

## Genç erişkinlerde osteosarkom

### *Osteosarcoma in young adults*

Mehtap DALKILIÇ ÇALIŞ\*, Yusuf BAŞER\*, Öznur AKSAKAL\*, Bülent AKSOY\*\*,  
Oktay İNCEKARA\*, İrfan ÖZTÜRK\*\*

\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği  
\*\* Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi II. Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği

#### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada 1989-2000 tarihleri arasında kliniğimize müracaat eden genç erişkin dönemi osteosarkom tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu hastalar cins, yaş, grade, evre, yerleşim yeri, tümör büyüklüğü, biyopsi ve cerrahi şekli, cerrahi sınırların durumu, uygulanan tedavi modalitelerine göre; sağ kalım yönünden araştırılmışlardır.

**Bulgular:** 14-30 yaş arası osteosarkom tanılı 23 hasta kliniğimize başvurmuştur. Erkek hasta sayısı 17, kadın hasta sayısı 6'dır. (Erkek / Kadın:2.8). Tümörün en sık yerleşim yeri; 13 hastada (%57) alt ekstremitedir. 5 hasta stage 1b (%22), 8 hasta stage 2b (%35), 6 hasta stage 4a (%26), 4 hasta stage 4b (%17)'dir. En sık akciğer metastazı görülmüştür (7 hasta, %70). Hastaların 19'una (%83) sistemik kemoterapi, 9'una (%40) radyoterapi uygulanmıştır. Ortalama sağ kalım süresi 13 ay, median sağ kalım süresi 10 aydır (2-36 ay).

**Sonuç:** Sağ kalım üzerine etkili faktörler olarak; tümör büyüklüğü, evre, metastazın bulunması ve metastazektomi uygulanması bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Kemik tümörleri, osteosarkom, genç erişkin, cerrahi, radyoterapi, kemoterapi.

#### SUMMARY

**Objective:** This study evaluates retrospectively those patients diagnosed with osteosarcoma in young adult whose applied to our clinic between 1989-2000.

**Study design:** These patients have been investigated regarding sex, age, grade, stage, localization, tumor diameter, biopsy and surgery status, surgery limit status, therapy modalities and total survival.

**Conclusion:** 23 patients, aged between 14-30, applied to our clinic. 17 were male and 6 were female. Men/Women:2.8. The most frequent tumor localization was the lower extremity (13 patients, 57%). 5 patients were at stage 1b (22%), 8 patients were at stage 2b (35%), 6 were at stage 4a (26%), and 4 patients were at stage 4b (17%). Lung metastasis was the most frequent one. 19 patients (83%) received systemic chemotherapy and 9 patients (40%) received radiotherapy. The medial survival period was 13 months, median survival period was 10 months (Range 2-36 months).

**Results:** The factors effecting survival were found as tumor size, stage, presence of metastasis and application of metastasectomy.

**Key Words:** Bone tumors, osteosarcoma, chemotherapy, radiotherapy, surgery, young adult.

#### GİRİŞ

Tüm neoplastik hastalıklar birlikte değerlendirildiğinde malign kemik tümörleri az görülen, ancak multidisipliner bir yaklaşım gerektirmesi nedeniyle çok önemli olan tümörlerdir<sup>(1)</sup>. Önceleri tedavisi sadece amputasyon olan ve buna rağmen hastaların hemen tamamının kaybedildiği bu tümörlerde, son 15-20 yılda ilerlemelerle bu gün şifa sağlanabilmektedir<sup>(2-6)</sup>. Osteosarkom malign kemik tümörlerinin %45'ini

oluşturur ve çocuk ve gençlerde en sık görülen malign kemik tümörüdür. Hastalık uygun tedavi edilmediğinde hızlı bir şekilde yaygın metastazlarla ölüme götürür. Bugün çok ajanlı kemoterapi rejimleri ve uygun multidisipliner yaklaşım ile 5 yıllık sağ kalım %60-80 arasına yükselmiştir. Kemoterapide bugün için en etkili ajanlar sisplatin, doksorubisin, metotreksat ve ifosfamid'dir. Bu ilaçlardan oluşan rejimler kullanılmaktadır. Radyoterapiye genelde dirençlidir, günümüzde ekstremit dışı yerleşimli, cerrahi yapılamayan tümörlerde veya yeterli cerrahi tedavi yapılamayan tümörlerde kemoterapi ile uygulanmaktadır.

