

Kromozom instabilitesi ve Osteosarkoma

Şişli Hamidiye Etfal EAH, İstanbul
Dr. D.Bahar Genç
Dr. Sema Vural



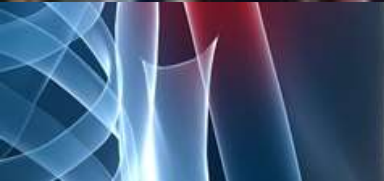
Öykü

- 10 yaş erkek hasta
- 1 aydır sol omuzda şişlik
- Dış merkezde görüntüleme→
 - Proksimal humerus kitlesi
- Biyopsi→Kondroblastik Osteosarkom





Dünyemin en sağlıklı sigortası





Muayene bulguları

- Kirpiklerde dökülme
- Göz kapaklarında ince skuamlar
- Deride homojen dağılmayan eritemli zeminde yer yer skuamlu, veziküler, krutlu ve keratototik lezyonlar
- Sol humerus proksimalinde en geniş yeri 6 cm sınırları belirsiz ağırlı kitle









Aile öyküsü

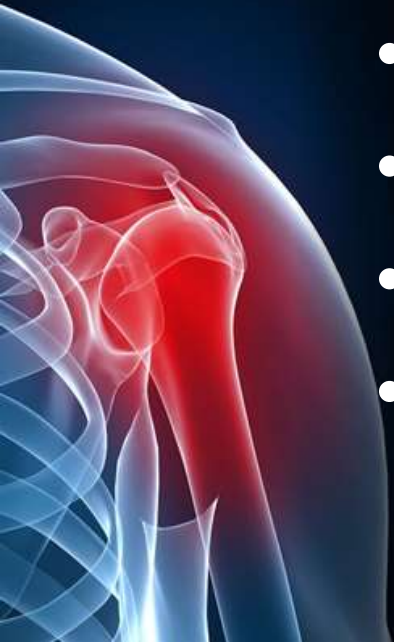
- 1^o kuzen evliliği
- 8 sağlıklı yaşayan kardeş
- Hastadakine benzer deri bulguları olan 3 kardeş vefatı (sebebi belirsiz)





Osteosarkomayla ilişkili genetik hastalıklar neler olabilir?

- Retinoblastom
- Li-Fraumeni
- Paget hastalığı
- Rothmund-Thomson sendromu
- Werner sendromu
- Bloom sendromu
- Diamond-Blackfan sendromu





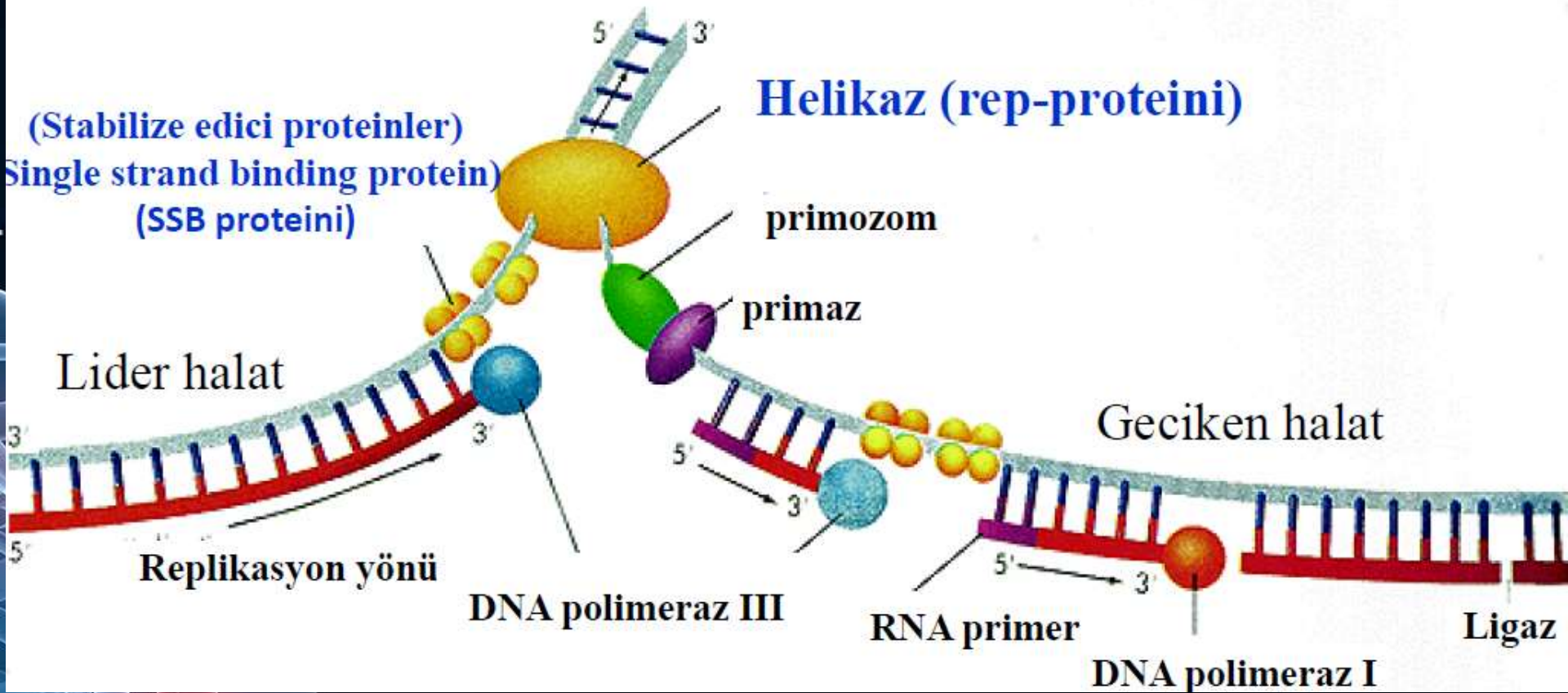
Hastaya 3 yıl önce Rothmund-Thomson sendromu tanısı konulmuş.

