

EWING SARKOMU VE GEBELİK: OLGU SUNUMU VE LİTERATÜR ÖZETİ

Murat ULUKUŞ¹, Fuat AKERCAN¹, Sevtap ÖNCÜL¹, Murat SEZAK², Erdem GÖKER³, Nedim KARADADAŞ¹

¹ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

² Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji, Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

ÖZET

Gebelik sırasında en sık izlenen maligniteler meme ve serviks kanserleri, malign melanoma, lenfoma ve lösemilerdir. Buna karşın primer kemik ve yumuşak doku tümörleri gebelikte oldukça nadir görülmektedir. Bu durumun nadir görülmesi ve sınırlı deneyimler nedeniyle bu hastalardaki en uygun yönetim şekli tam olarak belirlenememiştir. Bununla beraber geniş cerrahi rezeksiyonlar, kemoterapi ve radyoterapi gibi anne sağlığı açısından faydalı olabilecek tedavi seçeneklerinin fetusa olası zararlı etkileri de göz ardı edilmemelidir. Bu olgu sunumunda 22 yaşında gebeliği sırasında Ewing sarkomu tanısı konan bir vaka sunulmuştur.

Anahtar kelimeler; Ewing sarkomu, gebelik, kemoterapi, radyoterapi

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2008; Cilt: 5 (Özel Sayı): Sayfa: 44- 7

SUMMARY

EWING SARCOMA AND PREGNANCY: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

The most common malignancies reported to occur in association with pregnancy include those of the breast, of the uterine cervix, malignant melanoma, lymphoma and leukemia. In contrast, primary bone and soft tissue tumors occur rarely in pregnancy. Because of the rarity of this conditions during pregnancy and limited experience, the optimal management is not clearly defined. However, the use of therapeutic modalities such as extensive surgical resection, chemotherapy and radiation therapy for maternal health has to be weighed against the potential risk to the baby. We report a case of Ewing's sarcoma diagnosed in a 22-year-old childbearing women.

Key words; chemotherapy, Ewing sarcoma, pregnancy, radiation therapy

Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society, (J Turk Obstet Gynecol Soc), 2008; Vol: 5 (Special Issue): Pages: 44- 7

GİRİŞ

Kanser reproduktif yaşlarda izlenen ikinci en sık ölüm nedeni olup, gebeliklerin yaklaşık %0.02-0.1'ni komplike eder^(1,2). Gebelikte en sık izlenen maligniteler meme ve serviks kanserleri, malign melanoma, lenfoma ve lösemilerdir⁽³⁾. Birleşik Devletler verilerine göre bu ülkede her yıl 3.500 gebeye kanser tanısı konmaktadır ve bu da her 1.000 gebelik için 1 vakaya karşılık gelmektedir⁽⁴⁾. Bununla birlikte yumuşak doku ve kemik tümörlerinin insidansının çok daha nadir olduğu bildirilmektedir⁽⁵⁻⁷⁾.

Gebelik sırasında kanser tanısı konan olguların yönetimi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Uygulanacak tedavi şekilleri hem anne hem de fetus sağlığı açısından dikkatli bir şekilde gözden geçirilmeli, ayrıca aile detaylı bir şekilde tedavi seçenekleri ve fetus üzerine olabilecek zararlı etkiler hakkında bilgi verilmelidir. Kanser tanısı alan gebelerde tanı sırasındaki gebelik haftası tedaviyi belirlemedeki en önemli kriterlerin başında gelmektedir. Bu olgu sunumunda 22 yaşında, son adet tarihine göre 22-23 haftalık gebe iken Ewing sarkomu tanısı alan bir vaka sunulmuştur.