#### Yazışma Adresi:

Uz.Dr. Mehtap Dalkılıç Çalış  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği  
İş: 0.212. 231 22 09 dahili:1328

## GEREÇ VE YÖNTEM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Kliniği'ne 1989-2000 yılları arasında osteosarkom histopatolojik tanısı ile başvuran ve tedavi uyguladığımız hastalardan takibi mevcut olan genç erişkin 23 hasta; cins, yaş, grade, stage, histopatolojik tanı, yerleşim yeri, tümör büyüklüğü, lenf tutulumu, biyopsi ve cerrahi şekli, cerrahi sınırların durumu, uygulanan tedavi modaliteleri, evreleri ve metastaz lokalizasyonlarına göre retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İstatistiki olarak Kaplan Meier

ve Long Rank testleri kullanılmıştır.  $p < 0.05$  anlamlı kabul edilmiştir.

Erkek hasta sayısı 17, kadın hasta sayısı 6'dır. (Erkek / Kadın: 2.8'dir). 14-20 yaş arası 17 hasta, 21-30 yaş arası 6 hasta vardı. Hastaların yaş ve cinsine göre dağılımı Tablo-1'de görülmektedir.

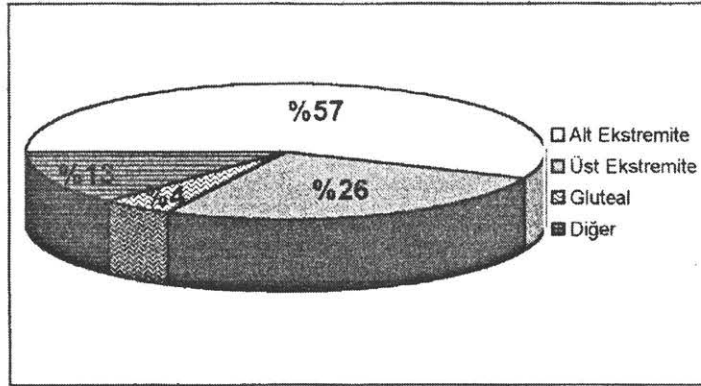
En sık tümör alt ekstremitede (13 hasta, %57) yerleşmiştir. Tümörün yerleşim yerine göre hastaların dağılımı Grafik-1'de görülmektedir.

Hastaların %82'sinin (19 hasta) grade derecelendirmesi yapılmamıştır. Grade derecelemesine göre hastaların dağılımı Grafik-2'de görülmektedir.

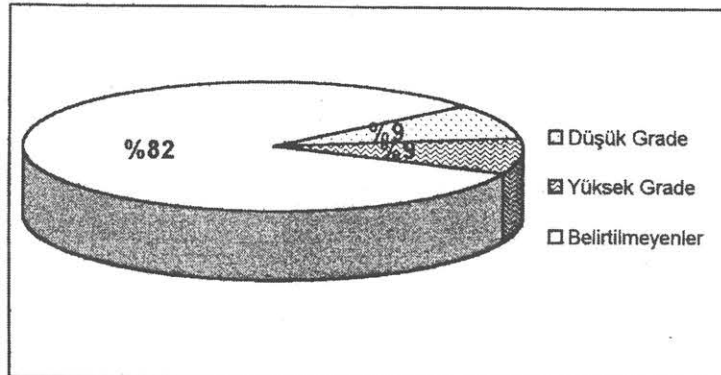
Tablo-1: Hasta dağılımı

YAŞ GRUPLARI	KADIN	ERKEK	TOPLAM
14-20	5	12	17
21-30	1	5	6
TOPLAM	6 (%26)	17 (%74)	23

Grafik-1: Tümörün yerleşim yerine göre hastaların dağılımı



Grafik-2: Grade derecelemesine göre hastaların dağılımı



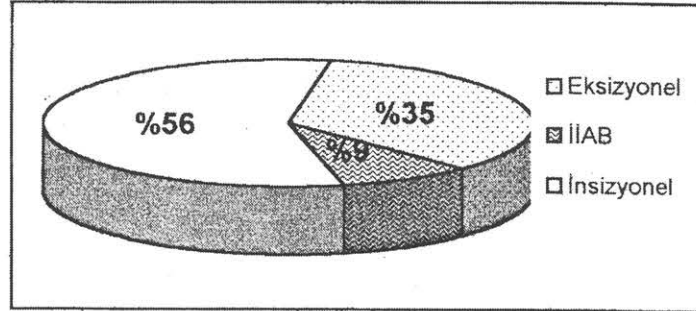
Hastalara (13 hasta) %56 oranında insizyonel biyopsi yapılmıştır. Hastalarımıza uygulanan biyopsi şekilleri Grafik-3'de görülmektedir.

