul Univ., İstanbul Tıp Fak. Onkoloji Araştırma Uygulama Merkezi, Bizim-Lösemili Çocuklar Vakfı, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, Çapa, İstanbul.

1980'de tanımlanmıştır(1,5,7,8). Patolojik olarak birçok yavaşlık türüne
tümöre benzer.

KLİNİK BULGULAR: Ewing Sarkomu genellikle sistematik belirtiler vermemekle beraber kemik tümörüdür. Başlıca ağrılarla, ağrı, lokal şişlik, hareket yeri, zıttalık artışı, metastatik ağrılarda ise ateş, kayıplar, solukluk gibi genel belirtiler görülmektedir(1,6-10). Hastalıkta ilk belirtiler olan ağrı, ille muameleler oldukça müphem, basit, geceleri geçen ve aktiviteyi engellemeyen yaşımlardır. Hastanın ve çevresinin deni dikkatinden kaçır. Zamanla şiddetlenerek ve süresi uzayarak gerçek bir ağrı niteliği kazanır. Ağrıya bu dönemlerde lokal şişlik ve hassasiyet eklenir. Hastanın şikayetlerinin beslenme ve doktora başvurma arasında ortalama 4 ay geçmektedir(10). Çok az bir grup hastada paraspinal görülmektedir(2).

Tümör en çok uzun kemiklerin diafizini tutar. Özellikle femur, pelvis kemikleri, humerus, tibia, fibula tutulur(1,6). KLİNİK Bulgular tutulan kemiğe göre değişir. Kollar tutulmuşsa solunum sıkıntısı, bacak tutulmuşsa nörojen ağrı, vertebrae tutulmuşsa sinir kökleri başlı semptomları görülmektedir.

TANI: Kemik tümörleri bir çok nedenden dolayı ilerlemeyi olarak başvururlar. Ağrı şikayetlerinin süresine göre ve aktiviteyi engellenen hastaların doktora başvuru süresine uzatır. Doktorların olaya yaklaşımında tanı ve tedaviyi geciktirmektedir. Nitekim hastanın doğru ve başvurusuyla tedaviye başlanması arasındaki süre ortalama 31 hafta olarak bildirilmektedir(10). Kemik tümörlerinde gecikmeleri önleyecek en önemli tanı yöntemi konvansiyonel direkt kemik grafisidir. Grafide; kemik yapının bozulması, reaktif kemik gelişmesi, yoğun zarı görünümü ve yumuşak dokuda kitle saptanması Ewing Sarkomu tanısının en önemli bulgusudur(1,6,11) (Resim 1,2). Buna rağmen küçük lezyonların radyologlar tarafından dahi %22 oranında yanlış değerlendirilmeside tanı gecikmelerine neden olur(10). Şüpheli grafiler karşı ekstremite grafisi çekilerek karşılaştırılmalıdır.

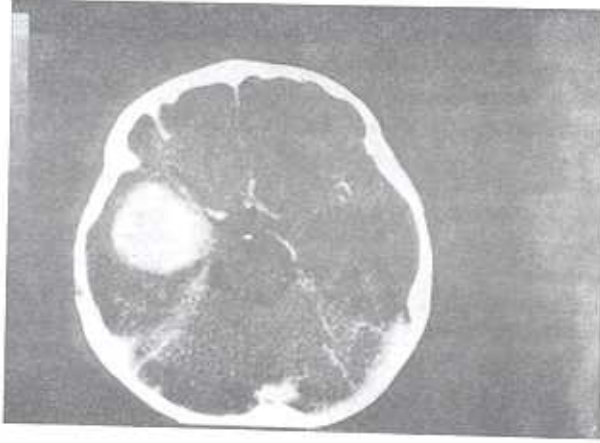
Bu bir tanı yöntemi kemik sintigrafisidir. Anormal bulgu öncelikle primer kemik tümörünü, daha az oranda da infeksiyon, stres kırılması ve metastatik tümörleri hatırlatır(10,12). Ayrıca lezyonlu sahada bilgisayarlı tomografi (CT), manyetik rezonans (MRI) ile tetkik başarılı sonuçlar verir. Bu tetkiklerle tümörün yaygınlığı hakkında bilgi edinilir ve yapılacak biopsi için yöntem belirlenir (Resim 3). Metastaz açısından akciğerlerin, kraniumun BT ile tetkiki, kemik iliği aspirasyonu yapılması gereklidir(1,6,10,11).