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Murat Ulukuş, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

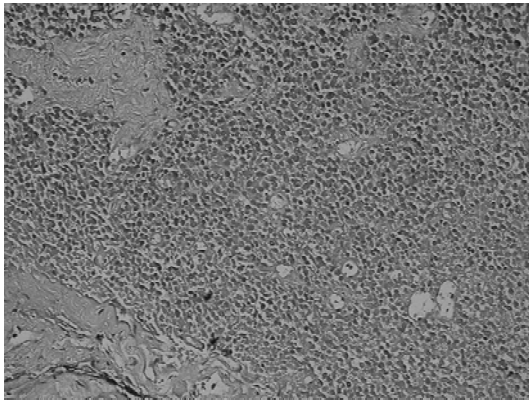
Tel.: (0232) 390 17 00 / (0232) 390 17 01 / e-posta: ulukusmurat@yahoo.com

Alındığı tarih: 04.02.2008, revizyon sonrası alınma: 04.02.2008, kabul tarihi: 12.02.2008

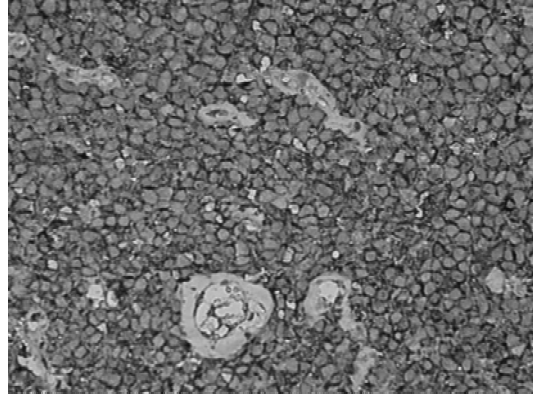
OLGU SUNUMU

Son adet tarihine (SAT) göre 22-23 haftalık gebeliği olan 22 yaşındaki primi gravid olgunun, sağ dizde şişlik, ağrı ve hareket kısıtlılığı şikayetleri ile başvurduğu dış merkezde yapılan ultrasonografi tetkikinde sağ tibia proksimalinde ekzofitik görünümlü ve kortekste düzensizlik oluşturmuş solid bir kitle ve ayrıca çevre yumuşak dokularda ödem olduğu izlenmiştir. Yine dış merkezde yapılan MR görüntülemesinde yaklaşık 13 cm boyutundaki kitlenin yüksek gradeli intramedüller osteosarkomla uyumlu olabileceği belirtilerek, olgu ileri tetkik ve tedavi amacıyla hastanemiz tıbbi onkoloji bölümüne sevk edilmiştir. Bu dönemde tarafımızdan konsülte edilen olgunun herhangi bir obstetrik problemi olmadığı görülmüş ve yapılan ultrason tetkikinde fetus gelişiminin SAT ile uyumlu olduğu izlenmiş ve amniotik sıvı indeksi normal olarak bulunmuştur.

Kitleden yapılan tru-cut biyopsisinin histopatolojik incelemesinde üniform, normal bir lenfositten hafifçe büyük, hücre sınırları belirsiz, dar soluk stoplazmalı, kromatin detayı net seçilemeyen, bulanık nukleuslu, küçük yuvarlak hücrelerden oluşan tümör izlenmiştir (Resim 1). Ayırıcı tanı amacıyla yapılan immunohistokimyasal incelemeler sonucunda tümör hücrelerinde immunohistokimyasal olarak CD99 (MIC2) pozitifliği (Resim 2) ve ayrıca CD3, CD10, CD20, CD34 ve bcl-6 negatifliği gösterilmiştir. Ayrıca periodik asid schiff incelemesinde intrasitoplazmik glukojen varlığı, ve retikulum incelemesinde tümör hücrelerinin retikulum ağdan fakir olduğu saptanmıştır. Bu bulgular ile tümöre Ewing sarkomu tanısı konmuştur.



Resim 1: Sitoplazmik sınırları seçilemeyen, yuvarlak nükleer konturlara ve sitoplazmik vakuollere sahip küçük yuvarlak hücrelerden oluşan tümör (H&E X 200).



Resim 2: Tümör hücrelerinde immunohistokimyasal yöntemle gösterilen CD99 (MIC2) pozitifliği (X 200).

