

PRİMER MALİGN OMURGA TÜMÖRLERİ

Handan DOĞAN*

Giriş

Omurgada görülen malign tümörler, genellikle metastatik tümörlerdir. Omurganın primer malign tümörleri, metastatik tümörlerinin kırkta biri oranında izlenir.

Omurganın primer malign tümörleri geniş bir spektrumda gözlenirler. Bu spektrumda kordoma, primer sarkomalar (osteosarkoma, kondrosarkoma, paraspinal yumuşak doku sarkomaları), yuvarlak hücreli tümörler (plazmasitoma, multiple miyeloma, Ewing sarkoma/PNET, lenfoma) yer alır. Omurgada ve sakrumda rastlanan primer tümörlerin % 10'unun malign olduğu saptanmıştır⁽¹³⁾. Söz konusu tümörlere yönelik tedavinin başarılı olabilmesi için önkoşul tanının doğru konulmasıdır. Kemik lezyonlarında doğru tanı koyabilmek için olgunun klinik, radyolojik ve histolojik özelliklerinin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Tedavi şekli, tümörün lokal veya sistemik yayılımına ve tipine göre belirlenir.

Omurgada gözlenen yuvarlak hücreli tümörler dışındaki tümörler, multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesi durumunda, başarıyla tedavi edilirler. Tedavide radikal cerrahi rezeksiyon, adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi ile radyoterapi birlikte kullanılabilir. Bu tür olgularda radikal cerrahi girişim, ekstremitelerde bulunan durumun aksine, yaşam süresini uzatmak bakımından yararlı olmamaktadır. Bu durumun en önemli nedenleri arasında, omurga anatomisinin kompleks yapısı, vital yapılara olan yakınlığı

ve lezyonun tümünün çıkarılamaması yer almaktadır. Cerrahi tekniklerdeki yeni gelişmeler, daha başarılı sonuçları da beraberinde getirmektedir.

Klinik Bulgular

Primer malign omurga tümörlerinin en belirgin semptomu, huzursuzluk hissi ile başlayan sırt ağrısıdır. Bu ağrı, gün içindeki farklı aktivitelerden kaynaklanabileceği gibi, gece ağrısı şeklinde de kendini gösterebilir. Tümörün spinal korda ve sinir köklerine ulaştığı durumlarda ise nörolojik defisitler oluşur.

Lenfoma, miyeloma ve Ewing sarkoma/PNET gibi yuvarlak hücreli tümörler kilo kaybı, ateş, halsizlik, anoreksi ve kabızlık gibi sistemik semptomlarla ortaya çıkar.

Alt lomber bölge ve sakrum bölgesinde yerleşmiş lokalize kitlelerde (özellikle kordomada) ise kabızlık ve rektal disfonksiyon gözlenir. Mayo Klinik serisinde primer malign omurga tümörü olan olgulardan % 4'ünün disk hernisi sanılarak yanlış tanı aldığı bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

Radyolojik Bulgular

Omurga ve sakrumdaki lezyonları görüntülemek için ilk aşamada antero-posterior ve lateral grafiler çekilir. Lezyonun osteoblastik veya osteolitik görünümü, vertebradaki lokalizasyonu, kalsifikasyon içermesi, paterni ve komşu verteb-

* Doç Dr., Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji AD, Denizli

ral diski de etkilemesi ayırıcı tanıda belirleyici bir önem kazanır. Tümörün oluşturduğu matris ve invazyon şekli de ayırıcı tanıda önem kazanır. Agresif malign tümörler, tüm kemiğin yapısını yok edecek şekilde harabiyete neden olurlar. Yavaş gelişen tümörlerde ise kortikal destrüksiyon yerine “scalloping” ve ekspansiyon izlenir^(31,37).

Vertebranın anterior kısmında yerleşen tümörler, daha çok malign olma eğilimindedirler. Özellikle servikal vertebrayı tutan tümörlerde bu durum oldukça belirgindir. Benign anterior kısım tümörleri eozinofilik granüloma, hemanjiyoma ve anevrizmal kemik kisti (AKK) dir. Malign anterior kısım tümörleri ise lenfoma, kordoma ve sarkomalardır. Vertebranın posterior kısmında yerleşen tümörler osteokondroma, osteoid osteoma ve osteblastomadır. Nadiren kondrosarkoma da posterior yerleşim gösterebilir. Diğer primer tümörler her bölgede izlenebilirler⁽⁴⁸⁾.

Spinal bir neoplaziden şüphe duyulduğu durumlarda, uygulanabilecek diğer bir yöntem tekniyum kemik sintigrafisidir. Sintigrafide birden fazla lezyonun izlenmesi durumunda, metastatik tümörden şüphelenilmelidir. Kemikteki lezyonu sintigrafi yoluyla erken saptamak mümkün olmakla birlikte, lezyonun benign ya da malign olduğunu anlamak mümkün değildir. Ayrıca sintigrafide enfeksiyon, kırık ve inflamasyon tümör ile karışabilir. Bu yöntemde miyeloma, plazmasitoma ve bazen kordoma da hatalı negatif sonuç verebilir^(31,46).