Geniş cerrahi rezeksiyon 8 hastaya (%35) uygulanmıştır. Cerrahi yapılmamış olan hastalar inoperabl olarak kliniğimize başvurmuşlardır.

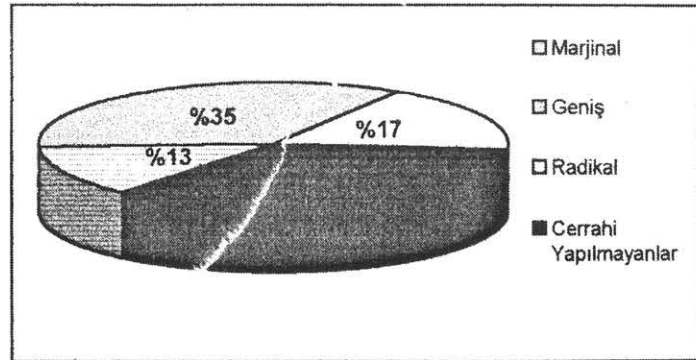
Hastaların başvuru sırasındaki cerrahi girişime göre dağılımı Grafik-4'de görülmektedir.

Hastaların %67'sinde (8 hasta) cerrahi sınır bildirilmemiştir. Hastalarımızın cerrahi sınırlarında tümör durumu Grafik-5'de görülmektedir.

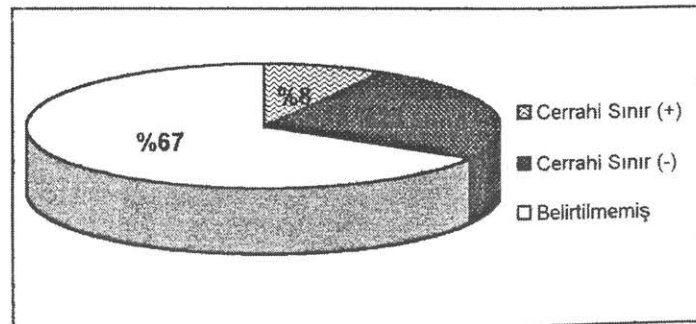
**Grafik-3:** Hastalarımıza uygulanan biyopsi şekilleri



**Grafik-4:** Hastaların cerrahi girişime göre dağılımı



**Grafik-5:** Hastaların cerrahi sınırlarında tümör durumu



Tümör büyüklüğünün belirtilmiş olduğu hasta sayısı 13 (%65)'tür. 10 hastanın (%35) tümör boyutları bilinmemektedir. 5 cm den küçük 2 hasta, 5-10 cm arası 8 hasta, 10 cm den büyük 3 hasta bulunmaktadır.

AJCC 1998 staging sistemine göre hastaların dağılımı Tablo-2'de görülmektedir.

Başvuru sırasında 4 hastada patolojik spesimende lenf damarı tutulumu mevcuttur. Metastaz 10 (%43) hastada mevcuttur. En sık metastaz yeri 7 hasta ile akciğerlerdir. 3 hastanın akciğer metastazına metastazektomi uygulanmıştır. Neoadjuvan kemoterapi 6 hastaya uygulanmıştır. İfosfamid, epirubisin, üromiteksan, dakarbazin, sisplatin (MEID rejimi) ortalama 6 kür olarak kullanılmıştır. Hastalarımıza uygulanan tedavi modaliteleri Tablo-3'te görülmektedir.

Radyoterapi Gamatron S80 ve Alcyon II <sup>60</sup>Co teleterapi cihazları ile primer tümör sahasına 20-66 Gy /10-33 fraksiyonda, metastatik hastalıkta 8-30 Gy /2-10 fraksiyonda uygulanmıştır.

