

Kemik tümörlerinde kemoterapi

Haluk Onat⁽¹⁾

Osteosarkom ve Ewing sarkomunun doğal seyirleri kemoterapinin gelişmesine paralel olarak değişmiştir. Osteosarkomda kemoterapinin katkısı ile hem uzak metastazlar önlenilmekte hem de ekstremitelerdeki cerrahiler mümkün hale gelebilmektedir. Bunun yanında kemoterapide ilaç seçiminde bazı çelişkiler sürmektedir. Ewing sarkomunun artık sistemik bir hastalık olduğu ve kemoterapinin bu hastalıkta primer tedavi olduğu kabul edilmektedir. Diğer taraftan lokal tümörün kontrolü hastalık seyrinde önemli bir faktördür.

Anahtar kelimeler: Osteosarkom, Ewing sarkomu, kemoterapi

Chemotherapy of bone tumors

The natural courses of osteosarcoma and Ewing sarcoma have been changed due to the development of chemotherapy. In osteosarcoma, chemotherapy prevents the occurrence of distant metastasis and also provides the possibility of limb sparing surgeries. However, there is a controversy in selecting drugs in the treatment of this tumor. Ewing sarcoma, today is accepted as a systemic disease and chemotherapy is the primary treatment in this tumor. On the other hand, local control of the primary tumor is also an important factor in its course.

Key words: Osteosarcoma, Ewing sarcoma, chemotherapy

Osteosarkom

Sıklıkla ve genç erişkinlerde görülen bu nadir tümörde prognoz yakın zamana kadar parlak değildir. 1970'lerin başlarına kadar 5 yıllık sağ kalım %20 civarındaydı. Hastaların %80'inde ablatif cerrahiden hemen sonra akciğer metastazı gelişmekteydi ki henüz tanı anında sistemik mikrometastazların mevcudiyetini göstermektedir. Kemoterapinin metastatik hastalıkta çok sınırlı olmasına rağmen bugünkü osteosarkom seyrindeki büyük gelişme adjuvan kemoterapinin kullanılmasıdır. Bugün genel olarak kabul edilen, adjuvan kemoterapinin metastaz gelişimini geciktirdiği ve adjuvan kemoterapi ile 5 yıllık sağ kalımın %40 ile 60 arasında olduğudur (1). Diğer taraftan adjuvan kemoterapi kullanımı ile hastalığın seyrinde de değişiklik olmuştur, sadece cerrahi uygulanan hastalarda özellikle akciğer metastazı gelişirken, adjuvan kemoterapi yapılanlarda akciğer dışı metastaz görülme oranlarında büyük artış olmuştur (1).

Bugün için saptanmış olan en etkili sitostatikler Doksorubisin (Adriamisin) (DXR), Sisplatin, yüksek doz metotreksat (YDMTX) ve de son zamanlarda potansiyel rolü görülen İfosamid'dir.

Osteosarkom adjuvan kemoterapi ilk çalışmaları randomize edilmeden yapılmaktaydı, değişik merkezlerden farklı sonuçlar bildirilmekteydi. Genel olarak YDMTX ihtiva eden rejimler uygulanmaktaydı. Kemoterapisiz kontrol grupları ile yapılan randomize çalışmalarda alınan neticeler kemoterapinin hastaliksız ve hastalıklı sağ kalım oranlarını %30 artırdığı ve kemoterapinin bu hastalığın tedavisinde önemli bir dönüm noktası oluşturduğunu göstermiştir (2, 3). Daha sonra değişik kemoterapi rejimlerinin randomizasyon çalışmalarına geçildi. DXR'in en önemli sitostatik olduğu,

YDMTX ihtiva eden rejimlerle alınan sonuçlara eşit sonuçlar alındı (2, 4, 5, 6).

Osteosarkom tedavisinde en önemli katkılardan biri Rosen tarafından gerçekleştirilmiştir, kemoterapiyi ilk kez preoperatif olarak denemiştir. DXR ve YDMTX kullanarak rezekte edilen tümör dokusunda yüksek oranda histolojik nekroz saptamıştır (7). Böylece kemoterapinin primer tümör üzerine etkisini göstermiştir ancak çalışması randomize değildir ve fazla miktarda myelosupresyon görülmüştür. 1984'den beri Almanya (8), Fransa (9), İtalya (10) ve EORTC (11) gruplarının yaptığı preoperatif (neoadjuvan) kemoterapi çalışmaları kemoterapinin tümör ve sağ kalım üzerine etkili olduğunu göstermiştir.

