



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

OSTEOSARKOM HASTALARINDA TEDAVİ SONUÇLARIMIZIN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. BURÇ ÖZCANYÜZ

DANIŞMAN
DOÇ. DR. BURÇİN KEÇECİ

İZMİR - 2017

ÖNSÖZ

Ortopedi ve Travmatoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan başta Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Semih Aydoğdu başta olmak üzere, değerli öğretim üyelerine, uzmanlarıma ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen; bana yol gösteren; desteğini benden esirgemeyen; beni her zaman yüreklendiren değerli hocam, tez danışmanım Sn. Doç.Dr. Burçin Keçeci'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Ortopedik onkoloji konusunda deneyimleri ile bana yol gösteren sayın hocam Prof.Dr. Dünder Sabah'a; çalışmam sırasında yardımını esirgemeyen Çocuk Onkoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Mehmet Kantar'a ve Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Başak Doğanavşargil Yakut'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemi sağlayan, yaşamımın her anında yanımda olan aileme (Ayşegül Özcanyüz, Ender Özcanyüz, Burcu Özcanyüz Seymen, Atılım Seymen, Güler Güner , Hasan Güner başta olmak üzere ismimi sayamadıklarıma...),dostlarıma ve asistan arkadaşlarıma, desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olduğunu hissettiğim eşim Duygu Güner Özcanyüz'e ve hayatıma girdiği ilk günden itibaren tüm yaşantımı güzelleştiren, hayatıma anlam katan sevgili kızım Eylül Özcanyüz'e, sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

İZMİR

Ocak 2017

Dr. Burç Özcanyüz

ÖZET

Giriş ve Amaç: Primer kemik maligniteleri tüm kanserlerin % 1'inden azını oluşturmaktadır. İçlerinde en sık görüleni ise osteosarkomdur. En sık adölesan ve genç erişkin döneminde görülmektedir. Etkin ve doğru tedavi edilmeyen hastalarda yüksek mortalite oranları tespit edilmiştir. Bu sebeple üzerinde geniş ve ayrıntılı çalışmalar yapılmıştır. 1960 yılında %20' lerde olan genel sağkalım oranları günümüzde izole ekstremite osteosarkomlarında %70' lere yaklaşmıştır. Sağkalım oranlarının artışında en büyük etken neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi'deki (KT) gelişmeler olmuştur. Son 25 yıldaki görüntüleme ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ile amputasyonun yerini büyük oranda ekstremite koruyucu cerrahi teknikler almıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 1.1.2000 -31.12.2015 tarihleri arasında EÜTF Ortopedi ve Travmatoloji kliniğine başvurmuş, patolojik tanısını osteosarkom olarak almış, onkolojik tedavisini EÜTF de almış ve takiplerine kliniğimizde devam etmiş 114 olgu incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, şikayet süresi bilgileri, kitlenin yerleşim yeri, boyutları, patolojik kırık durumu, KT yanıtı, olguların neoadjuvan-adjuvan tedavi alıp almadığı, lokal rekürrens ve metastaz gelişimleri, operasyon özellikleri, operasyon sonrası komplikasyonları, protez durumu, revizyon durumu “nitelik, süre ve oransal olarak” incelenmiştir. Bu verilerin sağkalım ile ilişkisi araştırılmıştır.

Bulgular: Hastalarda, ortalama yaş 26.6 ± 16.8 , E:K oranı 1.23 olarak tespit edildi. Osteosarkomun %94.7'sinin ekstremitelerde ve en sık yerleşim yerinin distal femur olduğu (%52.6) görüldü. Ağrı ve şişlik birlikteliği en sık şikayet iken (%57.5), şişlik süresi ile evreleme arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. En sık cerrahi, %75,4 ile ekstremite koruyucu cerrahi, en sık hastalık evresi evre 2b olarak saptandı. Tanı anında metastaz oranı % 35.5, opere olan 107 hastadan 14 (%13) olguda lokal rekürrens saptandı. Protez yapılan hastaların %39.7'sine revizyon uygulanmıştır. Revizyonun en sık nedeni enfeksiyon, en sık enfeksiyon etkeni de Staphylococcus aureus olarak saptandı. Genel sağkalım 2 yıllık %77.2, 5 yıllık %56.5, 10 yıllık %50.6 saptanırken; hastalısız sağkalım oranları sırasıyla %76.3, %41.6, %36.9 olarak bulundu. Tanı anında metastaz, lokal nüks gelişimi, postoperatif metastaz oluşumu, tümör nekroz oranı, tümör evresi sağkalım üzerine etkili faktörler olarak bulundu.

Sonuç: Tanı anında metastaz varlığı, hastalık evresinin artması, tümör nekroz oranının $< \%90$ olması, lokal nüks gelişimi, postoperatif metastaz gelişimi sağkalım süresini azaltan faktörlerdir. Ekstremitte koruyucu cerrahi ile amputasyon arasında sağkalım ve lokal nüks açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Osteosarkom,prognoz, cerrahi

ABSTRACT

Background: Primary bone malignancies constitute less than 1% of all cancers. Osteosarcoma is the most common type of all primary bone cancer . It usually affects adolescents and young adults. The mortality increases if treatment is not proper and sufficient. For this reason extensive studies have been conducted. In 1960s survival rates were %20, however nowadays it reaches to %70 in localized extremity osteosarcoma. The major factors in the increase in survival rates have been developments in neoadjuvant and adjuvant CT. In the last 25 years, because of development in imaging techniques and surgical techniques, amputations have been largely replaced by limb-sparing surgical techniques.

Methodology: In our study, 114 patients who was applied to EUTF Orthopedics and Traumatology Clinic between 1.1.2000 - 31.12.2015, taken pathological diagnosis as osteosarcoma, received oncologic treatment at EUTF and continued to follow-up in our clinic. We recorded local recurrence and metastasis, operative features, postoperative complications, type of prosthesis, revision status, , age, gender, history of complaints, location of resection, tumor size, pathologic fracture status, CT response, neoadjuvant- adjuvant treatment by time and proportion. The relationship between these informations and survival rates were investigated.

Results: The mean age is 26.6 ± 16.8 , Male- Female ratio is 1.23, 94.7% of all cases are located on the extremity and the most frequent location is the distal femur (52.6%). Pain and swelling association are the most common complaints (57.5%), and duration of swelling is correlated with stage. Limb-sparing surgery is the most common surgery with 75.4%, and stage 2b is the most common disease. By the time of diagnosis, metastasis is detected in 35.5% and 14 (13%) of 107 patients have local recurrence after operation. 39.7% patients who have prosthesis were revised. The most frequent reason of the revision is infection, the most common infection is Staphylococcus aureus. Overall survival is 77.2% for 2 years, 56.5% for 5 years and 50.6% for 10 years. Disease free survival rates are found as 76.3%, 41.6% and 36.9% respectively. Diagnostic factors are presence metastatic disease at first biopsy, local recurrence, postoperative metastatic disease, necrosis rate of tumor after resection, stage of tumor at diagnosis.

Conclusion: By the time of diagnosis, the presence of metastatic disease, an increase in the stage, tumor necrosis <90%, presence of local recurrence, postoperative metastatic disease are the factors that decrease the survival rates. There is no relationship between limb salvage surgery and amputation in terms of survival rates and local recurrence.

osteosarcoma, prognosis, surgery

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tarihçe	2
2.2. Karsinogenez	2
2.3. Etyoloji	3
2.4.Epidemiyoloji	6
2.4.1.İnsidans	6
2.4.2.Yaş	7
2.4.3.Cinsiyet	7
2.4.4.Irk	7
2.4.5.Boy	8
2.4.6.Perinatal öykü	8
2.5.Sınıflama	8
2.5.1.Konvensiyonel osteosarkom	12
2.5.2.Telanjiektatik osteosarkom	13
2.5.3.Küçük hücreli osteosarkom (Small cell osteosarcoma)	14
2.5.4.Düşük derece intramedüller osteosarkom	14
2.5.5.Paraosteal osteosarkom	15
2.5.6.Periosteal osteosarkom	15
2.5.7.Yüksek dereceli yüzey osteosarkomu	16

2.6.Tanı	17
2.7.Klinik	17
2.8.Laboratuar	18
2.9.Radyoloji	18
2.10.Biyopsi	21
2.10.1. Biyopsi Teknikleri	22
2.11.Patoloji	25
2.12.Evreleme	26
2.12.1. Enneking sınıflama sistemi	27
2.12.2- AJCC sistemi	28
2.13.Tedavi	30
2.13.1.Kemoterapi	31
2.13.2. Radyoterapi	36
2.13.3.Cerrahi	36
2.14.Metastatik hastalık	38
2.15.Prognostik Faktörler	39
2.15.1.Metastaz	39
2.15.2.Kemoterapi cevabı	39
2.15.3.Tümör özellikleri	40
2.15.4.Hasta Özellikleri	40
2.15.5.Kemoterapi Protokolü	40

2.15.6.Relaps	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
4. BULGULAR	44
5.TARTIŞMA	78
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	87
7. KAYNAKLAR	88



TABLÖLAR

Tablo-1: Kemik tümörleri sınıflandırılması

Tablo-2: Osteosarkom alt tiplerinin sınıflandırılması

Tablo-3: Enneking Sınıflandırılmasına göre evrelendirme

Tablo-4: AJCC Sınıflandırılmasına göre tümör (T) sınıflandırılması

Tablo-5: AJCC Sınıflandırılmasına göre bölgesel lenf nodları (N) sınıflandırılması

Tablo-6: AJCC Sınıflandırılmasına göre metastaz (M) sınıflandırılması

Tablo-7: AJCC Sınıflandırılmasına göre evrelendirme

Tablo-8: Osteosarkomda etkili kemoterapi ajanlar

Tablo-9: Mayo pilot II Tedavi Protokolu

Tablo-10: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının tümör lokalizasyon dağılımı

Tablo-11: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli osteosarkom olgularının ekstremité-aksiyel yerleşim ile mortalite ilişkisi

Tablo-12: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının alt tiplerinin dağılımı

Tablo-13: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının alt tiplerinin yaşlara göre dağılımı

Tablo-14: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli osteosarkom olgularının ilk başvuru merkezlerine göre karşılaştırılması

Tablo-15: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli osteosarkom olgularının ameliyat teknikleri ile en büyük tümör boyutunun karşılaştırılması

Tablo-16: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularından MRG eklem tutulumları

Tablo-17: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının enneking evreleme sistemine göre dağılımı

Tablo-18: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının AJCC evreleme sistemine göre dağılımı

Tablo-19: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının enneking evreleme sistemine göre başvuru yakınma sürelerinin değerlendirilmesi

Tablo-20: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının AJCC evreleme sistemine göre başvuru yakınma sürelerinin değerlendirilmesi

Tablo-21: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli osteosarkom olgularının şikayet süresi ile en büyük tümör boyutunun karşılaştırılması

Tablo-22: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan osteosarkom olgularının operasyonların sınıflandırılması

Tablo-23 : 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan osteosarkom olgularından tümör rezeksiyon protez uygulamalarının sıklığı

Tablo-24: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında amputasyon yapılan osteosarkom olgularından amputasyon yerinin sıklığı

Tablo-25: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının patolojik kırık olan olgularda ameliyat tekniklerinin karşılaştırılması

Tablo-26: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan osteosarkom olgularından uygulanan greft/fleb uygulamalarının sıklığı

Tablo-27: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi yapılan yüksek dereceli osteosarkom olgularından cerrahi sınır durumlarına göre lokal nüks durumlarının karşılaştırılması

Tablo-28: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi yapılan yüksek dereceli osteosarkom olgularından patolojik nekroz oranları

Tablo-29: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen çocuk olgu osteosarkom olgularının neoadjuvan tedavilerinin patolojik nekroz oranları ile karşılaştırılması

Tablo-30: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen erişkin olgu osteosarkom olgularının neoadjuvan tedavilerinin patolojik nekroz oranları ile karşılaştırılması

Tablo-31 : 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında tedavi edilen osteosarkom olgularının geç komplikasyon görünümü

Tablo-32: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi edilen yüksek dereceli osteosarkom olgularında ameliyat teknikleri ile lokal nüks gelişiminin karşılaştırılması

Tablo-33: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında tedavi edilen osteosarkom olgulardan implant sorunları

Tablo-34: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında tedavi edilen osteosarkom olgularından protez uygulananlarda en sık rastlanan revizyon sebepleri

Tablo-35: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi edilen osteosarkom olgularının tümör bölgesine operasyon sayısının cerrahi yöntem farklılığıyla karşılaştırılması

Tablo-36: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi edilen ve yüksek dereceli osteosarkom olgularının hastalıksız ve genel sağkalım bilgileri

Tablo-37: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının Enneking ve AJCC evreleme sistemlerine göre genel ve hastalıksız sağkalım karşılaştırılması

Tablo-38: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli ve opere olan osteosarkom olgularının prognostik faktörlere göre genel ve hastalıksız sağkalım karşılaştırılması

Tablo-39: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli ve opere olan osteosarkom olgularının prognostik faktörlere göre genel ve hastalıksız sağkalım karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil-1: Osteosarkom hastalarında tanı algoritması

Şekil-2: Euromas 1 Tedavi Protokolu

Şekil-3: t-10 Tedavi Protokolu

Şekil-4: Sisplatin + doksorubisin Tedavi Protokolu

Şekil-5: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının tanı anındaki yaşlarına göre dağılımı

Şekil-6: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının yaşadıkları yere göre dağılımı

Şekil-7: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının metastaz sıklığı

Şekil-8: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında tedavi edilen osteosarkom olgularının postop dönemde enfeksiyon etkenleri

RESİMLER

Resim-1: Kliniğimizdeki osteosarkom hastalarımızdan X-ray örnekleri

Resim-2: Kliniğimizdeki osteosarkom hastalarımızdan MRG örnekleri

Resim-3: Tru-cut biyopsi iğne örnekleri

Resim-4: Jam-shidi biyopsi iğne örneği

Resim-5: Açık biyopsi örneği

Resim-6: Osteosarkom makroskobik görüntüsü

Resim-7: Osteosarkom ışık mikroskobi bulguları

Resim-8: Süreklilik göstermeyen tümör (skip metastaz)

GRAFİKLER

Grafik-1: Avrupa SEER çalışmasına göre osteosarkom yaş dağılımı

Grafik-2: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi edilen ve yüksek dereceli osteosarkom olgularının genel sağkalım eğrisi

Grafik-3: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi edilen ve yüksek dereceli osteosarkom olgularının hastalıksız sağkalım eğrisi

Grafik-4: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının Enneking evreleme sistemine göre genel sağkalım eğrisi

Grafik-5: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının AJCC evreleme sistemine göre genel sağkalım eğrisi

Grafik-6: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip, tedavi edilen ve protez uygulanan osteosarkom olgularında protez sağkalım eğrisi

KISALTMALAR

AC: Akciğer

AJCC: Kanser Amerika Ortak Komitesi

AP: Alkalen fosfat

BLM: Bloom Sendromu

BT: Bilgisayarlı tomografi

COG : Children oncology group

COSS : Alman- Avusturya- İsviçre Kanser Ortak Çalışma Grubunun

ESR1: Östrojen reseptörü

EÜTF: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

G: Grade

HD-mtx: Yüksek doz metotreksat

IGF2: İnsulin-like growth factor 2

IGF2R : İnsülin like growth faktörü

KOS: Konvansiyonel osteosarkom

KT: Kemoterapi

LDH: Laktat dehidrojenaz

LFS: Li- Fraumeni Sendromu

M: Metastaz

MAP : Methotreksat, doksorubisin ve sisplatin

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

NCDB: National Cancer Database Report

OS: Osteosarkom

PET: Pozisyon emisyon tomografi

RT: Radyoterapi

RTS: Rothound Thomas Sendromu

SEER: Surveillance Epdemyology and End Results on the US population

T: Tümör

TGFBR1: Transforming growth factor beta reseptör 1

TNF- : Tümör nekroz faktör alfa

TOS: Talenjektatik osteosarkom

VDR: Vitamin D reseptörü

WHO: Dünya Sağlık  rg t 

WRN: Werner



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteosarkom (OS) primer kemik tümörleri içinde en sık görülendir. KT protokollerinin 1970'den sonra geliştirilmesi ile sağkalım süreleri belirgin oranda artmıştır. Görüntüleme yöntemleri içine MRG, ince kesit BT, Pet-BT'nin girmesi, hastalığın erken evrede yayılımını belirleyip; primer tümörün sınırlarının daha net ayrımını sağlayarak cerrahi tekniklerin de değişmesini sağlamıştır. 2000'li yıllara gelindiğinde ekstremitte koruyucu cerrahi oranları, cerrahi uygulanabilen olgularda % 80 lerin üzerindedir.

2. dekad adolesan ve gençlerde görülme sıklığı artmaktadır. OS ile kemik büyümesi arasında ilişki nedeniyle büyümenin hızlandığı dönemde, büyümenin en çok olduğu uzun kemik metafizleri en riskli bölgelerdir. Büyümme miktarının en fazla olduğu diz çevresinde OS sıklığı belirgin olarak artmıştır.

OS sağaltımı neoadjuvan KT - cerrahi - adjuvan KT şeklindedir. Cerrahi ile primer tümörün lokal tedavisi mutlaka gereklidir. Cerrahi sonrasında histopatolojik olarak incelenen kitlenin neoadjuvan tedaviye yanıtı değerlendirilir ve adjuvan tedavi protokolü belirlenir. Cerrahi sonrası yara yeri komplikasyonu yaratmayacak en kısa sürede adjuvan tedavi başlanmalıdır.

Ortopedi ve travmatoloji kliniğimizde iskelet-kas sistemi maligniteleri içinde en sık karşılaştığımız hastalar olması, genç ve beklentileri yüksek hasta grubunu oluşturmaları nedeniyle önem arz etmektedir. Bu nedenle hastaların yıllar içinde takiplerini yapmak, sağkalımları, operasyona bağlı yaşadığı sorunları, metastatik hastalık durumlarını belirlemek ve standart bir tedavi prosedürü oluşturmak gerekmektedir.

Bu doğrultuda bizde kliniğimize başvuran osteosarkom olgularının demografik özelliklerini, kliniğimize başvurma nedenleri ve sürelerini, başvuruda primer tümörün ve metastatik hastalığın durumunu incelemeyi amaçladık. Sağkalım sürelerini belirleyerek sağkalım üzerinde etkili prognostik faktörlerin bulunması; cerrahi uygulamalarının lokal nüks, protez revizyonları ve komplikasyonlar üzerinden incelenmesi yine temel amacımızı oluşturmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

Tüm tümörlerin yaklaşık %0,2 kadarı primer kemik tümörleridir. Primer kemik habis tümörleri kemik metazlarından daha nadir görülürler. Kemik dokusundan köken alırlar (2,3,4). %80 uzun kemik yerleşimlidir.

Osteosarkom malign hücreler tarafından osteoid yapımı ile karakterizedir (1). Primer kemik tümörlerinin %20' sini oluşturmaktadır. Yıllık milyonda 1-3 arasında görülür ve primer yüksek dereceli osteosarkom en sık 2. dekatta ortaya çıkar (1).

2.1.Tarihçe

Osteosarkom terimi ilk defa 1807 yılında Boyer tarafından kullanılmıştır (5). Kemik tümörlerini benign ve malign olarak ilk sınıflama çalışmaları 1860 yılında Nelaton tarafından yapılmıştır (6). Daha sistematik sınıflamalar ise sırasıyla Codman (1925) , Scarff (1937) , Ewing (1939) , Cade (1947) , Lichtenstein (1952) , Dahlin (1957) , Jaffe (1958) tarafından tanımlanmış olmak ile birlikte William F. Enneking ' in 1980 sunduğu sınıflaması günümüzde de kullanılmaktadır (6,7).

Osteojenik sarkom terimi bazı yazarlar tarafından literatürde erken dönemlerde fibrosarkom ve kondrosarkom ile net ayrımı yapılmadan bahsedilirken bazı yazarlar tarafından osteosarkom ile aynı anlamda kullanılmaktaydı (6). 1980'li yıllarda ise osteosarkom terimi osteojenik sarkom terimi yerine patolojik olarak osteoid üreten primer malign kemik tümörleri yerine kullanılmaya başlandı (6).

2.2. Karsinogenez

Dünya sağlık örgütü tarafından osteosarkom malign mezenkimal hücreler tarafından osteoid ve immatür matriks üretimi ile karakterize kemiğin primer tümörü olarak tanımlanmaktadır (8).

Osteosarkom insidansı büyümenin en hızlı olduğu dönem olan puberte döneminde en yüksektir. Bu nedenle kemiğin hızlı yapım - yıkımının osteosarkom gelişmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Aşırı büyüme hormonu üretimi ile seyreden akromegali hastalarında görülen osteosarkom vakaları bu düşünceyi desteklemektedir (9).

Puberte döneminde en yüksek düzeylerinde olan büyüme hormonu, seks hormonları, ve insulin-like growth factor 1 (IGF1) osteosarkom karsinogenezinde önemli rol oynadıkları düşünülmüştür. IGF1, osteosarkom hücreleri için potansiyel mitojen olarak görülmektedir (10).

İnsulin-like growth factor 2 (IGF2) 'nin aşırı üretimi de yine osteosarkom gelişiminde risk oluşturur. Bir çalışmada IGF - 2 reseptörde oluşacak tek nükleotid polimorfizmi de osteosarkom ile ilişkili bulunmuştur (11).

Çoğu osteosarkom hastası belirli bir gen yada kromozom translokasyonu yerine kompleks karyotip anomalileri ile karşımıza çıkar. 3, 13p, 17p, 18q kromozom anomalileri osteosarkomda daha sık olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

1p, 2p, 3q, 5q, 5p, ve 6p kromozomlarında artış ve 14q , 15q, 16p kromozomlarında delesyonlar yine osteosarkom hastalarında tespit edilen kromozom anomalilerindendir. 21. kromozomun bazı bölgelerindeki delesyonlar (en sık 21q11.2 ~ 21 bölgesi) pediatrik osteosarkom hastalarının %63' ünde görülmektedir. Bu da 21 kromozomun bölgelerinin osteosarkom gelişiminde önemli rol oynadığını düşündürmektedir (13).

Ailevi osteosarkom vakaları nadiren görülmektedir. Osteosarkom vakalarının çoğunluğunda herhangi bir ilişkili aile öyküsü yoktur. Bu nedenle OS vakalarında görülen tek nükleotid polimorfizmlerini göstermeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Tümör nekroz faktörü (TNF- α), vitamin D reseptörü (VDR), östrojen reseptörü (ESR1), insülin like growth faktörü (IGF2R), Transforming growth factor beta reseptör 1 (TGFB1) üzerinde tek nükleotid polimorfizmi araştırması yapılan başlıca genlerdir (21).

2.3. Etiyoloji

Osteosarkom etiyojisini belirlemeye yönelik çalışmalar epidemyolojik faktörleri, çevresel faktörleri, genetik bozukları tanımlamayı içermektedirler. Çeşitli predispozan kemik hastalıkları ile görülme sıklığı artmaktadır. Yine de günümüzde etyolojinin çoğu bilinmemektedir.

Osteosarkomun iyi bilinen risk faktörleri içinde iyonize radyasyon, alkileyici ajanlar, Paget hastalığı, herediter retinoblastom, Li-Fraumeni ailesel kanser sendromu bulunmaktadır

(12). Rothmund–Thomson sendromu, soliter ya da multipl osteokondromlar, soliter enkondrom ya da enkondromatozis (Ollier hastalığı), multipl herediter ekzositozis, fibröz displazi, kronik osteomyelit, kemik enfarkt bölgeleri, metalik protezler ya da implant bölgeleri, intravenöz radium ya da thorotrast uygulaması osteosarkom ile ilişkili olduğu düşünülen diğer durumlardır.

Paget hastalığında özellikle de poliostatik sekonder osteosarkom gelişme riskinde artış vardır. Paget ilişkili olanlarda genetik olarak 18q23 kromozomu anomalileri saptanmıştır (14). Paget hastalarının %1 kadarında OS görülür. 40 yaş üstü OS hastalarının % 20' sinde Paget hastalığı saptanmaktadır. Paget nedeniyle OS görülme yaşı ortalama 64' üdür. Bu komplikasyon tek kemik odaklı yerine genelde yaygın Paget hastalığında görülür (%70). Paget hastalığına sekonder OS vakalarında genelde prognoz kötüdür (özellikle pelvik ve kraniyal OS). %2'inde de başlangıç aşamasında metastaz saptanmaktadır.

Çocukluk çağında solid tümörler nedeniyle uygulanan iyonize radyasyonun bireylerde sonraki 20 yılda en sık yol açtığı post-radyasyon malignite osteosarkomdur (14). Tedavi amaçlı radyasyonun aksine tanısal amaçlı X-ray ve BT' nin osteosarkoma ile ilişkisi bulunamamıştır. OS vakalarının %3' inden sorumludur. Tüm yaş gruplarında kemik dokusunda görülen iyonize radyasyon nedenli sarkomların en sık görüleni osteosarkomdur. Ortalama yaş 45,6; ortalama görülme süresi 17 yıldır. Ortalama görülen iyonize radyasyon dozu 49 Gy (Aralık 20-66). Radyasyon dozu ve süresi ile sarkom gelişmesi arasında ilişki kurulamamıştır. En çok etkilenen bölge pelvis (%33) ; postradyasyon OS en sık görüldüğü tümör ise meme kanseridir (%19) (31).

Alkilleyici ajanlar ile uygulanan kemoterapi doz bağımlı olarak OS riskini arttırmaktadır. Ewing sarkomu hastalarında OS ikinci bir primer kemik tümörü olarak sıkça ortaya çıkmaktadır; çünkü ewing sarkomu tedavisinde alkilleyici kemoterapatik ajanlar sıkça kullanılmaktadır. Siklofosfamid, fosfamid, antrasiklinler örnek olarak verilebilir. OS sonrası KT nedeniyle yeni bir primer OS gelişme riski Ewing sarkomu sonrası gelişme riskinde daha azdır.

Florür ile OS arasında ilişki olabileceği hipotezi, florürün kemikler tarafından alınması, depolanması ve in-vitro çalışmalar ile osteoblastlar üzerinde mitojen etkisi gösterildiği için ortaya atılmıştır (29). OS Florür ilişkisi henüz tartışmalıdır. Başlangıçta yapılan ekolojik çalışmalar florürün etyolojide etkili olabileceğini gösterse de sonraki

dönemde yapılan çalışmalarda bu ilişki saptanamamıştır (28). Daha yeni çalışmalar florürün OS riskini erkeklerde arttırırken kadınlarda arttırmadığına yönelik bulgular sunmuştur. Yine de tartışma sürmektedir (30).

Fibröz displazi, kemik enfarktları, kronik osteomyelit, prostetik implantlar osteosarkoma yol açan düşük riskli durumlardır (8).

Ailevi genetik sendromlar birçok malignite için predispozan olmak ile birlikte osteosarkom için yüksek risk taşıyanlar mevcuttur.

Li-fraumeni sendromun da meme kanseri, sarkomlar ve diğer kanserler sıkça görülür. LFS klinik olarak 45 yaşının altında tanıli sarkom olması, birinci derece akrabada 45 yaşın altında tanıli malignite olması, diğer bir ikinci derece ya da birinci derece akrabada 45 yaşın altında malignite görümesi ya da herhangi bir yaşta sarkom görülmesi ile karakterizedir. LFS otozomal dominant olarak aktarılan TP53 geni mutasyonu nedeniyle ortaya çıkar. Bu gen tarafından kodlanan P53 proteini hücre çoğalması, apoptoz, DNA onarımı gibi kritik görevlerde rol almaktadır. Bu genin mutasyonu tümör baskılayıcı özelliğinde ortadan kalkmasına yol açar. Sendrom dışında birçok osteosarkomda da P53 gen mutasyonu saptanabilir fakat bunun hastalığın prognozu ya da evresi ile korelasyonu saptanamamıştır (15,16).

Retinoblastom 5 yaşından önce görülen malign bir retinal tümördür. Retinoblastom RB1 (tümör baskılayıcı gen) mutasyonlarına bağlı görülür. Normal hücre döngüsünde ve hücre farklılaşmasında görevli olan Rb proteini RB1 mutasyonunda görevini yerine getiremez. Sporadik osteosarkom vakaları haricinde birçok malign tümöre de yol açar. Ailevi geçişli retinoblastom vakalarında en sık görülen 2. tümör osteosarkomdur (17).

Osteosarkom görülme riski ailevi geçişli DNA helikaz genleri mutasyonlarında da artmıştır. Rothmund Thomas Sendromu (RTS), Werner Sendromu ve Bloom Sendromu örnek olarak verilebilir.

RTS otozomal resesif geçişli; DNA helikaz RECQL4 genindeki mutasyona bağlı, nadir bir hastalıktır. Klasik olarak bebeklikten itibaren güneşe hassasiyet gösteren rashlar, kısa boy, iskelet displazileri, seyrek saç ya da katarak ile karakterizedir. RECQL4 sporadik osteosarkom gelişiminde rolü tam anlaşılmamakla birlikte %32 oranında RTS hastalarında OS bildirilmiştir (18).

Bloom Sendromu otozomal resesif geçişli BLM helikaz genindeki mutasyonlara bağlı olarak görülür. Klinik olarak karakteristik rashlar, prenatal ve postnatal geleşme geriliği, öğrenme g     , yüksek malignite geleşme riski vardır. Epitelyal, hematopoetik, lenfoid, bağ doku, germ hücrelerinde, sinir sisteminde, böbreklerde malignitelere rastlanabilir. Osteosarkomlar Bloom sendromunda nadiren görülmekle birlikte normal popülasyona göre sıklığı artmıştır (19).

