

سار کوم اوینگ

بررسی مقالات منتشر شده در نشریات پزشکی و گزارش يك مورد آن

دکتر حسین نیک نفس

اطلاعات کلینیکی

این تومور تقریباً "غیر شایع است"، و در حدود ۱۰٪ تومورهای اولیه استخوانی را تشکیل میدهد (۱۸)، که این خود در حدود ۴٪ تمام سرطاناتها را شامل میشود. همه گیرترین سن ابتلاء، به این بیماری در دهه دوم و سوم زندگی میباشد. $\frac{2}{3}$ موارد پیش از سن ۲۰ سالگی ایجاد شده و ۸۸٪ قبل از ۳۰ سالگی دیده میشود (۳۳). مردان بیشتر از زنان به این بیماری مبتلا شده و در بعضی از انواع این نسبت دو به یک میباشد. همه گیرترین نشانگان درد تورم است. در معاینه بیمارگاهی اوقات گرمای موضعی، حساسیت و توده تومورال دیده میشود (۲). ممکنست نشانگان عمومی بصورت درجه حرارت بالا، آنمی، لکوسیتوز و سدیمان تاسیون بالا مشاهده گردد. شکستگیهای پاتولوژیک در ۲ تا ۵ درصد تمام موارد سارکوم اوینگ - که در استخوانهای دراز وجود دارد - دیده میشود.

ممکنست این تومور تقریباً "در هریک از استخوانهای بدن ایجاد گردد". طبق نظر (۱) Berthge در ۶۵٪ موارد تومور، استخوانهای دراز را مبتلا میسازد و ابتلاء به این تومور در استخوانهای ران، بازو و درشتنی همه گیرتر است. شایع ترین استخوان پهن که ممکنست دچار این تومور گردد استخوان خاصه می باشد. در حقیقت در بعضی از دسته ها، استخوان خاصه تنها استخوانیست که به این بیماری مبتلا میگردد (۱۸ - ۲). جایگزینی تومور در استخوانها متفاوت است: در دیافیز تومور تمایل دارد که در مرکز باقی بماند، در صورتیکه در متافیز تمایل

سارکوم اوینگ یکی از تومورهای بسیار بد خیمی است که منشاء استخوانی دارد و اولین بار توسط Lucke در سال ۱۸۶۶ شرح داده شد (۲۸). اما در سال ۱۹۲۱ که مقاله مشهور James, Ewing منتشر شد این تومور بعنوان یک بیماری مشخص شناخته گردید (۵). اوینگ این تومور را آندوتلیومای منتشر استخوانی نامید، زیرا، به عقیده وی مبدا تومور از بافت آندوتلیال و بویژه از بافتهای سازنده عروقی Vasoformative بود. بهرحال این مطلب هنوز هم موضوعیست که مورد بحث میباشد. باقی ماندن نام سارکوم اوینگ به این تومور بخاطر اینست که هنوز نام بهتری برای آن برگزیده نشده است. بعد از اوپرلینگ (۲۵) سایر دانشمندان مانند Friedman (9), Lichtenstein (13) Jaffe (19) Klaus-Hau Jensen et al (10) بر این باورند که این تومور از رتیکولوم سلولهای نارس یا سلولهای مزانشیم ابتدائی کانال مرکزی استخوان مشتق میگردد. کاوین و بنش (۱۷) با مطالعه توسط میکروسکوپ الکترونیک به این نتیجه رسیده اند که ساختمانهای مشابه میلو سیت های در حال رشد در کشت بافتهای مبتلا وجود دارد. آنها نتیجه گیری کردند که سارکوم اوینگ یک نئوپلاسم با مبدا میلوزن بوده که رشد و گسترش آن مشابه با Plasma cell myeloma میباشد. تشابه دیگری که بین اوینگ سارکوما و میلوما وجود دارد جواب به شیمیوتراپی میباشد که این مسئله موید تئوری بالاست.

بافت استخوانی اطراف آن کم می باشد. طبق نظر مؤلفین با تجربه، هرچند که میتوان از روی رادیوگرافی موارد زیادی از این تومور را تشخیص داد و هرچند گاهی تومور بصورتی ظاهر میشود که معرف بیماریزایی یک تومور بدخیم می باشد، ولی بیماریهای دیگری نیز طرحی مشابه این تومور ایجاد مینمایند. موارد تشخیص افتراقی مطرح شده عبارتند از: استئومیلیت مزمن و حاد و گرانولوم ائوزینوفیلیک، لنفوم بدخیم، تومورهای بدخیم متاستاتیک و حتی سارکوم استئوژنیک.

