



Nüks osteojenik sarkomda, neoadjuvant kemoradyoterapi ile kombine hipertermi tedavisinin katkısı

The contribution of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with hyperthermia treatment in recurrent osteogenic sarcoma

Huriye Şenay Kızıltan¹, Pelin Altınok¹, Ertuğrul Tekçe¹, Alpaslan Mayadağlı¹

1 Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology

ABSTRACT

Surgery should be included in the primary treatment of osteogenic sarcoma, which is a tumor resistant to radiotherapy (RT) and chemotherapy (CT). However, in patients with recurrence, different treatment options can be used to avoid amputation.

KEYWORDS: *Hypoxia resistant, Osteogenic sarcoma, chemoradiotherapy radiotherapy hyperthermia, neoadjuvant*

Corresponding author: *Huriye Şenay Kızıltan Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Department of Radiation Oncology e-mail:hskiziltan@gmail.com*

Conflict of interest: *There is no any conflict of interest on the paper*

Ethical approval: *There is no need.*

Received :12-11-2019 Accepted: 03-01-2010

ÖZET

Radyoterapi (RT) ve kemoterpi (KT) 'ye dirençli bir tümör olan osteojenik sarkom primer tedavisinde cerrahi yer almalıdır. Ancak nüks gelişen hastalarda ampütasyondan kaçınmak için değişik tedavi opsiyonlarına da başvurulabilir.

ANAHTAR KELİMELE: *hipoksi direnç. Osteojenik sarkom, hipertemi, neoadjuvant kemoterapi radyoterapi*

GİRİŞ

Osteojenik sarkomun standart tedavisi sadece cerrahi ve, veya cerrahi sonrası kemoterapi veya neoadjuvant doksorubisin içeren kombine kemoterapi sonrası primer tümöre uygulanan geniş rezeksiyonudur (1).

Osteojenik sarkom RT ve KT'ye dirençli bir tümör olduğundan primer tedavide cerrahi yer almalıdır. Ancak nüks gelişen hastalarda ampütasyondan kaçınmak için değişik tedavi opsiyonlarına da başvurulabilir. Normalde RT'ye dirençli olan bu tümörün hipertermi ile RT'ye hassas bir hale gelebileceği gösterildi. Hatta daha önce RT yapıldıktan sonra sekonder kanser olarak osteojenik sarkom gelişmiş hastalarda dahi HT ile RT ile iyi sonuçlar alınabileceği görüldü (2-5).

Solid tümörlerde damarlanmanın az olması nedeni ile genellikle hipoksi mevcuttur (6). Hipoksi varlığının, kanserde tedaviye alınan cevabı etkileyen önemli bir faktör olduğu bilinir (7).

Hipertermi ile (39-45 ° C) oksijen etkisini, radyoduyarlığı ve sitotoksik etkiyi artırmak mümkündür (8).

17. yüzyıldan sonra, enfeksiyona bağlı gelişen ateş ile bazı kanser hastalarında iyileşme görüldüğü bildirildi (9).

Günümüzde elektromanyetik, ultrason, kızılötesi ve nano-teknoloji gibi çok değişik yöntemlerle uygulanan hipertermi yöntemi ile başarılı neticeler alınmıştır. Hipertermi ve

radoterapi birlikte yapılan tedavi protokolleri ile çok sayıda klinik çalışmada başarılı neticeler gösterildi (10-13).

Genel olarak, HT ile uygulanan sıcaklık ve süresi ne kadar uzunsa, iyileştirme o kadar büyük olur denmiştir (11, 14).

Preklinik çalışmalar, çok yüksek olmayan ısı sıcaklıklarının tümör oksijenasyonunu geçici olarak artırdığını gösterdi (15-18). 42 ° C'nin üzerindeki sıcaklıklarda oksijenasyonda çok kısa süreli bir artış sonrası vasküler hasar gelişimi ile sitotoksik etki baskın hale gelir (16, 18-21). 43 ° C civarında apoptoz ve nekroz belirgindir (22, 23).

Tümör vasküler yatağına zarar veren ajanlardan tümör nekroz faktörü, vinblastine gibi kemoterapötik ilaçlar, vandremisin gibi flavonoid bileşikler, HT ve RT kombine olarak yapılmış tedavilerle sonuçların daha da iyi olduğu gözlenmiştir (11, 24, 25).

Osteosarkomlar ve diğer radyoterapiye dirençli tümörlerde, direnç gelişimini tetikleyen en önemli faktörlerden birisi, tümör hipoksisi iken, diğer önemli faktör de kanser kök hücreleridir (26). HT, osteosarkom haricinde de, tedavilere cevap vermeyen meme kanseri, serviks karsinomu, baş ve boyun kanserlerinde de KT ve, veya RT ile değişik kombinasyon rejimleri ile uygulanabilir.