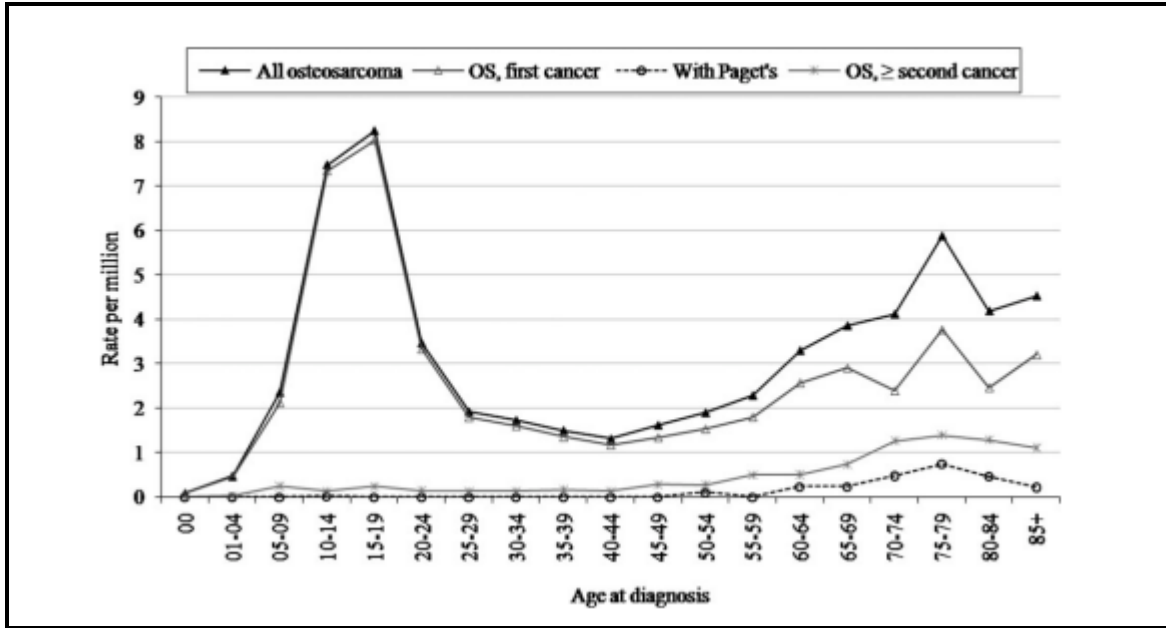
Werner Sendromu erken yaşlanma sendomu olarak da adlandırılır. Genelde ilk dekattan sonra ortaya çıkar. WRN DNA helikaz genindeki mustasyona bağlı ailevi geçişli otozomal resesif bir sendromdur. Osteosarkom riski de normal popülasyona göre artmıştır (20).

2.4.Epidemiyoloji

2.4.1.İnsidans

OS Amerika Birleşik Devletler‘ inde yaklaşık olarak  ocuk ve adölesan kemik tümörlerinin % 55’ ini oluşturmaktadır. 25 - 60 yaşları arasında sıklığı azalır. 60 yaşından sonra tekrar sıklığı artar ve tüm dünyada bu şekildedir. Multipl myelom hariç tutulura en sık primer malign kemik tümördür. Primer kemik tümörlerinin %20 ‘ sini oluşturur. OS sıklığı dünyanın genelinde hemen hemen aynıdır. Adölesan ve çocuklarda yılda milyonda 3 - 4.5 vaka ; 25 - 60 yaş arasında yılda milyonda 1 - 2 vaka ; 60 yaş üstünde yılda milyonda 1.5 - 4.5 vaka sıklığında görülmektedir. Avrupada SEER sonuçlarına göre gençlerde yaş arttıkça osteosarkom sıklığı artmakta ve 15-19 yaş arasında pik yapmaktadır. Yıllık insidansı milyonda 8' e kadar çıkmaktadır. (Grafik 1) . (1,22,23)

Grafik-1: Avrupa SEER çalışmasına göre osteosarkom yaş dağılımı



2.4.2.Yaş

5 yaşından önce nadiren izlenir. 25 yaşından önce vaka sayısı pik yapar. İkinci pik zamanı ise 60 yaşından sonradır. Yani adölesanlar ve çocuklar osteosarkom açısından daha yüksek riske sahiptir.

2.4.3.Cinsiyet

Çocukluk ve adölesan dönemde erkeklerde milyonda 5.4 görülen OS insidansı kızlarda yıllık milyonda 4 vaka olarak görülür. Genç dönemde erkeklerde görülme sıklığı daha fazladır. (24)

2.4.4.Irk

Amerika Birleşik Devletleri kanser istatistik çalışma grubunun verilerine göre Afro-amerikan kökenlilerde 6.8 , latin kökenlilerde 6.5 , beyazlarda 4.6 vaka/milyon/yıl sıklığında görülmektedir (25).

2.4.5.Boy

OS daha çok uzun kemiklerin büyüme bölgelerinde, özellikle femurda görülür. puberte döneminde OS prevalansının pik yapması hızlı kemik büyümesi ile OS gelişimi arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir. Kız çocuklarında OS insidansının daha erken dönemde tepe noktasına ulaşmasının, kız çocuklarının hızlı büyüme evresine erkeklere göre daha erken girmesi nedeniyle olduğu kabul edilmektedir.

Kanser hücrelerine dönüşüme neden olan onkojenik ajanlara ve mitotik hatalara hızlı çoğalan hücreler daha hassastır.

2004 yılında Cotteril SJ ve arkadaşları tarafından yapılan geniş epidemyolojik bir çalışmaya göre uzun boylu bireylerde osteosarkom daha sık rastlanmaktadır (26). Başka bir epidemyolojik çalışmaya göre de çocukluk çağında hızlı büyüme evresinde OS olan hastaların aynı yaş grubuna göre ortalama boyu daha fazla bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada erişkin OS hastalarının ortalama boyu aynı yaş grubuyla benzer olarak saptanmıştır (27).

2.4.6.Perinatal öykü

Gebelik sırasında alınan tanısal X-ray dozunun osteosarkom gelişim riskini arttırdığı düşünülmektedir. Çocuk kanser araştırma grubunun yaptığı vaka - kontrol gruplu 305 hastadan oluşan çalışmada, osteosarkom olan vakaların annelerinde belirgin fark yaratan bir özellik saptanmamıştır. Sonraki dönemde OS saptanan çocukların kontrol grubuna göre doğum ağırlıklarının yüksek, doğum boylarının daha düşük olduğu görülmüştür. Kontrol ve vaka grubu annelerinde tek saptanabilen fark sabah bulantısı nedeniyle ilaç kullanımı olmuştur. Vaka grubunda sabah bulantısı nedeniyle ilaç kullanımı daha yüksek saptanmıştır (32).

2.5.Sınıflama

Kemik tümörleri temelde malign ve benign olarak ayrılırlar. Kemik tümörleri hücresel özelliklerine ve hücrelerin ürettikleri maddelere, matrikslerine yani kısaca köken aldıkları

dokulara göre alt gruplara ayrılırlar. Önerilen sınıflama patoloğlar, onkologlar ve onkolojik cerrahlar tarafından kabul edilebilir ve kullanılabilir olmalıdır.

Dünya sağık örgütünün önerdiği kemik tümörleri sınıflama sistemi şu şekildedir. (Tablo-1)

Tablo-1: Kemik tümörleri sınıflandırılması

Kaynak doku	Selim	Selim - agresif	Habis
Kemik	•Osteom •Osteoid osteom • Osteoblastom	• Agresif osteoblastom	• Osteosarkom • Santral (medüller) • Yüzeyel (periferik) • Parosteal • Periosteal • Yüksek dereceli yüzeyel
Kıkırdak	• Kondromlar • Enkondromlar • Periosteal (jukstakortikal) • Osteokondromlar • Soliter • Multipl herediter • Kondroblastom (epifizer kondroblastom) • Kondromiksoid fibrom		• Kondrosarkom • Konvansiyonel kondrosarkom • Dedifferansiye kondrosarkom • Jukstakortikal (periosteal) kondrosarkom • Mezenkimal kondrosarkom • Berrak hücreli kondrosarkom • Habis kondroblastom
Dev hücre		• Dev hücreli kemik tümörü (osteoklastom)	
Kemik iliğı hücreleri (yuvarlak hücreli tümörler)			• Ewing sarkomu • Kemiğın nöroektodermal tümörü • Kemiğın habis lenfoması • Miyelom

Damar kökenli tümörler	• Hemanjiom • Lenfanjiom • Glomus tümörü (glomanjom)	• Hemanjioendotelyom (epiteloid hemanjioendoteliom, histiositik hemanjiom) • Hemanjioperisitom	• Anjiosarkom (habis hemanjioendotelyom, hemanjiosarkom, hemanjioendotelyosarkom) • Habis hemanjioperisitom
Diğer bağ dokusu tümörleri	• Selim fibröz histiyositom • Lipom	• Desmoplastik fibrom	• Fibrosarkom • Malign fibröz histiyositom • Liposarkom • Habis mezenkimom • Leiomyosarkom • Diferansiye olmamış sarkom
Diğer tümörler	• Nörolemmom • Nörofibrom • Soliter kemik kisti (basit kemik kisti veya unikameral kemik kisti) • Anevrizmal kemik kisti • Jukstaartiküler kemik kisti (intraosseöz ganglion) • Metafizler fibröz defekt (nonossifiye fibrom) • Eozinofilik granülom (soliter) • Fibröz displazi ve osteofibröz displazi • Miyozitis ossifikans • Hipertirodiye bağlı 'Brown tümörü' • Paget hastalığı • İntraosseöz epidermoid kist • El ve ayağın dev hücreli (reparatif) granülomu		• Kordoma • Adamantinom
Tümör benzeri lezyonlar			

Osteosarkomlar ise mikroskop altındaki ve X-raylerdeki görünümüne göre çeşitli alt gruplara ayrılabilirler. Histolojik olarak agresiflik, çoğalma ve metastaz yapma potansiyeline, kemikteki yerleşimlerine ya da primer - sekonder olarak gelişmesine göre alt tiplere sınıflandırılabilir. (Tablo-2)

Tablo-2: Osteosarkom alt tiplerinin sınıflandırılması

Osteosarkom alt tipleri
1.İntramedüller / santral yerleşimli
a.Yüksek derece
• Konvansiyonel
➤ Osteoblastik
➤ Kondroblastik
➤ Fibroblastik
• Talenjektazik
• Küçük hücreli
• Epiteloid
• Osteoblastom benzeri
• Kondroblastom benzeri
• Fibrohistiyositik
• Dev hücreden zengin
b.Düşük derece
• İntramedüller düşük dereceli
➤ Fibröz displazi benzeri
➤ Dezoplastik fibrom benzeri
Yüzey yerleşimli
• Düşük derece
➤ Parosteal
• Orta derece
➤ Periosteal
• Yüksek derece
➤ Dediferansiye parosteal
➤ Yüksek dereceli yüzey osteosarkomu(jukstakortikal)

İntrakortikal yerleşimli
Çene yerleşimli
Kemik dışı(yumuşak doku) yerleşimli
• Yüksek derece
• Düşük derece

Bunlar dışında alt tiplerden *osteoblastik osteosarkom- sklerozaan tipi, kondromiksoid fibrom benzeri OS, berrak hücreli OS, malign fibröz histiyositom benzeri OS* mevcuttur. Bunlar bazı kaynaklarda biyolojik davranışı benzediği için konvansiyonel osteosarkom alt tiplerinde de yer alabilmektedirler. Fakat hepsi yüksek dereceli ve santral yerleşimlidirler. Sekonder osteosarkomlardan Paget zemininde OS ve Radyasyon nedenli OS yüksek derecelidir. Çoğunlukla konvansiyonel tip osteosarkomlara yol açarlar. Paget zemininde küçük hücreli, telenjektatik, dev hücreli tiplerinin de geliştiği rapor edilmiştir.(8,33)

2.5.1.Konvansiyonel osteosarkom

Osteosarkomun en çok tanı alan alt tipidir. Klasik osteosarkom, osteojenik sarkom, osteoblastik osteosarkom, kondroblastik osteosarkom, fibroblastik osteosarkom, medullar osteosarkom, sklerozaan osteosarkom, santral konvansiyonel osteosarkoma terimlerinin hepsi konvansiyonel osteosarkomu tanımlamak için kullanılabilmektedir. Osteosarkom alt tipleri içinde %75 ile en sık görülendir. Ekstraselüler matriks üretiminin osseöz, kartilaj ya da fibröz yapıda olmasına göre tiplere ayrılabilir. %50 osteoblastik, %25 kondroblastik, %25 fibroblastik yapıda olabilirler. Çekirdek pleomorfizmi, iğsi ya da çok yüzlü hücre komponenti bol mitoz, atipik mitotik patern izlenebilmektedir. Tanı için olmazsa olmaz en önemli komponent, az miktarda da olsa tümörün herhangi bir yerinde direk olarak tümör hücreleri tarafından üretilen osteoid matriks bulunmasıdır.(34)

Konvansiyonel osteosarkomun tüm alt tiplerinin sağkalım süreleri birbirleri ile aynı olmak ile birlikte tedavileri de fark göstermemektedir (34).

Sklerozaan OS da küçük bir biyopsi ile tanı koymak daha zordur. Jaffe tarafından tarafından tarif edilen "normalizasyon" fenomeni bunu anlatmak için kullanılır. Buna göre

Osseöz matriksin bulunan tümör hücrelerine oranla çok daha fazla olması, kemik matriksi ile bütünleşen hücrelerin normal osteositler gibi görülmelerine yol açmaktadır. Sklerozan Osteosarkomun hücresel komponentini bu yüzden tanımlamak daha zordur. Tümör hücreleri genişleyen periferik kısımda yerleşmiştir (35).

Bununla birlikte, biyopsi sonrası ana cerrahiden önce KT alan vakalarda (eğer KT başarılı ise) normalizasyon fenomeni benzeri kitlede nekrozun oluştuğu bilinmektedir. Fakat bu durum "matürasyon fenomeni" olarak adlandırılır. Nekrozun derecesi, prognozu ve adjuvan KT protokolünü belirlemede kullanılır (36).

2.5.2.Talenjektatik osteosarkom

Radyolojik ve histolojik olarak anevrizmal kemik kistine benzemektedir (37). Lezyon kemikte asimetrik ekspansiyon, daima kemikte radyolusen kemik destrüksiyonu (radyolojik kemik yapımı olmaksızın) şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Anevrizmal kemik kistinden farklı olarak ince periosteal neokorteks izlenmemektedir. Bazen periosteal reaksiyon izlenebilmektedir ve tanı koymada önemlidir. BT teknolojisinde gelişmeler ile %85 tümörde kemik matriksi, MRG ile de %74 tümörde sıvı seviyeleri TOS da saptanabilmektedir. Lezyon genelde büyük oranda hava sıvı seviyesi içeren sinüzoidler barındırır. Solid komponenti oldukça azdır. Düşük ihtimalle Talenjektatik OS anevrizmal kemik kistine histolojik olarak çok benzer iken, genelde nükleer pleomorfizm ve mitotik aktivite sayesinde ayrımı kolayca yapılabilir. Tümör hücreleri tarafından yapılan kemik doku ve osteoid matriks tanı koymada yardımcı olsada; matriks miktarı TOS da seyrek olarak bulunur (37,38).

Neoadjuvan kemoterapi protokolleri olmadan önce prognozu konvansiyonel OS'a göre daha daha kötü seyreden Talenjektatik OS' un; yeni kemoterapi protokolleri ile sağkalımı KOS ile aynı saptanmaktadır (39).

Talenjektatik OS tüm osteosarkom vakalarının yaklaşık %4' ünü kapsamaktadır. Genelde 2. dekadda görülür ve erkeklerde daha sıktır (40). En sık uzun kemik metafizinde izlenir. En sık da distal femoral metafizde görülür (40). Büyük kemik destrüksiyonu oluşturması nedeniyle patolojik kırık ile karşımıza sıkça gelir. Dört hastadan birinde patolojik kırık ile karşılaşılabilir. Radyolojik - makroskopik olarak skleroz izlenmemektedir (40).

2.5.3.Küçük hücreli osteosarkom (Small cell osteosarcoma)

Değişik derecelerde osteoid üretimi ve küçük malign hücrelerle karakterizedir. Tüm OS'ların %1.5' unu oluşturur. 5 - 83 yaş arasında izlenebilir. Çoğu hasta 2. dekada karşımıza çıkar. Diğer birçok alt tipte olduğu gibi uzun kemik diafiz yerleşimlidir. Her zaman için litik komponenti vardır. Tümörde mineralize bölgeler kemikte olabileceği gibi yumuşak doku komponentinde de rastlanabilir. Küçük hücrelerin çekirdek boyutları farklı olabilir. Küçük çekirdekli ES ile daha büyük çekirdekli büyük hücreli lenfoma ile kıyaslanabilir (41,42).

Hücreler CD99, vimentin, osteokalsin, osteonektin, Leu-7, KP1 pozitif olabilirler. Ewing kanseri de görülen 11:22 translokasyonu burada izlenemez. Konvansiyonel osteosarkomlara göre prognoz biraz daha kötüdür (41,42).

2.5.4.Düşük derece intramedüller osteosarkom

Medüller kaviteden kaynaklanır. Tüm osteosarkomların %1-2 si kadarını oluşturur. Hayatın 2. ve 3. dekadında daha sık görülür (43,44). Yaklaşık %80' i uzun kemiklerde, büyük çoğunluğu da distal femur ve proksimal tibia yerleşir. Femur vakaların %50' sinde etkilenmiştir. Ağrı ve şişlik ilk başvuru yakınmaları olarak ortaya çıksa da, ağrının süresi birkaç yıl kadar uzun olabilir. Radyolojik bulgular çok çeşitli olabilse de , radyolojik bulgular ile çoğunlukla maligniteyi işaret eder. Genellikle geniş intramedüller metafizyel ya da metafizodiafizyel kitle olarak ortaya çıkar. Tipik olarak radyografide yüksek oranda mineralize (amorf, bulut benzeri ve köpüksü mineralizasyon) izlenir. Yumuşak doku komponenti olmaksızın kortikal destrüksiyon görülebilir (45).

Patolojide makroskopik olarak intramedüller olarak yumuşak doku komponenti olan ya da olmayan gri - beyaz tümördür. Mikroskopik olarak düşük derece OS' da hücresel fibroblastik stroma, değişken miktarlarda osteoid üretimi mevcuttur (46).

Düşük dereceli olmasına rağmen eğer yetersiz rezeke edilirse rekürrense yol açabilmekte; rekürrens sırasında yüksek dereceye dönüşerek metastazlara ve ölüme yol açabilmektedir. Bu nedenle geniş eksizyonu gerekmektedir (45).

2.5.5.Paraosteal osteosarkom

Kemik yüzeyinde gelişen düşük dereceli osteosarkom alt tipidir. Diğer bir adı Jukstakortikal osteosarkomdur. Nadir olarak izlenmekle birlikte yüzeyde görülen osteosarkomların en sık görülenidir. Tüm OS'ların %4 'ünü oluşturur. Çoğu 3. dekad hastalardır (49). %70' i femur distal posterior yerleşimlidir. Yassı kemiklerde nadiren izlenir (47).

Ağrısız şişlik en sık bulgudur. Diz fleksiyonunda kısıtlılık ilk bulgu olarak da ortaya çıkabilir. Direkt grafide kortekse geniş tabanlı oturmuş, kemiği çevrelemeye meyil eden opak - mineralize kitle izlenebilir. MRG ve BT ile medullar boşluğun durumu değerlendirilmelidir (47).

Tümör makroskopik olarak sert lobule alttaki kortekse tutunmuş durumda izlenir. Kıkırdak nodülleri bulunabilir ve bu kıkırdak, şapka şeklinde tümörün yüzeyinde yer alabildiği için osteokondrom tanısı alınmasına yol açabilmektedir. Bazen kitlenin periferi yumuşaktır. Çevre kas dokuları invaze ediyormuş görüntüsü verebilir. % 25 vakada kemik medullası invaze olabilir (48).

Mikroskopik olarak içinde hiposelüler stroma bulunan düzenli trabeküller içerir. Trabeküller paralel dizilerek normal kemik görüntüsü verebilirler (48). Tümördeki iğsi hücreler minimal atipi gösterirler. % 50 tümör kartilajöz diferansiyasyon gösterir. Tanı anında ya da nüks ettiğinde % 15 oranında Parosteal OS vakasında iğsi hücreler dediferansiye olarak yüksek derece saptanırlar (50).

5 yıllık sağkalım %91 ile mükemmeldir. Kemik invazyonu ve orta miktarda hücrel atipi kötü prognozu göstermez. Yeterli eksizyon yapılmayan vakalarda nüks ve dediferansiyasyon gerçekleşir. Dediferansiyasyon sonrası tümörün prognozu konvansiyonel osteosarkom ile aynıdır (49).

2.5.6.Periosteal osteosarkom

Orta (intermediate) dereceli kondroblastik yüzey osteosarkomudur. Jukstakortikal kondrosarkom olarak da bilinir. Tüm osteosarkomların %2 den azını oluşturur (52). 2. ve 3. dekadlarda daha sık görülür. Uzun kemiklerin diafizi ve metafizodiafizinde daha sık izlenirler.

En sık femur ve tibia etkilenir. Genelde kemiğin anterior lateral ve medialinde görülerek, kemiği etrafını sarma eğilimindedir (8).

Hastalar Ağrısız kitle ve ekstremitte şişliği ile başvurduktan sonra zaman içinde gerginlik ve ağrı başlar (53). Çoğu hastanın şikayetleri bir yıldan daha fazla olmakla birlikte hastalar ortalama 6 aydır semptomatik olarak karşımıza çıkarlar (51).

Radyolojik olarak kitle non-homojen kemiğe doksan derece spiküle kalsifiye uzantılar gösterir. Buna güneş ışığı görüntüsü de denmektedir. Korteksten yüzeye doğru kitle dansitesinde azalma gözlenir. Codman üçgeni genel olarak izlenir ve BT-MRG ile tümör yumuşak doku invazyonu, intramedüller uzanımının tespit edilmesi gerekmektedir (8).

Makroskopik olarak kemik yüzeyinden kaynaklanan kemiğin bir kısmını ya da çepeçevre saran kitledir (51,52,53). Solid kalsifiye kitle kortekse yapışık olarak yer alırken periferde kalsifiye olmayan ya da az kalsifiye bölümler bulunur (8).

Histopatolojik olarak orta derecede diferansiye kondroblastik osteosarkom görünümündedir (52,53).

Konvansiyonel osteosarkoma göre daha iyi prognoza sahip olmak ile birlikte metastaz ve rekürrens ihtimali olan bir malign tümör olarak düşünmek gerekmektedir. Medüller invazyon kötü prognoz göstergesidir. % 15 oranında metastaz bildirilmiştir. Marginal eksizyonların yüksek nüks oranları nedeniyle geniş eksizyon önerilmektedir (51,52,53).

2.5.7.Yüksek dereceli yüzey osteosakomu

Yüksek dereceli ve kemik yüzeyinde yerleşmiş bir tümördür. Tüm osteosarkomların %1' inden azını oluşturur. En sık 2. dekatta görülür. Yaş dağılımı hemen hemen konvansiyonel OS ile aynıdır. En sık femur 2. sık olarak humerusta izlenir (8).

Radyolojik olarak yüzeyde yerleşimli , kısmi olarak mineralize, yumuşak dokulara doğru doğru yayılımı olan kitle izlenir. Altta temas eden kemikte destrüksiyon, tümör çevresinde ise periosteal yeni kemik oluşumu vardır. Kısmen intramedüller komponenti mevcut olabilir. Makroskopik olarak osteoblastik, kondroblastik, fibroblastik yapısına göre çeşitli sertlikte olabilirler. Mikroskopik olarak osteoid üretimi, yüksek dereceli hücresel atipi

ile parosteal osteosarkomdan ayrılabilir. Kondroblastik yüksek dereceli OS, periosteal osteosarkom ile karışabilir. Periosteal osteosarkomdan hücresel atipinin yüksek olması ile ayrılır. Prognozda konvansiyonel OS gibi KT protokolüne verilen yanıt önem taşımaktadır (8).

2.6.Tanı

İskelet kas sistemi tümörlerinde tanı koyma aşaması sırasıyla hastanın klinik, laboratuvar, görüntüleme açısından uygun olarak değerlendirilmesi, sonrasında primer tümöre yönelik esas cerrahiyi yapacak olan doktor tarafından biyopsi yapılması aşamalarını içermektedir. Bu aşamalar, sağlıklı tanı koyulması için gerekli donanıma sahip bir merkez tarafından yürütülmelidir. Ege Üniversitesi bünyesinde 1988 yılından beri her perşembe günü " kas iskelet sistemi tümörleri konseyi " tanı ve tedavi algoritmasını uygulayabilmek amacıyla toplanmaktadır. Konseyde radyoloji, onkolojik cerrahi, radyasyon onkolojisi, çocuk onkolojisi, erişkin onkoloji, patoloji bilim dalları başta olmak üzere alanında uzman hekimler toplanmaktadır.

2.7.Klinik

Yüksek dereceli osteosarkomların hemen hemen hepsi zaman geçtikçe artan ağrı tarif ederler. Ağrı tümör hücreleri tarafından tutulan kemiğin zayıfladıkça ortaya çıkan mikroenfarktlerden kaynaklanır (1).

3-4 haftadan daha uzun süren mekanik olmayan bir ağrı daha ileri araştırmayı gerektirmektedir. Şişlik korteks bütünlüğü bozularak periostu tümör aştığında ortaya çıkar. Primer malign kemik tümörleri çocuklarda benign lezyonlarla, erişkin ve çocuklarda metastatik tümörlerle karışabilirler (54,55).

Kemik sarkomlarının klinisyenler radyologlar ve patologlar tarafından malignite olarak tanı alması sıkça zor olmaktadır. Bu nedenle herhangi bir kemik sarkomu düşünülen hasta biyopsisi yapılmadan önce kemik sarkomları ile uğraşan bir merkeze yönlendirilmesi veya danışılması önem teşkil etmektedir (56-59).

En sık olarak ağrı (%90) , sonrasında kemikte şişlik (%50) , hareket kısıtlılığı (%45), patolojik kırık (%8) saptanabilir (60). Ağrı derin, rahatsız edici ve ağırdır (8). Diğer nadir bulgular kitle üzerinde talenjiyektazi, üfürüm olması, ödem olması olarak sayılabilir. Bir anda kitlenin hızlı büyümesi lezyon içi kanama gibi sekonder değişiklikleri düşündürülebilir (8).

2.8.Laboratuvar

Kemik sarkomları için spesifik laboratuvar testi olmamakla birlikte, OS ve ES ' da takip için yada prognostik faktor olarak alkalen fosfat (AP) ve laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri kullanılabilmektedir (61,62). LDH düzeylerinin başvuru anında yüksek olması relaps ile ilişkili bulunmuş, metastatik hastalarda LDH düzeyleri daha yüksek saptanmıştır (65).

Serum florür düzeyleri yapılan bir çalışmada kontrol grubuna ve diğer kemik malignitelerine oranla osteosarkomda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (63). Sialik asid düzeyleri de diğer birçok malignite ve kemik kanserinde yüksek olduğu gibi Osteosarkomda da yüksek olarak bulunmaktadır (64).

2.9.Radyoloji

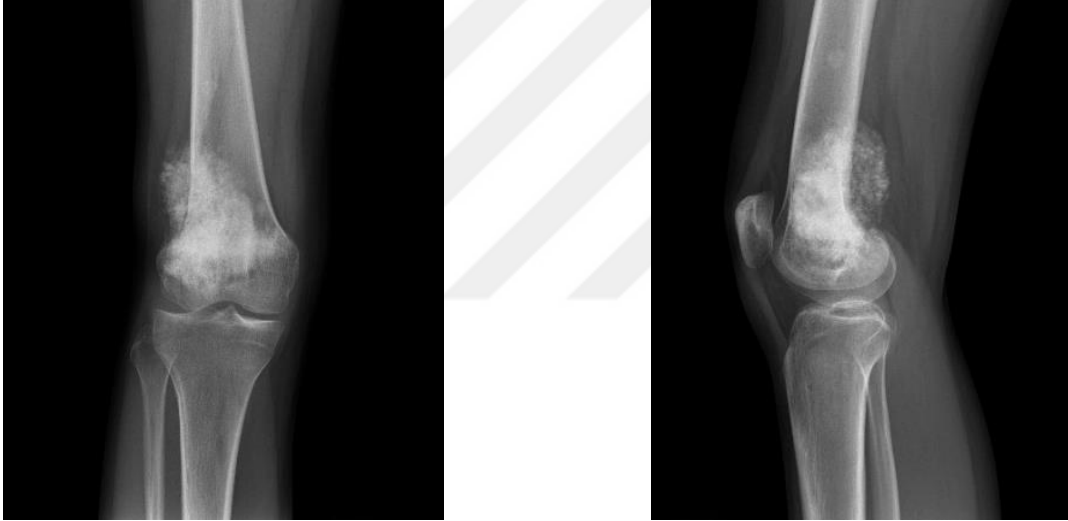
Tüm kemik tümörlerinde olduğu gibi osteosarkomun radyolojik algoritmesında ilk çekilecek olan 2 yönlü direkt grafidir. Direkt grafi bulguları ile hastanın yaş, cinsiyeti, bulunduğu kemik, lokalizasyonu ile birlikte değerlendirildiğinde %80' ine tanı koyulabilmektedir (66). Direkt grafiplerdeki bulgular değişken olabilir. Tamamen osteoplastik ya da osteolitik olarak izlenebilir. Malign kemik lezyonlarına uyan bulgular görülür. Daha çok metafizlerde izlenen; epifize, diafize doğru ilerleyen sklerotik lezyon, ışınal tarzda kalsifiye alanlar, korteks bütünlüğünün bozulması, periostun parçalanması ve elevasyonu, codman üçgeni ve yumuşak dokuya uzanım sıkça rastlanan bulgulardandır.