Resim 1. Klavikulada tm. (Ewing Sarkomu)



Resim 2. Humerusta Ewing Sarkomu



Resim 3. Ewing Sarkomu beyin metastazı

Ewing Sarkomunda laboratuvar yöntemler arasında tam kan sayımı, sedimentasyon hızı (ESH), laktik dehidrogenaz (LDH) ve alkali fosfataz düzeyinin tayin edilmeside spesifik olmamasına rağmen yol göstericidir(1-3, 13). Bu tetkiklerle doğru tanıya varılması ancak %10-20 arasında kalmaktadır(4). Bu nedenle biopsiyle lezyonun histopatolojik değerlendirilmesi şarttır. Biopsi örneğinde stoplazmada PAS(+) glikojen granülleri görülür. %10 olguda nöroblastoma benzeyen psödorozetler görülebilir. İlk biopside elektron mikroskopisiyle inceleme, histoşimi ve sitogenetik çalışmalar yapılmamışsa çoğu kez alınan nekrotik doku iyi fikir veremeyeceğinden %40 olguda tanı yanlışlığına neden olur(1,3,10). Biopsilerin tecrübeli cerrahlar tarafından lezyon BT'sinin rehberliğinde yapılması daha başarılı sonuç elde edilmesini sağlayacaktır. Buna rağmen birçok olguda ikinci biopsi gerekebilir. Ewing sarkomu olgularında anemi, lökositoz görülebilir. Yüksek LDH ve ESH değerleri kötü prognoz işaretidir.

Ayrırcı tanı: Osteosarkom, kemiğin primer andiferansiye sarkomu, rabdomyosarkom, sinovyal sarkom, primer kemik lenfoması, nöroblastom, primitiv nöroekdodermal tümör ve lösemiye Ewing Sarkomunun ayrırcı tanısı yapılmalıdır(1,3,4,6,10,11,24).

Ayrıca kronik osteomyelit her olguda ekarte edilmelidir.

EVRELEME: Ewing Sarkomunda evreleme yapılmamasına rağmen tedavi ve prognozun belirlenmesinde bazı kriterler kullanılmaktadır (1,-3,13, 15,-17) Bunlar:

1. **Tümör büyüklüğü:** Tümörleri ilerdeki başarıya bağlı veya kötü sonuçlu tedavilere önemli bir kriter idi. Son yıllarda daha çok tümör hacminin 100cc.den büyüklüğü veya küçüklüğü önemli bir kriter olarak alınmaktadır. Nitekim 1 yıllık hastalıksız sağ kalım (DFS) oranı tümörün 100cc.den küçük olduğu olgularda %78, büyüklere ise %17 olarak verilmektedir(1,3,6).

2. **LDH düzeyi:** Ewing sarkomunda belirgin olarak olmamasına rağmen tanıda, tedavinin başarısında ve hastanın izlenmesinde oldukça yararlıdır. Sağlangıçta LDH düzeyinin >200 U/L olduğu olguların prognozu kötü olarak kabul edilmektedir(3).

4. **Primer saha:** Femur, humerus ve kotların tutulduğu olgularda prognoz iyi, pelvis kemiklerinin etkilenmesi ise orta derecede risk taşır.

5. **Biolojik çalışmalar:** Son yıllarda çalışılmaya başlanılan onkogen ekspresyonu prognozun belirlenmesindeki ve tedavinin yönlendirilmesindeki sorunları azaltacaktır. Tümör hücresinin genellikle t(11:22) tipinde sitogenetik bulgu vardır.

