

Yüksek grade'li osteosarkomlarda neoadjuvan kemoterapiye verilen histolojik yanıtın hasta ve tümör özellikleri ile ilişkisi

The association between the histological response to neoadjuvant chemotherapy and patient and tumor characteristics in high grade osteosarcoma

Sema Polat¹, Emine Şadal Benzer¹, Çiğdem İrkkın¹, Işın Pak¹, Safa Eke²

¹ S.B. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü, ANKARA

² S.B. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi Kliniği, ANKARA

Yüksek gradeli osteosarkomlarda neoadjuvan kemoterapiye verilen histolojik yanıtın hasta ve tümör özellikleri ile ilişkisini araştırmak amacıyla S.B. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde 1997-2000 yılları arasında osteosarkom tanısı alan 37 hastaya ait amputasyon/enblok rezeksiyon materyalleri incelenmiştir. Tümör/nekroz oranı hesaplanarak kemoterapiye iyi yanıt verenler ve kemoterapiye kötü yanıt verenler olmak üzere iki grup elde edilmiştir. Kemoterapiye histolojik yanıt ile tümör lokalizasyonu ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Femur yerleşimli tümörlerde tibia ve humerus yerleşimlilere göre kemoterapiye kötü yanıt oranı daha yüksek bulunmuştur. Tümör boyutu 10 cm'nin üzerinde olanlarda, tümör boyutu 10 cm ve altında olanlara göre, kemoterapiye kötü yanıt oranı daha yüksek olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Osteosarkom, kemoterapi, nekroz.

In order to search the association between, the histological response of high grade osteosarcoma to neoadjuvant chemotherapy and patient and tumor characteristics, amputation or en block resection specimens of 37 patients diagnosed as osteosarcoma in Ankara Oncology Hospital between 1997 to 2000 were studied. Two groups of patients having good or poor response to chemotherapy were determined according to the estimated tumor/necrosis ratios. There was a statistically significant association between the histological response to chemotherapy and the localization of the tumor ($p < 0.05$). Poor response to chemotherapy was higher in the femur localized tumors then the tibia and humerus localized ones. Poor response to chemotherapy was higher in the tumors diameter 10 cm or above than those tumors below 10 cm diameter.

Key Words: Osteosarcoma, chemotherapy, necrosis.

Osteosarkom, çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülen en sık primer malign kemik tümörüdür^(1,2). Tüm primer kemik sarkomlarının %35.1'ini oluşturur⁽³⁾. Histolojik olarak, yalnızca cerrahi ile tedavi edilen 'low grade' osteosarkomlar (Grade I ve II) ve cerrahiye ek olarak kemoterapi uygulanan 'high grade' osteosarkomlar (Grade III ve IV) olarak ikiye ayrılır⁽⁴⁾.

Neoadjuvan kemoterapi ve tümörün cerrahi olarak çıkarılmasını izleyerek uygulanan adjuvan kemoterapi, bugün ekstremitelerin yüksek grade'li osteosarkomlarında standart tedavi yöntemi olarak yerini almıştır. Bu yöntem ile hastaların sürvilerinde kayda değer iyileşmeler elde edilirken diğer yandan, daha fazla sayıda hasta, ekstremita koruyucu cerrahiye aday olma şansını yakalamıştır^(5,6,7,8).

Yaygın kabul gören bu standart tedavi modelinde neoadjuvan kemoterapiye bağlı gelişen tümör nekrozu bugün kabul edilen en önemli prognostik faktördür⁽⁹⁾.

