

# YALNIZCA KEMİK İLİĞİ METASTAZI İLE KARAKTERİZE EWİNG SARKOM OLGUSU. KALKANEUSTA EWİNG SARKOMA

*Turgay FEN\**, *Murat ARIKAN\*\**, *Özhan AKSU\*\*\**  
*Ataç KARAKAŞ\*\**, *Ahmet UÇANER\*\**

## ÖZET

Ewing sarkomu, sıklıkla çocukluk çağı ve adölesan dönemde ortaya çıkan ve kemiğin osteosarkomdan sonra ikinci sıklıkla görülen primer kemik tümörüdür. Bu çalışmada 25 yaşında trombositopeni nedeni ile yatırılan ve sol kalkaneusta Ewing sarkomuna bağlı fokal tutulumu saptanan ve sonrasında yaygın kemik iliği tutulumu sonucu kaybedilen bir bayan hasta incelenmiştir. Olguda kemik iliği infiltrate olduğu halde akciğer tutulumu saptanmamıştır. Hasta yapılan destek tedavisine rağmen hospitalize edildikten dört gün sonra ani şuur kaybı ile kaybedildi. Olgu ilk başvurduğunda anemi ve trombositopeni saptanmış, hematolojik hastalık gibi karşımıza çıkmıştır fakat kalkaneustan yapılan biyopsi ewing sarkomu ile uyumlu bulunmuştur ve hematolojik olgu olmadığı görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** *Kalkaneus, Primer Kemik Tümörü, Ewing Sarkom, Kemik iliği tutulumu.*

## SUMMARY

EWING SARCOMA CHARACTERIZED WITH BONE MARROW METASTASES. EWING SARCOMA IN CALCANEUS

Ewing sarcoma is the second most common primary bone tumor of the bone after osteosarcoma mostly seen in childhood and adolescent period. In this study a 25 year old woman patient is discussed who is hospitalised with trombocytopenia and a focal lesion in her left calcaneus and she died as a result of generalized bone marrow infiltration. No pulmonary infiltration was noted in spite of generalized bone marrow infiltration. She was lost with sudden unconsciousness in the fourth day of hospitalization in spite of supplementary treatment.

In the first visit anemia and trombocytopenia was noted and the biopsy taken from the calcaneus was compatible with ewing sarcoma not a hematologic malignancy.

**Key Words:** *Calcaneus, Primary bone tumour, Ewing's Sarcoma, Bone marrow involvement.*

## GİRİŞ

Trombositopeni nedeni ile yatırılan, yapılan tetkikleri sonucunda kemik iliği metastazı saptanan Ewing sarkom tanısı konulan bir bayan olgu sunulmuştur. Kemik esas olarak kartilaj, osteoid doku, fibröz doku ve kemik iliği elemanlarından oluşur. Her bir doku benign ve malign spindl hücre tümörlerini oluşturabilir<sup>1</sup>. İskelet sisteminden kaynaklanan malign tümörler nadirdir ve bütün yeni kanserlerin %0,2'sini oluştururlar. Bu tümörler başlıca çocukluk ve adölesan dönemde görülürler<sup>2</sup>. Osteosarkom ve Ewing sarkom kemik tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluştururlar. Yıllık insidans milyonda üç olgudur. Osteosarkom en sık görülen kemik sarkomlarından ve en sık olarak alt ekstremitelerin uzun kemiklerinde görülür. Genelde metafizyal bölgede kemiğin uçları yakınında ortaya çıkar. Yaklaşık %45'i femurda, %18'i tibiada, %11'i humerusta ve diğer kemiklerde görülür. Ewing sarkom osteosarkomdan sonra ikinci sıklıkta görülen kemik tümörüdür<sup>3</sup>. Diğer mezenşimal tümörler fibrosarkom kondrosarkom ve malign fibröz histiositomadır<sup>4,5</sup>. Tanı için radyolojik inceleme ile birlikte klinik hikaye ve patolojik inceleme gerekmektedir. kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi ile lokal tümör yayılımı, vasküler değişiklik ve lokalizasyon hakkında bilgi verirler. Kemik tümörleri beş radyografik parametreye göre değerlendirilir. Bunlar anatomik bölge, tümörün sınırları, kemik harabiyeti, matriksin kalsifikasyonu, periostal reaksiyondur.

