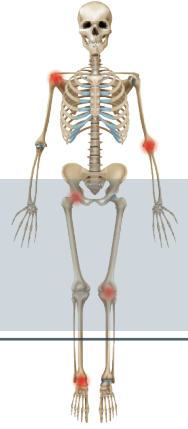


BÖLÜM 81

KEMİK TÜMÖRLERİNDE KEMOTERAPİ



Mehmet Baran USLU¹

GİRİŞ

Kemikte gelişen malign tümörlerde kemoterapi tedavisi uygulanmaktadır. En yaygın primer malign kemik tümörü olan osteosarkom birkaç farklı türde sınıflandırılabilir. Yüksek dereceli osteosarkom tedavi rejimine, kemoterapi girmesinden bu yana, tüm hastaların üçte ikisinde sağkalım sürelerinde prognozu etkileyici bir şekilde iyileşme görülmektedir.

Osteosarkom, osteoid veya olgunlaşmamış kemik üreten malign mezenkimal hücrelerden gelişir. Tedavi edilmeyen osteosarkom, oldukça mortal bir seyir izler.

Tanı araçlarının uygun kullanımı ve uygun tedavi, hastanın iyileşme şansını geri dönülmez şekilde tehlikeye atabilir. Bu nedenle, tanı alan hastalar donanımlı, uzmanlaşmış merkezlerde tedavi edilmelidir. Rezeksiyon cerrahisi ile birlikte kemoterapi, yüksek dereceli tümörler için tedavinin tamamlayıcı bileşenleridir (2-4).

OSTEOSARKOM

Yüksek Dereceli Santral Osteosarkom

Kemoterapi Endikasyonu

Yüksek dereceli santral osteosarkom, tüm osteosarkomların %80'ini oluşturur ve en sık görülen alt türdür. 1970'lerde cerrahi ile başarılı kontrol oranlarına rağmen, hastaların büyük çoğunluğu, hızla pulmoner metastaz geliştirmekte ve mortaliteyle sonuçlamaktaydı (1-16). Kemoterapinin kullanılmaya başlanmasından bu yana prognoz önemli ölçüde iyileşme göstermiştir.

Günümüzde preoperatif (neoadjuvan) sistematik polikemoterapi, ardından cerrahi tedavi ve postoperatif (adjuvan) kemoterapiden oluşan multimodal bir yaklaşım kullanılarak, hastaların %60-70'inde uzun süreli hastalıksız sağkalım elde edilebilmektedir (3-2).

Negatif prognostik göstergeler arasında büyük tümör hacmi, primer metastazlar, artmış alkalemi

¹ Op. Dr., Çankırı Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, baranuslu1988@gmail.com

Her 2 haftada bir olağan beş ilaç kombinasyonunun uygulanması 28 hafta, 42 hafta boyunca her 3 haftada bir uygulanan beş ilaç kombinasyonu ile gözlemlenen EFS'den istatistiksel olarak yüksek EFS'ye ulaşıldı. Alkilleyici ajanların dozunu artırarak veya kemoterapi döngüleri arasındaki aralıkları kısaltarak artan doz yoğunlaştırılması, Ewing sarkomunun tedavisinde iyileştirilmiş sonuç ile ilişkilendirilmiştir. Lokalize Ewing sarkomlu hastalarda doz yoğunlaştırması ile iyileştirilmiş sonucun gösterilmesi, tedavide başarısızlık riski taşıyan hastalarda sonucu iyileştirebileceği fikrine yol açtı (3-14,15).

İlk başvuruda metastatik Ewing sarkomu olan hastalarda daha yüksek dozlarda doksorubisin içeren yoğun doz tedavi denendi. EFS'yi iyileştirmede başarısız oldu ve çok yüksek oranda sekonder lösemi ile ilişkilendirildi. Kemoterapinin miyeloablatif dozlarda uygulanması, ardından otolog kök hücre rekonstitüsyonu, ilk başta metastatik Ewing sarkomu olan hastalarda ve Ewing sarkomunun nüks eden hastalarda kullanılmıştır. Hiçbir tedavi, bu strateji için kesin bir fayda sağlamamıştır.

Ewing sarkom ilk tedaviyi takiben ortaya çıktığında, prognoz son derece kötüdür ve hastaların %5'inden azı nüksten sonra 2 yıldan fazla hayatta kalır. Siklofosfamid/topotekan, irinotekan/temozolomid ve gemsitabin/dosetaksel dahil olmak üzere birkaç kemoterapi türü, tekrarlayan Ewing sarkomunda aktivite göstermiştir.