"پیش آگهی"

تا سالهای اخیر زنده ماندن پنج سال بعد از شناختن بیماری بسیار کم بوده و در گروههای متعدد از صفر تا ۱۲٪ گزارش شده است (۳۳)، این پیش آگهی بدرا Jaffe (۱۳) بدتر نشان داده و عقیده دارد که اگر میزان پنج سال زنده ماندن بعد از تشخیص بیماری بالاتر از ۱۰٪ باشد، دزمورد تشخیص دقیق سارکوم اوپنگ باید شک کرد. بهرحال در سالهای اخیر با درمانهای دقیقتر پیش آگهی بیماری اندکی بهتر شده است.

فیلیپس از ۳۹ بیماری که با ترکیب رادیوتراپی و شیمیوتراپی مورد درمان قرار گرفته اند ۱۳ مورد را با پنج سال زنده ماندن بعد از درمان گزارش کرده است (۲۷). در سریهائی که جانسون گزارش کرده است، از ۱۴ بیمار تحت درمان ۷ بیمار وی بین ۶ تا ۶۳ ماه زنده بودند (۱۶). بطور کلینیکی عواملی که اندکی پیش آگهی را بهتر میکنند عبارتند از:

الف - سدیمانتاسیون پائین؛

ب - هموگلوبین بالا؛

ج - درجه حرارت طبیعی (۱۹).

عموماً "استخوانهای پهن پیش آگهی بدتری دارند (۲)، هرچند که عود موضعی در استخوانهای پهن و استخوانهای دراز برابر می باشد.

باتوجه به نوع میکروسکوپی تومور و یافته های بالینی باین نتیجه میرسیم که اکثراً "بیمارانی که عمر طولانی تری دارند آنهایی هستند که تومورشان از سلولهای پلئومرفیک بارتیکولین های فراوان تشکیل شده و گلیکوژن داخل سلولی ندارند (۲۸). دو عاملی که تعیین کننده نتایج نهائی بیماری هستند عبارتند از:

الف - عود موضعی؛

ب - متاستاز قابل تشخیص.

تومور بطرف خارج بوده یعنی مرکز گریز می باشد. برخلاف عقیده عمومی جایگزینی دیافیزیال همه گیر نبوده (۶) کمتر از ۲۴٪ تومورهای استخوانهای دراز را تشکیل میدهد (۲).

پاتولوژی:

تومور توسط بافتی با ظاهر سیتولژسک متحد الشكل که شامل سلولهای متراکم با هسته های گرد، که ۲ یا ۳ برابر هسته لنفوسیت می باشد، اما حدود و سیتوپلاسم یا هستکها بعلت فقدان فیبرهای رتیکولر داخل توموری و ایجاد استخوان تومورال نامشخص می باشد. تومور توسط سیتومهای از بافت فیبرو به لوبولهای نامنظم تقسیم میگردد. میتوز وجود داشته اما همه گیر نیست. خونریزی و نقاط بسیار وسیعی از نکروز شایع بوده و گاهی اوقات باعث ایجاد یک ترتیب پری تلیال مشخص از سلولهای غیر نوموری - که بعلت نکروز بافتی تومورال در فواصل نسبتاً دور از عروق خونی قرار گرفته اند - میشود.

یافته های رادیولوژیکی:

ضایعه در استخوانهای دراز بصورت مناطقی از انهدام استخوانی با حدود نامشخص مشاهده میگردد. همه گیرترین یافته، ضایعات لیتیک بوده اما ممکنست مناطقی از دانسیتهی بعلت تحریکات استخوان سازی جدید دیده شود. هنگامیکه تومور کورتکس را سوراخ میکند، ممکنست نشانگان رادیوگرافی مشخص را نشان ندهد و باعث بلند کردن پریوست گردد. بالا بردن پریوست که در طبقات متعدد و بخاطر استخوان - سازی جدید واکنش ایجاد میشود، باعث ایجاد منظره Onion Skin یا پوست پیازی سارکوم اوپنگ میگردد. اسپیکولای اشعه مانند، که از کورتکس یک استخوان مبتلا بطرف خارج کشیده شده اند، در بسیاری از کلیشه های پرتونگاری دیده شده و این مسئله ایست که تشخیص افتراقی این تومور را از سارکوم استئوژنیک مشکل میسازد. هنگامیکه پرتونگاری اولیه انهدام وسیع استخوان همراه با توده خارج استخوانی بزرگی را نشان میدهد، تشخیص تومور بدخیم تقریباً آسان است. گاهی تومور اوپنگ سبب انبساط استخوان مبتلا شده و حتی ممکنست در نظر اول منظره یک کیست استخوانی را نشان دهد.