Bu çalışmada neoadjuvan kemoterapi verilen osteosarkomlu hastalarda operasyon sonrası tümör/nekroz oranı hesaplanmış, belirlenen hasta ve tümör özellikleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

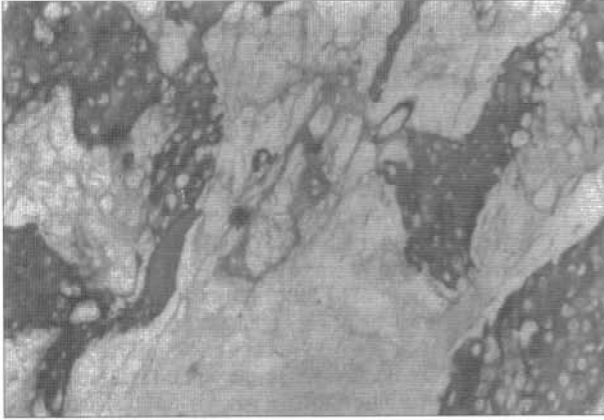
GEREÇ VE YÖNTEM

S.B. Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Bölümü'nde, 1997-2000 yılları arasında osteosarkom tanısı alan ve tedavileri yapılan 37 hastaya ait, amputasyon/en blok rezeksiyon materyalleri incelenmiştir.

Hastalara neoadjuvan kemoterapi protokolü dahilinde, operasyon öncesi yüksek doz metotreksat (MTX) (12 g/m²/gün) + Ca-folinat, sisplatin (120 mg/m²/gün) ve adriamisin (25 mg/m²/gün) veya yüksek doz MTX kullanmadan adriamisin (60 mg/m²/gün) ve sisplatin (20 mg/m²/gün) uygulanmıştır.

Olgulara ait klinik bilgiler hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Operasyon sonrası, bölümümüze taze olarak gelen spesmenlerin, öncelikle üzerindeki deri ve yumuşak dokular dikkatlice dissekte edilmiştir. Tümörü içeren kemik, operasyon öncesinde alınan radyografilere bakılarak tümörün en geniş olduğu düzlemde longitüdi-



Resim 1: Osteoblastik osteosarkomda tedavi sonrası görünüm: canlı tümör hücresi içermeyen tipik ağ şeklinde osteoid (HEEx40).

nal olarak ikiye bölünmüştür. İlk kesiye paralel, 3-4 mm kalınlığında ikinci bir kesi ile tümörün en geniş çapından geçen bir doku dilimi elde edilmiştir. 24 saatlik % 10 formalin fiksasyonundan sonra, bu doku dilimi % 30 formik asit ya da % 10 nitrik asit içerisinde dekalsifikasyon için bekletilmiştir. Uygun şekilde dekalsifiye olan dilimin kesit yüzeyi haritalandırılarak tümü çok sayıda parça halinde örneklenmiştir. Histolojik değerlendirme için her bir olgudan yaklaşık 35-40 parça olmak üzere, her parçadan en az iki kesit elde edilmiştir. Hematoksilen-Eozin ile boyanan preparatlar, Nikon Optiphot 2 ışık mikroskopunda incelenerek, kesitlerin herbirinde nekroz oranı yüzde olarak hesaplanmış ve bu yüzdelerin toplamından ortalama yüzde bulunmuştur (Resim 1,2).

Tümör nekrozu % 90 ve üzerinde olan hastalar "iyi yanıt", %90'ın altında olanlar "kötü yanıt" olarak değerlendirilmiştir.

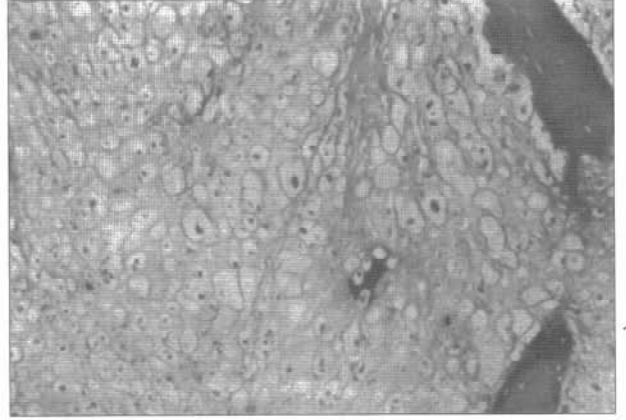
Sonuçlar SPSS bilgisayar programıyla değerlendirilmiştir. Değerlendirmede Ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Olguların incelenen parametrelere göre dağılımı tablo 1 'de verilmektedir. Kemoterapiye yanıt ile tümörün yerleşim yeri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Femurda yerleşen tümörlerde diğer lokalizasyonlara göre (tibia + humerus) kemoterapiye kötü yanıt daha yüksek oranda bulunmuştur.

