



**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**OSTEOSARKOM HASTALARINDA RETROSPEKTİF**  
**SONUÇLARIMIZIN VE PROGNOZU ETKİLEYEN**  
**FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. FURKAN ERDOĞAN**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

SAMSUN-2021





**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**OSTEOSARKOM HASTALARINDA RETROSPEKTİF**  
**SONUÇLARIMIZIN VE PROGNOZU ETKİLEYEN**  
**FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. FURKAN ERDOĞAN**  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. NEVZAT DABAK**

SAMSUN-2021

## TEŞEKKÜR

İlk olarak gerek akademik gerek cerrahi anlamda her türlü desteğini gördüğüm tez danışman hocam olan sayın Prof. Dr. Nevzat DABAK'a, cerrahi sanatını öğreten Prof. Dr. Turgut Nedim KARAIŞMAİLOĞLU'na, cerrahi disiplini öğreten sayın Prof. Dr. Yılmaz TOMAK ve sayın Prof. Dr. Davut KESKİN'e, mesleki anlamda ufkumu açan sayın Prof. Dr. Ahmet PİŞKİN'e, akademik anlamda desteği olan sayın Doç. Dr. Ferhat SAY'a, samimiyetiyle manevi desteklerinden ötürü sayın Doç. Dr. Hasan GÖÇER'e, aynı zaman diliminde asistanlık yapma şansına sahip olduğum değerli abilerim olan sayın Dr. Öğr. İsmail BÜYÜKCERAN ve sayın Dr. Öğr. Hüseyin Sina COŞKUN'a,

Asistanlık süresince desteklerini her daim hissettiğim Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Ebru KELSAKA'ya,

İhtisas sürem boyunca yoğun iş yükü içerisinde birlikte çalışmaktan kıvanç duyup zevk aldığım ve onlardan çok şey öğrendiğim tüm kıdemli abilerime, çömez asistan hekim kardeşlerime, paramedik, hemşire, personel ve başta Rabia YILDIZ olmak üzere tüm tıbbi sekreterlerine,

Her türlü fedakârlığı göstererek beni yetiştiren, her zaman yanımda maddi manevi desteğini gördüğüm babam Mehmet ERDOĞAN'a, üvey annem Dr. Birgül YILMAZLAR ERDOĞAN'a,

Değerli kız kardeşlerim İrem ve Kardelen Tuğçe ERDOĞAN'a, ailemize yeni katılarak hayatımıza güzellikler getiren canım yeğenim Nil BAŞÇIL'a,

Benimle hayatı paylaşan, her türlü desteğiyle birlikte yoğun çalışma döneminde her zaman hoşgörülü olan sevgili kıymetli eşim Dr. Büşra ATABAY ERDOĞAN'a,

Son olarak beni var eden, üzerimde sayılamayacak şekilde emeği çok olan ve onu her geçen zaman daha iyi anlayıp kendisini özlemle yâd ettiğim rahmetli annem Nejla ERDOĞAN'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Furkan ERDOĞAN

16.03.2021

## BEYAN

**Osteosarkom hastalarında retrospektif sonuçlarımızın ve prognozu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi** başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Furkan ERDOĞAN

## ÖZET

**Amaç:** Atipik malign osteoblastların osteoid yapımı ile karakterize olan osteosarkom, primer malign kemik tümörleri içerisinde en sık görülen kemik tümörüdür. Osteosarkomun görülme insidansı 10-14 yaş aralığındaki ergenliğin başladığı dönem ve 60 yaş sonrasındaki geriatrik hastalarda olmak üzere bu iki dönemde pik yapmaktadır. Tedavisinde günümüze uzanan süreçte farklı tedavi modaliteleri uygulanmış olmakla beraber güncel tedavisinde neoadjuvan / adjuvan kemoterapi ve cerrahi tedavi standart olarak uygulanır. Çalışmamızda osteosarkom tanısı ile hastanemizde tedavisi ve ardından klinik takibi yapılan hastalarımızın tedavi sonuçlarının ve bir takım prognostik faktörlerin sağkalım ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Hastalar ve Yöntem:** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı'nda 2005 – 2020 yılları arasında Osteosarkom nedeniyle medikal ve cerrahi tedavisi yapılan 64 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgular cinsiyet ve yaş gibi demografik özellikleri, tümör yerleşimi ve büyüklüğü, takip süresi, tümör evresi ve nekroz oranı, laboratuvar değerleri, tanı anında metastaz, uygulanan cerrahi tedavileri, post-operatif dönemde lokal nüks, metastaz, enfeksiyon ve aseptik gevşeme komplikasyon durumları incelenmiştir. Bu faktörlerin sağkalım ile ilişkisi saptanmaya çalışılmıştır. Elde edilen veriler SPSS 22.0 programına aktarılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Sağkalım analizi için Kaplan-Meier testi, sağkalım oranlarını karşılaştırmak için log-rank istatistiksel yöntemlerinden faydalanıldı. P <0,05 değeri istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hastalarımızın 38'i (%59,4) erkek, 26'sı (%40,6) kadın olup, yaş ortalaması  $20,9 \pm 11,5$  idi. En sık başvuru şikayetinin %68,7 oran ile ağrı ve şişlik olduğu ve en sık tümör lokalizasyonunun 42 hasta (%65,6) ile distal femur olduğu tespit edildi. Histopatolojik olarak osteosarkom tiplerine göre en sık 50 hastada (%78,1) konvansiyonel OS ve 7 hastada (%10,9) jukstakortikal OS olduğu görüldü. Tüm yüzey OS'ları haricindeki hastalara neoadjuvan kemoterapi verilmiş olup bu sürede vefat eden iki hasta haricindeki tüm hastalara cerrahi işlemi uygulandı. Cerrahi tedavide hastaların 59'una (%92,2) ekstremitte kurtarıcı cerrahi ve 3'üne (%4,7) amputasyon

işlemi uygulandı. En sık görülen üç komplikasyon sırasıyla 17 olguda metastaz, 14 olguda enfeksiyon (protez + yara yeri), 12 olguda lokal nüks ve 10 olguda aseptik gevşeme idi. En sık revizyon nedeni olarak 10 hastada aseptik gevşeme ve 4 hastada enfeksiyon olarak tespit edildi. Bir yıllık genel sağkalım %91,6 ,5 yıllık sağkalım %65,9 ve 10 yıllık sağkalım %51,6 oranında tespit edildi. Ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan hastalarda 5 ve 10 yıllık protez sağkalım oranları sırasıyla % 88,4 ve %56,4 olarak bulundu.

**Tartışma ve Sonuçlar:** Erkek/kadın oranı 1,46 olup cinsiyet ve yaş gruplarının sağkalım üzerinde ilişkisi bulunmamıştır. Patolojik kırığın sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu görülmüştür. Tanıda biyopsi aşamasında açık biyopsi sırasında cerrahi prensiplere uyulması iatrojenik patolojik kırıklara sebebiyet verilmemesi bakımından önemli olduğu düşünülmüştür. Şikayet başlangıcı ile biyopsi işlemine kadar geçen sürenin prognostik açıdan önemi olmadığı tespit edildi. Kitle lokalizasyonu olarak proksimal tutulum ve aksiyel tutulumlu olan hastalarda daha düşük sağkalım görülmüştür. Parosteal ve periosteal osteosarkom hasta grubunun ortalama sağkalım süresi en yüksek olarak bulunmuştur. En düşük sağkalıma sahip OS varyantları ise sekonder OS ve küçük hücreli OS olarak tespit edildi. Tanı esnasında metastatik durum ve Evre 2b üzeri evre hastalık olmasının prognostik açıdan sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir. Cerrahi sınırın  $\leq 2$ mm ve pozitif olması, tümör uzunluğunun  $\geq 10$  cm üzerinde olması ve tümör hacminin 210 ml'den fazla olduğu hasta gruplarında sağkalım açısından istatistiksel olarak negatif korelasyon tespit edilmiştir. Neoadjuvan KT'ye kötü histopatolojik yanıt olması, ameliyat sonrası dönemde gelişen uzak organ metastazı ve lokal nüksün sağ kalımı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğü gösterilmiştir ( $p < 0,05$ ). Amputasyon planlanan hastalarda sağkalım oranları ekstremitte koruyucu yapılan hasta grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Neoadjuvan kemoterapiye yanıtın iyi (grade 3-4) olmasının lokal nüks gelişimini azalttığı ve kötü yanıtın (grade 1-2) ise lokal nüks üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Çalışmamızda ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda revizyon cerrahisinin en sık nedenleri olarak aseptik gevşeme ve enfeksiyon öne çıkmaktadır. Aseptik gevşeme komplikasyonunun nedenleri analiz edildiğinde hegzagonal yerine silindirik stem yapısı olan protez kullanımının ve lokal kontrol açısından primer cerrahi sonrası dönemde uygulanan

kemoterapi ve radyoterapinin osteointegrasyonu yavaşlatarak mekanik yük altında implant kemik ilişkisini bozulmasının olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** Osteosarkom, tedavi sonuçları, prognostik faktörler, sağkalım



## ABSTRACT

**Background:** Osteosarcoma, which is characterized by osteoid formation of atypical malignant osteoblasts, is the most common bone tumor among primary malignant bone tumors. The incidence of osteosarcoma peaks in these two periods, in the period of onset of puberty between the ages of 10 and 14 and in geriatric patients after 60 years of age. Although different treatment modalities have been used in its treatment, neoadjuvant / adjuvant chemotherapy and surgical treatment are applied as standard in its current treatment. In our study, it was aimed to investigate the relationship between the results of the treatment and the survival of some prognostic factors in our patients who were diagnosed with osteosarcoma and followed up in our hospital.

**Patients and methods:** 64 patients who received medical and surgical treatment for Osteosarcoma between 2005 and 2020 at the Department of Orthopedics and Traumatology of Ondokuz Mayıs University were retrospectively evaluated. Demographic characteristics such as gender and age, tumor location and size, follow-up period, tumor stage and necrosis rate, laboratory values, metastasis at the time of diagnosis, surgical treatments applied, postoperative complications, local recurrence, metastasis, infection and aseptic loosening were examined. The relationship of these factors with survival was tried to be determined. The obtained data were analyzed by transferring them to SPSS 22.0 program. The compliance of the data to normal distribution was evaluated using the Shapiro-Wilk test. Kaplan-Meier test was used for survival analysis and log-rank statistical methods were used to compare survival rates.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** 38 (59,4%) of our patients were male, 26 (40,6%) were female, and the mean age was  $20,9 \pm 11,5$ . It was determined that the most common complaints at presentation were pain and swelling with a rate of 69% and the most common tumor location was the distal femur with 42 patients (65,6%). Histopathologically, 50 patients (78,1%) had conventional OS and 7 patients (10,9%) had juxtacortical OS according to osteosarcoma types. Neoadjuvant chemotherapy was given to patients except for all of surface OS, and surgical procedure was applied to all patients except two patients

who died during this period. In surgical treatment, limb salvage surgery was performed in 59 (92,2%) of the patients and amputation in 3 (4,7%) patients. The three most common complications were metastasis in 17 cases, infection (prosthesis + wound site) in 14 cases, local recurrence in 12 cases, and aseptic loosening in 10 cases, respectively. The most common reasons for revision were aseptic loosening in 10 patients and infection in 4 patients. A statistically negative correlation was found in terms of survival in the group with tumor length over  $\geq 10$  cm and in patient groups with tumor volume greater than 210 ml. It was noted that metastasis development was the most important prognostic factor that reduced survival, and the 5-year survival rate of cases who developed metastases during follow-up was 16%. The survival rates in patients who underwent amputation were found to be lower than those in the limb treated patients. The most common reasons for revision were aseptic loosening in 10 patients and infection in 4 patients. One-year overall survival was 91.6%, 5-year survival 65.9%, and 10-year survival 51.6%. In patients who undergo extremity conserving surgery; The 5 and 10 year prosthesis survival rates were 88.4% and 56.4%, respectively.

**Conclusions:** The male / female ratio is 1.46, and no relationship between gender and age groups on survival was found. Pathological fracture has been found to have a negative effect on survival. It is important to act in accordance with the surgical principles during open biopsy at the stage of diagnosis in terms of not causing iatrogenic pathological fractures. It was determined that the time between the onset of his complaints and the biopsy procedure was not important in terms of prognostication. Patients with axial location and proximal location in the extremities showed lower survival. The mean survival time of the parosteal and periosteal osteosarcoma patient group was the highest. Variants with the lowest survival rate were found to be secondary OS and small cell OS. At the time of diagnosis, it has been shown that having a metastatic status and a stage above stage 2b significantly reduces survival in terms of prognostic significance. A statistically negative correlation was found in terms of survival in patient groups with a surgical margin below 2 mm and positive, tumor length 10 cm and tumor volume greater than 210 ml. Poor histopathological response to neoadjuvant chemotherapy, distant organ metastasis developing in the postoperative period, and local recurrence have been shown to significantly decrease

survival ( $p < 0,05$ ). The survival rates in patients who underwent amputation were found to be lower than those in the limb treated patients. It has been found that good response to neoadjuvant chemotherapy (grade 3-4) reduces the development of local recurrence and poor response (grade 1-2) has no effect. In our study, aseptic loosening and infection stand out as the most common causes of revision surgery in patients undergoing limb-sparing surgery. When the causes of aseptic loosening complication are analyzed, we think that the use of prostheses with a cylindrical stem structure instead of hexagonal and in terms of local control, chemotherapy and radiotherapy applied in the period after primary surgery slows the osteointegration and disrupts the implant-bone relationship under mechanical load.

**Keywords:** osteosarcoma, treatment results, prognostic factors, survive

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZGEÇMİŞ .....	ii
BEYAN.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	viii
İÇİNDEKİLER.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	xv
TABLolar DİZİNİ .....	xix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım ve Tarihçe .....	3
2.2 Tümör Biyolojisi, Genetik ve Karsinogenez .....	3
2.3 Epidemiyoloji.....	5
2.4 Etiyoloji .....	6
2.5 Histopatolojik Sınıflama.....	8
2.6 Tanı.....	13
2.6.1 Klinik Bulgular.....	13
2.6.2 Laboratuvar .....	14
2.6.3 Görüntüleme.....	15
2.6.4 Biyopsi.....	17
2.7 Patoloji.....	20
2.8 Evreleme .....	20
2.9 Tedavi .....	22
2.7.1 Kemoterapi.....	22

2.7.2 Radyoterapi .....	27
2.7.3 Cerrahi.....	27
2.7.3.1 Ekstremitte Koruyucu Cerrahi.....	30
2.7.3.2 Amputasyon.....	33
2.7.3.3 Rotasyonplastisi.....	33
2.7.4 Gelecekteki tedavi modaliteleri .....	33
3. HASTALAR ve YÖNTEM .....	35
3.1 İstatistiksel Analiz .....	36
4. BULGULAR.....	37
5. TARTIŞMA .....	66
6. SONUÇLAR.....	93
7. KAYNAKLAR .....	97
8. EKLER .....	104
8.1 Etik Kurulu Kararı.....	112
8.2 Orijinallik Raporu .....	113

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	:Anabilim dalı
<b>AKK</b>	:Anevrizmal Kemik Kisti
<b>A.B.D</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>AJCC</b>	:American Joint Committee on Cancer
<b>ALP</b>	:Alkale fosfataz
<b>ark</b>	:Arkadaşları
<b>BT</b>	:Bilgisayarlı tomografi
<b>cAMP</b>	:Siklik adenozin monofosfat
<b>COSS</b>	:Cooperative Osteosarcoma Study Group
<b>CRP</b>	:c-reaktif protein
<b>DSÖ</b>	:Dünya sağlık örgütü
<b>E</b>	:Etoposid
<b>EOI</b>	:The European Osteosarcoma Intergroup
<b>EURAMOS</b>	:European and American Osteosarcoma Study Group
<b>ESR</b>	:Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>FDG</b>	:Fluorodeoksiglukoz
<b>IGF-1</b>	:İnsülin like growth faktör-1
<b>IGF-2</b>	:İnsülin like growth faktör-2
<b>İ</b>	:İfosfamid
<b>KT</b>	:Kemoterapi
<b>KRT</b>	:Kemo-radyoterapi
<b>LDH</b>	:Laktat dehidrogenaz
<b>MAP</b>	:Metotreksat + Doksisisiklin + Sisplatin
<b>MAPIE</b>	:Metotreksat + Doksisisiklin + Sisplatin + İfosfamid + Etoposid

<b>MRG</b>	:Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MSTS</b>	:Musculoskeletal Tumour Society
<b>NCI</b>	:National Cancer Institute
<b>OS</b>	:Osteosarkom
<b>PAS</b>	:Periodik asit schiff
<b>PET-BT</b>	:Pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografi
<b>POG</b>	:Pediatric Oncology Group
<b>RB-1</b>	:Retinoblastom Geni
<b>RT</b>	:Radyoterapi
<b>SEER</b>	:The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
<b>SUV</b>	:Standardized uptake value
<b>Tc99</b>	:Teknesyum 99
<b>TNM</b>	:Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
<b>UICC</b>	:International Union Against Cancer

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Biyopsi türlerinin gruplandırılması.....	17
Şekil 2. EUROMAS Kemoterapi Protokolü .....	25
Şekil 3. Sışplatin+ Doksorubisin / Adriamisin Kemoterapi Protokolü.....	26
Şekil 4. Rosen T-10 Kemoterapi Protokolü .....	26
Şekil 5. COSS Tedavi Protokolü .....	27
Şekil 6. Osteosarkom tedavisinde kullanılan cerrahi prosedürler .....	30



## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Sol distal femurda osteosarkom hastasının grafisi .....	9
<b>Resim 2.</b> Sol distal femurda lokalize osteosarkom ve Codman üçgeni görünümü ....	13
<b>Resim 3.</b> Sol proksimal femurda lokalize osteosarkom olgusunun BT görüntüsü ....	15
<b>Resim 4.</b> Sol distal femurda lokalize ve yumuşak dokuya ekspansiyon gösteren OS ile uyumlu kitlenin MR görüntüsü.....	16
<b>Resim 5.</b> Tru-cut biyopsi iğnesi .....	18
<b>Resim 6.</b> Tru-cut iğne ile biyopsi işlemi.....	18
<b>Resim 7.</b> Distal femur tutulumlu osteosarkomun makroskopik olarak görüntüsü.....	19
<b>Resim 8.</b> Osteoblastik OS ve Telenjektazik OS varyantlarının mikroskopik görünümleri .....	19
<b>Resim 9.</b> Enneking tarafından tanımlanan 4 temel eksizyon illüstrasyonları.....	28
<b>Resim 10.</b> Distal femurda kitle nedeniyle ekstremitte koruyucu cerrahi planlanan hastada cerrahi örtüm ve hazırlık.....	31
<b>Resim 11.</b> Distal femurda rezeksiyon sonrası uygulanan endoprotetik rekonstrüksiyon işlemi .....	31
<b>Resim 12.</b> Distal femurda endoprotetik rekonstrüksiyon uygulanması .....	32
<b>Resim 13.</b> Rezeksiyon protezi sonrası hastanın diz iki yönlü direkt grafisi .....	34
<b>Resim 14.</b> Proksimal humerus tutulumlu osteosarkom ve tanı sonrası reverse omuz rezeksiyon protezi uygulaması .....	36
<b>Resim 15.</b> Sağ iliak kemikte OS; direkt grafi, MR ve cerrahi sonrası direkt grafisi..	65
<b>Resim 16.</b> Distal femurda parosteal OS nedeniyle rezeksiyon protezi uygulamasına ait bacakta uzunluk direkt grafisi.....	73

## GRAFİKLER DİZİNİ

<b>Grafik 1.</b> Hastaların cinsiyet dağılımı grafiği.....	37
<b>Grafik 2.</b> Vakalarımızın yaş dağılımı histogramı .....	37
<b>Grafik 3.</b> Cinsiyete göre sağkalım grafiği .....	38
<b>Grafik 4.</b> Genel sağkalım grafiği .....	38
<b>Grafik 5.</b> Hastaların ilk başvuru şikayeti grafiği .....	39
<b>Grafik 6.</b> İlk başvuru şikayetine göre sağkalım grafiği.....	39
<b>Grafik 7.</b> Tümör lokalizasyonlarının grafiği .....	40
<b>Grafik 8.</b> Tümör lokalizasyonlarına göre sağkalım grafiği.....	41
<b>Grafik 9.</b> İskelet sistemi tutulumları yerleşim grafiği .....	41
<b>Grafik 10.</b> Apendiküler iskelet sistemi tutulumlarının yerleşim grafiği.....	41
<b>Grafik 11.</b> Tümör lokalizasyonlarına göre sağkalım grafiği .....	42
<b>Grafik 12.</b> Histopatolojik ana tipine göre sınıflandırılması .....	42
<b>Grafik 13.</b> Histopatolojik ana tipine göre sağkalım grafiği.....	43
<b>Grafik 14.</b> Histopatolojik alt tiplerine göre sağkalım grafiği .....	44
<b>Grafik 15.</b> Histopatolojik alt tiplerine göre sağkalım grafiği.....	44
<b>Grafik 16.</b> Vakaların Enneking evreleme sistemine göre dağılım .....	45
<b>Grafik 17.</b> Tümör evresine göre genel sağkalım grafiği .....	45
<b>Grafik 18.</b> Tanı anında metastazların lokalizasyonlarını gösteren grafik .....	46
<b>Grafik 19.</b> Tanı anında metastaz durumunun sağkalıma etkisini gösteren grafik .....	46
<b>Grafik 20.</b> Verilen neoadjuvan kemoterapi protokollerinin grafiği.....	47
<b>Grafik 21.</b> Neoadjuvan kemoterapi protokollerinin sağkalıma etkisi.....	48
<b>Grafik 22.</b> Cisplatin + Doxorubicin ile EUROMAS protokolleri sağkalımlarının karşılaştırılmasını gösteren grafik.....	48
<b>Grafik 23.</b> OMÜ Hastanesi ve dış merkezlerde uygulanan Neoadjuvan kemoterapi tedavisinin sağ kalım üzerine olan etkisinin karşılaştırılması.....	49

<b>Grafik 24.</b> Uygulanan cerrahi yöntemi gösteren grafik .....	49
<b>Grafik 25.</b> Uygulanan ekstremitte koruyucu cerrahi yöntemlerinin gösterilmesi .....	50
<b>Grafik 26.</b> Uygulanan amputasyon çeşitlerini gösteren grafik.....	50
<b>Grafik 27.</b> Planlanan primer cerrahi tedavi ile sağkalım arasındaki ilişki .....	51
<b>Grafik 28.</b> Cerrahi tedaviye göre genel sağkalım grafiği.....	51
<b>Grafik 29.</b> Neoadjuvan KT sonrası HUVOS skoru ile sınıflandırılması .....	52
<b>Grafik 30.</b> HUVOS sınıflamasına göre genel sağ kalım grafiği.....	53
<b>Grafik 31.</b> Hastaların cerrahi sınır durumuna göre gruplandırılması .....	53
<b>Grafik 32.</b> Cerrahi sınır ile sağkalım arasındaki ilişki .....	54
<b>Grafik 33.</b> Hastaların tümör uzunluklarına göre dağılımını gösteren histogram .....	55
<b>Grafik 34.</b> Vakalarımızın tümör uzunluğuna göre gruplandırılması .....	55
<b>Grafik 35.</b> Tümör boyutu ile sağkalım arasındaki ilişki .....	56
<b>Grafik 36.</b> Tümör hacimlerine göre gruplandırılması.....	56
<b>Grafik 37.</b> Tümör hacmine göre genel sağ kalım grafiği.....	57
<b>Grafik 38.</b> Hastaların komplikasyon gelişme oranını gösteren grafik .....	58
<b>Grafik 39.</b> Hastaların komplikasyon durumunu gösteren grafik .....	58
<b>Grafik 40.</b> Lokal nüks durumuna göre gruplandırılması.....	59
<b>Grafik 41.</b> Lokal nüks durumuna göre genel sağ kalım grafiği.....	59
<b>Grafik 42.</b> Metastazların lokalizasyonlarına göre dağılım grafiği.....	60
<b>Grafik 43.</b> Postoperatif metastaz durumuna göre genel sağ kalım grafiği.....	60
<b>Grafik 44.</b> Enfeksiyon etkenlerinin incelenmesi.....	61
<b>Grafik 45.</b> Enfeksiyon gelişimi ile sağkalım ilişkisi grafiği .....	62
<b>Grafik 46.</b> Revizyon cerrahisi nedenleri .....	63

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> Osteosarkom alt tiplerinin sınıflandırılması .....	8
<b>Tablo 2.</b> Enneking Evreleme Sistemi .....	20
<b>Tablo 3.</b> AJCC Evreleme Sistemi .....	21
<b>Tablo 4.</b> OS tedavisinde en sık kullanılan kemoterapötik ajan grupları .....	23
<b>Tablo 5.</b> HUVOS Skorum Sistemi .....	24
<b>Tablo 6.</b> Huvos grade skorlamasına göre cerrahi sınır uzaklıklarını gösteren tablo .....	54
<b>Tablo 7.</b> Hasta ile ilgili faktörlerin sağkalım açısından değerlendirilmesi .....	72
<b>Tablo 8.</b> Tümör ile ilgili faktörlerin sağkalım açısından değerlendirilmesi .....	82
<b>Tablo 9.</b> Tedavi ile ilgili faktörlerin sağkalım açısından değerlendirilmesi .....	86
<b>Tablo 10.</b> Komplikasyon ile ilgili faktörlerin sağkalım açısından değerlendirilmesi .....	91

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteosarkom (OS) malign osteoblastların proliferasyonu sonrası tümöral osteoid veya immatür kemik üretimi ile karakterize bir hastalıktır (1, 2). Hematolojik olmayan primer malign kemik tümörleri arasında metastatik lezyonlar ve myelomlardan sonra ikinci en sık görülen malign kemik tümörüdür (%20-22). Genel olarak insidansına bakılacak olursa, kanser tanısı konulan tüm hastalar içerisinde %1'den daha az bir orana sahiptir.

Osteosarkom hastalarının tedavisinde geçtiğimiz yarım asır boyunca büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. 1970'lerden önce primer olarak cerrahi rezeksiyon (genellikle amputasyon) tek tedavi seçeneği olup, bu dönemde cerrahi sonrası çoğu hastada nüks gelişimi ve metastaz gibi komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmekte idi. Günümüze kadar olan süreçte cerrahi tedavi ve kemoterapinin birlikte kullanımı ile hastaların kür ve sağkalım oranlarını belirgin şekilde yükseltilmiş durumdadır (3, 4).

MRG, BT ve PET BT gibi görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi klinisyenlere birçok yönden büyük kolaylık sağlamıştır. Tümörün evrenmesi sırasında erken evrede dahi olsa tümörün sistemik yayılımını gösterebilmesi ve neoadjuvan kemoterapinin yanıtının değerlendirilmesi gibi tedavinin düzenlenme sırasında görüntüleme yöntemleri günümüzde büyük klinik öneme sahip durumdadır. Aynı şekilde tümörün hacim, uzanım ve sınırlarının tayininin saptanmasıyla tümörün doğasının ve biyolojik seyrinin daha iyi anlaşılması elde edilmiş ve farklı cerrahi yaklaşımların da ortaya çıkması sağlamıştır.

Günümüzde ortopedik onkoloji ve tıbbi onkolojinin multidisipliner çatı altında bir araya gelmesiyle osteosarkom hastalarının tanı, tedavi ve takip süreçlerinin işbirliği içinde yapılması osteosarkomda tedavi yönetiminin temel felsefesini oluşturmaktadır. Osteosarkom (OS) sağaltımı neoadjuvan KT - cerrahi - adjuvan KT şeklindedir. Neoadjuvan tedavi sonrası cerrahi tedavi ile lokal kontrol sağlanır. Cerrahi sonrasında histopatolojik olarak incelenen kitlenin neoadjuvan tedaviye yanıtı değerlendirildikten sonra hastanın medikal durumuna göre adjuvan kemoterapi protokolü verilerek tedavisi tamamlanır.

Cerrahi tedavide amputasyon ile başlayan süreç artık ekstremitte koruyucu cerrahiye evrilmiş durumdadır. Ekstremitte koruyucu cerrahide amaç sağkalım ve ekstremitte fonksiyonlarında majör değişiklik olmaksızın hastalığın lokal olarak ortadan kaldırılmasıdır. İmplant teknolojisindeki gelişmeler ve biyolojik rekonstrüksiyon tekniklerinin gelişmesi ile ostesarkom tedavisinde geleceğe yönelik beklentileri arttırmış durumdadır.

Çalışmamızda OS nedeniyle hastanemizde medikal ve cerrahi tedavisi yapılan hastaların retrospektif sonuçlarının ve prognozu etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Tanım ve Tarihçe**

Osteosarkom (OS) atipik, malign osteoblastların osteoid yapımı ile karakterize olan primer bir malign kemik tümörüdür. Herhangi bir tümörün içinde ufak bir sahada bile atipik osteoblastların osteoid üretimi yaptığı görülürse bu tümör osteosarkom olarak adlandırılır (5, 6).

Osteosarkom terimi ilk defa 1807 yılında Boyer tarafından kullanılmış olup, izole hastalıktan ziyade kemik tümörlerinin tümünü içine alacak şekilde isimlendirmiştir (7). Kemik tümörlerinin benign ve malign olarak sınıflama çalışmaları ilk Nelaton tarafından başlamış olup daha sonra sistematik şekilde sınıflamalar sırasıyla Codman (1925), Scarff (1937), Ewing (1939), Cade (1947), Lichtenstein (1952), Dahlin (1957) ve Jaffe (1958) tarafından öne sürülmüştür. Günümüzde W. F. Enneking 'in 1986 yılında sunduğu ve geniş çapta kabul gören tümör sınıflaması kullanılmaktadır (8).

Literatürde baktığımızda geçmiş dönemlerde osteosarkom veya osteojenik sarkom terimleri farklı yazarlar tarafından sadece osteosarkomu değil fibrosarkom ve kondrosarkom gibi kemiğin farklı habis primer tümörlerini de tanımlamak için kullanılmıştır. Bu tanımlama karışıklığı 1980'li yıllardan sonra literatürde osteojenik sarkom terimi yerine osteosarkom teriminin ön plana çıkması ve sadece patolojik olarak osteoid üreten primer malign kemik tümörlerini tanımlamak için kullanılmaya başlanması ile sona ermiş olup günümüzde literatürde bu konuda konsensus sağlanmış durumdadır (9).