Preoperatif (neoadjuvan) kemoterapinin yararları:

1. Primer tümör üzerine kemoterapinin etkisi altında patolog tarafından tayin edilebilir. Bugün için osteosarkom tedavisinde kabul edilen en önemli prognostik faktör preoperatif kemoterapi ile meydana getirilebilen tümör nekrozudur (12). Kemoterapi ile meydana getirilen nekroz oranı ile hastaliksız sağ kalım arasında çok sıkı bir ilişki vardır (13, 14).

2. Preoperatif kemoterapi ile yeterli tümör nekrozu geliştirilemeyen olgularda kemoterapi rejimlerinde yapılacak değişiklik ile prognoz daha iyiye götürülebilir (14).

3. Bu tedavi ile ekstremitelerdeki cerrahileri mümkün hale gelmiştir.

Sürmekte olan osteosarkom kemoterapi çalışmalarında hedef optimal preoperatif kemoterapi rejimini bulmaktır. Rosen (14, 15) YDMTX ile hastaların %40'ında %90 oranında histolojik nekroz geliştiğini

(1) İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü Tıbbi Onkoloji, Doç. Dr.

Otör	Ref	Rejim	Preop KT ay	Olgu sayı	>%90 nekroz oranı
Rosen	16	MTX	1	?	40
Rosen	15	MTX-A	1-3	31	48
Rosen	16	MTX-A-BCD	1-3	69	62
Winkler	18	A-P-MTX	2-3	63	52
Jaffe	17	iAP	1-2	10	10
Jaffe	17	iAP	2-3	10	40
Jaffe	17	iAP	3-5	22	50
Bacci	19	MTX-iAP	2	65	52
Benjamin	20	A-iAP	2-4	37	59
Benjamin	20	A-iAP	3-7	32	72

Tablo 1: Preoperatif kemoterapi cevapları
MTX: Metotreksat A: Adriamisin (DXR) P: Sisplatin
BCD: Bleosin+CTX+Aktinomisin iAP: Intraarterial sisplatin

bildirdi (Tablo 1). Osteosarkom tedavisinde etkili ajanlardan sisplatin intraarterial olarak ilk kez Benjamin ve Mavlijit (16) uyguladı. Aynı merkezden Jaffe (17) intraarterial Sisplatin uygulama sayısına göre primer tümörde %10 ile 50 arasında %90 üzerinde tümör nekrozu geliştiğini bildirdi.

Daha sonra Jaffe (21) intraarterial Sisplatin ile YDMTX uygulamasını randomize ederek incelendi. İntraarterial Sisplatinin tümör nekrozu meydana getirmek bakımından YDMTX'dan üstün olduğunu gösterdi, klinik tam cevap intraarterial Sisplatin ile %47, YDMTX ile %20, %90 üzerinde histolojik tümör nekrozu intraarterial Sisplatin ile %38 bulurken YDMTX ile %0 buldu. Bacci (19) intraarterial Sisplatin ile YDMTX'ı birlikte kullandı ve %90 üzerinde tümör nekrozu %52 buldu. Benjamin (20) intraarterial Sisplatin ile sistemik DXR uyguladı ve %59 ve %72 olan en iyi tümör nekroz oranlarını sağladı. Bu çalışmalar osteosarkom preoperatif kemoterapisinde sistemik DXR ve intraarterial Sisplatin kombinasyonunun en iyi rejim olduğunu ortaya çıkardı (Tablo 2). Ancak daha sonra randomize olarak intraarterial ve intravenöz Sisplatin uygulamaları karşılaştırıldığında aralarında önemli bir fark olmadığı intravenöz Sisplatin uygulamasının yeterli olduğu sonucuna varıldı (22).

Rejim	Olgu sayı	>%90 nekroz oranı	Sisplatiniz
MTX rejimleri	231	42	
Sisplatin rejimleri	239	54	
DXR ve Sisplatin	132	59	
DXR ve intraarterial sisplatin	59	65	

Tablo 2: Preoperatif kemoterapi cevapları

Bugün artık tercih edilen preoperatif kemoterapi rejimi sistemik Sisplatin ve DXR kombinasyonudur ve rezeksiyon materyalinde tespit edilen histolojik tümör nekrozuna göre postoperatif adjuvan kemoterapi rejimi seçilmesidir.

Ewing sarkomu

20 yıl önce 5 yıllık sağ kalım %10 olan Ewing sarkomunda bugün artık 5 yıllık %50 sağ kalım sağlanabilmektedir. Bu kemoterapinin gelişimi sayesinde olmuştur. Bugün artık Ewing sarkomu bir sistemik hastalık olarak kabul edilmektedir ve primer tedavisi kemoterapidir.