Veteriner onkolojisinde de bazı kanserlerde HT, RT veya KT ile kombine edilmek sureti ile osteosarkomlar ve diğer kanser türlerinde kullanılmıştır (26).

Hiperterminin kanserde tesbit edilmiş etki mekanizmalarından biri de sıcak etkisi ile artış gösteren ısı şoku proteinleridir (Heat Shock Proteins) (HSP) (27). HSP tiplerinden olan, HSP70 birçok insan tümör tipinde aşırı düzeyde eksprese edilir. Kinazlar, reseptörler ve transkripsiyon faktörleri gibi birçok düzenleyici protein HSP70 ile kontrol edilir (28).

Bir çalışmada osteojenik sarkomlu 62 hastada neoadjuvan KT, RT ve lokal HT sonrası tedavi sonrası histopatolojik bulgular analiz edilmiş (29). Vakaların % 72.6'sında tümör diz eklemi yerleşimliymiş. Hastaların hepsine neoadjuvan tedavi olarak 6 seans, her bir seansta 60 dakika süresince 42-45 ° C HT, 6 kür 30-50 mg

daunorubisin, 3 gün adriamisin veya sisplatin 30 mg / m² veya 90 mg/m² bir kez uygulanmış. Tedaviye KT ile başladıktan sonra 20-36 Gy RT ve sonrasında HT uygulanmış. Neoadjuvan tedavi sonrasında ise operasyon yapılmış. Rezeke edilen tümörler incelendiğinde, Olguların % 39.3 ve % 35.7'sinde sırasıyla subtotal ve total cevap elde edildiği görüldü. Ağırlıklı olarak genelde tümörlerin merkezi bölgelerinde olmak üzere, damarlarda tromboz, intimal damarlar ve endotel hücrelerinde hasar ve nekroz, mikro sirkülasyonda staz tesbit edilmiş (29).

Osteosarkomda mikrodolaşımın bozulması ile HT, RT ve KT'ye bağlı doku değişikliği arasında doğrudan bir ilişki vardır; devitalizasyon derecesi, tümördeki işlevsel olmayan damarların sayısı ile doğru orantılıdır (29).

Başka bir klinik çalışmada, osteojenik sarkomlu 174 hastadan 66'sına standart kemoradyoterapi (KRT) ve 108 hastaya lokal ultrason HT ile KRT combine tedavi uygulanmış. 36 Gy RT sonrası 39-41 ° C ile belirgin bir avantaj görülmezken 41-45 ° C ile belirgin yaşam avantajı elde edilmiş (30).

Bizer ve grubunun bir çalışmasında osteojenik sarkomlu 85 hasta 3 ayrı gruba ayrılmış. Lokal UHF-HT (Ultrahigh-frequency hyperthermia) ile RT yapıldığında, iyi bir cevap alınabileceği gösterildi (31).

SONUÇ: Osteosarkomda özellikle de RT sonrası veya nüks gelişmiş hastalarda KT, RT ve kombine HT iyi bir seçenektir. Bu Tedavi için geliştirilmiş çok değişik yöntemler ve cihazlar bulunmasına rağmen yetmişmiş eleman ve bilgi eksikliği nedeni ile etkin ve yerli yerinde uygulanamaması büyük eksikliklerdir. Bu konuda gerekli çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

- 1.Bruland OS, Pihl A. On current management of osteosarcoma. A critical evaluation and a proposal for a modified treatment strategy. Eur J Cancer. 1997;33:1725–31.
- 2.Horsman MR, Mortensen LS, Petersen JB, Busk M, Overgaard J. Imaging hypoxia to