TEDAVİ: Hipokrat modern kanser tedavisini önceden izletmiş ve ekstrem hastalıkların ekstrem tedaviler gerektirdiğini göstermiştir. Padiatride ekstrem hastalıklardan sayılan Ewing Sarkomu tedavisinde son 15 yılda kemoterapinin gelişmesiyle oldukça ilerlemeler sağlanmıştır(10,11). Ewing sarkomunda tedavi mümkün olduğunca erken dönemde yapılmalı, gelişmelerin tümörün kitlesinin büyümesine ve metastazlara yol açabileceği hatırlanmalıdır(10). Tedavi programı yapılırken; mümkün olduğunca tutulan bölgenin fonksiyonunun korunması, ikinci malignite gelişmesinin önlenmesi, morbiditenin azaltılması ve sağlığın ucuzlanması amaçları güdüldü.

Localize Ewing Sarkomlarında fonksiyon bozmayacak cerrahi girişimler yapılabilir. İlerlemiş olgularda ise preoperatif kemoterapi ile tümör küçültülerek cerrahi rezeksiyona planak sağlanabilir. Preoperatif kemoterapiye dirençli olgularda ise radikal cerrahi girişim uygulanmalıdır. Hastaların preoperatif kemoterapiye cevaplarıyla hastalıkların sağ kalım arasında belirgin bir ilişki vardır. Olgular mutlaka takipte tutulmalı, primer hastalık ve tedaviye bağlı ek sorunlar en kısa sürede belirlenip önlemler alınmalı ve tedavi yapılmalıdır. Ewing Sarkomunun esas tedavisi yapıldıktan cerrahi girişim, kemoterapi, radyoterapi ya tek başlarına, genellikle de birlikte olarak uygulanır.

Cerrahi uygulama: Klinikte tercih edilmemesine rağmen primer tümörün cerrahi uygulamayla kontrolü genellikle en güvenilir yol olarak bilinir. Hastanın yaşı, hastalığın yaygınlığı, tümörün kemoterapiye cevabı cerrahi uygulamada esas kriter olarak alınır(6,11,17). Üst ekstremitelerde tümörlerinde amputasyon yapılmaz. Amputasyon ancak alt ekstremitelerde ve distal tümörlerde düşünülür(2). Her yaşta küçük kemik lezyonlarına (ayak

bileği, el ve ayak parmakları) hemiamputasyon veya amputasyon yapılabilir. Özellikle 8 yaşından küçük hastalarda dizaltı kemiklerdeki lezyonlarda da amputasyon uygulanabilir. Diz çevresi lezyonlarında ise lokal rezeksiyona gidilebilir. Uygun protez cihazlarının olmadığı durumlarda amputasyon yapılır. Kotları tutan Ewing Sarkomu olgularında ise öncelikle rezeksiyon yapılır. Toraks duvarında rezeksiyona dahil edilebilir. Bu kemiklerdeki rezeksiyonun kemoterapi sonrası yapılması başarıyı oldukça arttırmıştır(4,5,18). Pelvis kemiklerine cerrahi uygulama henüz araştırma aşamasındadır. Ewing Sarkomunda cerrahi uygulamalar hastalığa ve tedaviye bağlı komplikasyonların tedavisinde de kullanılmaktadır. Örneğin femur subtrokanterik bölge kırıklarında, humerus diafiz kırıklarında, radyoterapi sonrası bacaklarda ortaya çıkan uzunlukta farklarının giderilmesinde olduğu gibi.

Radyoterapi: Ewing Sarkomu radyosensitif bir tümördür. Genellikle sistemik olarak seyrederek. Bu nedenle lokal radyoterapi (RT) uygulamaları hastalığın kontrolü için yeterli olmamaktadır. Önceleri lokalize lezyonlara lokal RT uygulamalarıyla %50-85 oranında kontrol imkanı bildirilmiş ise de, uzun süreli sürvi oranı %15-25'lerde kalmıştır(19). Bugün adjuvan kemoterapi ile beraber lokal RT yapılması başarı oranını önemli ölçüde yükseltmiştir(1).

