

Bölüm 23

OSTEOSARKOMDA NEOADJUVAN SİSTEMİK TEDAVİ

Şermin GÜVEN MEŞE

Başlangıçta adjuvant kemoterapi kullanılmış ve yıllık sağ kalım oranı %20 'den %60'lara çıkmıştır.

Neoadjuvant kemoterapi ilk defa Memorial Sloan-Ketterin Kanser Merkezi (MSKCC)'nde yürütülen T10 protokolünde tanımlanmıştır (1). Bu çalışmada yüksek doz metotreksat (HD-Mtx), doksorubisin, bleomisin, sisklofosamid ve daktinomisin kemoterapi ajanları kullanılmış. Adjuvan tedavi sonuçlarına benzer olarak 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %65 bulunmuş. Çalışmanın esas amacı organ kurtarma oranının artırılması ve protez hazırlanması süresince cerrahiye zaman kazandırmaktır. Histolojik nekroz ve prognoz arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından önemi artmıştır. Histolojik tip ve kemoterapi yanıtlarının, prognoz ile doğrudan ilişkisi gösterilmiştir.

Yüksek hacimli hastalıkta dirençli klonların ortaya çıkması ve kemoterapiye dirençli olgularda cerrahi şansının kaybedilmesi neoadjuvan tedaviye endişe ile yaklaşılmasına sebep olmuştur.

Bu endişeye cevap bulmak için Pediatric Oncology Group tarafından 1986 ile 1993 yılları arasında adjuvant ile neoadjuvant kemoterapi karşılaştırılmış . Bu randomize çalışmaya 30 yaş altı, metastaz bulgusu olmayan, yüksek dereceli 100 hasta dahil edilmiştir. Her iki grupta alterne yüksek doz metotreksat (HD-MTX), lokovertin, sisplatin, doksorubisin ve bleomisin, siklofosamid, daktinomisin kemoterapi rejimleri kullanılmıştır. Her iki grupta da 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranları (%65 ; %61) ve bacak koruma oranları (%55 ; %51) benzer bulunmuş (2). Kemoterapi içi en doğru zamanlamanın kanıtı yoktur. Neoadjuvant tedavinin sağ kalım avantajı gösterilememiştir. Bu çalışmadan sonra neoadjuvant kemoterapi yaygın kabul gören tedavi yaklaşımı haline gelmiş ve cerrahi planı için zaman kazandırma, cerrahiye kolaylaştırma ve tedavi yanıtı değerlendirilme avantajları vermiştir (3).

%44,8 ve 5 yıllık genel sağkalım %55,5 bulunmuştur. Her iki çalışma grubunda da hastaların tamamı yüksek doz metotreksat ve beraberinde büyük çoğunluğu doksorubisin, sisplatin ve ifosfamid kemoterapi rejimleri almıştır. EOI (The European Osteosarcoma Intergroup) tarafından yapılan analizde bu iki çalışmadan farklı sonuçlar elde edilmiş. İyi yanıt veren olgular %28 iken kötü yanıt veren olgular %72 oranında bulunmuş. 5 yıllık genel sağkalım sonuçları sırası ile %75 ve %45 olarak bildirilmiştir. Bu incelemede diğer iki çalışmadan farklı olarak hiç bir hasta yüksek doz metotreksat almamıştır. (5,6,7,8)

Histolojik yanıt derecelendirme sistemleri tablo 1’de verilmiştir.

Neoadjuvan kemoterapi için önerilen ikili veya üçlü kemoterapi kombinasyonlarıdır. Yüksek doz metotreksat , sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid ve ifosfamid ajanlarını içeren kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır fakat standart kemoterapi rejimi henüz tanımlanmamıştır.

En yaygın kullanılan kemoterapi rejimi metotrekset, doksorubisin ve sisplatin-den oluşmaktadır. Adjuvan tedavide kullanımı ile sağ kalım avantajı gösterilmesi ile neoadjuvan tedavide de en sık kullanılan rejim olmuştur (9).

Yüksek doz metotrekset kullanımında farmakokinetik monitorizasyon gerektiğinden ve yüksek tolerans nedeni ile her merkezde kullanılamamaktadır. Bu nedenle farklı kemoterapi kombinasyon rejimleri çalışılmıştır. St. Jude Children’s Research Hospital’da yürütülen çalışmada Karboplatin, ifosfamid ve Doksorubisin ajanları kullanılmış. Bu çalışmada 5 yıllık hastaliksız sağkalım %66 ve genel sağkalım oranı %75 bulunmuş ve uygun bir alternatif olarak kabul görmüştür (10).

Yanıt oranlarının ve hastaliksız sağkalım oranlarının artırılması için dördü ilaç kombinasyonları incelenmiş. İfosfamid kemoterapi ajanının metastatik hastalıkta etkinliği gösterilmesi nedeni ile yanıt oranlarını artırmak için neoadjuvan tedavide incelenmiştir. İtalyan Sarkom Grubu ve İsakandinav Sarkom Grubu (ISG/SSG-1) tarafından yürütülen çalışmada metotrekset, sisplatin, doksorubisin kombinasyon kemoterapisine ifosfamid eklenmesinin yanıt ve sağkalım üzerine etkisi değerlendirilmiş. Bu çalışmada histolojik yanıt oranları artmamış, 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %64 ve genel sağkalım oranı %77 . Hematolojik toksisite ifosfamid alan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (11).

KAYNAKLAR

1. Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al: Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. Cancer 1982; 49:1221-1230.

2. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al: Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 21:1574-1580, 2003
3. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *J Clin Oncol* 2015; 33:3029-3035.
4. 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(3):698-708.
5. Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al. Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy. Regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer* 1985; 56(7):1515.
6. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* 2003;97(12):3068.
7. Bielack SS, Nishida Y, Nakashima H, Shimoyama Y, Nakamura S, Ishiguro N. Prognostic factors in high grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20(3): 776.
8. Hauben EL, Weeden S, Pringle J, Van Marck EA, Hoogendorn PC. Does the histological subtype of high grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trial of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2002; 38(9):1218.
9. Link MP, Goorin AM, Horowitz M, et al. Adjuvant chemotherapy of high grade osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986; 314:1600.
10. Daw NC, Neel MD, Rao BN, et al. Frontline treatment of localized osteosarcoma without methotrexate: results of the St. Jude Children's Research Hospital OS99 trial. *Cancer* 2011; 117:2770.
11. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, Alvegard TA, Picci P, Capanna R, Bernini G, Müller C, Tienghi A, Wiebe T, Comandone A, Böhling T, Del Prever AB, Brosjö O, Bacci G, Saeter G; Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose Ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 23:8845-8852.