

Metastatik Nüks Osteosarkomda Sorafenib Kullanımı: Olgu Sunumu

Sorafenib as a maintenance therapy in an adolescent with relapsed-metastatic osteosarcoma

Hatice Mine Çakmak¹, Yaşar Bildirici², Funda Çorapçioğlu³, Harzem Özger⁴, Ayten Kayı Cangır⁵, Meral Bahar², Yüksel Adıgüzel⁶

¹ Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Eskişehir

² Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Bilim Dalı, Eskişehir

³ Acıbadem Üniversitesi, Maslak Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, İstanbul

⁴ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Ortopedi Bilim Dalı, İstanbul

⁵ Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara

⁶ Eskişehir Şehir Hastanesi, Radyoloji Anabilim Bilim Dalı, Eskişehir

ABSTRACT

The mainstay treatment for recurrent metastatic osteosarcoma is surgical resection of all metastatic and recurrent lesions. Ifosfamide, gemcitabine-docetaxel, VOIT (vincristine-irinotecan-temozolamide, bevacizumab) can be given in relapsed osteosarcoma. Radiotherapy is also applied in selected cases. The efficacy of tyrosine kinase inhibitors, pazopanib, and sorafenib, has been demonstrated in refractory osteosarcoma. In this case report, a case who underwent ten days radiotherapy and limb-sparing surgery in primary site recurrence, followed by ifosfamide-doxorubicin, high-dose methotrexate, and ifosfamide, received 6 cycles of VOIT after lung metastasectomy, could not tolerate pazopanib, and was treated with sorafenib as a maintenance treatment is presented. The case has been in remission for eight months after the last chemotherapy. Sorafenib can be safely given for one year for microscopic residual disease in remission-remitting patients with a high risk of relapse.

Key words: Recurrence, neoplasm, metastasis, osteosarcoma, child, sorafenib

ÖZET

Nüks metastatik osteosarkomda birincil tedavi metastatik ve nüks tüm lezyonların cerrahi rezeksiyonudur. Nüks osteosarkomda ifosfamid, gemcitabin-docetaxel, VOIT (vinkristin-irinotekan-temozolamid, bevacizumab) verilebilmektedir. Seçili olgularda radyoterapi de uygulanmaktadır. Tirozin kinaz inhibitörlerinden, pazopanib ve sorafenibin refrakter osteosarkomda etkinliği gösterilmiştir. Bu vaka sunumunda, primer bölge nüksünde de radyoterapi sonrası ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan, sonrasında sırasıyla ifosfamid-doksorubisin, yüksek doz metotreksate, ifosfamid alan, akciğer metastatektomisi sonrası 6 kür VOIT alan, pazopanibi tolere edemeyen ve sorafenib ile idame tedavisi yapılan olgu sunulmaktadır. Olgu, son kemoterapiden sonra sekiz aydır remisyondadır. Sorafenib, nüks riski yüksek olan, remisyon sağlanan olgularda, mikroskopik rezidüel hastalık için güvenli bir yıl verilebilir.

Anahtar Kelimeler: Rekürrens, neoplazm, metastaz, osteosarkom, çocuk, sorafenib

GİRİŞ

Osteosarkom, çocukluk çağı primer kemik tümörlerinin en sık görülenidir, çocukluk çağı kanserlerinin %3-6'sını oluşturur (1,2). Lokalize osteosarkomda 5 yıllık sağ kalım ve olaysız sağ kalım sırasıyla 75-80%'dir (2). Uzun dönem sağ-kalım, tanıda metastatik olan veya sonradan metastatik osteosarkom geliştiren olgularda %20 altında olabilmektedir. Akciğerde sınırlı metastatik hastalığı olan hastalarda, multimodal tedavi ile %35-40 oranında kür sağlanabilmektedir (3). Cerrahi primer tedavidir. Genelde neoadjuvan tedavi sonrasında

uygulanır (4). Euramos kemoterapi protokolü, yüksek doz metotreksate, adriamisin, sisplatin ilaçlarını içeren 29 kürden oluşur. Onuncu haftadan sonra ekstremitte koruyucu cerrahi veya amputasyon yapıldıktan sonra aynı ilaçlarla 29 küre tamamlanır. Lokal tedaviden sonra ifosfamid, etoposid eklenmesinin sağ kalımı arttırmadığı, toksisitede artışa neden olduğu bildirilmiştir (5). Nüks osteosarkomda olguların çoğunda, yüksek doz metotreksate, sisplatin, doksorubisin gibi etkili ilaçların kullanılmış olması nedeniyle kemorezistan bir hastalık gelişir. Bu nedenle nüks hastalık yönetimi

Sorumlu yazar: Hatice Mine Çakmak, Eskişehir Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Bilim Dalı, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji, Eskişehir, Türkiye

E-mail: h.m.tokuc@hotmail.com

Eskisehir Med. J. 2022; 3(1):40-44.