Kemoterapiye yanıt ile tümör boyutu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). Tümör boyutu 10 cm'nin üzerinde olan olgularda tümör boyutu 10 cm ve altında olanlara göre kemoterapiye kötü yanıt daha yüksek oranda bulunmuştur.

Kemoterapiye yanıt ile yaş, cinsiyet, klinik evre, preoperatif kemoterapi süresi, biyopsi ile kemoterapi arasında geçen süre, yüksek doz metotreksat kullanımı, kemoterapi öncesi ALP düzeyi ve histolojik subtip



Resim 2: Kondroblastik osteosarkomda tedavi sonrası görünüm: lakünler içinde kondrositlerin "ghost" nükleusları (HEEx40).

arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Adjuvan kemoterapiye ilaveten primer kemoterapi (neoadjuvan), günümüzde ekstremitelerin yüksek grade'li osteosarkomlarında standart tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Primer kemoterapiye tümörün verdiği histolojik yanıtın derecesi, kabul edilen en önemli prognostik parametredir ⁽¹⁰⁻¹⁶⁾.

Neoadjuvan kemoterapiye tümörün verdiği yanıt ile prognoz arasındaki ilişki, primer tümör ile mikrometastazların aynı kemosensitiviteye sahip olmaları ile açıklanabilir. Ancak ilaca dirençli tümöre sahip hastalarda preoperatif kemoterapi sırasında kaybedilecek süre, var olan muhtemel mikrometastazlar nedeniyle sistemik yayılımı neden olabilir. Bu hastaları önceden tahmin ederek preoperatif kemoterapi programının buna göre ayarlanması yararlı olabilir ^(7,10). Bu hastaları önceden tahmin etmeye yarayacak hasta ve tümör özellikleri henüz bilinmemektedir.

Osteosarkomun tedaviye yanıtının belirlenmesinde altın standart, tümörün tedaviye yanıtının histolojik olarak değerlendirilmesidir ⁽¹⁾.

Nekrotik ve yaşayan tümör dokusunun oranı, cerrahi sonrası sağlığı belirlemede önemli bir prognostik göstergedir. Bu durumda nekrotik tümör dokusunun ne kadarının gerçekten tedaviye bağlı olduğunu bilmesi gerekmektedir. Çünkü spontan nekroz da osteosarkomda gözlemlenebilen bir durumdur ⁽¹⁷⁾. Koagülasyon nekrozu şeklinde izlenen klasik nekroz, nadiren tedaviye bağlı olarak görülür. Tümör hücresi içermeyen neoplastik matriks ise tedaviye bağlı olarak en sık izlenen bulgudur. Osteoblastik alanlarda osteoid ve/veya kemik intakt ve asellüler olarak bulunur. Kondroblastik alanlarda matriks miksoid görünümündedir. Lakünlerde "ghost" hücreleri bulunur. Fibroblastik alanlarda ise gevşek fibrozise rastlanır ⁽¹⁸⁾.