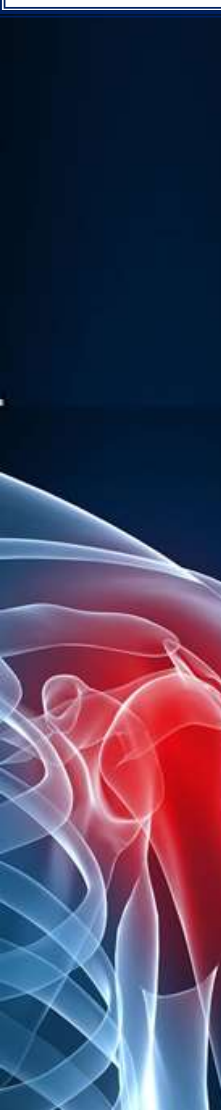
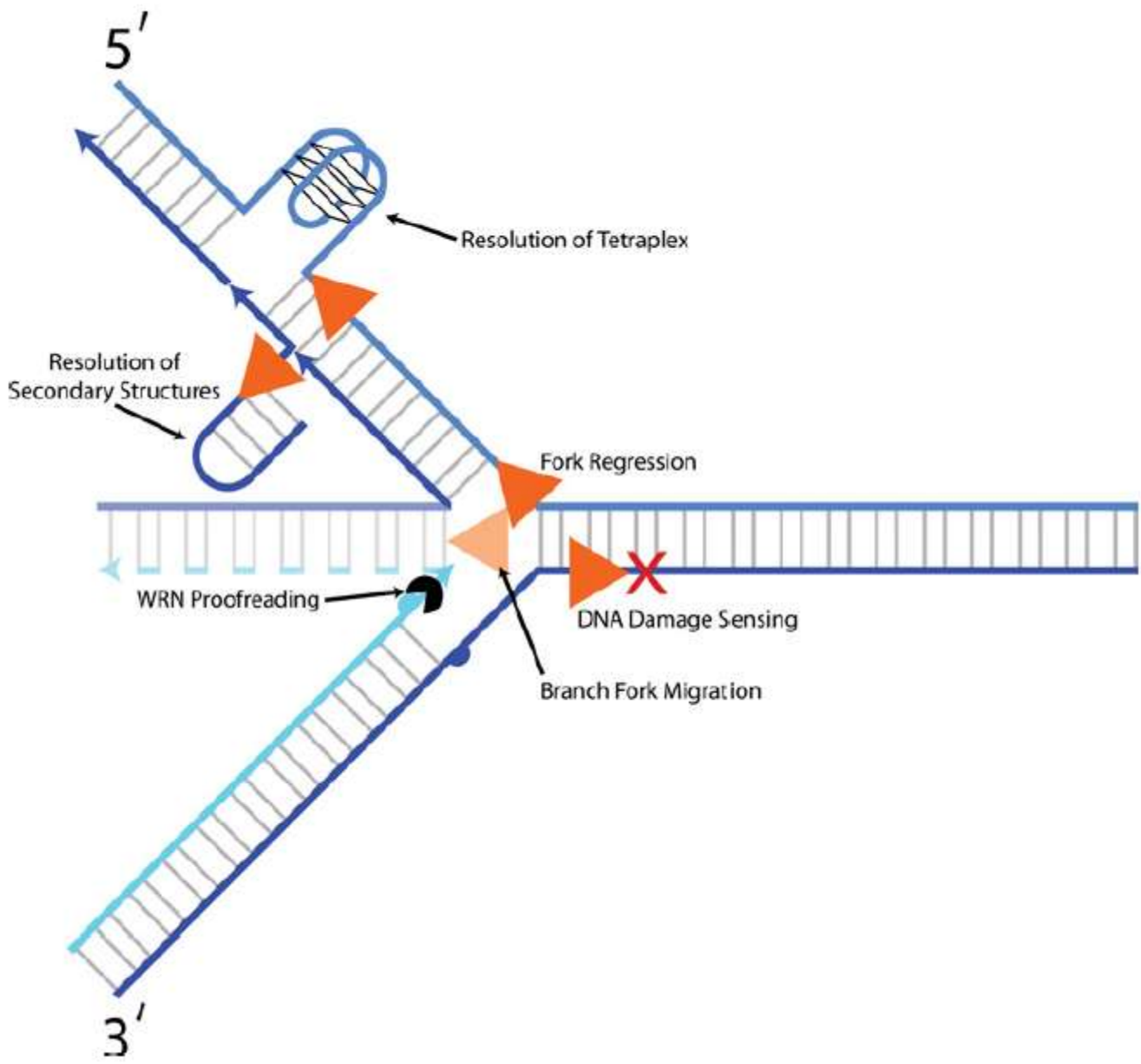
- Rothmund-Thomson hastalığı nedir?
 - Bir HELİKAZ hastalığı





Helikazın DNA sentezindeki rolü







Genom bekçisi

RecQ HELICASES: CARETAKERS OF THE GENOME

Ian D. Hickson

RecQ helicases are highly conserved from bacteria to man. Germline mutations in three of the five known family members in humans give rise to debilitating disorders that are characterized by, amongst other things, a predisposition to the development of cancer. One of these disorders — Bloom's syndrome — is uniquely associated with a predisposition to cancers of all types. So how do RecQ helicases protect against cancer? They seem to maintain genomic stability by functioning at the interface between DNA replication and DNA repair.



RecQ ailesi üyeleri

- RECQL1
- BLM → Bloom sendromu
- WRN → Werner sendromu
- RECQL4 → Rothmund-Thomson sendromu
 - RAPADILINO sendromu
 - Baller-Gerold sendromu
- RECQL5