OS en sık uzun kemiklerin metafizinde rastlanılır. Bielack ve arkadaşlarının yaptığı 1702 hastalık çalışmada en sık distal femur (%43), 2. sık proksimal tibia (%23), 3. sık proksimal humerus (%10) olarak bulunmuştur. Ülkemizden Ankara Onkoloji Eğitim

Araştırma Ortopedi ve Travmatoloji kliniğinden Arıkan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada başvuran hastaların %64,7' sinin diz çevresi osteosarkoma (%41,8 femur distal , %23,9 tibia proksimal) sahip olduğu görülmüş.

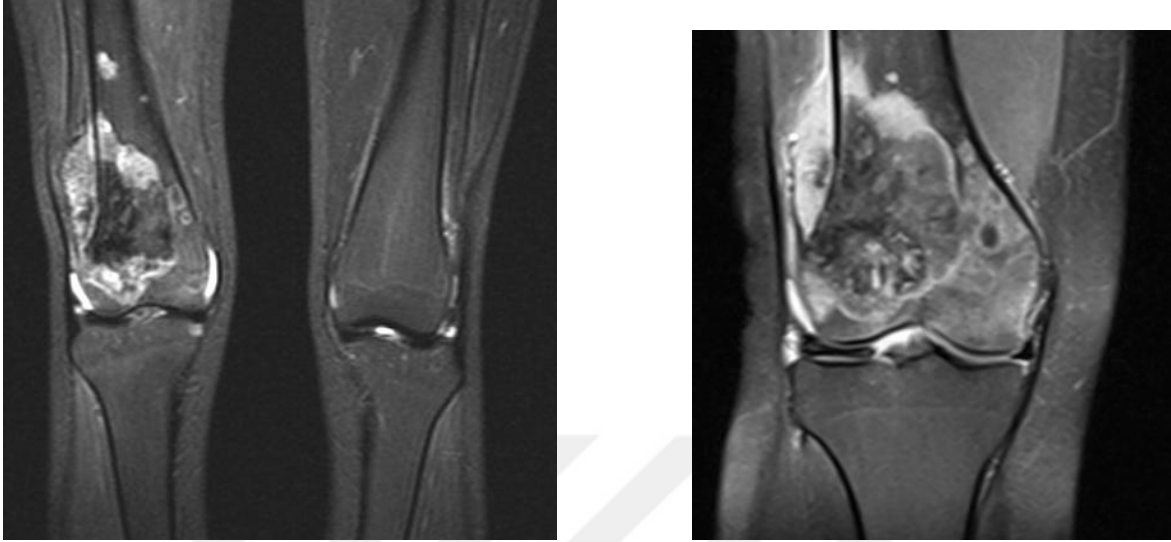
Osteosarkomların çoğunda genelde lokal olarak ilerlemiş safhada oldukları için direkt grafilere görülebilen değişikliklerle tanı da alabilir (Resim-1). Fakat düşük dereceli OS, talenjiektatik OS, intrakortikal OS gibi rayolojik olarak agresif bulgular izlenmeyen lezyonlarda benign tanısı konabilmektedir. Bu nedenle BT ya da MRG ile ileri görüntüleme yapmak gereklidir (67).

Resim-1: Kliniğimizdeki osteosarkom hastalarımızdan X-ray örnekleri

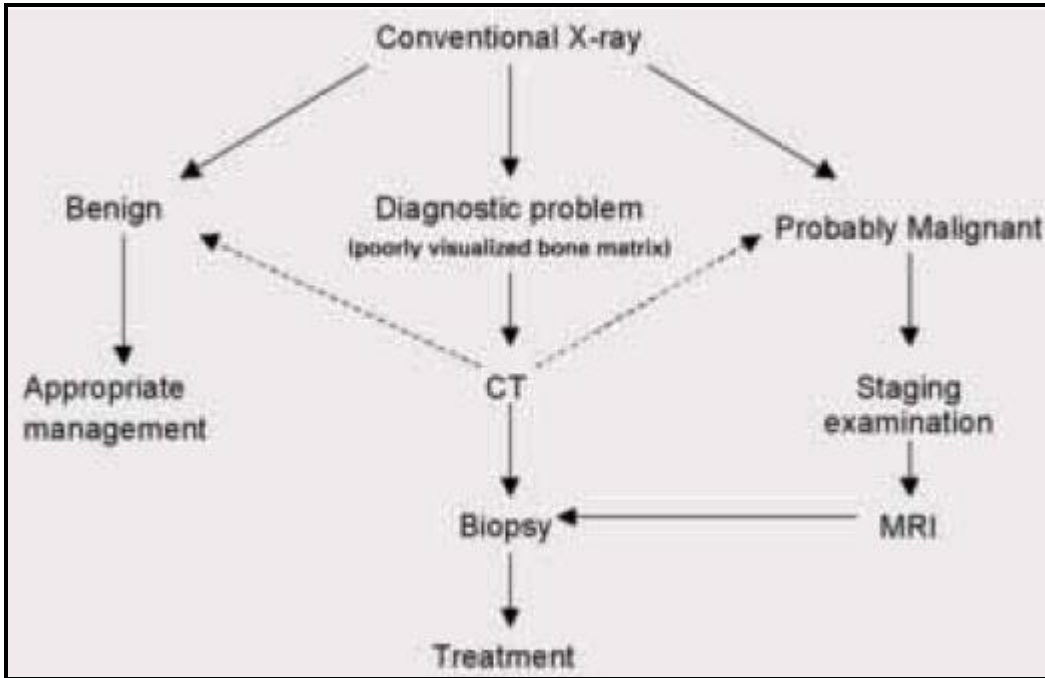


Direkt grafisi ile malign tümör tanısı koyulduktan sonra tümörün lokal evrelendirmesinin MRG ile yapılması gerekmektedir (Resim-2). MRG ile amaç spesifik tanı koyma olmamakla birlikte spesifik doku içeriğine bakarak malign tümör hakkında yorum getirilebilmektedir. MRG ile asıl amaç tümörün intraosseöz - ekstraosseöz uzanımı, komşu eklemlere ve nörovasküler yapılar ile ilişkisini belirlemektir (67,68). MRG incelemesi herhangi bir biyopsi uygulamasından önce yapılmalıdır (66). Biyopsi uygulaması ile MRG evrelemesinin doğruluğunu düşürebilmektedir (69). (Şekil-1)

Resim-2: Kliniğimizdeki osteosarkom hastalarımızdan MRG örnekleri



Şekil-1: Osteosarkom hastalarında tanı algoritması



Histopatolojik olarak tanı doğrulandıktan sonra genel evreleme amacıyla tc-MDP tüm vücut kemik sintigrafisi ve patolojik tanı sonucuna göre akciğer (AC) metastazı olasılığı olan olgularda AC BT istenmelidir (66,68,70). Böylece skip metastazlar, multisentrik yerleşimler ve sistemik yayılım belirlenmiş olur (8).

MRG yumuşak dokuları ve malign kemik iliğini değerlendirmede seçilecek ilk evreleme yöntemi olmalıdır. MRG' nin BT' ye göre avantajları yumuşak doku kontrastının daha iyi olması, kortikal kemiğe bağlı oluşabilecek artefaktların BT' nin aksine olmaması, belli dokuları karakterize edebilmesidir (66,67,68).

Dinamik kontrastlı MRG dokunun vaskülaritesini, kapiller permeabilitesini, intersitisyel hacmi ölçmeyi sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Kitledeki sinyaller intravenöz verilen düşük molekül ağırlıklı gadolinium kontrast ajanının verilmesinin öncesinde, sırasında ve sonrasında kaydedilir. Dinamik görüntülerle tümörün nekroz alanları, kaslar, damarlar, canlı tümör alanları görüntülenmesi yapılır. Dinamik MRG kullanıma girmesi ile tümör canlı bölümleri, nekroz oranı, tedaviye yanıtı, diğer dokular ile ilişkileri daha net belirlenebilmektedir (73).

PET/BT ile malign tümörlerin belirlenmesi son yıllarda kullanımı artan bir yöntemdir. PET ile 2-(fluorine-18)-2-deoxy-D-glucose (F-FDG) kullanılarak malign lezyonlar benign lezyonlardan ayrılır. Daha önceki çalışmalar tümörün F-FDG alım miktarı ile iskelet sistemi tümörünün agresifliği arasında ilişki olduğunu göstermiştir. PET' in İskelet sistemi tümörlerdeki değeri hala tartışmalıdır. PET ile BT kombinasyonu kullanılması ise başlangıç evrelemesinde ve rekürrens belirlenmesinde yüksek sensitivite göstermektedir. Her iki yöntemin (PET, BT) ayrı ayrı kullanılmasına göre lezyonun yerini ve karakterini belirlemede daha etkilidir ve tek görüntülemeye morfolojik ve fonksiyonel görüntülemeye olanak sağlar. Hastanın takibi döneminde yeniden evreleme AC metastazları ya da diğer uzak metastazları da belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir (72).

2.10.Biyopsi

Malign kemik tümörlerinde evrelemenin son basamağını biyopsi oluşturur. Tedavinin yapılacağı merkez tarafından yapılması önemlidir. Çünkü aynı zamanda tedavinin ilk

basamağını oluşturur. Klinik ve radyolojik olarak iyi huylu ya da kötü huylu düşüncesi oluştuktan sonra tüm ilk değerlendirmelerin yapılmış olması lazımdır. Biyopsi sonrasında yapılan görüntülemeler lokal yayılım konusunda yanılmaya yol açabilmektedir (74,76).

Biyopsi amacı doğru histolojik tanı ve cerrahi evrelemeyi sağlamak için yeterli materyal sağlamaktır. Nasıl olursa olsun intralezyoner girişimdir ve geride tümör dokusu kalmaktadır. Normal dokular bu nedenle kontamine olabilirler. Asıl tedaviyi yapacak cerrah tarafından yapılması da bu nedenle önem teşkil eder. Asıl cerrahi sırasında biyopsi skarının ve traktının da tümör dokusu ile blok olarak çıkarılması gerekmektedir. Kitlenin cerrahisinde yapılacak insizyona uygun biyopsi traktı kolayca çıkarılabilirken başka bir yerde yapılan biyopsi atipik insizyonlara, morbiditesi yüksek girişimlere neden olabilir (75).

Ektremitelerde tranvers insizyon yapmaktan kaçınılmalıdır. Longitudinal uzanan kas ve kemiklerin blok olarak çıkarılması imkansız hale gelebilir. Biyopsi traktı mümkün olduğunca aynı doğrultuda, en az sayıda doku içerek şekilde ve mümkünse sağlam kas, kemik, eklem içermeyecek şekilde olmalıdır. Gereğinde tek bir kası geçek insizyon yapılmalı, kas planları arasından geçilmemelidir (75).

2.10.1. Biyopsi Teknikleri

1-Kapalı biyopsi

a - ince iğne biyopsi

b- core needle biyopsi (tru-cut (kesici iğne) ya da jam-shidi)

2 - Açık biyopsi

a - insizyonel biyopsi

b - eksizyonel biyopsi

Kliniğimizde en sık kullanılan yöntemler tru-cut, açık biyopsi (insizyonel biyopsi) daha az miktarda olmak üzere de jam-shidi biyopsidir. (Resim3-4) Tercihimiz erişkin hastalarda ya da tolere edebilen adölesanlarda lokal anestezi ile tru-cut biyopsi, çocuk hastalarda ise genel anestezi altında açık biyopsi yönündedir. İnce iğne aspirasyon yöntemi çok tercih edilmemektedir.

Tru-cut iğneleri yumuşak doku sarkomları ya da kemikten kaynaklanan kemiği inceltmiş ya da yumuşak doku komponenti oluşturmuş tümörler için kullanılabilir. Kemik biyopsi iğneleri ise (jam-shidi) mineralize dokudan biyopsi alabilir. Daha sağlam dokuları geçebilir. İğnenin kalınlığı oranında 1-3 mm örnek sağlanır. İnce iğneye göre tanı koydurma olasılığı daha yüksektir. OS'da olduğu gibi tüm iskelet kas sistemi tümörlerinde de uygulanabilir. Açık biyopsiye oranla komplikasyon oranları daha düşüktür. Tanı oranları açık biyopsiye yaklaşmıştır (77, 78,79,80).

Resim-3: Tru-cut biyopsi iğne örnekleri



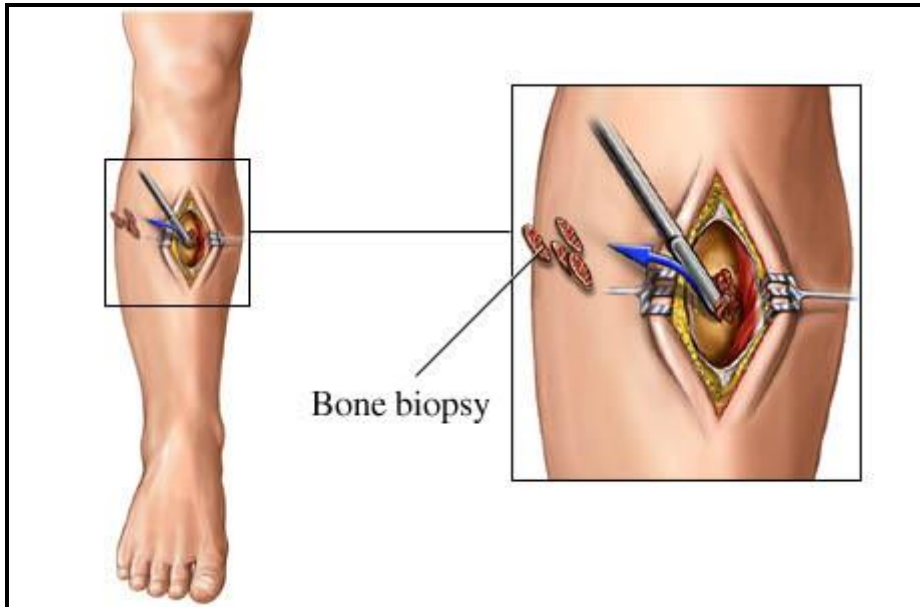
http://www.hi-techsurgical.com/Cardinal_Health_nephro_nephro.htm

Resim-4: Jam-shidi biyopsi iğne örneği



Açık biyopsi ise ameliyathane şartlarında, kapalı yöntemlerle ulaşmanın zor olduğu bölgelerde tanı koyulması amacıyla kullanılır. Tek başına bir ameliyattır. (Resim-5) Tanısal değeri de yüksektir. Esas ameliyat planına uygun insizyon ile yapılmalıdır. Kesi örnek alacak kadar büyük, mümkün olduğunca küçük olmalıdır. Eğer uzun kemikten pencere açılarak biyopsi yapılacak ise pencere oval olmalı, köşeli pencerelerin kırık oluşumu riskini arttırmaktadır (75,76).

Resim-5: Açık biyopsi örneği



<http://www.webmd.com/cancer/bone-biopsy-open>

2.11.Patoloji

Klasik osteosarkom medüller kaviteden kaynaklanan, yüksek dereceli histolojiye sahip, neoplastik kemik üreten bir fibroblastik ya da kondroblastik komponentleri de olabilen bir primer kemik tümörüdür. Mezenkimal kaynaklı bir tümör olarak kabul edilmektedir.

Makroskopik olarak tümör sert, sık, açık sarı renkte, metafizin medüllasında yer alan ve yumuşak dokuya korteks invazyonu vasıtasıyla geçmeye çalışan bir kitle olarak görülür. (Resim-6) Genel olarak tümör epifiz invazyonu yapmaz; bazen bazı çocuk vakalarda epifiz invaze olabilir ya da tümör epifiz boyunca uzanabilir (81). Genelde kitle değişik miktarlarda mineralize kemik içermekle birlikte kıkırdak ve fibröz odaklarda bulunabilir.

Resim-6: Osteosarkom makroskopik görüntüsü



Osteoblastik osteosarkom makroskopik görüntüsü(8)

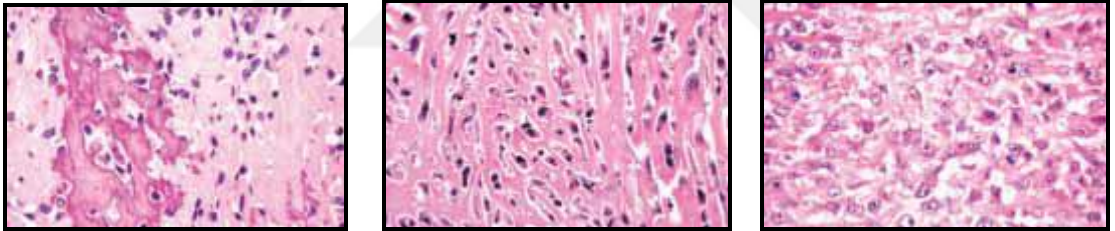
Mikroskopik olarak prensip sarkomatöz, iğsi şekilli hücreler barındıran, kalsifiye doku, osteoid ya da kemiksi doku saptamak olmalıdır (Resim-7). İyi diferansiye osteoblastik

hücreler seyrek olduğu halde, garip görünüşlü undiferansiye iğsi hücrelerin osteoid içinde izlenmesi baskın olarak görülmelidir. Kemik üretimi düzensiz lameller şeklinde ve katmanlar halinde malign tümör hücrelerini maling kemiğe itiyor görünümündedir. Benign görünümlü dev hücreler bazen izlenebilir. Hemoraji ve nekroz sıkça rastlanan bulgulardır ve kötü sonucun habercisidirler (82). Osteoid matriks Os tanısı koymak için mutlaka gerekli, yoğun pembe, amorf hücreler arası bir materyaldir.

Yüksek anaplastik ve pleomorfik gibi görülen OS da hücreler plazmasitoid, epiteloid, fuziform, oval, küçük yuvarlak şekilli, berrak, mono ya da multinukleer dev, iğsi şekillerde görülebilirler. Birçoğu da bu hücre tiplerinden birçoğunu karışık olarak barındırır (8).

Epiteloid osteosarkom ya da dediferansiye OS adlandırılan tip iğsi hücreleri çok az diferansiyasyona uğramışlardır o nedenle tümörün sakomatöz mü yoksa epiteloid kaynaklı olup olmadığını ayırmak mümkün olmaz (82).

Resim-7: Osteosarkom ışık mikroskopi bulguları



Osteosarkom ışık mikroskopi görüntüleri. Çeşitli şekillerde malign hücreler ve osteoid matriks (8)

2.12.Evreleme

Evreleme sistemi için belirlenmesi gereken 3 durum vardır.

1- Öncelikle doku tanısı histopatolojik olarak konulmuş olmalıdır.

2- Tümörün boyutu ve uzanımı; medüller yayılımı, yumuşak doku ve nörovasküler invazyonu, eklem invazyonu, aynı kemikte skip lezyonu göz önünde alınarak belirtilmelidir.

3- Son olarak da metastazın varlığını ve sayısını belirlemek önem teşkil etmektedir.

1959 yılında ilk kurulduğu tarihten itibaren Kanseri Amerikan Ortak Komitesi (AJCC) birçok kanser çeşidi için klinik olarak kullanışlı sınıflama sistemleri geliştirmeye çalıştı. AJCC' nin kemik tümörleri grubu, yeni sınıflandırma sistemi için birçok merkezin bilgilerini toplayarak geniş hasta gruplarına ve uzun takip sürelerine ulaştı (83). 1980' de iskelet sistemi tümörleri için cerrahi bir evreleme sistemi uyarlandı. Bu sistem hem AJCC hemde iskelet kas tümörleri derneği tarafından kabul gördü (7). Bu sınıflama ilk olarak 1977' de William Enneking tarafından Florida Üniversitesindeki topladığı verilerin sonucu olarak sunuldu.

İdeal bir sınıflama sistemi pratik, tekrarlanabilir, prognostik göstergelere sahip olması gereklidir.

Bu amaçla iskelet kas sistemi tümörleri için 2 adet sınıflama sistemi mevcuttur.

2.12.1. Enneking sınıflama sistemi

Enneking'in benign lezyonlar için önerdiği sınıflama sistemi 3 kategori içerir: Latent, Aktif, Agresif. Bu sınıflama radyolojik olarak tümörün sınırlarının karakterine göre yapılır (7).

Malign mezenkimal tümörler için Enneking cerrahi evreleme sistemi ise lokal derece (grade, G, G1, G2), lokal yayılım (T, T1, T2) , metastaz varlığı ya da yokluğu (M0, M1) içerir (7). Toplamda 3 evre vardır. Evre 3 herhangi bir uzak metastazı tanımlarken, Evre 1-2 tümörün derecesine göre şekillenir. Evre 1-2 de kendi içinde A ve B olarak lokal yayılıma göre 2' ye ayrılırlar. Enneking sisteminde her tümör G1 (düşük dereceli), G2 (yüksek dereceli) olarak ayrılır. Düşük dereceli tümör Broder'a göre Derece 1-2 sayılır ve metastaz olasılığı %25 den azdır (7). Düşük mitoz oranı, düşük çekirdek / sitoplazma oranı, sınırlı pleomorfizm içerir. Yüksek derece tümör ise Broder'a göre derece 3-4 sayılır ve yüksek metastaz oranları, yüksek mitoz oranları, göze çarpan büyük çekirdekçik, belirgin pleomorfizm gösterir (84).

Radyolojik olarak ve klinik olarak da tümörün lokal yayılımı ve metastazları incelenmelidir. Tümörün doğal bariyerlerini aşması (bu osteosarkom için kemik korteksidir)

lokal yayılımı belirler. Yüksek dereceli olanlar doğal bariyerleri aşarak yakın dokularda invazyon yapmaya daha eğilimlidirler. (Tablo-3)

Tablo-3: Enneking Sınıflandırılmasına göre evrelendirme

Musculoskeletal Tumour Society staging of malignant bone lesions	
Stage:	Definition:
IA	Low grade, intracompartmental
IB	Low grade, extracompartmental
IIA	High grade, intracompartmental
IIB	High grade, extracompartmental
III	Any grade, metastatic

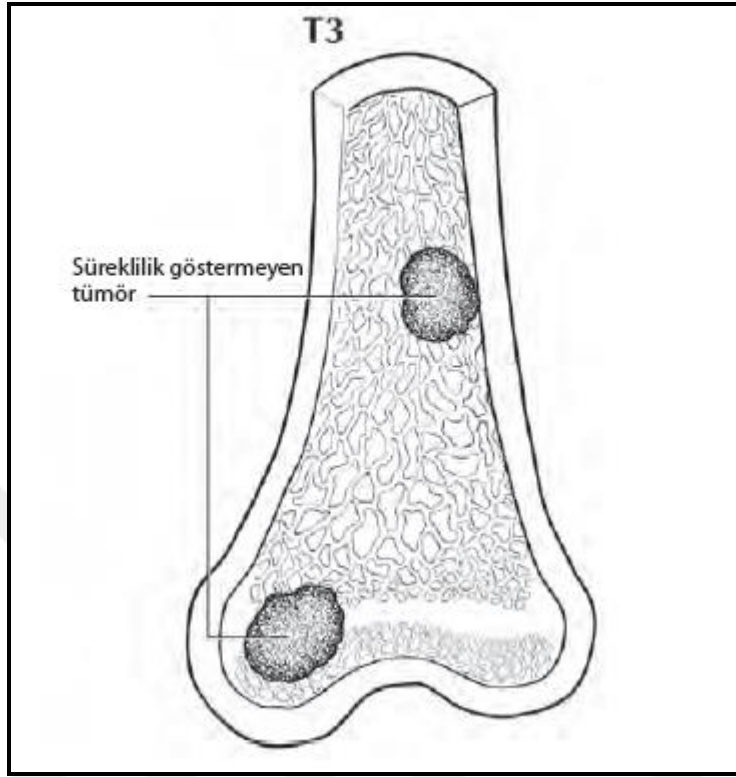
2.12.2- AJCC sistemi

AJCC'nin ayrıca kendi evreleme sistemini kullanmaktadır. (Tablo-7) TNMG evrelemesi olarak da adlandırılır. Tümör boyutu önemli bir prognostik faktör olduğu için T ile belirtilen tümörün en büyük olduğu plandaki çapıdır. 8 cm üstünde ve altında olmasına göre sınıflanır (T1 -2). T3 ise aynı kompartmanda süreklilik göstermeyen tümörü (skip metastaz) belirtir.(Tablo-4,Resim-8) N lenf nodu metastazını belirtirken (Tablo-5) ; M1a pulmoner metastazı M1b ise diğer metastazları anlatır. (Tablo-6) (Tablo-7)

Tablo-4: AJCC Sınıflandırılmasına göre tümör (T) sınıflandırılması

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	En büyük boyutu 8 cm veya daha küçük tümör
T2	En büyük boyutu 8 cm'den büyük tümör
T3	Primer kemik bölgesinde süreklilik göstermeyen tümör

Resim-8: Süreklilik göstermeyen tümör (skip metastaz)



Tablo-5: AJCC Sınıflandırılmasına göre bölgesel lenf nodları (N) sınıflandırılması

Bölgesel Lenf Nodları (N)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var

Tablo-6: AJCC Sınıflandırılmasına göre metastaz (M) sınıflandırılması

Uzak Metastaz (M)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Akciğer
M1b	Diğer uzak bölgeler

Tablo-7: AJCC Sınıflandırılmasına göre evrelendirme

ANATOMİK EVRE/PROGNOSTİK GRUPLAR				
Evre IA	T1	N0	M0	G1, 2 Düşük gradlı, GX
Evre IB	T2	N0	M0	G1, 2 Düşük gradlı, GX
	T3	N0	M0	G1, 2 Düşük gradlı, GX
Evre IIA	T1	N0	M0	G3, 4 Yüksek gradlı
Evre IIB	T2	N0	M0	G3, 4 Yüksek gradlı
Evre III	T3	N0	M0	G3, 4
Evre IVA	Herhangi T	N0	M1a	Herhangi G
Evre IVB	Herhangi T	N1	Herhangi M	Herhangi G
	Herhangi T	Herhangi N	M1b	Herhangi G

2.13.Tedavi

Osteosarkomda tedavi özeti şu şekildedir:

- 1- Tedavinin ilk aşaması kitleye biyopsi ile histopatolojik tanı koymaktır.
- 2- Tüm gerekli görüntülemeler yapılarak uzak metastaz ve tümörün lokal yayılımı ortaya konmalıdır.

- 3- Lokal tümöre yönelik operasyondan önce Neo-adjuvan KT uygulanması ve tedaviye yanıtın KT sonunda MRG ile değerlendirilmesi
- 4- Cerrahi olarak primer tümörün eliminasyonu. Ekstremitte koruyucu cerrahi, amputasyon, ya da rezeke edilemeyen tümörler için RT içerir.
- 5- Rezeke edilen tümörün histolojik olarak nekroz derecesi belirlenir.
- 6- %90 altında nekroz saptanırsa postoperatif KT protokolü başlatılır.
- 7- %90 ve üzerinde nekroz prognozu daha iyi seyretmektedir. Onkolog Adjuvan KT hakkında karar verir.
- 8- Uzak metastazlar metastaz spesifik tedavi amacıyla değerlendirilir.

2.13.1.Kemoterapi

1970'lere kadar OS amputasyonla ya da radyoterapi ile tedavi edilmeye çalışılıyordu. Bir çok OS hastası lokal tedavi yapıldığı halde AC metastazları nedeniyle kaybedilmekteydi. Bu nedenle sadece cerrahi ile osteosarkom tedavisi yeterli değildir. Yalnız cerrahi ile tedavi edilen hastaların 5 yıllık sağkalımı % 12 olarak rapor edilmiştir (85). 1978 yılında neo-adjuvan KT ortaya çıkmıştır. Neo-adjuvan kemoterapinin amacı primer tümör hücrelerinin destrüksiyonunu sağlamak ve mikrometastazların eliminasyonunu sağlamaktır.

Doksorubicin ve metotreksat OS tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ajanlar olarak yer almaktadırlar (86,87,88). Sonrasında doksorubisin ve metotreksata, sisplatin ve ifosfamid eklenilmesi ile klinik sonuçlar biraz daha iyileşmiştir (89). Standart 3 ajanlı KT sağaltımı içinde sisplatin, doksorubisin, yüksek doz metotreksat yer almaktadır. Bu protokol metastazı olmayan hastalarda %70 oranında uzun dönem hastalıksız sağ kalımı sağlamaktadır (90).

Neoadjuvan tedavi tüm dünyada yaklaşık 6-10 hafta kadar verilir. Doksorubisin ve sisplatin standart verilirken yüksek doz metotreksat ve ifosfamid neoadjuvan tedavide verilmesinde henüz netlik yoktur. En sık uygulanan kemoterapi rejimi doksorubicin ve sisplatin kombinasyonudur. 2 veya 3 doz sonrasında hastalar primer tümör cerrahisi geçirirler.