Gönderim tarihi:07.09.2021 Kabul tarihi:20.11.2021

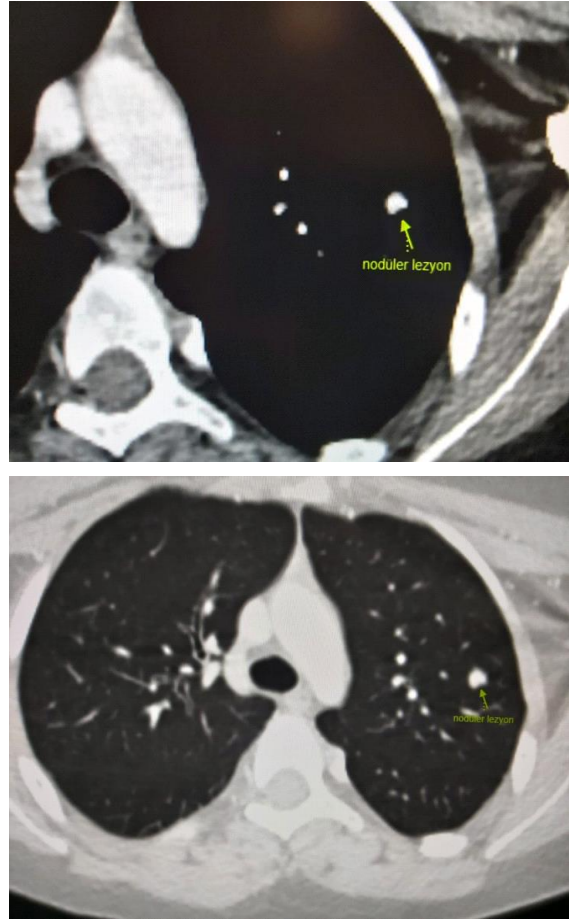
Yazarlar: Hatice Mine Çakmak (ORCID: 0000-0003-3730-0982), Yaşar Bildirici (ORCID: 0000-0002-4784-7810), Funda Çorapçioğlu (ORCID: 0000-0002-9982-8005), Harzem Özger (ORCID: 0000-0001-5033-7531), Ayten Kayı Cangır (ORCID: 0000-0002-2052-1642), Meral Bahar (ORCID: 0000-0002-3315-6664), Yüksel Adıgüzel (ORCID: 0000-0001-5002-165X)

zordur (6). Yüksek doz ifosfamid, ifosfamid-etoposid, gemsitabin-dosetaksel, vinkristin-bevacizumab-irinotekan-temozolamid içeren rejimler verilmektedir. vasküler endotelyal büyüme faktör inhibitörlerinin (VEGFR), ileri evre osteosarkomda etkinliği gösterilmiştir (7-11). Bu olgu sunumunda, çocuk nüks metastatik osteosarkomda tedavi planlamasının ve uzun dönem sağ kalımın düşük olduğu bu hastalıkta bir VEGFR inhibitörü olan sorafenibin idame tedavisi olarak kullanımı tartışılmaktadır.

