BÖLÜM 91

KEMOTERAPİ

Oğuzhan PEKİNCE [1]

GİRİŞ

Yumuşak doku sarkomları Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 50'den fazla tanımlanmış tümörü içeren heterojen bir grubu tanımlamak için kullanılan bir terimdir(1,2). Çok farklı tümör çeşitlerini içeren bir grup olmasına rağmen 2015 yılı Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre tüm kanser vakalarının %1'inden azını oluşturmaktadır(2).

1970'lere kadar sarkomlarda primer tedavi metodu cerrahi olmasına rağmen izole cerrahi tedavinin yüksek lokal nüks oranı ve yumuşak doku sarkomlarında %50, kemik sarkomlarında %80'den fazla uzak metastaz ve 2 yıl içinde çoğunlukla gelişen mortalite ile ilişkili olduğu gösterildi (3-5). Radyoterapi ve kemoterapi gibi cerrahi dışı tedavilerin bu neoplazmlara yönelik anti-tümör etkinliğinin kanıtlanması ile başlangıçta sadece metastatik olgularda kullanılsa da daha sonra adjuvan (cerrahi sonrası) ve neo-adjuvan (cerrahi öncesi) olarak kombine bir tedavi protokolünün parçası olarak sarkom tedavisindeki yerini almış ve ekstremite ve hasta sağkalımı üzerine olan olumlu etkileri bildirilmiştir (3,6-7).

KEMOTERAPİNİN GELİŞİM SÜRECİ VE ROLÜ

Sarkomların lokal kontrolü için cerrahi tedavi ve radyoterapi gibi başarılı protokollerin geliştirilmesine rağmen high-grade, geniş, derin tümöre sahip olan hastaların %40-50'sinde lokal nüks gelişimi ve uzak metastazlardan (İlk tanı anında %10 akciğer metastazı görülmektedir.) ötürü ölüm beklenmektedir(3). Kemoterapi ilk başta metastatik sarkom tedavisi için kullanılsa da daha sonra yapılan çalışmalar ile uzuv koruyucu tedavi için uygun hasta sayısını ve sağ kalımı artırmak için kullanılmaya başlanmıştır (8,9).

Tek ajanlı kemoterapotik ilaçlar içerisinde adriamisin ve ifosfamidin yumuşak doku sarkomlarında %20'nin üzerinde etkinliği gösterilmiştir (10). Kemoterapotik ajanlar içerisinde tek ajanlı protokolde en büyük tecrübe adriamisine aittir. Adriamisin için dik bir doz yanıt eğrisi mevcuttur. Güneybatı Onkoloji (SWOG) grubunun 1970'lerdeki çalışması 3 haftalık 75mg/m^{2}lik dozun 60 ve 45 mg/m^{2}lik dozlara göre daha üstün olduğunu bildiren ilk çalışmadır (11). Bununla birlikte özellikle bolus infüzyon uygulaması ile bildirilen kardiyotoksisite adriamisin uygulamasında doz sınırlayıcı olsa da 72-96 saatte yavaş infüzyonla uygulama

[1] Op. Dr. Konya Şehir Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, oguzhanpekince@hotmail.com