Neoadjuvan sonrasında yapılan cerrahi ile saptanan nekroz oranı hem KT etkinliği açısından hem de sağkalım açısından önemli bir parametredir. Kitlenin KT'ye histolojik olarak yanıtı Huvos ve arkadaşları tarafından geliştirilen derecelendirme sistemi ile belirlenir.

Grade 1 %0-%49, Grade 2 %50-%89, Grade 3 %90-%99, Grade 4 ise %100' lük nekroz oranını belirtir. %90 ve üzeri nekroza karşılık gelen grade 3 ve 4 hastalar KT protokolüne iyi yanıtı olarak adlandırılırlar (91).

KT süreci ardından mümkün olan en kısa sürede adjuvan tedaviye geçilmelidir. Bu süre yara iyileşmesinde sorun yaratmayacak şekilde ayarlanmalıdır. 2-3 hafta içinde adjuvan KT'ye başlanmalıdır.

Adjuvan kemoterapi primer tümörü ortadan cerrahi ile kaldırdıktan sonra mikroskopik metastazların yok edilerek sağkalımın uzatılması amacıyla verilir. Adjuvan tedaviye kitledeki patolojik nekroz oranına göre karar verilir. %90 altında nekroz kötü yanıt olarak değerlendirilir ve KT protokolüne yeni ajanlar eklenerek devam edilebilir (neo-adjuvan tedavide kullanılmamış ilaçlar; HD-mtx, ifosfamid, etoposid gibi).

Osteosarkoma karşı etkinliği kanıtlanmış belli ajanlar olmasına rağmen bazı farklı sitotoksik ajanlarında rezeke edilemeyen veya KT dirençli olan OS hastalarında kullanımı söz konusu olmuştur (92,93).(Tablo-8)

Tablo-8: Osteosarkomda etkili kemoterapi ajanlar

Osteosarkomda etkili KT ajanlar
Klasik ajanlar
1- metotreksat
2- doksorubisin (adriamisin)
3- sisplatin
4- ifosfamid
Yeni sitotoksik ajanlar
1- gemitabin
2- pemetrekset

Günümüzde “hangi preoperatif kemoterapi rejimiyle, hangi sürede ve hangi dozlarda daha iyi tümör nekroz oranı elde edilebilir” sorusu tam yanıtlanmamıştır (113). Genelde sağaltım protokollerinde, preoperatif kemoterapiye “iyi yanıt” varsa, post-operatif dönemde de aynı ilaçlarla devam edilmektedir. “Kötü yanıt” durumunda, postoperatif kemoterapiye aynı ilaçlarla devam edilebilir ancak yeni ilaçların eklenmesi de önerilmektedir (112).

Dünyada en sık tercih edilen standart kemoterapi rejimi sisplatin+doksorubisin kombinasyon rejimidir. Bu rejim üç haftada bir uygulanır. Toplam üç kür neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavi yapılır.

EÜTF Onkoloji kliniğinde osteosarkom tedavisinde sisplatin+doksorubisin tedavisi uygulanmakta, hastanın izleminde metastaz durumu, toksitesine göre t-10 (115), yüksek doz ifosfamid, yüksek doz metotreksat, normal doz ifosfamid tedavileri uygulanmaktadır.

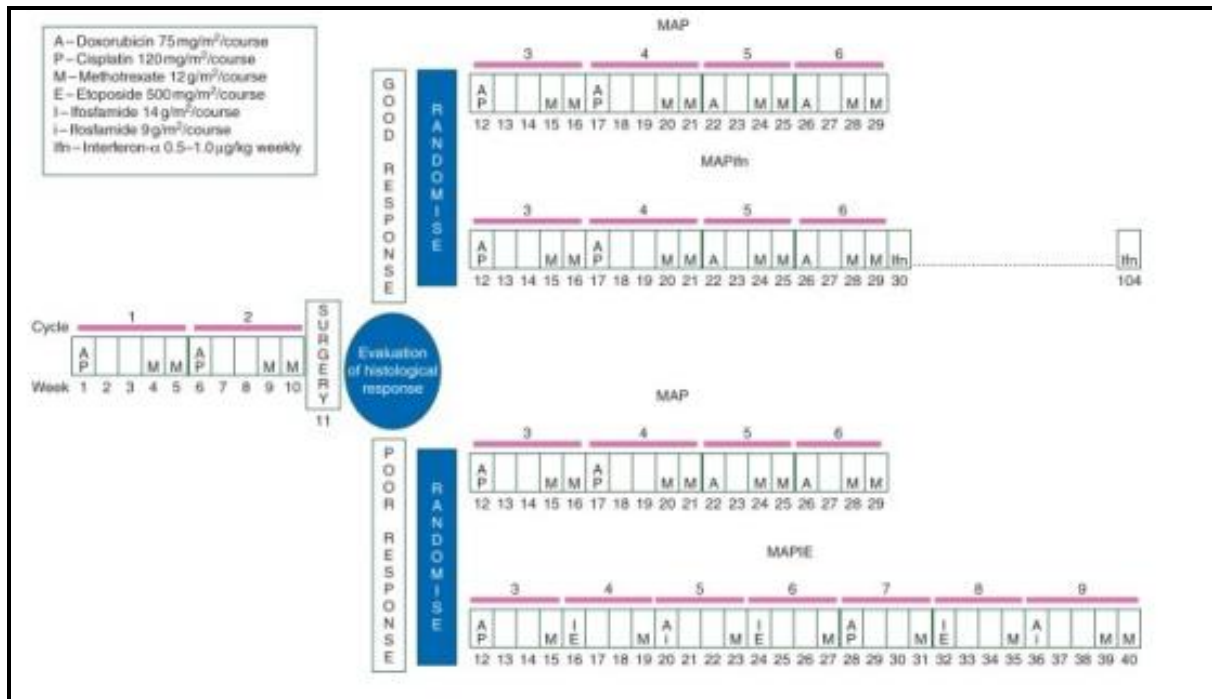
Pediyatrik Onkoloji Kliniğinde 2013 yılına kadar 42 haftalık bir tedaviyi kapsayan Mayo Pilot-2 kullanılmıştır. Avrupadan üç merkez ve Amerikadan bir merkezin oluşturduğu Avrupa ve Amerika Osteosarkom Çalışma Grubu Euromas 1 adı altında bütün protokolleri karşılaştırarak ortak bir protokol oluşturmuştur. Ortak bir neoadjuvan tedavi sonrası hastanın tümör nekroz oranlarının iyi ya da kötü olmasına bağlı olarak iki farklı (iyi yanıt- kötü yanıt) protokol belirlemiştir (114). 2013 yılından sonra Euromas 1 protokolü Pediyatrik Onkoloji kliniğimizde uygulanmaya başlamıştır. Günümüzde Euromas 1 protokolünün verilerine dayanarak yüksek dereceli osteosarkom tedavisinde en etkili tedavinin MAP (Methotreksat, doksorubisin ve sisplatin) olduğu belirlenmiştir (116).

Ege Üniversitesi Hastanesinde erişkin ve çocuk onkoloji birimleri tarafından farklı olmak üzere tercih edilen ana neo-adjuvan ve adjuvan KT protokolleri şu şekildedir.(Tablo-9, Şekil-2, Şekil-3, Şekil-4)

Tablo-9: Mayo pilot II Tedavi Protokolu

Hafta	Tedavi Şekli
0	İfosfamid+Adriablastin
3	Yüksek doz metotreksat
4	Yüksek doz metotreksat
6	İfosfamid+Doksorubisin
8	Yüksek doz metotreksat
9	Yüksek doz metotreksat
10	Sisplatin+ Doksorubisin
13	Yüksek doz metotreksat
14	Yüksek doz metotreksat
15	Cerrahi
İdame tedavisi ile devam edilir.	
17	İfosfamid+Doksorubisin
20	Yüksek doz metotreksat
21	Yüksek doz metotreksat
22	İfosfamid+Doksorubisin
25	Yüksek doz metotreksat
26	Yüksek doz metotreksat
27	Sisplatin+ Doksorubisin
30	Yüksek doz metotreksat
31	Yüksek doz metotreksat
32	İfosfamid
35	Yüksek doz metotreksat
36	Yüksek doz metotreksat
37	İfosfamid
40	Yüksek doz metotreksat
41	Yüksek doz metotreksat
42	Sisplatin

Şekil-2 : Euromas 1 Tedavi Protokolü



Şekil-3: t-10 Tedavi Protokolü

Tedavi Başlangıcı	AMELİYAT																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
-------------------	----------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Şekil-4 : Sisplatin+ doksorubisin Tedavi Protokolu

Osteosarkom

Protokol: Doksorubisin +Sisplatin

<u>İlaç</u>	<u>Doz</u>	<u>Günler</u>
Doksorubisin	25mg/m ²	1, 2, 3. gün
Sisplatin	100mg/m ²	1. gün

Sıklık : 3 hafta

Toplam kür: 6 (3 kür cerrahi öncesi)

2.13.2. Radyoterapi

Genel olarak OS radyoterapi dirençli bir tümördür. Fakat rezeke edilemeyen pelvik tümörlerde ya da minimal rezidüel kitlelerde fayda sağlayabileceği söylenmektedir (94).

2.13.3.Cerrahi

Amputasyon 1970'lerden önce primer tümöre yönelik tek tedavi yöntemi olarak anılmaktaydı. KT protokollerinin devreye girmesinden sonra ekstremitte koruyucu cerrahiler daha sık uygulanmaya başlanılmıştır.

Cerrahinin amacı tümörün lokal yayılımını ve metastaz oluşumlarını önlemeye yöneliktir. İkinci amacı ise fonksiyonel bir ekstremitte elde etmektir.

Ekstremitte koruyucu cerrahide uygulanan 4 tip cerrahi vardır:

1- intralezyoner eksizyon

2- marjinal eksizyon

3- geniş eksizyon

4- radikal eksizyon

Kemik tümörlerinin çevresinde reaktif kemikten oluşan bir halka bulunur. Bu reaktif halkada değişen oranlarda mikroskopik tümör yayılımının olduğu" reaktif bölge" ile çevrilidir. Reaktif bölgenin ilerisinde ise normal doku yer alır.

Tümör dokusunun içinden geçen intralezyoner cerrahide ve reaktif zondan geçen marjinal eksizyonda sırası ile makroskopik ve mikroskopik tümör kalabilir.. Bu nedenle osteosarkomda seçilecek olan ekstremitte koruyucu cerrahi geniş rezeksiyon ya da radikal rezeksiyon şeklinde olmalıdır.

Children oncology group (COG) protokollerine göre cerrahi sınırlar: Kemikte en az 1 cm (2-5cm) , yumuşak dokuda ise en az 5 mm, fasyal alanlarda en az 2mm olmalıdır.

Osteosarkomda cerrahi sınırın lokal rekürrens ile ilişkisi bilinmekle birlikte, en iyi cerrahi sınır hala tartışmalıdır. Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yakın cerrahi sınır < 5 mm alınmıştır. Bundan yola çıkarak geniş cerrahi sınır olan hastalar ile karşılaştırılmış; fakat yakın cerrahi sınır ile lokal rekürrens açısından fark saptanmamıştır (95).

Kontamine olmayan cerrahi sınırlar için damar sinir invazyonu varsa damar ve sinirler sakrifiye edilebilirler.

Eğer ekstremitede lokal tümör kontrolü sağlanamıyorsa amputasyon endike olabilir. Damar-sinir rekonstrüksiyonları ve greft uygulamalarındaki gelişmeler ile damar - sinir invazyonları artık rölatif kontraendikasyonlarda yer almaktadır. Uzun süre tedavisiz kalmış primer tümörler, KT etkili olmamış ve progrese olmuş tümörler, lokal tümör nüksü, kontrol edilemeyen derin enfeksiyon, vasküler yetmezlik ile oluşan gangrenlerde amputasyon endikasyonu vardır.

Geniş rezeksiyonu takiben geriye kalan yumuşak doku ve kemiklerle fonksiyonel bir ekstremité elde etmek öncelikli amaçtır. Rekonstrüksiyonlar protezlerle olabileceği gibi biyolojik materyallerle de yapılabilir .

Osteosarkom hastalarında geniş rezeksiyon sonrası kliniğimizde sıkça kullanılan biyolojik rekonstrüksiyon metodlardan bazıları; interkalar rezeksiyon rezeke edilen kemiğin otogreft olarak irradiye edilerek kullanılması, rezeksiyon sonrası vaskülarize (fibula) ya da sağlam avasküler otogreftler (iliak kanat), rezeksiyon sonrası allogreft kullanımı ya da bu tekniklerin kombinasyonu şeklindedir. Biyolojik rekonstrüksiyon vücut ile bütünlüğünü sağlamak için plak, vidalar, kirschner telleri kullanılabilmektedir.

Protez ile rekonstrüksiyonlarda ise rezeksiyon yapılan kemiğe ve ekleme uygun çimentolu ya da çimentosuz krom - kobalt ya da titanyum modüler tümör rezeksiyon protezleri uygulanmaktadır. Çocuk hastalarda uzayabilen tümör rezeksiyon protezleri kullanılabilmektedir. Distal femur, proksimal femur, proksimal tibia, proksimal humerus osteosarkomda rezeksiyon protezlerinin sıkça uygulandığı bölgelerdir.

Biyolojik ya da protezler ile rekonstrüksiyonlar olsun yumuşak doku boşlukların ya da defektlerin doldurulması için kısmi ya da tam kat kalınlıkta cilt greftleri, rotasyonel ya da serbest flepler kullanılmaktadır. Kliniğimizde distal femur ya da proksimal tibia osteosarkomlarında eklem rezeksiyonun takiben ekstansör mekanizma rekonstrüksiyonu ve protez cilt arasında bariyer oluşturması amacıyla medial gastroknemius kasının rotasyonel flebi sıkça uygulanmaktadır.

2.14. Metastatik hastalık

OS tedavisiyle ilgili gelen ilk araştırmalarda, primer tümöre uygun cerrahi yapılarak primer tümör kontrol altına alındığı halde özellikle çocuk hastalar yine de hastalığa yenik düşüyordu. Bunun en sık sebebi de akciğer metastazları görülüyordu. En sık suçlanan sebep de hastalığın hemotojen yayılımıydı. Günümüzde de pek değişmemekle birlikte makroskopik olarak OS hastalarının %20 sinde metastaz saptanmaktadır (96,97). %80 hastada metastazlar pulmoner olup hayatı en çok tehdit eden durumdur.

1970'lerden sonra ortaya ortaya çıkan kemoterapi protokolleri ile metastatik hastalık kontrol altına alınarak sağkalım süreleri artmıştır. 2014 yılında yayınlanan bir sistematik derlemede Xin ve arkadaşları metastatik, nüks, ve refrakter osteosarkomda uygulanan kanıta dayalı KT protokollerini incelemişlerdir. En az 2 ajanlı KT protokolleri incelenmiştir. Genel yanıt bakıldığında en etkili protokol (parsiyel yanıt ve tam yanıt toplamı) %62 ile ifosfamid, etoposid, HD-mtx 3'lü kombinasyonunda görüldü. Aynı protokol tümör kontrol oranı açısından da %92.3 ile en yüksek orana sahip olduğu saptanmıştır. İkinci en etkili protokol olarak da %41.7 ve %77.9 oranları ile ifosfamid-etoposid 2'li kombinasyonu bulunmuştur. Diğer araştırılan protokoller de siklofosfamid-etoposid, ifosfamid-karboplatin-etoposid, siklofosfamid-topotecan, gemstabin-dosetaksel olmuştur ve sırasıyla azalan oranlarda tedaviye yanıtlar elde edildiği saptanmıştır (98).

2.15.Prognostik Faktörler

Yüksek dereceli osteosarkomda birçok klinik inceleme ve geniş retrospektif çalışmalar sonrasında prognozu etkileyen birçok faktör bulunmuştur.

2.15.1.Metastaz

Metastatik hastalığın varlığı en önemli prognostik faktördür. Metastatik hastalarda genel sağkalım %20-30 olarak bulunurken metastatik olmayan hastalarda bu oran %70-80 olmaktadır (97). Metastaz bölgesi de sağkalımı etkilemektedir. Sadece pulmoner metastazları olan olguların prognozu diğer bölgelerde metastazı olanlara göre daha iyi bulunmuştur (99). Metastazın rezeke edilip edilememesi de yine prognozu etkilemektedir. Ayrıca metastazı ilk KT 'den sonra en az 2 yıl sonra olan hastaların sağkalımı 5 yıllık % 40 ile diğer metastatik olanlara göre biraz daha iyidir (100,101,102).

2.15.2.Kemoterapi cevabı

İkinci en önemli prognostik etken ise KT'ye kitlenin verdiği yanıttır. KT'ye verilen yanıt, neoadjuvan sonrası patolojik olarak nekroz miktarı ile saptanmaktadır. %90 ve üzeri patolojik nekroza sahip hastaların sağkalımı daha düşük nekroza sahip olanlara göre daha iyi saptanmaktadır (103,104).

2.15.3.Tümör özellikleri

Tümörün boyutu ve yerleştiği bölge de prognoz açısından önemlidir. Axial iskelette yerleşen kitleler genel sağkalım açısından ekstremitelerde yetişenlere göre daha kötü durumdadırlar (97,105).

Histolojik alttiplerde de prognozlar açısından farklar bulunmaktadır. Histolojik alt tiplerde KY'ye verilen yanıt farklıdır. Fibroblastik ve telanjiektatik alttiplerin KT cevapları daha iyi olduğu için(>%90 nekroz) osteoblastik ve kondroblastik alt tipler gibi nekroz yanıtı daha düşük olanlara göre 5 yıllık sağkalımı daha iyi olarak saptanmaktadır. Yalnızca kondroblastik osteosarkomda patolojik nekroz oranına göre iyi yada kötü yanıt olan hastalarda prognoz açısından fark görülmemiştir (106,107).

2.15.4.Hasta Özellikleri

Hasta yaşı da prognozu etkilemektedir. Yaşlı hastalarda hastalık genç hastalara göre daha kötü seyretme eğilimindedir. Erişkin hastatlardaki kötü prognoz, sekonder osteosarkomların daha sık izlenmesine , KT tolere edebilmelerinin daha düşük olması, aksiyel yerleşimin daha sık görülmesi ile ilişkilendirilebilir (108,109).

2.15.5.Kemoterapi Protokolü

KT almayan hastaların prognozu KT alan hastalara göre belirgin olarak düşüktür. KT almadan sadece cerrahi ile hastaların sağkalımı %10-20 olmaktadır. KT terapisi sonrası zayıf yanıt alınan hastaların prognozu %90 üzeri yanıt alınanlara göre daha iyi seyretmektedir. Neoadjuvan KT sonrası zayıf yanıt alınan hastalarda yeni kemoterapi ajanları geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu da Euromos -1 protokolü çalışmalarının ana hedefini oluşturmaktadır

2.15.6.Relaps

Cerrahi sonrası kür olan fakat belli bir süre sonra herhangi bir bölgeden relaps olan hastaların ortalama sağkalımı %30-40 olmaktadır (110,111). Lokal rekürens gelişme zamanında prognozda etkilidir. Geç dönemde gelişen lokal nükslerde sağkalımerken gelişenlere göre daha uzun olmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 01.01.2000-31.12.2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen 114 osteosarkom olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar; kontrol klinik muayenesi, arşiv ve poliklinik dosya verileri, yatış dosya bilgileri ve kayıtlı radyografileri incelenerek değerlendirildi.

Farklı yakınmalarla Ege Üniversitesine başvuran olgulardan biyopsi sonucu osteosarkom ile uyumlu olan ve sonraki onkolojik takipleri Ege Üniversitesi'nde yapılan olgular çalışmaya alındı.

Biyopsi tarihleri, yapılan biyopsi türü kayıt edildi. Biyopsi sonucuna göre osteosarkom alt tiplerinin sıklığı belirlendi.

Olguların başvuru yakınmaları ve süresi kayıt edildi. Olguların demografik özellikleri, tanı anındaki yaşları belirlendi. Kitle lokalizasyonları , tarafı , tanı aşamasında kitleye yönelik yapılan görüntülemeler, MRG özellikleri, metastaz açısından çekilen toraks BT tanı aşamasında kaydedildi ve evrelendirmesi yapıldı.

Başvuru yakınmaları ve süreleri kayıt edilip biyopsi ile tanı alan olguların neoadjuvan alıp almadıkları değerlendirildi.

Olgulara uygulanan cerrahi prosedür, protez uygulanıp uygulanmadığı, amputasyon yapıldıysa amputasyon yeri kaydedilip sağkalım ile ilişkisi değerlendirildi. Cerrahi sınır, nekroz oranları patoloji materyalinden yararlanılarak belirlendi ve genel ve hastalısız sağkalım ile ilişkisi karşılaştırıldı.

Hastalar ilk 2 yıl 2 aylık aralıklarla; ikinci 2 yılda ise 4 aylık aralıklarla takip edildi. Takiplerinde hastaların kemik lezyonları direk grafi ve MRG ile; yumuşak doku lezyonları ise MRG ile değerlendirildi.

Klinik muayenesinde olguların yara yeri, enfeksiyon durumu, ağrı ve şişlik yakınması mutlaka sorgulandı. Her başvuruda ayrıntılı fizik muayenesi yapıldı.

Kontrollerde çekilen MRG canlı tümör dokusunu gösterebilmek amacıyla kontrastlı dinamik MRG şeklinde yapıldı. Osteosarkomun en sık metastaz yeri olan akciğer

değerlendirmek için 2 ay aralarla akciğer grafisi 4 ay aralarla akciğer bilgisayarlı tomografisi çekildi. Kemik taraması 12 ayda yapıldı.

Takip oldukları süre, takip süresince gelişen komplikasyonlar, revizyon ihtiyacı ve revizyon nedenleri kayıt edildi. Operasyonla implant takılanlar ve implant ile ilgili sorun yaşayanlar değerlendirildi. Olguların operasyon sonrası adjuvan tedavi alıp almadıkları; en sık kullanılan adjuvan tedavi belirlendi. Hastaların Aralık 2016 da surveyleri, hayatta olanların hastalıkla ya da hastalıksız yaşadıkları belirlendi. Sağkalım çalışması yapıldı.

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre bir biri ile karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi Monte Carlo sonuçlarıyla birlikte kullanıldı.

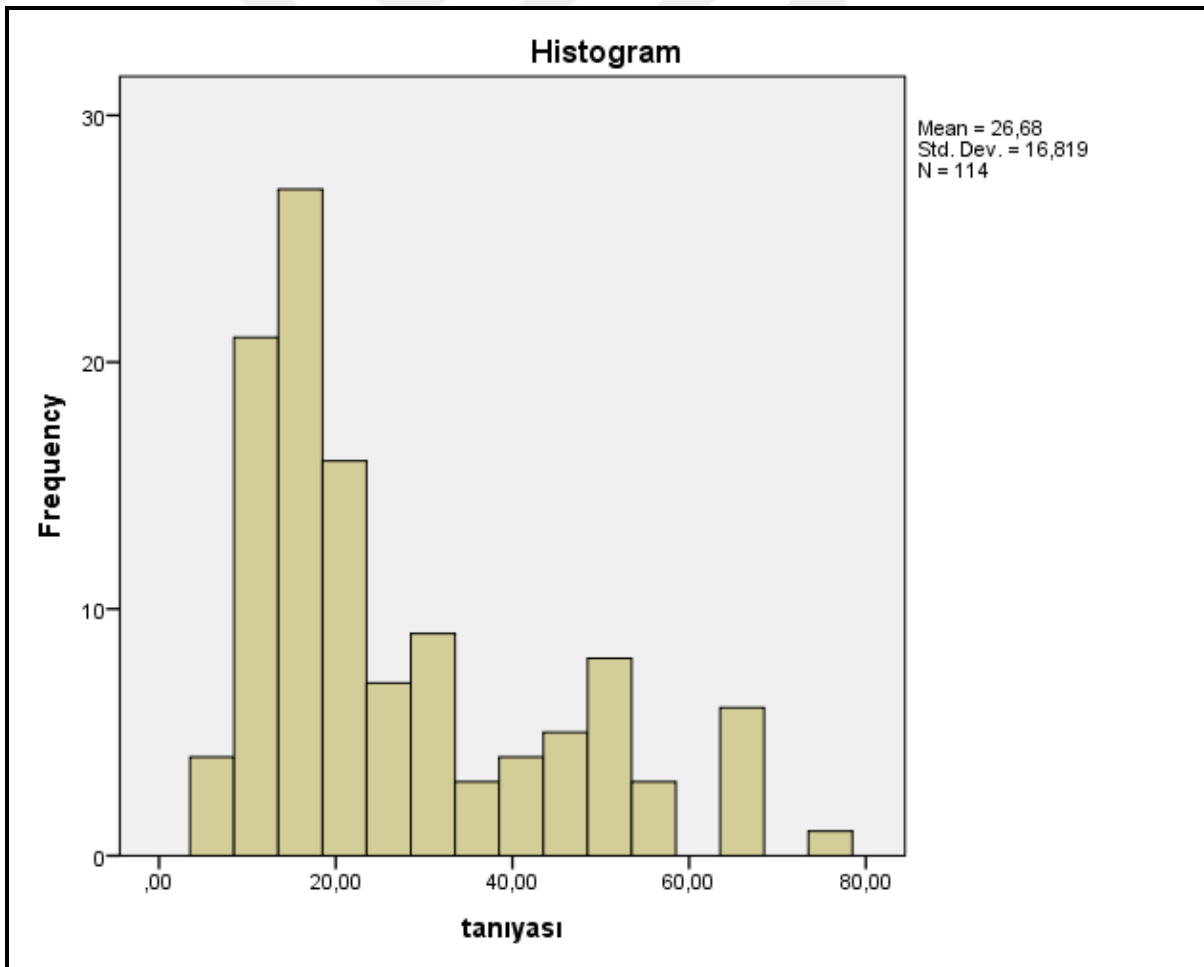
Kategorik değişkenlerin bir biri ile karşılaştırılmasında Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri Monte Carlo Simülasyon tekniği ile test edildi. Bir risk değişkenin bağımlı değişken üzerindeki etkisinin büyüklüğünü göstermek için odds ratio %95 güven aralıklarıyla birlikte kullanıldı. Faktörlerin mortalite ile yaşam sürelerine etkilerini incelemek için Kaplan-meier(product limit method)-Log Rank (Mantel-Cox) analizi kullanılmıştır. Ana faktöre göre yaşam süresi üzerinde prognostik değişkenlerin etkilerini ölçebilmek için Cox Regression analizi Backward Stepwise (Wald) Methodu kullanılmıştır. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ sh.(standart hata) ve medyan Range(Minimum / Maximum), Kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kararları'na, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne ve etik kurallara uygun olarak düzenlendi.

4.BULGULAR

Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim dalında 01.01.2000 - 31.12.2015 tarihleri arasında tanı ve/veya tedavi almış 114 osteosarkom hastasının 63' ü (% 55,3) erkek, 51' i (%44,7) kadındı ve cinsiyet oranı (e / k) 1.23 olduğu saptanmıştır. Olguların tanı anındaki yaş ortalaması $26,6 \pm 16,8$ (maksimum: 76; minumum: 6, ortanca yaş: 20) olduğu görülmüştür (Şekil-5).

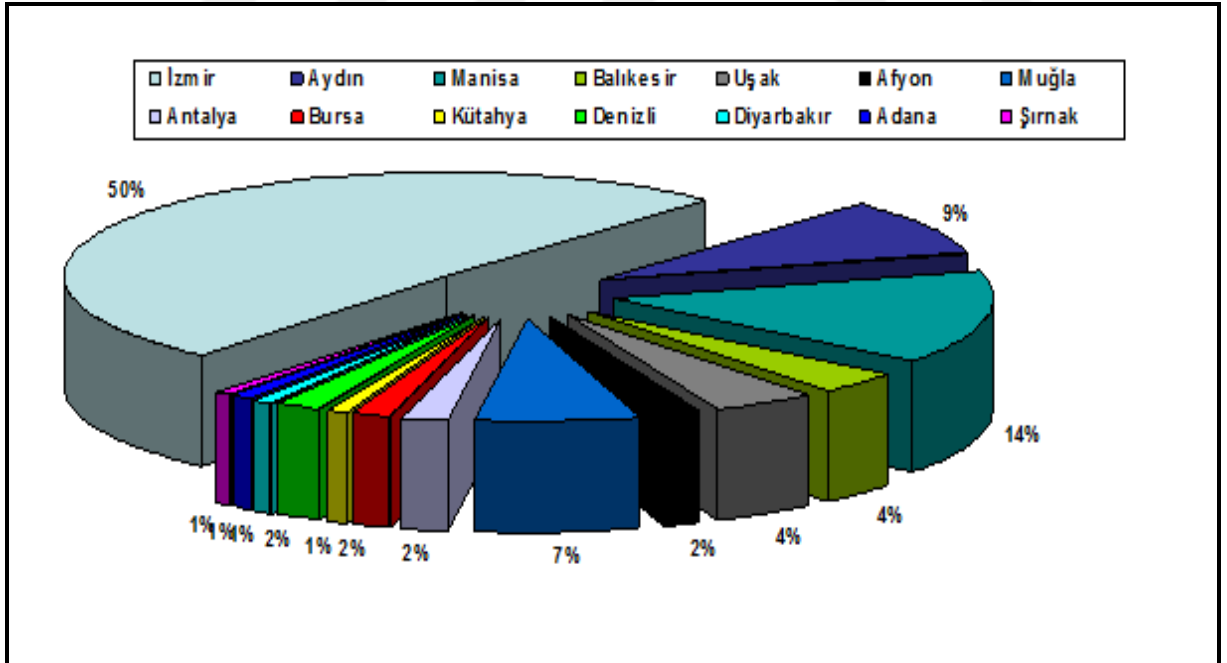
Şekil-5: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının tanı anındaki yaşlarına göre dağılımı



Derece 2 (yüksek dereceli) olgulara bakıldığında 68 (%66) tanesinin yaşının ≤ 25 olduğu; 35 (%24) olgunun da > 40 yaş olduğu belirlendi; ortalama tanı yaşı yüksek dereceli olgularda $26,3 \pm 17,3$; ortanca yaş 19 olarak bulundu. Düşük Dereceli olguların ortalama tanı yaşı $30,2 \pm 9,8$; ortanca yaş 28,5 olarak saptandı.