Büyüme kıkırdağını etkilemesi nedeniyle RT, 3-5 kürlük kemoterapi sonrası uygulanmaktadır(20). Nörolojik defisitlerde, ağrılarda, kemoterapiye cevapsız olgularda ve trakea gibi bazı organlara bası semptomları varlığında doğrudan RT yapılır. Son yıllarda RT dozu tümörün tuttuğu kemikler için 30-40 Gy, primer tümör için 50-55 Gy olarak önerilmektedir(2,6). Bunun yanında fonksiyon kaybı, şekil bozukluğu gibi yan etkileri nedeniyle RT kullanımının kısıtlanması ve konvansiyonel tedavi modellerinden çıkarılması görüşünde giderek etkinlik kazanmaktadır(17). Tümörün radyosensitif olması, RT'nin diğer tedavi ajanlarıyla uyumlu olması ve sınırlı metastazları (özellikle akciğerler) etkileyebilmesi dolayısıyla son yıllarda total vücut ışınlanması (TBI) da gündeme gelmiştir(2,3,21).

Kemoterapi: Ewing Sarkomunda uzun süreli sürvi elde edilmesi için kemoterapi (KT) esastır. Kombine KT uygulamaları tek ilaçlı uygulamalardan daha başarılıdır. Ewing Sarkomunda adjuvan KT öncesi sürvi %10 idi (1-3). Kemoterapi ile %7-94 oranında tam veya kısmi remisyon sağlanabilmektedir(3,6,11,22,23). Tedavide en etkin 2 ilaç 1. cisplatin (CTX) ve dokсорubisin (DXB) dir. Son yıllarda ilk tedavinin başarısız kaldığı olgularda dahil olmak üzere ifosfamid (IFS) ve etiposit (VP.16)'in daha etkin olduğu bildirilmektedir (2,14,23,24,26). Ayrıca vinkristin (VCR), daktinomisin (Act. D) ve 5- fluorourasilde yararlıdır. Önceleri tek ilaçlı protokoller kullanılırken bugün kombine KT uygulamalarıyla hastalığın tekrarlama riski oldukça

lardan kaybedilir(2,10,17). Metastazlı olgularda ve pelvis tutulumu olanlarda prognoz genellikle kötüdür.

YENİLİKLER: Amacın fonksiyonel yapısı korumak ve büyümeyi sağlamak olduğu Ewing tümörlerinde KT ile daha fazla lokal kontroller sağlanır, adjuvan KT uygulamalarıyla nükeler önlenmektedir. Bunun yanında tanı güçlükleri ve prognostik kriterlerin tam belirlenmesi için radyasyonla hastalığın tedavisinde henüz istenen düzeyde ulaşılmamıştır. Bilgisayarlı tomografi ve MRI gibi görüntüleme metodlarından yararlanarak ve gerektiğinde ikinci kez biopsi yaparak tanıya daha erken varmak, hastalara preoperatif KT uygulamak, müteakip tedavi protokollerinde IFN ve VP. 16 kullanmak, mümkünse TBI orolog KIT yapmak başarıyı oldukça arttıracaktır. Bunların yanısıra diğer tümörlerde olduğu gibi moleküler tekniklerle Ewing Sarkomunun biyolojisinin belirlenmesi yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Meyers, PA.: Malignant bone tumors in children: Ewing's sarcoma. Hematol-Oncol Clin North Am 1987; 1: 667-674.
2. Lanzkowsky, P.: Ewing's sarcoma. In.: Manual of Pediatric Hematology and Oncology Churchill Livingstone, New York 1989; 351-357.
3. Miser, JS., Triche, T.J., Pritchard, D.J., Kinsella, T.: Ewing's sarcoma and the nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas of childhood. In: Principles and Practice of Pediatric of Pediatric Oncology, Ed.: PA Pizzo, DG Poplack, Lippincott Co, Philadelphia 1989; 659-688.
4. Waller, DA., Newman, RJ.: Primary bone tumours of the thoracic skeleton: an audit of the Leeds regional bone tumour registry. Thorax 1990; 45: 850-5.
5. Cavazana, A., Triche, T.J., Tsokos, M., et al.: Experimental evidence for the neural origin of Ewing's sarcoma. Am J Pathol 1987; 127: 507-518.
6. Erol, SK., Ekin, A., Havitgacılı, H., Kıpeli, A.: Ewing Sarkomasi-tanı ile tedavi kriterleri Acta Orthop Traum Turc 1990; 24: 53-59.
7. Altman, A.J.: Management of malignant solid tumors. In.: Hematology of Infancy and Childhood. Ed.: DG Nathan, FA., Oski, WB, Saunders, Co Philadelphia 1987; 1166-1169.
8. Schifter, S., Vandelbo, L., Jenson, J., et al.: Ewing's tumor following bilateral retinoblastoma. Cancer 1983; 51: 1746-1749.
9. Young, J.L., Miller, R.W.: Incidence of malignant tumors in U.S. children. J Pediatr 1975; 86: 245-58.
10. Grimer, R.J., Sneath, R.S.: Diagnosis malignant bone tumors. J Bone Joint Surg (Br) 1990; 72-B: 754-756.