### **2.2 Tümör Biyolojisi, Genetik ve Karsinogenez**

Osteosarkom görülme sıklığı bakımından bimodal dağılım gösteren kötü huylu ve çok agresif bir kemik tümörüdür. Hastalığın nadir görülmesi ve kendi içinde heterojenite göstermesi nedeniyle tümörün biyolojisi hakkında ortaya net parametrelerin konulmasını zorlaştırmaktadır. Öncelikle ergenlik ve erken yetişkinlik dönemindeki yüksek olan insidansı göz önüne alındığında, hızlı kemik büyümesinin ve pubertal hormonların hastalığın karsinogenezinde önemli olduğu düşünülebilir.

Aşırı büyüme hormonu üretimi ile seyreden akromegali hastalarında görülen

osteosarkom vakaları bu düşünceyi desteklemektedir (10). Aynı şekilde tümör hücrelerinin insülin-like growth faktör-1 (IGF-1) üretimi sonrası otonomi kazanması ve kendi kendilerini stimüle ederek bölünmeye devam etmesi nedeniyle IGF-1 osteosarkom açısından potansiyel bir mitojen faktör olarak görülmektedir (11). İnsulin-like growth factor 2 (IGF2) 'nin aşırı üretiminin de aynı şekilde osteosarkom gelişiminde risk oluşturduğu rapor edilmiştir (12). Öte yandan uzun boy varlığı ve yüksek doğum ağırlığı osteosarkom için iyi tanımlanmış diğer risk faktörleridir (13).

Osteosarkom sporadik olarak ortaya çıkabilmekle beraber genetik olarak germ-line ve somatik genom mutasyonlarıyla prezente olabilir. OS belirli bir gen ya da kromozom translokasyonları yerine karmaşık karyotip anomalileri ile karşımıza çıkmaktadır ve bu açıdan oldukça heterojen bir özellik gösterir.

3, 13p, 17p, 18q kromozom anomalileri; 1p, 2p, 3q, 5q, 5p ve 6p kromozom kollarındaki bozulmaların ya da 14q, 15q, 16p ve 21q kromozom kollarındaki delesyonların osteosarkom gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (14). Özellikle pediatrik yaş grubundaki hastaların yaklaşık %63'ünde 21. Kromozom üzerinde delesyon tespit edilmiş olup bu kromozomdaki görülen bozulmaların osteosarkom gelişmesinde büyük bir öneme sahip olduğu görülmektedir (15).

Osteosarkom karsinogenezinde sıklıkla tümör supressor genlerinde ve DNA helikaz bölgelerinde oluşan bozulmalar da önemli yer tutmaktadır. Tümör supressör genlerinden özellikle p53 ve retinoblastom yatkınlık geninde (RB1) meydana gelen mutasyonlar osteosarkom olgularında sıklıkla rastlanılmaktadır (16).

Ayrıca osteosarkom ile ilişkili tanımlanmış birçok kalıtsal kanser yatkınlığı sendromu mevcuttur. Örneğin; OS, kalıtsal retinoblastomlu hastalarda en sık görülen sekonder tümör olup, bu hastalarda osteosarkom görülme riski normal popülasyona göre ~ 500 kat daha fazladır (17). Aynı şekilde TP53 geninin mutasyonu sonucu görülen Li-Fraumeni sendromu ve RECQL4 geninin mutasyonu sonucu ortaya çıkan Rothmund–Thomson sendromu gibi hastalıklarda da osteosarkom riski ciddi olarak artmış durumdadır.

## 2.2 Epidemiyoloji

Kemik tümörleri, çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %3-5'ini ve yetişkinlerdeki kanserlerin ise %1'inden azını oluşturur (18, 19). Bunlardan osteosarkom, en sık teşhis edilen primer malign kemik tümörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Multipl myelom hariç tutulursa tüm yaş gruplarında en sık görülen primer malign kemik tümörü olup primer kemik tümörlerinin %35'ini oluşturur (20). Çocukluk ve adölesan dönemlerinde görülen lenfomalar ve beyin tümörlerinden sonra üçüncü en sık görülen malignite olarak dikkati çekmektedir (21).

Osteosarkomun görülme insidansının pik yaptığı iki farklı yaş dönemi mevcuttur. İlk pik 10 - 14 yaş aralığında ergenliğin başlamasına bağlı olarak kemik gelişiminin hızlandığı dönemde olup hastalar bu yaş grubunda daha sık tanı almaktadırlar. İkinci ve daha nadir görüldüğü dönem ise 60 yaş sonrasındaki geriatrik hasta grubudur (20).

İnsidans oranları yaş, ırk, cinsiyet ve bir dizi başka faktöre bağlı olarak değişebilmektedir. Farklı toplumlarda ileri yaş dönemindeki insidans verileri değişiklik göstermekle beraber, çocukluk ve ergenlik döneminde osteosarkom insidansı tüm dünyada nispeten tutarlı görünmektedir (22). Osteosarkomun uluslararası epidemiyolojisini anlamak için yapılan ve tüm yaş gruplarını kapsayacak şekilde yapılan bir çalışmada sırasıyla; çocuk ve adölesanlarda (0-24 yaş) yılda milyonda 3 - 4,5 vaka; orta yaş (25-59) grubunda yılda milyonda 1 - 2 vaka ve geriatrik (60+ yaş) grupta ise yılda milyonda 1,5 - 4,5 vaka olarak insidans sıklığı raporlanmıştır (23).

Görülme sıklığının farklı ülkeler ve popülasyonlarda değişiklik göstermesine rağmen dünya geneline baktığımızda cinsiyet açısından erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla yıllık milyonda ortalama 4,3 ve 3,4 vaka civarında insidansı mevcuttur. Genel olarak osteosarkom erkeklerde kadınlara oranla daha sık rastlanmaktadır (2).

Yaşa göre cinsiyet açısından kadınlarda insidans oranı, hemen hemen 15 yaşın altındaki (0-14 yaş) aynı yaş grubundaki erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Fakat puberte başlangıcı ile sonrası dönemde erkeklerde osteosarkom insidansının kadınlara nazaran daha fazla artış gösterdiği ortaya konulmuştur (23, 24). Bu durum

kadınlarda erkeklere kıyasla daha erken iskelet büyümesi ve olgunlaşma göz önüne alındığında kadın popülasyonunda daha erken başlangıç yaşı olması ile açıklanabilir.

ABD Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) verilerine göre etnik köken bakımından tümörün insidansı Afro-amerikalılarda, beyaz ırka göre daha sık osteosarkom insidansı gözlenmekte olup, Afro-amerikalılarda yıllık milyonda 5,1 - 5,3 vaka, hispanik ve beyazlarda ise sırasıyla yıllık milyonda 4,9 ve 4,4 vaka olarak tespit edilmiştir (23).

1980'li yıllardan itibaren osteosarkom tedavisinde kemoterapotiklerin kullanımı ile birlikte 5 yıllık sağkalım oranları dramatik şekilde %20'den yaklaşık %70'e yükselmiş durumdadır (25). Bununla birlikte, son iki dekatta osteosarkom tedavisinde sağkalımı pozitif yönde etkileyen gelişmeler sınırlı kalmış olup yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.3 Etiyoloji**

Osteosarkom gelişimi için çeşitli risk faktörleri üzerinde çalışmalar devam etmekte olup etiyojisi halen kesin olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın oluşmasının temelinde yatan etmenler ana başlıklar olarak; hastaya ait birtakım yapısal özellikler, çeşitli predispozan genetik yatkınlıklar ve endüstrileşmenin giderek gelişmesi sonucu artan farklı çevresel maruziyet durumları şu an için etiyojisinde üzerinde durulan hususlar olarak karşımıza çıkmaktadır.

İyonlaştırıcı radyasyonun onkolojik riski yaygın olarak bilinmekte olup OS vakalarının %3'ünden sorumludur. Tüm yaş gruplarında kemik dokusunda görülen iyonize radyasyon nedenli sarkomların en sık görüleni osteosarkomdur (26, 27). OS gelişimi için gerekli olduğu düşünülen radyasyon doz ve süresi belirlenememiştir. Çocukluk çağı solid tümörlerin tedavisi için radyoterapi kullanımı sonrasında tedaviyi izleyen ilk yirmi yıl içinde osteosarkom gelişme riski artmıştır (28).

Radyasyon sonrası sarkom gelişimi, genetik eğilim de dahil olmak üzere muhtemelen çok faktörlüdür (28, 29). Osteosarkomda olduğu gibi çeşitli tümöral hastalıklarda kullanılan alkilleyici ilaç grubu olarak bilinen; siklofosamid, fosamid ve antrasiklinler gibi ajanların OS gelişimine neden olabileceği bildirilmektedir (29).

Osteosarkom gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak, kemik oluşumu ve rezorpsiyonunu etkileyerek kemik döngüsünün hızlanmasına neden olan Paget kemik hastalığı da suçlanmıştır. Paget hastalığının habis transformasyon insidansı yaklaşık %1'dir (30). Paget ve osteosarkom arasındaki ilişkinin aslında genetik bir yatkınlık olduğuna dair bazı kanıtlar mevcut olup ve her ikisinde farklı derecelerde kromozom 18 anomalisi görülmektedir (31). Paget hastalığına sekonder gelişen osteosarkomlar genelde yüksek gradeli olup genelde prognoz kötüdür. Çoğunlukla osteoblastik ve fibroblastik osteosarkom formunda gözlenmektedir.

Multipl enkondromatozis, multipl herediter ekzositoz ve fibröz displazi gibi benign kemik neoplazmlarında osteosarkom gelişebileceği gibi kronik osteomyelit, kemik enfarkt alanlarında ve kemikte implant gibi yabancı cisim zemininde düşük oranda da olsa osteosarkom gelişme riski bulunmaktadır (14).

Osteosarkomlar sporadik mutasyonların sonucu olarak meydana gelebilmekle beraber çeşitli tümör supresör gen mutasyonları ile ilişkili ailevi genetik sendromları ile ortaya çıkabilir. Tümör baskılayıcı gen proteinlerinde fonksiyon kaybı osteosarkom patogenezinde kritik bir adımı temsil eder. Bunlardan hücre döngüsünde önemli yeri olan Rb proteini üretiminden sorumlu RB geni mutasyonu osteosarkomların %70'inden fazlasında görülmektedir (32). RB geninde germ hattı mutasyonu taşıyan hastalarda osteosarkom, retinoblastomdan sonra gelişen en yaygın ikinci malignite olup (33), bu mutasyon normal popülasyona göre osteosarkom riskini 500 kat arttırmaktadır (34).

Li-Fraumeni sendromunda diğer bir tümör baskılayıcı gen olan p53 mutasyonunun etkilenen bireylerde osteosarkom dahil çok sayıda kansere yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir. Osteosarkom görülme riski ailevi geçişli DNA helikaz genleri mutasyonlarında da artmıştır. Bu durumlara Rothmund Thomas Sendromu (RTS), Werner Sendromu ve Bloom Sendromu örnek olarak verilebilir (35).

**Tablo 1.** Osteosarkom alt tiplerinin sınıflandırılması

<b>Osteosarkom Tipleri</b>	
<b>İntramedüller Yerleşimli</b>	<b>Yüzeyel yerleşimli</b>
<p>Yüksek dereceli (grade)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Konvansiyonel OS<ul style="list-style-type: none"><li>• Osteoblastik</li><li>• Kondroblastik</li><li>• Fibroblastik</li><li>• Mikst ve sklerozan</li><li>• Berrak hücreli</li><li>• Malign fibroz histiyositom benzeri</li><li>• Tiplendirilmemiş</li></ul></li><li>➤ Telenjiektazik OS</li><li>➤ Küçük hücreli OS</li><li>➤ Dev hücreden zengin OS</li><li>➤ Epiteloid OS</li><li>➤ Osteoblastom benzeri OS</li><li>➤ Kondroblastom benzeri OS</li><li>➤ Fibrohistiyositik OS</li></ul> <p>Düşük dereceli</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Endosteal Osteosarkom</li><li>➤ Fibröz displazi benzeri OS</li><li>➤ Dezmozplastik fibrom benzeri OS</li></ul>	<p>Yüksek dereceli</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Yüksek dereceli yüzeyel OS</li><li>➤ Dediferansiye parosteal</li></ul> <p>Orta / Düşük Derece</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ Periosteal OS</li><li>➤ Parosteal OS</li><li>➤ İntrakortikal OS</li></ul> <p><b>Ekstraskeletal (yumuşak doku) OS</b></p> <p><b>Multisentrik Osteosarkom</b></p> <p><b>Ginatik (çeneyi tutan) Osteosarkom</b></p> <p><b>Sekonder Osteosarkom</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Paget hastalığı</li><li>• Post radyasyon</li><li>• Kemik enfarktı</li><li>• Fibröz displazi</li><li>• Metalik implant</li><li>• Kronik osteomyelit</li></ul>

## 2.4 Histopatolojik Sınıflama

Osteosarkomlar; primer veya sekonder olması, histopatolojik olarak hakim hücre tipi, kemikteki köken aldığı bölge ve buna benzer farklı şekillerde sınıflandırılabilirler. Primer osteosarkomlar daha çok büyüme çağındaki adolesan dönemde teşhis edilirken, sekonder osteosarkomlar genellikle kemikleşme süreci tamamlanmış yetişkinlerde görülür. Sekonder osteosarkomlar genellikle birincil osteosarkomlardan daha yüksek dereceli maligniteler olarak kabul edilir ve tedavi önerileri de her biri için farklı olma eğilimindedir. OS sınıflandırılması WHO'ya göre Tablo 1'de özetlenmiştir.

### 2.5.1 Konvansiyonel Osteosarkom

Osteosarkom(OS) alt tipleri içinde %75 oran ile en sık görülen tümörlerdir. Klasik veya santral osteosarkom olarak da bilinir. Olguların %70-75'i 10-25 yaş arasındadır. Ekstrasellüler matris üretiminin osseöz, kıkırdak doku veya fibröz yapıda olmasına göre alt tiplerine ayrılır. En sık görülen varyantları sırasıyla osteoblastik (%50), kondroblastik (%25) ve fibroblastik (%25) OS şeklindedir (14). Tümoral sahada çekirdek pleomorfizmi, iğsi görünüm ve atipik mitoz paterni izlenir ve malign osteoblastlar tarafından üretilen osteoid matrisin varlığı klasik osteosarkom tanısında ciddi öneme haizdir (36).

Görüntüleme meduller ve kortikal kemik destrüksiyonu, güve yeniği görünümü, agresif periost reaksiyonu, codman üçgeni ve tümör matris ossifikasyonu / kalsifikasyonu göze çarpar (Resim 1).



**Resim 1.** Sol proksimal tibia metafodiazifer lokalizasyonlu konvansiyonel OS

Konvansiyonel osteosarkomun tüm alt tiplerinin sağkalım süreleri karşılaştırıldığında aralarında ciddi fark göze çarpmamakla beraber tedavileri de genel olarak neoadjuvan KT, geniş cerrahi rezeksiyon ve adjuvan KT olmak üzere aynıdır. Ekstremitte yerleşimli lokalize hastalık durumunda sağ kalım %65 civarındadır. Aksiyel iskelet tutulumu ve metastaz durumlarında oran %30'lara düşmektedir (37).

### **2.5.2 Telenjektazik Osteosarkom**

Tüm osteosarkomların yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır. Kendine özgü radyografik ve histolojik özelliklerle karakterize nadir bir osteosarkom varyantıdır. Konvansiyonel osteosarkom ile benzer demografik özelliklere sahip olup genellikle adolesan ve genç erişkinlerde görülmektedir. Ekspansil doğası nedeniyle %25 oranında patolojik fraktür ile birlikte görülür. Çoğu osteosarkomun küçük bir telenjektazik komponenti görülmekle birlikte telenjektazik osteosarkom tanısı alması için telenjektazik komponentin %90'dan fazla olması gerekmektedir.

Konvansiyonel osteosarkoma kıyasla daha az osteoid matriks oluşumu ve daha az skleroz izlenmekle beraber histolojik ve radyolojik olarak anevrizmal kemik kistine benzer özellikler taşır. Tümörün makroskopisinde ince kemik septasyonları ile ayrılmış kan dolu kistik boşlukları olması nedeniyle görünüm olarak anevrizmal kemik kistine benzese de mikroskobik olarak bu septalar nükleer hiperkromazili pleomorfik hücreler tarafından doldurulur ve malign osteoblastlar tarafından yapılan osteoid matriksin varlığı nedeniyle anevrizmal kemik kistinden ayrılır.

Aynı zamanda görüntülemelerde anevrizmal kemik kistinde olan periostal neokorteksin ince kabuk manzarası olmaması ve yumuşak doku ekspansiyonu olabilmesi ile bu tümörden ayırıcı tanısı yapılabilmektedir. Patogonomik olarak BT ve MR'da S1V1-S1V1 seviyelenmesi olguların %80-90'ında görülür (38).

### **2.5.2 Küçük Hücreli Osteosarkom**

Tüm osteosarkom vakalarının %1-2'sini oluşturur. Tümöral sahada küçük yuvarlak hücreler bulundurması nedeniyle Ewing sarkom ve yuvarlak hücrelerin görüldüğü diğer lezyonları taklit edebilir. Osteoid üretiminin görülmesi, matrikste kalsifikasyon varlığı ve daha şiddetli pleomorfizm bulguları bu osteosarkom varyantını yukarıdaki tanılardan ayrılmasına yardımcı olur.

Görüntülemelerde permeatif litik medüller lezyonlar, agresiv periost reaksiyonu, kortikal destrüksiyon ve yumuşak doku ekspansiyonu ile karakterizedir. Prognoz olarak konvansiyonel osteosarkomlardan daha kötüdür (39).

### **2.5.3 Düşük Dereceli Endosteal (İntrameduller) Osteosarkom**

İğsi hücrelerden ve matür kemikten oluşan düşük dereceli bir osteosarkom grubudur. Tüm osteosarkom olgularının %1-2'sini oluşturur. Hastaların %70'i 18-40 yaş grubu arasındadır. Histolojik olarak parosteal OS'a benzemektedir. Mikroskopik olarak hücresel fibroblastik stroma ve değişken miktarlarda osteoid üretimi ile karakterizedir (40). Histolojik olarak bazı iyi huylu kemik tümörleri ile güçlü benzerliklerinden dolayı sıklıkla yanlış teşhis edilirler.

Ayrıcı tanıda fibröz displazi, dev hücreli kemik tümörü, fibromatozis ve fibrosarkom düşünülebilir. Geleneksel yüksek dereceli osteosarkomların aksine, düşük dereceli intrameduller osteosarkomlarda uzak metastazlar daha az sıklıkta görülür. Tedavide dedifferansiyasyon olmadığı müddetçe sadece cerrahi eksizyon uygulanır. Rekürrensi ve uzak metastazları önlemek açısından tümörün geniş eksizyonu gerekmektedir (41).

### **2.5.4 Yüksek Dereceli Yüzey Osteosarkom**

Kemiğin dış yüzeyinde gelişen yüksek dereceli osteosarkomdur. Tüm osteosarkomların %1'inden azını oluşturur. En sık yaşamın 2 ve 3. dekatında rastlanır. Uzun kemiklerde diafiz ve diafizometafizer seviyede yerleşir. Radyolojisinde altındaki kemiğe geniş yüzeyde tutunmuş, yumuşak dokuya uzanan ve değişik oranlarda mineralizasyon gösteren kitle formasyonu mevcuttur. Tümörün altındaki kortekste destrüksiyon ve bazı vakalarda medullaya infiltrasyon görülebilir. Histolojik olarak yüksek derece hücresel atipinin olması ile periosteal/parosteal osteosarkomdan ayrıcı tanısı yapılabilmektedir.

### **2.5.5 Parosteal Osteosarkom**

Parosteal osteosarkom, kemik kortikal yüzeyinden kaynaklanan nadir görülen bir malign kemik tümürüdür. Tüm osteosarkomların %5-7'sini oluşturur. Yüzey osteosarkomlarının en sık görülen türüdür. Histolojik olarak fibroblastik stroma ve osteoid üretimi ile karakterizedir. %70'i poplitea seviyesinde yerleşimlidir. Pelvis, omurga ve yassı kemiklerde nadiren izlenir. Hastalar sıklıkla uzun süredir var olan, yavaş büyüyen, bazen eklem hareketlerini kısıtlayabilen, ele gelen ağrısız ve sert bir fikse kitle ile başvururlar.

Direkt grafide metafizer bölgede lokalizasyon gösteren, kortekse fikse geniş tabanlı ve ossifiye egzofitik kitle görülebilmektedir. Bazı sahalarda içerdiği fibroz komponent nedeniyle radyolusen görünüm içerebilir. İleri evrelerde korteks çepeçevre sarılır ve altındaki korteksle reaktif kalınlaşma oluşturur. Uzamış vakalarda medüller kanal infiltrasyonu görülebilmektedir. Korteks çevresinde ossifikasyonun yoğun olması nedeniyle olan radyodens görünüm, perifere gidildikçe immatüritenin artması ve kartilaj /fibroz dokunun mevcudiyeti nedeniyle radyolüsene doğru kayar.

Kıkırdak yapıları tümörün dış yüzeyinde yer alabildiği için osteokondrom düşünülerek yanlış tanı alabilirler. Tedavisinde geniş rezeksiyon esastır. Lokal nüks olanların çoğu dediferansiasyon gelişen olgulardır. Bu durumda tedaviye kemoterapi eklenir. 5 yıllık sağkalım %95 oranındadır.

#### **2.5.6 Periosteal Osteosarkom**

Kemiğin yüzeyinde periostun iç tabakasından köken alan orta dereceli kondroblastik özellik gösteren bir yüzey osteosarkomudur. Tüm osteosarkomların %1-2'sini oluşturur (42). Diafizer yerleşim metafizere göre daha sıktır. Hastalar kemiğe fikse şekilde ağrısız olarak büyüyen kitle şikayeti ile başvururlar.

Parosteal osteosarkomdan farklı olarak daha küçük çapta tümörler olup yine parosteal OS'den farklı olarak periost elevasyonu görülmektedir. Radyolojik olarak kalınlaşmış diafizer korteksin ekstrinsik erozyonuna ve yumuşak doku bileşenine uzanan dikey periosteal reaksiyona neden olan geniş tabanlı yüzey yumuşak doku kitlesi görülür. Codman üçgeni görünümü sıklıkla mevcuttur. İntrameduller tutulum beklenmez. Kısa, radyal yayılım gösteren kemik spikülleri görülebilir. 5 yıllık sağkalım geniş rezeksiyon ile kemoterapi kombinasyonunda %86 sadece cerrahi ile %83 bulunmuştur (43).

#### **2.5.7 Sekonder Osteosarkom**

Benign tümör, metabolik kemik hastalığı, radyasyon, implant, enfeksiyon gibi hastalıklı kemik zemininde ortaya çıkan osteosarkomlardır. Hastalar genelde 50 ve üzerindeki yaş grubundadır. OS radyasyon sonrası ekstremitelerde gelişen en sık sarkomlardır. Işınlanmış kemikte osteosarkom gelişme ihtimali %0,03-0,8 arasındadır (44). Radyoterapiden sonra ortalama 13-15 yıl sonra ortaya çıkabilmektedir.

Paget hastalığında görülen osteosarkom insidansı <%1 olarak tahmin edilmektedir. Paget hastalığından etkilenen herhangi bir kemik, sarkomatöz değişikliğe uğrama potansiyeline sahiptir. Paget zemininde ve radyasyon nedenli sekonder OS yüksek derecelidir. Paget zemininde küçük hücreli, telenjektatik, dev hücreli OS tiplerinin de geliştiği rapor edilmiştir (45).

Çoğunlukla konvansiyonel tip osteosarkomlara yol açarlar. Tümörlerin çoğu medullada ortaya çıkar; çok azı kemiğin periosteal yüzeyinin yakınında bulunur. Görüntülemelerde permeatif, destrüktif özellikte litik lezyonlar blastik veya sklerotik lezyonlardan daha sık görülmektedir. Radyoterapiye sekonder gelişen osteosarkomlarda 5 yıllık sağkalım %17-45 olup paget sonrası gelişen osteosarkomlarda ise %15-19 oranlarında olup oldukça düşüktür (23).

### **2.6.1. Klinik Bulgular**

Osteosarkom hastaları lokal ağrı, ardından lokalize şişlik olmak üzere birçok nonspesifik semptomla başvurabilirler. Ağrı en erken ve en sık başvuru sebebidir. Tümörün büyümesi genellikle ağrısız olup zaman içerisinde kemik destrüksiyonu ve lokal kemik erozyonu sonrası ağrı meydana gelebilir bu bakımdan ağrı hastalığın ilk belirtisi olarak değerlendirilebilir. Hastaların ağrısı genelde burkulma, artrit veya büyüme ağrıları olarak değerlendirilip tanıda gecikmelere sebep olabilmektedir. Osteosarkomda ağrı hafif özellikte başlayan zaman içerisinde şiddeti artan ve kalıcı olan şekildedir. Özellikle geceleri artma eğilimde olup ve birkaç haftadan daha uzun süren mekanik olmayan ağrı şikayetleri bu açıdan dikkatle değerlendirilmelidir.

Zaman içerisinde korteks bütünlüğünün bozulması ve tümörün periostu aşması sonucu lezyonun boyutu ve lokalizasyonuna bağlı olarak 2. en sık görülen semptom olan şişlik gelişimi ortaya çıkar. Korteks tutulumuna göre hastalar ekstremitelerde kullanımında zorluk / aksama ve hatta patolojik kırık ile polikliniğe başvurabilir.

Bu belirtiler haricinde tümörün lokalize olduğu bölgede ciltte ısı artışı, kızarıklık, cilt altı damarlarında belirginleşme gibi lokal semptomlar gelişebilir. Ateş ve gece terlemesi gibi sistemik semptomlar nadirdir. Azalan sıklığa göre semptomlar; ağrı (%90), şişlik (%50), hareket kısıtlılığı (%45), patolojik kırık (%8) şeklindedir (46).

## 2.6.2. Laboratuvar

Osteosarkom tanısı için spesifik laboratuvar testleri olmamakla birlikte hastaların tanı aşamasında, tümörün tedavisi sırasında tümörün tedaviye cevabının belirlenmesinde ve sistemik organ fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından kullanılırlar. Bunlar; Tam kan sayımı (CBC), elektrolit düzeyleri (kalsiyum, magnezyum, fosfor vb), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, Laktik dehidrojenaz (LDH), Alkalen fosfataz (ALP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve c-reaktif protein (CRP)'dir (47).

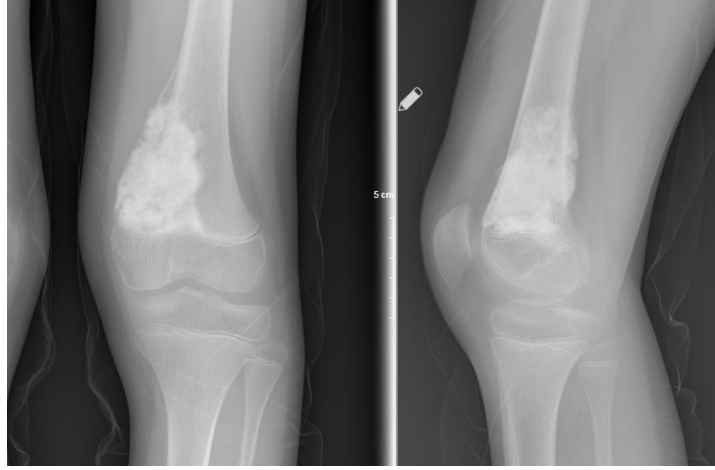
Bunlardan ALP ve LDH prognostik öneme sahiptir. Tanı sırasında yüksek ALP'li hastalarda pulmoner metastaz yapma olasılığı daha yüksektir. LDH seviyesinin başvuru anında yüksek olması relaps ve metastatik hastalık ile ilişkili bulunmuştur (48). LDH değeri ayrıca KT'ye yanıtın değerlendirilmesinde, rekürrens ve metastaz takibinde de kullanılır (49).

## 2.6.3. Görüntüleme

### 2.6.3.1 Direkt Radyografi

Osteosarkomda tanı aşamasında ilk görüntüleme yöntemi olarak ilgili bölgenin 2 yönlü direkt radyografisi istenir. Grafide kemik korteks ve matriksi ilgilendiren birtakım değişiklikler görülebilir. Kemik korteksinde güve yeniği tarzında ve permeatif destrüksiyon görülebilir. Sıklıkla metafizer bölgede izlenen kemiğin diğer kısımlarına uzanabilen dansite değişiklikleri, korteks destrüksiyonu, yumuşak dokuya uzanım durumu değerlendirilebilir. Periost reaksiyonu ve elevasyonu nedeniyle karakteristik olarak Codman üçgeni görünebilir (Resim 2).

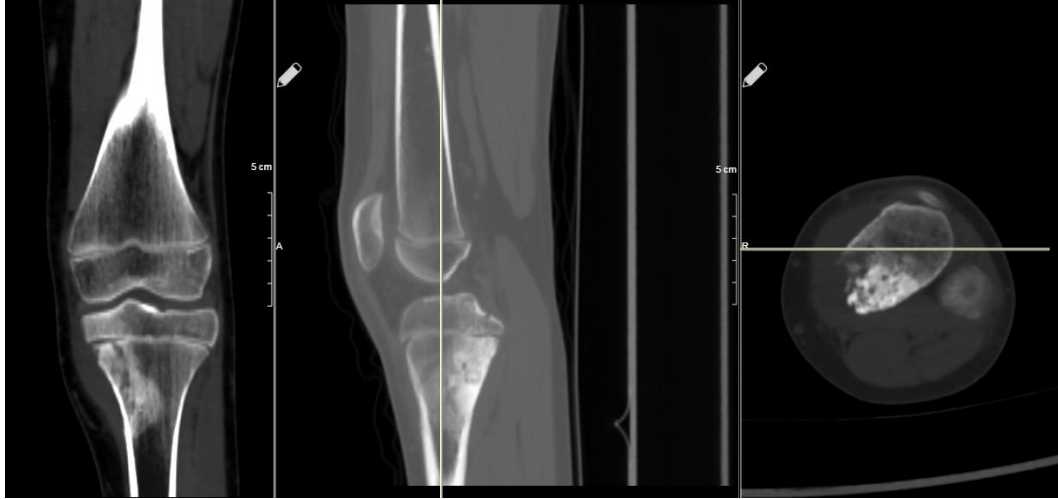
Lezyonlar osteolitik, osteoplastik veya mikst karakterde olabilir. Skip lezyonlar oluşturabilir. Osteosarkom olgularının çoğu lokal olarak ilerlemiş safhada oldukları için direkt grafilerde görülebilen değişikliklerle bazı varyantlarına tanı konulabilmektedir. Ek olarak bazı olgularda benign tümörler (örneğin telenjektazik OS ile AKK radyolojik benzerliği) olarak yanlış değerlendirilebilirler. Bu nedenle tanı aşamasında diğer görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik değerlendirme ile desteklenmesi gerekmektedir (50).