Olguların demografik özellikleri incelendiğinde tanı anında 58 olgunun (%50,9) İzmir’de yaşadığı saptandı. (Şekil-6) %1,7 olgu Güneydoğu Anadolu Bölge’ sinde, %2,6 Akdeniz Bölge’ sinde, %5,2 olgu Marmara Bölge’ sinde, %90,3 olgunun Ege Bölge’sinde yaşadığı belirlendi.

Şekil-6: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının yaşadıkları yere göre dağılımı



Osteosarkomun her iki tarafta (sağ-sol) eşit olarak bulunduğu görüldü (sağ n:57 olgu (%50) sol n:57 (%50)). Olguların kitle yerleşim lokalizasyonları değerlendirildiğinde 108 (%94,7) tanesinin ekstremitelerinde yerleşimli sadece 6 (%5,3) tanesinin aksiyel yerleşimli olduğu saptandı. Lokalizasyonlara ayrı ayrı bakıldığında en sık femur distal (n:60; %52,6), ikinci sıklıkla da tibia proksimal (n:16; %14), üçüncü sıklıkla da humerus proksimal (n:12; % 10,5) olduğu görüldü. 82 (%71,9) olgunun tümörü diz bölgesi çevresinden kaynaklanıyordu. Sadece bir olgumuz (%0,9) cruris proksimal yumuşak dokudan köken aldığı görüldü (Tablo-10).

Tablo-10: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının tümör lokalizasyon dağılımı

Lokalizasyon	n	%
Femur distal	60	52,6
Tibia proksimal	16	14
Humerus proksimal	12	10,5
Fibula proksimal	6	5,3
Pelvis	5	4,4
Femur proksimal	6	5,3
Humerus distal	1	,9
Tibia distal	3	2,6
Kalkaneus	2	1,8
Skapula	1	0,9
Radius proksimal	1	0,9
Cruris proksimal yumuşak doku	1	0,9
Toplam	114	100,0

Yüksek dereceli olguların tümörünün ekstremitte veya aksiyel yerleşimli olması ile hastaların sağkalımı arasında ilişki saptanmadı. (p:0,10) (Tablo-11)

Tablo-11: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli osteosarkom olgularının ekstremitte-aksiyel yerleşim ile mortalite ilişkisi

	Yaşıyor	Ex	Toplam	p
Ekstremitte	53(%51,0)	45(%43,3)	98(%94,2)	0,10
Aksiyel	1(%1,0)	5(%4,8)	6(%5,8)	
Toplam	54(%51,9)	50(%48,1)	104(%100)	

Olguların ilk başvurularına bakıldığında olguların en sık ağrı ve şişlik yakınmaları bir arada (n:65; %57,5) başvurdukları görüldü. 30 (%26,5) olgunun sadece ağrı yakınması varken, 9 (%8) olgunun sadece şişlik, 7 (%6,2) olgu da patolojik kırık, 1 (%0,9) olgu da şişlik ve peroneal parestezi, 1 (%0,9) olguda da ağrı ve ateş yakınması ile başvurdu. (1 olgunun başvuru yakınmalarına ulaşılammıştır.) Yüksek dereceli olguların ortalama şikayet süresi $5,9 \pm 6,7$ ay; düşük dereceli olguların $11,2 \pm 8,0$ ay olarak hesaplandı. Yakınma sürelerine bakıldığında ağrı yakınması olanların yakınma süresi ortalama olarak düşük dereceli olgularda $15,8 \pm 17,1$ (ortanca 11,5) ay; yüksek dereceli olanlarda $5 \pm 4,2$ (ortanca 4) ay olarak saptandı. Şişlik yakınmasına bakıldığında ortalama olarak düşük dereceli olgularda $15,8 \pm 15,1$ (ortanca 12,5) ay; yüksek dereceli olgularda $4,9 \pm 7,3$ (ortanca 3) ay olarak belirlendi.

Olgularımızı biyopsi (tru-cut, açık) ve ameliyat materyallerinin patoloji alt tiplemesine göre ayrı ayrı değerlendirdiğimizde en sık konvansiyonel osteosarkom tiplendirilmemiş (n:57;

%50) ; ikinci sıklıkta osteoblastik osteosarkom (n:19;%16,7) ; üçüncü sıklıkta da mikst tip osteosarkom (n:15;%13,2) olduğunu saptadık (Tablo-12).

Tablo-12: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının alt tiplerinin dağılımı

Osteosarkom alt tipleri	n	%
Konvansiyonel Osteosarkom (tiplendirilmemiş)	57	50
Osteoblastik osteosarkom	19	16,7
Fibroblastik tip osteosarkom	2	1,8
Kondroblastik tip osteosarkom	2	1,8
Mikst tip osteosarkom	15	13,2
Fibröz histiyositom benzeri osteosarkom	2	1,8
Talenjektatik tip osteosarkom	3	2,6
Paraosteal osteosarkom	5	4,4
Periosteal tip osteosarkom	3	2,6
Osteosarkom + kondrosarkom	1	0,9
Düşük dereceli intramedüller osteosarkom	2	1,8
Yüksek dereceli yüzeyel osteosarkom	2	1,8
Yumuşak doku osteosarkom	1	,9
Toplam	114	100,0

Olguları osteosarkom alt tiplerine göre gruplandırıp yaş ortalamalarına göre dağılımını yaptığımızda en sık görülen konvansiyonel osteosarkom tiplendirilmemiş hasta grubunun tüm

osteosarkom yaş ortalamasına benzer bir sonucu olduğunu gördük . Yüzeyel osteosarkom yaş ortalamasının 3. dekada yer aldığı saptandı (Tablo-13).

Tablo-13: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının alt tiplerinin yaşlara göre dağılımı

Osteosarkom alt tipleri	Yaş(ort± std)
Konvansiyonel Osteosarkom (tiplendirilmemiş)	27,1±17,8
Osteoblastik osteosarkom	22±14,2
Mikst tip osteosarkom	23,8±17,3
Fibroblastik tip osteosarkom	27,5±20,5
Kondroblastik tip osteosarkom	16±2,8
Periosteal tip osteosarkom	30±7,2
Osteosarkom+kondrosarkom	64
Düşük dereceli intramedüller osteosarkom	23±8,4
Yüksek dereceli yüzeyel osteosarkom	49±24
Yumuşak doku osteosarkom	31
Fibröz histiyositom benzeri osteosarkom	43 ±14,1
Telenjektazik tip osteosarkom	16,3±1,1
Paraosteal osteosarkom	33,2±11,6

Olguların 77' sinin (%67,5) ilk başvurusu Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi iken 37 (%32,5) olgunun ilk başvurusu dış merkezeydi.

67 (%58,8) olgunun tanısı tru-cut biyopsi ile; 46 (%40,4) olgunun da tanısı açık biyopsi ile konuldu (1 olgunun yapılan biyopsi örneğine ulaşamamıştır). Tanı alma süresi olarak, ilk EÜTF başvuran olguların biyopsi alınıp sonuçlanma süresi kaydedildi. İlk dış merkeze başvuran olgularda ise tanı alma süresi olarak, ilk dış merkezden biyopsi alınarak tanı koyulmadan geliş süresi (tanı gecikme süresi) ile histopatolojik tanı koyma sürelerinin toplamı gün cinsinden hesaplandı. Toplam tedavi başlama süresi de, ilk alınan biyopsiden(tanı koyduran-koydurmayan) kemoterapi başlamasına kadar geçen süre olarak belirlendi.

Yüksek dereceli olguların tanı alma süresi ilk dış merkeze başvuran olgular ile ilk EÜTF başvuran olgular karşılaştırıldığında dış merkeze başvuran olguların tanı alma süresi ve toplam tedavi başlama süresi istatistiksel olarak daha anlamlı olarak uzun olduğu görüldü (Tablo-14).

Tablo-14: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli osteosarkom olgularının ilk başvuru merkezlerine göre karşılaştırılması

	EÜTF	Dış merkez	P
Dış merkezden biyopsi alınma - EÜTF başvuru arasındaki süre (ort±std) (gün) (gecikme süresi)		59,4±51	
Tanı alma süresi (ort±std) (gün)	11,8 ± 12,9	54,8±52,5	0,000
Toplam tedavi başlama süresi (ort±std) (gün)	20,9±8,4	73±64,4	0,000

Olguların tanı alma süresini 21 gün ve altı ile 21 gün üstü olmak üzere 2 gruba ayırdığımızda ilk başvurusunu EÜTF yapan yüksek dereceli ve opere olan olgularda 2 grup arasında sağkalım açısından fark saptanmadı (p:0,12). Tüm olguların biyopsi sonuçlandıktan sonra KT başlanma süresi ortalama $13,5 \pm 12,6$ gün (ortanca:9,5 ; minimum:1 ;maksimum:73) olarak görüldü.

Patolojik kırık olgulardan 25 (%21,9) tanesinde tümör bölgesinde saptandı. 8 tanesinin (%32) tanı öncesi, diğerlerinin (17;%68) kırığı biyopsi ile tanı aldıktan sonra gerçekleşmiştir. Patolojik kırığı tanı sonrası gelişen 17 olgunun yapılan biyopsi (tru cut veya açık biyopsi) çeşidi ile kırık arasında ilişki görülmedi. (p:0,81)

Tüm olgularda tanı anında ortalama tümör boyutu $10,9 \pm 4,7$ (ortanca:10; min:3,4; max:28) cm olarak saptandı. Yüksek dereceli olgularda ortalama tümör boyutu $11,1 \pm 4,8$ cm olarak belirlendi. Yüksek dereceli opere olan olgularda tümör boyutu artıkcı operasyon sonrası metastaz gelişimi arasında ilişki saptanmadı. (p:0,22) Ekstremitte koruyucu cerrahi ve amputasyon yapılan yüksek dereceli olguların tümör boyutu karşılaştırıldığında tümör boyutu artıkcı olgulara amputasyon yapılma ihtimali artmıştır. (p:0,039) (Tablo-15)

Tablo-15: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli osteosarkom olgularının ameliyat teknikleri ile en büyük tümör boyutunun karşılaştırılması

	En büyük tümör boyutu (ortalama $\pm$ std) (cm)	p
Ekstremitte koruyucu cerrahi	$10,5 \pm 5,1$	0,039
Amputasyon	$12,8 \pm 3,8$	

Osteosarkom hastalarımızın tanı anında çekilen MRG göre 70 (% 61,4) tanesinde tanı anında eklem invazyonu vardı. En sık tutulan eklem patellafemoral eklem olarak belirlendi. (25;%36,8) (Tablo-16)

Tablo-16: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularından MRG eklem tutulumları

Eklem tutulumları	n	%
Patellafemoral	25	36,8
Tibiofemoral	7	10,3
Tibiofibular	5	7,4
Glenohumeral	10	14,7
Tibiotalar	3	4,4
Sakroiliak eklem	3	4,4
Patellofemoral ve tibiofemoral	6	8,8
Koksafemoral eklem	3	4,4
Tibiofemoral ve tibiofibuler	5	7,4
Dirsek	1	1,5
Toplam	70	100,0

Olgular osteosarkom için uluslar arası olan iki evreleme sistemine göre evrelendirildi. Enneking evreleme sistemine göre en sık evre 2b (58;%50,9); AJCC evreleme sistemine göre en sık evre 2b (39;%34,2) saptandı. (Tablo-17,Tablo-18) (2 olgunun tümör boyutlarına ulaşılamadığı için AJCC evrelendirilmesi yapılamamıştır.)

Tablo-17: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının enneking evreleme sistemine göre dağılımı

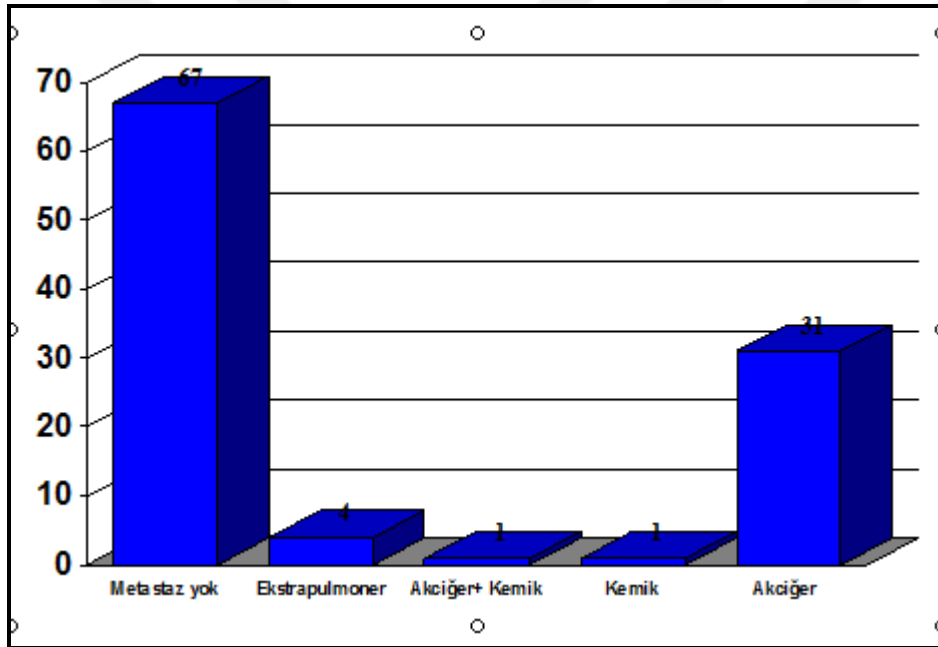
Evreler	N	%
IA	2	1,8
IB	8	7
IIA	4	3,5
IIB	58	50,9
III	42	36,8
Toplam	114	100,0

Tablo-18: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının AJCC evreleme sistemine göre dağılımı

Evreler	N	%
IA	4	3,5
IB	5	4,4
IIA	23	20,2
IIB	39	34,2
III	5	4,4
IVA	31	27,2
IVB	5	4,4
Toplam	112	98,3

Tanı anında yüksek dereceli 104 olgudan 67'nin (%64,4) uzak metastazı yoktu. En sık tanı anında metastaz yeri akciğerdi. (31; % 83,7) 1 olgunun (%2,7) kemik ve akciğer metastazı, 1 olgunun (%2,7) sadece kemik metastazı , 4 olgunun (%10,8) da ekstrapulmoner metastazı vardı. (Toplam metastaz 37olgu; %35,6) Düşük dereceli hastalardan hiçbirinin tanı anında uzak metastazı yoktu. (Şekil-7)

Şekil-7: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli osteosarkom olgularının metastaz sıklığı



Derece 2 (yüksek) olgularda şikayet sürelerinin >3 ay uzun olması ile sağkalım arasında ilişki saptanmadı (p:0,50). Yakınma sürelerinden şişlik süresine bakıldığında şişlik süresi derece azaldıkça (her iki evreleme sistemine göre) artmaktadır. (p:0,011;0,02) Enneking evreleme sistemine göre evre 1 a olgularından hiçbirinin şişlik yakınması yoktu. (Tablo-19,Tablo-20)

Tablo-19: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının enneking evreleme sistemine göre başvuru yakınma sürelerinin değerlendirilmesi

	Evre Ia	Evre Ib	Evre IIa	EvreIIb	EvreIII	P
Ağrı süresi (ortalama±std)	9,5±12	15,4±19,1	3,7±3,1	4,9±4,1	5,5±4,5	0,49
Şişlik süresi (ortalama±std)		15,8±15,1	12,8±20	4,5±7,8	4,6±3,7	0,011

Tablo-20: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının AJCC evreleme sistemine göre başvuru yakınma sürelerinin değerlendirilmesi

	Evre Ia	EvreIb	EvreIIa	EvreIIb	EvreIII	EvreIVa	EvreIVb	P
Ağrı süresi (ort±std)	17,5±0,7	12,2±20,1	5,7±4,3	4,3±3,8	5,7±1,7	5,7±4,9	4,6±4,2	0,14
Şişlik süresi (ort±std)	17,5±0,7	16,8±19,5	6,1±10	4,9±8,9	5,2±2,2	3,5±2,1	11,3±7	0,02

Yüksek dereceli olgularda şikayet süresi 3 ay ve altı olanlarla, 3 ayın üzerinde olanları iki gruba ayırdığımızda, şikayet süresi daha uzun olan grupta tanı anında daha yüksek metastaz oranları saptanmadı. Şikayet süresi ile tanı anı metastaz arasında ilişki saptanmadı (p: 0,40). Yüksek Dereceli olguların şikayet süresi >3 ay üzerinde olması ortalama tümör boyutunu artırmadığı gösterildi. (p:0,50) (Tablo-21)

Tablo-21: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli osteosarkom olgularının şikayet süresi ile en büyük tümör boyutunun karşılaştırılması

	En büyük tümör boyutu (ort ± std) (cm)	p
Şikayet süresi ≤ 3 ay	11 ± 4,4	0,50
Şikayet süresi > 3 ay	10,9 ± 4,7	

Neoadjuvan tedavi olarak en sık sisplatin ve doksorubisin tedavisi (41;%67,2) erişkin hastalarda; çocuk hastalarda da en sık mayo pilot 2 kemoterapi protokolu (30;%71,4) aldığı görüldü. Düşük derece erişkin hastalardan 2 (%18,2) tanesi neoadjuvan tedavi aldığı ve bununda sisplatin + doksorubisin tedavisi olduğu görüldü.

Olgular operasyon durumuna göre değerlendirildiğinde 7 (%6,1) olguya operasyon yapılmadığı, 86 (%75,4) olguya ekstremitte koruyucu cerrahi yapıldığı, 21 (%18,4) olguya da amputasyon yapıldığı saptandı. Ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan olguların ameliyatlarına ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde en sık eklem rezeksiyonu ve protez uygulaması 47 (%54,7) olgu ile belirlendi. (Tablo-22)

Tablo-22: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan osteosarkom olgularının operasyonların sınıflandırılması

Operasyonlar	n	%
İnternal hemipelvektomi	2	2,3
Eklem rezeksiyonu (ekstraartiküler) + protez uygulanması	47	54,7
İnterkaler rezeksiyon + ışınlama + otogreft	3	3,5
Total femur rezeksiyonu + irradiye otogreft + protez	2	2,3
Geniş rezeksiyon (intraartiküler) + protez uygulanması	19	22,1
Geniş rezeksiyon	9	10,5
İnterkaler rezeksiyon + allogreft	1	1,2
Geniş rezeksiyon + irradiye otogreft	1	1,2
Total femur rezeksiyon protezi	2	2,3
Toplam	86	100

Düşük derecede olan olguların ortalama cerrahi süresi $4,7 \pm 4$ ay; yüksek dereceli olan olguların ortalama cerrahi süresi $5,8 \pm 4$ ay olarak hesaplandı.

Ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan olgulardan 13 (%15,1) tanesine ekstrakorperal uygulama yapıldığı saptandı. Ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan 86 olgunun 72 (% 83,7) sine protez uygulanmış. Protez yapılan olguların en sık diz bölgesi rezeksiyon protezi (58;%80,6) yapıldığı saptandı. (Tablo-23) Amputasyon uygulanan 21 olguda en sık diz üstü (10; %47,6) amputasyon saptandı. (Tablo-24)

Tablo-23 : 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan osteosarkom olgularından tümör rezeksiyon protez uygulamalarının sıklığı

Protez	n	%
Diz bölgesi rezeksiyon protezi	58	80,6
Kalça bölgesi rezeksiyon protezi	1	1,4
Omuz bölgesi rezeksiyon protezi	10	13,9
Dirsek bölgesi rezeksiyon protezi	1	1,4
Total femur rezeksiyon protezi	2	2,8
Toplam	72	100,0

Tablo-24: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında amputasyon yapılan osteosarkom olgularından amputasyon yerinin sıklığı

Amputasyon yeri	n	%
Dizaltı amputasyon	3	14,3
Dizüstü amputasyon	10	47,6
Omuz seviyesinde amputasyon	2	9,5
Kalça seviyesinde amputasyon	4	19,0
Eksternal hemipelvektomi	2	9,5
Toplam	21	100,0

Patolojik kırığı olan olguların ileriki dönemde lokal rekürrens gelişme oranında patolojik kırığı olmayanlara göre fark saptanmadı.(p:0,06) Olguların 2 tanesine operasyon uygulanmadığı; 23 olguya operasyon uygulandığı ve patolojik kırık olan ve olmayanlar için ameliyat teknikleri arasında fark olmadığı görüldü (p:0,77). (Tablo-25) Yüksek dereceli, opere olan olgularda patolojik kırığı olanlar olmayanlarla karşılaştırıldığında sağkalım açısından fark saptanmadı (p:0,89).

Tablo-25: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularından patolojik kırık olan olgularda ameliyat tekniklerinin karşılaştırılması

	Patolojik kırık var	Patolojik kırık yok	Toplam	P
Ekstremitte koruyucu	18(%16,8)	68(%63,5)	86(%80,3)	0,77
Amputasyon	5(%4,6)	16(%14,9)	21(%19,6)	
Toplam	23(%21,4)	84(%78,5)	107(%100)	

Eksteremite koruyucu cerrahi yapılan olgulardan 50 (%58,1) kişiye fleb/greft uygulandığı en sık olarak da medial gastrocnemius flebinin seçildiği belirlendi. (Tablo-26)

Tablo-26: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan osteosarkom olgularından uygulanan greft/fleb uygulamalarının sıklığı

Greft/Fleb	n	%
Medial gastrocnenimus	37	74,0
Lateral gastrocnenimus	1	2,0
Spilt thicnees deri	3	6,0
Medial gastrocnenimus ve spilt thicnees deri	1	2,0
Vaskularize fibula	4	8,0
Medial gastrokrenimus ve vaskuler fibula	1	2,0
Sural pediküllü fleb	1	2,0
Medial gastrocnenimus + lateral gastrocnenimus	1	2,0
Pectoralis majör	1	2,0
Toplam	50	100,0

Operasyon olan 107 hastanın patoloji örneklerinde cerrahi sınıra bakıldığında 2 (%1,9) hastanın cerrahi sınırının pozitif olduğu; 88 (%82,2) olgunun cerrahi sınırının ≥ 5 mm olduğu ve 17(% 15,9) olgunun cerrahi sınırının < 5 mm olduğu belirlendi.

Eksteremite koruyucu cerrahi ve amputasyon yapılan olguların cerrahi sınır +,- (≥ 5 mm) ve - (< 5 mm) olarak gruplandırdık. Amputasyon olan olguların 20 tanesinin cerrahi sınırı ≥ 5 mm ; 1 olgunun < 5 mm olduğu saptanmıştır. Düşük dereceli opere olan 10 olgudan 1 tanesinin (%10) cerrahi sınırının pozitif olduğu diğerlerinin cerrahi sınırının > 5 mm olduğu saptandı. Opere olan yüksek dereceli olgularda cerrahi sınır gruplarıyla lokal nüks oranını karşılaştırdığımızda gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (p:0,33) (Tablo-27)

Tablo-27: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi yapılan yüksek dereceli osteosarkom olgularından cerrahi sınır durumlarına göre lokal nüks durumlarının karşılaştırılması

	Lokal nüks var	Lokal nüks yok	Toplam	p
Cerrahi sınır ‘+’	0(%0,0)	1(%1,0)	1(%1,0)	0,33
Cerrahi sınır ‘-- (≥5mm)’	8(%8,2)	71(%73,2)	79(%81,4)	
Cerrahi sınır ‘ – (<5mm)’	3(%3,1)	14(%14,4)	17(%17,5)	
Toplam	11(%11,3)	86(%88,7)	97(%100)	

Cerrahi sınır ile post op metastaz gelişimi arasında ilişki saptanmadı.(p:0,17)

Patoloji örneklerinde olguların neoadjuvan sonrası nekroz oranlarına bakıldı. Patoloji nekroz oranları %0-49 arası grade 1; %50-89 arası grade 2 ; %90-99 grade 3; %100 grade 4 olarak adlandırılmaktadır. Patolojik nekroz oranı <90 olması kötü pronoz ile ilişkiliyken; ≥ 90 olması iyi prognoz ile ilişkili olduğu belirtiliyor. Çalışmamızda en sık grade 1 (44;%42,3) nekroz saptandı. (Tablo-28) (Yüksek dereceli 104 olgudan 11’ nin patolojik nekroz oranlarına ulaşamadı)

Tablo-28: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi yapılan yüksek dereceli osteosarkom olgularından patolojik nekroz oranları

Patolojik nekroz	n	%
0-49 : grade 1	44	42,3
50-89 : grade 2	27	26,0
90-99 : grade 3	14	13,5
100 : grade 4	8	7,7
Toplam	93	89,4

Olgularda seçilen farklı neoadjuvan tedavi protokolleri ile operasyon sonucu çıkan preparattta bakılan patolojik nekroz oranlarıyla ilişkili olduğu görüldü.(p:0,008) Çocuk ve erişkin hastalarda patolojik nekroz kötü olan (grade1+2) grup 1 ve iyi olan (grade 3+4) grup 2 olarak iki grup sınıflandırdık. Çocuk hasta grubunda farklı kemoterapi protokolu uygulanması patolojik nekroz oranının iyi ve kötü olması arasında istatistiksel anlamlı fark vardı. (p:0,012) (Tablo-29) Patolojik nekrozu iyi olan grupta sadece mayo pilot 2 protokolu uygulandığı görüldü. Çocuk hastalarda mayo pilot 2 protokolu euromas protokolüne göre daha iyi patolojik nekroz yarattığı ve bunun istatistiksel anlamlı olduğu görüldü. (p:0,007)

Tablo-29: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen çocuk olgu osteosarkom olgularının neoadjuvan tedavilerinin patolojik nekroz oranları ile karşılaştırılması

Kemoterapi protokolleri çocuk	Grup 1	Grup 2	Toplam	p
Mayo pilot 2 (n;%)	17(%43,5)	11(%28,2)	28 (%71,7)	0,017
Euromas 1 (n;%)	6(%15,3)	0 (%0)	6(%15,3)	
Sisplatin+doksorubisin (n;%)	2 (%5,1)	0 (%0)	2 (%5,1)	
Mayo pilot 2 + diğerleri (n;%)	2(%5,1)	0 (%0)	2 (%5,1)	
Diğerleri (n;%)	1(%2,5)	0 (%0)	1 (%2,5)	
Toplam (n;%)	28 (%71,7)	11(%28,2)	39(%100)	

Erişkin hastalarda ise farklı protokol seçimi ile patolojik nekroz arasında ilişki gösterilememiştir. (p:0,052) (Tablo-30) Patolojik nekroz yanıtı iyi olan grupta sadece sisplatin+doksorubisin tedavisi uygulandığı görüldü. Patolojik nekroz yanıtı iyi olan 1 çocuk 1 de erişkin olgunun KT protokolüne ulaşamadı.