\* Uzm. Dr., Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Uzmanı.

\*\* Uzm. Dr., Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Uzmanı

\*\*\* Öğr. Gör., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı.

Benign tümörlerin yuvarlak, düz, iyi belirlenmiş sınırı vardır. Kortikal harabiyet ve periostal reaksiyon yoktur. Malign lezyonların düzensiz, net tarif edilemeyen sınırları vardır. Kemik harabiyeti ve periostal reaksiyon vardır. Yumuşak dokuya yayılım sıklığıdır<sup>6,7</sup>. Kemik tümörleri hemen hemen sadece kan yoluyla yayılırlar. Çünkü kemiklerde lenfatik sistem yoktur. Nadiren bölgesel lenf nodlarına lenfatik yayılım rapor edilmiştir ve kötü prognozu gösterdiği bildirilmiştir. Hematojen yayılım sırasında öncelikle akciğer tutulumu görülür<sup>8,9</sup>.

### OLGU

25 yaşında bayan hasta üç ay önce başlayan ve giderek artan halsizlik, solukluk şikayeti ile başvurdu. Ayrıca hasta yine üç aydır devam eden sol ayak ağrısı tarifledi. Ağrı hareketle, yürürken ve istirahat halinde olmaktadır.

Fizik Muayene: TA: 120/65 mm/Hg, Nabız: 86/dk, halsiz, soluk görünümde idi. Konjunktivaları hafif soluktu.

Kardiyovasküler sistem dinlemekle normaldi. Gastrointestinal sistemde palpasyonla kitle saptanmadı, ağrı, defans yoktu. Karaciğer, dalak palpe edilmedi. Solunum sistemi dinlemekle normaldi.

Ekstremiteler muayenesinde sol ayak topuk kısmında palpasyonla ağrı ve sağ topuğa göre hafif yumuşak doku şişliği saptandı.

Laboratuvar: Sedimantasyon: 71mm/saat, Hb: %12 gr, Hct: %35.4 cm<sup>3</sup>, lökosit: 6620/mm<sup>3</sup>, trombosit: 29.000/mm<sup>3</sup>, Periferik yaymada: Nötrofil %65, Lenfosit: %30, Monosit: %3, Eozinofil: %1, Bazofil: %1, eritrosit morfolojisi normokrom-normositer, trombositler yetersizdi. İki gün sonra tekrarlanan hemogram tetkikinde sedimantasyon: 98 mm/saat, lökosit: 6190/mm<sup>3</sup>, Hb: %12.1gr, Hct: %36.4 cm<sup>3</sup>, trombosit: 13.000/mm<sup>3</sup> bulundu.

Biyokimya tetkikinde patolojik olarak AST: 69 IU/L (5-45), ALT: 97 IU/L (5-45), LDH: 5555 IU/L (230-460), Fosfor: 45 mgr/dl (2.8-4.1), Alkalen fosfat: 166 IU/L (42-141), Trigliserid: 182 mgr/dl (35-160) bulundu. HDL-kolesterol: 13mgr/dl (30-80), Globulin: 2.8 gr/dl (3.0-3.3), VLDL: 36 mgr/dl (8-32), Hepatit B antijeni: Negatif, Hepatit C antikor: Negatif, HIV-1 / HIV-2 antikor: Negatif olarak bulundu.

Çekilen toraks ve tüm batın bilgisayarlı tomografi tetkikleri normal olarak değerlendirildi. Üç farklı

bölgesel ve tüm vücut kemik sintigrafisinde sol ayak kalkaneus bölgesinde perfüzyon artışı, hiperemi ve heterojen aktivite artışı görüldü.