در موارد نادری از تومور اوپنگ ممکنست هیچ سلول مغز استخوانی در آن دیده نشود و یا اینکه تعداد آن بسیار ناچیز باشد. در تعداد کمی از موارد تومور کاملاً در حد فاصل استخوان و مغز استخوان قرار گرفته و در این حالت انهدام

عود موضعی :

این حالت هنگامیکه معالجه فقط شامل رادیوتراپی تنها باشد همه گیر است . در یک سری میزان عود موضعی ۳۷% بوده است (۲۱) ولی با معالجات مدرن این نسبت به ۵% کاهش یافته است .

اهمیت این عارضه در پیش آگهی بیماری را نمیتوان نادیده انگاشت . عود موضعی همیشه نشانه پیش آگهی فوق العاده بد بوده و قطعاً همراه با متاستاز مناطق دیگر میباشد (۳۴ - ۲۱ - ۸) . ضمناً " عود موضعی بیان کننده این حقیقت است که عضو باید قطع گردد .

" متاستازهای قابل تشخیص "

عموماً امروزه این موضوع مورد قبول است که اکثر بیماران در زمان تشخیص بیماری دچار میکرومتاستاز میشوند . و این واقعیت باعث پیشرفت درمان مدرن امروزی شده است . همه گیرترین محل این متاستازها : ریه ، استخوانهای دیگر ، عقده های لنفاوی و بافت های نرم میباشد .

ریه همه گیرترین مکان منفرد متاستاز میباشد (۲۱) . طرح انتشار متاستاز بستگی به محل اولیه تومور ندارد ، مگر در مورد سارکوم اوینگ استخوانهای پهن که در این حالت تمایل زیادی به متاستاز به مهره ها وجود دارد (۲۱) . فقدان متاستاز ۹ ماه بعد از معالجه ابتدائی ، علامت پیش آگهی فوق العاده خوبی بوده و یک حالت بدون متاستاز ، دوسال بعد از شروع بیماری اولیه نشانه شانس زیاد در معالجه بیماری میباشد (۲۱) . هرچند وجود متاستاز نشانه وخامت اوضاع میباشد ولی نباید آن را علاج ناپذیر تلقی نمود . چون گزارشهای متعددی حاکی است که هنگام درمان بیماری ، متاستازها بطور کامل از بین رفته اند (۱۸ - ۸)

تشخیص افتراقی

تشخیص سارکوم اوینگ بدون دقت زیاد امکان پذیر نمیشود ، چون درمان طبی هم از نظر پزشک و هم از نظر بیمار خطرات بسیار زیادی را ایجاد می نماید . بهمین علت است که پاتولوژیستها آموخته اند که با دقت بسیار زیادی مارک تومور اوینگ را به بیماری بچسبانند . اختلاف زیاد در پیش آگهی سارکوم اوینگ و رتیکیولوسل سارکوم از یکطرف و تشخیص افتراقی بین نوروبلاستوم از سارکوم اوینگ در اولین دهه عمر ، از طرف دیگر سبب حالت بحرانی عجیبی میشود که اغلب پاتولوژیستها با آن مواجه میشوند . در افتراق با تومور اوینگ باید موارد زیر بدقت در نظر گرفته شود :

۱- رتیکیولوسل سارکوم که نام دیگر آن Primary Lymphoma of Bone میباشد که معمولاً " بعد از دهه دوم زندگی ایجاد میگردد . از نظر هیستولوژی : تومور پلئومرفیک بوده و طرح سیتوپلاسمیک واضحی دارد . نوکلئولهای زیاد دندانه ای و یا نعل اسبی شکل همراه با یک یا دو نوکلئول برجسته مشاهده میگردد . هرچند در اکثر موارد فیبرهای رتیکیولر فراوانی وجود دارد ولی رنگ آمیزی رتیکیولین ارزش محدودی دارند (۵) .

