



Ewing sarkomu

Ewing's sarcoma

Dündar Sabah

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İzmir

Ewing sarkomu en sık 5-25 yaş arasında görülen, uzun kemiklerde sıklıkla diyafizde yerleşen yuvarlak hücreli tümörler grubunun bir üyesi olan kötü huylu bir tümördür. Osteosarkomdan sonra ikinci sıklıkta görülür ve kemik dışı yumuşak doku yerleşimine de rastlanır. Bazı olgularda tümör histopatolojik olarak sinir dokusu özellikleri gösterir ve primitif nöroektodermal tümör (PNET) olarak da isimlendirilir. Olguların yüzde doksanında t(11; 22)(q24; q12) anomalisi, ve %5-10 sıklıkla da t(21; 22)(q2; q12) anomalisine rastlanır. Ayırıcı tanıda osteomyelit, lenfoma, mezenşimal kondrosarkom, küçük hücreli osteosarkom, metastatik nöroblastoma, akciğerin küçük hücreli karsinomu, embriyonel rabdomyosarkom ve özinofilik granülom göz önünde bulundurulmalıdır. Birinci sıklıkta akciğere metastaz yapar. Sarkomlar için tanımlanan (I-II-III A, B) sınıflama dışında Ewing sarkomuna özgü sınıflaması da vardır. Bu sınıflamaya göre; EW-I soliter kemik içi, EW-II soliter ve kemik dışı uzanımlı, EW-III çok kemik tutuluşlu ve EW-IV uzak metastazlı olarak sınıflanabilir. Metastazların saptanmasında BT, PET-BT, kemik sintigrafisi ve MR'den yararlanır. Ewing sarkomu radyoterapi ve kemoterapiye duyarlıdır. Radyoterapi ve kemoterapiye cerrahinin eklenmesi, lokal kontrolü ve prognozu olumlu yönde etkiler. Kemoterapi olarak VACA (vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid ve adriamisin), VAIA (vinkristin, aktinomisin-D, ifosfamid, adriamisin) veya EVAIA (VAIA+etoposid) sık kullanılan kemoterapi protokolleridir. Birincil tercih edilen tedavi yöntemi kemoterapi ve cerrahidir. Son on yılda yapılan çalışmalar sağkalım oranının %80'lere ulaştığını göstermektedir.

Anahtar sözcükler: sarkom, Ewing; nöroektodermal tümörler, primitif; PNET

Ewing's sarcoma –a member of round cell tumors– is a primary malignant bone tumor that usually localises in the diaphysis of long bones and can be seen mostly between 5 and 25 years of age. Ewing's Sarcoma is the second most frequent malignant bone tumor and can also occur in the soft tissue. In some cases tumor shows the characteristics of neural origin and is also named as primitive neuroectodermal tumor (PNET). Both tumors are accepted as similar tumors. In 90% of the cases t(11; 22)(q24; q12), and in 5-10% of the cases t(21; 22)(q2; q12) abnormalities are detected. Osteomyelitis, lymphoma, mesenchymal chondrosarcoma, small cell osteosarcoma, metastatic neuroblastoma, small cell carcinoma of the lung, embryological rhabdomyosarcoma and eosinophilic granuloma should be taken into consideration for differential diagnosis. Ewing's sarcoma tends to metastasize primarily to lung. Besides the general sarcoma staging system I-II-III A, B), a unique staging system is also used for Ewing's sarcoma. In this system in EW-I the sarcoma is localised to bone, in EW-II the tumor extends to soft tissue, in EW-III there is multiple bone involvement and in EW-IV there are distant organ metastasis. CT, PET-CT, bone scan and MR are utilized for the detection of the metastasis. Ewing's sarcoma is usually sensitive to chemotherapy and radiotherapy. Besides these, surgical treatment has shown to have positive effect to the local control of the tumor and prognosis. VACA (vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide and adriamycin), VAIA (vincristine, actinomycin-D, ifosfamide, adriamycin) or EVAIA (VAIA+etoposide) are the most common chemotherapy protocols. Chemotherapy with surgery is the primarily accepted treatment system for Ewing's Sarcoma. Up to date investigations revealed that the survival rate of Ewing's sarcoma may rise up to 80%.