Çalışmamızda olguların % 67.6'sı kemoterapiye iyi

	Olgu Sayısı (N)	Yüzde (%)	İyi yanıt Sayı (%)	Kötü yanıt Sayı(%)	p Değeri
Yaş					
<16	13	35.1	5 (38.4)	8 (26)	
>16	24	64.9	7 (29.2)	17 (70.8)	>0.05
Cinsiyet					
Kadın	16	43.2	5 (31.25)	11 (68.75)	
Erkek	21	56.8	7 (33.4)	14 (66.6)	>0.05
Tümör yerleşim yeri					
Femur	18	48.6	3 (16.6)	15 (83.3)	
Diğerleri (Tibia+Humerus)	19	51.3	9 (47.4)	10 (52.6)	<0.05*
Tümör boyutu					
<10 cm	22	59.4	10 (52.7)	12 (48.3)	
>10 cm	15	40.5	2 (13.3)	13 (86.7)	<0.05
Evre					
Lokalize	34	91.9	10 (29.4)	24 (70.6)	
Metastatik	3	8.1	2 (66.7)	1 (33.3)	>0.05
Preoperatif KT süresi					
<60 gün	13	35.1	3 (23)	10 (76)	
>60 gün	24	64.8	9 (37.5)	15 (62.5)	>0.05
Biyopsi-KT Aralığı					
<30 gün	29	78.4	11 (38)	18 (62)	
>30 gün	5	13.5	1 (20)	4 (80)	>0.05
Bilinmeyen	3	8.1			
Yüksek doz MTX					
Kullanan	25	67.6	10 (40)	15 (60)	
Kullanmayan	12	32.4	2 (16.7)	10 (83.3)	>0.05
Serum ALP					
Normal	22	59.5	3 (27.2)	8 (72.8)	
Yüksek	14	37.8	9 (36)	16 (64)	>0.05
Bilinmeyen	1	2.7			
Histopatoloji					
Osteoblastik	22	59.5	6 (27.2)	16 (72.8)	
Diğerleri (Kondroblastik+ Fibroblastik)	14	37.8	5 (35.8)	9 (64.2)	>0.05
Bilinmeyen	1	2.7			

* İstatistiksel olarak anlamlı

KT : Kemoterapi

Tablo 1: Hasta ve tümöre ait parametrelerle kemoterapiye yanıtın karşılaştırılması

yanıt verirken (% 90 ve üzerinde nekroz ile), % 32.4'ü kötü yanıt (% 90'ın altında nekroz ile) vermiştir.

Yaş ve cinsiyet ile kemoterapiye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde benzer sonuçlar bulunmakla birlikte ^(8,10,19), Glasser ve arkadaşları cinsiyeti, tedaviye histolojik yanıtı etkileyen tek bulgu olarak bildirmişlerdir ⁽²⁰⁾.

Femur yerleşimli tümörlerde femur dışında yerleşen tümörlere göre kemoterapiye kötü yanıt verme oranı yüksek bulunmuştur. Literatürde bizim bulgularımızla benzer şekilde tümör yerleşim yeri ile kemoterapiye yanıt arasında anlamlı ilişki olduğunu bildiren çalışmalara rastlanmıştır. ^(8,19,21,22)

Çalışmamızda tümör boyutu ile kemoterapiye yanıt oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Bacci ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada

daha küçük tümörlü (<150 ml) olgularda, iyi yanıt oranını, büyük tümörlü (>150 ml) olgulardan daha yüksek bulmuştur ^(10, 19).

Klinik evre, preoperatif kemoterapi uygulama süresi ve biyopsi tarihi -kemoterapiye başlangıç tarihi arasındaki süre ile kemoterapiye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bacci ve arkadaşları yaptıkları 272 hastadan oluşan bir seride, hastalığın evresi ile histolojik yanıt arasında ilişki olduğunu bildirmiştir ⁽¹⁰⁾. Bizim çalışmamızda anlamlı sonuç elde edilememesi, olgularımızın yalnızca 3 'ünün tanı anında metastatik hastalığa sahip olması ile açıklanabilir. Meyers ve arkadaşları, preoperatif kemoterapi süresi ile kemoterapiye iyi yanıt verme oranı arasında ilişki olduğunu bildirmiştir ⁽¹⁰⁾.

Yüksek doz MTX kullanan ve kullanmayan gruplar

arasında kemoterapiye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte, yüksek doz MTX kullananlarda kemoterapiye % 40 iyi yanıt alınırken, kullanmayanlarda bu oran % 16.7'de kalmıştır.