Tümörün sınırlarının belirlenmesinde, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerinin birlikte uygulanması yararlıdır. BT ile kemik anatomisi daha iyi izlenebilir. MRG ile kalsifikasyonlar, düşük dereceli kondrosarkomalarda izlenen “scalloping” daha iyi gözlenebilir. MRG ile vertebra korpusunda kemik iliğine ait benign değişiklikler yanlışlıkla malign olarak değerlendirilebilir.

MRG yöntemi sayesinde tümörün lokal yayılımı ve çevre yumuşak dokulara yayılımı hakkında daha net bilgiler elde edilir⁽³¹⁾. MRG ile miyelografideki riskler olmaksızın spinal kord ve sinir kökleri izlenebilir. Cerrahi planlamada kolaylık sağlayacak şekilde lezyon farklı düzlemlerde görüntülenebilir. MRG sayesinde tümör, enfeksiyon ve kırık arasında ayırım yapmak mümkündür⁽³¹⁾.

Biyopsi Metodları

Açık biyopsi, iğne biyopsisi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), farklı biyopsi yöntemleri olarak seçenek oluştururlar. Açık biyopsi kemik tümörlerinin tanısında en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntemle maksimum miktarda doku sağlanabilir. Kesin tanı sonrasında yapılacak operasyonda, biyopsi traktının çıkarılabilmesi için biyopsi önceden planlanmalıdır. Açık biyopsi radyolog, patolog ve ortopedist ile birlikte planlanmalıdır. Biyopsi sırasında tanı için yeterli materyal alınıp alınmadığını değerlendirmek amacıyla, intraoperatif patoloji konsültasyonu yapılması yararlı olacaktır. Perkutanöz iğne biyopsisi, özellikle metastatik tümörlerde etkili ve güvenilir bir tekniktir^(38,49). Bu yöntem İİAB'ye göre daha avantajlıdır. Bunun nedeni, bu yöntemle daha fazla materyal elde edilebilmesidir. Hücre bloğu ve imprint, yapılabilecek sitolojik preparasyonlardır.

İğne biyopsisi uygulandığı durumlarda, bu konuda tecrübeli bir sitopatolog ile çalışıldığı zaman primer - metastatik tümör, benign - malign tümör ve düşük - yüksek dereceli tümör ayırımı yapmak mümkün olabilir.

Primer Malign Tümörler

KORDOMA

Kordoma, embriyonel notokord artıklarından oluşan düşük dereceli, lokal infiltratif ve destrük-

tif, yavaş büyüyen bir tümördür. Ancak bu tümör, ileri evrede metastaz yapabilir ve retroperitoneal bölgeye direkt yayılım gösterebilir. Düşük dereceli bir tümör olmasına rağmen omurgada yerleşim göstermesi nedeniyle kür sağlanması zordur.

Kordoma, tüm primer kemik tümörlerinin % 1-4'ünü oluşturur. % 50-60 oranında soliter bir tümör olarak sakrumda izlenir. Genellikle 30-70 yaş arasında görülen bu tümör, 5. ve 7. dekatta pik yapar. Kordomaların % 60'ı sakrumu, % 25'i klival (sfeno-okspital) bölgeyi ve % 15'i vertebrayı tutar. Sakral bölge yerleşimi, daha çok erkeklerde gözlenir. Sakral bölge yerleşimli tümörde kalça, perine ve bacaklara vuran ağrı mevcuttur. Bu bölgede gelişen tümör çok büyük olabilir.

Olguların % 20'sinde barsak ve mesane fonksiyonlarında bozulma olur. Litik destrüktif lezyon oluşturarak, bazen patolojik kırık gelişimine yol açabilir.

Makroskobik olarak parlak, mukoid, şeffaf görünümündedir. Hemoraji ve nekroz alanları içerebilir. Mikroskobik olarak küçük büyütme ile bakıldığında jelatinöz lobule tümör kitlesi izlenir. Gland yapısı içermez. Büyük büyütme ile bakıldığında ise vakuoler sitoplazmaya sahip, fizaliferöz hücrelerden oluşan tümör dokusu izlenir. Eozinofilik sitoplazma içeren tümör hücreleri de görülebilir. Mikroid bir stromaya sahip olan tümörde, hafif hücrel atipi ve sinsityal gelişim paterni gözlenir. Tümör hücreleri müskarmin ile pozitif boyanır. Adipöz doku belirteci negatiftir. İmmünohistokimyasal olarak S-100 protein ve sitokeratin ile pozitif boyanma gösterir. Ayırıcı tanı yapılırken, kondrosarkomalarda S-100 protein pozitif izlenirken, sitokeratinler negatif olması önemlidir⁽³⁷⁾. Tümör, renal hücreli karsinomadaki gibi eozinofilik hücreler içeriyorsa, bu tümör ile ayırıcı tanısının mutlaka yapılması gerekmektedir. Ayırıcı tanıda liposarkoma, metastatik

karsinoma (rektumun taşlı yüzük hücreli adenokarsinoması), tükrük bezinin mikst tümörü ve miksopapiller endimoma akla getirilmelidir.