**Resim 2.** Sol distal femurda lokalize OS ve Codman üçgeni görünümü

### 2.6.3.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Farklı planda kesitsel görüntüler sağlayarak kemik korteksindeki destrüksiyon ve skleroz gibi değişiklikleri, lezyonların geçiş zonları, yumuşak dokuya yayılımı ve tümörün çevre dokular ile komşuluğu hakkında bilgiler verir (Resim 3). Primer lezyonun lokalizasyonu yanı sıra tanı esnasında muhtemel akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde de kullanılır.



**Resim 3.** Sol proksimal femurda lokalize OS olgusunun BT görüntüsü

Tümöral matrikstekki kalsifik değişiklikleri en iyi gösteren tetkik olmasına karşın, yumuşak doku komponentlerinin ve medüller infiltrasyonun görüntülenmesi için ideal bir yöntem değildir.

### 2.6.3.3 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Osteosarkomun tanı ve tedavisi sırasında manyetik rezonans görüntülemenin önemli bir yeri olduğu aşikardır. MRI tanıda anatomik olarak kitle formasyonu hakkında bilgi vererek evreleme ve biyopside yol gösterici olur. Aynı zamanda tümörün damar-sinir paketi, kas-kompartman ve büyüme plağı ile ilişkisini ve intramedüller alana infiltrasyonu en iyi gösteren yöntem olarak cerrahi planlama sırasında cerraha yardımcı olur (Resim 4).



**Resim 4.** Sol distal femurda lokalize ve yumuşak dokuya ekspansiyon gösteren osteosarkom ile uyumlu kitlenin MR görüntüsü

### 2.6.3.4 Pozitron Emisyon Tomografi–BT (PET-BT)

Direkt radyografi, CT veya MRI ile karşılaştırıldığında, F-18-FDG PET / CT hem tümör hakkında kesitsel olarak boyut ve yerleşimi gibi anatomik bilgiler sağlarken, aynı zamanda tümörde benign/malign ayrımı, tümör nekroz ve nüks gibi tümör metabolizmasını ilgilendiren fonksiyonel sonuçların değerlendirilmesini sağlar.

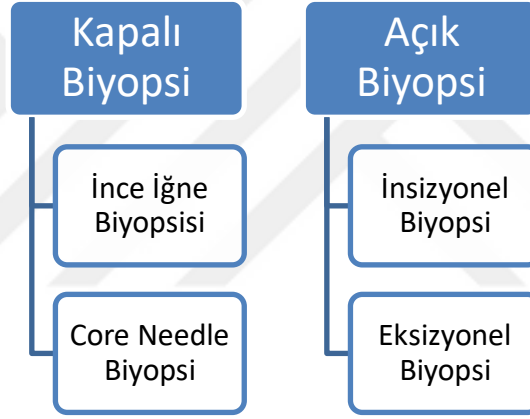
Yüksek çözünürlüklü BT veya Tc99m-DMSA ile karşılaştırıldığında akciğer nodüllerinde bile bir santimetre altındaki lezyonları doğrulukla tespit edebilir ve bu avantaj yöntemi, ileri evre hastalığı olan hastaların kötü prognozu düşünüldüğünde erken tanıda oldukça değerli kılar.

F-18-FDG PET / BT, kemik sintigrafisinde ve kemik metastazlarının saptanmasında üstün olup osteosarkomlu hastaların evreleme, biyopsi ve tedavi sonrası takibinde değerli bilgiler sağlar (51). Kemoterapi öncesi ve sonrası F-18-FDG PET / BT'nin

yüksek SUVmax durumu kötü prognoz ile ilişkilendirilse de bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilmesi hakkında farklı görüşler mevcuttur (52, 53).

#### 2.6.4 Biyopsi

Biyopsi işlemi osteosarkom evrenmesinde son basamağı oluşturmakla beraber tümörün tedavisinde ilk basamağı oluşturur. Bu açıdan tedavi yönetiminde oldukça önemli yere sahiptir. Hastanın klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmesi sonrası histopatolojik tanı ve cerrahi evresini tanımlamak için yeterli materyali sağlayacak kadar biyopsi yapılması planlanır. Biyopsi traktı mümkün olduğunca aynı doğrultuda mümkünse tek kompartmandan ve en az sayıda kas dokusunu penetre edecek şekilde insizyon yapılmalı ve kas planları arasından geçilmemelidir (54).



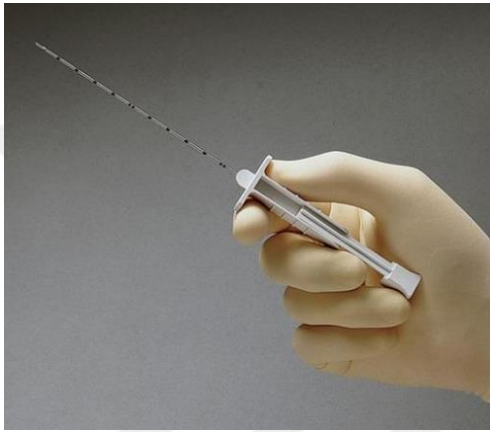
Şekil 1. Biyopsi türlerinin gruplandırılması

Biyopsinin tedavi sürecini yönetecek donanımlı bir merkezde ve ameliyatı yapacak cerrah tarafından alınmasında büyük fayda vardır. Çünkü biyopsi alınan sahanın durumu cerrahi planın belirlenmesinde en önemli faktörlerden biri olup cerrahi sırasında biyopsi skar ve traktının tümöral kitle ile en-blok olarak çıkarılması gerekmektedir. Uygun olmayan anatomik giriş yerlerinden alınan biyopsiler hastada cerrahi sırasında temiz sahada tümör ekimi ve tümörle beraber etkilenen dokuların çıkarılması sırasında zorluklar yaşanması gibi komplikasyonlar doğurabilir (54)

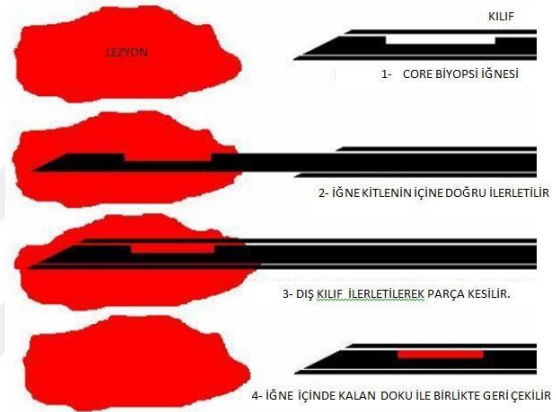
Biyopsiler kapalı veya açık uygulanabilir. Kapalı biyopsiler ince iğne aspirasyon biyopsisi ve core-needle biyopsi (tru-cut veya Jamshidi iğnesi ile) olarak ikiye ayrılır (Şekil 1). İnce iğne biyopsileri daha az invaziv olup, malignensi yönünden cerraha

yardımcı olurken, spesifik olarak tümörün tipini belirlemede yetersiz kalabilir (55).

Sıklıkla poliklinik şartlarında lokal anestezi altında core needle biyopsi (trucut veya jam-shidi) tercih edilir. Tru-cut iğneleri ile yumuşak doku sarkomları veya kemiği destrükte eden kitleler için uygun olup (Resim 5), jam-shidi iğneleri ile daha sert ve mineralize dokulardan örnek alınabilir (Resim 6). Eğer ulaşımı zor olan bir anatomik bölgede ise, biyopsi BT veya MR altında da uygulanabilir.



**Resim 5.** Tru-cut biyopsi iğnesi

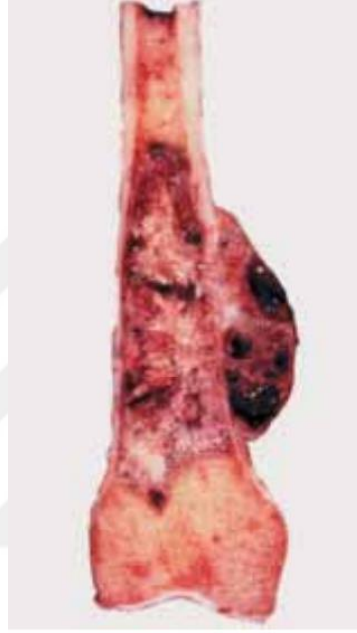


**Resim 6.** Tru-cut iğne ile biyopsi işlemi

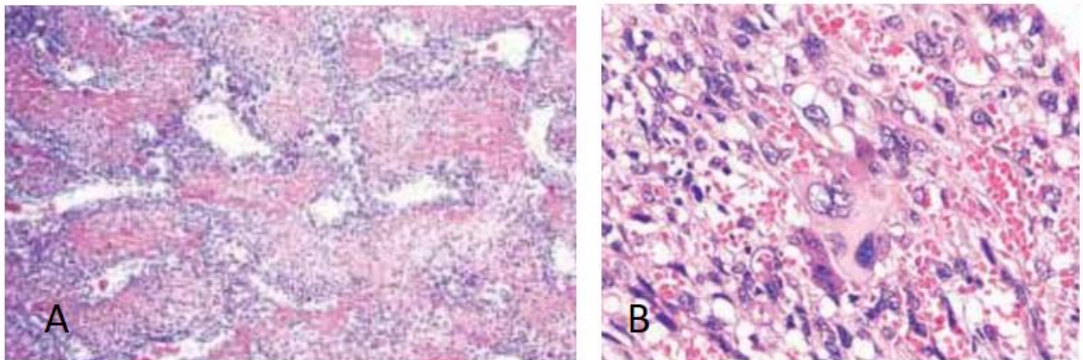
Açık biyopsi ise hasta uyumunun sağlanamadığı, ulaşımı zor olan bölgelerde, işlem sırasında konfor istenen durumlarda ve bazı çocuk yaş grubundaki hastalarda cerrahi şartlarda uygulanır. İğne biyopsileri ile tanı konulmasında zorluk olması veya konulan tanının hastanın klinik bulguları ile uyumlu olmadığı durumlarda açık biyopsiye geçilir (56). Açık biyopsi işlemi başlı başına bir cerrahi operasyon kabul edilip ilerdeki cerrahi plana uygun şekilde longitudinal ve küçük insizyonlar ile yapılmalıdır. Medullaya ulaşım gereksinimi durumunda kortikal kemikte patolojik kırıklara neden olabilen keskin açılı pencerelerden ziyade, ovoid tarzda pencere şeklinde kapak açılmalıdır. Alınacak örnekler mümkün olduğunca hemorajik ve nekroz alanlarından alınmamalı ve tümöral dokunun daha aktif olduğu periferik bölgeler tercih edilmelidir. Biyopsi sonrası bu kapak tekrar fikse edilmeli veya sement ile defektif bölge kapatılmalıdır. İşlem sonrasında standart tümör cerrahisi prosedürlerine uyarak ilgili bölge kapatılır. Kapalı biyopsiye göre komplikasyon oranları daha yüksek olmakla birlikte tanılarda değeri daha yüksektir (57).

## 2.7. Patoloji

Makroskopisinde sıklıkla metafiziyal lokalizasyon gösteren, korteks destrüksiyonu ile periostu kaldırarak çevre yumuşak dokulara ekspanse solid kitleler görülebilir. Tümöral kitle eksplore edildiğinde kesit yüzeylerinde kemik-kıkırdak komponentleri, sklerotik ve granüler görünümler ve yer yer kalsifikasyon odaklarının oluşturduğu heterojen bir karaktere sahip olduğu görülür (Resim 7).



**Resim 7.** Distal femur tutulumlu OS'un makroskopik olarak görüntüsü



**Resim 8.** A. Osteoblastik OS: bol miktarda hücreyel osteoid üretimi ile karakterize B. Telenjektazik OS: dev hücrelerle çevrili atipik mononükleer tümör hücreleri içeren septa yapılarının mikroskopik olarak görüntüsü

Osteosarkomlar makroskopisinde olduğu gibi mikroskopik bulgular olarak da karşımıza geniş bir spekturumla çıkmaktadır. Malign osteoblastların üretimini sağladığı osteoid, immatür kemik ve matriks üretiminin farklı yoğunlukta olmasına göre tümörün morfolojisi değişebilir. Genel olarak pleomorfizm gösteren iğsi hücreler, hiperkromatik çekirdekler ve atipik mitozlar tüm olgularda görülür. Tümöral sahada kıkırdak, fibröz doku, küçük yuvarlak mavi hücreler veyahut dev hücreler gibi komponentler eşlik edebilir (Resim 8).

## 2.8. Evreleme

Osteosarkom tanısının histopatolojik olarak konulmasından sonra hastalığın prognoz tayini ve ardından medikal ve cerrahi tedavi planlanması amacıyla evrelendirme yapılır. Bu amaçla günlük pratikte diğer iskelet kas sistemi tümörlerinde de olduğu gibi Enneking evrelemesi ve Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) sınıflama sistemleri kullanılır (Tablo 2, Tablo 3).

**Tablo 2.** Enneking Evreleme Sistemi

Evre	Histolojik Grade	Yayılım	Metastaz
1A	G1 düşük derece	T1-intrakompartmantal	M0
1B	G1 düşük derece	T2-ekstrakompartmantal	M0
2A	G2 yüksek derece	T1-intrakompartmantal	M0
2B	G2 yüksek derece	T2-ekstrakompartmantal	M0
3	G1 veya G2	T1 veya T2	M1

1980 yılında Enneking tarafından tasarlanan evreleme sisteminde histolojik grade (G1:düşük derece, G2: yüksek derece), anatomik yerleşim (T1: intrakompartmantal, T2: ekstrakompartmantal) ve metastaz durumuna (yoksa M0, varsa M1) göre değerlendirme yapılır (8). Toplamda 3 evre mevcuttur. Evre 1-2 tümörün derecesine (grade) göre şekillenir. Evre 1-2'de kendi içinde A ve B olarak lokal yayılıma göre ikiye ayrılırlar. Evre 3 ise boyutuna ve derecesine bakılmaksızın herhangi bir uzak metastaz varlığını tanımlar.

Yapılan çalışmalarda prognozun evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Evre I

tümörlerin kompartman içi veya kompartman dışı olup olmadığına bakılmaksızın en iyi sağkalıma sahip olduğu bilinmektedir. Bunu giderek azalan sağkalım oranlarına sahip olan Evre IIA, ardından Evre IIB ve Evre III izlemektedir.

Kemik sarkomları için AJCC sistemi, tümör derecesine (grade), boyutuna, metastaz ve lenf nodu tutulum varlığına dayanır. Evre I tümörler düşük dereceli (G1) ve evre II yüksek derecelidir (G2). Tümör boyutuna (8 cm üstünde ve altında olmasına) göre A-B olarak alt gruplara ayrılırlar. Evre III tümörlerde derece ve tümör boyutu farketmeksizin skip metastaz varlığı mevcuttur. Evre IV-A pulmoner metastazları içerirken Evre IV-B pulmoner olmayan metastazları içerir. Pulmoner olmayan metastazı olan hastalar, sadece pulmoner metastazı olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir (58).

**Tablo 3.** AJCC Evreleme Sistemi

Evre	Grade	Boyut	Metastaz	Lenf Nodu
1A	Düşük grade (G1)	<8 cm	M0	Yok
1B	Düşük grade (G1)	>8 cm	M0	Yok
2A	Yüksek grade (G2)	<8 cm	M0	Yok
2B	Yüksek grade (G2)	>8 cm	M0	Yok
3	Herhangi grade	Skip lezyon	M0	Yok
4A	Herhangi grade	Herhangi	M1a (akciğer)	Yok
4B	Herhangi grade	Herhangi	M1b (akciğer dışı)	Bölgesel tutulum

## 2.9. Tedavi

Osteosarkom hastalarının tanı ve tedavi yönetiminde öncelikle multidisipliner yaklaşım çok önem taşır. Bu nedenle bu hastaların takibinin üçüncü basamak merkezlerde yapılması gerekmektedir. Osteosarkomun tedavisinde çeşitli çalışma grupları tarafından klinisyenlere yol gösterecek çeşitli tedavi kılavuzları yayınlanmıştır (59, 60).

Osteosarkom tanı ve tedavi yönetiminin ana hatları şu şekildedir. Fizik muayene, direkt grafi ve laboratuvar bulguları ile klinik olarak değerlendirilmesi yapıldıktan sonra görüntüleme yöntemleri ile tümörün lokal uzanımı ve metastaz durumun tespit edilir. Lokal yayılım açısından MR ve/veya BT kullanılırken; sistemik yayılım açısından sintigrafi, PET ve toraks BT ile değerlendirilerek metastaz durumları incelenir.

Tümör tedavisini yönlendirecek önemli basamak olan biyopsi ile histopatolojik tanının konulması ve evrelendirilme sonrası pre-operatif (neoadjuvan) kemoterapi protokolü uygulanır. Cerrahi öncesi MR tetkiki ile tümörün sınırlarının ve neoadjuvan kemoterapi etkinliğinin değerlendirilmesi sonrası primer tümörün (metastazlar dahil) cerrahi olarak rezeksiyonu planlanır.

Çıkarılan tümörün histolojik olarak HUVOS skorlamasına göre nekroz derecesi belirlenerek hastanın kemoterapiye yanıtı değerlendirilir. Bu prognozun hangi yönde gideceği konusunda klinisyene yol göstericidir. Ardından tercihen cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi (KT) tedavisinin planlanması yapılır. Lokalize ve metastatik hastalık durumlarında tedavi modifikasyonları mümkündür. Lokal nüks, rezeke edilemeyen olgular ve büyük tümörler gibi bazı hasta gruplarında tümörün lokal kontrolü açısından radyoterapi uygulanabilir. Kemoembolizasyon veya anjiyoembolizasyon gibi tamamlayıcı terapötik yaklaşımlar deneyseldir (61).

### **2.8.1 Kemoterapi**

1970'lerin başlarında yürütülen klinik çalışmalar ile birlikte osteosarkom tedavisinde kemoterapi kullanımına başlanmıştır. Tek ajanlı veya kombinasyon kemoterapi protokollerinin kullanıldığı olgularda sağkalım oranları %20'den %70'in üzerine doğru dramatik bir artış göstermiş ve beklenen prognozda iyileşme sağlanmıştır. Gelişen cerrahi teknikler ile birlikte günümüze uzanan süreçte neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi osteosarkom tedavisinin temel basamaklarından biri haline gelmiş durumdadır.

Cerrahi tedavi öncesinde neoadjuvan KT uygulanmasıyla; tümöral kitlede malign hücrelerin regresyonu hedeflenerek primer tümör volümünü azaltılması, tümörün

küçülmesi sonrası cerrahi prosedürlerin daha güvenilir yapılması ve başta pulmoner olmak üzere mikrometastatik hastalık durumunun ortadan kaldırılması sağlanmış olur. Kombine uygulanan neoadjuvan KT'nin, hastalığın lokal kontrolünün sağlanmasında ve sistemik metastazları önleyerek uzun dönem sağ kalım sonuçlarını iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiş olup KT sonrası cerrahi yapılan hastalarda lokal nüks gelişim riski de daha az oranda bulunmuştur. Kemoterapinin diğer avantajları olarak; cerrahi planlama için zaman tanınması ve cerrahi rezeksiyonu yapılan tümör dokusundaki nekroz oranı ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesine izin vermesi şeklinde gösterilebilir.

OS tedavisinde günümüzde birçok kemoterapötik ajan ve bunların kombinasyon rejimleri kullanılmakla beraber (Tablo 4), en sık kullanılan kemoterapötik ilaç kombinasyonu sisplatin, doksorubisin, yüksek doz metotreksat tedavisidir. Metastazı olmayan OS hastalarında bu rejim uygulandığında yaklaşık %70 oranında uzun dönem hastaliksız sağ kalımı sağladığı görülmektedir (62).

Literatürde günümüze kadar olan süreçte osteosarkom tedavisinde standart olarak kullanılabilir en iyi kombinasyon tedavisi konusunda konsensus bulunmamaktadır. COSS (Cooperative Osteosarkom Çalışma Grubu), POG (Pediatric Oncology Group), EOI (Avrupa Osteosarkom Çalışma Grubu) gibi çeşitli çalışma gruplarının kılavuzlarında farklı kemoterapi rejimleri önerilmiştir. 2005 yılında birkaç farklı grubun ortak çalışmasıyla EURAMOS (Avrupa ve Amerika Osteosarkom Çalışma Grubu) oluşturularak günümüzde en sık kullanılan ve etkinliği oldukça yüksek bulunan MAP, MAPIE (Şekil 2) gibi kombine rejim protokollerini tanımlamışlardır (63).

**Tablo 4.** OS tedavisinde en sık kullanılan kemoterapötik ajan

KT Grupları	Ajanlar
Alkilleyiciler	Sisplatin, İfosfamid, Siklofosfamid
Antrasiklinler	Doksorubisin, Epirubisin, Aktinomisin-D
Antimetabolitler	Metotreksat, Florourasil, Gempitabin
Vinka Alkaloidleri	Etoposid, İrinotekan, Topotekan

Neoadjuvan tedavi; genellikle üçer haftalık aralıklarla 2 veya 3 doz verilecek ve toplam 6-10 hafta süresinde uygulanacak şekilde planlanır. Bu süre sonunda neoadjuvan kemoterapi tamamlanmasıyla hastalara cerrahi rezeksiyon işlemi uygulanır.

Cerrahi işlem sonrası çıkarılan tümör dokusu patolojik olarak incelenerek HUVOS skorlamasına göre kitlenin neoadjuvan kemoterapiye histolojik yanıtı olan nekroz oranı değerlendirilir (Tablo 5). Bu oran hem tedavi etkinliği hem de sağkalım açısından klinisyene prognostik ölçüde bilgi verir. Tedaviye tama yakın / tam yanıt görüldüğü sırasıyla grade 3 ve 4 olarak adlandırılan hastalar iyi yanıtı olarak adlandırılır (64).

**Tablo 5.** HUVOS Skorlaması Sistemi

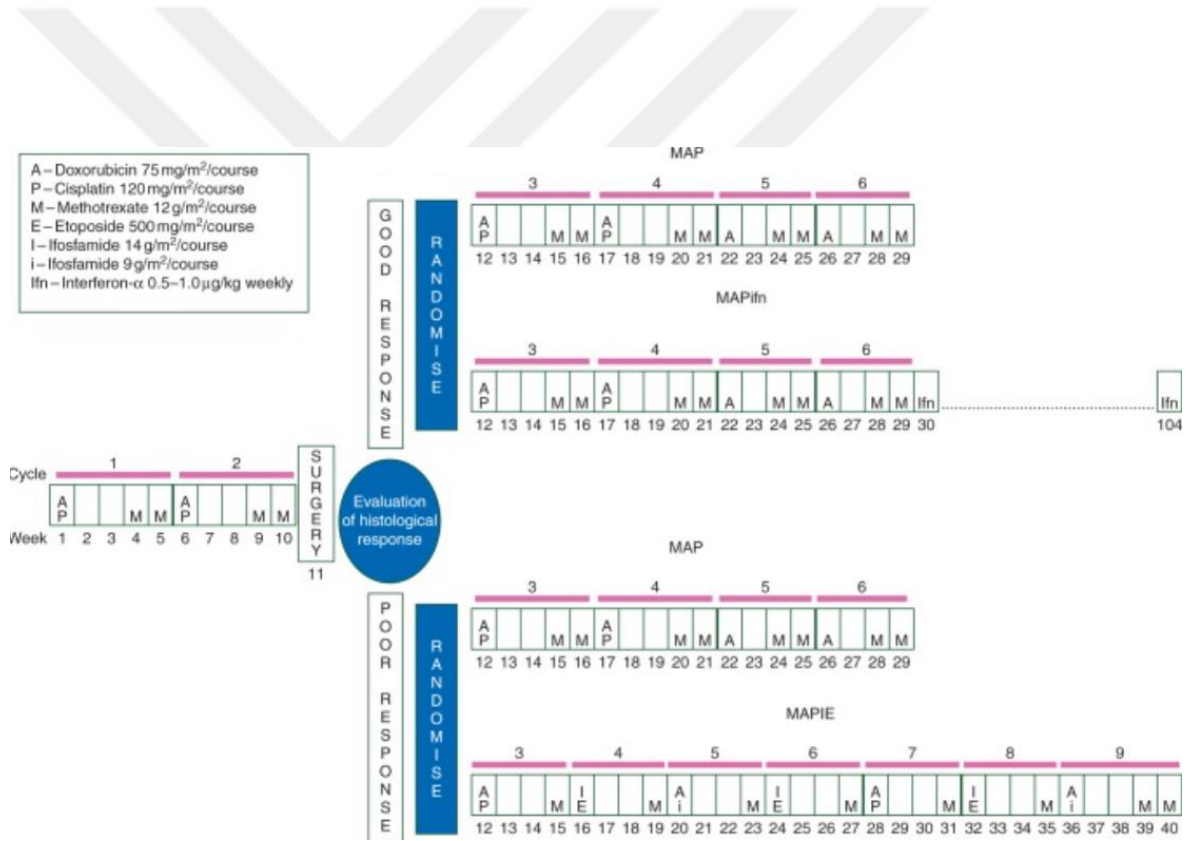
Grade	Tümör Nekroz Oranı	Kemoterapi Yanıtı
Grade 1	% 0 - 49	Kemoterapiye yanıt yok
Grade 2	% 50 - 89	Kemoterapiye parsiyel yanıt
Grade 3	% 90 - 99	Kemoterapiye tama yakın yanıt
Grade 4	%100	Kemoterapiye tam yanıt

Cerrahi rezeksiyon sonrası yara iyileşmesini takiben herhangi bir komplikasyon durumu yoksa yaklaşık 2-3 hafta içerisinde adjuvan kemoterapi planlanır. Adjuvan kemoterapi mikroskopik metastazların eliminasyonu ve sağkalımın uzatılması amacıyla verilir.

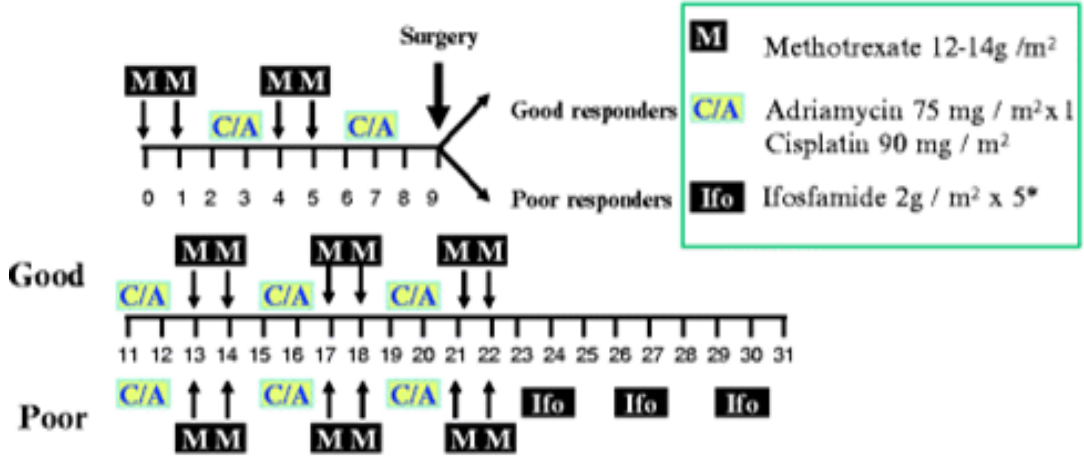
Adjuvan kemoterapi planlanmasında tümör nekrozunun yüksek olduğu, kemoterapiye iyi yanıt alınan olgularda genellikle tedaviye aynı rejim ile devam edilirken; HUVOS skorlamasında düşük yanıt olması durumunda medikal onkolog tarafından tedavi revize edilebilir. Aynı şekilde tümörün histopatolojik tipi ve tümörün derecesine göre adjuvan kemoterapi planında değişiklik yapılabilir.

Örneğin jukstaartiküler (yüzey) osteosarkomlarda geçmişte adjuvan ya da neoadjuvan

kemoterapi uygulanmış hastalarda sağkalıma daha iyi etkisi olduğu gösterilememiş olup (43) bu hasta gruplarında kemoterapi verilmeyebilir. Diğer açıdan kullanım sonrası uzun dönemde açığa çıkan kardiyotoksisite ve ototoksisite gibi yan etkileri nedeniyle de tedavi planı modifiye edilebilir (65). Hastanemizde erişkin ve çocuk yaş grubunda kullanılan neo-adjuvan ve adjuvan KT protokolleri şu şekildedir (Şekil 2, Şekil 3, Şekil 4, Şekil 5).