- improve radiotherapy outcome. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2012;9:674–687.
3. Pandita TK, Pandita S, Bhaumik SR. Molecular parameters of hyperthermia for radiosensitization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009;19:235–51.
4. Lutgens L, van der Zee J, Pijls-Johannesma M, De Haas-Kock DF, Buijsen J, Mastrigt GA, et al. Combined use of hyperthermia and radiation therapy for treating locally advanced cervical carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;20;(1):CD006377.
5. Antonio T, Luigi C, Antonello C, Roberto S, Rosanna S, Gerardo S. Hyperthermia in the Treatment of Post-Actinic Osteosarcomas: Our Anecdotal Experience. *Eurasian J Med.* 2011; 43(2): 115–118.
6. Folkman J. How is blood vessel growth regulated in normal and neoplastic tissue? G.H.A. Clowes memorial Award lecture. *Cancer Res.* 1986; 46:467–473.
7. Siemann DW, Horsman MR. Modulation of the tumor vasculature and oxygenation to improve therapy. *Pharmacol. Ther.* 2015; 153:107–124.
8. Horsman MR, Overgaard J. The impact of hypoxia and its modification of the outcome of radiotherapy. *J. Radiat. Res.* 2016;57(1):90–98.
9. Storm KF. *Hyperthermia in Cancer Therapy.* 1st ed. G. K. Hall Medical Publishers; Boston MA, USA: 1983; 1–8.
10. Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, Rau B, Gellermann J, Riess H et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer. *Lancet Oncol.* 2002; 3:487–497.
11. Horsman MR, Overgaard J. Hyperthermia: A Potent Enhancer of Radiotherapy. *Clin. Oncol.* 2007;19:418–426.
12. Cihoric N, Tsikkinis A, van Rhoon G, Crezee H, Aebbersold DM, Bodis S, et al. Hyperthermia-related clinical trials on cancer treatment within the ClinicalTrials.gov registry. *Int. J. Hyperth.* 2015;31: 609–614
13. Peeken JC, Vaupel P, Combs SE. Integrating hyperthermia into modern radiation oncology: What evidence is necessary? *Front. Oncol.* 2017;7:132.
14. Overgaard J, Nielsen OS, Lindegaard JC. Biological basis for rational design of clinical treatment with combined hyperthermia and radiation. In: Field S.B., Franconi C., editors. *Physics and Technology of Hyperthermia.* Springer; Dordrecht, The Netherlands: 1987;54–79.
15. Iwata K, Shakil A, Hur W, Makepeace C, Griffin R, Song C. Tumour pO₂ can be increased markedly by mild hyperthermia. *Br. J. Cancer.* 1996;74(27):217–221.
16. Vaupel PW, Kelleher DK. Pathophysiological and vascular characteristics of tumours and their importance for hyperthermia: Heterogeneity is the key issue. *Int. J. Hyperth.* 2010; 26:211–223.
17. Sen A, Capitano ML, Sperryak JA, Schueckler JT, Thomas S, Singh AK. Mild elevation of body temperature reduces tumor interstitial fluid pressure and hypoxia and enhances efficacy of radiotherapy in murine tumor models. *Cancer Res.* 2011;71:3872–3880.
18. Song CW. Effect of local hyperthermia on blood flow and microenvironment: A review. *Cancer Res.* 1984;44:4721–4730.
19. Dewey WC, Hopwood LE, Sapareto SA, Gerweck LE. Cellular responses to combinations of hyperthermia and radiation. *Radiology.* 1977; 123:463–474.
20. Nielsen OS, Henle KJ, Overgaard J. Arrhenius analysis of survival curves from thermotolerant and step-down heated L1A2 cells in vitro. *Radiat. Res.* 1982; 91:468–482.
21. Roizin-Towle L, Pirro JP. The response of human and rodent cells to hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol.* 1991; 20:751–756.
22. Harmon BV, Corder AM, Collins RJ, Gobé GC, Allen J, Allan DJ, et al. Cell death induced in a murine mastocytoma by 42–47 °C heating in vitro: Evidence that the form of death changes from apoptosis to necrosis above a critical heat load. *Int. J. Radiat. Biol.* 1990; 58:845–858.

23. Vertrees RA, Das GC, Coscio AM, Xie J, Zwischenberger JB, Boor PJ. A mechanism of hyperthermia-induced apoptosis in ras-transformed lung cells. *Mol. Carcinog.* 2005; 44:111–121.
24. Horsman MR. Angiogenesis and vascular targeting: Relevance for hyperthermia. *Int. J. Hyperth.* 2008;24:57–65.
25. Pernille BE, Brita SS, Arlene LO, Nicolaas APF, Johannes C, Jens O. Hyperthermia: The Optimal Treatment to Overcome Radiation Resistant Hypoxia. *Cancers (Basel)*. 2019 Jan; 11(1): 60.
26. Katarzyna JN, Pauline Thumser-H, Giancarlo R, Mathias SW, Carla RB. Role of HSP70 in response to (thermo) radiotherapy: analysis of gene expression in canine osteosarcoma cells by RNA-seq. *Sci Rep.* 2020; 10: 12779.
27. Creagh EM, Sheehan D, Cotter TG. Heat shock proteins—modulators of apoptosis in tumour cells. *Leukemia*. 2000;14(7):1161–1173
28. Rosenzweig R. The Hsp70 chaperone network. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019; 20(11):665–680.
29. Bogovic J, Douwes F, Muravjov G, Istomin J. Posttreatment histology and microcirculation status of osteogenic sarcoma after a neoadjuvant chemo- and radiotherapy in combination with local electromagnetic hyperthermia. *Onkologie*. 2001; 24(1):55-8.
30. Mardynskiĭ IuS, Lopatin VF, Bizer VA. Local ultrasound hyperthermia as a component of radiotherapy for osteogenic sarcoma of tubular bones in children and adolescents. *Vopr Onkol.* 2007;53(5):584-8.
31. Bizer VA, Khmelevskaia ZI, Boĭko IN. Combined treatment of patients with osteogenic sarcoma using local UHF-hyperthermia. *Ortop Travmatol Protez.* 1989;(7):28-30.