Kordoma yavaş gelişim gösterir, ancak yüksek rekürrens oranına sahiptir. On yıllık yaşam oranı % 70'tir. Hastalığın ileri dönemlerinde metastaz gelişebilir. Tümör, oldukça büyük boyutlara ulaştığında, retroperitona direkt yayılım göstererek barsak lümenini basıya uğratarak daraltabilir, mesaneyi etkileyebilir veya deriye invazyon gösterebilir⁽¹⁹⁾.

Tanı koyarken cerrahi girişim öncesinde İİAB veya iğne biyopsisi yapılabilir⁽⁵²⁾. Tanı sonrasında cerrahi girişim, radyoterapi veya kombine tedavi tercih edilen tedavi yöntemleridir. Cerrahi olarak tümörün çevre dokuyla beraber geniş eksizeyonu ya da blok halinde vertebra çıkarımı yapılır.

OMURGANIN PRİMER SARKOMALARI OSTEOSARKOMA

Osteosarkoma (OS), kemiğin primer yüksek dereceli intramedüller yerleşimli malign mezenchimal tümördür. Sıklıkla uzun kemiklerde gelişen, oldukça agresif seyirli bir tümördür. Malign tümör hücreleri, immatür kemik matriks 'osteoid' oluşturur. Miyelomadan sonra ikinci sıklıkta gözlenen primer kemik tümördür. Tüm kemik tümörlerinin % 15-20'sini oluşturur^(28,37). Tüm OS olgularının % 3'ü omurga ve sakrumda izlenir⁽²²⁾.

OS, omurgadaki tüm malign tümörlerin % 5'ini oluşturur⁽⁴⁸⁾. % 85 olgu 30 yaş altında, % 75 olgu ise 20 yaş altındadır^(37,48). Omurga yerleşimli OS'lu olguların yaş ortalaması, uzun kemik tutulumu gösteren OS olgulara göre daha ileridir^(37,48). Kadın ve erkeklerde aynı oranda izlenir. Sekonder OS gelişimi bildirilen olgular sıklıkla 40 yaşın üstündedir. Klinik olarak ağrı, şişlik ve patolojik kırık görülür. Radyolojik ve morfolojik değişkenler nedeniyle tanı koyarken sorun ya-

şanabilir. İskelet dağılımı gözönüne alındığında, tümör % 54 oranında dizde yerleşim gösterir ve % 90 oranında metafizi tutar.

OS'un farklı alt tipleri tanımlanmıştır. Tümörün anatomik olarak geliştiği yere (intramedüller, intrakortikal, yüzeysel), diferansiyasyon derecesine, birden fazla odakta olup olmamasına (senkron, metakron), primer veya sekonder gelişimine, histopatolojik özelliklerine (osteoblastik, kondroblastik, fibroblastik, telenjektatik, küçük hücreli, dev hücreli) göre çeşitli alt tipleri belirlenmiştir. OS'un en sık rastlanan tipi ise uzun kemiklerin metafizinde gelişen primer, soliter, intramedüller ve az diferansiye özellikte olanıdır. Bu tipte ağırlıklı olarak tümör hücrelerinin kemik matriks oluşturduğu izlenmektedir. Sekonder OS kemiğin benign tümörleri, Paget hastalığı ya da kemik infakti zemininde ve radyasyon maruziyeti sonucunda gelişebilir.

KONDROSARKOMA

Tümör hücrelerinin hiyalin kıkırdak oluşturduğu malign mezenkimal tümörlerdir. Kondrosarkomalar tüm kemik tümörleri arasında osteosarkomadan sonra ikinci sırada gelir. Kondrosarkomaların % 85'inin primer, % 15'inin ise daha önce var olan osteokondromaya veya encondromaya sekonder olarak geliştiği bildirilmiştir⁽¹³⁾. Kondrosarkomalar % 4-8 oranında omurga tutulumu gösterirler ve omurgada farklı bölgeleri tutabilirler^(13,24). Bu tümör, erkeklerde daha sık izlenir. Erkek:Kadın oranı, 1.5-2:1 dir. Tümör her yaşta görülebilir. Ancak, 6. ve 7. dekatlarda daha sık izlenir. Şeffaf hücreli ve mezankimal tip kondrosarkoma, adolosan dönemde ve 20'li yaşlarda izlenir^(13,24).

Diğer malign kemik tümörlerinde olduğu gibi kondrosarkomada da en önemli semptom ağrıdır. Ollier hastalığı veya ailesel osteokondromatoziste, yeni gelişen bir bel ağrısı veya ağrıda

artış durumunda sekonder kondrosarkoma açısından araştırma yapmak gerekir.