OLGU SUNUMU

Oniki yaşında sağ distal femur kaynaklı non-metastatik osteosarkom tanısı alan olguya, üç kür epirübisin, ifosfamid, sisplatin kemoterapisi sonrası sağ distal femur rezeksiyonu, tümör protezi rekonstrüksiyonu ameliyatı dış merkezde yapılmış. Patoloji raporunda kondroblastik tip osteosarkom, canlı hücre oranı %5-10, cerrahi sınır negatif, tümör kemik korteksi ve çevre yumuşak dokuya invaze bulunmaktadır. Dış merkezde 3 kür epirübisin, ifosfamid, sisplatin daha verilmiş. Tedavi kesiminden altı ay sonra sağ femurda tümör nüksü saptandı. Yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG), femur medial kondilde 4,7x4x5 cm nüks solid kitle izlenmesi üzerine tekrar tümör rezeksiyonu ve tümör protezi rekonstrüksiyonu yapıldı. Patoloji sonucunda kondroblastik alanları baskın osteosarkom, %30 nekroz mevcuttu, cerrahi sınırlarda tümör izlenmedi. Toraks BT'sinde (bilgisayarlı tomografi) sol akciğer üst lobda 12 mm çapında iyi sınırlı kitle lezyonu ve sol akciğer üst lob apikal segmentte subplevral yerleşimli 6 mm çapında nodüler lezyon izlendi. Pozitron emisyon tomografisi, bilgisayarlı tomografisinde (PET-BT) sol akciğer üst lob lateralindeki 12 mm'ye ulaşan nodüler lezyonda SUV max:1,19 olan minimal düzeyde FDG tutulumu izlendi. Sırasıyla doksorubisin (40 mg) ifosfamid (1,8 gr/m²/gün, 5 gün) kürü, iki kür yüksek doz metotreksate (12 gr/m²/gün), bir kür ifosfamid (1,8 gr/m²/gün, 5 gün), ve

iki kür yüksek doz metotreksate kürü (12 gr/m²/gün) verildi. Sonrasında akciğer BT'de sol akciğer üst lob anterior segmentte 6 mm, daha önceki, tomografilerde boyutu aynı olan subplevral nodül, sol akciğer apikoposteroiorda 12 mm'den 8 mm'e gerileyen nodül, yeni gelişimli sol akciğerde alt lob superior segmentte fissür komşuluğunda yaklaşık 3,5 mm ebadında yeni gelişen nodüler oluşum saptandı (Görüntü 1).



Görüntü 1. Toraks Bilgisayarlı Tomografide nodüler akciğer metastazı

Bunun üzerine sol torakotomi, wedge rezeksiyon ve metastaz varlığını araştırmak için mediastinel lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Patoloji sonucunda akciğer üst lob materyalinde osteosarkom metastazı ile uyumlu bulgular, tümör uzun çapı 15 mm'di, tümör içermeyen cerrahi sınırlar, tümör içermeyen fibromusküler doku ve