Akciğer grafisi normaldi. Tüm vücut direkt kemik grafileri çekildi. Sadece sol ayak kalkaneus grafisinde kitle ve litik lezyon tespit edildi (Resim 1). Her iki meme ultrasonografisi ve mamografisi normal olarak değerlendirildi.

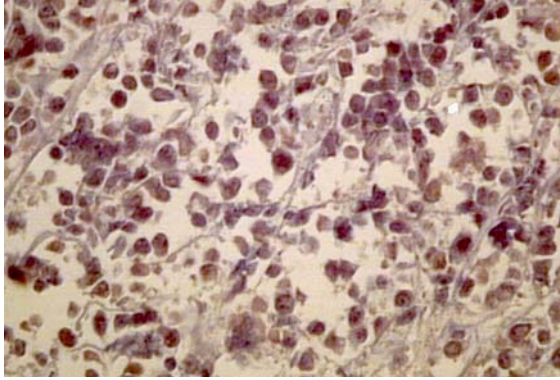


**Resim 1.** Sol ayak direkt grafide kalkaneusda tümöre ait litik lezyon görülmektedir.

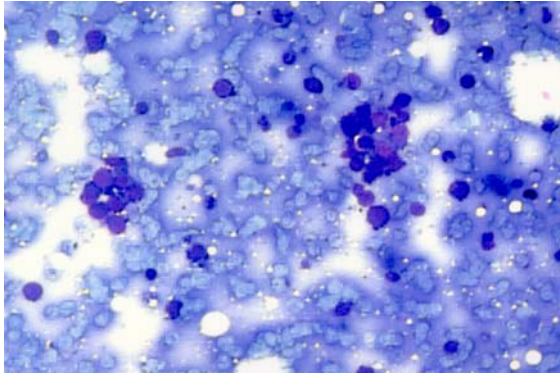
Hastaya kemik iliği aspirasyonu ve biopsisi yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu dry tap geldi. İğne ucundaki kandan yaymalar yapıldı. Kemik iliği kanı yaymalarında ve biyopsi imprintlerinde normal kemik iliği hücrelerinin ileri derecede azaldığı, hemen hemen kaybolduğu, sadece tekli ve kümeler halinde dar, hafif eozinofilik sitoplazmalı, gevşek kromatinli, bir-iki nükleollu yuvarlak hücreler görüldü. Kemik iliği retikülününde artış izlendi.

Kemik iliği doku kesitlerinde normal hematopoetik seri hücrelerinin bulunmadığı, sadece yer yer yuvarlak malign tümör hücrelerinin olduğu görülmüştür.

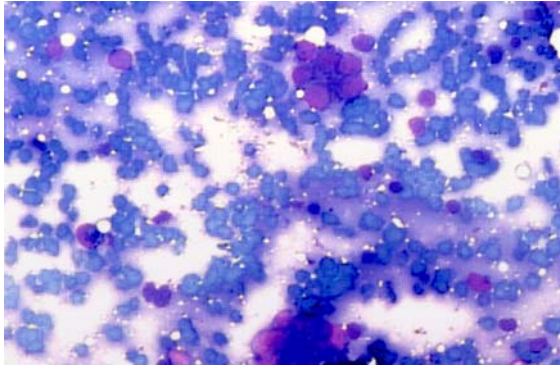
Sol kalkaneus kemik biyopsisi ve kemik iliği aspirasyonu yapıldı. İncelenen imprint ve aspirasyon preparatlarında tümör hücre infiltrasyonu görüldü (Resim 2) ve (Resim 3). Kemik spikülleri arasında solid adalar şeklinde infiltratif gelişim gösteren tümöral doku izlendi. Tümöral doku iri hiperkromatik çekirdekli, dar sitoplazmalı atipik yuvarlak hücrelerden oluşmakta idi. Bu hücrelerin kemik iliği biyopsi preparatlarında görülen atipik hücrelerle benzer morfoloji gösterdiği dikkati çekti. Kemik iliği biyopsisi ve kalkaneus biyopsi preparatlarında yapılan immünohistokimyasal çalışmada tümör