Tümörün, intramedüller ya da jukstakortikal oluşuna ve histolojik özelliklerine göre, alt sınıflandırması yapılır. Histolojik olarak klasik, şeffaf hücreli, dediferansiye ve mezenkimal varyantları vardır.

Radyolojik olarak yavaş gelişen derece 1 tümör lobüle görünümündedir ve kalsifikasyonlar içerir. Derece 3 lezyon ise pleomorfiktir. Noktasal kalsifikasyonlar içerir ve vertebra korpusunu harabiyete uğratar. Nadiren posterior elemanlı da tutabilir ve bu nedenle osteoblastoma ile karışır. Sintigrafi, BT ve MRG metodları kullanılarak evrelemeye gidilmelidir. Yapılan bir çalışmada olguların % 79'unun evre IB düşük dereceli ekstrakompartman yayımlı, % 21'inin ise evre IIB yani yüksek dereceli ekstrakompartman yayımlı olduğu belirtilmiştir⁽¹¹⁾.

Tümör, makroskopik olarak genellikle nodülasyonlar oluşturan gri-beyaz renkli, şeffaf, parlak doku şeklindedir. Mikroskopik olarak derece I lezyonlarda hafif hiperselülarite ve hafif atipi gösteren kondroblastlardan oluşan kondroid matriks içeren tümör dokusu izlenir. Tümör matriksinde encondral ossifikasyon izlenebilir. Yüksek dereceli tümörlerde ise hiperselüler, belirgin pleomorfizm, atipi ve mitotik aktivite gösteren yer yer bizar görünümlü atipik tümör hücreleri izlenir.

Prognoz, tümörün histolojik derecesi ile ilişkilidir. Tedavide spondilektomi yapılarak lezyonun tümünün çıkartılabilmesi prognozu iyi yönde etkilemektedir. Bir seride, 65 aylık hastaliksız yaşam oranı, sakral tümörler için % 63, vertebral tümörler için ise % 71 olarak bildirilmiştir⁽¹¹⁾.

PARASPİNAL YUMUŞAK DOKU SARKOMALARI

Paraspinal kaslardan köken alan yumuşak doku sarkomaları nadir tümörlerdir^(3,9,10,23). Paras-

pinal bölge üzerindeki kitlenin boyutu büyüdükçe kemiğe, interkostal sinirlere ve spinal kanala yayılım gerçekleşir. Omurgada kemik harabiyeti ve dural kompresyon izlenir.

Bu bölgeden kaynaklanan yumuşak doku tümörleri geniş bir spektrumda izlenir: Liposarkoma, malign fibröz histiyositoma, leiomyosarkoma, yumuşak doku kökenli kondrosarkoma, sinovyal sarkoma, anjiyosarkoma ve nörofibrosarkoma paraspinal kaslardan köken alan tümörlerdir.

Biyopsi alınmadan önce lezyonun lokal ya da sistemik yayılımını anlayabilmek için görüntüleme yöntemleri uygulanmalıdır. MRG T2 ağırlıklı görüntüleme yöntemi ile tümör sınırı tümörde yüksek, çevrede ise düşük sinyal izlenerek belirlenir. MRG ile, tedavi protokolünün belirlenmesine yardımcı olacak şekilde farklı düzlemlerde, tümörün sınırlarını takip etmek mümkündür. BT ile de komşu vertebranın olaya katılıp katılmadığı anlaşılabilir.

Bu grupta yer alan tümörler, yayılım düzeylerine göre sınıflandırılmıştır:

1. Yalnızca paraspinal yumuşak dokuda yerleşim gösterenler,
2. Paraspinal kas dokusu ile birlikte omurganın posterior elemanları ve bazen de pedinkül tutulumu gösterenler,
3. Paraspinal kas dokusu ile beraber, göğüs duvarı, omurganın posterior elemanları, vertebra korpusu ve nöroforamenler yoluyla spinal kanala yayılım gösterenler.

Bu bölgenin sarkomlarında kombine tedavi uygulanır⁽⁵⁰⁾. Büyük tümörlerde operasyon öncesinde kemoterapi uygulayarak kitle küçültülmeye çalışılır. Omurganın katılımına göre tedavi şekli değişir. Spinal kanala yayıldığında durayı tutmuş olduğundan tedavisi güçleşir. Operasyon sonrasında da radyoterapi önerilir. Bu tür tümörlerde agresif cerrahi tedavi uygulanır. An-

cak anatomik bölge ile ilgili zorluklar nedeniyle tedavileri sınırlıdır.

YUVARLAK HÜCRELİ TÜMÖRLER

Kemiğin yuvarlak hücreli tümörleri plazmasitoma, multipl miyeloma, lenfoma ve Ewing's sarkoma/PNET'tir. Bu tümörlerin histopatolojik incelenmesinde de ayırıcı tanıda sıkıntı yaşanmaktadır. Özellikle materyalin sınırlı olduğu ve dokuda artefaktın bulunduğu olgularda tanı koymak oldukça güçtür. Bu tümörler arasında ayırımı yapmak için immünohistokimyasal boyama metodları yarar sağlamaktadır.