11. Souhami, R., Craft, A.: Progress in management of malignant bone tumours. *J Bone Joint Surg (Br)* 1988; 70-B: 345-347.
12. Davies, AM., Evans, N., Grimer, RJ.: Fatigue fractures of the proximal tibia simulating malignancy. *Br J Radiol* 1988; 61: 903-908.
13. Gobel, V., Jurgens, H., Etpuler, G. et al.: Prognostic significance of tumor volume in localized Ewing's sarcoma of bone in children and adolescents. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987; 113: 187-191.
14. Behm, MG.: Morphologica and cytochemical characteristics of childhood lymphoblastic leukemia. *Hematol-Oncol Clin North Am* 1990; 4: 725-735.
15. Traubiger, DD., Macchia, R., Schwartz, J., et al.: Determination of prognostic factor and their influence of therapeutic results in patients with Ewing's Sarcoma. *Cancer* 1980; 45: 2213-2219.
16. Mendenhall, CM., Marcus, RB., Enneking, WF., et al.: The prognostic significance of soft tissue extension in Ewing's sarcoma. *Cancer* 1983; 51: 913-917.
17. Hayes, FA., Thompson, EI., Meyer, WI et al.: Therapy for localized Ewing's Sarcoma of bone. *J Clin Oncol* 1987; 7: 208-13.
18. Hayes, FA., Thompson, EI. et al.: Chest wall resection for Ewing's Sarcoma of the rib: An unnecessary procedure. *Ann Thorac Surg* 1982; 48: 41-4.
19. Gillette, RF., Higginbotham, WL.: The curability of Ewing's sarcoma of bone in children. *J Pediatr* 1967; 70: 391-7.
20. Rosen, G., Caparria, B., Juvvva, et al.: Preoperative therapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on response of the primary tumor to preoperative therapy. *Cancer* 1987; 59: 1221-5.
21. Miser, JS., Steis, R., Longo, DL et al.: Treatment of newly diagnosed high risk sarcomas and primitive neuroectodermal tumors (PNET) in children and young adults. *Proc ASCO* 1985; 41: C-935.
22. Eucci, G., Pizzi, T., Gitellis, S. et al.: The treatment of localized Ewing's sarcoma: The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli in 183 cases treated with and without adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1581-70.
23. Miser, JS., Kinsella, TJ., Triche et al.: Ifosfamide with pegma upregulation and proctine. An effective regimen in the treatment of recurrent sarcoma and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1100-1105.
24. Miser, JS., Kinsella, TJ., Triche, et al.: A phase II study of ifosfamide with pegma upregulation and proctine in the treatment of recurrent sarcoma and other tumors of children and young adults. *Cancer* 1987; 59: 1221-5.
25. Miser, JS., Kinsella, TJ., Triche, et al.: Multidrug therapy for the management of primary non-rhabdoid Ewing's Sarcoma of bone: An intergroup study. *Natl Cancer Inst Monogr* 1981; 56: 255-62.
26. Wilkxer, P.L., Leland-Jones, B., Conso, NT et al.: Etoposide (VP-16213) current status of an active anticancer drug. *N Engl J Med*