

PARIETAL KEMİK YERLEŞİMLİ EWING SARKOMU

Figen AKSOY (*), Hülya ÖZSAN (*), Sergülen DERVİŞOĞLU (*), Günay GİRİŞKEN (*)

ÖZET: Çocukluk çağında görülen primer kemik sarkomları çok seyrektr. Ewing Sarkomu, osteosarkom en sık görülenler arasındadır. Vakamız 13 yaşında kız çocuğunda parietal kemik yerleşimli, klinik ve radyolojik bulguları ile uyumlu bir Ewing Sarkomudur. İlk biopside tümör, yuvarlak dar stoplazmalı, ince kromatinli ve nukleollerli belirgin hücrelerden oluşmuş ve rozetvari yapılar oluşturmaktaydı. Ayrıca tümör hücreleri kuvvetli PAS ve vimentin pozitif boyanma özelliği göstermekteydi. Radyoterapiyi takiben 3 ay sonra nüks ederek beyin ve durayı infiltrate etmişti. Tümör yerleşim açısından ilginç olması ve aynı zamanda kemiğin primer yuvarlak hücreli tümörleri arasında ayırtıcı tanı kriterlerinin gözden geçirilmesine olanak sağlaması nedeniyle literatür bilgileri de gözden geçirilerek takdir edildi.

ANAHTAR KELİMELE: Ewing Sarkomu. (ES) - Kemiğin küçük yuvarlak hücreli habis tümörleri.

SUMMARY: Primary bone sarcomas are rare in childhood. Ewing's sarcoma, osteosarcoma being the most frequent ones. A 13-years-old girl with an asymptomatic mass in the parietal bone, represents the clinical and radiological findings of Ewing's sarcoma. Histopathologic examination of the biopsy material reveals broad sheets of cells having small round cytoplasm, fine chromatin and conspicuous nucleolus. The cells are arranged in Homer-Wright rosettes. They show positive reaction with PAS and vimentin. In the third month, following radiotherapy local recurrence is observed. At that time tumor is found infiltrating the dura mater and the cortex of the brain. Unusual localization of the tumor with its morphologic pattern gives us a chance of reviewing other small round cell malignant tumors of bone and their differential diagnosis.

KEY WORDS: Intracranial Ewing's Sarcoma - Small round cell sarcoma of bone.

GİRİŞ

Çocukluk çağında görülen primer kemik tümörleri diğer çocukluk çağı tümörlerine göre çok seyrektr. 15 yaşın altındaki çocuklarda rastlanan tümörlerin yaklaşık % 2'sini kemik tümörleri oluşturur. Bunlar içinde en sık görüleni Ewing sarkomudur. Ayrıca intrakranial yerleşimli primer kemik tümörleri de bu çağlarda çok nadir olarak bildirilmiştir (5,6).

OLGU

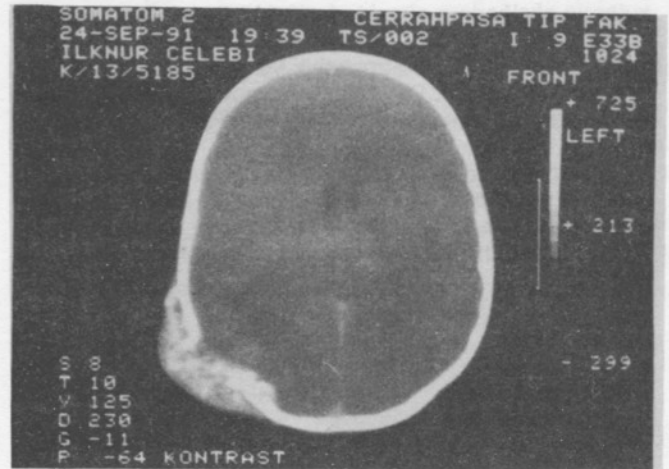
13 yaşındaki kız çocuğu, sağ parietal bölgede yumuşak doku kitlesinin hızla büyümesi nedeniyle Nisan 1991 tarihinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroşirürji Anabilim Dalı'na başvurmıştır.

Yapılan fizik ve nörolojik muayenesinde özellik saptanmamıştır. Ancak çekilen kraniyografide sağ parietal kemikte 15x12 cm'lik bir litik lezyon ve beyin tomografisinde ise (Resim 1) sağ parietal kemik yerleşimli, komşu beyin korteksine uzanım gösteren, aynı boyutlarda kitle saptanmıştır. Hastaya biopsi uygulanarak bölümümüzde değerlendirildi (7551/91).