PLAZMASITOMA

Malign plazma hücrelerinin oluşturduğu kemik iliği kökenli bir tümördür. Lenf nodu, dalak, gastrointestinal sistem ve respiratuvar sistemdeki lenfoid dokuda soliter lezyon şeklinde ortaya çıkabilir.

Plazmasitomada omurganın tutulumu % 25-50 oranındadır. Olguların çoğunda torasik vertebralarda tutulum gözlenir⁽⁶⁾. Erkekler kadınlardan çok daha fazla oranda (2:1, 3:1) etkilenirler⁽⁶⁶⁾. Hastalar genellikle 50 yaş üzerindedirler. Ağrı, diğer spinal lezyonlarda olduğu gibi, burada da ilk gözlenen semptomdur. Genellikle tanı verilmesinden 6 ay önce ortaya çıkar^(35,6). Nörolojik semptomlar hastaların yarısından fazlasında izlenir. Bir seride olguların 1/3'ünde parapleji gözlenmiştir⁽³⁵⁾. Koagulopati, hiperviskozite, amiloidoz ve renal yetmezliğe neden olan paraprotein oluşumu her zaman gözlenmez.

Radyografide vertebrada destrüktif, litik lezyon ve kollaps izlenebilir. Vertebra plana gelişebilir. Lezyon pedikülde başlayıp anterior kısma yayılım gösterir. Posteroanterior direkt grafide pedikülün izlenmemesi tutulum olduğunu gösterir. Sakrumda lezyon varsa BT ve MRG, tümörün ve tümör sınırlarının tespiti için gereklidir. Kemik sintigrafisi normal olabilir⁽⁴⁶⁾.

Sistemik tutulumun olup olmadığını anlamak için kemik iliği aspirasyonu değerlendirilmelidir. Olguların % 50'sinde multipl miyeloma gelişir. Prognoz çok daha kötüdür⁽³⁾.

Paraprotein varlığını tespit etmek için serum ve idrarda protein elektroforezi yapılmalıdır. Olguların % 50'sinde paraprotein saptanır. Olgularda paraprotein varlığı prognostik bir gösterge değildir⁽⁶⁾.

Plazmositom radyosensitiftir. Bu yüzden hastalara radyoterapi uygulanır. Dekompresyon ve stabilizasyon gerektiğinde cerrahi tedaviye başvurulur. Cerrahi tedaviyi takiben iki hafta sonra radyoterapi yapılmalıdır.

Omurga yerleşimli soliter plazmasitomanın prognozu, multipl miyelomaya göre daha iyidir. Soliter plazmasitoma olgularında beş yıllık yaşam oranı yaklaşık olarak % 70'tir.

Lezyonun omurgada yerleşim göstermesi, yumuşak doku yayılımının belirgin olması, multipl plazmasitomaların varlığı, ileri yaş ve tedavi sonrasında paraprotein seviyesinin yüksekliğini koruması kötü prognostik faktörlerdir⁽⁶⁾.

MULTİPL MİYELOMA

Kemikte en sık gözlenen primer kemik tümörüdür. Kemik iliğinin neoplastik plazma hücreleri tarafından işgal edildiği, hematopoitik olarak aktif olan kemiklerde tutulum oluşturan sistemik bir hastalıktır. Hastalığın kadın ve erkekte görülme oranı eşittir⁽²⁹⁾ ve 50-75 yaşları arasında izlenir^(29,31).

Hastalarda normositik, normokromik anemi, trombositemi ve nötropeni gözlenir⁽²⁹⁾. Kemik lezyonu nedeniyle şiddetli ağrı vardır. Sonuç olarak, patolojik kırık gelişebilir.

Multipl miyeloma sistemik bir hastalık olduğundan, patolojik kırıkla gelen hastanın tüm vücut taraması yapılmalıdır. Multipl miyelomada tanı ile ilgili en önemli aşama, kemik iliği biyop-

sisi yaparak tutulum olup olmadığını saptanmasıdır. Kemik iliği biyopsisi, kesin tanı için gereklidir. Paraprotein varlığı idrar ve serum elektroforezi yapılarak saptanır.

Standart tedavide kemoterapi ve radyoterapi yer alır.

LENFOMA

Lenfoma olgularının % 13'ünde kemik tutulumu saptanmıştır. Aynı seride kemik tutulumu olan olguların % 15'inde omurga tutulumu ve bu olguların % 3'ünde ise spinal kanal kompresyonu izlendiği bildirilmiştir^(2,16,25,41). Hastalar genellikle 40-60 yaş arasındadır. Lezyon, genellikle omurganın anterior kısmında yerleşim gösterir; posterior kısmın tutulumu nadirdir. Non-Hodgkin lenfoma kemikte soliter bir lezyon olarak başlayabileceği gibi, sistemik tutulum eşliğinde de görülebilir^(31,22).