**Resim 2.** Sol kalkaneus biyopsi preparatında tümör hücre infiltrasyonu görülmektedir.



**Resim 3**



**Resim 4**

**Resim 3 ve Resim 4.** Biyopsi preparatlarında tümör hücrelerinin CD99 ile pozitif boyandığı görülmektedir.

hücreleri pankeratin, S100, HMB 45 ile boyanma göstermedi. Biyopsi preparatında hücrelerin CD 99 ile güçlü pozitif boyandığı görüldü (Resim 4). Ewing sarkomu tanısı alan hasta akciğerde metastaz saptanmamasına rağmen hastaneye yatırılışının dördüncü gününde organ metastazı olmadan yaygın kemik iliği infiltrasyonu nedeniyle kaybedildi.

## TARTIŞMA

Kemik tümörlerinin kan yolu ile yayılımında sıklıkla ilk olarak akciğer tutulumu görülmektedir. Sunulan olguda akciğer tutulumu tespit edilmemiştir. Hastaya trombositopeni nedeni ile tetkik yapılırken kemik iliğinde tümör infiltrasyonu tespit edilmiştir. Aynı infiltrasyon sol kalkaneus biyopsisi preparatlarında da görülmüş kemik iliğindeki infiltrasyon sol kalkaneusdaki primer kemik tümörünün, kemik iliği metastazı olarak kabul edilmiştir. Kemik grafileri ve kemik sintigrafilerinde de başka kemik metastazı tespit edilmemiştir. Yapılan kemik iliği incelemesi ile hematolojik malign ve malign olmayan hastalıklar ekarte edilebilmiştir. Tümör hücrelerinin morfolojisi ve kümeler şeklinde infiltrasyon göstermesiyle lenfoma, akut ve kronik lösemiler, plazma hücre hastalıkları, immüнопатолоjik incelemelerle de kemik iliğine metastaz yapan epitelyal tümör, melanom, nörojenik tümörler ekarte edilmiştir. Nöroblastom çocukluk çağı tümörlerinden olduğu için düşünülmemiştir. Osteosarkom, mezankimal kondrosarkom, fibrosarkom, malign fibröz histiositomalar CD 99 negatif oldukları için ekarte edilmiştir. Embriyonel rabdomiyosarkom CD99 ile pozitif boyanabilir, fakat gerek kemik iliği tutulumu görülmemesi gerekse hücre morfolojisi nedeniyle düşünülmemiştir.

Bir araştırmada tedavi edilmemiş 59 ve relaps olmuş 5 Ewing sarkom tanısı almış hasta kemik iliği tutulumu yönünden incelenmiştir. Tedavi edilmemiş hastaların 13'ünde kemik iliğinin yaygın şekilde tutulduğu görülmüştür. Sadece bir hastada dokularda tutulum olmaksızın sadece kemik iliğinde yaygın metastaz görülmüştür. Diğer organlarda metastaz olan hastaların %52'sinde kemik iliğinde tutulum görülmüştür. 13 hastanın dışındaki hastalarda kemik iliğinde yaygın değil lokal tutulum görülmüştür<sup>6</sup>. Diğer bir araştırmada 21 yeni tanı almış ve bir de rekürrens hastalığı olan toplam 22 Ewing sarkom tanısı almış olgunun kemik iliği rivers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile incelenmiştir. 16 hastada lokalize hastalık, 6'sında uzak metastaz saptanmıştır. 16 hastanın 5'inde kemik iliğinde Ewing sarkom hücreleri görülmüştür. 6 hastanın 3'ünde kemik iliğinde yaygın metastaz görülmüştür<sup>7</sup>. Ayrıca bu araştırmalara ek olarak Ewing sarkom tanısı almış iki hastada pansitopeniye neden olan kemik iliği infiltrasyonu rapor edilmiştir<sup>10</sup>.