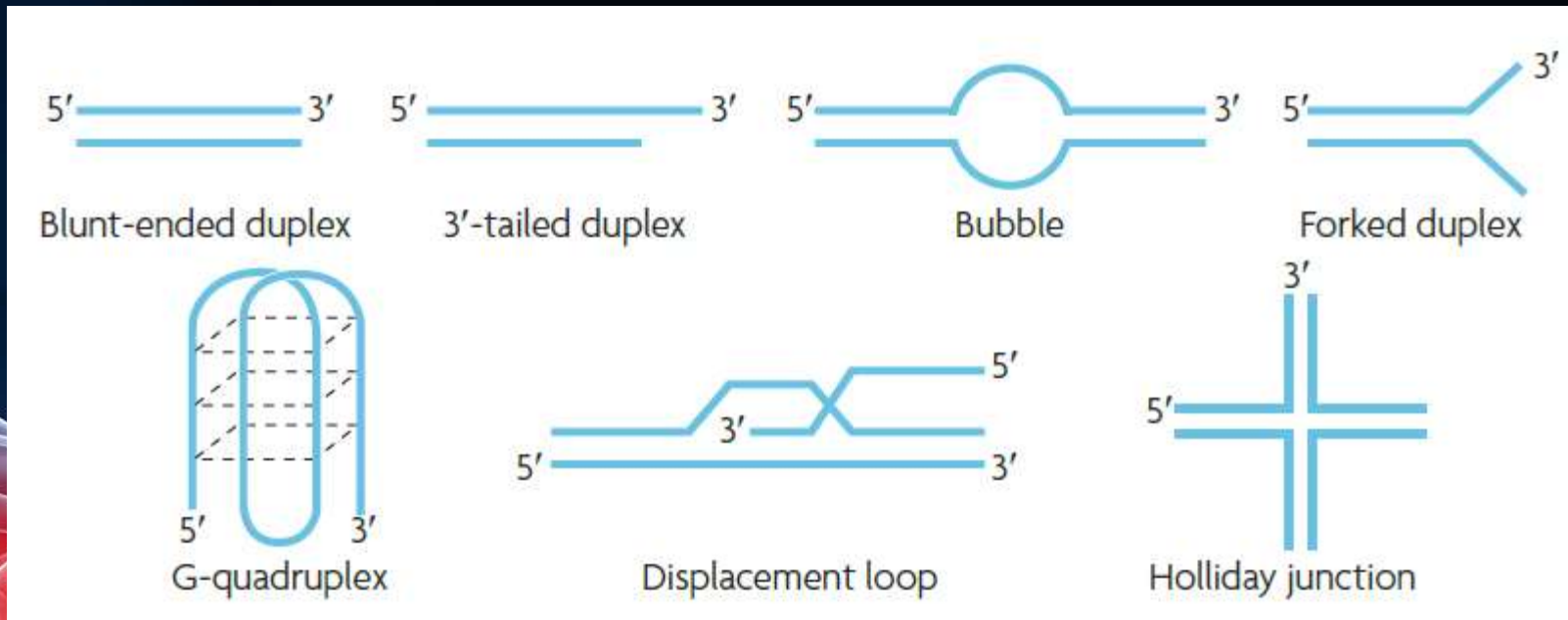
RECQL4 gen ürünü

- RECQ like helikaz 4
- Diğer helikazlardan önemli farkı
 - Çift sarmal DNA tamiri
 - Tümör supresor gen olarak kabul edilir
- Uygunsuz rekombinasyonların kontrolü



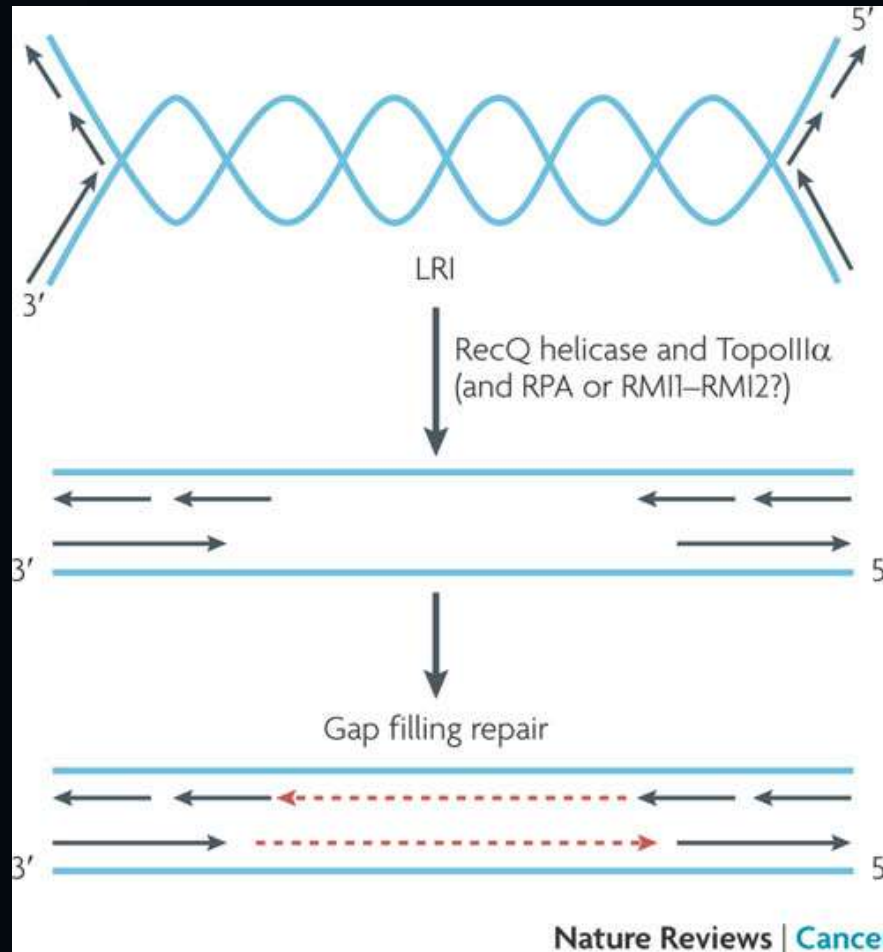


DNA sarmalındaki karışıklıkların tamiri





Sarmal boşluklarının örülmesi









Rothmund-Thomson sendromu

- RECQL4 mutasyonu
- Otozomal resesif
- RTS II
 - Osteosarkom predispozisyonu
 - Miyelodisplazi
 - Lenfoma





Sistem

Organ

Bulgular

Gelişim

Boy

Kısa boy

Frontal bossing

Baş boyun

Yüz

Prognatizm

Jüvenil zonular katarakt

Mikroftalmi

Mikrokornea

Strabismus

Glokom

Göz

Mezodermal iris disgenezisi

Burun

Küçük eğer burun

Mikrodonti

Geç diş sürme

Diş

Sayısal diş anomalileri

Karın

Pankreas

Annüler pankreas

Gastrointestinal

Anterior yerleşimli anüs

Genitoüriner

Erkek

Kriptorşidizm



Sistem

Organ

Bulgular

İskelet

Omurga

Pelvis

Uzuv

Eller

Ayak

Deri, tırnak, saç

Deri

Tırnak

Saç

Nörolojik

MSS

Endokrin

-

Neoplazi

-

Osteoporoz

Kifoskolyoz

Kalça displazisi

Patella yokluğu

Hipermobil eklemler

Eklem hareket kısıtlılığı

Hipoplastik baş parmak

Küçük eller

Küçük ayak

Düz tabanlık

Süt çocukluğunda eritemli döküntüler

Poikiloderma

Telangiectasia

Cilte atrofi

Güneş hassasiyeti

Cilte üserrler

Atrofik tırnaklar

Seyrek saç

Alopesi

Saçta erken beyazlama

Mental retardasyon (5-13%)

Hipogonadizm

Bazal hücreli ca.