Diğer yuvarlak hücreli tümörlerden ayırimda histolojik görünüm yanısıra, tümörün lenfoid kökenini gösteren CD45, CD3 ve CD20 gibi 'marker'ları içeren immünohistokimyasal (IHK) panel uygulanmalıdır. Lenfomalar radyoterapi ve kemoterapiye iyi yanıt verdikleri için, kemikte kolaps olmadığı zaman, izole lezyonlarda cerrahi girişim uygulanmayabilir. Cerrahi uygulanmaksızın radyoterapi ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda, tedaviden 6 ay sonra kontrol biyopsisi yapılması önerilir. Nörolojik defisit varsa stabilizasyon için cerrahi tedavi ve onu takiben radyoterapi ve kemoterapi uygulanmalıdır.

Kemik tutulumu gösteren non-Hodgkin lenfomalarda 10 yıllık yaşam oranı % 30'dur. Bu oran, agresif cerrahi tedavi ve kemoterapi ya da radyoterapi uygulandığında iki katına çıkabilir⁽⁴¹⁾. Bir başka seride de kemik tutulumu gösteren büyük B-hücreli lenfomada 5 yıllık yaşam oranının % 30-60 arasında olduğu belirlenmiştir⁽³¹⁾. Lenfomalarda prognoz tümörün evresine ve hücre tipine bağlıdır.

EWING SARKOMA / PRIMITİF NÖROEK-TODERMAL TÜMÖR (ES/PNET)

Ewing sarkoma, çocuklarda izlenen andiferansiyel kemik sarkoması olarak tanımlanırken, yumuşak dokuda izlenen primitif nöroektodermal tümör (PNET) ile ilişkili olduğu saptanmış ve bu tümör grubu Ewing sarkoma/PNET (ES/PNET) olarak adlandırılmıştır⁽⁷⁾. Bu patojenik birliktelik, son yıllarda yapılan genetik çalışmalarla desteklenmiştir^(14,15,17,20,30,39,44).

ES/PNET, kemikte 6. sıklıkta izlenir. Bu tümör, kronik osteomyelitten ve diğer yuvarlak hücreli tümörlerden ayrılmalıdır. Ayırıcı tanıda lenfoma, metastatik nöroblastoma, küçük hücreli osteosarkoma yer almaktadır.

ES/PNET 5-20 yaş arasında izlenir^(45,53). Tümörlerin az bir kısmı infantil ya da erişkin dönemde izlenir^(18,34,51). Bu tümör, % 7-8 oranında omurgayı tutar. Omurgada ise % 50 oranında sakrumda yerleşim gösterir^(31,37). Klinikte ağrı, ateş ve lökositoz nedeniyle osteomyelit ile karışır. Bir olguda ağrının tanı konmasından 8 ay önce başladığı bildirilmiştir^(9,10).

Radyolojik incelemede, periferinde sklerotik alanlar bulunan litik vertebral lezyon izlenir. Genellikle eşlik eden yumuşak doku kitlesi de mevcuttur. MRG spinal kanal ve çevredeki vital dokuları görüntülemek amacıyla yapılmalıdır. Toraks BT ve kemik sintigrafisi de metastaz araştırması açısından gereklidir⁽³¹⁾.

ES/PNET'lerin makroskopik incelemesinde tümörün yumuşak, parlak, gri renkli olduğu, nekroz ve kanama alanları içerdiği gözlenir. Mikroskopik olarak, lenfositten biraz daha büyük atipik hücrelerin diffüz dağılım gösterdiği tümör dokusu izlenir. Tümör hücreleri glikojen pozitifdir. Elektron mikroskopi kullanılarak ultrastruktürel olarak tümörün primitif görünümünü saptamak mümkündür. Ancak, diğer yuvarlak hücreli tümörler ile ayırıcı tanısında İHK yön-

temler kullanılır. Tümör hücreleri, İHK olarak, düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin, nöron spesifik enolaz ve CD99 pozitiftir. Nöroepitelyal diferansiyasyonu göstermek için kromogranin mRNA'sı, PCR yöntemi kullanılarak saptanabilir⁽⁴⁰⁾. Zaman zaman kesin ayırım için genetik analizler de uygulanabilir. ES/PNET olgularının %95'inde sitogenetik olarak 11;22 (q24;q12) resiprokal translokasyonunu saptanmıştır⁽³⁰⁾.

ES/PNET'te kombine tedavi uygulanır. Yüksek dozda radyoterapiyi takiben, tümörün cerrahi olarak çıkarılması ve daha sonra kemoterapi verilmesi en etkili tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir⁽³¹⁾. Agresif tedavi uygulandığında ortalama yaşam süresi 33 ay iken, tedavi uygulanmadığında bu süre 15 aya inmektedir. 5 yıllık yaşam oranının yaklaşık % 20 olduğu bildirilmiştir^(10,31,42).