Şekil 2. EUROMAS Kemoterapi Protokolü

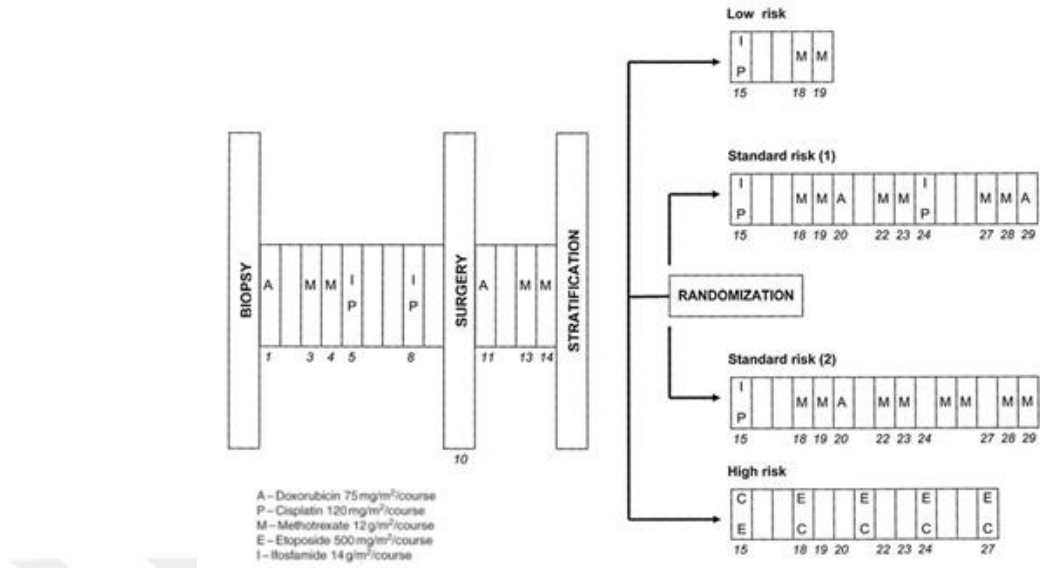


Şekil 3. Sisplatin+ Doksorubisin/ Adriamisin Kemoterapi Protokolü

		VERİLEN KEMOTERAPİ																																																			
		Ameliyat																																																			
TEDAVİ BAŞLANGICI	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45								
	IA		HDM	HDM	IA			HDM	HDM	CA			HDM	HDM			IA			HDM	HDM	IA			HDM	HDM	CA			HDM	HDM	I			HDM	HDM	I			HDM	HDM	C											
		YAPILAN TETKİKLER																																																			
Klinik																																																					
X-Ray																																																					
Ake gr																																																					
Lab																																																					
MR																																																					
.Sint																																																					
AkeBT																																																					

**IA** : Ifosfamid - Adriamisin  
**HDM** : Yüksek doz Metotreksat  
**CA** : Cisplatin - Adriamisin  
**Ifosfamid** : 1800 mg/m<sup>2</sup>  
**Mesna** : 1800 mg/m<sup>2</sup>  
**Adriamisin** : 25 mg/m<sup>2</sup>  
**HDMTX** : 12 gr/m<sup>2</sup>  
**CCDP** : 120 mg/m<sup>2</sup>

Şekil 4. Rosen T-10 Kemoterapi Protokolü



Şekil 5. COSS Tedavi Protokolü

### 2.8.2 Radyoterapi

Osteosarkom radyorezistans bir tümör olduğu için primer definitif tedavide radyoterapinin yeri yoktur. Omuz, kalça kuşağı ve pelvik bölge gibi kritik anatomik yapılara komşuluğu olan ve rezeksiyonun tam olarak yapılamadığı olgularda ve bazı lokal nüks gelişen durumlarda lokal kontrolü sağlamak için kullanılabilmektedir (66).

### 2.8.3 Cerrahi Tedavi

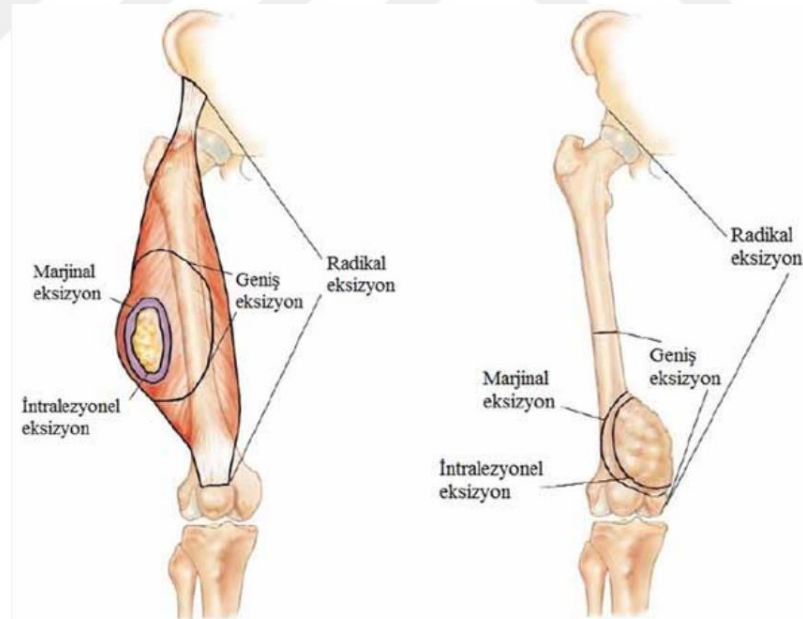
Osteosarkomun başarılı tedavisi, hem etkili çok ajanlı sistemik tedaviye hem de hastalığın cerrahi olarak tamamen ortadan kaldırılmasına dayanır. Osteosarkom tedavi yönetiminde tümörün cerrahi rezeksiyonu tedavinin en önemli basamağıdır. 70'li yılların öncesindeki dönemlerde osteosarkom tedavisinde cerrahi olarak tek seçenek amputasyondur. Amputasyonlar ve dezartikülasyonlar dahil olmak üzere uygulanan ablatif teknikler oldukça radikal olmasına rağmen tek başına yapılan cerrahi tedavilerin geçmişte kötü sonuçları olduğu gösterilmiştir (67). Ek olarak kemoterapinin tek başına eşit derecede etkisiz olduğu ve genel sağkalım oranının yalnızca %10'a ulaştığı kanıtlanmıştır (68).

Lokal kontrol, uzuv kurtarma ameliyatı veya ablatif cerrahi yoluyla sağlanabilir. Uzuv kurtarma cerrahisi hem hastalar hem de cerrahlar için en sık cerrahi tedavi tercihi

haline gelse de (69), amputasyonlar halen önemli bir cerrahi teknik olmaya devam etmektedir. Genellikle interkalar amputasyon olarak tanımlanan rotasyonplasti, yüz güldürücü sonuçları olan bir prosedür olmaya devam etmektedir.

Günümüze ulaşan süreçte kemoterapötik ajanların etkin kullanımı tümörün lokal kontrolünün geçmişe kıyasla daha iyi olmasını sağlamış durumdadır. Buna ek olarak gelişen görüntüleme teknikleri ile beraber tümör anatomisinin ve tedaviye yanıtının daha hassas bir şekilde değerlendirilme imkanının olması gibi faktörler ile birlikte cerrahide ekstremitte koruyucu yöntemlerin ön plana çıkmasını sağlamıştır (70).

Özetle hangi cerrahi yaklaşım yapılırsa yapılsın cerrahi tedavide primer amaç; tümörün en blok şekilde, tümörün tüm sınırlarının negatif olduğu ve mümkün oldukça en geniş şekilde ile çıkartılması şeklindedir. Cerrahi işlem sırasında nörovasküler yapı komşuluğu olan durumlarda bu yapılar sakrifiye edilebilir ve greft uygulanması yapılabilir. Bu sayede lokal nüks ve metastaz gibi komplikasyon durumlarından kaçınılmış olur.



**Resim 9.** Enneking tarafından tanımlanan 4 temel eksizyon şekli (N.Dabak'ın izniyle) (71)

Tümör cerrahisinde Enneking tarafından 4 temel eksizyon şekli tanımlanmıştır (8) (Resim 9). Osteosarkom cerrahi tedavisinde geniş veya radikal eksizyonlar tercih

edilmelidir. Her ne kadar kemoterapötik ajanlar tümörün lokal kontrolünü sağlasa da ve görüntüleme yöntemleri bize hassas şekilde kesitsel olarak tümörün anatomisini gösterse de cerrahi sırasında sınır bütünlüğü korunamayabilir. Bu nedenle geniş eksizyonda tümöral kitle ile birlikte onu çevreleyen bir miktar sağlıklı doku çıkarılırken, radikal eksizyonda ise kitlenin bulunduğu kompartmanın tamamı çıkarılır ve bu sayede lokal nüks ve metastaz riski en aza indirilmiş olur.

Diğer taraftan tümör sınırında çalışılan intralezyonel ve marjinal eksizyon sırasında makroskopik ve mikroskopik rezidü tümöral doku kalabilmektedir. Bunlardan intralezyonel yaklaşım osteosarkom cerrahisinde kesinlikle sakıncalı olmakla beraber tümörün reaktif zonundan sınırlandırılarak çıkarılan marjinal eksizyon; omuz kuşağı ve omurga gibi tümörün geniş ve radikal eksizyonunun kolay olmadığı bölgelerde yapılması zorunda kalılabilmektedir.

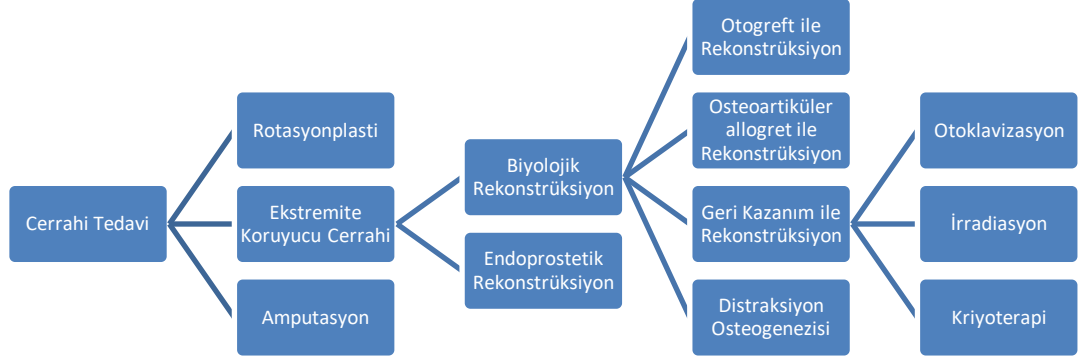
Cerrahi tedavi öncesinde iyi bir değerlendirme ve planlama yapılmalıdır. Tümör cerrahisi aynı travmada olduğu gibi her hastanın kendi içerisinde bulunduğu özel durumlara göre değişkenlik gösterebilir ve bu nedenle hastaya uygulanacak tedavi bireyselleştirilmelidir. Cerrahi yaklaşımın nasıl yapılacağı kararını vermek için hastaya ve tümöre ait birçok parametrenin gözden geçirilmesi önemli olup cerrahın hastaya en uygun tedaviyi belirlerken kendi tecrübe ve klinik deneyiminin de farkında olması gerekmektedir.

Cerrahin tedavi planlanmasında üzerinde durması gereken parametreler kısaca;

- 1- Tümörün lokalizasyonu, uzanımı, evresi gibi tümör ile ilgili faktörler
- 2- Yapılacak işlemin sağkalıma etkisinin nasıl olacağı, tümörün tamamen çıkarımının nasıl daha iyi yapılacağı, ekstremitelere korunacaksa sonrasında fonksiyonel sonucun nasıl olacağı gibi cerrahi yaklaşım ile ilgili faktörler
- 3- Hastanın mesleği, kondisyonu, entelektüel durumu ve uyumu ile ilgili hastaya ait faktörlerdir.

Hastaya tüm süreç hakkında bilgi paylaşımı yapılarak, kâr zarar oranı gözetilerek hasta ve cerraha en uygun tedavi yaklaşımının seçilmesi gerekmektedir. Cerrahi tedavi

seçenekleri Şekil 6'da özetlenmiştir.



**Şekil 6.** Osteosarkom tedavisinde kullanılan cerrahi prosedürleri

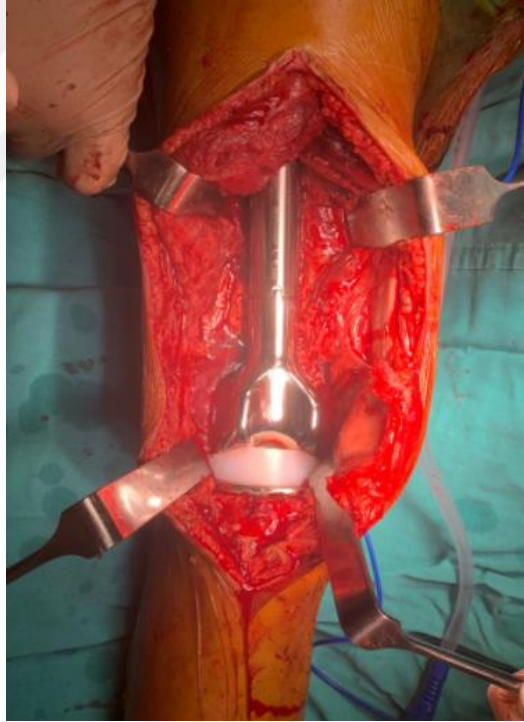
#### 2.8.3.1. Ekstremitte Koruyucu Cerrahi

Tümör sınırlarının daha hassas tespit edilerek doğru evrelendirilmesi ve etkili neoadjuvan kemoterapi rejimlerinin uygulamaya konulmasından bu yana, ekstremitte yerleşimli osteosarkomu olan hastaların %80'inden fazlasının uzuv kurtarma cerrahisi ile tedavi edilebilir olduğu düşünülmektedir. Yüksek dereceli metastatik olmayan osteosarkom hastalarında ekstremitte koruyucu cerrahi ile amputasyon yaklaşımlarının sağ kalım ve lokal nüks açısından anlamlı farklılık göstermediği bilinmekte beraber ekstremitte koruyucu cerrahinin amputasyon cerrahisinden daha iyi fonksiyonel sonuçları olması nedeniyle mümkün olduğunca bu hasta grubuna öncelikle ekstremitte koruyucu cerrahi önerilmektedir (72) (Resim 10).

Uzun kemiklerin rezeksiyonu sonrası aynı kemiğin otogreft olarak irradiye edilerek kullanılması, rezeksiyon sonrası vaskülarize fibula grefti, avasküler otogreft (iliak kanat) kullanımı veya bunların kombinasyonu şeklinde otogreft ile rekonstrüksiyon uygulanabilir. Otojen kemik greftleri hipertrofiye olabilirler, yeniden şekillenirler. Diafizer tümörlerde interkalar allogreftler rekonstrüksiyon sırasında kullanılabilirler. Doğru endikasyon seçilerek yapılan bu biyolojik rekonstrüksiyon işlemlerinde başarı oranları yüksek durumdadır (73).



**Resim 10.** Distal femurda OS nedeniyle ekstremitte koruyucu cerrahi planlanan hastada cerrahi örtüm ve hazırlık



**Resim 11.** Distal femurda rezeksiyon sonrası uygulanan endoprotetik rekonstrüksiyon işlemi

Eklemi ilgilendiren ve geniş uzanımlı tümöral kitlelerde rezeksiyon sonrası endoprotez ile rekonstrüksiyon uygulanabilir (Resim 10-12). Tümör rezeksiyonu yapılan bölgeye uygun çimentolu ya da çimentosuz farklı alaşımlar içeren modüler tümör rezeksiyon

protezleri ve pediatrik yaş grubundaki hastalara ise büyüme potansiyeli göz önünde bulundurularak uzayabilen tümör rezeksiyon protezleri kullanılabilir.

Diafiz yerleşimli vakalarda tümör rezeksiyonu sonrası oluşan defektin rekonstrüksiyonunda eksternal fiksator ile segment kaydırma tekniği de kullanılabilir. Defekt bölgesinin proksimal veya distalinde kemik osteotomisi yapılmak suretiyle segment oluşturulur ve bu segment aşamalı şekilde defektif sahaya taşınarak distraksiyon osteogenezis işlemi tamamlanmış olur.

Tümöral dokunun çıkarılması ve kemiğin rekonstrüksiyonu sonrası cerrahi tedavide diğer önemli bir husus olan yumuşak doku rekonstrüksiyonu gündeme gelir. Yumuşak doku rekonstrüksiyonlarında serbest damarlı flep, rotasyonel flep gibi çeşitli flepler ile birlikte tam kat cilt greftleri kullanılabilir.

Yumuşak doku rekonstrüksiyonu ile ilgili bölgedeki implant ve nörovasküler yapılar yumuşak doku örtüsü sağlanmış ve potansiyel ölü boşluklar kapatılmış olur (74). Aynı zamanda bu cerrahide ilgili ekstremitenin hareket mekanizmalarını ilgilendiren yumuşak ve kemik doku rezeksiyonu sonrası o bölgeye yeniden mobilizasyon ve stabilizasyon kazandırılmasıyla, hastanın fonksiyonel skorlarının daha iyi hale gelmesi sağlanmış olur (Resim 13).



**Resim 12.** Distal femurda endoprotetik rekonstrüksiyon uygulanması

### 2.8.3.2 Amputasyon

Osteosarkom cerrahi tedavisinde en eski uygulanan teknik olup halen belirli endikasyonlar dahilinde kullanılabilir. Tümöral dokunun uzaklaştırılması ancak amputasyon ile oluyorsa, ekstremitte kurtarıcı cerrahi ile fonksiyonel olarak amputasyona göre daha kötü sonuç alınacaksa, hastaların sağ kalım için prognozu kötü düşünülüyorsa, rehabilitasyon için düşük kapasitede ise ve palyatif olarak hastaların hayat kalitelerini arttırmak istendiği gibi durumlarda amputasyon işlemi uygulanabilir (75).

### 2.8.3.3 Rotasyonplastisi

Amputasyona alternatif olarak geniş rezeksiyon ve ekstremitte kurtarıcı cerrahi yapılamayan hastalarda yapılabilir. Teknik olarak distal femoral amputasyon seviyesinin altında diz altı amputasyon uzun aksı boyunca 180° çevrilerek uygulanabilir. Çocuk hastalarda amputasyona tercih edilebilmektedir (76).

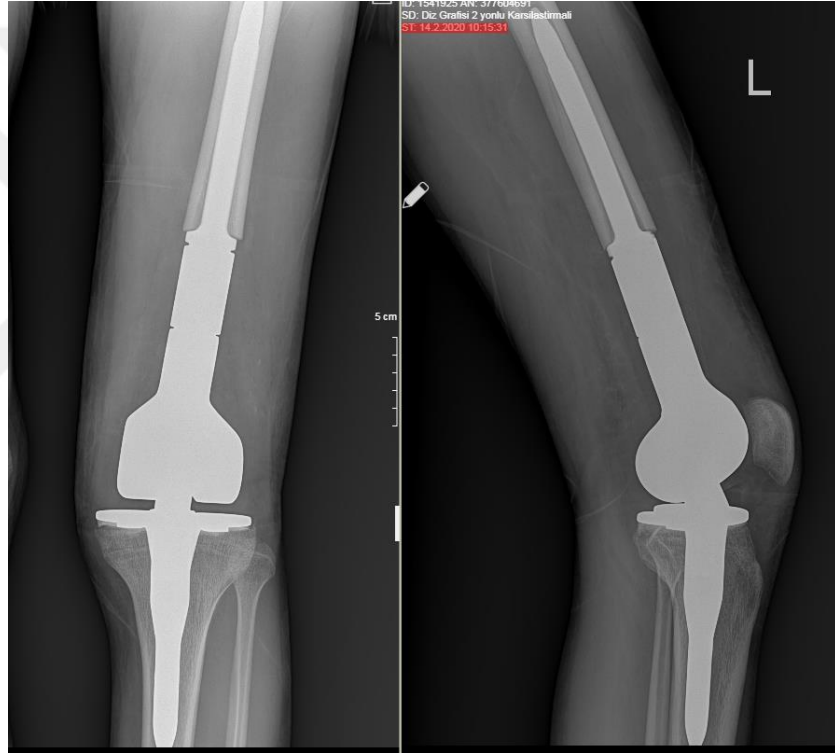
### 2.7.4. Gelecekteki tedavi modaliteleri

Osteosarkomda kullanılan kemoterapi tedavileri sırasında görülen ajanlarda tedaviye direnç, yan etkiler veya iyi yanıt alınması gibi durumlar araştırmacıları osteosarkom tedavisinde ek olarak kullanılabilecek başka medikal tedavi modaliteleri üzerinde çalışmalar yapmaya yönlendirmiştir.

Günümüze kadar olan süreçte GD2, RANKL ve glikoprotein NMB gibi tümör hücrelerinin yüzeylerinde eksprese edilen protein yapılarına yönelik immunoterapi tedavileri ile PI3K / mTOR veya Tirozin kinaz yollarının inhibisyonu hakkında devam eden klinik çalışmaların mevcut olduğu bilinmektedir (77). Gelecekte OS'un temelindeki genetik ve immünolojik profil hakkında daha fazla yapılacak olan girişimler ile hastalığın tedavisinde önemli yol alınacağı ümit edilmektedir.

Bilgisayar destekli / robotik yardımcı tümör cerrahileri (CATS) tedavide giderek daha önemli hale gelmektedir. Şu an için ortopedik onkolojide kullanımı yaygın olmasa da kullanılan intraoperatif navigasyon sayesinde cerrahi güveni artırılabilirdiği, iyatrojenik hasarı sınırlayabilirdiği ve teorik olarak rezeksiyon süresini iyileştirebilirdiği

düşünülmektedir. Diğer taraftan 3D baskı teknolojisi kullanımının giderek artmasıyla ileride hastaya özgü endoprotetik implantların daha hızlı üretim süresine ve gittikçe daha gelişmiş olan hibrit tasarımlara olanak tanınmasını sağlayabilecektir.



**Resim 13.** Rezeksiyon protezi sonrası hastanın diz iki yönlü direkt grafisi

## 2. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Haziran 2005–31 Haziran 2020 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran yapılan klinik değerlendirmeyle birlikte her hafta çarşamba günleri hastanemizde toplanan Kemik ve Yumuşak Doku Tümör Konseyi'nde tartışılması sonrası osteosarkom tanısı alan 64 hastanın retrospektif sonuçlarının analizi yapıldı. Bu sayede hastanemizde kemoterapi ve cerrahi tedavisi yapılan hastalarımızın sonuçları ve prognozu etkileyebilecek bazı potansiyel faktörlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmamız Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 16.01.2020 tarih ve B.30.2.ODM.0.20.08/07 sayılı onayın ardından bitirme tezi olarak planlanarak tamamlandı.

Çalışma grubundaki hastaların hastanemiz veri tabanından dosya / hasta numarası üzerinden taraması yapıldı. Hastaların öykü, fizik muayene, laboratuvar bulguları, görüntüleme tetkikleri, ameliyat notları, patoloji raporları ve poliklinik takiplerine ulaşıldı. Takip sırasında exitus olan hastaların ne zaman vefat ettiği hastanemiz veri tabanından ve dış merkezde ölüm oldu ise ve telefon görüşmeleri ile öğrenildi.

Hastalarımızın klinik takipleri cerrahi sonrası dönemde ilk 2 yıl içerisinde 3 aylık aralıklarla; ikinci 2 yılda ise 6 aylık aralıklarla düzenli şekilde idi. Hastaların takiplerinde cerrahi sonrası ilgili bölgenin direk grafi ve kontrastlı dinamik MRG ile değerlendirilmişti. Adjuvan kemoterapi tamamlanmasının ardından ilk yılda 3 ayda bir akciğer grafisi ve Toraks BT, sonraki ikinci yılda ise 6 ayda bir akciğer grafisi ve Toraks BT ile akciğerin değerlendirilmesi yapılmıştı. PET tetkiki yıllık şekilde veya lüzüm halinde uygulanarak kemik metastaz ve lokal nüks taramaları yapılmıştır. Fizik muayene bulguları ve revizyon ihtiyacı gibi bilgiler takip süresince not edildi.

Literatürle uyumlu şekilde hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyet, şikayet, tümör lokalizasyonu, tümörün büyüklüğü, histopatolojik alt tipi, evresi, tanı anında metastaz durumu, uygulanan kemoterapi ve cerrahi tedavisi, cerrahi sınır durumu, tümör nekroz oranı ve görülen komplikasyonlar gibi prognostik parametreler değerlendirilerek bu

faktörlerin sağkalım üzerine olan etkisi araştırıldı.

### 3.1. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics® 22.0 (IBM Şirketi©, Armonk, New York, ABD) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu ve varyans homojenliğinin durumunu tespit etmek için sırasıyla Shapiro-Wilk testi ve Levene testi kullanıldı.

Normal dağılım göstermeyen veri grupları için Skewness (çarpıklık) ve kurtosis (basıklık) değerleri gözden geçirilerek,  $\pm 2$  sınırları içinde olan değerlere sahip veri gruplarının normal dağılımla uygunluk gösterdiği kabul edildi.

Prognostik faktörlerin sağkalım üzerindeki etkisi Kaplan –Meier analizi ve Log Rank (Mantel-Cox) tekniği kullanılarak analiz edildi. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi ve prognostik faktörlerin sağkalım üzerinde birbirlerine kıyasla değişken etkilerinin değerlendirilmesinde Cox Regression analizi kullanıldı. İstatistiksel değişkenler %95 güven aralığında analiz edilmiş olup ve p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

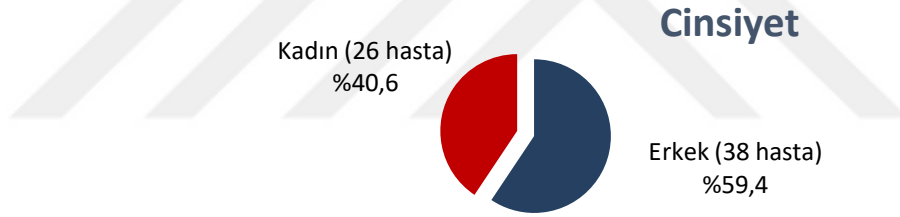


**Resim 14.** Proksimal humerusta lokalize OS ve tanı sonrası reverse omuz rezeksiyon protezi uygulaması

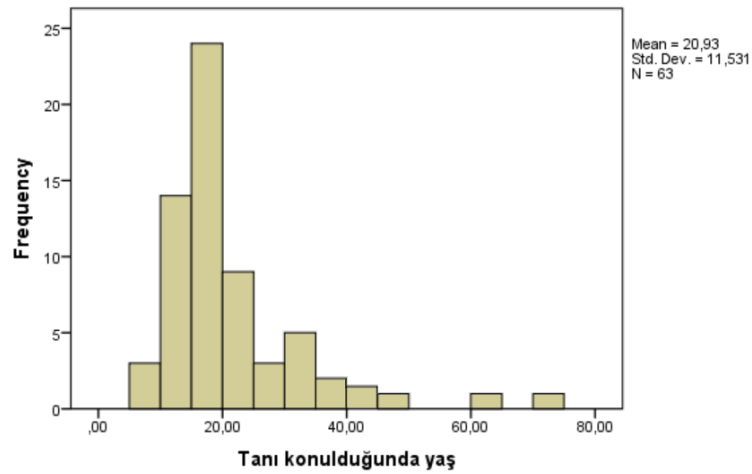
#### 4. BULGULAR

1 Haziran 2005–31 Haziran 2020 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim dalında Osteosarkom tanısı koyulmuş ve sonrasında kemoterapi ve cerrahi tedavi uygulanmış hasta sayısı 64'dir. Hastalarımızın 38'i (%59,4) erkek, 26'sı (%40,6) kadın olup (Grafik 1), ortalama takip süresi 51,6 ay olarak tespit edildi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması  $20,9 \pm 11,5$  (6,5-70,4) idi (Grafik 2). Yaşın sağ kalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Grafik 3).

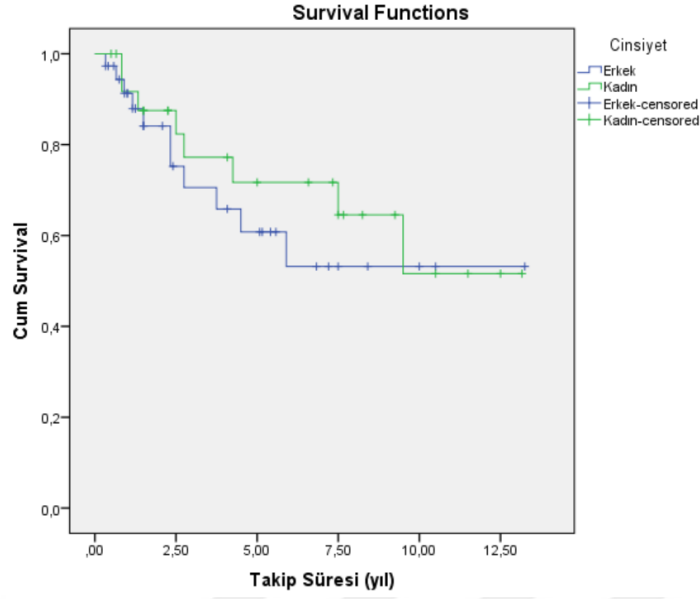
Erkek hastaların genel sağkalım ortalaması  $8,3 \pm 2,3$  yıl, kadın hasta grubunun genel sağkalımı ise ortalama  $9,1 \pm 2,2$  yıl olarak bulunmuştur. Kadınların erkeklere göre ortalama sağkalım süresi daha uzun olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ( $p > 0,05$ ).