Key words: sarcoma, Ewing's; neuroectodermal tumors, primitive; PNET

Ewing sarkomu osteosarkomdan sonra en sık görülen kötü huylu kemik tümörü olup küçük yuvarlak hücrelerden oluşan kötü diferansiye yüksek dereceli bir tümördür.^[1-3] Bazı olgularda tümör histopatolojik olarak sinir dokusu özellikleri gösterir ve primitif nöroektodermal tümör (PNET) olarak da isimlendirilir. PNET ve Ewing sarkomu aynı gruptan bir tümör olarak kabul edilir. Histogenetik olarak sınıflandırıldığında yuvarlak hücreli tümör gurubunda yer alır.^[1] Bu grubun diğer üyeleri; miyelom, lenfoma, mezenşimal kondosarkom, metastatik nöroblastom ve özinofik granülozdur.

Ewing sarkomunun primitif nöroektodermal hücrelerden veya mezenşimal kök hücrelerden köken aldığı düşünülmektedir.^[4]

Osteosarkoma göre üç kez daha az görülür ve siyah ırkta enderdir. Olguların büyük çoğunluğu 5-25 yaş arasındadır ve en sık görüldüğü aralık 10-20 yaşdır. Bir yaşından küçük olgu bildirilmemiştir.^[1-3] Bir ile altı yaş arası görülme sıklığı bir yılda milyonda 10; 10-18 yaş arasında ise bir yılda milyonda 30 civarındadır.^[3]

Tüm kemiklerde görülebilirse de en sık görülme yerleri femur, tibia, humerustur. Uzun kemiklerde sıklıkla diyafizi veya metafizodiyafizi tutar. Gövde tutuluşu en sık pelviste (özellikle ilium) olup kafatası tutuluşu enderdir.^[2]

Olguların dörte birinde başlangıç aşamasında metastaz görülür.^[3]

KLİNİK BULGULAR

En sık belirti ağrı ve/veya şişliktir. Patolojik kırık ender değildir. Bazı olgularda halsizlik, ateş, lökositoz ve sedimentasyon yüksekliği görülebilir. Ewing sarkomunun radyolojik bulguları da bazen osteomyelite benzediğinden, ayırıcı tanı zor olabilir. Laktik dehidrogenaz (LDH) sıklıkla yüksektir.

RADYOLOJİK BULGULAR

En eski yöntem olmasına rağmen direkt grafi çok önemlidir. Düz grafilere sıklıkla güve yeniği şeklinde radyolüsen görünüm vardır. Tümör, sıklıkla korteksi geçerek yumuşak dokuya çıkar ve yumuşak doku komponenti bazen çok büyük olabilir. Yumuşak doku uzanımında kalsifikasyon bulunmaz ve ayırıcı tanıda bu kriter önemlidir. Periost reaksiyonu sıktır ve genellikle soğan zarı şeklindedir (Şekil 1). Ender olarak fırça veya Codman üçgeni şeklinde görülebilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT), yumuşak doku uzanımında kalsifikasyon olup olmadığını göstermede ve akciğer metastazlarının saptanmasında önemlidir.



Şekil 1. Ewing Sarkomlu olguda diyafizer yerleşim ve soğan zarı periost reaksiyonu.

Kemik iliği uzanımını, tümörün boyutlarını, komşuluk ilişkilerini ve skip metastazlarını göstermede manyetik rezonans (MR) görüntüleme en üstün yöntemdir.

Kemik sintigrafisi, diğer kemiklerin tutulup tutulmadığını göstermede önemlidir.

Ulaner ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, Ewing sarkomlu olgularda litik lezyonlarda PET-BT'nin sklerotik metastazlarda ise kemik sintigrafisinin daha üstün olduğu sonucuna varmışlardır.^[5] Treglia ve arkadaşlarının yaptığı 342 olguyu içeren meta-analizde, FDG-PET ve PET-BT'nin sensitivitesinin %96 ve spesifitesinin %92 olduğu sonucuna varılmıştır.^[6]

Tüm vücut MR, metastazların saptanmasında daha duyarlıdır.^[7]

PATOLOJİ

Tümör dış görünüm olarak yumuşaktır ve beyin dokusuna benzer. Hiperemik ve hemorojik olabilir. Nekroz alanları sık görülür. Histopatolojik olarak tümör, matriks yapmayan yuvarlak hücrelerden oluşur (mavi tümör). Ewing tümör hücreleri üniform bir yapıya sahiptir. Sitoplazmaları azdır, soluktur, granüllü veya vakuollü olabilir. Hücre çekirdekleri lenfosit çekirdeklerinin yaklaşık iki katı büyüklüktedir. Mitoz sayısı değişiktir ve bazen çok azdır. Olguların büyük bölümünde glikojen içeriğini gösteren P.A.S. boyası pozitifdir. S-100, nöron spesifik enolaz, leu-7 ve diğer immün boyalar pozitif ve elektron mikroskopunda dendritik çıkıntı, nörotüp ve nörosekretuar granüller varsa, primitif nöroektodermal tümör tanısı alır.^[3]