Olgunun histopatolojik incelemesinde bağ dokusu ve kemik trabeküllerini infiltrate ederek kitle oluşturan tümoral yapı gözlemlendi. Tümör hücreleri, dar sitoplazmalı ve kromatin homogen dağılmış ince tanecikli yuvarlak, oval nukleusa sahipti.

Nukleol genellikle belirgin, arada mitoz göze çarpmaktaydı. Tümör hücreleri rozet yapıları da oluşturmaktaydı (Resim 2). Arada fibriller yapı gözlenmedi. Olgu yuvarlak hücreli bir habis tümör olabileceği ve nöroblastom metastazı olasılığı yönünden de incelenmesi gerektiği şeklinde rapor edildi.

Onkoloji kliniğinde hastaya uygulanan vücut sintigrafisi, toraks ve batin tomografisinde özellik saptanmadı. Kemik iliği aspirasyon bulguları normal sınırlar içinde bulundu. Klinik ve laboratuvar incelemeler sonucu parietal yerleşimli tümörün herhangi bir yerden metastaz olasılığından uzaklaş-



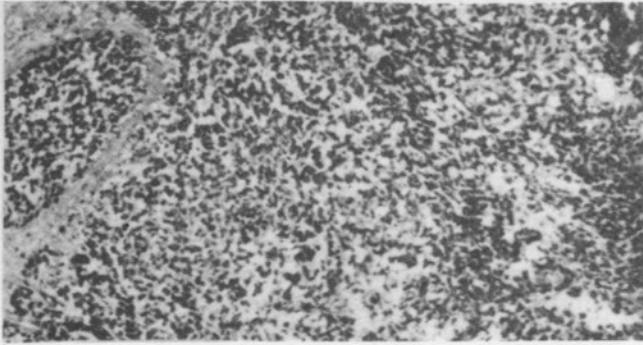
Resim 1: Beyin tomografisinde sağ parietal kemik yerleşimli, komşu beyin korteksine uzanım gösteren kitle.

larak olgu primer kemik tümörü olarak kabul edildi. Laboratuvarımızda preparatlara günlük boyalardan PAS ve retikulum boyası, immünohistokimyasal olarak ise Vimentin, Desmin, Keratin, LCA, S-100, GFAP ve NSE boyası uygulandı. Sadece Vimentin ve PAS kuvvetli pozitiflik verdi (Resim 3). Bu bulgularla olgu parietal kemik yerleşimli Ewing sarkomu olarak değerlendirildi. Bu tanı ile hastaya radyoterapi uygulandı.

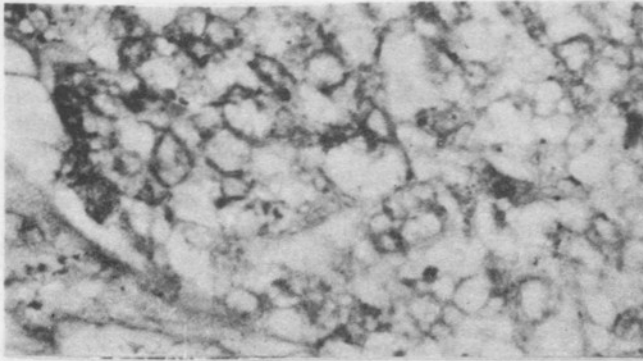
3 ay sonra parietal kitlenin tekrar büyümesi nedeniyle hasta Nöroşirürji kliniğine başvurusunda tekrarlanan tomografide ilki ile benzer özellikler görülerek sağ parietal kraniotomi + duroplasti ve parietal yerleşimli kitlenin total ekstirpasyonu uygulandı.

Yapılan histopatolojik incelemede (12458/91) tümör ilk biopsi ile benzer özellikler göstermekte (Resim 4) ve beyin dokusu ile durayı infiltrate etmekteydi (Resim 5). İmmünohistokimyasal özelliklerde yine sadece vimentin ve PAS (+) boyanma saptandı.

Ewing sarkomu tanısı olan olgumuzun intrakranial lokalizasyonu açısından özellik göstermesi ve kemiğin küçük hücreli primer tümörlerinin tanı kriterlerinin incelenmesi yönünden ilginç olacağı düşüncesiyle literatür gözden geçirilerek olgumuzun özellikleri tartışıldı.



Resim 2: Dar sitoplazmalı, yuvarlak ya da oval çekirdekli, ince tane-ciklik kromatin yapısı gösteren, bazılarının nükleolleri belirgin yer yer rozetvari yapılar oluşturan tümör hücreleri. Hematoksilen - Eozin x 80.



Resim 3: Tümör hücrelerinde PAS pozitifliği. PAS x 500.