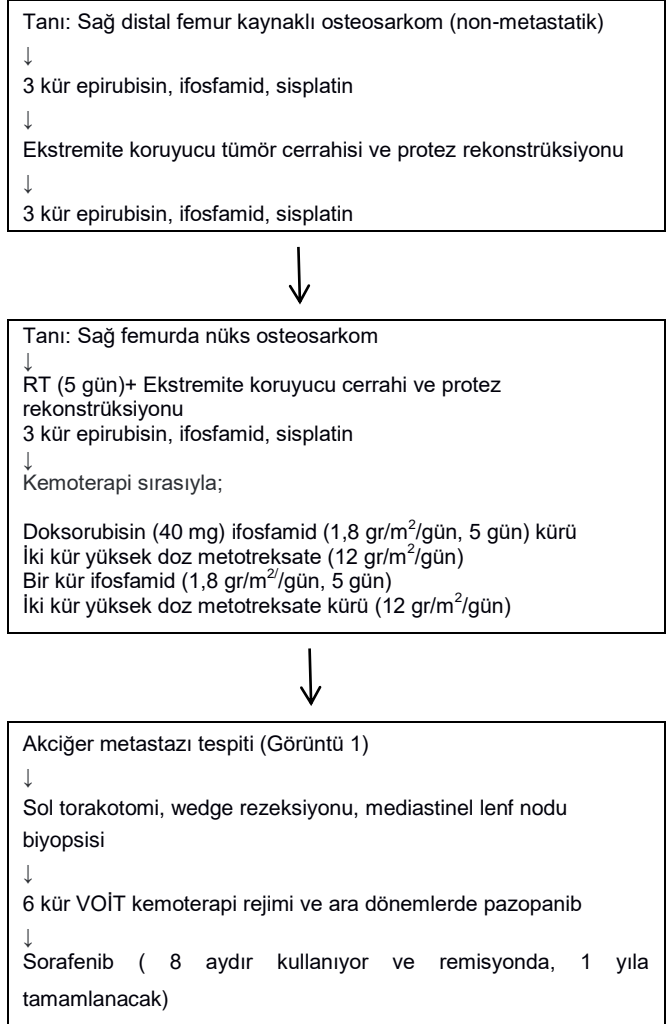
tümör içermeyen lenf nodülleri mevcuttu. Ameliyattan iki ay sonra yapılan akciğer BT'sinde sol akciğer üst lobda sekel değişiklik saptandı. PET-BT'de patolojik tutulum izlenmedi. Femur MRG'de rezidü nüks lehine bulgu saptanmadı. Hasta 6 kür VOİT (vinkristin 1,5 mg/m²/gün, irinotekan 50 mg/m²/gün 5 gün, temozolamid 100 mg/m²/gün 5 gün, bevacizumab 15 mg/kg/gün) tedavisi aldı. İrinotekan ile ishal olasılığını azaltmak için sefiksım verildi. İrinotekan dozu 50 mg/m²/gün dozu ile ishal görüldü, 40 mg/m²/gün dozunu tolere etti. VOİT kemoterapisi ile kemoterapi almadığı ara dönemlerde kan değerleri uygun olduğunda pazopanib verildi. Pazopanib 1x200 mgr 15 gün verildi, sonrasında kan değerlerinin normal olması ile 1x400 mgr devam edildi. Pazopanib ile başlayan kemik ağrısı, numerik ağrı derecelendirme skalasına göre 4/10, orta şiddetteydi, VOİT kemoterapisinin bitiminden 2 ay sonra da devam etti. Pazopanibin kesilmesinden sonra kemik ağrıları 0/10 olarak saptandı. Hastanın VOİT kesiminde ve kesiminden 6 ay sonra yapılan toraks BT, sağ femur MR, ve PET incelemeleri değerlendirildiğinde, patolojik lezyon veya tutulum izlenmedi. VOİT kemoterapi kürlerinin kesilmesinden 2 ay sonra, pazopanib kesildi, sorafenib 1x200 mgr başlandı, 15 gün sonra 2x200 mgr olarak devam edildi. Sorafenib tedavisinin bir yıla tamamlanması planlandı (Tablo 1).

TARTIŞMA

Nüks osteosarkomda tedavi yaklaşımı ve sağ-kalımı etkileyen faktörler, hastalığın yayılımı, yeri, relaps zamanıdır. Tüm metastatik lezyonların rezeksiyonu, uzun dönem sağ kalımı sağlayan en önemli faktördür (12). Nüks osteosarkomda, beş yıllık sağ kalım ve olaysız sağ-kalım, ikinci nükste sırasıyla %32, %18 iken, üçüncü nükste sırasıyla %26 ve %0'dır, sağ-kalım oranları giderek azalmaktadır. Tedavi kesiminden sonra bir yıl sonra izole pulmoner metastazı gelişen ve tamamen çıkarılan hastalarda, uzun dönem sağ-kalım sağlanabilmektedir (13). Nüks hastalıkta,

posttorakotomi ve akciğer radyoterapisi sonrasında bile kemoterapi verilmesi önerilmektedir (14).

Tablo 1. Tedavi Şeması



Kısaltmalar: VOİT (vinkristin 1,5 mg/m²/gün, irinotekan 50 mg/m²/gün 5 gün, temozolamid 100 mg/m²/gün 5 gün, bevacizumab 15 mg/kg/gün)

St. Jude çocuk hastanesinin nüks osteosarkom grubunda, diğer kemoterapi ajanlarına ek olarak sisplatin, ifosfamid, metotreksat, ve siklofosfamid ve etoposid ikili ajan olarak verilmiş. Kemoterapi rejiminin belirlenmesinde, hastanın daha önce aldığı ilaçlar ve kemoterapötik ilacın etkinliği göz önünde bulundurulmuş. Cerrahi ve veya radyoterapi de uygulanmış. Cerrahi ile tümörün tamamen çıkarılması ve ikincil remisyona sağlanması, sağ kalımın en