**Grafik 1.** Hastaların cinsiyet dağılımı grafiği

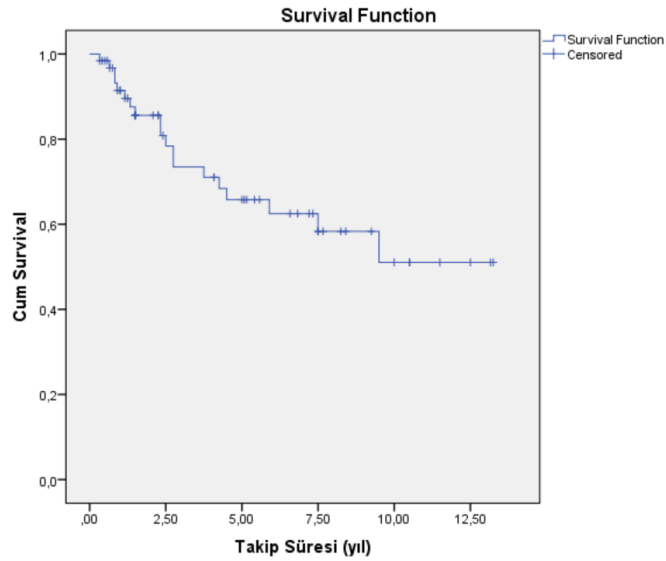


**Grafik 2.** Vakalarımızın yaş dağılımı histogramı



**Grafik 3.** Cinsiyete göre sağkalım grafiği

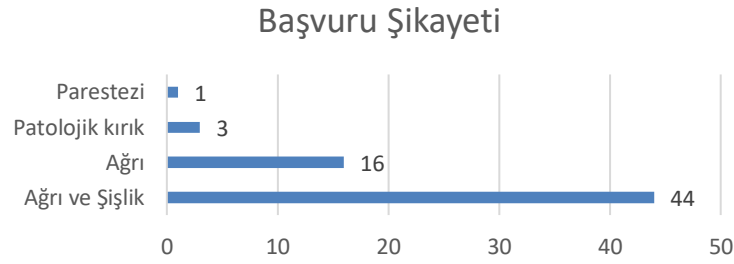
Vakalarımızın ortalama genel sağ kalım süresi  $8,7 \pm 1,4$  yıl, ortalama hastaliksız sağkalım süresi ise  $10,2 \pm 1,6$  yıl olarak tespit edildi. Takiplerimiz sırasında 19 hasta (%29,71) kaybedilmiştir. 1 yıllık genel sağkalım %91,6 oranında, 5 yıllık sağkalım %65,9 oranında, 10 yıllık sağkalım %51,6 oranında bulunmuştur. Hastaliksız sağkalım oranları ise 1 yıllık %79,4, 5 yıllık 60,9 ve 10 yıllık %48 olarak tespit edildi (Grafik 4).



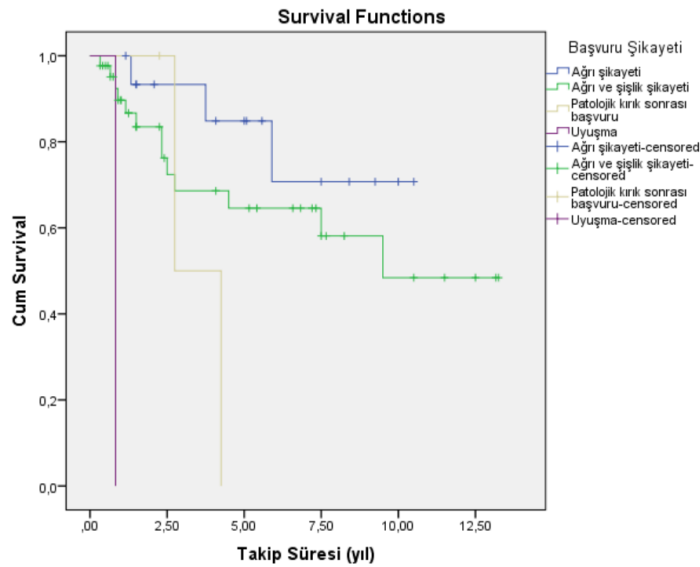
**Grafik 4.** Genel sağkalım grafiği

Hastaların kliniğimize geliş şikayetleri sırasıyla; 44'ünde (%68,7) ağrı ve şişlik, 16'sında (%25) sadece ağrı, 3'ünde (%4,7) patolojik kırık ve bir olguda (%1,6) alt ekstremitelerde parestezi şeklinde oldu (Grafik 5). Ağrı şikayetiyle başvuran hastaların ağrı ve şişlik şikayeti ile gelen hastalara kıyasla ortalama sağkalım süreleri benzerdi (sırasıyla  $8,6 \pm 1,8$  yıl ve  $8,5 \pm 2$  yıl).

Patolojik kırık ve her iki alt ekstremitede parestezi şikayetiyle tarafımıza başvuran hastalar diğer şikayetlerle gelen olgulara göre erken kaybedildiği (patolojik kırık gelişen hastaların ortalama genel sağkalım süresi  $3,5 \pm 1,5$  yıl) ve bu durumun genel ve hastalısız sağkalımı önemli ölçüde azalttığı görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ) (Grafik 6). Şikayetlerin başlangıcı ile tanısal biyopsi işlemi arasında geçen süre ortalama 18 haftaydı. Prodromal dönem süresine göre sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

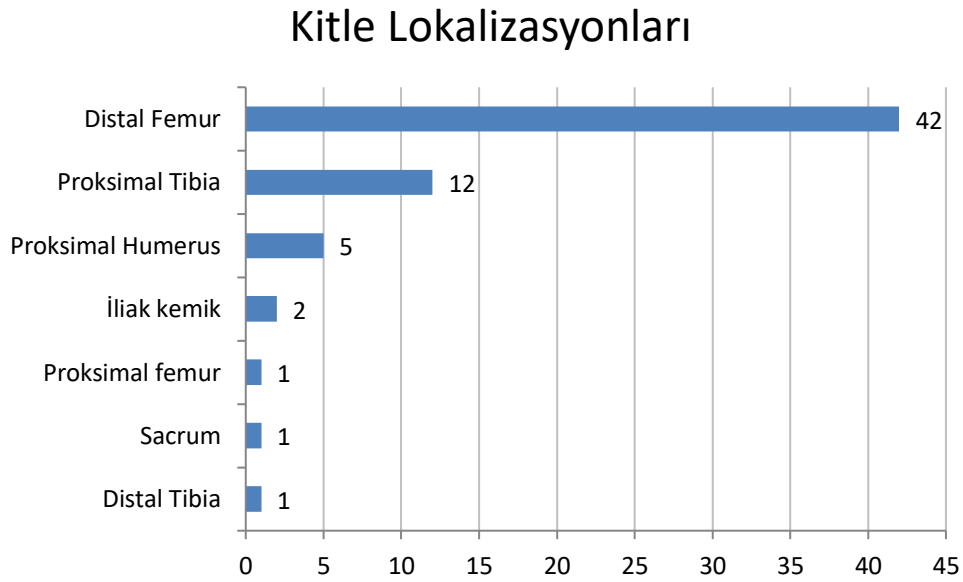


**Grafik 5.** Hastaların ilk başvuru şikayeti grafiği



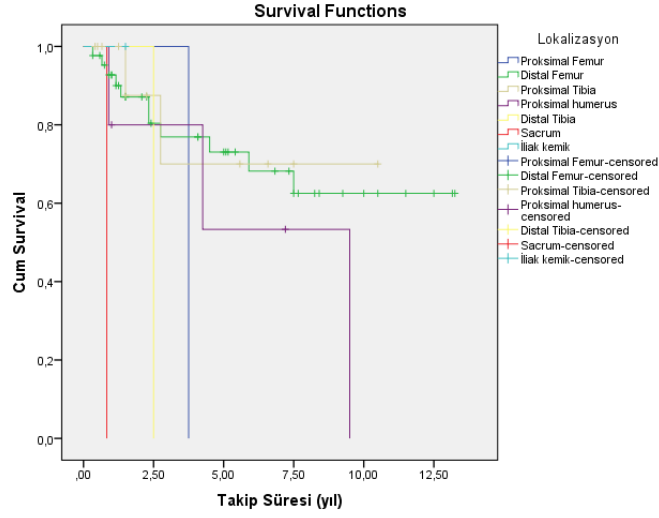
**Grafik 6.** İlk başvuru şikayetine göre sağkalım grafiği

Hastaların tümör lokalizasyonları olarak; 42 hastada (%65,6) distal femur, 12 hastada (%18,8) proksimal tibia, 5 hastada (%7,8) proksimal humerus, 2 hastada iliak kemik, birer hastada proksimal femur, distal tibia ve sacrum tutulumu mevcuttu (Grafik 7). Proksimal humerus, distal tibia, proksimal femur ve pelviste lokalize olan olgularda sağkalım önemli ölçüde düşük olarak bulunurken distal femur tutulumu olan olgularda en yüksek genel ve hastaliksız sağkalım oranı mevcuttu (Grafik 8) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ). Hastaların büyük çoğunluğunda apendiküler iskelet tutulumu mevcut olup sırasıyla 61'inde (%95,3) apendiküler iskelet, 3'ünde (%4,6) aksiyel iskelet yerleşimli olduğu görülmüştür (Grafik 9). İskelet tutulumunun aksiyel veya apendiküler olmasının göre genel ve hastaliksız sağkalım açısından herhangi bir fark yaratmadığı görüldü ( $p=0,94$ ).



**Grafik 7.** Tümör lokalizasyonlarının grafiği

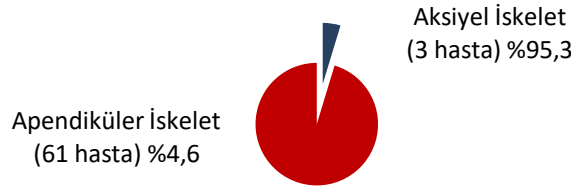
Apendiküler iskelet yerleşimi olan olguların; 18'i (%29,5) proksimal, 43'ü ise (%70,4) distal ekstremite tutulumu mevcuttu (Grafik 9). Proksimal yerleşimli vakaların ortalama sağkalım süresi  $6,6 \pm 2$  yıl olup distal yerleşimli olan grupta  $9,2 \pm 1,8$  yıl idi. Distal yerleşimli olguların %50 daha fazla sağkalım göstermesine rağmen (Grafik 10), bu grupların arasında genel ve hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Grafik 11).



**Grafik 8.** Tümör lokalizasyonlarına göre sağkalım grafiği

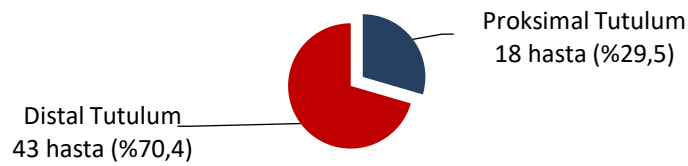
Proksimal tutulum olan grupta distal tutulumu nazaran lokal nüks görülme ihtimali yaklaşık 1,7 kat artmış durumda olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Öte yandan metastaz komplikasyonu her iki grupta yaklaşık aynı oranda görüldüğü tespit edildi ve bu nedenle lokalizasyonun metastaz üzerine etkisi bulunmadı ( $p>0,05$ ).

### Tümör Lokalizasyonu

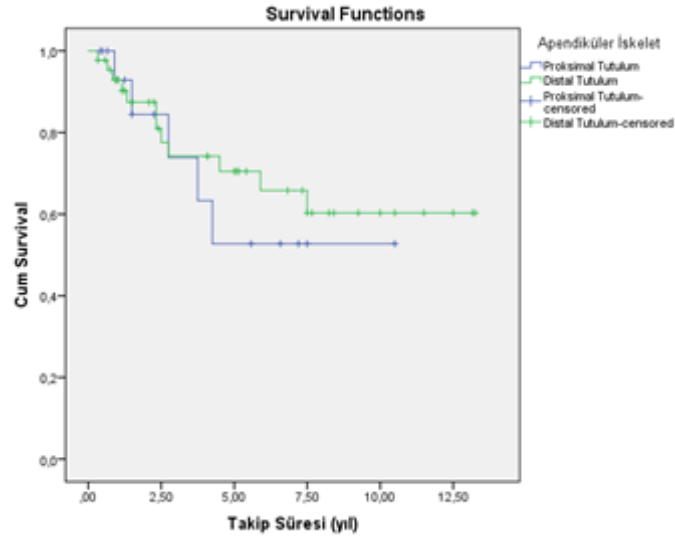


**Grafik 9.** İskelet sistemi tutulumları yerleşim grafiği

### Apendiküler iskelet yerleşimi



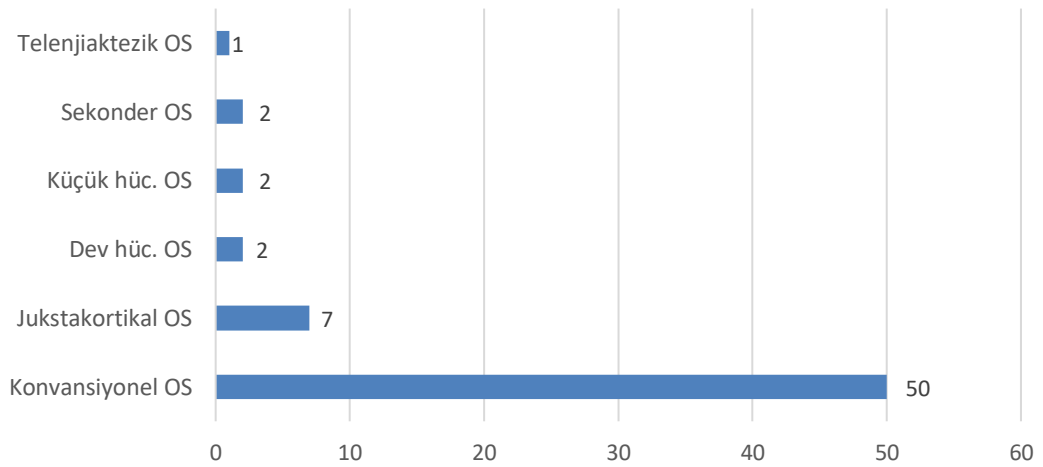
**Grafik 10.** Apendiküler iskelet sistemi tutulumlarının yerleşim grafiği



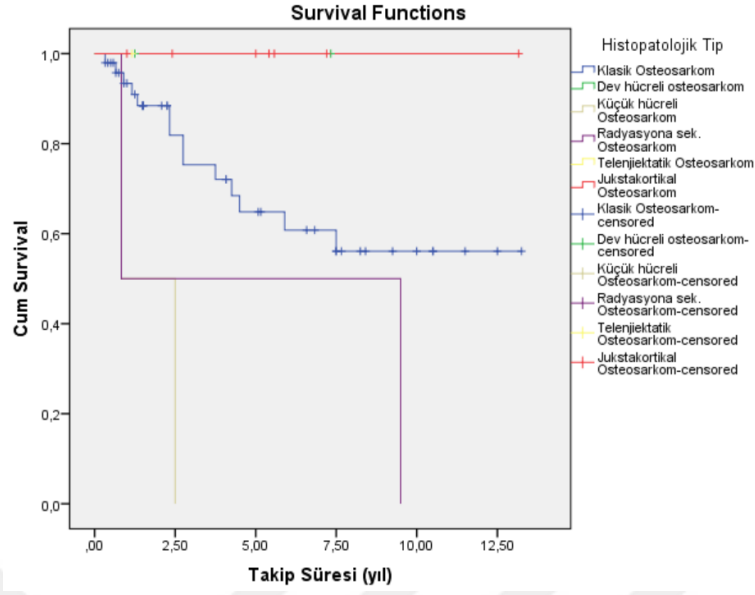
**Grafik 11.** Tümör lokalizasyonlarına göre sağkalım grafiği

Hastalarımızın biyopsi ve cerrahi rezeksiyon sonrası histopatolojik olarak osteosarkomun ana tiplerine göre sıraladığımızda; 50 hastada (%78,1) konvansiyonel OS, 7 hastada (% 10,9) yüzey OS, 2’şer hastada (%3,1) dev hücreden zengin OS, küçük hücreli OS, sekonder OS ve 1 hastada (% 1,6) telenjektatik OS tanısı mevcuttu (Grafik 12). Yüzey (Jukstakortikal) OS olgularının ortalama sağkalım süresi  $6,6 \pm 5$  yıl olup diğer osteosarkom varyantlarından daha yüksek bulundu ve aradaki fark genel ve hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,05$ ) (Grafik 13).

Osteosarkomun histopatolojik olarak ana tipleri



**Grafik 12.** Olguların histopatolojik ana tiplerine göre sınıflandırılması

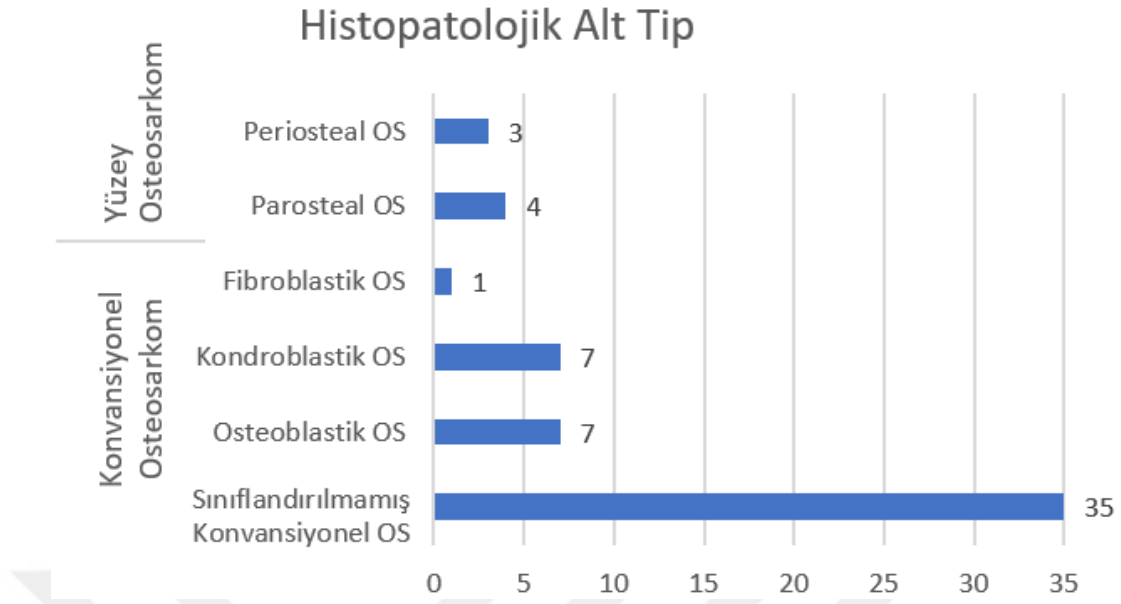


**Grafik 13.** Histopatolojik ana tiplerine göre sağkalım grafiği

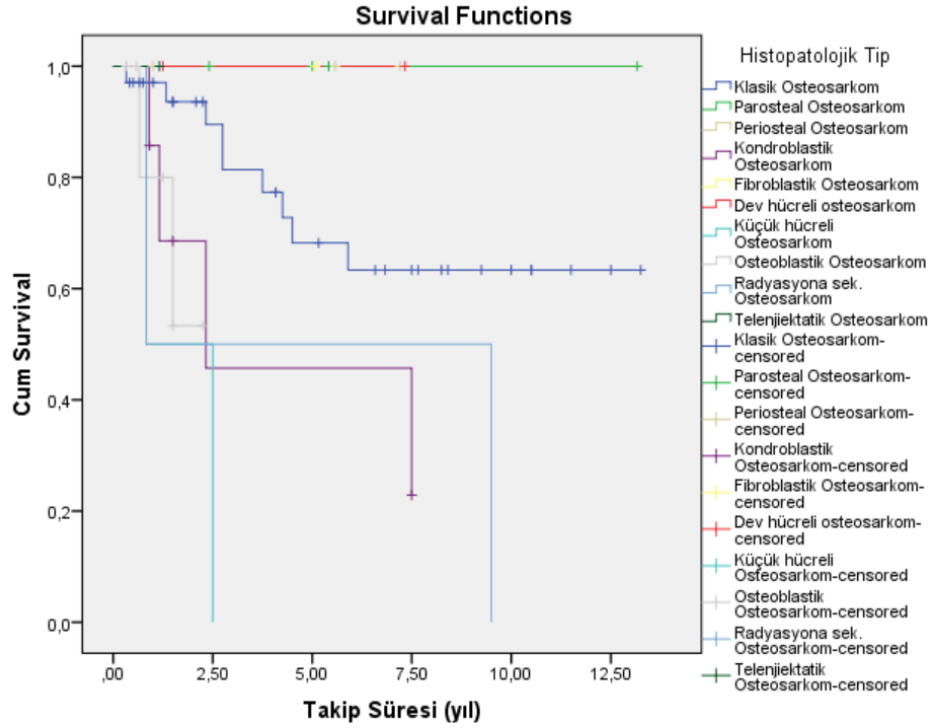
Olguların histopatolojik alt tiplerine göre baktığımızda klasik osteosarkomların; 35'inde tiplendirilmemiş konvansiyonel OS (%54,7), 7'şer hastada osteoblastik ve kondroblastik OS (%6,3), bir hastada fibroblastik OS (%1,6) tanısı almıştı. Jukstakortikal OS'ların 4'ü parosteal OS (%6,3) ve 3'ü periosteal OS (%4,7) şeklinde tanısı mevcuttu (Grafik 14).

Sekonder osteosarkomların etiolojisinde meme ve serviks malignitesi sonrası kullanılan radyoterapi tespit edilmiş olup, radyasyona sekonder gelişen bu osteosarkomların tipi konvansiyonel OS olarak saptandı.

Çalışmamızda en düşük sağkalım oranları küçük hücreli OS ve sekonder OS'da görülürken bu hastaların hepsi kaybedildi. En yüksek sağkalım oranları periosteal ve parosteal OS grubunda sağlanmış olup tüm hastalarda tamamen kür sağlanmış durumdaydı ardından sağkalımı en yüksek olan grup tiplendirilmemiş konvansiyonel OS olguları idi. Konvansiyonel OS varyantlarından genel sağkalımı %45,7 oran ile en düşük olan grup kondroblastik OS olarak tespit edildi. Histopatolojik alt grupların genel ve hastaliksız sağ kalım üzerinde etkisi olmakla beraber istatistiksel olarak nerede ise anlamlı idi ( $p=0,06$ ) (Grafik 15).



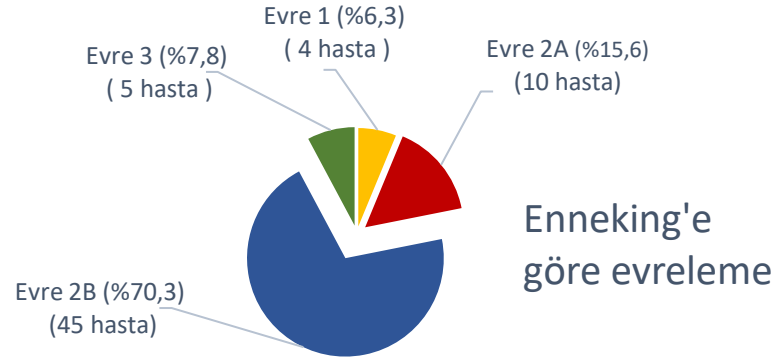
**Grafik 14.** Histopatolojik alt tiplerine göre sağkalım grafiği



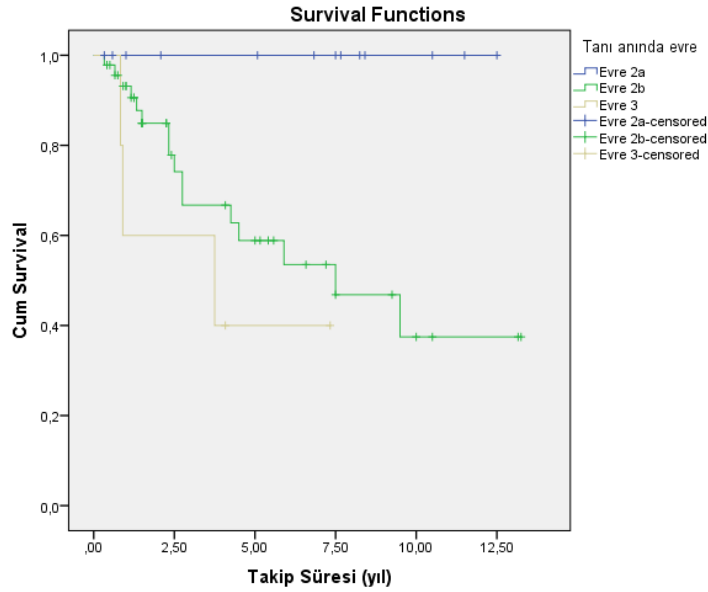
**Grafik 15.** Histopatolojik alt tiplerine göre sağkalım grafiği

Merkezimizde osteosarkom hastalarının evrelemesinde Enneking evreleme sistemi kullanılmıştır. Bu şekilde 4 hastamızda (%6,3) Evre 1, 10 hastamızda (%15,6) Evre 2A, 45 hastamızda (%70,3) Evre 2B ve 5 hastamızda (%7,8) Evre 3 olarak tespit edildi

(Grafik 16). Evrelemeye göre olguların genel sağkalım oranları sırasıyla Evre 1 ve Evre 2A grubunda %100, Evre 2B grubunda %38 ve Evre 3 grubunda %40 oranında bulundu. Benzer şekilde Evre 1 ve Evre 2A hasta gruplarında diğer evre gruplarına göre yaklaşık 2 kat daha fazla sağkalım göstermesi genel ve hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ) (Grafik 17).



**Grafik 16.** Olguların Enneking evreleme sistemine göre dağılımı

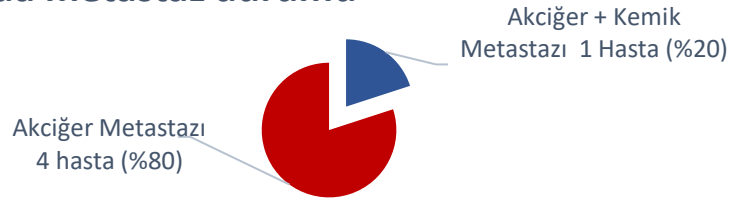


**Grafik 17.** Tümör evrelerine göre genel sağkalım grafiği

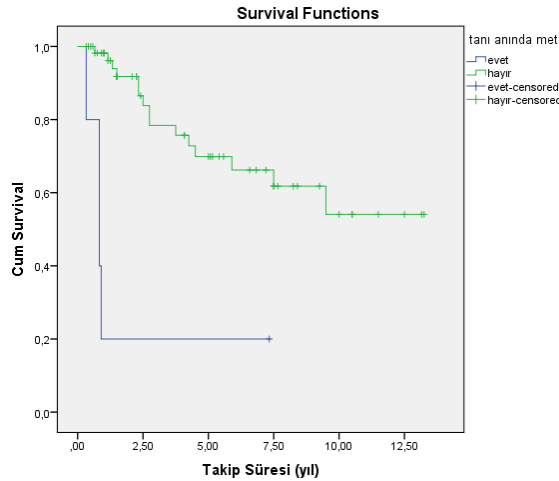
Hastalarımızın 5'inde (%7,8) tanı esnasında metastaz olduğu tespit edilmiştir. Sırasıyla 4 hastada izole pulmoner metastaz ve bir hastada pulmoner + kemik metastazı mevcuttu (Grafik 18).

Tanı esnasında metastaz varlığının sağkalımı önemli ölçüde azalttığı görülmüştür. Metastazı mevcut olan grubun olmayan hastalara göre 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %40 ve %54, 5 yıllık hastalısız sağkalım oranları ise %23 ve %49 seviyesinde idi. Aradaki fark istatistiksel açılarından anlamlı olarak değerlendirildi ( $p<0,05$ ). Tanı esnasında akciğer metastazı olan hastalarımızın akciğer parankiminde çeşitli lokalizasyonlarda tutulum ve farklı metastaz odağı sayısı mevcuttu. Bu durum prognostik açıdan istatistiksel olarak sağkalım üzerinde anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Aynı zamanda tanı esnasında metastazı bulunan grupların birbirlerine kıyasla sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Grafik 19).

### Tanı anında metastaz durumu



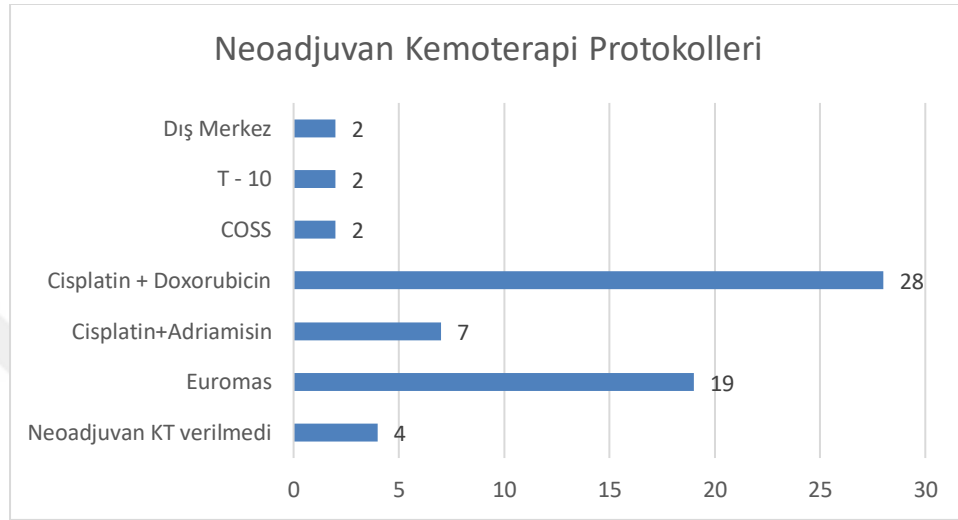
**Grafik 18.** Tanı anında metastazların lokalizasyonlarını gösteren grafik



**Grafik 19.** Tanı anında metastaz durumunun sağkalıma etkisini gösteren grafik

Hastalarımızın 58'ine (%90) hastanemizde medikal onkolog tarafından neoadjuvan kemoterapi planlanırken, 4 hastaya (%6,2) parosteal OS tanısı nedeniyle neoadjuvan kemoterapi verilmesi uygun görülmedi (Grafik 20). 2 hastamız ise dış merkezde

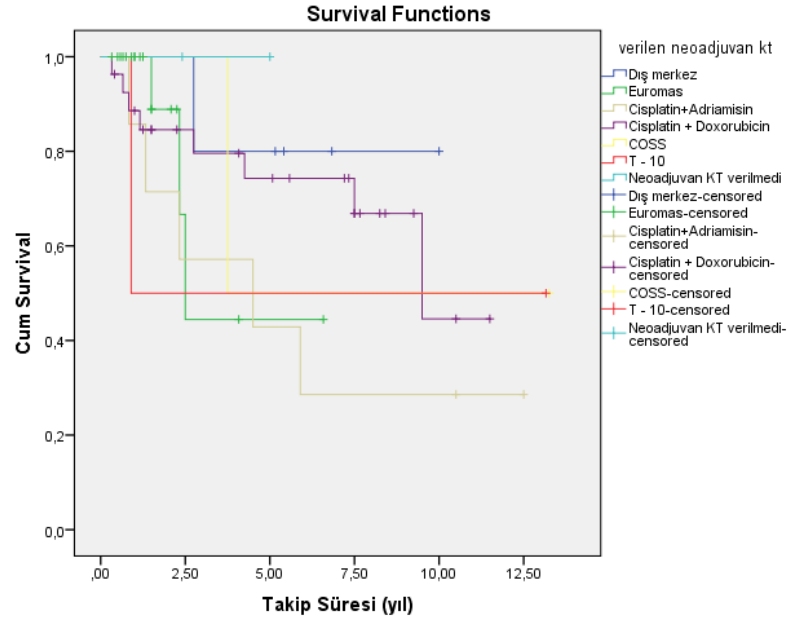
neoadjuvan kemoterapi tedavisini tamamladı. Neoadjuvan kemoterapi planı cerrahi öncesi dönemde 2 veya 3 kür alacak şekilde planlandı. Başlangıçta MTX + Adriamisin + Sisplatin + İfosfamid ajanlarını içeren COSS ve T-10 kemoterapi protokolleri verilirken 2006 yılından daha sonraki olgularda Cisplatin + Doxorubicin / Adriamisin ve EUROMAS protokolleri uygulandığı görülmüştür.