Korunmalı olarak çekilen toraks BT incelemesinde sağ akciğerde 2, sol akciğerde ise 1 adet metastazla uyumlu nodül varlığı izlenmiştir. Servikal, torakal ve lomber MRG incelemesinde T4, T6, ve T7 vertebra korpuslarında metastatik lezyonlar olduğu ve ayrıca T4 vertebra düzeyinde paravertebral yumuşak doku komponenti bulunan metastatik kemik iliği infiltrasyonu izlenmiştir. Olgu kadın hastalıkları, medikal onkoloji ve ortopedi klinikleri tarafından beraberce değerlendirilmiş, aileye geniş kapsamlı bilgi verilip onay alındıktan sonra gebeliğin 32. haftada sezaryen ile sonlandırılmasına ve acilen kemoterapi başlanmasına karar verilmiştir. Fetal akciğer gelişimini hızlandırmak amacıyla olguya antenatal 2 doz steroid (betametazon) uygulanmış ve ardından sezaryen ile canlı, 1610 gr kız bebek doğurtulmuştur. Bebek prematürite ve evre 2 respiratuar distres sendromu tanılarıyla yenidoğan servisine yatırılarak tedavisi başlanmıştır. Üç hafta süreyle yenidoğan servisinde izlenen bebek bu süre sonunda oral beslenmeye başlayarak sağlıklı bir şekilde taburcu edilmiştir.

Olguya postpartum dönemde 3 kür İEVAC (İfosamid, Etoposid, Vincristin, Adriamicin, Siklofosamid) protokolü ile kemoterapi ve ardından radyoterapi (RT) uygulanmasına karar verilmiştir. Üç kür kemoterapi sonrası çekilen MRG incelemesinde sağ tibia proksimalindeki tümöral lezyonda takip sürecinde belirgin progresyon olduğu, kitlenin yumuşak doku komponenti ile birlikte kraniokaudal uzunluğunun yaklaşık 15 cm i bulduğu, transvers boyutunun ise 13.5 X 11.5 cm boyutlarına ulaştığı, sağ tibiofemoral eklemde invaze olduğu (Resim 3), sağ femur distal metafizde, sol femur 1/3 orta diafizde, sol femur subtrokanterik lokalizasyonda ve ayrıca sağ sakroiliak eklemde yakın lokalizasyonda metastatik lezyonlar olduğu görülmüştür.

Ayrıca daha önce çekilen torako lomber MRG incelemesindeki torakal vertebra ve yumuşak doku metastazlarının devam ettiği izlenmiştir. Bu bulgularla hastanın kemoterapi rejiminin değiştirilerek 3 kür topatekan ve siklofosamid almasına ve ayrıca sağ dizine RT uygulanmasına karar verilmiştir.



Resim 3: Sağ tibia proksimalinde tibiofemoral eklem invazyonu gösteren kraniokaudal uzunluğu yaklaşık 15 cm olan tümör.

TARTIŞMA

Kanserli gebelerin takip ve tedavilerindeki temel amaçlar anne hayatının kurtarılması, fetus veya yeni doğanın kanser tedavisinin zararlı etkilerinden korunması ve annenin reproduktif sisteminin ileriki gebelikler için korunabilmesi olmalıdır. Bu nedenle kanserli gebelerin yönetimi multidisipliner ve titiz bir yaklaşım gerektirmektedir.

Kemik ve yumuşak doku tümörleri gebelikte son derece nadir görülen tümörlerdir⁽⁵⁻⁷⁾. Gebeliğin bu tümörlerin gelişiminde herhangi bir risk faktörü oluşturmadığı ancak fetusun varlığı nedeniyle planlanan radyolojik görüntüleme metotlarının ve fetusa zararı olabilecek kemoterapi ve radyoterapi tedavilerinin doğum sonrasına ertelenmesinin hastalık progresyonuna neden olabileceği bildirilmektedir⁽⁵⁾. Diğer taraftan, bu vakalarda kesin tanının görüntüleme tekniklerinden ziyade mutlaka biyopsi ile konması gerektiği de bildirilmektedir⁽⁵⁾. Vaka sayısının oldukça az olması ve buna bağlı sınırlı deneyim nedeniyle günümüzde bu hastalardaki uygun yönetim şekilleri net olarak belirlenememiştir.