önemli belirteci olarak gösterilmiş. Akciğerde üçten az nodül olması, periferik nodül, 2,5 cm altında nodül, altı aydan uzun süre hastalısız sağ kalım olması operabilite kriterleri olarak belirlenmiş. İkinci tam remisyon sağlanan hastalar, yeni hedeflenmiş tedavilerin kullanımı için uygun adaylardır. Buradaki amaç, mikroskobik rezidüel hastalığı yoketmektir (15). Bizim olgumuz, tedavi kesiminden altı ay sonra primer bölge nüksü ile ikinci sağ femur ve diz tümör rezeksiyonu ve rekonstrüksiyon sonrasında, yüksek doz metotreksat doksorubisin, ifosfamid, etoposid ilaçlarını aldı. Bu ilaçların kesiminde akciğer nodülünde boyut azalması ve başka bir yeni gelişen nodül olması nedeniyle akciğer metastazı ön planda düşünüldü, sol akciğer wedge rezeksiyonu yapıldı. Akciğer metastatektomisi sonrasında, yüksek nüks riski nedeniyle VOİT kemoterapisi başlandı. Kemoterapisiz kan değerlerinin uygun olduğu ara dönemlerde pazopanib (15 gün 1x200 mgr, sonra 1x400 mgr) verildi. Altı kür VOİT sonrasında orta şiddette kemik ağrıları (4/10) nedeniyle pazopanib kesildi, sorafenib (15 gün 1x200 mgr, sonra 2x200 mgr) başlandı ve bir yıla tamamlanması planlandı.

VOİT kemoterapisinin rekürren solid tümörlerde etkinliği bilinmektedir. Vinkristin 1,5 mg/m²/gün, 1. Gün, oral irinotekan 90 mg/m²/gün 1-5 günlerde, temozolamid 100-150 mg/m²/gün 1-5 günlerde, bevacizumab 15 mg/kg/gün 1. Günde verilebilmektedir. Altı siklusa kadar tekrarlanabilmektedir. Sefiksim irinotekan ilişkili ishali azalmak için kullanılmaktadır. Ancak, irinotekanın ishal yan etkisi nedeniyle doz azaltımı gerekebilmektedir (16). Bizim olgumuzda da sefiksim kullanımına rağmen ishal görüldü ve bu hayat kalitesini etkiledi, bu nedenle irinotekan dozu 50 mg/m²/gün'den 40 mg/m²/gün'e düşülerek verildi.

Pazopanib, bir multi-tirozin kinaz inhibitörüdür (VEGFR, PDGFR ve c-KIT), yumuşak doku sarkomlarında ilkin çalışılmıştır. Palette çalışmasında daha önce kemoterapiye cevap vermeyen hastalarda, anlamlı

progresyonsuz sağ-kalım elde edilmiştir (17). Osteosarkomda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Umeda ve arkadaşlarının çalışmasında, üç osteosarkomlu hastanın yaşam süresinde artış gösterdiği bildirilmiştir (18). On-beş metastatik osteosarkomlu hastada yapılan pazopanib çalışmasında, daha önceki kemoterapi rejimlerine cevapsız hastaların %50'sinde cevap elde edilmiş, ortalama sağ-kalım 6 ay bulunmuştur. İshal, el ayak sendromu, anemi, trombositopeni yan-etkileri görülmüştür (19). Pazopanib, güçlü bir anti-tümör aktiviteye sahiptir. Pazopanib sorafenib ve sorafenib+sirolimusa ile kıyaslanabilir düzeyde etkin olduğu bildirilmiştir. Pazopanib, yumuşak doku sarkomlarında ikinci basamak tedavi olarak rutin uygulanması önerilmektedir. Metastatik osteosarkomda stabil hastalık sağlasa da sağ kalım oranları düşüktür (20) Tolerabilitesi iyi bir ilaçtır. Ancak, hastamız VOİT kemoterapisi aldığı ara dönemlerde ve VOİT kemoterapisinden sonra pazopanib aldığı günlerde orta derecede (4/10) kemik ağrısı nedeniyle ilacı tolere edemedi.

Sorafenib, ilk multi-kinaz inhibitörüdür, VEGFR1,2,3'ü hedef alarak anjiogenezi inhibe eder. İtalian sarkom grubunun 35 hastada (>14 yaş) yaptığı çalışmada, sorafenib verilen rekürren osteosarkomlu hastalarda 4 aylık progresyonsuz sağ-kalım %46 bulunmuş. Ancak bu hastaların %26'sında progresyon altıncı ayda görüldü. Raciborska ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, sekiz refrakter osteosarkomu olan hastanın 6'sında sorafenib ile remisyon elde edilmiş, %75'lik yanıt oranı gözlenmiş ve ciddi bir yan etki saptanmamış. Picochino ve arkadaşlarının faz 2 çalışmasında, ileri evre rezeke edilemeyen hastalıkta everolimus ve sorafenib birlikte yüzde 10 yanıt elde edilmiştir. Cathomas ve arkadaşları ise denosumab ile birlikte sorafenibin birlikte verilmesiyle rezeke edilemeyen osteosarkomda 18 ayın üzerinde metabolik remisyon elde edilmiştir (20).