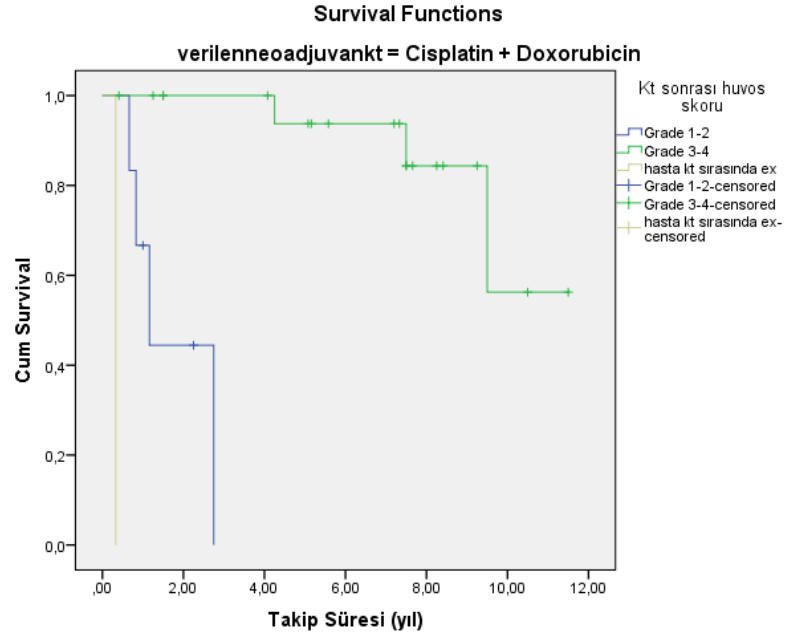
**Grafik 20.** Verilen neoadjuvan kemoterapi protokollerinin grafiği

Cerrahi sonrası tümör nekrozuna göre sınıflama yapılan Huvos skorlamasına göre Grade 3-4 cevabı alınan hastalarda daha önceki verilen aynı protokole devam edilmiştir. Grade 1-2 yanıtı alınan veya daha sonra metastazı gelişen hastaların adjuvan kemoterapilerine Epirubicin, Etoposid ve Topotekan ajanlarından birisi eklendi veya kemoterapi planında değişikliğe gidildi. Verilen neoadjuvan kemoterapi rejimleri Grafik-20’de açıklanmıştır. Bu grupların arasında genel ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Grafik 21).

Neoadjuvan kemoterapiye yanıt açısından değerlendirildiğinde Grade 3-4 olan ve Cisplatin + Doxorubicin protokolü verilen hasta grubunda sağkalım EUROMAS protokolü verilen hastalara göre daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ) (Grafik 22). Neoadjuvan kemoterapi sonrası Grade 1-2 cevabı alınan hasta grubunda verilen protokollerin kendi arasında genel ve hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

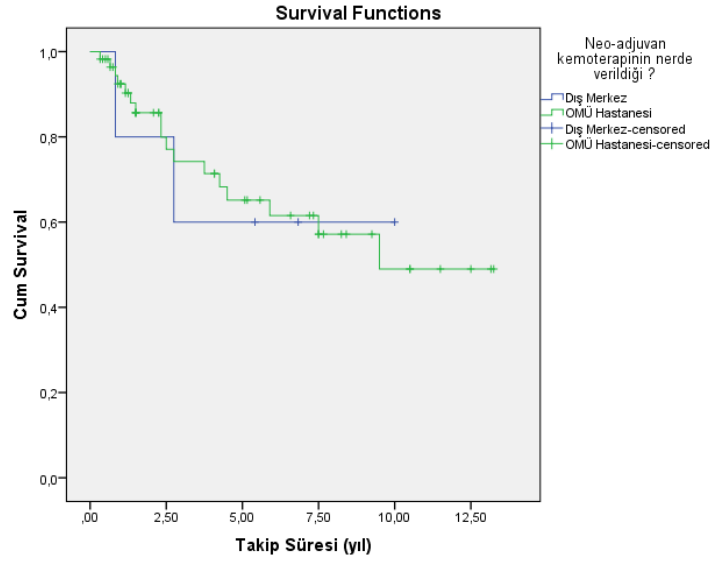


**Grafik 21.** Neoadjuvan kemoterapi protokollerinin sağkalıma etkisini gösteren grafi



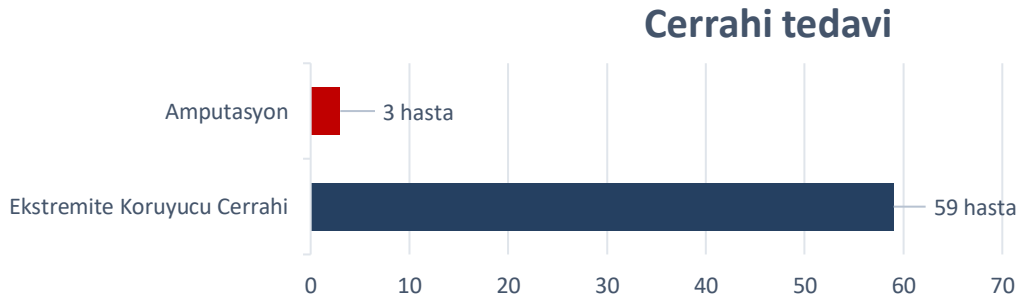
**Grafik 22.** Cisplatin + Doxorubicin ile EUROMAS protokollerinin sağkalım üzerine etkilerinin karşılaştırılmasını gösteren grafik

Cerrahi tedavisi tarafımızca yapılmış hastaların kemoterapi takiplerinin tümünün merkezimizde yapılmış olup olmamasına göre genel ve hastaliksız sağkalım oranları benzer olup istatistiksel fark bulunamadı ( $p>0,05$ ) (Grafik 23).



**Grafik 23.** OMÜ Hastanesi ve dış merkezlerde uygulanan Neoadjuvan kemoterapi tedavisinin sağ kalım üzerine etkisinin karşılaştırılması

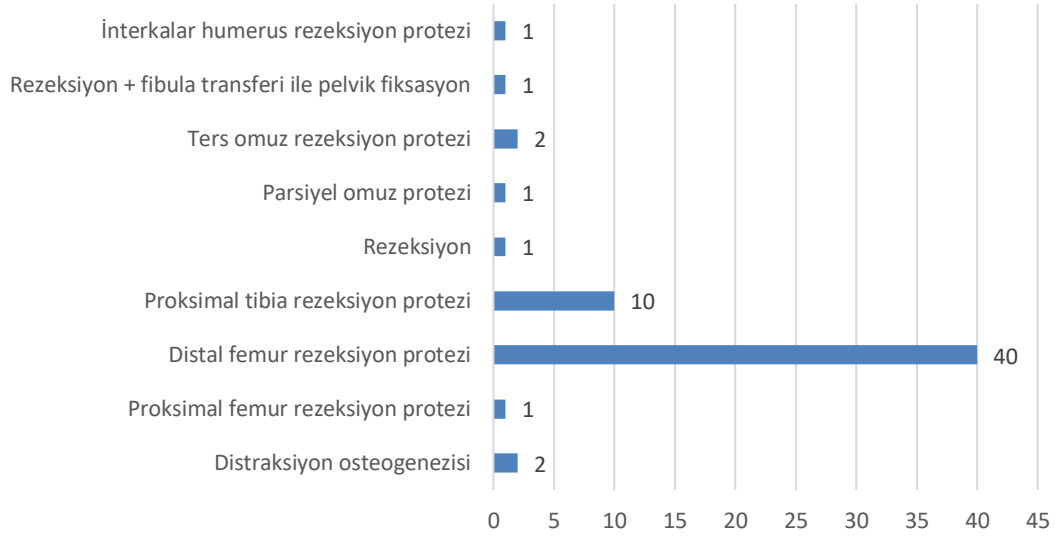
Neoadjuvan kemoterapi döneminden sonra hastalarımızın 62'sine (%96,9) cerrahi rezeksiyon işlemi planlandı. 2 hastamız neoadjuvan kemoterapi döneminde kaybedilmiştir. Bununla beraber cerrahi yapılan hastaların 59'una (%92,2) ekstremite koruyucu cerrahi ve 3'üne (%4,7) amputasyon uygulanmıştır (Grafik 24).



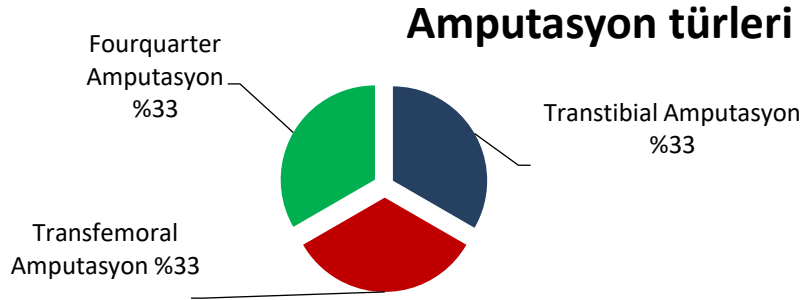
**Grafik 24.** Uygulanan cerrahi yöntemi gösteren grafik

Ekstremitte koruyucu cerrahi planlanan hastaların cerrahi yöntemlerine göre kendi aralarında sınıflandırdığımızda en sık 55 hasta (%85,9) ile endoprotetik rekonstrüksiyon uygulaması olduğu saptanmıştır. Kullanılan ekstremite koruyucu cerrahi yöntemleri Grafik-25'te özetlenmiştir.

## Ekstremitte koruyucu cerrahi yöntemleri



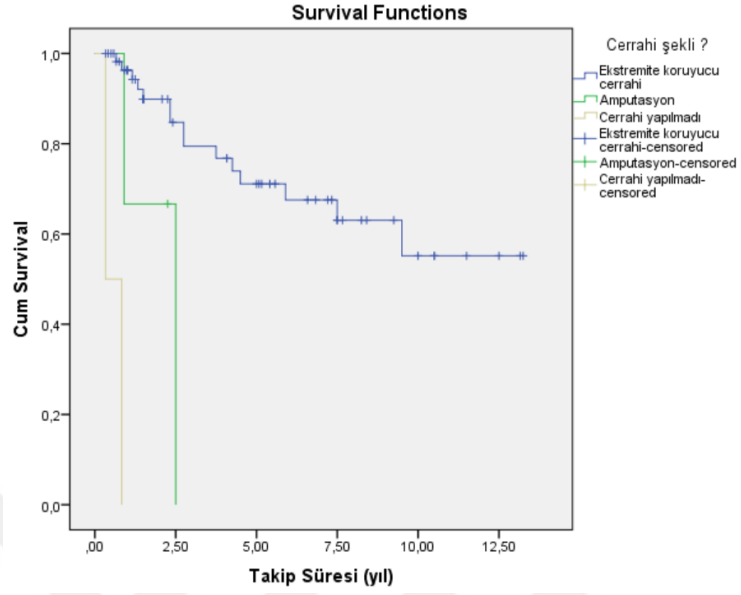
**Grafik 25.** Uygulanan ekstremitte koruyucu cerrahi yöntemlerinin gösterilmesi



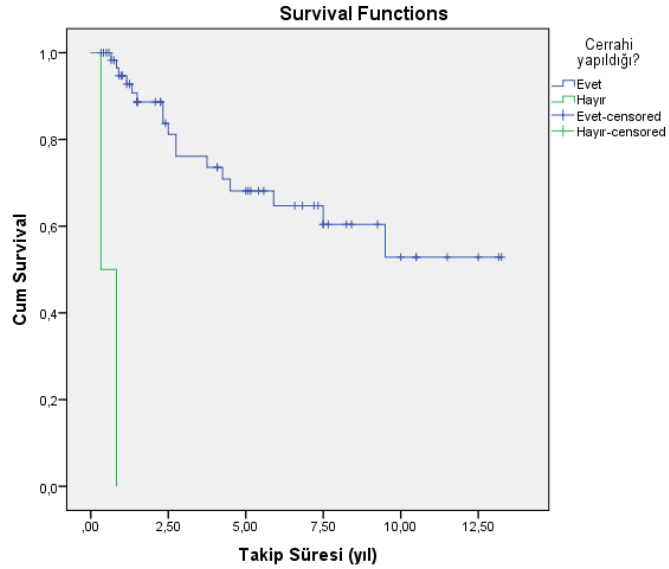
**Grafik 26.** Uygulanan amputasyon çeşitlerini gösteren grafik

Tümörün primer cerrahisinde amputasyon planlanan hastalarda birer tane transtibial, transfemoral ve fourquarter amputasyon cerrahisi uygulanmıştır (Grafik 26). Planlanan primer cerrahi tedaviye göre ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanan hastaların 1. ve 5. yılda genel sağkalım oranları sırasıyla %96 ve %71 oranında ve hastaliksız sağkalım oranları sırasıyla %82 ve %49 bulunurken, amputasyon icra edilen hastalarda bu oranlar %66 ve %0 olarak tespit edildi. Genel ve hastaliksız sağkalım oranlarındaki bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p<0,05$ ) (Grafik 27). Lokal rekürrens ve metastaz oranımız amputasyon grubunda daha yüksek oranda olmasına rağmen bu durum arasındaki ilişki istatistiksel olarak

anlamli değildi ( $p>0,05$ ).



**Grafik 27.** Planlanan primer cerrahi tedavi ile sağkalım arasındaki ilişki



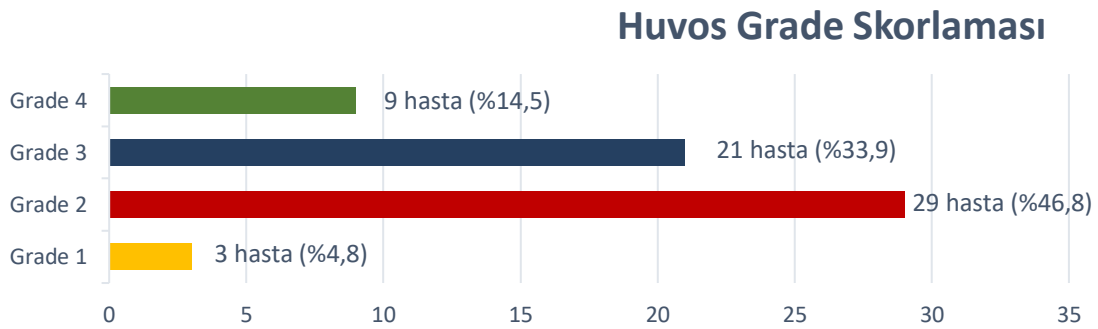
**Grafik 28.** Cerrahi tedaviye göre genel sağkalım grafiği

Primer cerrahi tedavisinde ekstremité koruyucu cerrahi yapılan hastaların klinik takipleri sırasında 6'sında (%11,5) lokal nüks durumundan dolayı sekonder amputasyon cerrahisi planlanmıştır. Gerçekleştirilen cerrahi yöntemler sırasıyla 4 hastada transfemoral amputasyon ve 2 hastada kalça dezartikülasyonu şeklinindedir. Primer cerrahi tedavisi transfemoral amputasyon olan ve lokal nüks görülen 1

hastamızda cerrahi yerine kemoterapi + radyoterapi uygulanmış ve bu hastamızda takip sırasında exitus gelişmiştir. İstatistiksel olarak cerrahi tedavinin genel ve hastaliksız sağkalım üzerine anlamlı olumlu etkisi olduğu tespit edildi ( $p<0,05$ ) (Grafik-28).

Cerrahi sonrası rezekte edilen kitle örnekleri neoadjuvan kemoterapi sonrası nekroz oranlarının değerlendirilmesi açısından histopatolojik olarak incelendi. Huvos grade skorlamasına göre 3 hasta (%4,8) grade 1, 29 hasta (%46,8) grade 2, 21 hasta (%33,9) grade 3 ve 9 hasta (%14,5) grade 4 olarak gruplandırıldı (Grafik 29). Hastaların 1. ve 5. yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında sırasıyla; grade 1 grubunda %66 ve %0, grade 2 grubunda %92 ve %55, grade 3 grubunda %94 ve %85, grade 4 grubunda %100 oranında tespit edildi.

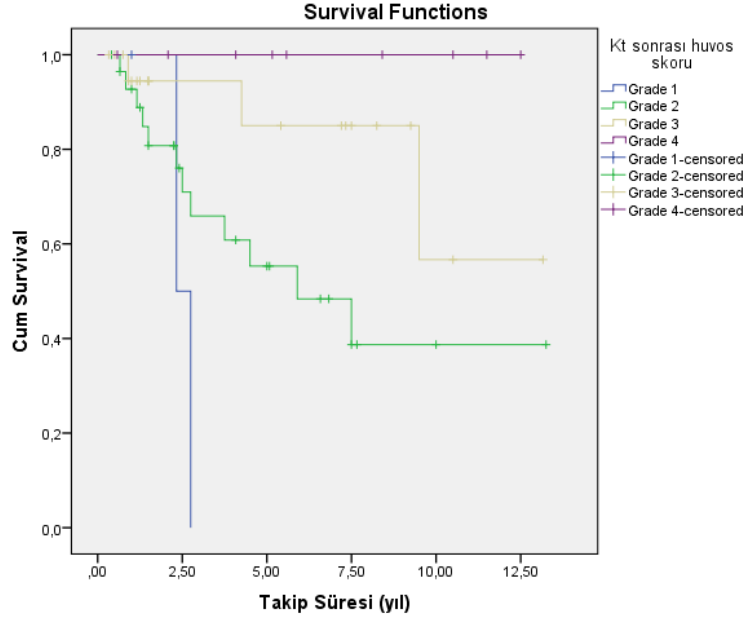
Basitleştirmek amacıyla hastaların KT'ye kötü yanıt (grade 1-2) ve iyi yanıt (grade 3-4) şeklinde gruplarına ayrıldığında ortalama sağkalım süreleri sırasıyla; grade 1-2 hastalarda  $3,09 \pm 2,4$  yıl ve grade 3-4 hastalarda  $9,93 \pm 1,6$  yıl olarak bulunmuş olup arada iki katından fazla sağkalım süresi mevcut olduğu bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Huvos grade skorlamasına göre gruplar arasında genel ve hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel fark anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ) (Grafik 30).



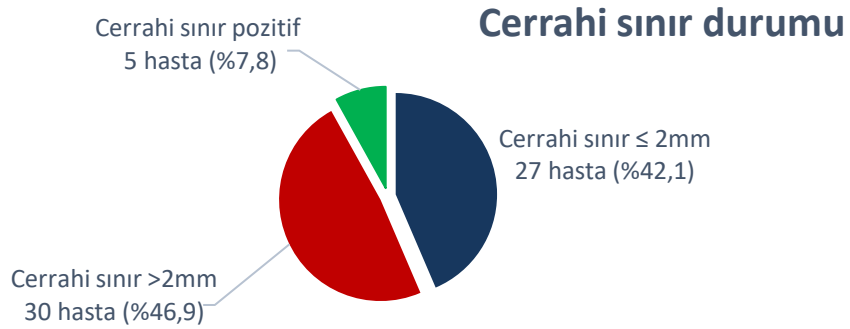
**Grafik 29.** Neoadjuvan KT sonrası HUVOS skoru ile sınıflandırılması

Primer cerrahi tedavisi planlanan hastalarda tümör rezeksiyonu sonrası tümörün cerrahi sınırlarına yakınlığını incelemek için hastalarımız; cerrahi sınırın  $\leq 2$  mm ve  $> 2$  mm uzaklıkta olduğu gruplar ile cerrahi sınırın pozitif saptandığı grup olarak üçe ayrılmıştır. 27 hastada (%42,2) cerrahi sınırın  $\leq 2$ mm ve 30 hastada (%46,9) cerrahi

sınırın >2mm uzaklıkta olduğu tespit edilmiş olup 5 hastamızda (%7,8) ise cerrahi sınır pozitif olarak değerlendirildi (Grafik 31).

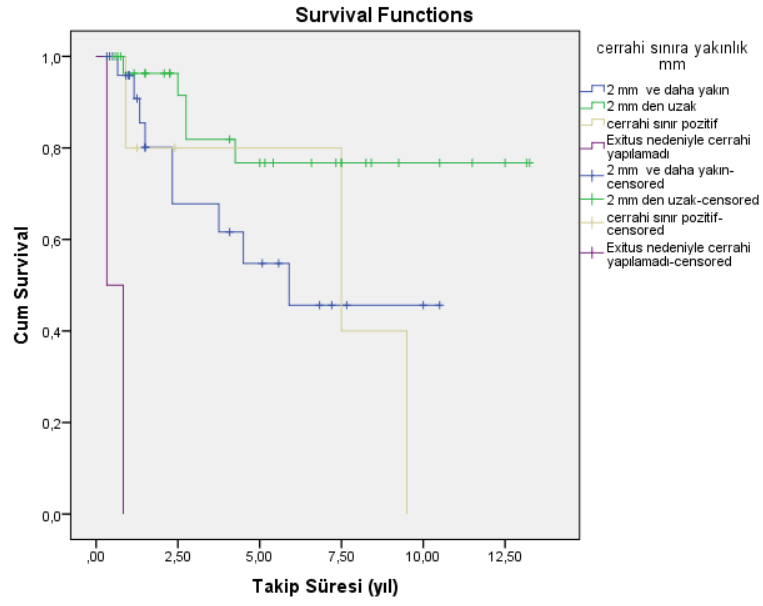


**Grafik 30.** HUVOS sınıflamasına göre genel sağ kalım grafiği



**Grafik 31.** Hastaların cerrahi sınır durumuna göre gruplandırılması

Cerrahi sınır pozitifliği olan olguların 4'ünde ekstremitte koruyucu cerrahi ve birisinde dezartikülasyon cerrahi uygulanmıştı. Cerrahi sınırın >2 mm olduğu grupta ortalama sağkalım süresi  $10,8 \pm 1,9$  yıl olup, cerrahi sınırın  $\leq 2$ mm ve pozitif olduğu diğer sınır gruplarında bu süre yaklaşık olarak benzer olup 0,6 kat daha kısaydı (sırasıyla  $6,3 \pm 1,8$  yıl ve  $6,9 \pm 3,6$  yıl). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,05$ ) (Grafik 32).



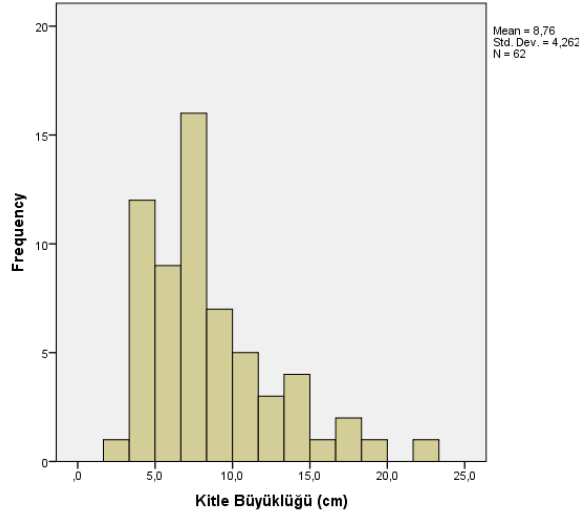
**Grafik 32.** Cerrahi sınır ile sağkalım arasındaki ilişki

Cerrahi sınır durumu ile ilgili olarak bu grupların kendi arasında takip esnasında sırasıyla metastaz oluşumu ( $p>0,05$ ) ve lokal nüks açısından istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı ( $p>0,05$ ). Huvos grade skorlamasına göre kemoterapiye düşük yanıt (grade 1-2) ve iyi yanıt (grade 3-4) olan grupların cerrahi sınırlarına göre karşılaştırılması Tablo-6'da verilmiştir. Düşük yanıt grubundaki hastaların %56'sında cerrahi sınırın 2 mm ve daha yakın olduğu tespit edilirken bu oran yüksek yanıt grubunda %35 oranında kalmıştır.

**Tablo 6.** Huvos grade skorlamasına göre cerrahi sınır uzaklıklarını gösteren tablo

Cerrahi sınıra yakınlık	Neoadjuvan KT sonrası Huvos Sınıflaması				Total
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	
2 mm ve daha yakın	2	15	8	2	27
2 mm'den uzak	1	11	11	7	30
Cerrahi sınır pozitif	0	3	2	0	5
Total	3	29	21	9	62

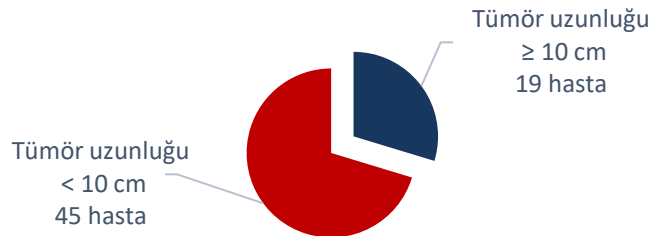
Hastaların tanı anında görüntüleme yöntemleri ile tümör boyut ve hacimleri değerlendirilmiştir. Tümör uzunluğu olarak en büyük çap kabul edilmiş olup ortalama tümör boyutu  $8,6 \pm 8,3$  (dağılım 3-22) cm olarak ölçüldü (Grafik 33). Tümör boyutları sağkalım açısından analiz edildiğinde 10 cm uzunluğunun cut-off (eşik) değeri olduğu ve prognostik açıdan anlamlı fark yarattığı tespit edildi ( $p < 0,05$ ).



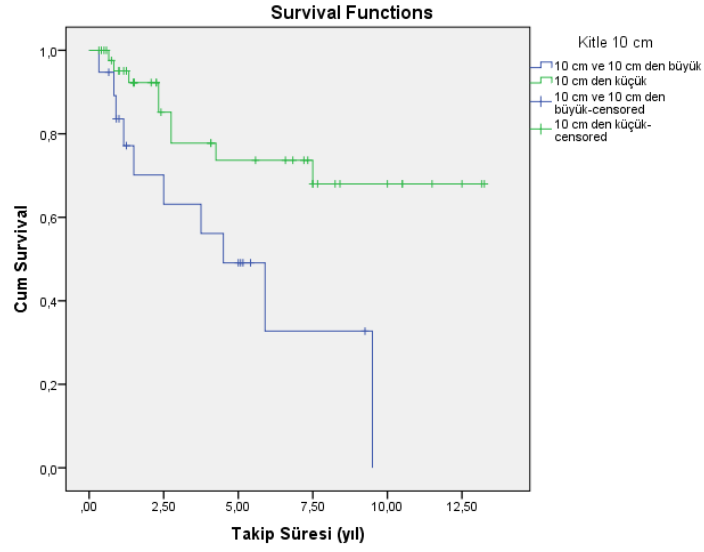
**Grafik 33.** Hastaların tümör uzunluklarına göre dağılımını gösteren histogram

Tümör uzunluğu 10 cm ve üzerinde olan hasta sayısı 19 (%29,6), 10 cm altında olan tümör sayısı 45 (%70,3)'tür (Grafik 34). Buna göre ortalama sağ kalım süresi tümör boyutunun  $< 10$  cm olduğu grupta  $10 \pm 1,8$  yıl olup, tümör uzunluğunun  $\geq 10$  cm üzerinde olduğu grupta ise  $5,6 \pm 2,1$  yıldır. Gruplar arasındaki bu fark genel ve hastaliksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,05$ ) (Grafik 35).

### Tümör Uzunluğu



**Grafik 34.** Olguların tümör uzunluğuna göre gruplandırılması

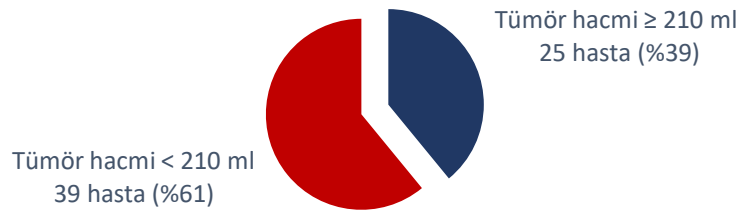


**Grafik 35.** Tümör boyutu ile sağkalım arasındaki ilişki

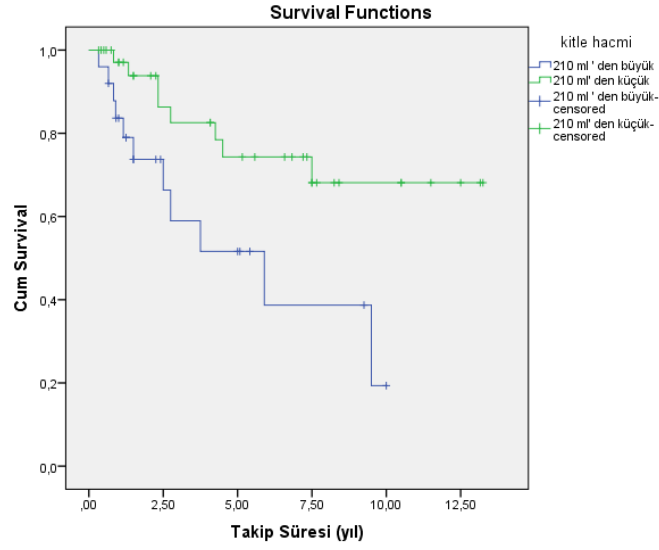
Tümör boyutunun 10 cm ve daha büyük olduğu hastaların cerrahi sonrası metastaz ve lokal nüks oranları, tümör boyutu <10 cm olan hastalardan daha yüksek bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).