Ayrırcı tanıda osteomyelit, lenfoma, mezenşimal kondrosarkom, küçük hücreli osteosarkom, metastatik nöroblastoma, akciğerin küçük hücreli karsinomu, embriyonel rabdomyosarkom ve özinofilik granülom göz önünde bulundurulmalıdır.^[1,2]

GENETİK

Hastaların %90-95'inde t(11; 22)(q24; q12) anomalisi görülür ve bunun tanı koyulmasına yardımcı bir özellik olduğu söylenebilir. Yüzde 5-10 sıklıkla da t(21; 22)(q2; q12) anomalisine rastlanır.^[8-10]

EVRELEME

Agresif seyirlidir fakat ender olarak uzun öykü alınabilir. Akciğer, kemik iliği, kemik, lenf ve organ metastazları görülebilir. Kemik iliği metastazı olasılığı nedeniyle evrelemede kemik iliği biyopsisi de kullanılır. Olguların dörtte birinde, başlangıç aşamasında metastaz görülür.^[3] Multisentrik olduğu görüşü de vardır. Sarkomlar için tanımlanan (I-II-III A, B) sınıflama dışında, Ewing sarkomuna özgü sınıflaması da vardır. Bu sınıflamaya göre; EW-I soliter kemik içi, EW-II soliter ve kemik dışı uzanımlı, EW-III çok kemik tutuluşlu ve EW-IV uzak metastazlı olarak tanımlanır.

TEDAVİ VE PROGNOZ

Ewing sarkomu radyoterapiye duyarlıdır. Radyoterapi, Ewing sarkomu tedavisinde kemoterapötik ilaçların bulunmadığı dönemde tek silah olarak kullanılan bir yöntemdir. Tek başına radyoterapi uygulandığında, uzun dönemde tümörün tekrar etme olasılığı %20 civarında bildirilmiştir.^[2] Radyoterapiye cerrahi ilave edilmesi prognozu olumlu yönde etkiler.^[1-3] Günümüzde radyoterapi, inoperatif olgularda ve büyük tümörlerde ameliyat öncesi kemoterapinin uzun

koruyucu cerrahi uygulamasını mümkün kılmak için uygulanabilir.

Ewing sarkomu kemoterapiye de duyarlıdır. Ewing sarkomu tedavisinde kemoterapi lokal tedavi öncesi ve sonrası verilir. Kemoterapi olarak VACA (vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid ve adriamisin), VAIA (vinkristin, aktinomisin-D, ifosfamid, adriamisin) veya EVAIA (VAIA+etoposid) sık kullanılan kemoterapi protokolleridir. Ameliyat öncesi kemoterapi sırasında iyi yanıt elde edilen olgularda (ki sıklıkla iyi yanıt elde edilir); tümör hücrelerinin yaygın olarak nekroze olduğu, tümörün küçüldüğü ve kemik içine gerilediği görülür. Çoklu kemik tutuluşu veya metastaz varlığında, gereken durumlarda, miyeloablatif rejimler ve kemik iliği nakli gibi ileri teknikler uygulanabilir (Şekil 2. a-j).^[3]

Ewing sarkomu tedavisine cerrahi eklendiğinde sonuç daha başarılı olur. Cerrahide en az geniş sınır amaçlanmalıdır. Tümör büyüklüğü, ameliyat öncesi kemoterapiye bağlı nekroz oranı, sedimentasyon, gövde tutuluşu ve laktat dehidrogenaz (LDH) oranlarının prognostik önemini gösteren çalışmalar vardır.