Sonuç olarak biz de bu çalışmamızda, pazopanibi tolere edemeyen hastada, sorafenibi remisyona giren metastatik nüks osteosarkomu olan hastada minimal rezidüel hastalığa karşı uyguladık. Nüks metastatik remisyona giren osteosarkomlu adolesanda da 2x200 mgr dozunda sorafenib, idame tedavisi olarak bir yıla kadar güvenle kullanılabilir.

Hasta Onayı: Hastaya ve ailesine bilgilendirme yapılmış ve yazılı izin alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Herhangi bir fon kullanılmamıştır.

KAYNAKLAR

1. Simpson E, Brown HL. Understanding osteosarcomas. JAAPA. 2018;31:15-19.
2. Megan E, Anderson MD. Update on survival in osteosarcoma. Orthop Clin N Am 2016;16:283-92.
3. Janeway KA, Barkauskas DA, Krailo MD, et al. Outcome for adolescent and young adult patients with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Cancer. 2012;118:4597-605.
4. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Pediatric Oncology Group. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. J Clin Oncol. 2003;21:1574-80.
5. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2016; 17:1396.
6. Goorin AM, Shuster JJ, Baker A, Horowitz ME, Meyer WH, Link MP. Changing pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma: results from the multiinstitutional osteosarcoma study. J Clin Oncol. 1991;9:600-5.
7. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies--dose-response and schedule dependence. J Clin Oncol. 1997;15:2378-84.
8. Kung FH, Pratt CB, Vega RA, et al. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. A Pediatric Oncology Group Phase II study. Cancer. 1993;71:1898-903.
9. Navid F, Willert JR, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. Cancer. 2008;113:419-25.
10. Wagner L, Turpin B, Nagarajan R, Weiss B, Cripe T, Geller J. Pilot study of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT regimen) combined with bevacizumab in pediatric patients with recurrent solid tumors or brain tumors. Pediatr Blood Cancer. 2013;60:1447-51.
11. Bishop MW, Janeway KA. Emerging concepts for PI3K/mTOR inhibition as a potential treatment for osteosarcoma. F1000Res. 2016 Jul 6;5:F1000 Faculty Rev-1590.
12. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D, et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. J Clin Oncol. 2009;27:557-65.
13. Daw NC, Chou AJ, Jaffe N, et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. Br J Cancer. 2015;112:278-82.
14. Tabone MD, Kalifa C, Rodary C, Raquin M, Valteau-Couanet D, Lemerle J. Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. J Clin Oncol. 1994;12:2614-20.
15. Leary SE, Wozniak AW, Billups CA, et al. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. Cancer. 2013;119:2645-53.
16. Wagner L, Turpin B, Nagarajan R, Weiss B, Cripe T, Geller J. Pilot study of vincristine, oral irinotecan, and temozolomide (VOIT regimen) combined with bevacizumab in pediatric patients with recurrent solid tumors or brain tumors. Pediatr Blood Cancer. 2013;60:1447-51.
17. van der Graaf W, Blay J, Chawla S, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2012;379: 1879–1886.
18. Umeda K, Kato I, Saida S, et al. Pazopanib for second recurrence of osteosarcoma in pediatric patients. Pediatr Int. 2017;59:937–938.
19. Longhi A, Paioli A, Palmerini E, et al. Pazopanib in relapsed osteosarcoma patients: report on 15 cases. Acta Oncol. 2019;58(1):124-128.
20. Liu Y, Huang N, Liao S, et al. Current research progress in targeted anti-angiogenesis therapy for osteosarcoma. Cell Prolif. 2021:e13102.

Cite as: Cakmak HM, Bildirici Y, Corapcioglu F, et al. Sorafenib as a maintenance therapy in an adolescent with relapsed-metastatic osteosarcoma. Eskisehir Med J. 2022;3(1):40-44.