بعقیده (۳۱) Schajowics رنگ آمیزی منفی با PAS در رتیکیولوم سل سارکوم ارزش زیادی دارد . این رنگها ، بویژه در تشخیص افتراقی نوع رتیکیولوم سل - سارکومای اندیفرانسیه - که بنام Stem Cell خوانده میشود - از سارکوم اوینگ خیلی موثر خواهد بود . مطالعات با میکروسکپ الکترونیک کمک بسپار زیادی در تشخیص افتراقی سارکوم اوینگ و رتیکیولوم سل سارکوم می نماید (۲۹ - ۲۸) .

۲- نوروبلاستوما

طبق گزارش (۲۸) Price تا $\frac{1}{5}$ موارد از تومورهائی که سارکوم اوینگ تشخیص داده شده اند در حقیقت نوروبلاستوم و یا رتیکیولوم سل سارکوم میباشد . نوروبلاستوما متاستاتیک استخوانی بیشتر در کودکان زیر ۵ سال دیده میشود . بطور کلینیکی ممکنست به تشخیص تومور اولیه در زنجیره سمپاتیک دست یافت . کاتکول آمینها (V.M.A.) در ادرار ۲۴ ساعته بشدت افزوده میگردد . ۸۰% بیماران ربرینج سال تست مثبت V.M.A. نشان میدهند (۳۹) . امتحان با میکروسکپ با زمینه روشن

Light Microscopic Examination

غالباً " تشکیلاتی به شکل Rossette و شبکه مرکزی بصورت رشته های نروفیبریل ، که با رنگ آمیزی مخصوصی با نقره مشخص میگردند ، را نشان میدهد (۳۲) .

در نوروبلاستوما با مطالعه میکروسکپ الکترونیک گرانولهای

Neurosecretory Granules

ترشحی و زوائد عصبی که شامل رشته های عصبی میباشد مشخص می گردد (۱۷) . ارزش رنگ آمیزی PAS که فقط در سارکوم اوینگ مثبت بوده و در رتیکیولوم سل سارکوم منفی است بوسیله پرایس مورد تردید قرار گرفته است ، چون در کالبد گشائی های تأیید شده در ۵ مورد از بیماران ۴ مورد گلیکوژن انیتراسلولر داشته اند (۲۸) . بهر حال Schajowics در هیچیک از ۳۸ مورد نوروبلاستومی

گردد، چون اشعه سبب افزایش سمیت داروهای سیتوتوکسیک خواهد شد (۳۰)، میزان اشعه ای که توصیه میگردد بین (۶۰۰۰ تا ۷۰۰۰ Rad) میباشد که در خلال ۶ هفته داده میشود (۳۴-۸). این مقدار اشعه رامیتوان دو قسمت نموده باچند هفته فاصله بین دو قسمت به بدن بیمار تاباند. بطور قطع مشخص شده که باچنین دوزبالائی از اشعه، امکان عود موضعی بشدت کاهش مییابد (۳۴). در سری Suit عود موضعی وجود نداشته است؛ در صورتیکه، عود موضعی ایجاد گردد معمولاً "بین ۷ تا ۴۲ ماه از درمان اولیه میگردد که زمان متوسط آن ۱۲ ماه میباشد. برخی از ضایعات مرکزی مانند ضایعات لگن قادر به تحمل دوز بالای اشعه نبوده بنابراین درمان بر حسب محل ضایعه متعیر است. به محض تشخیص متاستاز باید با دوز مناسبی درمان شروع گردد. در حال حاضر اکثر مولفین عقیده دارند که بعلت ماهیت انتشار این تومورها رادیوتراپی پیشگیری کننده نواحی مخصوص مانند: ریهها، قفسه سینه و جمجمه کمک زیادی به بیمار نمی کند، اما هنوز Suit (۳۴) از رادیوتراپی پیشگیری کننده محتویات قفسه سینه دفاع مینماید. چون بعقیده وی ۷۰٪ متاستازهایی که بعداً "قابل تشخیص خواهند بود در یکی از نقاط زیرمانند: ریهها یا میااستن و باستون فقرات پشتی میباشد. و بعقیده Marsa بهتر است که در زمان شروع درمان رادیوتراپی جمجمه انجام شود (۲۲).

در اینجا باید یاد آور شد که احتمال وجود سارکوم دیگری بدنال رادیوتراپی همیشه امکان پذیر است.

شیمی درمانی

دو عاملی که در ابتدا از آنها استفاده شده و از آن دفاع میگردید عبارت بود از سیکلوفسفامید و وین کریستین. امروزه استفاده از سه یا چهار دارو که بصورت متوالی، بی آمد رادیوتراپی مصرف می گردد درمان برگزیده میباشد (۱۶-۱۲-۱۱-۳۰-۲۱).