Ewing sarkomunda tedavi hedefleri:

1. Tam ve devamlı bir lokal kontrol sağlamak
2. Metastatik hastalığı önlemek
3. Fonksiyonu mümkün olduğu kadar korumak

Ewing sarkomunda en önemli prognostik faktörler primer tümörün lokalizasyonu ve hastalığın metastaz yapmış veya yapmamış olmasıdır (22). Bunların yanında primer tümörün büyüklüğü ve yumuşak dokuya yayılım da önemli faktörlerdir.

Ewing sarkomu multidisipliner olarak tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Tedavi modelleri kemoterapi, radyoterapi ve cerrahidir. Kemoterapi gelişiminden önce primer tedavi olarak kullanılan radyoterapi ve cerrahinin tedavide optimal kullanımı bugün hala araştırılmaktadır. Başarılı sonuç alabilmek için birleşik tedavi modellerini kullanmak şarttır, yani sistemik kombine kemoterapi ile primer tümörün radyoterapi ve cerrahisi bir düzen içinde kullanılmalıdır.

Kemoterapi rejimleri genellikle Vinkristin, Doksorubisin, Siklofosamid ve Aktinomisin D ihtiva etmektedir. Son zamanlarda bu kombinasyonlara İfosamid ve VP 16 da eklenmektedir.

ABD de IESS (Inter Ewing Sarcoma Study) çalışma grubu 1973 de ilk çok merkezli çalışma ile Vinkristin, Aktinomisin D ve Siklofosamid (VAC) kombinasyonunun Ewing sarkomunda etkili olduğunu ancak Doksorubisin eklendiğinde daha da etkili olduğunu gösterdi ve lokal kontrol oranının %96 olduğu bildirildi (22).

Rosen (23) 67 hastalık çalışma grubu ile literatürdeki tek merkezden yapılan en fazla hasta kapsayan sonuçlarını bildirdi. Bu merkezin VACA kombinasyonu ile 5 yıllık sağ kalım oranı %75 dir, aksiyel ve proksimal yerleşimli tümörlerde prognoz daha kötü olduğu bildirilmektedir. Preoperatif ve radyoterapi öncesi ağırsif kemoterapinin dramatik olarak tümör yükünü azaltacağını ileri sürmektedir. Aksiyel yerleşim için %65, proksimal için %76 ve distal için %90 verdiği sağ kalımlar literatürde en yüksek ve diğer çalışmalar tarafından ulaşılamayan neticelerdir (24).

Avrupa ve ABD de çeşitli çalışma grupları Ewing sarkomu üzerine yaptığı çalışmalarda 5 yıllık sağ kalım %50 civarında ve halen Doksorubisin ihtiva eden VAC kombinasyonunun en etkili kemoterapi rejimi olduğunu bildirdiler (Tablo 3). Bu çalışmaların ortak bir yönü de aksiyel ve proksimal yerleşimli ve tümör kitlesi fazla olanlarda prognoz daha kötü olduğu, bu olgulara daha ağırsif kemoterapi rejimleri uygulanması gerektiğidir. Bunun için VAC rejimine ümit vaad eden VP 16 ve İfosamid'in de katılması gerektiği ileri sürülmektedir (22).

		Hastaliksız sağ kalım (%)	Ref
St. Jude	VAC	3 yıl 49	25
UKCSSG	VACA	4 yıl 39	26
Oberlin	VAC	4 yıl 52	27
Rizzoli	VAC	4 yıl 39	28
Gasparini	VAC	4 yıl 53	29
CESS	VAC	5 yıl 51	30