TARTIŞMA

Çocukluk ve genç erişkin yaş grubunda sık görülen Ewing sarkomu hayatın ilk üç dekadını etkilemekte ve 5 ya-şın altında nadir görülmektedir (3,11). En fazla yerleşim gösterdiği kemikler femur, tibia, humerus gibi uzun kemikler (% 47) daha az pelvis (% 29) ve kaburgalardır (% 12) (2,10). Olgumuzdaki parietal kemik yerleşimi Ewing sarkomu için beklenen bir bölge değildir.

Kafa kemiği tutulumu için oldukça nadir ve % 4'ün altın-da bir oran bildirilmektedir. Kafa ve çene kemikleri birlikte ele alındığında bu oran % 9'a ulaşmaktadır (5). Radyolojik olarak özellikle kafa kemiği yerleşimli Ewing sarkomu kemikte meydana getirdiği ekspansiyon nedeniyle monostatik fibröz displaziye ya da meningiom "enplaque" da görülen kemik değişikliklerini taklit edebilir (5). Olgumuzda tümör kemikte sklerotik konturlu, periost reaksiyonu göstermeyen li-tik bölge oluşturmıştır.

Fitzer ve arkadaşları sağ petroz kemik yerleşimli, Ber-decia ve arkadaşları orbital tavan yerleşimli (3), Hustu ve arkadaşları frontoparietal yerleşimli Ewing sarkomu (3,5) ol-guları bildirilerlerdir. Ewing sarkomu seyri sırasında akciğer ve iskelet sistemi metastazına da sıkça rastlanılmaktadır. Akciğer metastazı % 59, iskelet sistemi metastazı % 34 oranındadır (3).

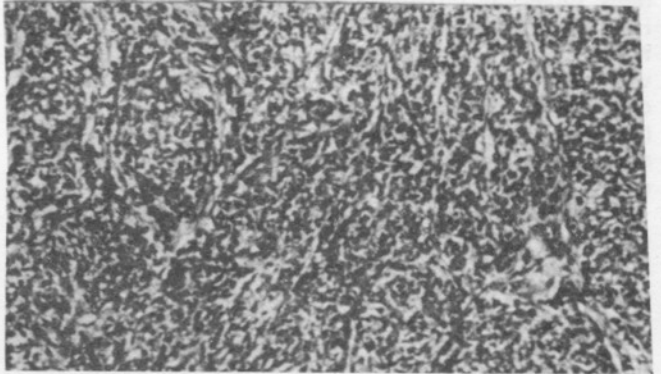
Santral sinir sistemi tutulumu ise nadir olarak bildirilmek-le birlikte % 10-15, hatta % 33 gibi yüksek insidenslere ulaşmaktadır (3,6,9). Kafa kemiklerine yerleşim gösterenler ekstradural tümör basısı veya direkt invazyon yaparak nö-rolojik semptomların gelişmesine neden olabilirler. Olgu-muzda da tümör parietal kemikten direkt invazyon ile dura

ve beyin parankimini infiltre etmiş ve ancak nörolojik semp-tomlar oluşturmamıştır.

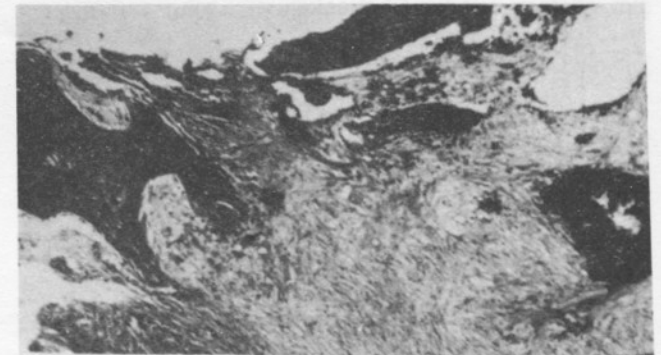
Mikroskopik olarak Ewing sarkomunun (ES) tanısı kemi-ğin ve yumuşak dokunun diğer az diferansiye yuvarlak hü-c-reli tümörlerine benzerliği nedeniyle güçlük yaratabilir. Ge-nel anlamda Ewing sarkomu (ES) intersellüler stromadan fak-ir, yuvarlak hücre kümeleri şeklindedir. Bu kümeler fibröz doku ile birbirinden ayrılmaktadır.