SONUÇ

Moleküler biyolojinin gelişmesi tümör gruplarının kemoterapi ve radyoterapiye olan duyarlılığının ortaya konulmasında umut ışığı olurken beraberinde cerrahi teknolojinin de her gün gelişmesi ile birlikte uzuv kurtarıcı tedaviler ve sağ kalım üzerinde olumlu etkileri her geçen gün artmaktadır. Bununla birlikte sarkom tedavisinde Radyasyon onkoloisi, medikal onkoloji, ortopedik cerrahi, patoloji ve radyoloji klinikleri arasında multidisipliner bir çalışma önemini ve gerekliliğini korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Ratan, R., & Patel, S. R. (2016). Chemotherapy for soft tissue sarcoma. *Cancer*, *122*(19), 2952-2960.
2. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*, *65*(1), 5-29.
3. Priebat, D., & Malawer, M. (2004). The Role of chemotherapy in the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. In *Musculoskeletal Cancer Surgery* (pp. 47-73). Springer, Dordrecht.
4. Horowitz, M. E. (1997). Ewing's sarcoma family of tumors. *Principles and practice of pediatric oncology*, 831-863.
5. Demetri, G. D., Pollock, R., Baker, L. (1998). NCCN sarcoma practice guidelines. *Oncology*, *12*(7 A), 183-218.
6. Erten, Ç., Memiş, A., AKALIN, T. (2005). Osteosarkomun Neo-adjuvan tedavisindeki deneyimimiz. *İzmir Tepecik Eğitim Hastanesi Dergisi*, *15*(3), 187-193.
7. Bramwell, V. H. (1997, October). The role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. In *Seminars in oncology* (Vol. 24, No. 5, pp. 561-571).
8. Yasko, A. W., Reece, G. P., Gillis, T. A. (1997). Limb-salvage strategies to optimize quality of life: The MD Anderson Cancer Center experience. *CA: A cancer journal for clinicians*, *47*(4), 226-238.
9. Pisters PWT, Feig BW, Leong DHY; New developments in soft tissue sarcoma. *In: Pollock RE, editor. Surgical Oncology*. Lancaster: Kluwer; 1997;91–107.
10. O'Byrne, K., & Steward, W. P. (1999). The role of chemotherapy in the treatment of adult soft tissue sarcomas. *Oncology*, *56*(1), 13-23.
11. O'Bryan, R. M., Baker, L. H., Gottlieb, J. E. (1977). Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer*, *39*(5), 1940-1948.
12. Zalupski, M., Metch, B., Balcerzak, S., Fletcher, W. S. (1991). Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, *83*(13), 926-932.
13. Casper, E. S., Gaynor, J. J., Hajdu, S. I. (1991). A prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy with bolus versus continuous infusion of doxorubicin in patients with high-grade extremity soft tissue sarcoma and an analysis of prognostic factors. *Cancer*, *68*(6), 1221-1229.
14. Dombernowsky, P., Mouridsen, H., & Nielsen, O. S. (1995). A phase III study comparing Adriamycin versus two schedules of high dose epirubicin in advanced soft tissue sarcoma. In *Proc Am Soc Clin Oncol* (Vol. 14, p. 515).
15. Jacobs, E. M. (1970). Combination chemotherapy of metastatic testicular germinal cell tumors and soft part sarcomas. *Cancer*, *25*(2), 324-332.
16. Rosen, G., Forscher, C., Lowenbraun, S. (1994). Synovial sarcoma. Uniform response of metastases to high dose ifosfamide. *Cancer*, *73*(10), 2506-2511.
17. Patel, S. R., Vadhan-Raj, S., Papadopolous, N. (1997). High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. *Journal of Clinical Oncology*, *15*(6), 2378-2384.
18. Connelly, E. F., & Budd, G. T. (1996, June). Ifosfamide in the treatment of soft tissue sarcomas. In *Seminars in oncology* (Vol. 23, No. 3 Suppl 6, pp. 16-21).
19. Benjamin, R. S., Legha, S. S., Patel, S. R. (1993). Single-agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone: the MD Anderson experience. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, *31*, S174-9.
20. Le Cesne A, Spielmann AM, Le Chevalier T *et al.* High dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard- dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. J Clin Oncol. 1995;13:1600–8.
21. Bramwell, V. H., Mouridsen, H. T., Santoro, A. (1986). Cyclophosphamide versus ifosfamide: preliminary report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, *18*(2), S13-S16.
22. Wengs, W. J., Talwar, D., & Bernard, J. (1993). Ifosfamide-induced nonconvulsive status epilepticus. *Archives of neurology*, *50*(10), 1104-1105.
23. Rosen, G., Chawla, S., Hamburg, S. (1990). Phase II study of high dose continuous infusion dimethyl triazeno imidazole carboxamide (DTIC) in metastatic leiomyosarcoma. In *Proc Asco* (Vol. 9, p. 313).
24. Demetri, G. D., & Elias, A. D. (1995). Results of single-agent and combination chemotherapy for advanced soft tissue sarcomas: implication for decision making in the clinic. *Hematology/oncology clinics of North America*, *9*(4), 765-786.
25. Keohan, M. L., & Taub, R. N. (1997, October). Chemotherapy for advanced sarcoma: therapeutic decisions and modalities. In *Seminars in oncology* (Vol. 24, No. 5, pp. 572-579).
26. Balcerzak, S. P., Benedetti, J., Weiss, G. R., (1995). A phase II trial of paclitaxel in patients with advanced soft tissue sarcomas. A Southwest Oncology Group study. *Cancer*, *76*(11), 2248-2252.