Skvamöz hücreli ca.

Osteosarkoma



RECQL4 mutasyonu



Kromozom instabilitesi



Sayısal ve yapısal kromozom bozuklukları



Kanser





RESEARCH ARTICLE

The DNA Helicase Recql4 Is Required for Normal Osteoblast Expansion and Osteosarcoma Formation

Alvin J. M. Ng^{1,2}, Mannu K. Walia¹, Monique F. Smeets¹, Anthony J. Mutsaers^{1a}, Natalie A. Sims^{1,2}, Louise E. Purton^{1,2,3}, Nicole C. Walsh^{1,2}, T. John Martin^{1,2}, Carl R. Walkley^{1,2,3*}

1 St. Vincent's Institute of Medical Research, Fitzroy, Victoria, Australia, **2** Department of Medicine, St. Vincent's Hospital, The University of Melbourne, Fitzroy, Victoria, Australia, **3** ACRF Rational Drug Discovery Centre, St. Vincent's Institute of Medical Research, Fitzroy, Victoria, Australia



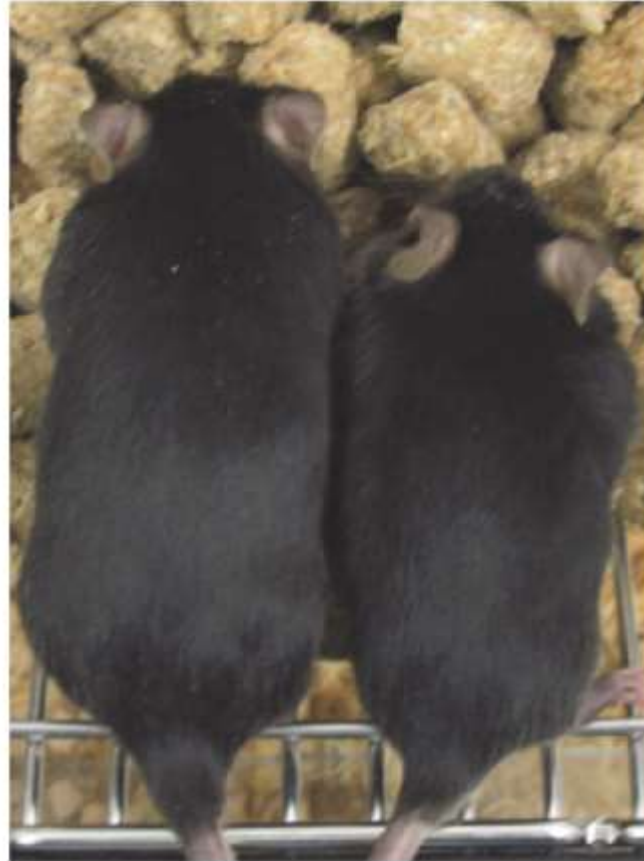


Farede

RECQL4 delesyonu → kısa kemik, kemik oluşumunda azalma
RECQL4 proteininde azalma (mutant gen) → Osteosarkom

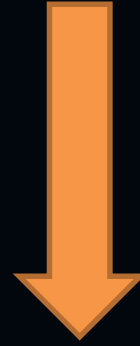
Osx-Cre
Recql4^{+/+}

Osx-Cre
Recql4^{fl/fl}





- Rothmund-Thomson sendromlu hastaların



%32'sinde Osteosarkom





Görüntüleme

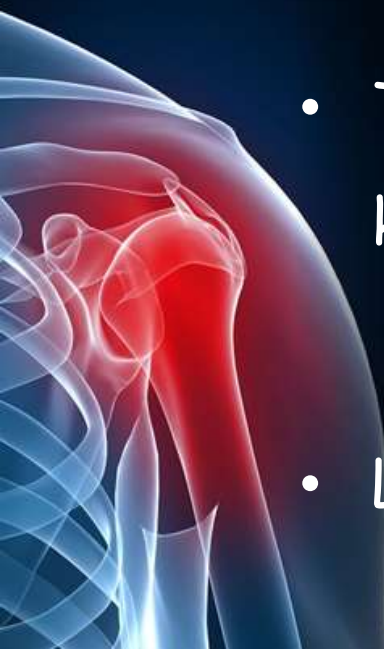






Evreleme

- MR: Humerus başı düzeyinden başlayıp epifiz, metafiz ve diafize uzanım gösteren 10X5X5 cm kontrast (+) ekspansil destrüktif kitle
- Toraks BT & Kemik sintigrafisi: Akciğerde ya da kemikte metastaz yok.
- LOKALİZE HASTALIK





Hangi tedavi ile başlarım?

- Hasta RTS olduğu için kemoterapi toksik olabilir, primer cerrahiye yönlendiririm.
- Hasta RTS olduğu için kemoterapi toksik olabilir, azaltılmış dozda neoadjuvan kemoterapi veririm.
- Cilt lezyonları belirgin olduğu için metotreksat vermemeyi tercih ederim.
- Moleküler tedaviye karşı da boş değilim





RTS & Osteosarkom birlikteliđi

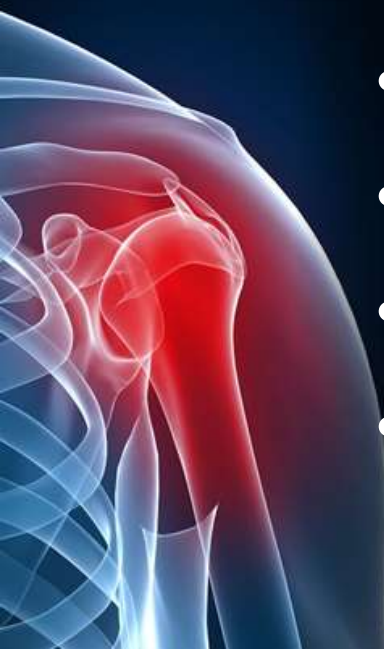
- Sık bir birliktelik mi?
 - Bugüne kadar toplam yaklaşık 45 olgu