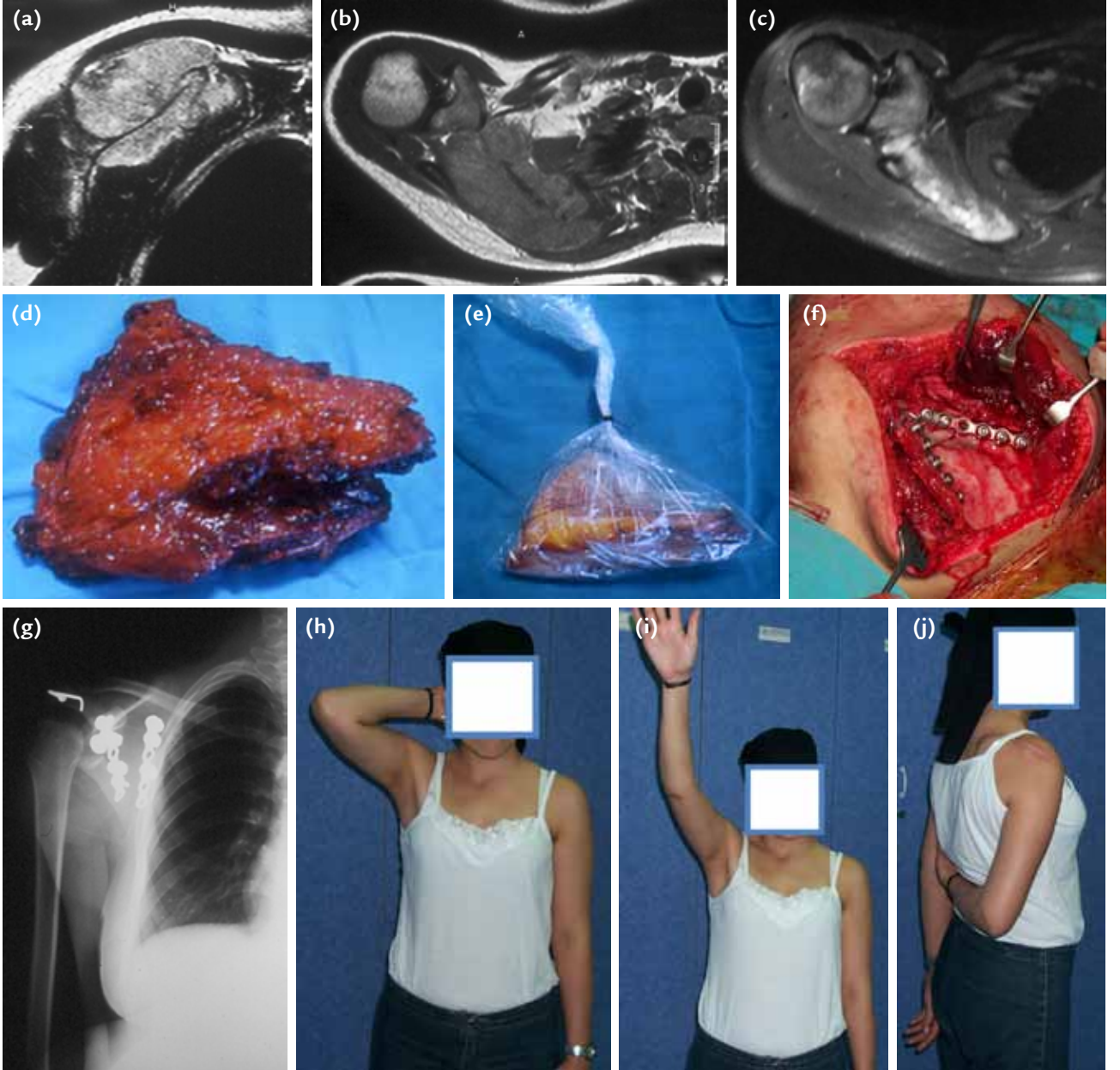
Ewing sarkomu küçük yaşlarda görüldüğünden, cerrahi sonrası uzun dönemde ciddi uzuv kısalığı oluşabilir. Cerrahi sınırın tümöre yakın olduğu durumlarda, ameliyat sonrası dönemde radyoterapi eklenebilir.

İtalyan ve İskandinav Sarkom Gruplarının ortaklaşa yaptığı çalışmada, tanı aşamasında metastazı olan Ewing sarkomlu olgularda yaşama oranı %52 bulunmuştur.^[11] Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada C-reaktif protein (CRP) yüksekliğinin olumsuz prognostik etmen olduğu bildirilmiştir.^[12] Grimer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kemik Ewing sarkomu ile yumuşak doku Ewing sarkomu arasında sağkalım oranı açısından fark olmadığı bildirilmiştir.^[13]

Ewing sarkomlu olgularda, uzun dönem sonrasında da rekürrense rastlanabilir. Wasilewski-Masker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, on yıldan fazla yaşayan Ewing sarkomlu olgularda rekürrens oranının %3'ten fazla olduğu bildirilmiştir.^[14]

Ewing sarkomunda sağkalım oranı kemoterapi öncesi dönemde %10 iken, günümüzde uzun dönem sağkalım oranı nonmetastatik olgularda %70, metastatik olgularda %30 dolaylarında bildirilmektedir.^[1,2] Son on yılda Ewing sarkomunda sağkalım oranının %85'e çıktığı bildirilmiştir.^[3]