Kemik sarkomları kemik harabiyetinin değişik karakterini gösterirler, fakat karışık olarak litik ve



osteoblastik kemik lezyonlarının oluşumunu birlikte gösterirler. Malign kemik sarkomları karakteristik olarak santrifüjal yayılırlar, periostu penetre ederler ve yumuşak dokuların içine yayılırlar<sup>3</sup>. Büyüme ve yayılmaları için üç mekanizma vardır. Bunlar, normal dokuya baskı, reaktif osteoklastlarla kemiğin rezorbsiyonu, normal dokunun direk harabiyetidir<sup>8</sup>. Uzak kemik bölgeleri, kemik iliği, lenf nodları nadiren tutulan bölgelerdir ve genellikle akciğer metastazlarının gelişmesinden sonra tutulum gösterirler. Kemik sarkomu olan bir çok olgu lokalize ağrılar nedeni ile tıbbi bakım gerektirmektedir. Ağrının karakteri patolojik gidişe, tümörün lokalizasyonuna, yayıldığı bölgeye, oluşmuş veya oluşabilecek patolojik kırığa bağlıdır. Ağrı genellikle lokalize, künt, devamlı derinden gelen, istirahatta ve geceleri olan, hareketle ve ilgili ekstremiteler ile ağırlık taşımayla artan bir ağrıdır.

Genellikle herhangi bir lokalize yumuşak doku şişliği, hassasiyet, palpabl sert, derin, fikse kitlelerdir. Tümörle oluşan lezyon etrafı inflamasyon ile yumuşak doku ödemi, sinovitis ve eklem effüzyonu, etkilenen ekstremitenin hareketini kısıtlayabilir. Genelde kemik sarkomlarında kan testleri spesifik değildir. Anemi ve lökositoz Ewing sarkomlu hastalarda görülebilir. Yükselmiş alkalin fosfataz ve laktik dehidrogenaz değerleri osteosarkom ve Ewing sarkomlu hastalarda görülmektedir. Sitogenetik analiz sarkom sınıflandırılması için faydalı olabilir. Bazı sarkomlar için kromozom anormallikleri sınıflandırmada yardımcı olabilir. Örneğin Ewing sarkom ve pirimitif nöroektodermal tümörlerde (11;22).(q22;q12) ve miksoid liposarkomlarda (12;16).(q13-14; p 11) gibi.

Kemik sarkomları için cerrahi sınıflandırma sistemi tümör derecesi (I; Düşük dereceli, II; Yüksek dereceli), tümör yayılması (A= Sadece kemik içi tutulum, B= Kemik dışı tutulum) ve lokal tümörün yayılması dikkate alınmadan metastazların varlığı değerlendirilerek yapılır<sup>3</sup>.

Kemik tümörlerinin tedavisi tümörün cerrahi rezeksiyonu ve sistemik kemoterapinin verilmesidir. Ekstremitelerdeki primer tümörler için amputasyonlar uygulanmıştır. Fakat son zamanlarda kemoterapi ile birlikte ekstremiteleri koruyucu işlemler daha yaygın olarak uygulanmaya başlanmıştır<sup>11,12</sup>.