Tablo-30: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen erişkin olgu osteosarkom olgularının neoadjuvan tedavilerinin patolojik nekroz oranları ile karşılaştırılması

Kemoterapi protokolleri erişkin	Grup 1	Grup 2	Toplam	P
Sisplatin+doksorubisin (n;%)	27(%56,2)	9(%18,7)	36 (%75,0)	0,052
T 10 (n;%)	2(%4,1)	0 (%0,0)	2(%4,1)	
Sisplatin+doksorubisin+diğerleri(n;%)	7 (%14,5)	0 (%0,0)	7 (%14,5)	
İe-VAC (n;%)	2(%4,1)	0 (%0,0)	2 (%4,1)	
Diğerleri (n;%)	1(%2,0)	0 (%0,0)	1 (%2,0)	
Toplam (n;%)	39 (%81,2)	9 (%18,7)	48(%100)	

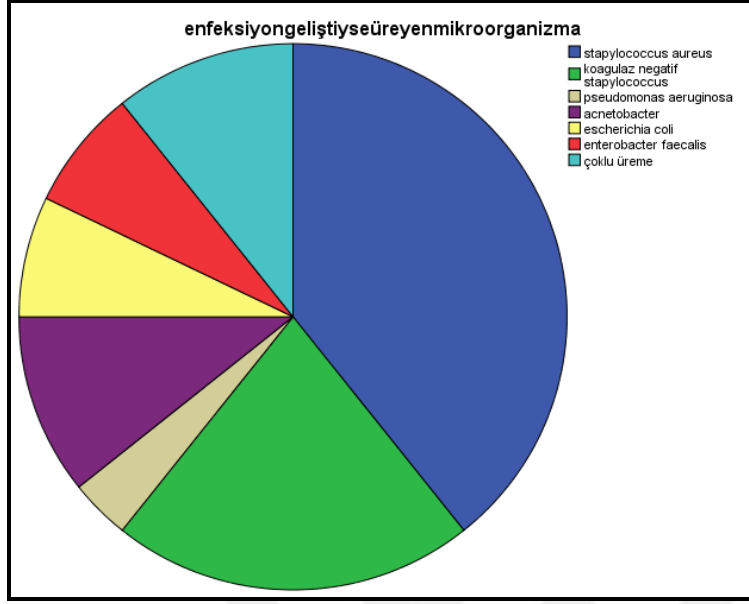
Çocuklarda uygulanan mayo pilot2 protokolu ile erişkin hastalarda uygulanan sisplatin+ doksorubisin protokolleri ile patolojik nekroz yanıtı grup 1(kötü) ve 2 (iyi) olanlar karşılaştırıldığında anlamlı ilişki görülmedi.(p:0,22)

Operasyon sonrası 107 olgunun 11 (% 10,3)'inde postop erken dönemde ilk lay içerisinde komplikasyon görülmüştür. 4 (%36,4) olguda enfeksiyon, 3 (%27,3) olguda da yara yeri sorunu, 3 (%27,3) olguda da tromboembolik sorun görülmüştür. Operasyondan 1 ay sonra görülen komplikasyonlar geç komplikasyon olarak adlandırılır. 107 olgudan 57 (%53,2) olguda geç komplikasyon saptanmış olup; 21 (%36,8) olguda birden fazla komplikasyon belirlendi. En sık enfeksiyon görülmüştür. (Tablo-31) Enfeksiyon etkenlerine bakıldığında en sık Staphylococcus aureus (11;%39,3) üremesi saptanmıştır. Koagülaz negatif Staphylococcus üremesi 6 (%21,4) olguda, Pseudomonas aeruginosa 1 (%0,9) olguda, Acinetobacter 3 (%2,8) olguda, Escherichia coli 2 (%1,9) olguda, Enterobacter faecalis 2 (%1,9) olguda, birden fazla üreme 3 (%2,8) olguda görülmüştür. Staphylococcus aureus üreyen 11 olgunun 2 tanesinde (%15,4) metisilin direnci saptanmıştır. (Şekil-8)

Tablo-31 : 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında tedavi edilen osteosarkom olgularının geç komplikasyon görünümü

Geç komplikasyon	n	%
Enfeksiyon	28	29,1
Cilt sorunları	12	12,5
Aseptik gevşeme	10	10,4
İmplant sorunları	13	13,5
Nüks	15	15,6
Fantom ağrısı	1	1,0
Yeni farklı tümör oluşumu	1	1,0
Amputasyon nöroması	3	3,1
Osteonekroz	2	2,0
Düşük ayak	1	1,0
Otogreft sorunu	2	2,0
Akıntı	5	5,2
Tromboemboli	3	3,1
Toplam	96	100,0

Şekil-8: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında tedavi edilen osteosarkom olgularının postop dönemde enfeksiyon etkenleri



Operasyon uygulanan 107 hastadan 14 tanesinde (%13) lokal rekürrens saptandı. Düşük dereceli 10 olgudan 3'ünde (%30) lokal nüks görüldü; yüksek dereceli opere olan olgulardan 11 tanesinde (%12,2) lokal nüks görüldü. Ekstremitte koruyucu cerrahi ve amputasyon yöntemleri arasında yüksek dereceli olgularda lokal rekürrens ve post op metastaz açısından fark saptanmadı. (p: 0,59; p: 0,054) (Tablo-32) 14 olgudan 8 (%57,1) ine cerrahi tedavi uygulanırken 6'sına tedavi uygulanmadı.

Tablo-32: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi edilen yüksek dereceli osteosarkom olgularında ameliyat teknikleri ile lokal nüks gelişiminin karşılaştırılması

	Lokal nüks var	Lokal nüks yok	Toplam	P
Ekstremitte koruyucu cerrahi (n;%)	9(%9,3)	68(%70,1)	77(%79,4)	0,59
Amputasyon (n;%)	2(%2,1)	18(%18,6)	20(%20,6)	
Toplam	11(%11,3)	86(%88,7)	97(%100)	

Olgulardan düşük dereceli 10 olgunun izleminde 1 (%10) tanesinde post operatif dönemde akciğer metastazı geliştiği bu olguya izleminde metastazektomi ve RT uygulandığı ve ex olduğu görüldü.

Yüksek dereceli olgulardan 25 'nin (%25,7) post op dönemde akciğer metastazı geliştirdiği, 9 tanesine cerrahi tedavi 2 tanesine RT ,1 tanesine de cerrahi ve RT uygulandığı görüldü. Sadece cerrahi uygulanan 9 hastanın sadece 6' sının hayatta olduğu, post op dönemde akciğer metastazı geliştiren 25 olgunun 9' un hayatta olduğu görüldü.

Post op dönemde metastazı olmayan 36 olgudan 4'ün (%11,1) ex olduğu görüldü. Tanı anında metastazı olan 28 olgunun post operatif dönemde de progresif metastazı vardı. 28 olgudan 18 olgunun (%64,2) ex olduğu , ex olan 18 olgudan 13 ünün sadece akciğer metastazı olduğu ve sadece 1 tanesine cerrahi tedavi yapıldığı saptandı. Ex olan 28 olgudan 2 tanesinin hem akciğer hem de kemik metastazı olduğu ve metastazlarına yönelik tedavi uygulanmadığı görüldü. Yaygın metastazı olan 4 olgudan 2 tanesine metastazlarına yönelik tedavi uygulanmadan ex olduğu, 2 tanesine metastaz cerrahisi (akciğere yönelik) ve RT uygulanmasına rağmen ex olduğu saptandı.

107 olgudan 77 (%71,9) tanesine operasyon sırasında implant uygulandığı ;77 implant uygulanan olgudan 13 (%16,8) tanesinde implant sorunu yaşandığı görüldü. (Tablo -35)

Tablo-33: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında tedavi edilen osteosarkom olgulardan implant sorunları

İmplanta bağlı sorunlar	n	%
Dislokasyon	7	53,8
İmplantta kırılma	4	30,8
Ara parça ve polietilende eskime	1	7,7
İmplanta reaksiyon	1	7,7
Toplam	13	100,0

Protezi olan 73 olgunun 29 (%39,7) tanesine revizyon ihtiyacı olmuştur. Revizyon nedeni olarak en sık enfeksiyon etkeni olarak da Staphylococcus aureus üremesi karşımıza çıkmıştır. Aseptik gevşeme nedeni ile revizyon uygulanan 10 hastanın 4 tanesinde revizyon sonrası enfeksiyon geliştiği görülmüştür. Fraktür nedeni ile revizyon uygulanan hastanın izleminde enfeksiyon gelişmiş olup, Staphylococcus aureus üremesi saptanmıştır. İlk revizyon nedeni enfeksiyon dışı olan olgularda sonraki izlemlerinde enfeksiyon ajanı üreyenler de tekrar operasyon öyküsü olduğu saptanmıştır. (Tablo-34) Ortalama revizyon süresi $32,8 \pm 38,3$ ay (ortanca 17 ay; minimum 1 ay; maksimum :150 ay)

Tablo-34: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında tedavi edilen osteosarkom olgularından protez uygulananlarda en sık rastlanan revizyon sebepleri

Revizyon sebepleri	n	%
Aseptik gevşeme	10	34,4
Enfeksiyon	12	41,3
Fraktür	1	3,4
İmplantta sorun	5	17,2
Kozmetik sorun	1	3,4
Toplam	29	100,0

29 revizyon nedeni ile opere olan olguların 18 (%62) 'ine spacer uygulanmıştır. Ekstremité koruyucu cerrahi geçiren olgular amputasyon uygulanan olgular göre daha fazla tekrar operasyon gerekliliği göstermiştir. (p:0,001) (Tablo-35) Amputasyon uygulanan 21 hastanın 16' sına (%76,1) tümör bölgesine tekrar operasyon gerekmediği, 5 olguya (%23,8) 2. operasyon gerektiği bulundu. Ekstremité koruyucu cerrahi yapılan 86 olgunun 39 'ına (%45,3) tekrar operasyon gerekmediği, 17' sine (%19,8) tekrar 1 operasyon, 12' sine (%14,0) tekrar 2

operasyon gerektiği, 4 olguya (%4,7) tekrar 3 operasyon, 7 olguya (%8,1) tekrar 4 operasyon, 2 olguya (%2,3) tekrar 5 operasyon, 3 olguya (%3,5) tekrar 6 operasyon öyküsü bulunmaktadır. Ekstremitte koruyucu cerrahi olan 1 olgumuz (%1,2) toplam tümör bölgesine 12 kez, 1 olgumuzunda (%1,2) tümör bölgesine 14 kez operasyon geçirdiği bulundu.

Tablo-35: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi edilen osteosarkom olgularının tümör bölgesine operasyon sayısının cerrahi yöntem farklılığıyla karşılaştırılması

	Tümör bölgesine uygulanan operasyon sayısı (ort ± std)	p
Ekstremitte koruyucu cerrahi	2,5±2,3	0,001
Amputasyon	1,2±0,4	

Operasyon uygulanmayan 7 olgudan 2 (%28,6) tanesine izlemde tedavi uygulanmadığı; 3 (%42,9) tanesine kemoterapiye devam edildiği; 1 (%14,3) olguya radyoterapi, 1 (%14,3) olguya da radyoterapi ve kemoterapi uygulandığı görüldü.

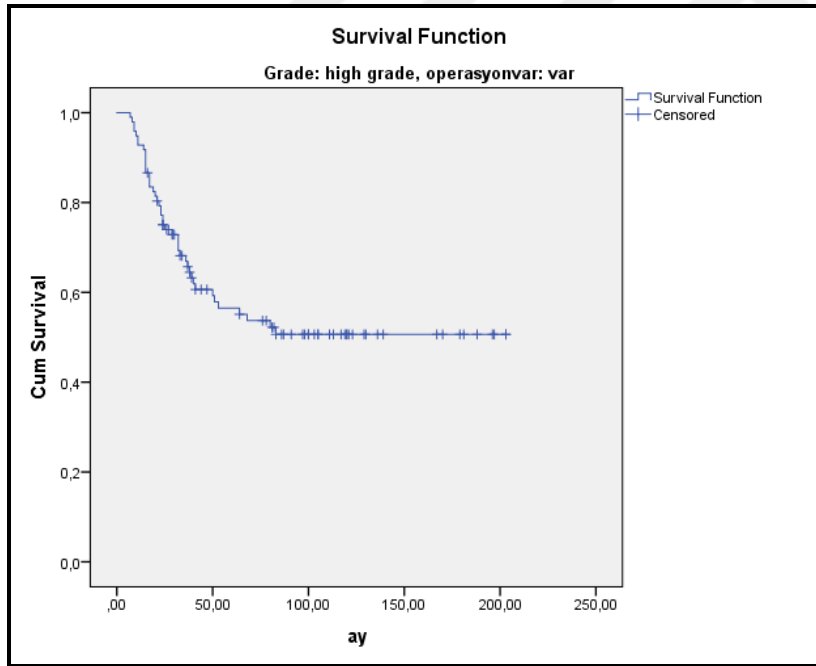
Düşük dereceli 10 olgudan 7 (%70) sine operasyon sonrası tedavi uygulanmadığı; 2 (%20) tanesine kemoterapi uygulandığı, 1 (%10) tanesine de radyoterapi ve kemoterapi uygulandığı görüldü.

Yüksek dereceli olgulardan opere olan 97 tanesinden 88 (%90,7) tanesine operasyon sonrası kemoterapi uygulandığı, 8 (%8,4) olguya tedavi uygulanmadığı saptandı. Operasyon sonrası çocuk hastalarda en sık seçilen adjuvan tedavi mayo pilot 2 protokolü (13;%32,5) erişkin hastalarda t10 protokolüydü (23;%46,8).

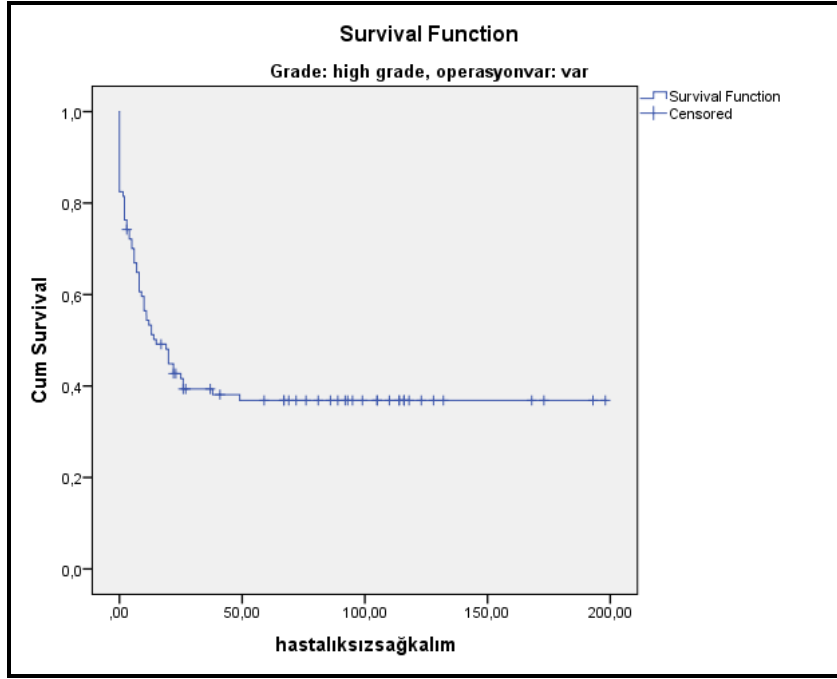
Düşük dereceli olguların EÜTF takip süresi $111,2 \pm 41,1$ ay (ortanca 111,2) ; yüksek dereceli olguların takip süresi $51,6 \pm 48,7$ ay (ortanca 32,5 ay) olarak saptandı.

Opere olan ve derece 2 olguların genel sağkalımı değerlendirildiğinde ortalama $118,2 \pm 9,44$ ay saptandı. 2 yıllık genel sağkalım %77,2 ; 5 yıllık genel sağkalım %56,5; 10 yıllık genel sağkalım %50,6 olarak bulundu. (Grafik-2) Hastalıksız sağkalım opere olan ve derece 2 olgularda ortalama $78,6 \pm 9,4$ ay saptandı. 2 yıllık hastalıksız sağkalım %76,3; 5 yıllık hastalıksız sağkalım %41,6; 10 yıllık hastalıksız sağkalım %36,9 olarak bulundu. (Grafik-3) (Tablo-36)

Grafik-2: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi edilen ve yüksek dereceli osteosarkom olgularının genel sağkalım eğrisi



Grafik-3: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi edilen ve yüksek dereceli osteosarkom olgularının hastalıksız sağkalım eğrisi



Tablo-36: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında cerrahi tedavi edilen ve yüksek dereceli osteosarkom olgularının hastalıksız ve genel sağkalım bilgileri

	Ex(n; %)	Yaşayan(n; %)	Yaşam süresi (ort±std)(ay)	Sağkalım oranları		
				2 yıllık	5 yıllık	10 yıllık
Genel sağkalım	43(%44,3)	54(%55,7)	118,2±9,44	%77,2	%56,5	%50,6
Hastalıksız sağkalım	43(%44,3)	54(%55,7)	78,6±9,4	%76,3	%41,6	%36,9

Kaplan Meier Yöntemi

Tanı anında metastazı olmayan , derece 2 ve opere olan olguların genel sağkalımına bakıldığında $131,9 \pm 11,3$ ay olarak hesaplandı. 2 yıllık sağkalım %79,5 ; 5 yıllık sağkalım %63,2; 10 yıllık sağkalım da %59,2 olarak bulundu.

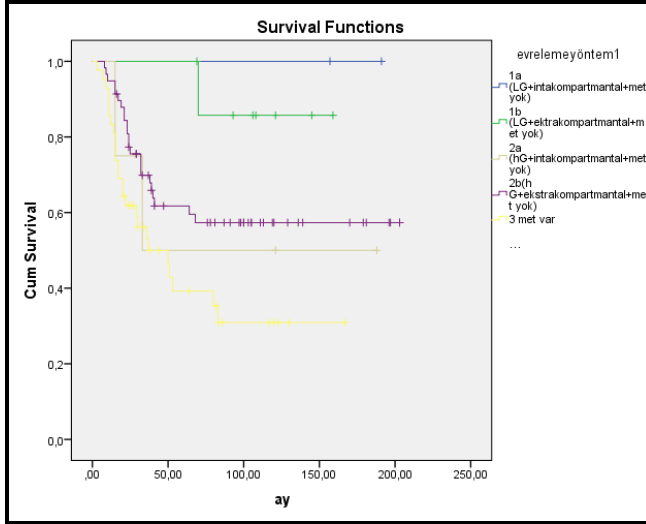
Osteosarkom olgularında iki yapılan evreleme sistemine göre (Enneking ve AJCC) olguların hastalıksız ve genel sağkalım oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu ($p:0,004;0,001$) . (Tablo-37)(Grafik-4 Grafik-5)

Tablo-37: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının Enneking ve AJCC evreleme sistemlerine göre genel ve hastalıksız sağkalım karşılaştırılması

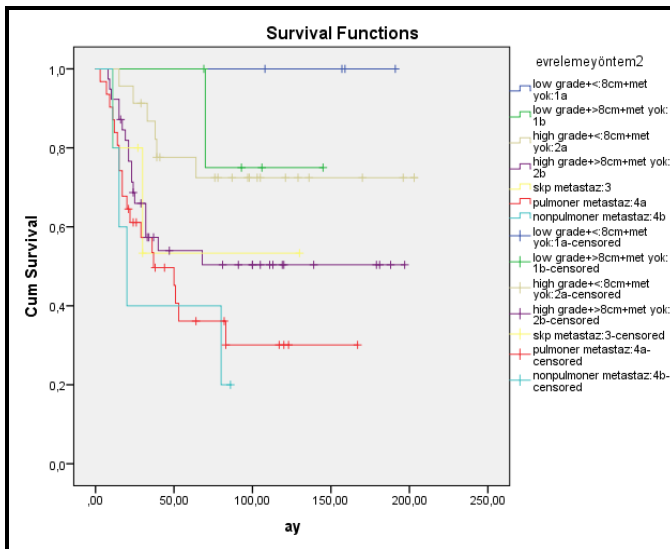
		Ex	Sağ	Tahmin	Sağkalım oranları			P
		n(%)	n(%)	Edilen Yaşam Süresi	2 Yıllık	5 Yıllık	10 Yıllık	Değeri
Evreleme enneking				Median±Sh.				
Hastalıksız Sağkalım	1a	0(0,0)	2(100,0)	87,0±94,7	50,0	50,0	50,0	0,004
	1b	1(12,5)	7(87,5)	77,7±60,9	62,5	62,5	62,5	
	2a	2(50,0)	2(50,0)	40,7±50,7	50,0	50,0	50,0	
	2b	23(39,7)	35(60,3)	49,3±54,1	51,7	42,2	42,2	
	3	25(59,6)	17(40,4)	21,3±37,8	22,2	22,2	22,2	
Genel Sağkalım	1a	0(0,0)	2(100,0)	174,0±24,0	100,0	100,0	100,0	0,001
	1b	1(12,5)	7(87,5)	108,0 ±32,3	100,0	100,0	85,7	
	2a	2(50,0)	2(50,0)	89,2±80,4	75,0	50,0	50,0	
	2b	23(39,7)	35(60,3)	73,3±57,6	67,9	57,3	57,3	
	3	25(59,6)	17(40,4)	44,8 ±39,9	56,2	30,9	30,9	
Evreleme ajcc staging				Median±Sh.				
Hastalıksız Sağkalım	1a	0(0,0)	4(100,0)	108,5±62,9	75,0	75,0	75,0	0,007
	1b	1(20,0)	4(80,0)	71,8 ±58,5	60,0	60,0	60,0	
	2a	6(26,1)	17(73,9)	62,4±57,3	65,2	56,5	56,5	
	2b	18(46,1)	21(53,9)	40,2±50,5	43,6	34,1	34,1	
	3	2(40,0)	3(60,0)	30,4±54,9	20,0	20,0	20,0	
	4a	19(61,3)	12(38,7)	19,9±37,3	28,0	24,0	24,0	
	4b	4(80,0)	1(20,0)	24,8 ±31,5	20,0	20,0	20,0	
Genel Sağkalım	1a	0(0,0)	4(100,0)	153,7±34,2	100,0	100,0	100,0	0,012
	1b	1(20,0)	4(80,0)	96,6±31,2	100,0	100,0	75,0	
	2a	6(26,1)	17(73,9)	92,3±58,9	91,3	77,6	72,4	
	2b	18(46,1)	21(53,9)	63,5±56,5	68,7	54,0	50,4	
	3	2(40,0)	3(60,0)	45,6±47,8	80,0	53,3	53,3	
	4a	19(61,3)	12(38,7)	45,4±41,0	61,1	36,1	30,1	
	4b	4(80,0)	1(20,0)	42,4±37,2	40,0	40,0	20,0	

Kaplan Meier Yöntemi

Grafik-4: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının Enneking evreleme sistemine göre genel sağkalım eğrisi



Grafik-5: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen osteosarkom olgularının AJCC evreleme sistemine göre genel sağkalım eğrisi



Olguların başvuru yakınmalarının süresi 3 ay ve altı, ve 3 ayın üstü olmak üzere iki gruba ayırdığımızda yüksek dereceli ve opere olan olgularda genel ve hastalıksız sağkalım arasında fark saptanmadı. (p:0,47; 0,78) (3 olgunun şikayet süresine ulaşamadı). Yüksek dereceli ve opere olan olgularda, tanı anında metastaz saptanma durumuna göre genel ve hastalıksız sağkalım oranları anlamlı fark vardı.(p:0,036;0,003) Metastaz saptanan grubun genel ve hastalıksız sağkalım oranları daha düşük bulundu.

Olgular neoadjuvan KT aldıktan sonra operasyona gitmeden önce MRG çekilenlerde neoadjuvant yanıtları iyi ve kötü/yetersiz olarak gruplandırıldı. Patolojik nekrozun %90 üzerinde olması ile MRG yanıtları arasında ilişki saptanmadı.(p:0,11) MRG yanıtlarına göre oluşturulan gruplarda genel ve hastalıksız sağkalım arasında fark saptanmadı. (p:0,10; 0,19). (15 olgunun MRG yanıtlarına ulaşamadı)

Yüksek dereceli olgularda uygulanan operasyon tekniği (ekstremit koruyucu cerrahi-amputasyon) ile genel ve hastalıksız sağkalım arasında fark saptanmadı. (p:0,132;0,074)

Operasyon materyalinde olguların yumuşak doku cerrahi sınırlarına bakıldığında 2 olgunun cerrahi sınır pozitif saptandığı için; pozitif saptananlar, cerrahi sınırı <5mm olanlarla birlikte değerlendirildi. ≥ 5 mm üzeri olanlarla karşılaştırıldığında genel ve hastalıksız sağkalım arasında fark saptanmadı. (p:0,45;0,69) 2 ,5 ve 10 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım hesaplandı. (Tablo-38)

Tablo-38: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli ve opere olan osteosarkom olgularının prognostik faktörlere göre genel ve hastalıksız sağkalım karşılaştırılması

		Ex	Sağ	Tahmin Edilen Yaşam Süresi	Sağkalım oranları			P Değeri
		n(%)	n(%)		2 Yıllık	5 Yıllık	10 Yıllık	
Limb salvage amputasyon		Ortalama±Sh.						
Hastalıksız	Limb salvage	31(40,3)	46(59,7)	82,6±10,6	46,0	38,4	38,4	0132
Sağkalım	Amputasyon	12(60,0)	8(40,0)	40,7±10,8	30,0	30,0	30,0	
Genel Sağkalım	Limb salvage	33(41,8)	46(58,2)	125,6±10,5	79,2	60,4	54,7	0,074
	Amputasyon	10(55,6)	8(44,4)	64,4±11,9	58,9	41,7	35,7	
Tanı anında metastaz		Ortalama±Sh.						
Hastalıksız	Metastaz var	19(57,6)	14(42,4)	32,5±8,9	25,5	25,5	25,5	0,003
Sağkalım	Metastaz yok	24(37,5)	40(62,5)	91,8±11,6	51,6	42,8	42,8	
Genel Sağkalım	Metastaz var	19(57,6)	14(42,4)	77,8±12,5	66,5	42,8	32,6	0,036
	Metastaz yok	24(37,5)	40(62,5)	131,9±11,3	82,7	63,2	59,2	
MRG neoadjuvant yanıt		Ortalama±Sh.						
Hastalıksız	Kötü-yetersiz	28(38,9)	44(61,1)	79,2±10,8	42,9	42,9	37	0,19
Sağkalım	İyi	7(70,0)	3(30,0)	26,8±12,8	25	25	25	
Genel Sağkalım	Kötü-yetersiz	28(38,9)	44(61,1)	122,7±10,46	74,6	64,4	56,1	0,10
	İyi	7(70,0)	3(30,0)	70,3±12,57	70,0	30,0	30,0	
Cerrahi sınır		Ortalama±Sh.						
Hastalıksız	≥5mm	34(43,0)	45(57,0)	79,8±10,4	42,4	33,9	33,9	0,69
Sağkalım	<5mm ve +	9(50,0)	9(50,0)	43,8±12,8	42,9	37,4	37,4	
Genel Sağkalım	≥5mm	34(43,0)	45(57,0)	120,6±10,4	80,8	57,1	51,7	0,45
	<5mm ve +	9(50,0)	9(50,0)	100,9 ±20,2	61,1	53,5	45,8	
Şikayet süresi		Ortalama±Sh.						
Hastalıksız	≤3 ay	18(40,0)	27(60,0)	76,4±13,8	43,2	35,4	35,4	0,78
Sağkalım	>3 ay	23(47,9)	26(53,1)	72,5±11,3	42,9	40,5	40,5	
Genel Sağkalım	≤3 ay	18(40,0)	27(60,0)	126,8±13,6	79,6	61,7	55,7	0,47
	>3 ay	23(47,9)	26(53,1)	113,7±13,2	61,9	48,1	48,1	

Kaplan Meier Yöntemi

Yüksek dereceli ve opere olan olgularda izleminde lokal nüks saptanan ve saptanmayan olguların genel ve hastalıksız sağkalım arasında fark saptandı. (p:0,022;0,001) Lokal nüks olmayan olguların genel ve hastalıksız sağkalım anlamlı olarak daha uzun görüldü. Yüksek dereceli ve opere olan olgularda izleminde post operatif metastaz saptanan, progresif metastazı olan ve metastaz saptanmayan olguların genel ve hastalıksız sağkalım arasında fark saptandı. (p:0,000;0,000) Post operatif metastazı olmayan olguların genel ve hastalıksız sağkalım anlamlı olarak daha uzun görüldü. (2 olgunun operasyon sonrası

metastaz durumuna ulaşamadı) Yüksek dereceli ve opere olan olguların tümör boyutları 8cm ve altı ile >8cm olarak iki gruba ayrıldığında genel ve hastalıksız sağkalım arasında fark saptanmadı. (p:0,17 ;0,25) (2 olgunun tümör boyutuna ulaşamadı)

Operasyon materyallerinde bakılan patolojik nekroz oranları 90 ve üzeri olanlar iyi yanıtı ve <90 olanlar kötü yanıtı olarak iki gruba ayrıldığında yüksek dereceli ve opere olan olgularda izleminde genel ve hastalıksız sağkalım arasında fark saptandı. (p:0,036; 0,03) (4 olgunun patolojik nekrozuna ulaşamadık) İyi yanıtı olguların genel ve hastalıksız sağkalımın daha uzun olduğu görüldü. 2 ,5 ve 10 yıllık hastalıksız ve genel sağkalım hesaplandı. (Tablo-39)

Tablo-39: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip ve tedavi edilen yüksek dereceli ve opere olan osteosarkom olgularının prognostik faktörlere göre genel ve hastalıksız sağkalım karşılaştırılması

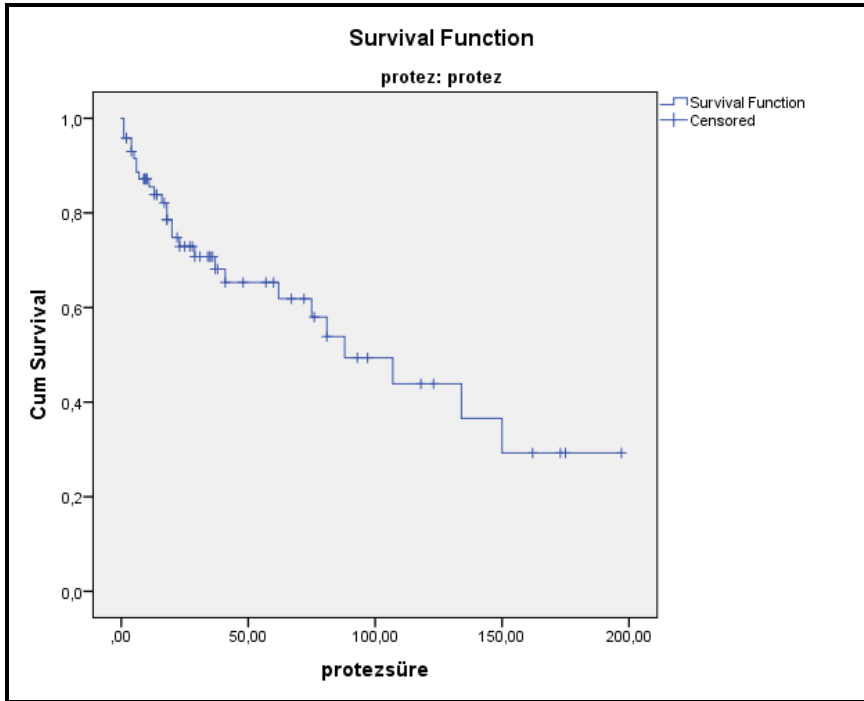
		Ex	Sağ	Tahimn	Sağkalım oranları			P
		n(%)	n(%)	Edilen Yaşam Süresi	2 Yıllık	5 Yıllık	10 Yıllık	Değeri
Lokal rekürens				Ortalama±Sh.				
Hastalıksız	Lokal rekürens var	8(72,7)	3(27,3)	9,0±4,2	9,1	0,0	0,0	0,001
Sağkalım	Lokal rekürens yok	35(40,7)	51(59,3)	87,9±10,2	47,1	41,9	41,9	
Genel Sağkalım	Lokal rekürens var	8(72,7)	3(27,3)	57,7±17,8	51,1	38,4	12,8	0,022
	Lokal rekürens yok	35(40,7)	51(59,3)	125,5±9,9	80,2	58,7	55,5	
Postop metastaz				Ortalama±Sh				
Hastalıksız	Yok	4(11,1)	32(88,9)	171,5±10,9	88,9	85,5	85,5	0,000
	Var	25(69,4)	11(30,6)	11,9±1,6	11,1	0,0	0,0	
	Progresif	13(56,5)	10(43,5)	28,1±10,9	21,7	21,7	21,7	
Genel Sağkalım	Yok	4(11,1)	32(88,9)	181,5±10,1	91,7	88,3	88,3	0,000
	Var	25(69,4)	11(30,6)	72,8 ±13,2	41,9	23,1	23,1	
	Progresif	13(56,5)	10(43,5)	62,7±11,3	64,5	39,9	29,9	
Tümör boyutu				Ortalama±Sh				
Hastalıksız	Tümör boyutu≤8cm	12(35,3)	22(64,7)	112,4±11,72	52,6	46,4	46,4	0,25
	Tümör boyutu>8cm	29(47,5)	32(52,5)	62,8±14,03	38,6	32,8	32,8	
Genel Sağkalım	Tümör boyutu≤8cm	12(35,3)	22(64,7)	136,7±15,1	82,2	68,6	60,1	0,17
	Tümör boyutu>8cm	29(47,5)	32(52,5)	108,5±11,6	71,9	51,9	47,2	
Patolojik nekroz				Ortalama±Sh				
Hastalıksız	Patolojik nekroz ≥90	6(27,3)	16 (72,7)	97,4±17,3	57,4	52,2	52,2	0,03
	Patolojik nekroz <90	35(49,3)	36(50,7)	67,7±10,6	36,6	31,8	31,8	
Genel sağkalım	Patolojik nekroz ≥90	6(27,3)	16 (72,7)	148,3±16,4	90,9	70,9	70,9	0,036
	Patolojik nekroz <90	35(49,3)	36(50,7)	106,9±11,1	70	52,7	43,8	

Kaplam Meier Yöntemi

Olgulardan 73 tanesine protez uygulanmış olup bunlardan revizyon uygulandığı görüldü. Protezlerin yaşam süresine bakıldığında 5 yıllık sağkalımı %65,3 olarak hesaplandı.