Clinicopathologic Features of Osteosarcoma in Patients With Rothmund-Thomson Syndrome

M. John Hicks, Jill R. Roth, Claudia A. Kozinetz, and Lisa L. Wang

- 12 hasta
- Ortanca yaş 10 yıl (4-20 yıl)
- 7 hasta OS öncesi RTS tanısı almış.
- En sık osteoblastik tip (%75)
- Tanıda tüm hastalar non-metastatik
- En sık femur ve tibia yerleşimli





Hicks ve ark. Tedavi& Toksisite

- Tüm hastalar
 - Doxo+CDDP
 - \pm Metotreksat \pm İfosfamid
- İki hastada RTS olduğu için düşük dozla başlanmış.
- 5 hasta tam doz tedavi
- 5 hasta modifikasyon
- Toksisiteler standart hastaların seyrinde gözlenenden farklı değil





Hicks ve ark. İkincil malinite

- 1 olgu
 - Deri kaynaklı skuamoz hücreli Ca (in situ)
- 1 olgu
 - 8 yıl sonra Hodgkin hastalığı
 - 2 yıl sonra özafagus ca





Hicks ve ark. Sağkalım

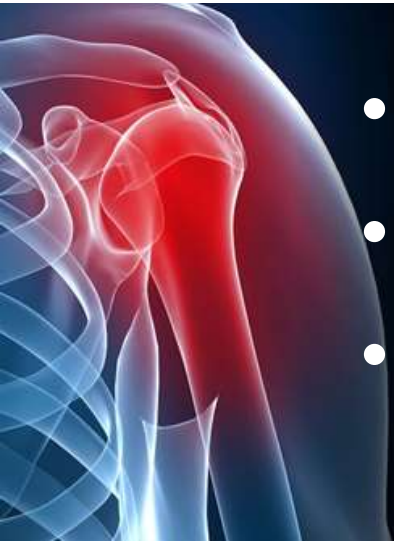
- %67 sağ (ortanca 5yıl)



ORIGINAL ARTICLE
Sarcomas

Osteosarcoma in Patients with Rothmund–Thomson Syndrome

Katja Zils,^{1,*} Thomas Klingebiel,² Wolfgang Behnisch,³ Hermann L. Mueller,⁴ Paul-Gerhardt Schlegel,⁵ Michael Fruehwald,⁶ Meinolf Suttorp,⁷ Thorsten Simon,⁸ Mathias Werner,⁹ and Stefan Bielack^{1,10}

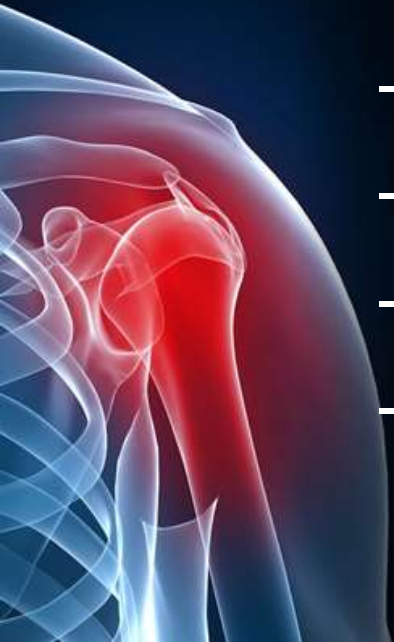


- 1977-2012 yılları arası
- 4010 osteosarkom olgusu
- 7 RTS olgusu



7 olgu

- Ortanca yaş 13 yıl (7-16 yıl)
- 5 kız, 2 erkek
- 6 olgu primer osteosarkoma
- 1 olgu
 - 1^o → ALCL
 - 2^o → DLBCL
 - 3^o → Osteosarkoma
 - 4^o → T hücreli lösemi





Zils ve ark.

- En sık yerleşim tibia (n=5)
- 3 olgu tanıda metastatik
- Tedavi Metotreksat+doksorubisin
 - 1 hasta hariç herkes sisplatin
 - 2 hasta hariç herkes İfosfamid almış.
- Kemoterapiye iyi yanıt oranı→4/7
- Tüm hastalarda primer bölgede tam remisyon elde edilmiş





K. Zils ve ark.

- 4 hastada kemoterapi modifikasyonu
 - 3 hastada erken tedavi kesimi
 - Toksikite
 - Progresif hastalık
 - Alternatif tedavi
- 13.7 yıl ortanca izlem süresi
 - 3 hasta sağ





RTS-OS tedavi özeti

- Esas sorumlu doksorubisin gibi gözüküyor.
- Diğer DNA tamir bozuklukları gibi toksisite spektrumu yok.
- Toksisite endişesiyle
 - Rutin doz modifikasyonu ya da
 - Farklı kemoterapi önerilmiyor.










Neoadjuvan kemoterapi (ECI)

Hafta	0	3	6		9	12	15
Tedavi	ECI	ECI	ECI	CERRAHI	ECI	ECI	ECI





Neoadjuvan kemoterapi (ECI)

İLAC	Doz	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün
Epirubisin	90 mg/m ² /gün				
İfosfamid	1.8 gr/m ² /gün				
Sisplatin	100 mg/m ² /gün				





3 kür kemoterapi sonrası

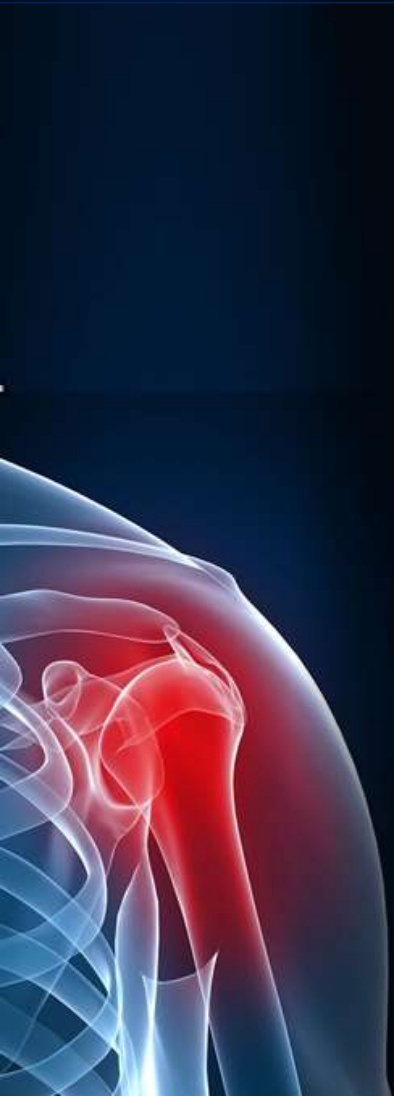
MR: 7X8X6 cm proksimal humerus kitlesi

Metastaz yok.