## SONUÇLAR

İlk tanıdan itibaren; en uzun sağ kalım süresi 36 ay, en kısa 3 aydır (Median 10 ay, ortalama

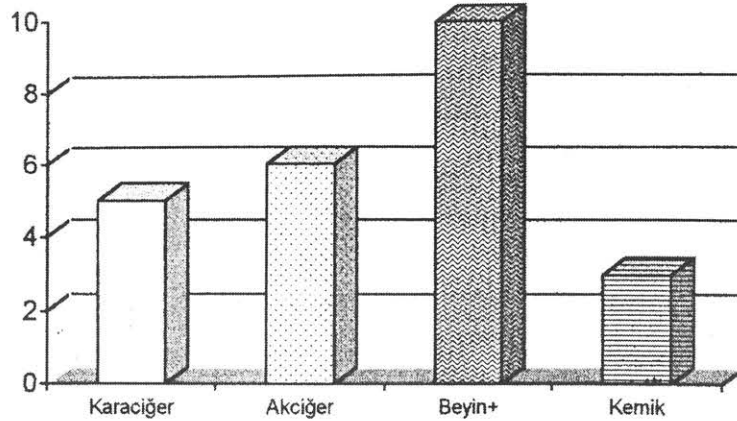
13 ay ). Grade'de göre sağ kalım süreleri grade bildirilmediği için değerlendirilememiştir. Stage1b: 30 ay, 2b: 13 ay, 4a: 5.8 ay, 4b:19,5 ay ortalama sağ kalım süresine sahiptir. Stage 4b' deki hastaların 2'sine akciğerdeki metastazlarına metastazektomi uygulanmış ve hastalar uzun süre yaşayarak ortalama sağ kalım süresinin yüksek bulunmasına neden olmuştur. Tümör lokalizasyonu sağ kalım üzerine etkili bulunmamıştır. Tümör çapı 5 cm.den küçük olan hastalarda 24.3 ay, büyük olan hastalarda 14 ay ortalama sağ kalım süresi bulunmuştur. Bu sonuçlar istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.042). Geniş cerrahi uygulanan hastalarda 11.3 ay, radikal cerrahi uygulanan hastalarda 19 ay, cerrahi uygulanmayan (inoperabl hastalarda) 6.6 ay ortalama sağ kalım süresi bulunmuştur (p=0.035). Fakat yine bu uzun sürvi radikal cerrahi sonrası metastazına cerrahi uygulanmış olan hasta nedeniyledir. Bu hasta çalışma dışı tutulursa geniş ve radikal cerrahi arasında fark bulunmamıştır. Metastazlı hastaların tümü göz önüne alındığında ortalama yaşam süresi 5.1 aydır. Metastaz yerlerine göre yaşam süreleri Grafik-6'da görülmektedir.

**Tablo-2:** AJCC 1998 staging sistemine göre hastaların dağılımı

<i>Stage</i>	<i>Hasta Sayısı</i>	<i>Sıklık (%)</i>
<b>Stage I a</b>	<b>5</b>	<b>22</b>
<b>Stage II b</b>	<b>8</b>	<b>35</b>
<b>Stage IV a</b>	<b>6</b>	<b>26</b>
<b>Stage IV b</b>	<b>4</b>	<b>17</b>

**Tablo-3:** Hasta dağılımı

<b>Kemoterapi</b>	<b>Hasta sayısı</b>	<b>Radyoterapi</b>	<b>Hasta sayısı</b>
Neoadjuvant	6	Preoperatif	1
Adjuvant	10	Postoperatif	6
Metastatik	3	Palyatif	2
KT (-)	4	RT(-)	14