(Grafik-6)

Grafik-6: 2000-2015 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalında takip, tedavi edilen ve protez uygulanan osteosarkom olgularında protez sağkalım eğrisi



5.TARTIŞMA

Çalışmamızda 114 osteosarkom olgusu değerlendirilmiştir. Hastaların demografik verileri diğer tedavi verileri ile birlikte ulaşılarak değerlendirilmiş ve sınıflandırılmıştır.

Olguların cinsiyet açısından dağılımına bakıldığında erkek hastalar bir miktar daha yüksek saptanmış ve erkek:kadın oranı 1.23 olarak hesaplanmıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) verilerine göre de OS' da erkek hastalar çoğunlukta olmakla birlikte erkek:kadın oranı 3:2 (1.5) olarak sunulmuştur (8). Dabak ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı kemik tümörlerinin dağılımı ile ilgili çalışmada OS primer malign kemik tümörleri içinde en sık rastlanılan olmuştur. Os dağılımında cinsiyete göre 33 erkek, 25 kadın vaka saptamışlar, birbirlerine oranı da 1.32 (140) , Yüçetürk ve arkadaşlarının 2011 yılında iskelet-kas sistemi tümörleri konseyine gelen yaklaşık 5658 hasta üzerindeki değerlendirmedeki sonuçlarına göre OS vakalarının toplam sayısında erkek:kadın oranı 1.08 olarak hesaplanabilmektedir. (143)

Osteosarkom sıklığı popülasyonda 20 yaş altında ve 60 yaş üstünde pik yapmaktadır. Çalışmamızda 114 hastanın yaş ortalaması 26,6 (ortanca:20) olarak saptanmıştır. 1702 olguluk 1980 - 1998 Alman- Avusturya- İsviçre Kanseri Ortak Çalışma Grubunun (COSS) derlediği, Bielack ve arkadaşlarının sunduğu seride ortalama yaş 16.7 olarak sunulmuştur (71). Fakat bu yapılan çalışmada düşük dereceli olan (yaş ortalaması daha yüksek grup) ve kemoterapi alamamış yaşlı grup çalışmada yer almamıştır (40 yaş ve altına yoğunlaşmış olarak hasta seçilmiştir). Ülkemizden Dabak ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı çalışmada 687 kemik tümörü vakası incelenmiş 58 olarak bulunan OS olgularında en sık 10-20 yaş aralığında görülmüştür (140). Sampo ve arkadaşlarının 2011 de yaptığı çalışmada 114 yalnızca lokal hastalığı olan hastada ortalama yaşı 25.5 bulmuşlardır (144). 2007 yılında Özger ve arkadaşlarının 180 olguda yaptığı çalışmada ise ortalama yaş 21 olarak bulunmuştur (139).

Çalışmamızda hastalar 2 farklı klinikten (Erişkin Onkoloji, Çocuk Onkoloji birimleri) yaşa göre takip olmuşlardır. Her ne kadar yüksek dereceli hastaların dağılımı % 66' sının 25 yaş altında, %24 ' ün 40 yaş üstünde olmasıyla WHO verileri (%60-%30) ile paralellik gösterse de çalışmamızdaki literatüre göre yüksek yaş ortalamasının 15 yaş hasta sayımızın daha az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü (8) .

Hastaların %50,9 ile ilk başvuruda ikametlerinin İzmir ili olması ve çoğunluğunun Ege Bölgesi'nden gelmesi beklenen bir sonuçtu. Hastaların % 5 ' e yakın kısmı ise Akdeniz ve Güneydoğu Anadolu illerinden gelmekteydi % 6 kadarı Marmara Bölgesi'nden gelmekteydi. Ayrıca her ne kadar başvuran hastaların ilk başvuruda ikamet adresleri temel alınsa da, hastaların yakınlarının yanında kalmaları ya da ulaşım sorunun ortadan kaldırmak için İzmir il sınırlarına taşınabilecekleri göz önüne alınmalıdır. Bu da verilerin değişebileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak bu konu daha ileri çalışmalarla da değerlendirilmelidir.

Olguların kitle yerleşim lokalizasyonlarına bakıldığında %94,7'sinin ekstremitelerinde yerleşimli, %5,2'sinin aksiyel yerleşimli olduğu izlendi. Çalışmamızda vertebra (Nöroşirurjenler tarafından opere), baş-boyun, kosta OS olguları primer kliniğimizde opere olmadığı için değerlendirilmeye alınmadı. Sampo ve arkadaşlarının 116 hastada yaptığı çalışmada bu oran %25 saptanırken (144), daha geniş sayıya sahip 1702 vakalılık Bielack ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %6.3 oranında Aksiyel iskelette tümör saptamıştır (Aksiyel iskelet: pelvis, kostalar, skapula, klavikula, vertebra, baş-boyun olarak alınmıştır.) (71). Yine ülkemizde Özger ve arkadaşlarının 2007'deki çalışmasına göre 180 hastanın 15'inde bu hesaplama baz alınırsa aksiyel OS görülmüş olup oranı %8.3 olarak izlenmektedir (2 adet vertebra OS saptanmış) (139).

Çalışmamızda OS sırasıyla en sık olarak distal femur (%52,6), proksimal tibia (%14) ve proksimal humerus (%10,5) olarak saptandı. Görülme bölgesine göre en sık yerler WHO verileri ile ve literatür ile uyumluydu (8). Bielack ve arkadaşları distal femur %43, proksimal tibia %23, proksimal humerus %10 olarak; Özger ve arkadaşları distal femur %47.2, tibia proksimali %25, proksimal humerus %7.2 olarak saptamışlardır (71,139).

OS olgularında alt tiplerin belirtilmesi özellikle derece 1 OS bulunması açısından önemlidir. Düşük derece ve intermediate(orta) dereceli osteosarkomlar birlikte derece 1 olarak sayılmaktadır. Yüksek dereceli kitleler ise sınıflamada derece 2 olarak görülmektedir. Derece 1 olan OS'lar parosteal, periosteal, düşük dereceli intramedüller OS'dur. Periosteal OS ile ilgili KT verilmesi konusunda görüş birliği yoktur, metastaz potansiyeli nüks olanlar hariç düşüktür. Çalışmada toplam 5 hasta parosteal (%4.4), 2 hasta düşük dereceli intramedüller OS (%1.8) olmak üzere 7 hasta (%6,1) düşük dereceli OS idi. 3 hasta (%2.6) periosteal OS olarak saptandı (toplam derece 1 oranı: %8.8). WHO verilerine göre tüm OS'ların %4'ü parosteal, <%2 periosteal, %1-2 düşük dereceli intramedüller OS olarak saptanmaktadır (8). Bielack ve

arkadaşları 1905 hastanın %4.2'sini düşük Dereceli olarak , Özger ve arkadaşları 2007 yılındaki çalışmada %8.3 derece 1, Arslan ve arkadaşlarının %10.4 derece 1 olgu saptamışlardır (71,139,142).

Literatür ile uyumlu olarak, en sık klasik konvansiyonel osteosarkom kaydedilmiştir. 114 hastanın 95 tanesi konvansiyonel OS olmuş, tüm hastalara oranı %83,3 olmuştur.

Ayak bölgesinde OS nadiren izlenmektedir. Tüm vakalarımızda 2 tanesi kalkaneus bölgesinde görülmüş, bir tanesi derece 1 diğeri derece 2 olarak saptanmıştır. 1 tanesi geniş rezeksiyon-irradiye otograft ile tedavi edilirken, diğeri önce geniş rezeksiyon denenmiş sonrasında dizaltı amputasyon uygulanmıştır. Choong ve arkadaşlarının mayo klinikteki çalışmasında 14 ayak OS olgunun 11 tanesi kalkaneusta saptanmış, bu bu hastaların da hepsi amputasyon ile tedavi edilmiştir (141).

Patolojik kırık cerrahi öncesi ortaya çıkması cerrahi morbiditeyi arttıran ve ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanmasını zorlaştıran sebep olarak karşımıza çıkmaktadır (117,118). Bunun en büyük sebebi olarak da kırık ile oluşan hematoma, malign hücreleri, daha fazla alana mikrosirkülasyon ile yayması görülmektedir. Literatürde tanı anında şikayeti patolojik fraktür olmasının oranı %8 olarak verilmiştir (117,118). Çalışmamızda tanı öncesi patolojik kırık geçiren %7 hasta bulunmuştur. Toplam patolojik kırık sayısı 25 , tüm hastalara oranı %21,9 ' dur. Salunke ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1713 hastanın 313'ünde patolojik kırık saptanmış, oran % 17.5 bulunmuştur (119). Literatürde net bilgi verilmemekle birlikte açık biyopsi ile kemik korteks bütünlüğünün bozulduğu ve zayıfladığı göz önüne alınırsa patolojik kırık ile açık biyopsi arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Biyopsi sonrası patolojik kırık geçiren 17 olgu incelendiğinde 5 tanesine (%29,4) açık biyopsi yapıldığı görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,81).

Patolojik kırık ile rekürrens ve sağkalım ilişkisine bakan, Salunke ve arkadaşları ile Sun ve arkadaşlarının yaptığı 2 meta analizde de patolojik kırığı olan hastaların 5 yıllık sağkalımlarının düşük saptanmasının tümörün agresifliği ve lokal rekürrens oranlarının fazla olması ile ilgili olduğu düşünülmüştür (119,120). Fakat cerrahi sınırlara dikkat edildiği takdirde ekstremitte kurtarıcı cerrahisinde bu hastalarda tedavi seçeneği olabileceği düşünülmektedir. Amputasyon ile aynı rekürrens sonuçlarına ulaşılmıştır (119,120). Bizim çalışmamızda genel olarak patolojik kırığı olan ve cerrahi olmuş 23 hastanın rekürrens oranında anlamlı bir artış belirlenmemiştir.(p:0,06). Patolojik kırığı olan ve amputasyon

uygulanan hastalar ile ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanan hastalar arasında rekürrens açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p:0,77). Patolojik kırık gelişen hastaların genel sağkalımlarına bakıldığında geçirmeyenlere göre anlamlı fark saptanmadı (p:0,62).

Patolojik kırık olan hastaların, 17 tanesinin biyopsi sonrasında gelişmesi dikkat edilmesi gereken bir durumdur. OS yüksek dereceli ve kemik destrüksiyonuna yol açan bir tümördür. MRG ve X-ray görüntülerinde patolojik kırık riski taşıyan olgulara yükten kurtarma verilmesi ve önüne geçilmesi sonrasında artacak cerrahi morbidite açısından önemlidir.

Hastaları çalışmamızda başvuru anında şikayetlerine göre sınıfladığımızda, ağrı ve şişliğin birlikte görüldüğü vakalar çoğunlukta idi (%57.5). Ağrı ile başvuran hastaların toplam sayısı ise %84'e ulaştığı görülmektedir. Şişlik (%65.5) ağrı yakınmasının ardından gelen 2. en sık yakınma olarak yer almaktadır. Yüksek dereceli OS şikayet süreleri ile düşük dereceli hastaların şikayet süreleri tümörlerin gelişim hızları nedeniyle farklılık arz etmektedir. Yüksek dereceli olan hastalardan 89 hastanın (%85,5) ilk başvuruda ağrı şikayeti varken ortalama ağrı süresi $5 \pm 4,2$ ay (ortanca 4 ay) iken; gene yüksek dereceli 65 hastanın ilk başvuruda şişlik yakınması varken, ortalama şişlik süresi $4,9 \pm 7,3$ ay (ortanca 3 ay) saptandı.. G1 olan hastalarda ise 6 olgunun başvuruda ağrı şikayeti vardı ve bu olguların ortalama ağrı süresi $15,8 \pm 17,1$ ay (ortanca 11,5 ay) iken, 9 olgu şişlik yakınması ile başvurdu ve bu olguların ortalama şişlik süresi $15,8 \pm 15,1$ ay (ortanca 12,5ay) olarak hesaplandı..

Çalışmamızdaki toplam şikayet süresi (semptom süresi) hastaların semptomlarının başlamasından tanı koyduran biyopsi alınana kadar geçen süreyi temsil etmektedir. Yani hastadan dolayı olan geçikme ve doktorun maligniteyi görüntülemeler ile tespit etmesini içeren süreyi birlikte barındırmaktadır. G2 olan hastalarda ortalama şikayet süresi $5,9 \pm 6,7$ ay (ortanca: 4 ay) olarak bulunmuştur. G1 olan hastalarda ortalama şikayet süresi $11,2 \pm 8$ ay (ortanca: 8ay) bulunmuştur. Şikayet süresinin tedavi başlamasını geçiktiren bir sebep olduğu düşünülerek 3 ay ve altında şikayet süresi olan olgular (yüksek dereceli) ile 3 ay üstü olan olgular sağkalım, tümör boyutu ve tanı anı metastaz oranları karşılaştırılmıştır (Referans olarak Goyal ve arkadaşlarının, Yang ve arkadaşlarının verileri referans alınmıştır.(121,122).

Şikayet süresinin 3 ay ve altı ile 3 ayın üzerinde olması sağkalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır (p:0,47). Tümör boyutu açısından yüksek dereceli olgularda bakıldığında 3 ay ve altı şikayet süresi olan grupta ortalama tümör boyutu $11 \pm 4,7$ cm (ortanca 10,2 cm) ; 3

aydan uzun olan grupta ortalama $10,9 \pm 4,4$ cm (ortanca 10 cm) bulunmuş her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Daha büyük tümör boyutu olanlarda tanı anında metastaz oranlarında artış saptanmadı (p:0,22).

Widhe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 102 hastada ortalama genel gecikme (şikayet süresi ya da ilk semptomdan tanı koyulana kadar geçen süre) 15 hafta olarak bulunmuştur (123). Li ve arkadaşları tarafından yapılan 82 hastalık çalışmada semptom intervali ile yaş ve tümör boyutu açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (124).

Yang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %90 hastada ağrı, %76 hastada şişlik, %8 hastada patolojik kırık başvuru şikayeti olarak sunulmuştur ve bizim verilerimiz benzerlik göstermektedir (122).

Evre arttıkça şişlik şikayet süresinde azalma olması agresif tümörlerin daha kısa sürede büyümesine bağlı olarak, daha erken dönemde şişlik şikayetine yol açabilmesi ile açıklanabilir.

Bentzen ve arkadaşları şikayet süresinin etkisini de araştırdıkları 184 OS olgusunda 3 ay altında ve üstündeki hastaları karşılaştırmışlar. 6 ayın sınırını da prognostik faktör olarak belirlemişlerdir. 6 ay altında şikayet süresini kötü prognoz olarak açıklamışlardır (125). Goyal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise <3 ay, 3-6 ay, 6< olarak şikayet süresini ayırmış fakat anlamlı fark bulamamışlardır (121).

İskelet kas sistemi tümörlerinin biyopsi ve tedavilerinin birlikte ve konusunda uzmanlaşmış merkezlerde yapılması önemlidir. Uygun şekilde yapılmayan biyopsiler, ana cerrahi sırasında gereksiz insizyonlara, fazla rezeksiyonlara, cerrahi morbiditede artışa yol açabilmektedir. Hastanın zaman kaybederek hastalığın evresinin, uygulanacak KT protokollerinin değişmesine neden olabilmektedir. Mankin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda biyopsinin gönderen merkezde yapılması ile, gönderilecek onkoloji merkezinde yapılmasını karşılaştırmışlar, komplikasyonlarda önemli artışlar, KT-RT protokollerinde mecburi değişiklikler, hastalık seyrinde ve sonucunda olumsuz yönde değişiklikler saptamışlardır (126,127).

Çalışmamızda ortopedik onkoloji merkezinde uygulanmayan biyopsiler nedeniyle yaşanan tanı gecikmesi süresi (tanı koyulamayan olgularda), tarafımızca yapılan biyopsiler ile tanı koyulma süresi, tanı koyulduktan sonra KT başlayıncaya kadar geçen süreler kaydedildi.

İlk biyopsiden itibaren histopatolojik tanı koyuluncaya kadar geçen süre; dış merkezde alınan biyopsiler ve EÜTF de alınanlar ile karşılaştırıldığında aralarında anlamlı fark saptandı (p:0,000).

Tümör boyutunun cerrahi seçiminde etkili olup olmadığına bakılmıştır. Seçilen cerrahi tipine göre tümör boyutları karşılaştırıldığında amputasyon yapılan olgularla, ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan hastaların tümör boyutları amputasyon olan olgularda daha yüksek saptanmış ve istatistiksel anlamlı fark gösterilmiştir. (p: 0,039).

Enneking evrelemesine göre yapılan sınıflamada en sık evre 2b (58 olgu,%50.9); AJCC sınıflamasına göre de en sık evre 2b olan hastalar (39 olgu,%34,2) saptanmıştır. Osteosarkom hastalarında ağrı ve şişlik bulgularının en sık kemik destrüksiyonu ve yumuşak doku kitlesi oluşturduktan sonra gerçekleşmesi,metastatik hastaların daha az sayıda olması, hastaların sıkça bu evrede yakalanmasına yol açmaktadır.

Özger ve arkadaşlarının yaptığı 180 hastada yaptığı çalışmada da 148 hasta evre 2b olarak bulunmuştur (139).Damron ve ark. NCDB üzerinde yaptıkları geniş çalışmada AJCC sınıflamasına göre evre 2 hastaların oranı %22.8 ile en sık bulunmuştur (129).

Uzak metastaza göre değerlendirmede metastazlı hasta sayımız yüksek dereceli olan olgularda 37 olguydu. Toplam 104 olgunun %32.5' inde tanı anında metastaz bulunmaktaydı.

Friebel ve ark. tarafından 2000 yılından itibaren yapılan OS çalışmalarının meta analizinde tanı anında metastaz oranı %11-%20 olarak sunulmuştur (128). Özger ve arkadaşlarıda çalışmalarında metastaz oranını yalnızca %6.7 olarak saptamışlardır (139).

Yüksek metastaz oranları hastaların merkezimize başvuru öncesinde uzun süren şikayet dönemi geçirmesi, çeşitli nedenlerle tarafımıza başvuru süresinin uzamasına bağlı olabileceği düşünüldü. Hastalarımızın biyopsi alınıncaya kadar olan şikayet süresi ortalaması $5,9 \pm 6,7$ ay idi. Bu süre literatürde sunulan ortalama sureden 3 ay daha uzundur. Yüksek metastaz oranımızın genel sağkalım süremizi azaltan en önemli etken olduğu düşünülmüştür.

Opere olan 107 hastanın patoloji sonuçlarına değerlendirildiğinde özellikle 5 mm altında olan cerrahi sınırların belirtildiğini saptadık. Yüksek dereceli Os sahip opere olan 97 hastanın cerrahi sınırları raporlarında belirtilmişti. Literatüre bakıldığında Bertrand ve ark. 1mm ve altı ile 1 mm üstü cerrahi sınırları karşılaştırmışlar. Sadece cerrahi sınırı pozitif olanlar ile 1 mm üstü olan hastalar arasında fark saptayabilmişlerdir.(lokal rekürrens

oranı:%14) (130). Bispo ve ark.'nın 2 mm ve altı ile 2mm ve üstü cerrahi sınırları karşılaştırdığı çalışmada ise, 2mm ve altı cerrahi sınırın lokal rekürrens açısından anlamlı fark oluşturmadığını saptamışlardır (131). Li ve ark. ise 47 hastada 5mm altını yakın cerrahi sınır, 5mm ve üstünü uzak cerrahi sınır olarak belirledikleri çalışmada anlamlı fark bulamamışlardır. Toplam rekürrens sayıları 47 vakada 8 olgudur (%17) (132).

Çalışmamızda opere olan yüksek dereceli 97 hastadan 11 tanesinde lokal nüks izlendi (%11,3). 5 mm ve üstü cerrahi sınır ile, 5 mm altı cerrahi sınır lokal nüks açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanamadı. Lokal nüks oranlarımız literatüre oranla daha az sayıda bulundu.

Bielack va ark.'nın yaptığı çalışmada neoadjuvan kemoterapi sonrası patolojik nekroz oranı değerlendirildiğinde %55.6 iyi yanıt, %44.4 zayıf yanıt saptanmıştır (71). Patolojik nekrozun %90 ve üstü olması iyi yanıt olarak adlandırılmaktadır (71). Bacci ve ark.'nın yaptığı çalışmada 496 hastada iyi histolojik yanıt(%63), 296 hastada kötü histolojik yanıt bulmuşlardır (133).

Çalışmamızda 93 hastanın ana cerrahi sonucu yapılan patolojik incelemesinde nekroz oranı belirtilmişti. 22 olgunun patolojik nekroz oranı >%90 olarak saptandı (oran: %23,6). Literatüre göre bu oranın düşük olduğu saptandı.

Günümüzde en iyi patolojik nekroz oranını yaratacak KT protokolu net olarak belirtilmemiş olmakla birlikte metotreksat, sisplatin, doksorubicin'den oluşan MAP kombinasyonu altın standarttır (116).

1970 yıllarında % 20' llerde seyreden ekstremitte koruyucu cerrahi oranları, görüntüleme tekniklerindeki gelişmeler ve neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi protokollerinin geliştirilmesi ile amputasyon oranları azalarak artmaya başlamıştır. Hastaların sağkalımlarının artması ve ekstremitelerinden beklentilerinin artmasına neden olmuş ve ekstremitte koruyucu cerrahi taleplerini arttırmıştır. Ekstremitte koruyucu cerrahi oranı 1980'lerde %40, 1990'larda %80, 2000'li yıllarda %80-90 arası seviyeye ulaşmıştır (134).

Özger ve ark. çalışmasında %87.8 oranında, Berthnal ve ark. %74, Bacci ve ark %84.5 oranında ekstremitte koruyucu cerrahi uygulamalarını sunmuşlardır (139,104,71). Bizim çalışmamızda % 80,3 hastaya ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanmıştır.

Ekstremitte koruyucu cerrahi sonrasında uygulanan modüler endorotezler çeşitli nedenlerle daha yüksek enfeksiyon oranlarına sahiptir. Günümüzde bu nedenler iyi tanımlanmıştır. Geniş cerrahi alan, uzun cerrahi süresi, bir çok hastanın operasyon sırasında immünsuprese olması ve sonrasında da KT almaya devam etmeleri başlıca sebeplerdir. Grimer ve ark. en az 25 yıl izledikleri hayatta kalan 230 protez olgusunda yaptıkları çalışmada 5 yılda protez enfeksiyonu gelişme oranını %10 olarak hesaplamış, 5 yıllık protez sağkalımını da %90 yakın oranda belirtmişlerdir (135).

Özger ve ark. yaptıkları çalışmada 5 yıllık protez sağkalımını %84.1 olarak bulmuştur. Çalışmamızda 5 yıllık protez sağkalımı %65.3 olarak bulundu. Bu oran revizyon oranımızın yüksek olmasına bağlandı.

Allison ve ark. tarafından yapılan meta-analizde incelenen çalışmalarda ortalama ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan olgularda % 7- % 10 oranında amputasyona göre daha fazla lokal nüks izlenir. Fakat bu oranın fazla olmasının genel sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır (134).

Çalışmamızda amputasyon yapılan olgular ve ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan olgular karşılaştırılarak lokal rekürrens oranları bulunmuştur. Literatür ile uyumlu olarak lokal rekürrens oranlarında % 7 fark vardır. İstatiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Allison ve ark.'nın 1910 yılından itibaren yayınlanan araştırmalar üzerinde yaptıkları meta-analizde 1910 -1960 yılları arasında OS 5 yıllık genel sağkalım açısından %20 oranında sabit olarak devam etmiştir. 1960-1980 arasında belirgin bir artış göstererek ortalama 5 yıllık genel sağkalım %60 oranlarına ulaşmıştır. 2000'li yıllara kadar da %60 'ın üzerinde anlamlı artış olmamıştır. Opere olan yüksek dereceli OS olgularında 1980-2000 yılları arasında lokal rekürrens oranım%10-20 arasında seyretmiştir (134).

Harting ve arkadaşları tarafından 438 olgu incelenmiştir. Baş-boyun lokalizasyonlu, radyoterapi uygulanan, uygun şekilde tedavi edilmemiş vakaları çalışmaya almamışlardır. Ortalama yaş 18.2 olarak bulmuşlar ve %13.5 hastada tanı anında metastaz saptamışlardır. Genel sağkalım sırasıyla 5-10-15 yıllık %54.1, 47.2 ve %45.2 olarak hesaplamışlardır.. Hastalıklı sağkalım ise %39.8, %36.3 ve%34.0 olarak sunulmuştur. Çalışmada tümör çapı, tanı anında metastaz, yumuşak doku invazyonu, cerrahi tipi, KT grubu ve Nekroz oranını prognostik faktörler olarak sunmuşlardır.(136)

Bernthal ve ark. 25 yıllık prospektif randomize çalışmalarında 59 hastayı değerlendirmişlerdir. yüksek dereceli, lokalize, cerrahi sonrası adjuvan tedavi alınması 25 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım üzerine anlamlı etkisi vardır. (genel sağkalım 25 yıllık:%38). Tek doz KT sonrası %90 üzerinde nekroz önemli bir prognostik faktördür (137).

Friebel ve ark.'nın 2000-2011 yılları arasındaki os çalışmaları üzerine yaptıkları meta-analizde metastatik metastatik olmayan ayrımı olmaksızın 5 yıllık genel sağkalım %63 olarak bulunmuştur(%60-%66). Sadece non-metastatik hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda ise sağkalım oranı %71(%67-76) olarak saptanmıştır. Non-metastatik hastaların da %50'sinde %90 üzerinde nekroz saptanmıştır(128).

Berner ve arkadaşları norveçte 424 OS vakasında klasik OS vakaları ile klasik olmayanları değerlendirmişler ve 10 yıllık %61 -%26 sağkalım bulmuşlardır. Sağkalım farkında en önemli etmenlerin tanı anında metastaz ve aksiyel tümörlere bağlı yüksek rekürrens oranları olarak belirtmişlerdir (138).

Bacci ve ark. non-metastatik , ekstremitede , yüksek dereceli, neoadjuvan KT almış 789 olguyu incelemişler ve postoperatif lokal nüks, uzak metastaz, cerrahi tipi, histolojik alt tip, cerrahi sınırlar, KT histolojik yanıtı açılarından olaysız sağkalımda anlamlı fark saptamışlardır. Genel sağkalımı %67.5 olarak bulmuşlardır (133).