Uzuv koruyucu cerrahi





Patoloji sonucu

- 7.5x6.5x5.5 cm kitle
- Kondroblastik osteosarkom
- Cerrahi sınırlar yeterli
- Nekroz : YOK!!!!





Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al:

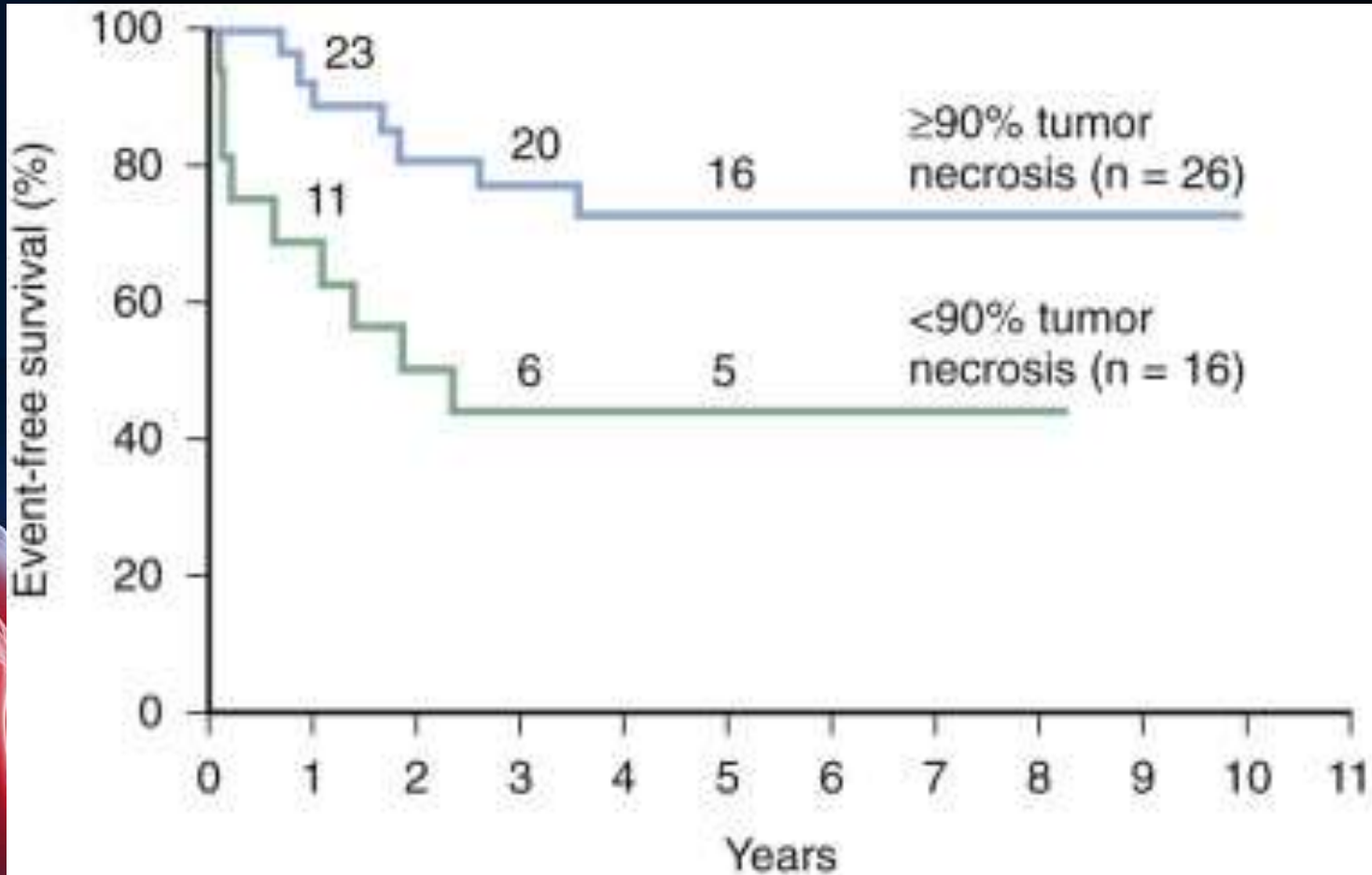
Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 49:1221-1230, 1982

<u>YANIT</u>	<u>DERECE</u>	<u>HISTOLOJİ</u>
Kötü	I	Nekroz minimal ya da yok
	II	Nekroz <90% ya da minimalden biraz fazla
İyi	III	Dağınık canlı tümör alanları var ancak tümör >90% nekrotik
	IV	Canlı tümör yok



Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al:

Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 21:1574-1580, 2003





Tedavi seçenekleri

- Aynı kemoterapi ile devam ederim
- Farklı bir kemoterapi seçerim.
- Hastada sekonder malinite riski yüksek olduğu için ve zaten fayda görmediği için tedaviyi bırakırım.
- Moleküler tedavilere yönlendiririm.





Histolojik yanıtta göre tedaviyi yoğunlaştırma?

- Beyhude bir çaba olarak gözükmemekte



SIOP 2006

GENEVA, SWITZERLAND, 18–21 SEPTEMBER 2006

Nöllenburg Session

Curing osteosarcoma – Progress or stagnation?

Stefan Bielack

Cooperative Osteosarcoma Study Group COSS
Pediatrics 5 (Oncology, Hematology, Immunology)

Klinikum Stuttgart, Olgahospital
Stuttgart, Germany

coss@olgahospital-stuttgart.de



Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success

Michael S. Isakoff, Stefan S. Bielack, Paul Meltzer, and Richard Gorlick

- MSKCC T10 çalışması dışında tedavi modifikasyonunun faydası gösterilmedi.
- Histolojik iyi cevaplı hasta sayısı arttı ancak sağkalıma faydası olmadı.