Sunduğumuz olguda laboratuvar tetkikinde trombositopeni ve hafif anemi tespit edilmiştir. Trombositopeninin kemik iliği infiltrasyonu nedeni ile olduğu kabul edilmiştir. Aneminin kemik iliği

infiltrasyonu ve kronik hastalık anemisi nedeniyle olduğu kabul edildi. Biyokimya değerlerinden LDH değerinin ileri derecede yüksek olduğu görülmüştür. Bunun da tümör yükünün ve turnoverinin yüksek olması nedeni ile olduğu kabul edilmiştir. Hastada ALT ve AST değerlerinde hafif yükselme görülmüştür. Bunun karaciğerin tümör hücreleri ile infiltrasyonuna, yine yüksek tümör hücre yıkım ve yapımına da bağlı olabileceği düşünülmüştür. Alkalin fosfataz değerindeki hafif yüksekliğin de karaciğer tutulumunu gösterdiği düşünülmüştür. Eğer kemik tutulumu olsaydı çok daha yüksek olması bekleneceği için kemik tutulumu düşünülmemiştir.

Kemik röntgen grafilerinde sadece sol kalkaneus grafisinde litik lezyon görülmüş, diğer kemik grafileri normal bulunmuştur. Akciğerde tutulum saptanmamıştır. Ewing sarkomu tanısı konulan hastanın yattığı süre içinde genel durumu giderek bozulmuştur. Bu nedenle kemoterapi veya cerrahi girişim düşünülmemiştir. Hastaya sadece destek tedavisi, trombosit süpsansiyonu verilmiştir. Hasta hospitalize edildikten dört gün sonra ani şuur kaybı ve solunum durması ile kaybedilmiştir. Bu olgu sunumu ile primer kemik tümörlerinde nadiren ilk olarak akciğer tutulumu olmadan kemik iliği infiltrasyonu görülebildiği, hematolojik malign veya malign olmayan hastalıklar gibi klinisyenin karşısına çıkabildiği, bu tür olgularda prognozun kötü olduğu vurgulanmak istenmiştir.

#### KAYNAKLAR

1. Garrison RC, Unni KK, McLeod RA, et al: Chondrosarcoma arising in osteochondroma. *Cancer* 1982; 49: 1890-97.
2. Silverberg E, Luberg J, *Cancer Statistics*, 1987; 37: 2-20.
3. Alan W. Yasko, Shreyaskumar R. Patel, Alan Pollack, Raphael E. Pollack. *Sarcomas of Soft Tissue and Bone. The American Cancer Society's Clinical Oncology*. 2001; 26: 611-31.
4. Spanier SS, Enneking WF, Enriquez P. Primary malignant fibrous histiocytoma of bone. *Cancer* 1975; 36: 2084-98.
5. Gitellis, S. Bertoni F, Chieti PP, Campanacci M. Chondrosarcoma of bone. *Journal Bone Joint surg*. 1981; 1248-56.
6. Oberlin O, Bayle C, Hartmann O, Terrier-Lacombe MJ. Incidence of bone marrow involvement in Ewing's sarkoma and value of extensive investigation of the bone marrow. *Med Pediatr Oncol* 1995 Jun; 24: 343-6.
7. Sumerauer D, Vicha A, Kucerova H, Kodet R, Houskova J, Bedrnicek J, Eckschlagler T. Detection of minimal bone marrow infiltration in patient with localized and metastatic Ewing sarcoma using RT-PCR. *Folia Biol (Praha)* 2001; 47: 206-10.
8. Giuliane AE, Feig S, Eilber F. Changing metastatic patterns of osteosarcoma. *Cancer* 1984; 54: 2160-64.

9. Jaffee N, Smith E, Abelson H, Frei E. Osteogenic Sarcoma Alterations in the pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1983; 1: 251-4.
10. Laus M. Ewing's sarcoma with diffuse involvement of the bone marrow (report of two cases) *Ital J Orthop Traumatol* 1978 Dec; 4: 359-67.
11. Martin M Malawer, Michael P link, Sarah S Donaldson. Sarcomas of Bone. Principles and Practice of oncology *CANCER*, 1993; 44: 1509-66.
12. Madewell JE, Ragsdale BD, Sweet DE. Radiographic and pathologic analysis of solitary bone lesions. *Radiol Clin North Am* 1981; 19: 715-814.