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptörüne (IGF1R) karşı monoklonal antikorlar, tekrarlayan Ewing sarkomunda aktivite gösterdi. Ne yazık ki, çoğu ilaç firması bu antikorların geliştirilmesinden vazgeçti çünkü yetişkin malignitelerinde etki gösteremediler. Yeni teşhis edilmiş Ewing sarkomlu hastalar için bu ajanların planlı prospektif randomize çalışmaları devam edemedi.

Ewing sarkomunda klinik araştırma altındaki stratejiler, PARP inhibitörlerinin tek ajan olarak ve kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanımını ve ayrıca faz I ve faz II denemelerini içerir.

Mevcut çalışmalar, alkilleyici ajanların yoğunlaştırılmasına ve daha yoğun bir şekilde uygulanmasına odaklanmaktadır.

SONUÇ

Malign kemik tümörleri tedavisi multidisipliner yaklaşım ile tedavi edilmelidir. Erken tanı ve uygun tedavi araçları ile özelleşmiş merkezlerde yapılan tedaviler prognoza önemli katkı sağlar. Bu süreçte ortopedist, patolog, klinisyen, radyasyon onkoloğu ortak karar vererek hastanın tedavi süreci düzenlenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Rajani R, Gibbs CP. Treatment of Bone Tumors. Surg Pathol Clin. 2012 Mar;5(1):301-18. doi: 10.1016/j.path.2011.07.015. PMID: 22328909; PMCID: PMC3273870.
2. Carrle D, Bielack SS. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. Int Orthop. 2006 Dec;30(6):445-51. doi: 10.1007/s00264-006-0192-x. Epub 2006 Aug 3. PMID: 16896870; PMCID: PMC3172747
3. Meyers PA. Systemic therapy for osteosarcoma and Ewing sarcoma. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2015:e644-7. doi: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e644. PMID: 25993235.
4. Wagner MJ, Livingston JA, Patel SR, Benjamin RS. Chemotherapy for Bone Sarcoma in Adults. J Oncol Pract. 2016 Mar;12(3):208-16. doi: 10.1200/JOP.2015.009944. PMID: 26962160.
5. Womer RB, West DC, Krailo MD, Dickman PS, Pawel BR, Grier HE, Marcus K, Sailer S, Healey JH, Dormans JP, Weiss AR. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2012 Nov 20;30(33):4148-54. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703. Epub 2012 Oct 22. Erratum in: J Clin Oncol. 2015 Mar 1;33(7):814. Dosage error in article text. PMID: 23091096; PMCID: PMC3494838.
6. DeLaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, Adams J, Dean S, Yeap BY, McManus P, Rosenberg AE, Nielsen GP, Harmon DC, Spiro JJ, Raskin KA, Suit HD, Yoon SS, Hornicek FJ. Phase II study of high-dose photon/proton radiotherapy in the management of spine sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2009 Jul 1;74(3):732-9. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.08.058. Epub 2008 Dec 25. PMID: 19095372; PMCID: PMC2734911.
7. Jaffe N, Gorlick R. High-dose methotrexate in osteosarcoma: let the question surcease--time for final acceptance. J Clin Oncol. 2008 Sep 20;26(27):4365-6. doi:10.1200/JCO.2007.14.7793. PMID: 18802144.

8. Wu PK, Chen WM, Chen CF, Lee OK, Haung CK, Chen TH. Primary osteogenic sarcoma with pulmonary metastasis: clinical results and prognostic factors in 91 patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Aug;39(8):514-22. doi: 10.1093/jjco/hyp057. Epub 2009 Jun 12. PMID: 19525290.
9. Osteosarcoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16(18): 2727-36. doi: 10.1517/14656566.2015.1102226. Epub 2015 Oct 29. PMID: 26512909Ferrari S, Serra M. An update on chemotherapy for.
10. Granowetter L, Womer R, Devidas M, Krailo M, Wang C, Bernstein M, Marina N, Leavey P, Gebhardt M, Healey J, Shamberger RC, Goorin A, Miser J, Meyer J, Arndt CA, Sailer S, Marcus K, Perlman E, Dickman P, Grier HE. Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2009 May 20;27(15):2536-41. doi:10.1200/JCO.2008.19.1478. Epub 2009 Apr 6. PMID: 19349548; PMCID:PMC2684856.