Hücre çekirdeği lenfosit çekirdeğinin iki katı büyüklü-ğünde, çekirdek sınırı belirgindir. Çekirdek kromatin yapısı dağınık ya da kümelenme göstermektedir, nükleol belirgin değildir. Hücre sitoplazması dar, sitoplazma sınırı genellikle belirgindir (1,4). Bazen hücreler kan damarları etrafında top-lanarak tümöre peritelyomatöz görünüm kazandırmaktadır. Bazen hücreler rozetvari yapılar oluşturmakta, tümör nö-roblastomayı hatırlatan görünümde olabilmektedir.

Granüler nekrotik kalıntı odakları etrafında kümelenen hücrelerin bu pseudorozet yapılarını meydana getirdiği düş-ünülmektedir (1). Ewing sarkomunu belirleyen önemli özel-liklerden biri de PAS pozitif intrasitoplazmik glikojen granül-lerinin varlığıdır (1,4,7). Ewing sarkomunda kan damarları çevresinde ve tümör lobüllerini birbirinden ayıran fibröz sep-tumlarda retikülin liflerine rastlamak mümkündür. Bu tipik görüntüsünün yanısıra histolojik görüntüye eklenen bazı değişik özellikler atipik Ewing sarkomu adı verilen farklı bir grubun oluşmasına neden olmuştur. Bu özellikler şunlardır: 1- Işık mikroskobu düzeyinde PAS pozitif granüllerin yoklu-ğu. 2-Ekstrasellüler matriks artışı ile birlikte oluşan lobüler alveoler pattern. 3- Tümöral vasküler yapılar. 4- Mitozda ar-tış (bir büyük büyütme sahasında 2'nin üzerinde mitoz). 5- Özellikle tümör kenarında fusiform karakterde hücrelerin varlığı (4,7).



Resim 4: İlk biopsi (yumuşak doku) ile benzer özellikte tümör dokusu. Hematoksilen - Eozin x 80.



Resim 5: Kemikte görülen tümör dokusu. Hematoksilen - Eozin x 32.

Ewing sarkomunun molekül düzeyde hücresel özellikleri ve doku karakteri tam olarak bilinmemektedir. Primitif bir tümör olarak kabul edilen Ewing sarkomunda hücrelerin büyük bir bölümünün vimentin pozitif boyanma göstermesi uzun yıllar primitif mezenkimal hücre kaynaklı olduğunu desteklemiştir (4,11). Elektron mikroskopi düzeyinde birbirleriyle yakın ilişkide bulunan primitif hücre karakterini yansıtan özellikler izlenmiş, gerçek bazal lamina saptanmamıştır. Ultrastrüktürel olarak da glikojen granülleri belirlenmiştir (11).

Son yıllarda ekstraskeletal ya da yumuşak dokunun Ewing sarkomu adını alan ve nöronal yönde diferansiasyonu ultrastrüktüel, immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilen yeni bir grubun ortaya çıkması histogenez ve terminoloji konusunda kavram karmaşasına neden olmuştur. Ekstraskeletal Ewing sarkomu ya da Askin tümörü adı verilen bu grup daha çok torakopulmoner lokalizasyon göstermektedir (2,8).

Bu grupta nöral "marker"ların gösterilmesi periferik malign nöroektodermal tümör kavramının genişlemesine olanak vermiştir. Histolojik olarak lobuler yapı gösteren bu tümörlerde fokal Homer-Wright rozetlerinin varlığına rastlanmaktadır. Klinik ve radyolojik özellikleri Ewing sarkomuna benzeyen bu grupta immünohistokimyasal olarak "nöron spesifik enolaz" gösterilmiştir.

Ultrastrüktürel olarak tümör rozetlerle, hücre sitoplazmasında mikrotubullere ve nörosekretuar granüllere rastlanmaktadır (8). Diğer nöral "marker"lardan olan S-100 proteinini, glial fibriller asidik protein, nörofilament, chromogranin varlığı da gösterilmiştir (7,10).

Ewing sarkomunun "ekstraskeletal" formu ile malign periferik nöroektodermal tümörlerde de oldukça çarpıcı sitogenetik, molekül düzeyde benzerlikler göze çarpmaktadır. Her üç grupta da (11;12) (9 24 ; 9 12) şeklinde kromozomal resiprokal tranlokasyon bulunmuştur (8,10). Ayrıca c-myc ve N-myc proto-onkogenlerinin ekspresyonu her üç grupta da gösterilmiştir. Benzer morfolojik, ultrastrüktüel, immünohistokimyasal, sitogenetik özellikler ve proto-onkogen ekspresyonu her 3 grupta da ortak kaynağı desteklemektedir (8,10).