در برنامه سه دارویی اکتینوماپسین اضافه شده و در برنامه چهار دارویی آدریاماپسین نیز اضافه میگردد.

جانسون و Pomeroy با برنامه ۳ دارویی ۱۱ بیمار را مورد درمان قرار داده و بعد از ۳ تا ۱۱ ماه پیگیری در ۱۰ مورد بیماران ۵ سال بعد از درمان زنده بوده اند. روزن (۳۰) و همکارانش نتایج زودرس ترکیبی از رادیوتراپی شدید و شیمیوتراپی با برنامه ۴ دارویی را در ۱۲ بیمار، بی آمد ۱۰ تا ۳۷ ماه پیگیری گزارش کرده اند. تمام این ۱۲ بیمار بعد از این زمان، توموری که متاستاز ایجاد نماید

که مطالعه کرده است گرانولهای PAS مثبت مشاهده نکرده است (۳۲). کشت بافت و مطالعه با میکروسکپ الکترونیک نشان دهنده کیفیات متغیر کشت بافتی و عناصر فوق بافتی در سه تومور اوینگ، نروبلاستوم ورتیکولوم سل سارکوم می باشند (۲۹).

۳- کارسینوماهای غیر دیفرانسیه متاستاتیک استخوانی:

در اینجا یک مسئله بسیار مشکل تشخیصی، بویژه وقتیکه تومور اولیه در حال سکون و خیلی غیر دیفرانسیه باشد، ایجاد می نماید.

۴- استئومیلیت:

این تشخیص همیشه باید بخاطر تشابه یافته های رادیولوژیک و آرمایشگاهی در مدنظر باشد (سدیمان تاسیون بالا، لکوسیتوز و انمی).

درمان:

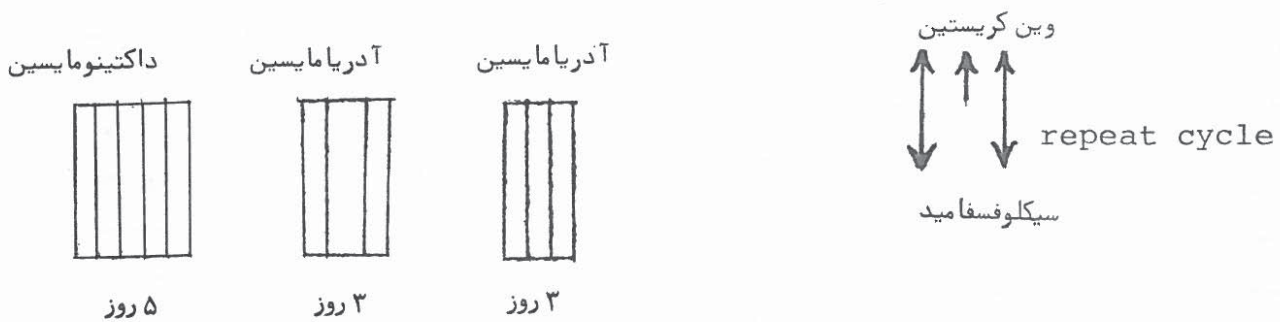
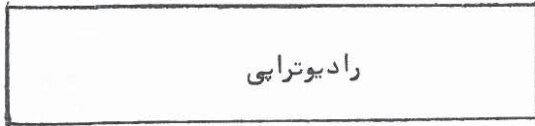
روشهایی جهت درمان وجود دارند که فقط ارزش تاریخی دارند مانند: سم کولی Coley's Toxin، قطع موضعی و فسفر رادیوآکتیو. هنگامیکه با اقدامات عمومی نتایج خوبی بدست نیاید بعضی از جراحان قطع عضو مربوطه را توصیه مینمایند (۲۱-۵-۲)؛ گرچه، عقیده آنان متقاعد کننده نبوده و تا این تاریخ جزو معالجات استاندارد محسوب نمیگردد. در سریهای منتشر شده توسط فریمن از ۲۰ بیمار، در مورد سه تن آنان قطع عضو بصورت ابتدائی بعمل آمده اما هر سه نفر مرده اند (۸). در حال حاضر قطع عضو فقط برای درمان عود موضعی تومور بکار میرود. روش درمانی سارکوم اوینگ که امروزه بکار برده میشود سبب دگرگوییهای زیادی در درک ما نسبت به روش درمانی شده و در نتیجه نسبت زنده ماندن، به مدت ۵ سال بعد از درمان، را بالا برده است.