KAYNAKLAR

1. Baar J, Burkes RL, Gospodarowicz M. Primary non-Hodgkin's Lymphoma of bone. *Semin Oncol* 1995; 26: 270-275.
2. Bacci G, Jaffe N, Emilini E. Staging therapy and prognosis of Primary Non-Hodgkin's lymphoma of bone and comparison of results with localised Ewing's sarcoma; a ten year experience at the instituto Orthopedico Rizzolli Tumori 1985; 71: 345.
3. Bacci G, Savilini R, Calderoni P. Solitary plasmaitoma of the vertebral column: a report of 15 cases. *Tumori* 1982; 68: 271.
4. Bacci G, Toni A, Avella M, Manfrini M, Sudanese A, Ciaroni D, Boriani S, Emiliani E, Campanacci M. Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer* 1989; 63: 1477-1486.
5. Barwick KW, Huvos AG, Smith J. Primary osteosarcoma of the vertebral column: a clinical pathologic correlation of 10 patients. *Cancer* 1989; 46: 595.

6. Batille R, Sany J. Solitary myeloma; clinical and prognostic features of a review of 114 cases. *Cancer* 1981; 48: 845.
7. Batsakis JG, El Naggar AK. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors; cytogenetic cytosures seeking a common histogenesis. *Adv Anat Pathol* 1997; 4: 207-220.
8. Bielack SS, et al. Prognostic factors in high grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1.702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20: 776.
9. Bradway JK, Prichard DJ. Ewing's tumor of the spine. *Ortop Trans* 1988; 12: 746.
10. Bradway JK, Prichard DJ. Ewing's tumor of the spine. In Sundaresan N, Schmidek HH, Schiller AI (eds). *Tumors of the spine: diagnosis and clinical management*. Philadelphia: WB Saunders, 1990.
11. Camissa FP, Glaser DB, Lane JM, Chondrosarcoma of the spine Memorial Sloan-Ketering Cancer Center experience. In: Sundaresan B, Schmidek HH, Schiller AL, et al. (eds). *Tumors of the spine; diagnosis and clinical management*. Philadelphia: WB Saunders, 1990.
12. Chambers WM, Schwinn CP. Chordoma. A clinicopathologic study of metastasis *Am J Clin Pathol* 1979; 72: 765-772.
13. Dahlin DC, Unni KK. *Bone tumors*, 4th ed. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1986.
14. de Alava E, Pardo J. Ewing tumor: tumor biology and clinical applications. *Int J Surg Pathol* 2001; 9: 7-17.
15. Dehner LP. Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1-13.
16. Dororetz D, Raymond K, Murphy G. Primary lymphoma of bone; the relationship of morphologic diversity to clinical behavior. *Cancer* 1982; 50: 1009.
17. Editorial. Ewing's sarcoma and its congeners. An interim appraisal. *Lancet*, 1992; 339: 99-100.
18. Fizazi K, Dohollou N, Blay J-Y, Guerin S, Le Cesne AL, Andre F, Pouillart P, Tursz T, Bui BB. Ewing's family of tumors in adults: multivariate analysis of survival and long-term results of multimodality therapy in 182 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3736-3743.
19. Gagne EJ, Su WP. Chordoma involving the skin. An immunohistochemical study of 11 cases. *J Cutan Pathol* 1992; 19: 469-475.
20. Gerald WL. A practical approach to the differential diagnosis of small round cell tumors of infancy using recent scientific and technical advances. *Int J Surg Pathol* 2000; 8: 87-97.
21. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rosen G. Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The memorial Hospital experience. *Cancer* 1992; 69: 698-708.
22. Gianelli U, Patriarca C, Moro A, Ponzoni M, Giardini R, Massimino M, Alfano RM, Armiraglio E, Nuciforo P, Bosari S, Coggi G, Parafioriti A. Lymphomas of the bone: a pathological and clinical study of 54 cases. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 257-266.
23. Guest C, Wang EHM, Davis A. Paraspinal soft tissue sarcoma: classification of 14 cases. *Spine* 1993; 18: 1292.
24. Henderson ED, Dahlin DC. Chondrosarcoma of bone—a study of 288 cases. *J Bone Joint Surg* 1963; 45A: 1450.
25. Horan ST. Bone involvement in Hodgkin's disease: a survey of 201 cases. *Br J Surg* 1969; 56: 277.
26. Huvos AG, Butler A, Bretsky SS. Osteogenic sarcoma associated with Paget's disease of bone: a clinicopathologic study of 65 patients. *Cancer* 1983; 52: 1489.
27. Huvos AG, Butler A, Bretsky SS. Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older patients. A clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years. *Cancer* 1986; 57: 1442.
28. Kissane JM, Askin PB, Nesbit M, Vietti T, Burger EO Jr, Cangir A, Gehan EA, Perez CA, Pritchard DI, Tefft M. Sarcomas of bone in childhood. Pathologic aspects. In Gliksmann A, Tefft M (eds): *Bone and soft tissue sarcomas*. J Natl Cancer Inst Monograph 1981; 56: 29-41.