Rezeksiyonu yapılan tümöral kitlelerin ortalama hacmi  $436,5 \text{ ml} \pm 1756,4 \text{ ml}$  (min. 20 - maks.5280)'dir. Hastaların tümör hacim parametresine göre sağkalım açısından analiz edildiğinde 210 ml hacmin cut-off (eşik) değeri olduğu ve prognostik açıdan anlamlı fark yarattığı tespit edildi ( $p<0,05$ ). Vakaların 25'inin (%39,1) tümör hacminin 210 ml ve daha fazla, 39'unun ise (%60,9) tümör hacminin 210 ml'den küçük olduğu tespit edildi (Grafik 36).

### Tümör Hacmi



**Grafik 36.** Tümör hacimlerine göre gruplandırılması



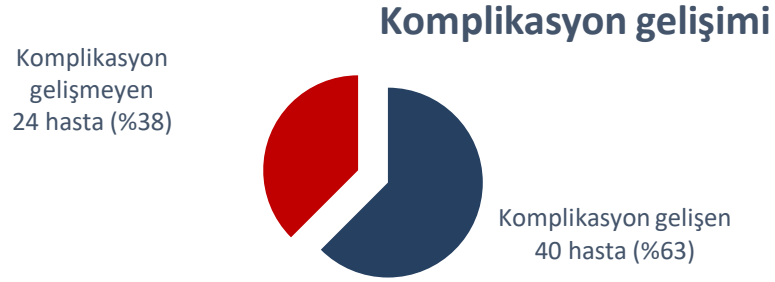
**Grafik 37.** Tümör hacmine göre genel sağ kalım grafiği

Tümör hacminin  $\geq 210$  ml olduğu hastaların ortalama sağkalım süresi  $5,4 \pm 1,9$  yıl olup, cerrahi sonrası 1 yıllık ve 5 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %83 ve %51, hastaliksız sağkalım oranları ise sırasıyla %71 ve %38'dir. Tümör hacminin  $<210$  ml altında olduğu grubun ise ortalama sağkalım süresi  $10,1 \pm 1,8$  yıl olup, 1 yıllık ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %97 ve %74, hastaliksız sağkalım oranları ise sırasıyla %84 ve %53 oranında bulunmuştur. Gruplar arası bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p < 0,05$ ) (Grafik 37). Tümör hacminin  $\geq 210$  ml olduğu hasta grubunda cerrahi sonrası metastaz ve lokal nüks oranlarının tümör hacmi  $<210$  ml olan hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ).

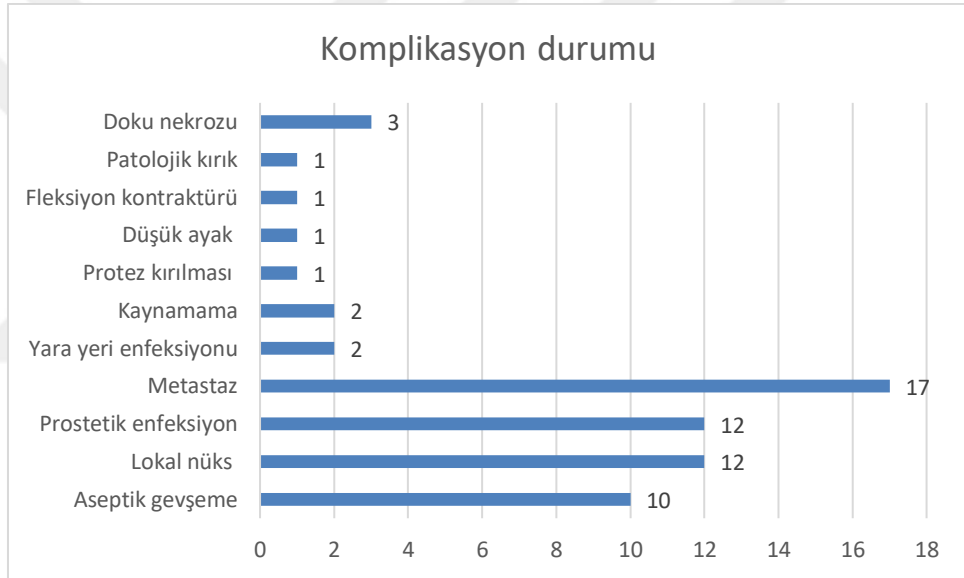
Post-operatif dönemde görülen komplikasyonlar eğer ilk bir ay içinde görüldü ise erken, daha sonra görüldü ise geç komplikasyon olarak adlandırıldı. Cerrahi sonrası klinik takip sırasında 40 hastada (%63) komplikasyon gelişimi oldu (Grafik 38). Hastalarımızın erken komplikasyon olarak sadece ikisinde erken dönem yara yeri problemi görüldü. Klinik takiplerde 38 hastada (%59,3) geç komplikasyon gelişimi oldu ve 21 (%32,7) hastada birden fazla komplikasyon belirlendi (Grafik 38). Post-operatif dönemde ortalama komplikasyon gelişimi süresi  $11,9 \pm 10,2$  hafta idi.

En sık görülen üç komplikasyon sırasıyla 17 olguda (toplam 23 adet) metastaz, 14 olguda enfeksiyon (protez + yara yeri), 12 olguda lokal nüks ve 10 olguda aseptik

gevşeme olarak gelişti. Komplikasyonların tümü Grafik-39’da verilmiştir.



**Grafik 38.** Hastaların komplikasyon gelişme oranını gösteren grafik



**Grafik 39.** Hastaların toplam komplikasyon sayısını gösteren grafik

9 hastada (% 14) 12 adet lokal rekürrens saptanmıştır (Grafik 40). Lokal nüks gelişen hasta grubunda ortalama sağkalım süresi  $3,6 \pm 1,2$  yıl olup, 1. ve 5. yılda sağkalım oranları sırasıyla %90 ve %13 olarak belirlenmiştir. Lokal nüks gelişmeyen hasta grubunda ise ortalama sağkalım süresi  $9,7 \pm 1,6$  yıl olup, 1. ve 5. yılda sağkalım oranları sırasıyla %89 ve %78 olarak tespit edildi. Lokal nüks gelişiminin genel ve hastalısız sağkalım oranları üzerine bu olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ) (Grafik 41).

Lokal rekürrens görülen 9 hastamızın 7'sinde (%77) takip sırasında çoğunluğu izole

akciğer olmak üzere çeşitli uzak organ metastazları gelişmiştir. Çalışmamızda cerrahi sınır yakınlığının lokal nüks gelişimi ihtimalini arttırdığı bulunmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

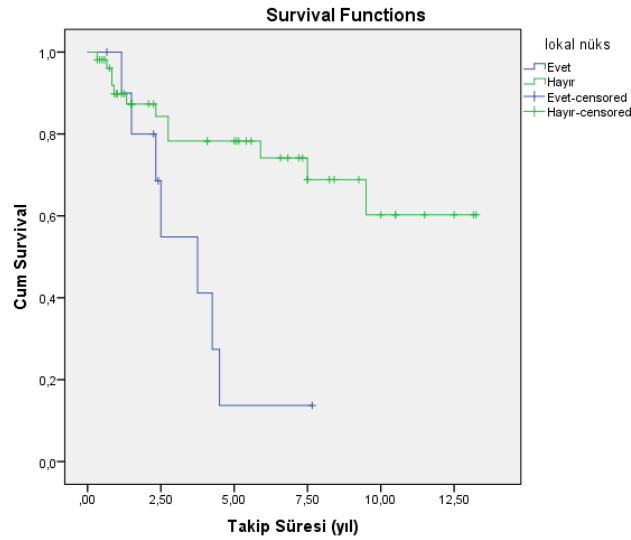
### Lokal nüks gelişimi

Lokal nüks gelişimi olmayan ( 55 hasta )



Lokal nüks gelişimi olan (9 hasta)

**Grafik 40.** Lokal nüks durumuna göre gruplandırılması

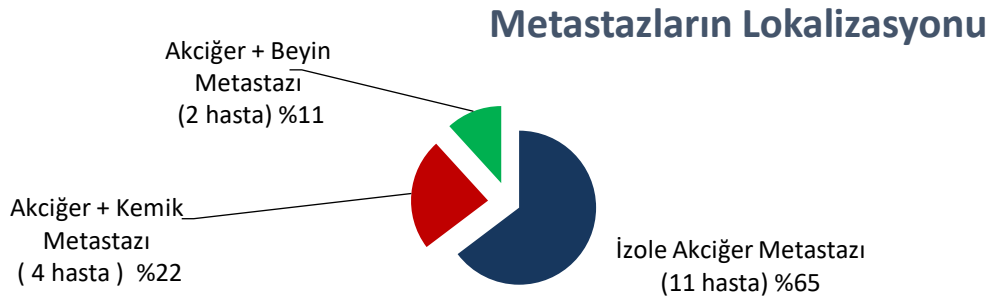


**Grafik 41.** Lokal nüks durumuna göre genel sağ kalım grafiği

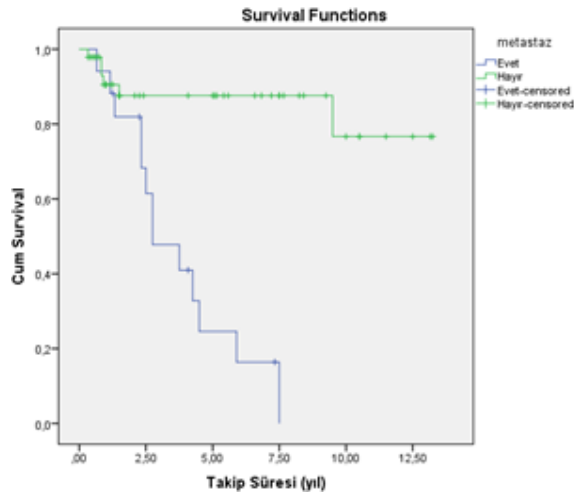
Ekstremitte koruyucu cerrahi ve amputasyon cerrahi tedavilerinin ise kendi arasında lokal rekürens üzerine etkisi açısından anlamlı fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ). Neoadjuvan kemoterapiye iyi yanıtı olan (grade 3-4) hasta grubunda lokal rekürens oranının daha az olduğu tespit edilmiş olup aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Kemoterapiye kötü yanıtı olan (grade 1-2) hasta grubunda ise lokal nüks gelişimi açısından anlamlılık saptanmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Post-operatif dönemde 17 hastamızda (%26,5) uzak organ metastazı gelişmiştir. Metastaz görülen hastaların; 11'inde (%64,7) izole akciğer metastazı, 4'ünde (%23,5) akciğer ve kemik metastazı ve 2'sinde (%11,7) akciğer ve beyin metastazı mevcuttu (Grafik 42). Hastalarda cerrahi sonrası ortalama metastaz gelişimi süresi  $12 \pm 8,5$  ay olarak tespit edildi. Metastaz gelişen hastaların ortalama sağkalım süresi  $1,8 \pm 2,2$  yıl olup metastaz gelişmeyen hasta grubuna göre ( $11,3 \pm 1,4$  yıl) oldukça düşük olarak bulundu.

Metastatik OS hastalarının 1. yılda ve 5. yılda genel sağkalım oranları sırasıyla %70 ve %21, hastaliksız sağkalım oranları ise sırasıyla %61 ve %13 olup metastazın sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu sonucu istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,01$ ) (Grafik 43). Gelişen metastaz tiplerinin kendi arasında sağkalıma etkisinde anlamlı fark görülmedi ( $p > 0,05$ ). Cerrahi sonrasında ilk iki yılda metastaz gelişiminin sağkalım üzerinde etkisi anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

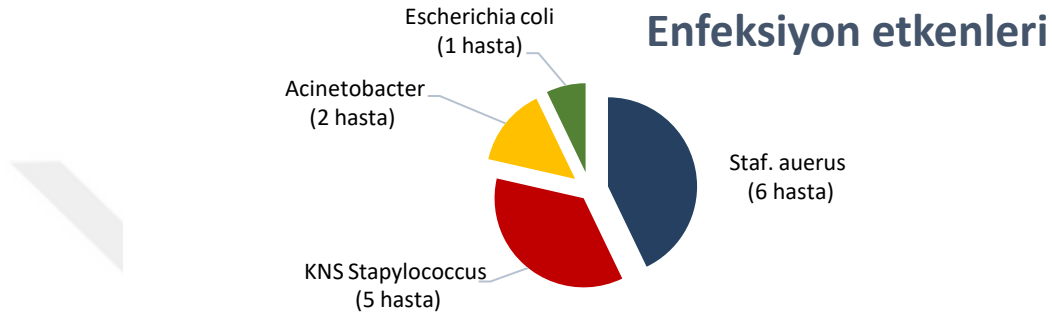


**Grafik 42.** Metastazların lokalizasyonlarına göre dağılım grafiği



**Grafik 43.** Postoperatif metastaz durumuna göre genel sağ kalım grafiği

Enfeksiyon post-operatif geç dönemde en sık görülen komplikasyonlardan biriydi. 10 hastada (%15,6) gerçekleşmiş olup bunların 4'ünde tekrarlayan şekilde saptandı. Enfeksiyon etmenleri incelendiğinde en sık görülen etmen olarak 6 olguda (%42,8) Staphylococcus auerus üremesi tespit edilmiş olup diğerleri sırasıyla, 5 hastada (%35,7) koagulaz negatif Stapylococcus, 2 hastada (%14,2) Acinetobacter ve 1 hastada (%7,1) Escherichia coli üremesi görülmüştür (Grafik 44).



**Grafik 44.** Enfeksiyon etkenlerinin incelenmesi

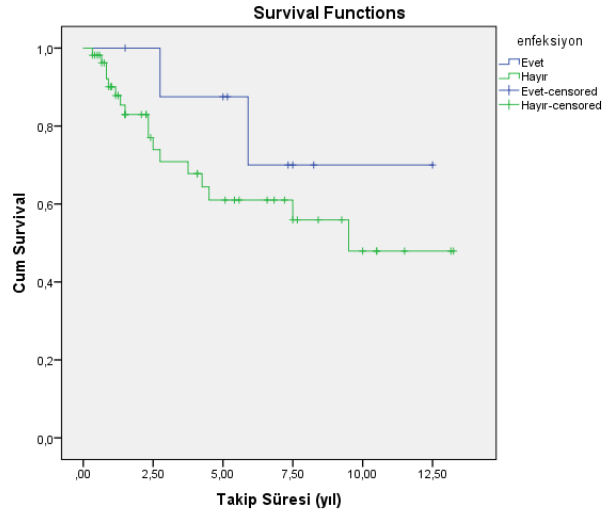
Yüzeysel cilt enfeksiyonu gelişen iki hasta antibiyoterapi verilerek tedavi edilmiş olup, eklemi ilgilendiren enfeksiyon gelişimi olan 8 hastada ise öncelikle cerrahi olarak yıkama ve debridman yapıldı. Yapılan cerrahi işlem sonrası enfeksiyonun nüks ettiği 4 hastaya (%50) ise iki aşamalı revizyon cerrahisi uygulanmıştır.

Cerrahi tedavi sonrası 3 hastamızda çeşitli nedenlerden dolayı ilgili cerrahi bölgesinde doku nekrozu gelişimi oldu. Bu hastaların kitle lokalizasyonlarına baktığımızda birisi distal femur tutulumu ve ikisinde proksimal tibia tutulumu mevcuttu. Cerrahi rezeksiyon sonrası endoprostetik rekonstrüksiyon uygulanan bu hastalara işlem sonrası medial gastroknemius flebi uygulanmıştı. Bu hastaların birisinde komplike yüzeysel cilt enfeksiyonu diğerlerinde lokal nüks nedeniyle revizyon + radyoterapi sonrası doku nekrozu gelişti.

Radyoterapiye sekonder gelişen doku nekrozu nedeniyle 2 hastaya doku debridmanı ve serbest flep uygulanmasına rağmen başarı sağlamadığından bir hastaya transfemoral amputasyon ve bir hastaya ise diz dezartikülasyonu işlemi uygulandı. Enfeksiyona sekonder doku nekrozu gelişen hastaya ise geniş debridman sonrası iki

aşamalı revizyon cerrahisi uygulandı. Hastalarda genel olarak enfeksiyon gelişimi ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ( $p>0.05$ ) (Grafik 45).

Hastaların başvuru esnasında ve tedavi sonrası ortalama ALP ve LDH değerlerine baktığımızda; ALP 799 U/L'dan 194 U/L'e düşmüş olduğu ve LDH'nin 330 U/L'dan 273 U/L'e azaldığını tespit ettik. ALP değerlerindeki dramatik azalmaya rağmen bu tetkiklerin tüm hastalardan istenmemiş olması nedeniyle sağkalım açısından istatistiksel olarak anlam çıkarılamamıştır ( $p>0.05$ ).



**Grafik 45.** Enfeksiyon gelişimi ile sağkalım ilişkisi grafiği

Hastalarımızda radyoterapi başlangıçta tedavisinde cerrahi önerilmeyen bir olgu ile birlikte lokal nüks ve metastaz gelişimi görülen olgular olmak üzere toplam 18 olguda kullanılmıştır. Cerrahi tedavi sonrası hastaların 55'i (%85,9) adjuvan KT'sini tamamlamış olup 3 hasta adjuvan kemoterapi protokolü alırken hayatını kaybetmiştir.

Postoperatif dönemde izole akciğer metastazı olan hastaların 3'üne (%37,5) KRT (kemoradyoterapi) + metastazektomi, 3'üne (%37,5) KT + metastazektomi ve 2'sine (%25) KRT uygulandı. Akciğer metastazı gelişen hastaların metastazektomi + KT uygulanan 3 hasta dışında hepsi takip sırasında kaybedildi. Akciğer ve kemik metastazı olan hastaların 3'üne (%4,6) KRT + metastazektomi ve birisine (%1,6) kemo-radyoterapi uygulandı. Takip sırasında bu hastalardan KRT + metastazektomi uygulanan 1 hasta haricindekiler kaybedildi. Akciğer ve beyin metastazı olan

hastaların birisine metastazektomi + KRT ve diğerine kemo-radyoterapi uygulandı. Beyin metastazı gelişen hastaların hepsi takip sırasında kaybedildi. Palyasyon ve postoperatif dönemde tedaviye radyoterapi eklenmesinin genel ve hastalısız sağkalıma pozitif etkisi bulunmamakla beraber bu hastalarda yüksek oranda exitus tespit edilmiştir ( $p < 0,05$ ).

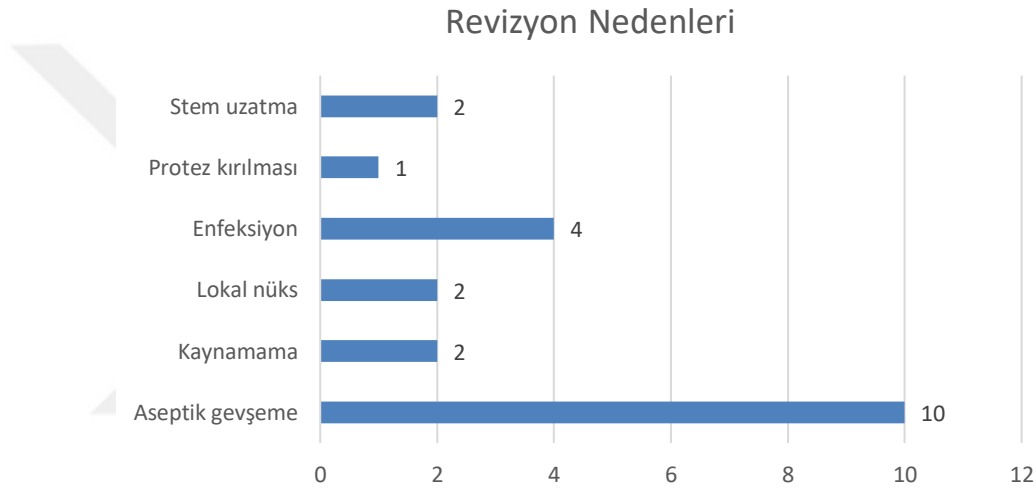
Endoprotetik rekonstrüksiyon yapılan 55 hastanın 14'ünde (%25,4) revizyon cerrahisi uygulanmış olup bu hastaların 3'ünde birden fazla revizyon işlemi uygulandı. Distraksiyon osteogenezis işlemi uygulanan 2 hastaya da (%3,1) çeşitli nedenlerden dolayı (stem uzatma, kemikte non union) revizyon cerrahisi yapıldı. Ortalama revizyon cerrahi süresi  $34,5 \pm 36,2$  aydı. Endoprotetik protez kullanılarak cerrahi yapılan hastalarda protez için 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 88,4 ve %56,4 arasında değişiyordu. Rezeksiyon protezi uygulanan hastalarda en sık revizyon nedeni 10 hastada (%55) görülen aseptik gevşemeydi. İkinci sırada 4 hastada (%25) görülen enfeksiyon gelişimi olup, en sık enfeksiyon etkeni ise Staphylococcus aureus olarak tespit edildi. Diğer tüm revizyon nedenleri Grafik-46'da özetlenmiştir.

Aseptik gevşeme gelişen 10 hastanın ortalama revizyon cerrahi süresi 45,8 hafta (dağılım 8-326) idi. Bu hastaların birisinde 1.Nesil Custommade Stanmore Tümör rezeksiyon protezi 5'inde TMTS (Turkish Musculoskeletal Tumor Society) tümör rezeksiyon protezi kullanılmış olup diğer hastalarda 2. Nesil rezeksiyon protezi sistemlerinden sırasıyla 2 hastada modüler endoprotez sistemi (MEGASYSTEM-C, Waldemar-Link Şirketi, Almanya) ve birer hastada Global Modüler Replasman Sistemi (GMRS, Styker Şirketi, ABD) ve Modüler Universal Tümör ve Revizyon Sistemi (MUTARS, Implantcast Şirketi, Almanya) kullanılmıştı. Toplamda uzuv koruyucu cerrahi yapılan silindirik yapıda stem kesit yapısı mevcut olan 17 hastamızın 8'inde (%47) ve hegzagonal yapıda stem yapısı olan 40 hastamızında ikisinde (%5) aseptik gevşeme görülmüştür.

İlk yılda aseptik gevşeme görülen hastaların (3 hasta) birisinde lokal nüks ve birisinde metastaz gelişimi görülmüştür. Bu nedenden dolayı hastalarımıza kemoradyoterapiyi takiben cerrahi rezeksiyonu işlemi uygulanmıştır. Ardından takip eden süreç içerisinde klinik ve radyolojik değerlendirmeyi takiben aseptik gevşeme düşünülen tüm hastaların intraoperatif aşamada komponentleri incelenmiş ve bazı hastalara tüm

komponentler revize edilirken bazılarında ilgili gevşemiş olan stemin revizyonu yapılmıştır.

Enfeksiyon gelişimi olan hastalarda öncelikle yıkama ve debridman yapılmış olup başarısızlık olması üzerine iki aşamalı revizyon cerrahisi uygulandı. Stem uzatılması ve protez kırılması nedeniyle hastaların ilgili stemleri revize edildi. Primer cerrahi tedavisinde distraksiyon osteogenezis işlemi uygulanmış 2 hastanın ikisinde de kaynamama gelişmesi üzerine eksternal fiksator sistemleri çıkarılmış ve otogreft kullanılarak plak vida osteosentez işlemi gerçekleştirilmiştir.



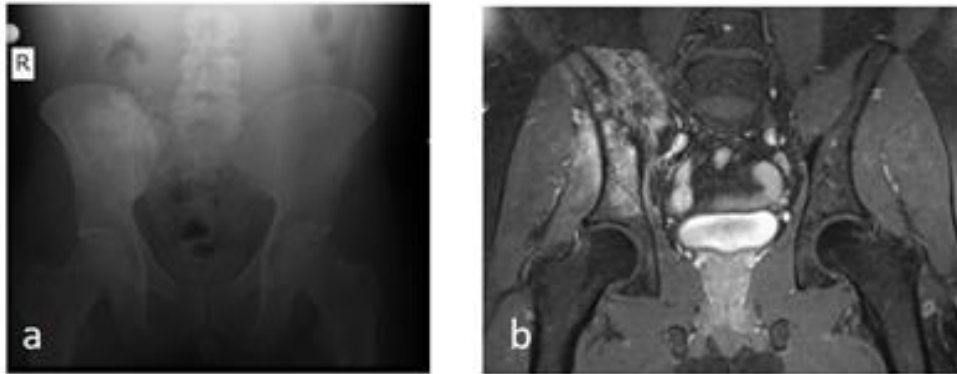
**Grafik 46.** Revizyon cerrahisi nedenleri

Daha önce endoprotetik rekonstrüksiyon uygulanmış ardından klinik takipleri sırasında lokal nüks gelişimi görülen 8 hastanın 2'sinde (%25) sekonder cerrahi olarak rezeksiyon ve protez revizyonuna gidildi. Parosteal OS nedeniyle endoprotetik rekonstrüksiyon yapılan ve lokal rekürrens sonrası cerrahi rezeksiyon + radyoterapi uygulanan hastamızda yeniden lokal nüks gelişmesi üzerine transfemoral amputasyon işlemi uygulanmıştır.

Endoprotetik rekonstrüksiyon sonrası lokal nüks görülen 1 hastamızın eşlik eden komorbite nedeniyle genel durumu cerrahiye uygun olmayıp bu hastada kemoterapi + radyoterapi uygulanmış ve tedavi sonrası yakın dönemde kaybedilmiştir. Endoprotetik rekonstrüksiyon sonrası lokal nüks görülen diğer 6 hastamıza (%62,5)

ise sekonder cerrahi olarak amputasyon işlemi uygun görülmüştür. Gerçekleştirilen tüm amputasyon cerrahisi yöntemleri sırasıyla 4 hastada transfemoral amputasyon ve 2 hastada kalça dezartikülasyonu şeklindedir.

Olguların primer cerrahi tedavisinde ekstremitte koruyucu cerrahi ve amputasyon uygulanmalarının revizyon gerekliliği açısından aralarında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Primer cerrahi tedavisi transfemoral amputasyon olan 1 hastamızda lokal nüks gelişmesi sonrası kemoterapi + radyoterapi protokolü ardından rezeksiyon uygulanmıştır.



**Resim 15 . a) Pelvis AP grafide sağ iliak kemik tutulumu OS**  
**b) Pelvik MR'da yumuşak doku ekspansiyonu ve kemikte hiperintens tutulum**  
**c) Cerrahi sonrası direkt grafi görüntümlü**

## 5. TARTIŞMA

Hastanemiz Ortopedi ve Travmatoloji polikliniklerine çeşitli şikayetlerle başvuran ve yapılan değerlendirilme sonucu osteosarkom tanısı konulan 64 hasta bu çalışmaya dahil edildi. Hastalar ile ilgili demografik, tümör ile ilgili morfolojik ve histopatolojik veriler ile birlikte tedaviyi ilgilendiren hususlar analiz edilerek tedavi sonuçlarımız ve sonuçlara etkileyen prognostik faktörler değerlendirilmiştir. Sonuç verilerimiz; hasta, tümör, tedavi ve komplikasyonlar ile ilgili parametreler şeklinde dört ana başlığa ayrılmıştır. Bu başlıklar altında sonuçlarımızın analizi ve ardından literatürde bulunan çeşitli çalışmalar ile karşılaştırılmaları yapılmıştır.

### a) Hasta ile ilgili parametreler

Hastalarımızın 38'i (%59,4) erkek, 26'sı (%40,6) kadın olup, erkek/kadın oranı 1,46 idi. Çoğu diğer malignensi olgularına paralel şekilde osteosarkom da kadınlardan çok erkeklerde daha sık rastlanır. Çalışmamızda bulduğumuz erkek/kadın oranı Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün yaptığı bir çalışmadaki erkek/kadın oranına (3:2) benzer şekildedir (14). Ottaviani ve Jaffe'nin 2009 yılında yaptığı osteosarkom epidemiyolojisi ile ilgili çalışmada ABD'de erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla; yıl başına milyonda 5,4 ve 4 hasta tespit edilmiş ve 1,35 erkek/kadın oranı ile erkeklerde daha fazla görüldüğü sonucunu elde edilmiştir (20). Kliniğimizde 2014 yılında Orta Karadeniz bölgesindeki kemik ve yumuşak doku tümörlerinin incelenmesi hakkında yapılan çalışmada; osteosarkom en sık primer malign kemik tümörü olup, cinsiyete göre analiz edildiğinde erkek/kadın oranı 33'e 25 hasta ile 1,32 oranında tespit edilmiştir (78).

Takiplerimiz sırasında 19 hasta (%29,71) kaybedilmiş olup; genel sağkalım oranlarına baktığımızda 1, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %91,6 , %65,9 ve %51,6 ; hastaliksız sağkalım oranları ise sırasıyla %79, %60, %48 olarak bulunmuştur. Literatürde osteosarkom hastaların tedavi sonrası sağkalım oranları hakkında çeşitli ülkelerin farklı çalışmaları mevcuttur.

SEER program verileri kullanılarak 2849 osteosarkom hastası üzerinde yapılan çalışmada 1, 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %83,6 , %71,8 ve %65,8 olarak

bulunmuştur (79). Stiller ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada Büyük Britanya'da 40 yaş altı osteosarkom vakalarının 5 yıllık sağkalım oranı %53 olarak tespit ederken (80), Finlandiya'da yapılan bir çalışmada bu oran %58 seviyesinde raporlanmıştır (81). İtalya'da Picci ve arkadaşları 2011 yılında yaptığı çalışmada 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla; tüm hastalar için % 57,41 yaşından küçükler için % 68 ve daha yaşlı hastalar için % 22 oranında raporlamıştır (82). Hastalarımızdaki sağ kalım oranlarımız literatürde yayınlanmış çoğu Avrupa ülkesine ait raporlara benzer şekilde uyumludur.