27. Spath-Schwalbe, E., Koschuth, A., Grunewald, R. (1998). Gemcitabine in pretreated patients with advanced soft tissue sarcomas-preliminary results from a phase II trial. *In proceedıngs of the annual meetıng-amerıcan socıety of clınıcal oncology (vol. 17, pp. 1976-1976). amerıcan socıety of clınıcal oncology.*
28. Seddon, B., Strauss, S. J., Whelan, J. (2017). Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *The lancet oncology*, *18*(10), 1397-1410.
29. Jelić, S., Vuletić, L., Milanović, N. (1990). High-dose epirubicin-cisplatin chemotherapy for advanced soft tissue sarcoma. *Tumori Journal*, *76*(5), 467-471.
30. Elias, A., Ryan, L., Sulkes, A. (1989). Response to mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine in 108 patients with metastatic or unresectable sarcoma and no prior chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, *7*(9), 1208-1216.
31. Reichardt, P., Tilgner, J., Hohenberger, P. (1998). Dose-intensive chemotherapy with ifosfamide, epirubicin, and filgrastim for adult patients with metastatic or locally advanced soft tissue sarcoma: a phase II study. *Journal of Clinical Oncology*, *16*(4), 1438-1443.
32. Patel, S. R., & Benjamin, R. S. (1999, July). New chemotherapeutic strategies for soft tissue sarcomas. In *Seminars in surgical oncology* (Vol. 17, No. 1, pp. 47-51). New York: John Wiley & Sons,
33. Steward, W. P., Verweij, J., Somers, R. (1993). Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor allows safe escalation of dose-intensity of chemotherapy in metastatic adult soft tissue sarcomas: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Journal of clinical oncology*, *11*(1), 15-21.
34. Bui, B. N., Chevallier, B., Chevreau, C. (1995). Efficacy of lenograstim on hematologic tolerance to MAID chemotherapy in patients with advanced soft tissue sarcoma and consequences on treatment dose-intensity. *Journal of clinical oncology*, *13*(10), 2629-2636.
35. Tursz, T., Verweij, J., & Judson, I. (1996). Is high-dose chemotherapy of interest in advanced soft tissue sarcomas? An EORTC randomized phase III trial. In *Proc Am Soc Clin Oncol* (Vol. 15, p. 337).
36. Bokemeyer, C., Franzke, A., Hartmann, J. T. (1997). A phase I/II study of sequential, dose-escalated, high dose ifosfamide plus doxorubicin with peripheral blood stem cell support for the treatment of patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, *80*(7), 1221-1227.
37. Seynaeve, C., & Verweij, J. (1999, February). High-dose chemotherapy in adult sarcomas: no standard yet. In *Seminars in oncology* (Vol. 26, No. 1, pp. 119-133).
38. Elias, A. D. (1998, April). High-dose therapy for adult soft tissue sarcoma: dose response and survival. In *Seminars in oncology* (Vol. 25, No. 2 Suppl 4, pp. 19-23).
39. Pisters, P. W. (2003). Soft tissue sarcoma. In *Essential Practice of Surgery* (pp. 681-689). Springer, New York, NY.
40. Mazanet, R., & Antman, K. H. (1991). Sarcomas of soft tissue and bone. *Cancer*, *68*(3), 463-473.
41. Picci, P., Bacci, G., Gherlinzoni, F. (1988). Results of a randomized trial for the treatment of localized soft tissue tumors (STS) of the extremities in adult patients. In *Recent concepts in sarcoma treatment* (pp. 144-148). Springer, Dordrecht.
42. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. (1997). Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *The Lancet*, *350*(9092), 1647-1654.
43. Picci P, Frustaci S, DePaoli G *et al.* Localized high-grade soft tissue sarcomas of the extremities in adults: prelim- inary results of the Italian Cooperative study. *Sarcoma.* 1997;1:CTOS abstract 197.
44. Pervaiz, N., Colterjohn, N., Farrokhyar, F. (2008). A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, *113*(3), 573-581.
45. Priebat, D. A., Trehan, R. S., Malawer, M. M. (1992). Induction chemotherapy for sarcomas of the extremities. *Musculoskeletal surgery for cancer; principle and techniques. New York: Thieme Medical Publishers.*
46. Eilber, F. R., Eckardt, J. J., Rosen, G. (1993). Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy in the multidisciplinary management of soft tissue sarcomas of the extremity. *Surgical Oncology Clinics of North America*, *2*(4), 611-620.
47. Koops, H. S., Eggermont, A. M., Liénard, D. (1998, April). Hyperthermic isolated limb perfusion for the treatment of soft tissue sarcomas. In *Seminars in surgical oncology* (Vol. 14, No. 3, pp. 210-214). New York: John Wiley & Sons, Inc..
48. Blay, J. Y., Bonvalot, S., Fayette, J. (2006). Neoadjuvant chemotherapy in sarcoma. *Bulletin du cancer*, *93*(11), 1093-1098.
49. Eilber F, Eckhardt J, Rosen G. Preoperative therapy for soft tissue sarcomas. *Hematol/Oncol Clin N Am.* 1995;9:3:817–23.
50. Spiro, I. J., Dupuis, D., Suit, H. (1996). Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large soft tissue sarcomas. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, *1*(36), 185.
51. Grobmyer, S. R., Maki, R. G., Demetri, G. D. (2004). Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Annals of oncology*, *15*(11), 1667-1672.
52. Gronchi, A., Palmerini, E., Quagliuolo, V. (2020). Neoadjuvant chemotherapy in high-risk soft tissue sarcomas: final results of a randomized trial from Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(19), 2178-2186.
53. Hindi, N., & Martin-Broto, J. (2021). What is the standard indication of adjuvant or neoadjuvant chemotherapy in localized soft-tissue sarcoma?. *Current Opinion in Oncology*, *33*(4), 329-335.