29. Kyle RA. Multiple myeloma review of 869 cases. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 29.
30. Ladanyi M, Heinemann FS, Huvos AG, Rao PH, Chen QG, Jhanwar Sc. Neural differentiation in small round cell tumors of bone and soft tissue with the translocation t(11;22)(q24;q12). An immunohistochemical study of 11 cases. *Hum Pathol* 1990; 21: 1245-1251.
31. Levin AM, Crandall DG. Treatment of Primary Malign Tumors of the Spine and Sacrum. In Bridwell KH, DeWald RL (eds) *The Textbook of Spinal Surgery*, 2nd ed Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; pp: 1983-2006.
32. Lewis DR, Resnik CS, Aisner SC, Levine AM. Chondrosarcoma of the spine. *Skeletal Radiol* 1994; 23: 677.
33. Mankin HJ, Lange TM, Spanier S. The hazard of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumors. *J Bone Joint Surg*. 1982; 64A: 1121.
34. Maygarden SJ, Askin PB, Siegal GP, Gilula LA, Sehoppe J, Foulkes M, Kissane JM, Nesbit M. Ewing sarcoma of bone in infants and toddlers. A clinicopathologic report from the Intergroup Ewing's Study. *Cancer* 1993; 71: 2109-2118.
35. McLane, RF, Weinstein JN. Solitary plasmacytomas of the spine. *Orthop Trans* 1988; 12: 528.
36. McNeil FC, Cassady JR, Feiser CF. Scintigraphy in children with osteosarcoma or Ewing's SARCOMA. *Radiology* 1973; 109: 627.
37. Mirra JM. *Bone Tumors; Clinical, radiologic, and pathologic correlations.* LEA&Febingen Philadelphia., 1989.
38. Murphy WA, Destouet JM, Gilula LA. Percutaneous skeletal biopsy 1981: A procedure for radiologists.; results, review, and recommendations. *Radiology* 1981; 139: 545-549.
39. Navarro S, Cavazzana AO, Llombart-Boseh A, Triche TJ. Comparison of Ewing's sarcoma of bone and peripheral neuroepithelioma. An immunocytochemical and ultrastructural analysis of two primitive neuroectodermal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 608-615.
40. Pagani A, Maeri L, Rosolen A, Toffolatti L, Stella A, Bussolati G. Neuroendocrine differentiation in Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors revealed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction of chromogranin mRNA. *Diagn Mol Pathol* 1998; 7: 36-43.
41. Portlock C. Non-hodgkin's lymphomas; advances in diagnosis, staging and management *Cancer* 1992; 65: 718.
42. Pritchard DJ. Bone tumors. Part I; small cell tumors of bone. *Instr Course Lect* 1984; 33: 26.
43. Pritchard DJ, Lunke RJ, Taylor WF, et al. Chondrosarcoma; a clinicopathologic and statistical analysis. *Cancer* 1980; 45: 149.
44. Rettig WJ, Garin-Chesa P, Huvos AG. Ewing's sarcoma. New approaches to histogenesis and molecular plasticity. *Lab Invest* 1992; 66: 133-137.
45. Rosito P, Mancini AF, Rondelli R, Abate ME, Pession A, Bedei L, Bacci G, Picci P, Mercuri M, Ruggieri P, Frezza G, Campanacci M, Paolucci G. Italian cooperative study for the treatment of children and young adults with localized Ewing sarcoma of bone: a preliminary report of 6 years of experience. *Cancer* 1999; 86: 421-428.
46. Rossleigh MA, Smith J, Yeh SD. Scintigraphic features of primary sacral tumors. *J Nucl Med* 1986; 27: 267.
47. Schajowicz F, Araujo ES, Berenstein N. Sarcoma complicating Paget's disease of bone. A clinico-pathologic study of 62 cases. *J Bone Joint Surg* 1983; 65B: 299.
48. Shives TC, Dahlin DC, Sim FH, et al. Osteosarcoma of the spine *J Bone and Joint Surg* 1986; 68A: 660.
49. Stoker DJ, Cobb JA, Pringle JA. Needle biopsy of musculoskeletal lesions. A review of 208 cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1991; 73: 498-500.

50. Sunderesan N, Rosen G, Fortner JG. Preoperative chemotherapy and surgical resection in the management of posterior paraspinal tumors; report of three cases. *J Neurosurg* 1987; 58: 446.
51. Verrill MW, Judson IR, Harmer CL, Fisher C, Thomas M, Wiltshaw E. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in adults: are they different from Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor in children? *J Clin Oncol* 1997; 15: 2611-2621.
52. Walaas L, Kindblom LG. Fine-needle aspiration biopsy in the preoperative diagnosis of chordoma; A study of 17 cases with application of electron microscopic, histochemical and immunocytochemical examination. *Human pathology* 1991; 22: 22-28.
53. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni KK. Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer* 1986; 58: 2551-2555.