LACK OF IMPROVEMENT IN OUTCOME IN PHASE III CLINICAL TRIALS

Unfortunately, since the mid-1980s, little progress has been made in improving the survival of patients diagnosed with osteosarcoma. This



EURAMOS-1

- 4 çok uluslu grup
 - COG
 - COSS
 - EOI
 - Scandinavian Sarcoma Group
- 17 ülkeyi ve
- 600.000.000 nüfusu temsil etti.





EURAMOS-1

- Kötü yanıtli hastalarda I+E eklenmesinin faydası var mı?
- İyi yanıtli hastalarda pegile interferon alfa-2b idamesinin faydası var mı?
- 326 kurumdan 2260 hasta





İyi cevaplı kolda interferonun faydası yok.

VOLUME 33 · NUMBER 20 · JULY 10 2015

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial

Stefan S. Bielack, Sigbjørn Smeland, Jeremy S. Whelan, Neyssa Marina, Gordana Jovic, Jane M. Hook, Mark D. Krailo, Mark Gebhardt, Zsuzsanna Pápai, James Meyer, Helen Nadel, R. Lor Randall, Claudia Deffenbaugh, Rajaram Nagarajan, Bernadette Brennan, G. Douglas Letson, Lisa A. Teot, Allen Goorin, Daniel Baumhoer, Leo Kager, Mathias Werner, Ching C. Lau, Kirsten Sundby Hall, Hans Gelderblom, Paul Meyers, Richard Gorlick, Reinhard Windhager, Knut Helmke, Mikael Eriksson, Peter M. Hoogerbrugge, Paula Schomberg, Per-Ulf Tunn, Thomas Kühne, Heribert Jürgens, Henk van den Berg, Tom Böhling, Susan Picton, Marleen Renard, Peter Reichardt, Joachim Gerss, Trude Butterfass-Bahloul, Carol Morris, Pancras C.W. Hogendoorn, Beatrice Seddon, Gabriele Calaminus, Maria Michelagnoli, Catharina Dhooge, Matthew R. Sydes, and Mark Bernstein, on behalf of the EURAMOS-1 investigators

Author affiliations appear at the end of this article.

Published online ahead of print at www.jco.org on June 8, 2015.

Support information appears at the end of this article.

MAPIE vs MAP in patients with a Poor Response to pre-operative chemotherapy for newly-diagnosed osteosarcoma: Results from EURAMOS-1

CTOS 2014, Berlin
17-Oct-2014

Neyssa Marina, Sigbjørn Smeland, Stefan S Bielack, Mark Bernstein, Gordana Jovic, Jane M Hook, Mark D Krailo, Trüde Butterfass-Bahloul, Thomas Kühne, Mikael Eriksson, Lisa Teot, Hans Gelderblom, Leo Kager, Kirsten Sundby Hall, Richard Gorlick, R. Lor Randall, Pancras W Hogendoorn, Gabriele Calaminus, Matthew R Sydes, Jeremy S Whelan
on behalf of the EURAMOS-1 investigators



EURAMOS-1

- Kötü cevaplı kolda
 - I+E'nin faydası olmadığı gibi
 - Toksikitede artış
 - Planlanan kümülatif MTX dozunu alamama
 - Eksik tedavi
 - İkincil kanser riskinde artış





Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup

E.I. Hauben^{a,b}, S. Weeden^c, J. Pringle^d, E.A. Van Marck^c, P.C.W. Hogendoorn^{b,*}
on behalf of the European Osteosarcoma Intergroup

^aLaboratory for Pathology, Stichting Pannu, Michelangelolaan 2, 5623 EJ Eindhoven, The Netherlands

^bDepartment of Pathology, Leiden University Medical Center, Building 1, LIQ, PO Box 9600, 2300 RC Leiden, The Netherlands

^cMRC Clinical Trials Unit, 222 Euston Road, London NW1 2DA, UK

^dDepartment of Morbid Anatomy, Royal National Orthopaedic Hospital, Stanmore, Middlesex, MA1 4LP, UK

Table 4
Histological response by classification of sarcoma

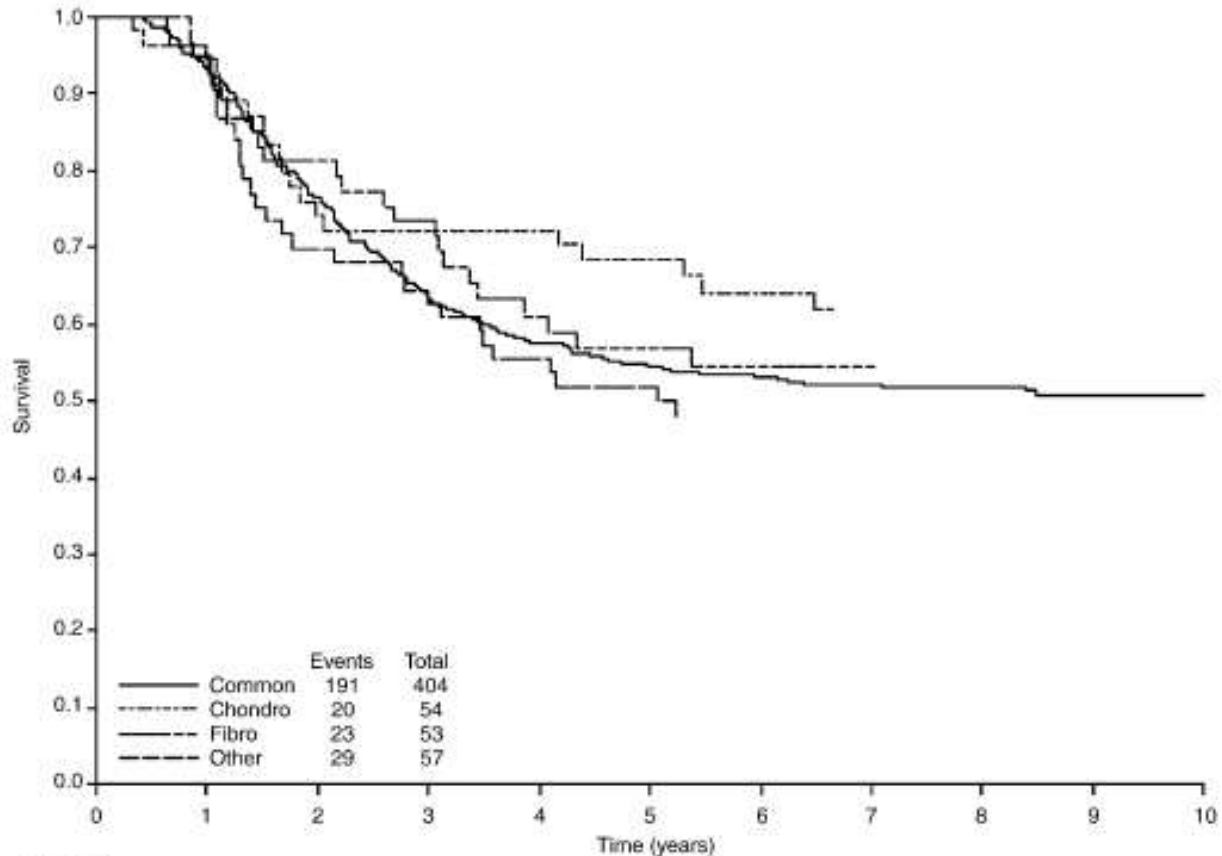
Classification of tumour	Good response <i>n</i> (%)	Poor response <i>n</i> (%)	Total
Conventional type	76 (29)	183 (71)	259
Fibroblastic	16 (41)	23 (59)	39
Chondroblastic	3 (9)	32 (91)	35
Anaplastic	2 (14)	12 (86)	14
Osteoclast rich	1 (13)	7 (88)	8
Tekangectatic	2 (40)	3 (60)	5
Small cell	0 (0)	3 (100)	3
Other	2 (33)	4 (67)	6
Total	102 (28)	267 (72)	369