Çalışmamızda kemoterapi öncesi serum ALP seviyeleri ve histolojik subtip ile kemoterapiye yanıt arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde, bizim bulgularımızla uyumlu bulgular bildirilmektedir.^(8,10,21,23) Ancak daha sonra. Yüksek Grade'li Osteosarkomlarda yaptıkları çalışmalarda histolojik subtip ile kemoterapiye yanıt arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.^(8,10,19) Kondroblastik osteosarkomlarda kemoterapiye yanıt oranı düşük iken en yüksek yanıt oranının telenjiyektatik osteosarkomlarda olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda yeterli sayıda farklı alt grup bulunmaması nedeniyle subtipler arasında kemoterapiye yanıt açısından anlamlı fark bulunmamış olabilir. Diğer yandan Ayala ve arkadaşlarının da vurguladığı gibi baskın olan histolojik komponente göre özel bir alt sınıfa alınan tümörler, farklı kemosenitiviteye sahip bir veya daha fazla minör komponente sahip olabilir.^(10,18)

Sonuç olarak bu çalışmada; tümör boyutu ve yerleşim yerinin preoperatif olarak uygulanan kemoterapiye tümörün vereceği histolojik yanıtı tahminde faydalı parametreler olabileceği bulunmuştur. Daha yeterli sayıda osteosarkom alt tiplerini içeren daha büyük olgu gruplarında yapılacak çalışmalar, tümörün kemoterapiye yanıtını tahmine yarayacak bu parametrelerin gerçek değerinin anlaşılması ve yeni parametreler bulunmasında faydalı olacaktır. Bu parametrelerin bilinmesi, hastaların tedavi ve takip programlarının düzenlenmesinde klinisyenlere yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

- Meyer WH, Malaver MM. Osteosarcoma: Clinical features and evolving surgical chemotherapeutic strategies. *Pediatric Clinics of North Am*, 1991; 38: 317-48.
- Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. (Vol. 2) St. Louise: Mosby, 1996; 1917-2019.
- Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer*, 1995; 75: 203-10.
- Willen H. Tumor necrosis and prognosis in osteosarcoma. *Acta Orthop Scand (Suppl 273)*. 1997; 68: 126-9.
- Link MP, Goorin AM, Miser A.W, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med*, 1986, 314: 1600-6.
- Bacci G, Picci P, Ruggieri P, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (Neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities: The Instituto Rizzoli experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (High versus moderate doses) and intra-arterial cisplatin. *Cancer*, 1990; 65: 2539-53.
- Meyers P A, Heller G, Healey J, et al. Chemotherapy for non-metastatic osteogenic sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Experience. *J Clin Oncol* 1992; 10: 5-15.
- Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer*, 1993; 72: 3227-38.
- Saeter G, Elomaa I, WaWovist al. Prognostic factors in bone sarcomas. *Acta Orthop. Scand (Suppl 273)* 1997; 68: 156-9.
- Bacci G, Ferrari S, Delepine N, et al. Predictive factors of histologic response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity: Study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate, doxorubicin and cisplatin. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 658-63.
- Saeter G, Alvegart T.A, Elomaa et al. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high- dose methotrexate: A Scandinavian Sarcoma Group study. *J of Clin Oncol* 1991; 9: 1766-75.
- Rosen G, Marcove RC, Capparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma. The rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979; 43: 2163-77.
- Rosen G, Caparros B, Huvoos A.G, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma. Selection of post-operative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982; 49: 1221-30.
- Winkler K, Beron G, Delling G, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: Results of a randomized cooperative trial (COSS- 82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988; 6: 329-37.
- Meyers PA, Gorlick R, Heller G, et al. Intensification of pre-operative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) Protocol. *J Clin Oncol*, 1998; 16: 2452-58.
- Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT. Relationship of chemotherapy induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol*, 1994; 12: 2699-2705.
- Misdorp W, Hart G, Delemarre J, et al. An analysis of spontaneous and chemotherapy-associated changes in skeletal osteosarcomas. *J of Pathology*. 1988; 156: 119-28.
- Ayala AG, Raymond KA, Jaffe N. The pathologist's role in the diagnosis and treatment of osteosarcoma in children. *Human Pathology*, 1984; 15:258-66.
- Bacci G, Picci P, Briccoli A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. *Clin Orth and Related Research*, 1991; 270: 87-98.
- Glasser DB, Lane JM, Huvoos AG, et al. Survival, prognosis and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer*, 1992; 69: 698- 708 .
- Bacci G, Springfield D, Cap74 R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity. *Clinical Orthopaedics and Related research* 1987; 224: 268-76.
- 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: 1515-21.
- Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncology*, 1997; 15: 76-84.