Schimann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, osteosarkom ve Ewing sarkomu nedeniyle tedavi gören hastalarda ikincil malign tümör görülme olasılığının yıllık yüzbinde 148,5 olduğu bildirilmiştir.^[15]



Şekil 2. a-j. Skapulada Ewing sakomu tedavi öncesi MR (a, b); tedavi sonrası tümörde küçülme (c); geniş eksizyon (d); ekstrakorporal irradasyon için hazırlık (e); 50 Gy ekstrakorporal radyoterapi sonrası yerine konulması ve fiksasyonu (f); ameliyat sonrası radyografisi (g); ameliyat sonrası fonksiyonlar (h-j).

Kaynaklar

1. Campanacci M. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor. In: Bone and Soft Tissue Tumors, 2nd ed. Campanacci M, editor. Wien, New York: Piccin Nuova Libreria Padova – Springer Verlag; 1999. p.653–83.
2. Campanacci M, Bertoni F, Bacchini P, Enneking WF, Notini S. Ewing's Sarcoma. In: Campanacci M, Bertoni F, Bacchini P, editors. Bone and Soft Tissue Tumors. Vienna: Springer-Verlag; 1990. p.509–38.
3. De Ioris MA, Prete A, Cozza R, Podda M, Manzitti C, Pession A, Schiavello E, Contoli B, Balter R, Fagioli F, Bisogno G, Amoroso L, Locatelli F, Luksch R. Ewing sarcoma of the bone in children under 6 years of age. PLoS One 2013;8(1): e53223. [CrossRef](#)
4. Lin PP, Wang Y, Lozano G. Mesenchymal Stem Cells and the Origin of Ewing's Sarcoma. Sarcoma 2011;2011. pii:276463. [CrossRef](#)
5. Ulaner GA, Magnan H, Healey JH, Weber WA, Meyers PA. Is methylene diphosphonate bone scan necessary for initial staging of Ewing sarcoma if 18F-FDG PET/CT is performed? AJR Am J Roentgenol 2014;202(4):859–67. [CrossRef](#)
6. Treglia G, Salsano M, Stefanelli A, Mattoli MV, Giordano A, Bonomo L. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in patients with Ewing sarcoma family tumours: a systematic review and a meta-analysis. Skeletal Radiol 2012;41(3):249–56. [CrossRef](#)
7. Furth C, Amthauer H, Denecke T, Ruf J, Henze G, Gutberlet M. Impact of whole-body MRI and FDG-PET on staging and assessment of therapy response in a patient with Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2006;47(5):607–11.
8. Lessnick SL, Ladanyi M. Molecular pathogenesis of Ewing sarcoma: new therapeutic and transcriptional targets. Annu Rev Pathol 2012;7:145–59. [CrossRef](#)
9. Toomey EC, Schiffman JD, Lessnick SL. Recent advances in the molecular pathogenesis of Ewing's sarcoma. 2010;29(32):4504–16. [CrossRef](#)
10. Gamberi G, Cocchi S, Benini S, Magagnoli G, Morandi L, Kreshak J, Gambarotti M, Picci P, Zanella L, Alberghini M. Molecular diagnosis in Ewing family tumors: the Rizzoli experience--222 consecutive cases in four years. J Mol Diagn 2011;13(3):313–24. [CrossRef](#)
11. 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](#)
12. Nakamura T, Grimer RJ, Gaston CL, Watanuki M, Sudo A, Jeys L. The prognostic value of the serum level of C-reactive protein for the survival of patients with a primary sarcoma of bone. Bone Joint J 2013;95-B(3):411–8. [CrossRef](#)
13. Pradhan A, Grimer RJ, Spooner D, Peake D, Carter SR, Tillman RM, Abudu A, Jeys L. Oncological outcomes of patients with Ewing's sarcoma: is there a difference between skeletal and extra-skeletal Ewing's sarcoma? J Bone Joint Surg Br 2011;93(4):531–6. [CrossRef](#)
14. Wasilewski-Masker K, Liu Q, Yasui Y, Leisenring W, Meacham LR, Hammond S, Meadows AT, Robison LL, Mertens AC. Late recurrence in pediatric cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 2009;101(24):1709–20. [CrossRef](#)
15. Schiffman JD, Wright J. Ewing's Sarcoma and Second Malignancies. Sarcoma 2011;2011:736841. [CrossRef](#)