Good histological response is defined here as $\geq 90\%$ necrosis.





Histoloji-Sağkalım ilişkisi



	Patients at risk (Events)																					
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Common	404	(27)	369	(66)	300	(52)	244	(21)	218	(12)	205	(5)	185	(4)	160	(1)	146	(2)	123	(0)	102	
Chondro	54	(3)	51	(11)	40	(1)	39	(0)	37	(2)	33	(2)	29	(1)	26	(0)	24	(0)	19	(0)	15	
Fibro	53	(3)	50	(7)	42	(4)	37	(6)	28	(2)	26	(1)	25	(0)	23	(0)	23	(0)	17	(0)	8	
Other	57	(3)	54	(14)	39	(3)	36	(5)	31	(5)	31	(2)	23	(0)	20	(0)	15	(0)	10	(0)	9	

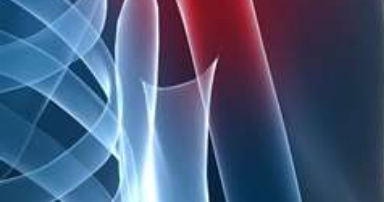
Fig. 1. Survival curve by histological subtype showing a 15% difference in survival between conventional type and chondroblastic tumours. Logrank statistic = 2.72 ($P=0.44$ on 3 degrees of freedom (df) Chondro, chondroblastic; Fibro, fibroblastic).



Biz ne yaptik?

- Hastaya aynı kemoterapi protokolü ile devam edildi (+3 ECI).
- Kaydadeğer toksisite yaşanmadı.
- Olgumuz 5 yıl 3 aydır hastaliksız izlemededir.







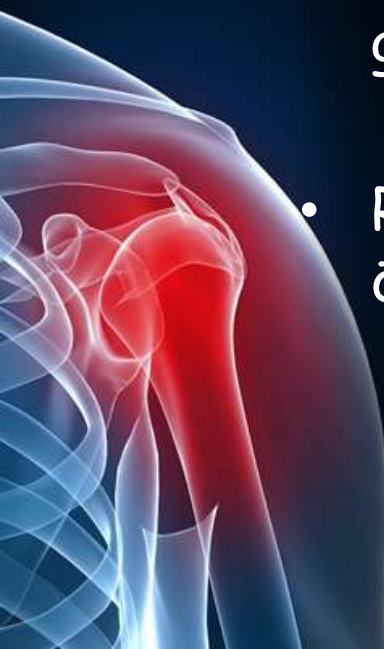






Sonuç:

- Rothmund-Thomson sendromu nerdeyse ostesarkoma özgül bir kromozomal instabilite sendromudur.
- Hastaların 1/3'ünde OS gelişme sıklığı muskuloskeletal bulguların ciddiye alınmasını gerektirir.
- RTS'li hastalara özel bir OS tedavisi önerilmemektedir.





- Klasik yaş grubunun dışında osteosarkom tanısı varlığında kansere yatkınlık sendromları düşünölmelidir.
- Kondroblastik osteosarkomda postkemoterapi nekroz oranının prognostik önemi yoktur.





Kaynaklar:

1. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, and Steliarova-Foucher E: Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* **42**, 2124-35, 2006.
2. Kansara M and Thomas DM: Molecular pathogenesis of osteosarcoma. *DNA Cell Biol* **26**, 1-18, 2007.
3. Larizza L, Roversi G, and Volpi L: Rothmund-Thomson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* **5**, 2, 2010
4. Monnat RJ, Jr.: Human RECQ helicases: roles in DNA metabolism, mutagenesis and cancer biology. *Semin Cancer Biol* **20**, 329-39, 2010.
5. Hicks MJ, Roth JR, Kozinetz CA, and Wang LL: Clinicopathologic features of osteosarcoma in patients with Rothmund-Thomson syndrome. *J Clin Oncol* **25**, 370-5, 2007.
6. Zils K, Klingebiel T, Behnisch W, Mueller HL, Schlegel PG, et al.: Osteosarcoma in patients with Rothmund-Thomson syndrome. *Pediatr Hematol Oncol* **32**, 32-40, 2015.
7. Whelan JS, Jinks RC, McTiernan A, Sydes MR, Hook JM, et al.: Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomised controlled trials. *Ann Oncol* **23**, 1607-16, 2012.
8. Hauben EI, Weeden S, Pringle J, Van Marck EA, and Hogendoorn PC: Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* **38**, 1218-25, 2002.
9. Smeland S, Muller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, et al.: Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* **39**, 488-94, 2003.





Hamidiye Etfal



Hastanenin genel görünümü (Tıp tarihi)



Hamidiye Etfal