**Grafik-6: Metastaz yerlerine göre yaşam süreleri (ay)**

### TARTIŞMA

Yapılan çalışmalarda malign kemik tümörlerinde prognostik faktörler olarak; tanı sırasında metastatik hastalığın bulunması (yaşam oranı yaklaşık %15), primer tümörün yerleşim yeri (ekstremiteler yerleşimi aksial iskeletin tutulumundan daha iyi), sınırlı ilaçlarla sınırlı zamanda preoperatif verilen kemoterapiye histolojik cevap ve serum laktat dehidrogenaz ve alkalın fosfataz düzeyi bulunmuştur<sup>(7)</sup>. Metastaza yönelik tam rezeksiyon veya tümörü küçültme operasyonu yaşam süresini uzatmakta, 5 yıllık hastaliksız yaşam süresini %40'lara yükseltmektedir. Preoperatif ve postoperatif kemoterapi ile 5 yıllık hastaliksız yaşam oranları %60-65'lere yükselmektedir. Literatürde birçok merkezde preoperatif 4 haftalık ara ile yapılan 4 kür kemoterapi sonrasında rezeksiyon yapılmaktadır. Histolojik incelemede preoperatif kemoterapiye yanıtı göre (Huvos'un histolojik grading sistemi kullanılmaktadır) postoperatif kemoterapi rejimleri seçilmektedir ve 6 ay-1 yıl süreyle uygulanmaktadır<sup>(7)</sup>. En etkili bulunan ajanlardan oluşmuş MEID protokolü kliniğimizde bazı hastalara neoadjuvan uygulanmış, daha sonra cerrahi girişim yapılmış, tamamlayıcı kemoterapi ve radyoterapi sırası izlenmiştir. Bazı hastalar hemen operasyon sonrası dönemde veya metastaz

geliştikten daha sonra başvurmuş buna göre tedavi sırası değişmiştir.

Kliniğimize başvuran hastalar değerlendirildiğinde sağ kalım üzerine etkili faktörler olarak; stage, tümör çapı, metastaz bulunması, metastazektomi bulunmuştur. İstatistiksel olarak güvenli sonuçlar verebilmek için hasta sayımız oldukça düşüktür. Preoperatif kemoterapi uygulanan hastalarda histolojik yanıt değerlendirilmemiştir. Birçok retrospektif çalışmaya göre, ekstremiteler lezyonlu birçok hastada organ koruyucu cerrahi ve kemoterapi ile sağlanan lokal kontrol ve sürvi oranları; amputasyon ile sağlanan oranlara eşittir<sup>(2-5)</sup>. Cerrahi öncesi radyoterapi ile birlikte verilen kemoterapinin lokal hastalığa ve mikro metastatik hastalığının kontrolüne etkili olacağı düşünülmektedir.

Tedavi sırası ve en etkili tedavileri belirleyebilmek için çalışmalar devam etmektedir. Fakat tüm malign hastalıklar içinde kemik tümörleri az görüldüğünden büyük seriler elde edilememektedir. Kliniğimize 11 yıl içinde başvuran osteosarkom tanı hastalardan sadece 23'ü takip edilebilmiştir. 2 yıllık sağ kalım oranı %20 dir. Metastazektomi hastaların yaşam süresini uzatmaktadır. Hastalarımızın halen yarısı yaşamakta olduğundan sağ kalım oranlarının artacağı düşünülmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, et al: Cancer statistics,1996. CA Cancer J Clin 65:5, 1996.
2. Eilber FR, Mirra JJ, Grant TT, et al: Is amputation necessary for sarcomas? A seven years experience with limb salvage. Ann Surg 192:431-8, 1980.
3. Yasko WA, Patel RS, Pollack A, Pollack ER: Sarcomas of soft tissue and bone. In: The American Cancer Society's Clinical Oncology. ED: RE Lenhard, RT Osteen, T Gansler. 1<sup>st</sup> edition, American Cancer Society. 611-631,2001.
4. Green Dm, Tarbell NJ, Shamberger RC: Solid tumors of childhood. In: Cancer Principles and Practice of oncology. ED: VT Devita, S Hellman, SA Rosenberd.5<sup>th</sup> edition, Lippincott-Raven. 2091-2130,1997.
5. Malaver MM, Link MP, Donaldson SS: Sarcomas of bone. In: Cancer Principles and Practice of oncology. ED: VT Devita, S Hellman, SA Rosenberd.5<sup>th</sup> edition,Lippincott-Raven. 1789-1852,1997.
6. Casali P, Santoro A: Malignant bone tumors other than osteosarcoma and Ewing's sarcoma. In: Oxford textbook of oncology. Ed: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U. Oxford Medical Publications. 1976-1982,1995.
7. Huvos AG: Bone tumors: Diagnosis, treatment and prognosis. WB Saunders, Philadelphia, 1991.