Bielack ve ark. neoadjuvan ve adjuvan KT almış, uygun ise cerrahi yapılmış, yerleşim yerine ve tanıda metastaz oranına bakılmaksızın 1702 olguyu derlemişlerdir. Genel sağkalım 5-10-15 yıllık %65.3, %59.8, %57.3 olarak saaptanmıştır. 40 yaş üstü olmak, aksiyal yerleşim, tanıda primer metastaz varlığı, KT'ye verilen patolojik cevap, cerrahi remisyon bağımsız prognostik faktörler olarak belirtilmiştir (71)

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, kliniğimize ait OS hastalarının epidemiyolojik bilgileri, tanı, tedavi ve takip dönemlerine ait verilerin toplanması ve her verinin birbiri ve sağkalımla ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Mevcut tedavi protokolünün etkinliği incelenerek ileriki dönemlerde tedavi etkinliğinin artırılmasına yönelik çalışmalar için temel oluşturması hedeflenmiştir.

Hastaların tanı anında uzak metastaz varlığı, cerrahi sonrası lokal rekürrens varlığı, patolojik nekrozun %90< olması, cerrahi sonrası progresif metastaz ya da yeni metastaz odağının olması sağkalım oranlarını anlamlı biçimde düşürmektedir. Tanı koyma aşamasında yapılan biyopsilerin primer tedavinin yapılacağı merkez dışında yapılması hastaların sağkalım sürelerini istatistiksel olarak anlamlı olmasa da azaltmaktadır. Hastaların tanıya ulaşma sürelerini ise belirgin olarak arttırmaktadır. Bu nedenle iskelet sistemi malignitesi şüphesi halinde vakit kaybetmeden ilgili merkeze yönlendirilmesi gerekmektedir. Hastalığın evresi de sağkalım süresi ile ilişkili saptanmıştır. Serimizde amputasyon ve ekstremitte koruyucu cerrahi karşılaştırılmış, lokal nüks ve sağkalım açısından fark saptanmamıştır. Bu da kliniğimizde her iki cerrahi tekniğin etkin bir şekilde uygulandığını göstermektedir. Cerrahi sınırlar ile yaptığımız araştırmada, lokal nüks açısından anlamlı bir cerrahi sınır bulunamamıştır. Literatürde de bu konu tartışmalıdır. Patolojik kırık hastalarında da sağkalımda anlamlı bir düşüş olmaması, uygun şekilde yapıldığı takdirde ekstremitte koruyucu cerrahinin da bu hastalarda seçenek olduğunu göstermiştir.

Osteosarkom diğer iskelet kas sistemi malignitelerinde olduğu gibi multidisipliner yaklaşımla; özellikle alanında deneyimli onkolog, patolog, cerrah, radyologtan oluşan ekiplerin bulunduğu merkezlerde, biyopsi aşamasından başlayarak takip ve tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Ülkemizde de bu hastaların birçok merkez tarafından tedavi edilmesi nedeniyle, ulusal ortak bir çalışma grubunun oluşturulması, uzun dönem takip sonuçlarının ve ülkemize ait epidemiyolojik verilerin toplanmasına ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

- 1- Campbell's operative orthopaedics S. Terry Canale, James H. Beaty , cilt 1 syf: 901-907 bölüm 22
- 2- Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds). Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
- 3- Unni KK, Inwards CY. Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 10, 165 Cases. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.
- 4- Blackwell JB, Threlfall TJ, McCaul KA. Primary malignant bone tumours in Western Australia, 1972-1996. Pathology 2005;37(4):278–83.
- 5- Boyer, L. (1807) The lectures of Boyer upon diseases of the bone arranged by A. Richerand. John Callow, London.
- 6 - Lars-Åke Broström (1980) On the Natural History of Osteosarcoma: Aspects on Diagnosis, Prognosis and Endocrinology, Acta Orthopaedica Scandinavica, 51:sup183, 1 38
- 7- Clin Orthop Relat Res. 1980 Nov-Dec;(153):106-20. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA.
- 8- Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press; 2002.
- 9- G. A. B. Lima, E. M. S. Gomes, R. C. Nunes et al., “Osteosarcoma and acromegaly: a case report and review of the literature,” Journal of Endocrinological Investigation, vol. 29, no. 11, pp. 1006–1011, 2006.
- 10- M. Pollak, “Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia,” Nature Reviews Cancer, vol. 8, no. 12, pp. 915–928, 2008.
- 11 - G. Fürstenberger and H. J. Senn, “Insulin-like growth factors and cancer,” Lancet Oncology, vol. 3, no. 5, pp. 298–302, 2002.

12 - Pediatric and Adolescent Osteosarcoma Volume 152 of the series Cancer Treatment and Research pp 15-32 The Etiology of Osteosarcoma Giulia Ottaviani , Norman Jaffe

13 - dos Santos Aguiar S, de Jesus Giroto Zambaldi L, dos Santos AM, et al. Comparative genomic hybridization analysis of abnormalities in chromosome 21 in childhood osteosarcoma. Cancer Genet Cytogenet. 2007;175:35-40.

14- Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. Int J Cancer. 1998;77:370-377.

15 - K. Schneider and J. Garber, “Li-Fraumeni Syndrome,” in Gene Reviews, R. A. Pagon, T. C. Bird, C. R. Dolan, and K. Stephens, Eds., University of Washington, Seattle, Wash, USA, 1993.

16- M. Olivier, M. Hollstein, and P. Hainaut, “TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use,” Cold Spring Harbor Perspectives in Biology, vol. 2, no. 1, article a001008, 2010.

17- D. Lohmann, “Retinoblastoma,” Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 685, pp. 220–227, 2010.

18- L. Larizza, G. Roversi, and L. Volpi, “Rothmund-thomson syndrome,” Orphanet Journal of Rare Diseases, vol. 5, no. 1, article 2, 2010.

19- M. M. Sanz and J. German, “Bloom's syndrome,” in Gene Reviews, R. A. Pagon, T. C. Bird, C. R. Dolan, and K. Stephens, Eds., University of Washington, Seattle, Wash, USA, 1993.

20 - D. F. Leistriz, N. Hanson, G. M. Martin, and J. Oshima, “Werner syndrome,” in Gene Reviews, R. A. Pagon, T. C. Bird, C. R. Dolan, and K. Stephens, Eds., University of Washington, Seattle, Wash, USA, 1993.

21- Sarcoma , Volume 2011 (2011), Article ID 548151, 13 pages Review Article Using Epidemiology and Genomics to Understand Osteosarcoma Etiology ; Sharon A. Savage and Lisa Mirabello

- 22** - L. Mirabello, R. J. Troisi, and S. A. Savage, “Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the surveillance, epidemiology, and end results program,” *Cancer*, vol. 115, no. 7, pp. 1531–1543, 2009.
- 23** - L. Mirabello, R. J. Troisi, and S. A. Savage, “International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons,” *International Journal of Cancer*, vol. 125, no. 1, pp. 229–234, 2009.
- 24** - Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992 2004). *Cancer*. 2008;112:416-432.
- 25** - U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 2001 Incidence and Mortality. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention and National Cancer Institute; 2004.
- 26** - Cotterill SJ, Wright CM, Pearce MS, et al. Stature of young people with malignant bone tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42:59-63.
- 27** - Longhi A, Pasini A, Cicognani A, et al. Height as a risk factor for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27:314-318.
- 28** - R. Eyre, R. G. Feltbower, E. Mubwandarikwa, T. O. B. Eden, and R. J. Q. McNally, “Epidemiology of bone tumours in children and young adults,” *Pediatric Blood and Cancer*, vol. 53, no. 6, pp. 941–952, 2009.
- 29** - E. Gazzano, L. Bergandi, C. Riganti et al., “Fluoride effects: the two faces of janus,” *Current Medicinal Chemistry*, vol. 17, no. 22, pp. 2431–2441, 2010.
- 30** - E. B. Bassin, D. Wypij, R. B. Davis, and M. A. Mittleman, “Age-specific fluoride exposure in drinking water and osteosarcoma (United States),” *Cancer Causes and Control*, vol. 17, no. 4, pp. 421–428, 2006.
- 31** - Spiess H, Mays CW. Bone cancers induced by 224 Ra (Th X) in children and adults. *Health Phys*. 1970;19:713-729.

- 32** - Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group. *Cancer*. 1998;83: 1440-1448.
- 33** - Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F, editors. Lyon: IARC Press; 2013. World Health Organization, classification of tumours: Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone.
- 34** - Osteosarcoma Anatomic and Histologic Variants Michael J. Klein, MD, and Gene P. Siegal, MD, PhD , *Am J Clin Pathol* 2006;125:555-581
- 35** - Jaffe HL. Intracortical osteogenic sarcoma. *Bull Hosp Jt Dis*. 1960;21:189-197.
- 36** - Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al. Phase II/III trial of etoposide and high dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a Pediatric Oncology Group (POG) Trial. *J Clin Oncol*. 2002;20:426-433.
- 37** - Matsuno T, Unni KK, McLeod RA, et al. Telangiectatic osteogenic sarcoma. *Cancer*. 1976;38:2538-2547.
- 38** - Murphey MD, wan Jaovishidha S, Temple HT, et al. Telangiectatic osteosarcoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiology*. 2003;229:549-553.
- 39** - Dorfman HD, Czerniak B. Bone Tumors. St Louis, MO: Mosby; 1998.
- 40** - Unni KK (1996). Dahlin's Bone Tumors General Aspects and Data on 11,087 Cases. 5th ed. Lippincott-Raven: Philadelphia.
- 41** - Ayala AG, Ro JY, Raymond AK, Jaffe N, Chawla S, Carrasco H, Link M, Jimenez J, Edeiken J, Wallace S, . (1989). Small cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer* 64: 2162-2173.
- 42** - Nakajima H, Sim FH, Bond JR, Unni KK (1997). Small cell osteosarcoma of bone. Review of 72 cases. *Cancer* 79: 2095- 2106.
- 43** - Unni KK, Dahlin DC, McLeod RA, Pritchard DJ (1977). Intraosseous well-differentiated osteosarcoma. *Cancer* 40: 1337-1347.

- 44** - Unni KK (1996). Dahlin's Bone Tumors General Aspects and Data on 11,087 Cases. 5th ed. Lippincott-Raven: Philadelphia.
- 45** - Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ (1990). Low-grade intraosseous osteosarcoma. Cancer 65: 1418- 1428.
- 46** - Franceschina MJ, Hankin RC, Irwin RB (1997). Low-grade central osteosarcoma resembling fibrous dysplasia. A report of two cases. Am J Orthop 26: 432-440.
- 47** - Bertoni F, Present D, Hudson T, Enneking WF (1985). The meaning of radiolucencies in parosteal osteosarcoma. J Bone Joint Surg Am 67: 901-910.
- 48** - Jaffe HL (1958). Tumors and tumorous conditions of the bones and joints. Lea & Febiger: Philadelphia.
- 49** - Okada K, Frassica FJ, Sim FH, Beabout JW, Bond JR, Unni KK (1994). Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. J Bone Joint Surg Am 76: 366-378.
- 50** - Wold LE, Unni KK, Beabout JW, Sim FH, Dahlin DC (1984). Dedifferentiated parosteal osteosarcoma. J Bone Joint Surg Am 66: 53-59.
- 51** - Fechner RE, Mills SE (1993). Tumors of the Bones and Joints. Atlas of Tumor Pathology. AFIP: Washington,D.C.
- 52** - Unni KK (1996). Dahlin's Bone Tumors General Aspects and Data on 11,087 Cases. 5th ed. Lippincott-Raven: Philadelphia.
- 53** - Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW (1976). Periosteal osteogenic sarcoma. Cancer 37: 2476-2485.
- 54** - van den Berg H, Kroon HM, Slaar A, Hogendoorn P. Incidence of biopsy-proven bone tumors in children: a report based on the Dutch pathology registration 'PALGA'. J Pediatr Orthop 2008; 28: 29–35.
- 55** - Malhas AM, Grimer RJ, Abudu A et al. The final diagnosis in patients with a suspected primary malignancy of bone. J Bone Joint Surg Br 2011; 93: 980–983.

- 56** - Enneking WF. The issue of the biopsy. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1119–1120.
- 57** - Andreou D, Bielack SS, Carrle D et al. The influence of tumor- and treatment related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Ann Oncol* 2011; 22: 1228–1235.
- 58** - van den Berg H, Slaar A, Kroon HM et al. Results of diagnostic review in pediatric bone tumors and tumorlike lesions. *J Pediatr Orthop* 2008; 28: 561–564.
- 59** - Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 64: 1121–1127.
- 60** - Greenspan A. *Orthopedic Imaging*. 4th ed. California, Lippincott Williams & Wilkins. 2005; 689-696.
- 61** - Bramer JA, van Linge JH, Grimer RJ, Scholten RJ. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1030–1036.
- 62** - Leavey PJ, Collier AB. Ewing sarcoma: prognostic criteria, outcomes and future treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 617–624.
- 63** - R. Sandhu & H. Lal & Z. S. Kundu & S. Kharb , Serum Fluoride and Sialic Acid Levels in Osteosarcoma , *Biol Trace Elem Res* (2011) 144:1–5
- 64** - Mcneil C, Berrett CR, Su LY, Trentelman EF, Helmick WM. Sialic acid as a measure of serum mucoproteins. *Am J Clin Pathol* 1965;43:130–3.
- 65** - Link MP, Goori AM, Horowitz M, et al. Adjuvant chemotherapy of high grade osteosarcoma of extremity. Updated results of the Multinstitutional Osteosarcoma study. *Clin orthop Relat Res* 1991;270:8-14
- 66** - Bloem JL, Kroon HM. Osseous lesions. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 61-78.
- 67** - Yamaguchi H, Minami A, Kaneda K, Isu K, Yamawaki S. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the local assessment of osteosarcoma. *Int Orthop* 1992; 16: 285-90.

- 68** - Berquist TH. Magnetic resonance imaging of primary skeletal neoplasms. Radiol Clin North Am 1993; 31:411- 24.
- 69** - White VA, Fanning CV, Ayala AG, Raymond AK, Carrasco CH, Murray JA. Osteosarcoma and the role of fine-needle aspiration. A study of 51 cases. Cancer 1988; 62: 1238-46.
- 70** - Menendez LR, Fideler BM, Mirra J. Thallium-201 scanning for the evaluation of osteosarcoma and softtissue sarcoma. A study of the evaluation and predictability of the histological response to chemotherapy. J Bone Joint Surg Am 1993; 75: 526-31.
- 71** - Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al: Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol 20:776- 790, 2002
- 72-** MuheremuA, NiuX Positron emission tomography/computed tomography for bone tumors (Review). Oncol Lett. 2015 Feb;9(2):522-526. Epub 2014 Nov 21.
- 73** - Guo J1, Reddick WE, Glass JO, Ji Q, Billups CA, Wu J, Hoffer FA, Kaste SC, Jenkins JJ, Ortega Flores XC, Quintana J, Villarroel M, Daw NC. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a prognostic factor in predicting event-free and overall survival in pediatric patients with osteosarcoma. Cancer. 2012 Aug 1;118(15):3776-85. doi: 10.1002/cncr.26701. Epub 2011 Dec 16.
- 74** - Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. J Bone Joint Surg Am 1996;78(5):656–63.
- 75** - Simon MA: biopsy. In : Simon MA , Springfield D (ed) , Surgery for bone and soft-tissue tumors , Lippincott-raven , philadelphia, 1998, S:55-65.
- 76** - Athanasian EA : Biopsy of musculoskeletal tumors. In: Menendez LR (ed), orthopaedic knowledge update: musculoskeletal tumors, American Academy of Orthopaedic surgeons , rosemont, 2002, s:29-34
- 77-** Barth RJ, Merino MJ , Solomon D , Yang JC, Baker AR , : A Prospective study of the core needle biopsy and fine needle aspiration in the diagnosis of soft tissue masses surgery 1992, 112(3): 536-543

- 78** - Ball ABS, Fishcer C , Pittam M, Westbury G, : Diagnosis of soft tissue tumors by tru-cut biopsy , Br J Surg 1990 , 77(7) : 756-8
- 79** - Heslin MJ, Lewis JJ, Woodruff JM, Brennan MF: core needle biopsy for diagnosis of extremity soft tissue sarcomas, Ann Surg. Oncol 1997, 4(5): 435-31
- 80** - Welker JA, Henshaw RM, Jelinek J, Shmookler B, Malawer MM: The Percutaneous needle biopsy is safe and recommended in the diagnosis of musculoskeletal masses. Outcomes analysis of 155 patients at a sarcoma referral center. Cancer 2000, 89(12): 2677-86
- 81** - Panuel M, Gentet JC, Scheiner C, et al. Physeal and epiphyseal extent of primary malignant bone tumour in childhood: Correlation of preoperative MRI and the pathological examination. Pediatr Radiol 1993;23:421-4
- 82** - DJ van der Spuy MBChB, GJ Vlok MBChB, MMed, Osteosarcoma: Pathology, staging and management, SA ORTHOPAEDIC JOURNAL Spring 2009 / Page 69-78
- 83** - Copeland MM, Robbins GF, Myers MH. Developing of a clinical staging system for primary malignant tumors of bone: a progress report. Management of Primary Bone and Soft Tissue Tumors. Chicago, IL: Year Book Medical Publishers, Inc; 1977;35.
- 84**- Dickey ID, Rose PS, Fuchs B, Wold LE, Okuno SH, Sim FH, Scully SP. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. J Bone Joint Surg Am. 2004;86: 2412–2418.
- 85** - Longhi A, Errani C, De Paolis M, Mercuri M, Bacci G. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. Cancer Treat Rev 2006; 32: 423-36.
- 86**- Campanacci M, Bacci G, Bertoni F, Picci P, Minuttillo A, Franceschi C. The treatment of osteosarcoma of the extremities: twenty year's experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. Cancer 1981; 48: 1569-81.
- 87**- Rosenburg SA, Chabner BA, Young RC, et al. Treatment of osteogenic sarcoma. I. Effect of adjuvant high-dose methotrexate after amputation. Cancer Treat Rep 1979; 63: 739-51.

- 88-** Rosen G, Murphy ML, Huvos AG, Gutierrez M, Marcove RC. Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976; 37: 1-11.
- 89-** Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. High dose ifosfamide in combination with high dose methotrexate, adriamycin and cisplatin in the neoadjuvant treatment of extremity osteosarcoma: preliminary results of an Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group pilot study. *J Chemother* 2002; 14:198-206.
- 90-** Chou AJ, Gorlick R. Chemotherapy resistance in osteosarcoma: current challenges and future directions. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006; 6: 1075-85.
- 91-** Vincent J. Vigorita , *Orthopaedic Pathology* , Lippincott Williams & Wilkins, 2008 , syf:360
- 92-** Anderson PM, Wiseman GA, Erlandson L. Gemcitabine radiosensitization after high dose samarium for osteoblastic osteosarcoma. *Clin Cancer Res* 2005;11(19 Pt1):6895- 900.
- 93-** Kindler HL. The pemetrexed/gemcitabine combination in pancreatic cancer. *Cancer* 2002;95(4 Suppl.):928-32.
- 94-** Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(2):334-41.
- 95-** Li X, Moretti VM, Ashana AO, et al. Impact of close surgical margin on local recurrence and survival in osteosarcoma. *Int Orthop* 2012;36:131–7.
- 96-** Heath FA. Osteo-sarcoma of the femur and lung. *Br Med J* 1877;2(887):921.
- 97-** Duchman KR, Gao Y, Miller BJ. Prognostic factors for survival in patients with high-grade osteosarcoma using the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program database. *Cancer Epidemiol* 2015;39(4):593–9.
- 98-** Xin Xiao • Wei Wang, Zhen Wang. The Role of Chemotherapy for Metastatic, Relapsed and Refractory Osteosarcoma. *Pediatr Drugs* (2014) 16:503–512
- 99-** SladeAD,WarnekeCL,HughesDP, et al. Effect of concurrent metastatic disease on survival in children and adolescents undergoing lung resection for metastatic osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2015;50:157–60.

- 100-** Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005. *Surg Oncol* 2010;19:193–9
- 101-** Salah S, Toubasi S. Factors predicting survival following complete surgical remission of pulmonary metastases in osteosarcoma. *Mol Clin Oncol* 2015; 3:157–62.
- 102-** Gelderblom H, Jinks RC, Sydes M, et al. Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *Eur J Cancer* 2011;47:895–902.
- 103-** Rosen G, Marcove RC, Huvos AG. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983; 106(Suppl):55–67.
- 104-** Bernthal NM, Federman N, Eilber FR, et al. Longterm results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer* 2012;118:5888–93.
- 105-** Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, et al. A metaanalysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. *Sarcoma* 2012;2012:704872.
- 106-** Hauben EI, Weeden S, Pringle J, et al. Does the histologic 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* 2002; 38:1218–25.
- 107-** Song WS, Kong CB, Jeon DG, et al. Prognosis of extremity osteosarcoma in patients aged 40-60 years: a cohort/case controlled study at a single institute. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:483–8.
- 108-** Longhi A, Errani C, Gonzales-Arablo D, et al. Osteosarcoma in patients older than 65 years. *J Clin Oncol* 2008;26:5368–73.
- 109-** Harting MT, Lally KP, Andrassy RJ, et al. Age as a prognostic factor for patients with osteosarcoma: an analysis of 438 patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136:561–70.
- 110-** Hawkins DS, Arndt CA. Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy. *Cancer* 2003;98:2447–56.

- 111-** Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al. Postrelapsesurvival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003;21:710–5.
- 112-** 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 Feb;6(2):329-37.
- 113-** Kantar M. Osteosarkom. *Klinik Gelişim*. 2007,20(2) :120-124
- 114-** Noah Federman, William Tap, Adjuvant Chemotherapy in Patients with Osteosarcoma *European Oncology & Haematology*, 2011;7(3):183-7)
- 115-** 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
- 116-** Stefano Ferrari & Massimo Serra. An update on chemotherapy for osteosarcoma, Expert Opinion on Pharmacotherapy, ISSN: 1465-6566 (Print) 1744-7666 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ieop20>
- 117-** Abudu A, Sferopoulos NK, Tillman RM, Carter SR, Grimer RJ. The surgical treatment and outcome of pathological fractures in localised osteosarcoma. *J Bone Joint Surg [Br]* 1996;78-B:694–698.
- 118-** Ebeid W, Amin S, Abdelmegid A. Limb salvage management of pathologic fractures of primary malignant bone tumors. *Cancer Control* 2005;12:57–61.
- 119-** Salunke AA, Chen Y, Tan JH, et al. Does a pathological fracture affect the prognosis in patients with osteosarcoma of the extremities? *Bone Joint J* 2014; 96-B:1396–403.
- 120-** Sun L, Li Y, Zhang J, et al. Prognostic value of pathologic fracture in patients with high grade localizedosteosarcoma: a systemic review and metaanalysis of cohort studies. *J Orthop Res* 2015;33: 131–9.
- 121-** Goyal S., Roscoe J., Ryder W.D., Gattamaneni H.R. & Eden T.O. (2004) Symptom interval in young people with bone cancer. *European Journal of Cancer* 40, 2280–2286.

- 122-** Yang J.Y., Cheng F.W., Wong K.C., Lee V., Leung W.K., Shing M.M., Kumta S.M. & Li C.K. (2009) Initial presentation and management of osteosarcoma, and its impact on disease outcome. Hong Kong Medical Journal 15, 434–439.
- 123-** BJÖRN WIDHE, M.B.†, AND TORULF WIDHE, M.D., Initial Symptoms and Clinical Features in Osteosarcoma and Ewing Sarcoma, The Journal of Bone and Joint Surgery, VOL. 82-A, NO. 5, MAY 2000
- 124-** 103- li ve arkadaşlarının yayınıni YAZILACAK şikayet süresi klaSÖRÜNDE
- 125-** S. M. BENTZEN, PHD,' H. S. POULSEN, MD,t*\$ S. KAAE, MD,t 0. MYHRE JENSEN, MD,§ H. JOHANSEN, MD,II H. T. MOURIDSEN, MD,/(S. DAUGAARD, MD,V AND C. ARNOLDI, MD#, Prognostic Factors in Osteosarcomas, Cancer 62:194-202, 1988.
- 126-** Mankin HJ , Lane TA, Spanier SS: The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft- tissue tumors. J Bone Joint Surg 1982, 64-A(8):1121-7.
- 127-** Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA: The hazards of the biopsy, revisited. J Bone Joint Surg 1996, 78-A(5):656-63
- 128-** Jill C. Friebele, MD, Jeffrey Peck, MD, Xueliang Pan, PhD, Mahmoud Abdel-Rasoul, MS, MPH, and Joel L. Mayerson, MD , Osteosarcoma: A Meta-Analysis and Review of the Literature, December 2015 The American Journal of Orthopedics
- 129-** Timothy A. Damron, MD*; William G. Ward, MD†; and Andrew Stewart, MA, Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Ewing's Sarcoma National Cancer Data Base Report, CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH Number 459, pp. 40–4 © 2007 Lippincott Williams & Wilkins
- 130-** Todd E. Bertrand MD, Alex Cruz BS, Odion Binitie MD, David Cheong MD, G. Douglas Letson MD, Do Surgical Margins Affect Local Recurrence and Survival in Extremity, Nonmetastatic, High-grade Osteosarcoma?, Clin Orthop Relat Res (2016) 474:677–683
- 131-** Bispo RZ Jr, de Camargo OP. Prognostic factors in the survival of patients diagnosed with primary non-metastatic osteosarcom with a poor response to neoadjuvant chemotherapy. Clinics. 2009;64:1177–1186.

- 132-** Xin Li & Vincent M. Moretti & Adedayo O. Ashana & Richard D. Lackman, Impact of close surgical margin on local recurrence and survival in osteosarcoma, *International Orthopaedics (SICOT)* (2012) 36:131–137
- 133-** Gaetano Bacci, Alessandra Longhi, Michela Versari, Mario Mercuri, Antonio Briccoli, Piero Picci, Prognostic Factors for Osteosarcoma of the Extremity Treated with Neoadjuvant Chemotherapy 15-Year Experience in 789 Patients Treated at a Single Institution, 2006 American Cancer Society, 2006 in Wiley InterScience.
- 134-** Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, et al. A metaanalysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. *Sarcoma* 2012;2012:704872.
- 135-** R. J. GRIMER, B. K. AYDIN, H. WAFI, S. R. CARTER, L. JEYS, A. ABUDU, M. PARRY, Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone, *Bone Joint J* 2016;98-B:857–64.
- 136-** Matthew T. Harting Kevin P. Lally Richard J. Andrassy Ara A. Vaporciyan Charles S. Cox Jr. Andrea Hayes-Jordan Martin L. Blakely, Age as a prognostic factor for patients with osteosarcoma: an analysis of 438 patients, *J Cancer Res Clin Oncol* (2010) 136:561–570
- 137-** Nicholas M. Bernthal,; Noah Federman,; Frederick R. Eilber,; Scott D. Nelson,; Jeffrey J. Eckardt,; Fritz C. Eilber,; and William D. Tap, , Long-Term Results (>25 Years) of a Randomized, Prospective Clinical Trial Evaluating Chemotherapy in Patients With High-Grade, Operable Osteosarcoma, *Cancer* December 1, 2012
- 138-** Kjetil Berner, Kirsten Sundby Hall, Odd R. Monge, Harald Weedon-Fekjær, Olga Zaikova, and Øyvind S. Bruland, Prognostic Factors and Treatment Results of High-Grade Osteosarcoma in Norway: A Scope Beyond the “Classical” Patient, *Hindawi Publishing Corporation Sarcoma Volume 2015, Article ID 516843, 14 pages*
- 139-** Harzem ÖZGER,¹ Levent ERALP,¹ Ata Can ATALAR,¹ B, Osteosarkom nedeniyle tedavi edilen hastalarda sağkalım analizi ve prognostik faktörlerin etkileri Survival analysis and the effects of prognostic factors in patients treated for osteosarcoma, *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41(3):211-219

- 140-** Nevzat DABAK, Alper ÇIRAKLI, Birol GÜLMAN, Mustafa Bekir SELÇUK, Sancar BARIŞ, Distribution and evaluation of bone and soft tissue tumors in the middle Black Sea Region, *Acta Orthop Traumatol Turc* 2014;48(1):17-24
- 141-** Choong PFM. The role of allografts in tumor surgery. *Acta Ortop Scand* 1997; 68(suppl 273): 89-94
- 142-** Hilal Serap ARSLAN, Övgü AYDIN, Sergülen DERVİŞOĞLU, Didem ÇOLPAN ÖKSÜZ, Fatih KANTARCI, Murat HIZ, Fazilet ÖNER DİNÇBAÇ, Nil MOLİNAS MANDEL, Düşük Dereceli Osteosarkom, 156 Osteosarkom Olgusu Arasında 15 Olguluk Seriye Bakış, *Turkish Journal of Pathology*, 2011, Volume 27, Number 2, Page(s) 138-143
- 143-** Güven YÜCETÜRK, Dünder SABAH, Burçin KEÇECİ, Ahmet Duran KARA, Selçuk YALÇINKAYA, Kemik ve yumuşak doku tümörlerinin dağılımı, *Acta Orthop Traumatol Turc* 2011;45(3):135-143
- 144-** MIKA SAMPO, MIKA KOIVIKKO , MERVI TASKINEN, PENTTI KALLIO, AARNE KIVIOJA, MAIJA TARKKANEN & TOM B ÖHLING, Incidence, epidemiology and treatment results of osteosarcoma in Finland – a nationwide population-based study, *Acta Oncologica*, 2011; 50: 1206–1214