اساساً این درمان شامل ترکیبی از رادیوتراپی کامل استخوان و شیمیوتراپی شدید فوری میباشد (۳۴-۳۰-۱۶-۱۱).

رادیوتراپی:

رادیوتراپی باید تمام استخوان را شامل شود (۳). اخیراً "حتی رادیوتراپی کامل بدن - نه بعلت پالیاتیو - بلکه بعنوان درمان پیشنهاد شده است (۲۳-۱۴-۸)، اما این پیشنهاد مورد قبول همه نیست. فعلاً "بتر است که بار رادیوتراپی تنها، درمان شروع

و یا بیماریهای سیستم عصبی مرکزی نداشته اند . در مقام مقایسه این بیماران با بیمارانی که در ۱۰ سال گذشته در بیمارستان مشابه - که بارادیوتراپی تنها درمان شده بودند - میتوان دید که از ۱۳ بیمار درمان شده باین طریق در مدت ۷ ماه بدنبال درمان بازگشت بیماری را نشان داده اند . بعنوان نمونه طرح روزن و همکارانش در اینجا ارائه میگردد (۳۰) .



روز ۰ ۲۰ ۴۰ ۶۰ ۹۰

" طرح روزن و همکاران "

مدت زمان شیمیوتراپی که توصیه شده است دو سال میباشد .

خلاصه

- ۱- در این مقاله تاریخچه سارکوم اوینگ مطالعه شده است .
- ۲- پیشرفتهائی که در بررسی این تومور بدست آمده است شامل : منشاء اصلی تومور ، روشهای تشخیص و درمان میباشد .
- ۳- معتقدند که مبداء سارکوم اوینگ یا از رتیکولوم سلول نارس و یا از میلو سیت میباشد .
- ۴- مطالعه با میکروسکپ الکترونی و کشت بافتی در تشخیص افتراقی سارکوم اوینگ ، نروبلاستوم و رتیکولوم سل سارکوم

- ۵- اکثر مؤلفین با آمپوتاسیون ابتدائی عضو مخالف بوده و آنرا در مورد عود موضعی تومور پیشنهاد می کنند .
- ۶- ترکیبی از رادیوتراپی شدید (۶۰۰۰-۷۰۰۰ Rad) به تمام استخوان در عرض ۶ هفته و بی آمد آن شیمیوتراپی با ۳ و بطور ارجح با ۴ دارو بطور همزمان بیشترین نتیجه طول عمر را دارد .

" گزارش مختصری از یک بیمار "

بیمار : عطا الله علیپور ،
سن : ۳۰ ساله ،

پرتونگاری : شکستگی پاتولوژیک سوپراکندیل چپ همراه با تورم نسوج نرم اطراف دلیل بوجودتومور می باشد . پرتونگاری از ریتین طبیعی بود .

درمان : در تاریخ ۵۶/۱۱/۳ جراحی ثابت کردن قطعه شکسته هنگام عمل وبستن زخم با پلاک سوپراکندیل Frozen Section انجام شده است .

پاتولوژی : سارکوم اوینگ گزارش شده است .

ادامه درمان : رادیوتراپی با ۶۰۰۰ راد در دو قسمت با فاصله چهار هفته و سپس از تاریخ ۵۷/۱/۲۲ :

وین کریستین ، ۱/۵ میلی گرم بر حسب هر مترمربع سطح بدن
اکتینوما یسین ، ۵/۴ میلی گرم بر حسب هر متر مربع سطح بدن
سایکلو فسامید ، ۳۰۰ میلی گرم بر حسب هر مترمربع سطح بدن .

کشاوری ، اهل و ساکن تهران

علت مراجعه : درد و تورم مفصل زانوی چپ

تاریخ مراجعه : ۵۶/۱۰/۱۸

شروع بیماری : شروع درد و تورم از ۳۰ روز قبل از مراجعه به بیمارستان .

سابقه قبلی : دو سال قبل بعلت زمین خوردن در همین ناحیه تورم و درد ایجاد شده که بتدریج بیشتر شده است .

معاینه عمومی : نکته مرضی خاصی در اعضاء مشاهده نشد .

معاینه موضعی : محدود شدن حرکات زانوی چپ ، فیکس

فلکشن دفورمیتی ، تورم ناحیه سوپراکندیل با قوام تومورال .

آزمایشها : نتیجه آزمایشها - حتی سدیمان تاسیون - در حد طبیعی بودند .