Bilgilerimiz dahilinde literatürde şu ana kadar gebelik sırasında Ewing sarkomu tanısı alan toplam 14 adet vaka bildirilmiştir⁽⁶⁻¹⁷⁾. Prognozun oldukça kötü olduğu bu tümörde, bildirilen bu vakaların yarısının tedaviye rağmen kaybedildiği rapor edilmiştir⁽⁷⁾. Yine de tanı sırasındaki gebelik haftası uygulanacak tedavi şeklinin belirlenmesinde önem taşımaktadır. Birinci trimesterde tanı konan vakalarda gebelik terminasyonu bir seçenek olabilmekle beraber, gebeliğin mortalite üzerine bir etkisi olmadığı ve terapötik abortusun bu vakalara rutin olarak önerilmemesi gerektiği de bildirilmektedir⁽⁵⁾. Geniş cerrahi rezeksiyon, agresif kemoterapi ve radyoterapi Ewing sarkomlu hastalarda başlıca tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır⁽⁶⁾. Gililand ve Weinstein adlı araştırmacılar kanser kemoterapisinin fetus üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve toksisite riskinin birinci trimesterde diğer trimesterlere göre çok daha fazla olduğunu bildirmişlerdir⁽¹¹⁾. Literatürde bildirilen Ewing sarkomlu gebelerin yalnızca dört tanesinin gebeliklerinin üçüncü trimesterinde kemoterapi aldığı rapor edilmiştir^(6,7,11,17). Bunun dışındaki vakalarda kemoterapi her üç trimesterde de gelişim geriliği riski nedeniyle doğum gerçekleşinceye kadar ertelenmiştir^(8-10,12-16). Bununla birlikte gebeliği sırasında kemoterapi alan vakaların hiçbirinde kemoterapi ile ilişkili bir anomali izlenmemiş olmakla beraber, iki bebeğin düşük doğum kilolu olduğu bildirilmiştir^(6,7,11,17). Ancak yine de kemoterapinin bebekler üzerindeki geç dönem etkileri hakkında şu an yeterli veri bulunmamaktadır.

Sunmuş olduğumuz olguda tanı sırasında multipl uzak organ metastazlarının varlığı tedaviye acilen başlanması gerektiğini göstermiş ve ailenin görüşü de alınarak, doğum antenatal steroid uygulamasını takiben 32. haftada gerçekleştirilmiştir. Kanserli gebelerdeki en önemli kaygılardan biri de plasenta ve fetusa olabilecek metastazlardır. Şu ana kadar kemik tümörlerinin fetusa metastaz yaptığı bildirilmemiş olmakla beraber plasental metastazlar rapor edilmiştir^(10,18). Sunmuş olduğumuz olgunun plasentasının histopatolojik incelemesinde metastaz bulgusu izlenmemiştir. Ayrıca fetusta prematürite dışında herhangi patolojik bir bulguya rastlanmamıştır.

Gebelikte 5 rem üzerindeki kümülatif radyasyon dozunun teratojenite, potansiyel nörolojik hasar ve postnatal hayatta myelojenik malignite gibi riskleri arttırdığı bilinmektedir⁽¹⁹⁾. Bununla birlikte radyasyon tedavisindeki dozlar çok daha yüksek olduğundan

radoterapinin doğum sonrasına bırakılması gerekmektedir.

Kemoterapi ve radyoterapinin aksine cerrahi tedavinin her üç trimesterde de güvenli bir şekilde uygulanabileceği bildirilmektedir^(5,6). Bununla birlikte, literatürde yayınlanmış 14 Ewing sarkomlu gebenin sadece birine gebelik sırasında⁽¹⁶⁾, beşine ise postpartum periyotta cerrahi rezeksiyon uygulandığı rapor edilmiştir^(6,9,13,15,17). Cerrahi uygulanacak gebelerde genel anestetik maddelerin fetus üzerindeki olası olumsuz etkilerinden ötürü rejyonel anestezi tekniklerinin tercih edilmesinin daha uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmektedir⁽²⁰⁾. Sunmuş olduğumuz olguda 3 kür İEVAC protokolüne rağmen kitlenin progresyon göstermesi ve metastatik lezyonların devamlılığı kemoterapi protokolünün 3 kür toptekan ve siklofosamid ile değiştirilmesini gerektirmiştir. Kemoterapi ve radyoterapi sonrası primer tümörün cerrahi rezeksiyon açısından tekrar değerlendirilmesi uygun görülmüştür.