Tablo 3: Ewing sarkomu kemoterapi sonuçları

Kaynaklar

1. Bramwell, V.: Chemotherapy of operable osteosarcoma. In: Bailliere's Clinical Oncology. Bone Tumors. R. Souhami (ed) Bailliere Tindal, 175-203, 1987.
2. Link, MP., Goorin, AM.: The effect of adjuvant chemotherapy on relaps free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Eng J Med 314: 1600-1606, 1986.
3. Eilber, F., Giuliano, A., Eckardt, J.: Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. J Clin Oncol 5:21-26, 1987.
4. Jenkin, R., Bishop, A., Bouchard, H.: Osteosarcoma. A preliminary report of a trial of adjuvant chemotherapy. Proc ASCO 22: 525, 1981.
5. Medical Research Council (MRC). A trial of chemotherapy in patients with osteosarcoma. Brit J Cancer 53: 513-518, 1986.
6. Bacci, G., Campanacci, M., Picci, P.: Adjuvant chemotherapy with Adriamycin with high and moderate dose of Methotrexate for osteosarcoma of the extremities. Proc ASCO 4: 127, 1985.
7. Rosen, G., Marcova, DC., Huvos, AG.: Primary osteogenic sarcoma eight year experience with adjuvant chemotherapy. J Can Res Clin Oncol 106 (Supp): 55-67, 1983.
8. Winkler, K., Juergens, H.: The German Pediatric Oncology GPO cooperative study on osteosarcoma. In: Recent concepts in sarcoma treatment. Ryan JR & Baker LO (eds), Kluwer Academic Publishers, 296-300, 1987.
9. Kalfa, C., Milka, N., Du Bousset, J.: The experience of T-10 protocol in the pediatric department of Gustave Roussy Institute. In: Recent concepts in sarcoma treatment. Ryan JR & Baker LO (eds), Kluwer Academic Publishers, 301-305, 1987.
10. Picci, P., Bacci, G., Capanna, R.: Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. In: Recent concepts in sarcoma treatment. Ryan JR & Baker LO (eds), Kluwer Academic Publisher 291-295, 1987.
11. Bramwell, V., Burgers, M., Sneath, R.: Preliminary report of the first European Osteosarcoma Intergroup study. Proc ASCO 1058, 1988.
12. Benjamin, RS., Chawla, SP., Murray, JA.: Preoperative chemotherapy for osteosarcoma: A treatment approach facilitating limb salvage with major prognostic implications. In: Adjuvant Therapy of Cancer IV. Jones SE & Salmon SE (eds) Grune & Stratton 601, 1984.
13. Rosen, G., Murphy, ML., Huvos, AG.: Chemotherapy, en bloc resection and prosthetic bone replacement of osteogenic sarcoma. Can 37: 1, 1976.
14. Rosen, G., Caparros, B., Huvos, AG.: Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. Can 49: 1221, 1982.
15. Rosen, G., Marcova, RC., Caparros, B.: Primary osteogenic sarcoma: the rational for preoperative chemotherapy and delay surgery. Can 43: 2163, 1979.
16. Mavligit, GM., Benjamin, RS., Patt, YZ.: Intraarterial cis-platinum for patients with inoperable skeletal tumors. Can 48: 1, 1981.
17. Jaffe, N., Raymond, AK., Carrasco, H.: Effect of escalating courses of intraarterial cis-diamminedichloroplatino-II (CPO) on the primary tumor in pediatric osteosarcoma. Proc ASCO 6: 217, 1987.
18. Winkler, K., Beron, G., Delling, G.: Selective postoperative adjuvant chemotherapy after aggressive vs mild preoperative CT in osteosarcoma. Proc ASCO 5: 128, 1986.
19. Bacci, G., Picci, P., Gherlinzoni, F.: Neoadjuvant chemotherapy for high grade osteosarcoma of the extremities: is a good response to preoperative treatment an indication to reduce postoperative chemotherapy? Chemioterapia 5: 140, 1986.
20. Benjamin, RS., Chawla, SP., Carrasco, CH.: Primary chemotherapy of patients with osteosarcoma of an extremity. Proc ASCO 5: 139, 1986.
21. Jaffe, N., Robertson, R., Ayala, A.: Comparison of cis-diamminedichloroplatinum II with high dose methotrexate and citrovorum factor rescue in the treatment of primary osteosarcoma. J Clin Oncol 3: 1101, 1985.
22. Craft, AW.: Chemotherapy of Ewing sarcoma. In: Baillieres Clinical Oncology. Bone Tumours. R. Souhami (Ed) Bailliere Tindal 205-221, 1987.
23. Rosen, G., Caparros, B., Nirenberg, A.: Ewing sarcoma: ten year experience with adjuvant chemotherapy. Can 47: 2204-2213, 1981.
24. Rosen, G.: Current management of Ewing sarcoma. Progress in Clinical Cancer. 8: 267-282, 1982.
25. Hayes, FA., Thomson, EI.: the response of Ewing sarcoma to sequential cyclophosphamide and adriamycin induction therapy. J Clin Oncol 1: 45-51, 1983.
26. Craft, AW.: Controversies in the management of bone tumours. Cancer survey 3: 733-750, 1985.
27. Oberlin, I., Patte, C.: The response to initial chemotherapy as a prognostic factor in localised Ewing's sarcoma. Eur J Can Oncol 21: 463-467, 1985.
28. Bacci, G., Picci, P., Gherlinzoni, F.: Localized Ewing's sarcoma of bone. Eur J Can Clin Oncol 21: 163-173, 1985.
29. Gasparini, M., Lombardi, F., Gianni, C.: Localised Ewing's sarcoma. Eur J Can Clin Oncol 17: 1205-1209, 1981.
30. Jurgens, H., Exner, U., Ramach, W.: Cooperative Ewing Sarcoma Study (CESS 81) of the German Society of Pediatric Oncology. Proc ASPO 811, 1986.

Yazışma adresi**Doç. Dr. Haluk Onat****İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü****Çapa, İstanbul, Türkiye**