Bu yeni gelişmeler yeni tartışmaları da beraberinde getirmektedir. Histogenez yönünden önemli ortak özellikleri olan bu tümörler aynı grup içinde mi değerlendirilmeli, yoksa ayrılmalı mıdır? Yapılan çalışmalarda ortalama yaş ve cinsiyet yönünden büyük bir farklılık gözlenmemiştir. Ewing sarkomunda ortalama yaş 12.4, ekstraskeletal Ewing sarkomunda 10.3, PNET grubunda 13.7 yıl olarak bulunmuştur. Her 3 grupta da katekolamin sekresyonu izlenmemiştir (10). Ewing sarkomu daha çok alt ekstremité kemiklerine yerleşim göstermektedir. Ekstraskeletal Ewing sarkomu ve

PNET grubunda ise torakopulmoner bölgede sinirlere yakın bir yerleşim söz konusudur (2,8,11). Schmidt ve Herran bunların histogenetik olarak benzer grup oluşturduğu gerçeğini kabul etmekte ancak Ewing sarkomu ve PNET ayrımının gerekli olduğunu belirtmekte, iki grubun prognozunu farklı olduğunu vurgulamaktadır (10). Nöral "marker"lardan en az ikisinin gösterilmesinin ve Homer-Wright rozetlerinin varlığının malign PNET tanısı için gerekli olduğuna inanan araştırmacılar MPNET için sağ kalımı % 37.5, Ewing sarkomu için % 54.4 olarak bildirmişlerdir (10).

Öte yandan Ewing sarkomunun kemiğin ve yumuşak dokunun diğer yuvarlak hücreli tümörlerinden ayırıcı tanısı güçlükler yaratabilir. Şüphesiz klinik, radyolojik bulgular tanıda yardımcıdır. Ancak bazen ultrastrüktüel ve immünohistokimyasal çalışmalar gerekmektedir (7,8). Küçük hücreli osteosarkomda radyolojik ve sarkomatöz görüntü ile birlikte primitif osteoid matris varlığı ile karakterize morfolojik bulgular ayırıcı tanıda yardımcıdır. Lenfomada immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilen LCA pozitifliği önemli tanısal kriterlerdendir (4,7,8).

Olgumuzda daha çok tipik Ewing sarkomu morfolojik özellikleri yanında vimentin ve PAS (+) boyanma bizi kemiğin diğer yuvarlak hücreli tümörlerinden uzaklaştırmıştır. Uygulanan nöral markerların negatifliği olgumuzda bu yönde bir diferansiasyon olmadığını düşündürmektedir. Ancak ultrastrüktüel inceleme yapılamadığından hücrenin histogenez yönünden fikir yürütülemediğiştir.

KAYNAKLAR

1. Angervall U, Enzinger FM: Extraskelatal neoplasm resembling Ewing's sarcoma. *Cancer* 36: 240-251, 1975.
2. Bator SM, Bayer TW, Marks KE, Norris DG: Periosteal Ewing's sarcoma. *Cancer* 58: 1781-1784, 1986.
3. Bardecia AA, Schut U, Bruce DA: Localized primary intracranial Ewing's sarcoma of the orbital roof. *J Neurosurg* 50: 811-813, 1979.
4. Dervişoğlu S, Girişken G: Kemiğin primer küçük hücreli tümörlerinde ayırıcı tanı. *Türk Patoloji Dergisi* 8-1: 9-12, 1992.
5. Fitzner PM, Steffey WR: Brain and bone scans in primary Ewing's sarcoma of the petrous bone. *J Neurosurg* 44: 608-612, 1976.
6. Fernandez CH, Lindberg RD, Sutow WW, Samuels MU: Localized Ewing's sarcoma-treatment and results. *Cancer* 34: 143-148, 1974.
7. Hartman KR, Triche TJ, Miser JS: Prognostic value of histopathology in Ewing's sarcoma. *Cancer* 67: 163-171, 1991.
8. Jaffe R, Santamaria M, Yunis EJ, Tannery NH, Agostini RM, Medina J, Goodman M: The neuroectodermal tumor of bone. *Am. J. Surg Pathol* 8: 885-898, 1984.
9. Mehta Y, Hendrickson FR: CNS involvement in Ewing's sarcoma. *Cancer* 53: 859-862, 1974.
10. Schmidt D, Herrmann C, Jürgens H, Harms D: Malign peripheral neuroectodermal tumor and its necessary distinction from Ewing's sarcoma. *Cancer* 68: 2251-2259, 1991.
11. Steiner GC: Primitif neuroektodermal tümör versus Ewing's sarcoma. Imunohistochemical and electron microscopic observations. *Curr Top. Pathol* 80: 1-29, 1989.