Sonuç olarak Ewing sarkomu gebelikte çok nadir izlenmekle beraber özellikle alt ekstremitede ağrı ve şişlik şikayetleri ile başvuran gebelerde ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Kitle varlığında MRG ve mutlaka biyopsi ile tanı kesinleştirilmeli, gebelik haftası da göz önüne alınarak tüm tedavi seçenekleri multidisipliner bir yaklaşımla aileye sunulmalıdır. Ewing sarkomu gebelikte fetus üzerine direk olumsuz bir etki göstermemektedir. Buna karşın gebelik bu malignitede temel tedavi seçenekleri olan kemoterapi ve radyoterapinin uygulanmasında gecikmeye neden olarak progresyonu hızlandırabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Weisz B, Schiff E, Lishner M. Cancer in pregnancy: maternal and fetal implications. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 384- 93.
2. Kennedy S, Yudkin P, Greenall M. Cancer in pregnancy. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19: 405- 7.
3. Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist* 2002; 7: 279- 87.
4. Wingo PA, Tang T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 8- 30.
5. Maxwell C, Barzilay B, Shah V, Wunder JS, Bell R, Farine

- D. Maternal and neonatal outcomes in pregnancies complicated by bone and soft-tissue tumors. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 344- 8.
6. Merimsky O, Le Chevalier T, Missenard G, Lepechoux C, Cojean-Zelek I, Mesurolle B et al. Management of cancer in pregnancy: a case of Ewing's sarcoma of the pelvis in the third trimester. *Ann Oncol* 1999; 10: 345- 50.
7. Nakajima W, Ishida A, Takakashi M, Masashi H, Washino N, Ogawa M et al. Good outcome for infant of mother treated with chemotherapy for Ewing sarcoma at 25to 30 weeks' gestation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 308- 11.
8. Lysyj, A, Bergquist JR. Pregnancy complicated by sarcoma: a report of two cases. *Obstet Gynecol* 1963; 21: 506.
9. Blight EM Jr, Puls JL. Collateral venous flow through uterus caused by retroperitoneal extraosseous Ewing sarcoma. *Urology* 1981; 17: 386- 9.
10. Greenberg P, Collins JD, Voet RL, Jariwala L. Ewing's sarcoma metastatic to placenta. *Placenta* 1982; 3: 191- 6.
11. Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. *Obstet Gynecol Surv* 1983; 38: 6- 13.
12. Simon Ma, Phillips WA, Bonfiglio M. Pregnancy and aggressive or malignant primary bone tumors. *Cancer* 1984; 53: 2564-9.
13. Loguidice V, Tehranzadeh J, Jones E. Ewing's sarcoma and pregnancy. A case report and review of the literature. *Clin Orthop* 1986; 210: 132- 6.
14. Gennatas CS, Carvounis E, Fotopoulos A, Politi HD. Extraskelatal Ewing's sarcoma in a pregnant women: a case report. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 163- 5.
15. Sadat-Ali M, Ibrahim EM. Malignant bone tumors in pregnancy (a report of two cases and review of the literature) *Indian J Cancer* 1989; 26: 151- 5.
16. Dhillon MS, Singh DP, Gill SS, Sur R, Sarode VR, Nagi ON. Primary bone malignancies in pregnancy. A report of four cases. *Orthop Rev* 1993; 22: 931- 7.
17. Haerr RW, Pratt AT. Multiagent chemotherapy for sarcoma diagnosed during pregnancy. *Cancer* 1985; 56: 1028- 33.
18. Al-Bozom I. Placental metastases from maternal rhabdomyosarcoma. *Ann Saudi Med* 2000; 20: 203- 4.
19. American College of Obstetricians and Gynecologists Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. ACOG Committee Opinion. Washington, DC:ACOG; 1995.
20. Ezri T, Szmuk P, Evron S, Geva D, Hagay Z, Katz J. Difficult airway in obstetric anesthesia: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2001; 56: 631- 41.