Çalışmamızda cinsiyete göre genel sağkalım ortalamasına baktığımızda, erkek ve kadınlarda sırasıyla  $8,3 \pm 2,3$  yıl ve  $9,1 \pm 2,2$  yıl olarak tespit ettik. Literatürde cinsiyetin ortalama sağkalım üzerinde etkisinin olabileceği benzer çalışmalar mevcuttur (21, 83). Stiller ve arkadaşları 2006 yılında 1349 osteosarkom olgusu serisi üzerinde yaptığı çalışmada kadın hastalarda için hastaliksız sağkalımın daha yüksek olduğunu raporlamıştır (80). Çalışmamızda bu duruma paralel şekilde bulgularımız olsa da her iki cinsiyetin genel ve hastaliksız sağkalım üzerinde etkisinin istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü ( $p > 0,05$ ).

Osteosarkom görülme sıklığı çocukluktan itibaren artan yaşla birlikte ergenliğe kadar olan dönemde yükselir ve böylece 20 yaş altı grupta ilk pikini oluşturur. 25 ila 60 yaş arasında ise sıklıkta azalma eğilimindedir ve plato çizerek devam eder. Yaşamın yedinci ve sekizinci dekatında ise daha küçük olan ikincil bir pik yaptığı izlenir. Osteosarkomun bu iki modlu yaş insidans dağılımı dünya çapında yaklaşık olarak aynı şekildedir.

Çalışmamızdaki olgularımızın tanı anındaki yaş ortalaması 20,9 yıl (dağılım 6,5-70,4) olarak bulundu. Mirabello ve arkadaşları tarafından 2009 yılında SEER verileri kullanılarak yapılan 3482 osteosarkom hastasını kapsayan çalışmada en sık görülme insidansının 15-19 yaş grubu hastalarda olduğu saptanmıştır (23). Benzer şekilde kliniğimizde 2014 yılında yapılan çalışmada osteosarkom olgularının en sık 10-20 yaş aralığında olduğu belirlenmiştir (78). Çalışmamızda daha önce yapılan benzer çalışmalardaki osteosarkomlu hastalarda 60 yaş sonrası görülen hasta grubundaki ikinci pik insidansının saptanmaması dışında elde ettiğimiz bulgular bu açıdan anlamlı görülmektedir.

Osteosarkomda sağkalım oranlarının hastanın yaş grubuna göre değişebildiğini destekleyen raporlar mevcuttur. ABD'de Mirabello ve ark. tarafından 1973-2004 yılları arasında SEER Program verileri üzerinden yapılan çalışmada; genç başlangıçlı osteosarkom için ortalama 5 yıllık sağkalım %61,6 , orta yaşlılarda % 58,7 ve 60 yaş üstü kişilerde % 24,2 oranında olduğunu raporlanmış ve 50 yaşından sonra sağkalımda dramatik bir düşüş olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda da çocuklar ve adölesan grup için bu oranların çoğunlukla yakın olduğu görülmektedir (81, 84). Çalışmamızda hastalarımızı farklı yaş gruplandırma kombinasyonları şeklinde kurguladığımızda yaşın sağ kalım üzerinde etkisi olduğu sonucuna ulaşamamıştır.

Bununla birlikte daha önce yapılan çalışmalarda raporlanmış olan 60 yaş üzeri osteosarkomlu hasta grubundaki ikinci pik insidansı varlığı çalışmamızda elde edilememiştir. Ayrıca çalışmamızın hasta popülasyonunda düşük sekonder OS hasta oranımız (%3,1) olup bu hastaların tümü geriatrik yaş grubuna dahil değildi. Bu nedenlerden ötürü benzer şekilde yaş faktörünün primer veyahut sekonder osteosarkom sağkalımı üzerindeki etkisi maalesef değerlendirilememiştir.

Osteosarkom hastalarının tedavi merkezlerine sıklıkla ağrı, ısı artışı ve bazen şişlik gibi non-spesifik şikayetler ile başvurdukları bilinmektedir. Hastalarımızın çoğunluğunda (yaklaşık %95'inde) bu şikayetler görülmekte birlikte 3'ünde (%4,7) başvuru anında ve 1 hastamızda da neoadjuvan kemoterapi sırasında patolojik kırık görülmüştür. Teorik olarak, tümör bölgesindeki patolojik kırıklar tümörün komşu yumuşak dokulara yayılmasına ve tümörün mikro sirkülasyonu ile tümörün uzak bölgelere metastaz gelişimine neden olabilmektedir. Bu bakımdan patolojik kırığın sağkalım üzerinde etkisi olup olmadığı tartışılan konulardan biridir. Osteosarkomda bu tür bir kırığın ya tanı anında ya da kemoterapi tedavisi sırasında %5-10'luk bir insidansla ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (85). Çoğu yazar patolojik kırık için daha kötü sağkalım bildirmekle beraber literatürde patolojik kırığın prognostik değeri tartışmalı durumdadır (86, 87).

Çalışmamızda ağrı ve şişlik şikayetiyle gelen olguların ortalama sağkalım süreleri  $8,6 \pm 1,8$  yıl olup patolojik kırık ile başvuran hastalarda ise  $3,5 \pm 1,5$  yıl olarak tespit edilmiştir. Diğer çalışmalara paralel şekilde yaklaşık aynı insidansla patolojik kırık

oranı tespit ederken, patolojik kırık varlığının kırık olmayan gruba göre daha kötü sağkalımı öngördüğünü göstermiştir ( $p<0,05$ ).

Patolojik kırığın sağkalım üzerinde etkisini inceleyen Salunke ve ark. yaptığı bir meta analizde patolojik kırığı olan hastalarda sağkalım oranlarının düşük olduğunu ve bunun nedeni olarak tümörün invazif doğası ve lokal nüks ihtimalinin daha fazla olduğu sonucunu çıkarmıştır (88). Çalışmamızda da benzer şekilde patolojik kırık ile başvuran hastalarda cerrahi sonrası takip sırasında lokal nüks ve metastaz komplikasyon oranlarının patolojik kırık olmayan gruba göre yüksek bulundu. Ancak patolojik kırık gelişiminin bu tür komplikasyon durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ( $p>0,05$ ).

Literatürde patolojik kırık ile gelen hastalarda kırığın doğası nedeniyle ileride yapılacak cerrahi işlemi zorlaştırdığı ve bu hastalarda amputasyona yönelik cerrahi tercih yapılması gerektiği görüşünü savunan yazarlar olmuştur (85). Diğer taraftan tümör cerrahisi prensiplerine tam uyulduğu ve cerrahi sınırlara tam olarak riayet edildiği durumda ekstremitte kurtarıcı cerrahinin de bu hastalarda iyi fonksiyonel sonuçlar sağlaması ile daha iyi alternatif olacağını bildiren yayınlar mevcuttur (89). Sun ve ark. yaptığı meta analizde patolojik kırığı olan hastalarda amputasyon ile uzuv kurtarıcı cerrahi sonrası aynı rekürrens sonuçlarına ulaşılmıştır (89). Nitekim bizim çalışmamızda patolojik kırık gelişimi olan tüm hastalarda ekstremitte kurtarıcı cerrahi işlem planlamıştı. Bu nedenle bu iki cerrahi yöntemin sonuçları karşılaştırılamamıştır.

Diğer taraftan tanıda biyopsi aşamasında açık biyopsi tercih edilen bir olgumuzda işlem sonrası patolojik kırık gelişimi olmuştur. Literatürde bu açıdan bir çalışma olmamakla ciddi kemik destrüksiyonu olan hastalarda, patolojik kırığa sebebiyet verebilecek biyopsi işlemi sırasında cerrahi kurallara uyulmasının bu komplikasyonun oluşmasını engellemek ve morbidite oranının artmaması adına önem taşıdığı düşünülebilir.

Çalışmamızda hastaların şikayetlerinin başlangıcı ile biyopsi işlemine kadar geçen süre ortalama 18 hafta idi. Tanı öncesi bu uzun gecikmenin belirleyici faktörlerine baktığımızda; öncelikli olarak hastaların tümöral bir hadise olasılığından korkması ve kliniğe başvurusunu ertelemesi, non-spesifik semptomlar nedeniyle geç başvuru,

temas kurulan ilk hekimin değerlendirme niteliği ve tümörün doğası (histolojik tip ve tümör lokalizasyonu) gibi nedenler olarak düşünülebilir.

Literatürde Tim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada bu süre 20,4 hafta bulunmuş olup (90), 102 hasta büyüklüğündeki başka bir çalışmada ise 15 hafta olarak tespit edilmiştir (91). Yang ve ark. tarafından yapılan çalışmada semptom süresinin tümör boyutu ve sağkalım üzerinde etkili olmadığı sonucunu raporlamıştır (92). Hastalarımızı ortalama tanı süresine göre bu sürenin altında ve üzerindeki gruplar olarak ikiye ayrıldığında kitle büyüklüğü veya sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,58$ ).

Bentzen ve ark. tarafından yapılan prognostik açıdan faktörlerin araştırıldığı 184 osteosarkom olgusunun sonuçlarının incelendiği bir çalışmada 6 ay süresinin cut-off değeri olduğu ve bu süre altındaki başvuru süresinin kötü prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği sonucunu kaydetmişlerdir (93). Bu konuda tezat olarak semptomların intervalinin prognostik açıdan zayıf kaldığı ve istatistiksel olarak anlamsız olduğu hakkında çalışmalar da mevcuttur (94). Bununla birlikte, bugüne kadar tanıdaki gecikmenin sağkalımın azalmasıyla ilişkili olduğuna dair kesin bir kanıtın olmadığını söyleyebiliriz. Çalışmamızdaki semptom intervali ve sağkalıma etkisi bakımından sonuçlarımız literatürle uyumludur.

Hastaların tanı esnasında uzak organ metastazı durumuna göre değerlendirmesinde hastalarımızın 5'inde (%13) metastaz tespit edilmiş olup bunların 4 tanesinde (%80) izole akciğer metastazı mevcuttu. Marko ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan bir meta analiz çalışmasında toplam vakaların %18'inde tanı anında metastaz olduğu raporlanmıştır (95). Luetke ve ark. tarafından yapılan bir meta analizde ise bu oran %10 - %20 arasında olarak belirtilmiştir (96). Bu açıdan literatürle uyumlu insidans verilerimiz mevcuttur.

Tanı esnasında metastaz durumu; öncelikle osteosarkomun agresif lokal büyüme ve hızlı hematojen sistemik yayılım göstermesi gibi tümörün doğasına yönelik durumlar ile hastaya (eğitim, sosyo-ekonomik durum) ve tedavi merkezlerine (sağlık hizmetlerine erişim, görüntüleme ve biyopsinin zaman alması) bağlı çeşitli nedenlerle tanıdaki gecikme olmasına bağlı olabilir. Bununla birlikte, hastaların % 80-90'ının

subklinik veya mevcut tanı yöntemleri kullanılarak saptanamayan mikrometastatik hastalığa sahip olduğu varsayılmaktadır (96). Çalışmamızda tanı esnasında metastazı olan ve metastaz görülmeyen hasta gruplarının ortalama başvuru süresi arasında ciddi bir fark bulamamakla beraber ortalama tanı süremiz olan 18 hafta, literatürde sunulan ortalama tanı süresinden 1,5 ay daha uzun olarak tespit edilmiştir.

Farklı olarak Bacci ve ark. (97) Rizzoli Enstitüsü'nde yaptığı bir çalışmada başvuru sırasında metastaz bulunan hastalarda, semptomların başlangıcı ile tanı zamanı arasında daha kısa bir süreye sahip olduğu bulunmuştur. Bacci ve ark. istatistiksel olarak anlamlı olmasa da metastazı olan hastalarda, muhtemelen hastalığın ciddiyetine bağlı olarak semptom başlangıcından itibaren kliniğe daha erken başvurduğu yönünde bir eğilim olduğunu raporlamışlardır Literatürde bu konuda farklı görüşler bulunmakla beraber teşhiste gecikmenin hastaya bağlı objektif ve subjektif durumlardan kaynaklandığını düşünebilir.

Diğer açıdan çalışmamızda tanı esnasında metastazı bulunan hasta grubunda kitle büyüklüğünün metastazı olmayan gruba kıyasla ciddi fark oluşturmadığı tespit edilmiştir ( $p>0,05$ ). Literatüre baktığımızda Kager ve ark. yaptığı primer tanısı metastatik OS olan 1.765 hastayı içeren çalışmada tümör büyüklüğünün sağkalım açısından prognostik faktör olmadığı raporlanmıştır (98). Çalışmamızda tanı esnasında metastaz görülen hasta grubunun küçük ölçekte olmasını çalışmamızı kısıtlayıcı bir faktörü olduğunu düşünmekle beraber sonuçlarımızın literatürle aynı doğrultuda bulunduğu söylenebilir.

Tanı esnasında metastazı mevcut olan 5 hastamız olmakla beraber primeri pelvik tutulumlu ve akciğer + kemik metastazı olan hastamıza palyatif tedavi olarak KT + RT uygulanmış, proksimal humerus tutulumlu hastamıza ise dezartikülasyon sonrasında KT tedavisi uygun görülmüş ve distal femurda lokalize olan genel durumu düşkün olan hastamıza neoadjuvan KT+ RT aşamasında kaybedilmiş olup toplam üç hastamızda ilk yıl içerisinde exitus izlenmiştir. Distal femurda lokalize olan diğer OS olgularında primer tümörün rezeksiyonu sonrasında metastazektomi + KT protokolü verilmiş olup iki hastamızda tanı sonrası 5 yıldan uzun yaşam süresi kaydedilmiştir.

Tanı esnasında metastazı mevcut olan grup ile metastazı olmayan hastaların 5 yıllık

sağkalım oranları sırasıyla %40 ve %54 seviyesinde tespit edilmiş olup metastaz durumunun sağkalımı istatistiksel olarak önemli ölçüde azalttığı görülmüştür ( $p<0,05$ ). Literatüre baktığımızda Harris ve ark. yaptığı 56 hastayı içeren bir çalışmada tanı esnasında metastazı olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %53,3 olarak, Szendroi ve ark. ise bu oranın %10 ila %40 arasında olduğunu raporlamışlardır (99, 100).

Tanı esnasında akciğerde lokalize nodüllerin sayısı ve dağılım durumu ile prognozun tayini yapılabildiği çeşitli yazarlar tarafından raporlanmış durumdadır (99, 101). Tanı esnasında akciğer metastazı olan hastalarımızda çeşitli taraf tutulumları ve farklı sayıda sayıda metastaz odakları mevcuttu. Çalışmamızda nodül sayısının artışı ve tutulum şeklinin sağkalım üzerinde prognostik açıdan güncel literatür bulgularını doğrulamamış niteliktedir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 7.** Hasta ile ilgili faktörlerin sağkalım açısından değerlendirilmesi

Parametreler	Alt gruplar	N	%	Genel / Hastalısız Sağkalım P değeri
Yaş	0-24	48	75	0,84 / 0,93
	45-64	14	21,8	
	65-	2	3,1	
Cinsiyet	Erkek	38	59,4	0,52 / 0,74
	Kadın	26	40,6	
Şikayet	Ağrı ve şişlik	44	68,8	0,01 / 0,13
	Ağrı	16	25	
	Patolojik Kırık	3	4,7	
	Parestezi	1	1,6	
Pre-op metastaz varlığı	Evet	5	7,8	0,03 / 0,06
	Hayır	59	92,1	

Sağkalım oranlarımız literatürden yüksek olmakla beraber çalışmamızda kesin yargıda bulunmak için daha büyük ölçekte çalışma yapılması gerektiğinin farkındayız. Sonuç

olarak tanı esnasında metastatik durumun osteosarkom hastalarında sağkalım üzerinde ciddi bir şekilde negatif etkisini olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Aynı zamanda tanı esnasında farklı uzak organ metastazı bulunan hastaların birbirlerine kıyasla genel ve hastalısız sağ kalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).



**Resim 16.** Distal femurda parosteal OS nedeniyle rezeksiyon protezi sonrası bacakta uzunluk direkt grafisi

#### **b) Tümör ile ilgili parametreler**

Hastaların kitle lokalizasyonu olarak büyük çoğunluğunda apendiküler iskelet tutulumu mevcut olup sırasıyla 61'i (%95,3) apendiküler iskelet, 3'ü (%4,6) aksiyel

iskelet yerleşimli olduğu görülmüştür. Bielack ve ark. yaptığı 1702 osteosarkom olgusunu içeren bir çalışmada hastaların %6,3 oranında aksiyel iskelet yerleşimine sahip olması bakımından bu sonucumuz literatürle benzerdir (102). Literatürde daha önceki yapılmış birçok çalışmada tümör lokalizasyonunun en önemli prognostik faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (103, 104). Bielack ve ark. yaptığı çalışmada apendiküler iskelete yerleşmiş osteosarkom olgularının 5 yıllık sağkalım oranı %81 olarak raporlanmışken, Kawai ve ark. yaptığı başka bir çalışmada aksiyel iskelet tutulumlu hastaların ortalama sağkalım oranı %27 olarak tespit edilmiştir (105). Çalışmamızda ise iskelet tutulumunun aksiyel veya apendiküler olmasının göre sağkalım ve metastaz yönünde herhangi bir fark yaratmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Bu durum çalışmayı kısıtlayacak şekilde hasta sayımızın diğer çalışmalara nazaran daha az olması kaynaklı olabilir.

EURAMOS-1 grubunun uluslararası düzeyde yaptığı meta analiz çalışmasında temiz sınırlar dahilinde ameliyat edilen hastalarda aksiyel tutulumun daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğuna dair hiçbir kanıt olmadığı raporlanmıştır (106). Miller ve ark. SEER Programı verilerini kullanarak 2017 OS olgu serisi üzerinde yaptığı çalışmada ise aksiyel tutulumun özellikle gelişmemiş ülkelerdeki hasta gruplarında metastatik hastalık oranını arttırdığı ve bu nedenle sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğunu raporlamışlardır (107). Yapılan bu çalışmalardaki farklı sonuçlar nedeniyle ortak bir konsensus oluşturmak adına daha büyük çapta çalışmalar yapılması gerekmektedir. Bizim çalışmamızdaki sonuç hakkında örneklem sayımızın görece küçüklüğü çalışmamızı kısıtlayıcı faktör olarak kabul edilebilir.

Hastaların en sık görülen tümör lokalizasyonları olarak; 42 hastada (%65) distal femur, 12 hastada (%18,8) proksimal tibia, 5 hastada (%7,8) proksimal humerus ve 3 hastada pelvik kemik tutulumu mevcuttu. Bielack ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lokalizasyonlar sırasıyla distal femur %43, proksimal tibia %23, proksimal humerus %10 olarak ve ülkemizde Özger ve ark. tarafından yapılan daha küçük bir hasta grubu çalışmada ise distal femur %47,2, tibia proksimali %25, proksimal humerus %7,2 olarak tespit edilmiş olup çalışma verilerimiz ile uyumlu şekildedir (108, 109).

Apendiküler iskelet yerleşimi olan olguların; 18'i (%29,5) proksimal, 43'ü ise (%70,4) distal ekstremitte tutulumlu idi. Uzun kemiklerde proksimal yerleşimli vakaların

ortalama sağkalım süresi distal yerleşimli olan gruba kıyasla düşük bulunmuştur. Berner ve ark. 2019 yılında yaptığı 221 osteosarkom hastası üzerinde yaptığı çalışmada uzun kemiklerde proksimal tutulumun kötü prognoz faktörü olabileceği raporlanmıştır (110). Çalışmamız da benzer sonuca sahiptir.

Çalışmamızda lokalizasyonlar tek tek irdelendiğinde en yüksek sağkalım oranı distal femur bölgesindeyken; proksimal tutulumlu ve pelviste lokalize olan olguların sağkalım oranları önemli ölçüde düşük oranda bulundu. OS'un sıklıkla uzun kemik metafiziyel bölgelerden köken aldığı bilinmekle beraber distal tibia, proksimal femur ve pelvis bölgelerinde oldukça nadir görülmektedir (111). Proksimal humerus ve pelvis gibi anatomik yerleşimli tümörlerin sağkalım oranlarının düşük olmasının nedeni; bu tümörlerin rezeksiyonu sırasında önemli damar sinir komşulukları nedeniyle cerraha zorluklar yaşatması, sakrifikasyon sırasında cerrahi sınırların korunamaması veyahut tam olarak rezeksiyonun yapılamaması olarak düşünülebilir. Bu nedenle geride tümör bakiyesi kalabilmesi veya lokal nüks ve mikrometastatik olaylara sebebiyet vermesi bakımından mortalite ve morbidite artışına yol açabileceğini düşünüyoruz.

Nitekim Kawai ve ark. yaptığı çalışmada pelvis bölgesindeki tümör lokalizasyonunun sağkalımı önemli ölçüde azalttığını; Nie ve arkadaşları ise çalışmalarında gövde ve pelvis tutulumunun kötü prognoza sebebiyet veren anatomik bölgeler olduğunu raporlamıştır (112, 113). Çalışmamızda proksimal tutulum olan grupta distal tutulumu nazaran lokal nüks görülme ihtimali yaklaşık 1.7 kat artmış durumda olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu durumu yukarıda izah edilen sebeplere bağlayabiliriz. Öte yandan metastaz komplikasyonunun her iki grupta yaklaşık aynı oranda görüldüğü tespit edildi ve bu nedenle lokalizasyonun metastaz üzerine etkisi bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Bu sonuca hastadan hastaya değişen başta tümörün derecesi, verilen kemoterapi protokollerinin etkinliği ve cerrahinin hangi sınırlarda kalınarak yapıldığı gibi parametrelerin neden olduğu düşünülebilir.

Histopatolojik olarak osteosarkomun ana tiplerine göre olgularımızı sıraladığımızda; 50 hastada (%78,1) konvansiyonel OS, 7 hastada (%10,9) yüzey OS, 2'şer hastada (%3,1) dev hücreden zengin OS, küçük hücreli OS, sekonder OS ve 1 hastada (%1,6) telenjiektatik OS tanısı mevcuttu. Konvansiyonel ve yüzey OS'ların görülme

insidansları bakımından çalışmamız Dünya Sağlık Örgütü verileri ile uyumlu idi (14).

Parosteal ve periosteal osteosarkom hasta grubunun ortalama sağkalım süresi en yüksek olarak bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Parosteal OS tanısı olan bir hastada ekstremitte koruyucu cerrahi sonrası görülen nüksün rezeksiyonu ve radyoterapi uygulanmıştır. İlgili bölgede lokal nüks rekürrensi olması üzerine hastaya transfemoral amputasyon önerilmiştir. Bu hastamız dışında parosteal ve periosteal OS hasta grubunda tam sağaltım sağlanmış olup hastalar klinik takiplerde hastaliksız olarak izlendi.

Literatüre baktığımızda 2018 yılında Nie ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada parosteal ve periosteal osteosarkomun metastatik hastalıklar ile ilişkili olmadığı ve sağkalım oranının tüm histolojik subtipler içerisinde en iyi olduğu raporlanmıştır (114). Parosteal OS varyantının genelde kadın cinsiyet grubunda daha fazla görüldüğü bilinmekle beraber (14), çalışmamızda herhangi anlamlı bir cinsiyet dominansı görülmemiştir.

Ardından sağkalımı en yüksek olan grup tiplendirilmemiş konvansiyonel OS hasta grubu olarak tespit ettik. Bacci ve ark. yüksek gradeli kabul edilen osteosarkom tipleri tanısı almış 1058 hasta üzerinde yaptığı çalışmada iyi kemoterapi yanıtı alınan ve ortama sağkalım süresi en yüksek olan OS varyantları osteoblastik ve fibroblastik OS olarak bulunmuştur (115). Mirabello ve ark. yaptığı bir çalışmada ise osteosarkom olgularını 0–24, 25–59, 60–85+ yaş gruplarına ayırmış ve tiplendirilmemiş konvansiyonel OS haricinde en iyi sağkalım oranlarının fibroblastik ve telenjiektatik OS olduğunu raporlamışlardır (23).

Çalışmamızda konvansiyonel OS varyantlarından kümülatif sağkalımı % 45,7 oran ile en düşük olan grup kondroblastik OS olarak tespit edilmiştir. 2019 yılında EURAMOS-1 grubunun verilerinin kullanıldığı uluslararası bir çalışmada; histolojik alt tiplerden telenjiektatik ve tanımlanmamış konvansiyonel OS'un kondroblastik alt tip ile karşılaştırıldığında daha olumlu bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir (116). Benzer olarak Bacci ve ark. yaptığı bir çalışmada fibroblastik ve telenjiektatik osteosarkomun sağkalım oranlarının kondroblastik osteosarkomdan daha yüksek olduğu sonucu raporlanmıştır (115). Çalışmamızdaki elde ettiğimiz histopatolojik alt gruplara ait veriler literatür ile uyumlu olup sağ kalım üzerinde etkisi olsa da istatistiksel olarak

anlam açısından anlamlı olmaya çok yakındı ( $p=0,06$ ).

Kondroblastik OS hastalarının diğer konvansiyonel OS varyantlarına göre düşük sağkalım oranına sahip olmasının birkaç faktöre bağlı olabileceği tespit edilmiştir. Öncelikle bu hasta grubunda neoadjuvan kemoterapi sonrası verilen yanıtı değerlendiren HUVOS skorlarının diğer gruplara nazaran daha düşük olduğu görülmektedir. Kondroblastik OS 'da kötü yanıt (Grade 1+2) oranı %14,2 olup diğer grupların kötü yanıt ortalaması %11,5 oranındaydı. Kemoterapiye direnç, olumsuz bir prognozla ilişkili olup ve genel sağkalım diğer tüm konvansiyonel OS hasta grubundan daha düşük bulundu. Literatürde de benzer şekilde sonuçlar içeren raporlar mevcuttur (96, 117).

Baskın olarak kondroblastik bileşene sahip olan bu tümörlerde daha kötü bir yanıt görülmesi, tümörün osteoblastik bileşenininde daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Bu durum ise malign kıkırdak tümörlerinin kemoterapiye karşı bilinen direnci ile uyumludur. Kemoterapiye yanıt, konvansiyonel OS'a kıyasla yetersiz olsa da, kemoterapinin hastalığın sağaltımında kesinlikle gerekli olduğu açıktır (118). Bununla birlikte kondroblastik OS'da kemoterapiye verilen yanıtın lokal nüks üzerinde etkisi bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

İkinci bir faktör olarak kondroblastik OS hastalarında diğer gruplara göre daha yüksek metastaz oranı bulunmasıdır. Kondroblastik OS grubunda takip sırasında görülen metastaz oranı %42,8 iken hiçbir OS varyantında bu orandan daha yüksek bir değer bulunamamış ve diğer tüm grupların ortalama metastaz oranı %24,5 olarak tespit edilmiştir. Bu durum sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Tsagozis ve ark. (118) kondroblastik OS tanılı 256 hasta üzerinde yaptığı çalışmada bu hastalarda metastaz gelişiminin sağkalımı önemli şekilde azaltıcı bir faktör olduğunu raporlamışlardır. Bununla birlikte Sun ve ark.'nın kondroblastik OS'un diğer OS varyantları ile karşılaştıran çalışmasında ise tanı anında metastaz olmasının sonradan metastaz gelişimine kıyasla daha kötü sağkalım açısından bağımsız bir faktör olarak öngörmüştür (119)

2 hastamızda (%3,1) görülen sekonder osteosarkomların etiolojisinde meme ve serviks malignitesi sonrası ilgili bölgede kullanılan radyoterapiye sekonder gelişmiş

olup tüm olgularımız radyoterapiye sekonder gelişen osteosarkom tanı kriterlerini karşılamaktaydı. Bu hastaların radyoterapi işleminden sırasıyla 2 ve 3 yıl sonra pelvis ve proksimal humerus bölgesinde histopatolojik olarak konvansiyonel OS tanısı konuldu. Pelvis bölgesinde lokalizasyonu olan hastaya kemoterapi ile palyatif tedavi ve proksimal humerusta kitle gelişimi olan hastaya ise neoadjuvan kemoterapi sonrası ekstremitte koruyucu cerrahi tedavi önerildi. Hastalarımızdan sacrum tutulumu olan hastamız ilk bir yıl içerisinde diğer hastamız ise 5 yıldan sonra hayatını kaybetmiştir.

Radyasyonun tüm osteosarkomların %3,4 – 5,5'ini oluşturduğu bilinmekle beraber ışınlanmış kemikte osteosarkom gelişme riskinin %0,03-0,8 olduğu tahmin edilmektedir (120). Sekonder osteosarkom hastalarında 5 yıllık kümülatif hayatta kalma oranları ekstremitte yerleşimli olan hastalar için %68,2 ve aksiyel yerleşimli hastalar için %27,3 olarak bulunmuştur (26).

Genel olarak hastalarımızda en düşük sağkalım oranları küçük hücreli OS ve sekonder OS'da görülürken bu hastaların hepsi kaybedilmiştir. Sağkalımın en az olduğu diğer bir osteosarkom varyantı olan ve 2 hastamızda (%3,1) tanı koyduğumuz küçük hücreli OS, %1,3'lük bir insidans oranı ile nadir görülen bir osteosarkom formudur. Nakajima ve ark. 72 hasta serisi üzerinde yaptığı çalışmada bu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranını %28,9 olarak bulunmuştur (121). En düşük sağkalım oranlarımızın küçük hücreli OS ve sekonder OS olması literatürle uyumludur. Bu gruplarda küçük bir hasta popülasyonumuzun olması sonuçlarımızda anlamlılık bakımından kesin hüküm vermeyi zorlaştırmaktadır ve çalışmayı bu açıdan kısıtlar niteliktedir. Aynı şekilde literatürde bu varyantların insidansının diğer alt tiplere göre oldukça düşük olması nedeniyle daha fazla çalışma yapılması gerektiği düşünülebilir.

Merkezimizde osteosarkom hastalarımızın Enneking evreleme sistemine göre yapılan sınıflamada en sık 45 hastamız (%70,3) Evre 2B bulunmuş olup diğerleri sırasıyla 10 hastada (%15,6) Evre 2A, 5 hastada (%7,8) Evre 3 ve 4 hastamızda (%6,3) Evre 1 olarak tespit edilmiştir. Kim ve ark. yaptığı 365 hasta üzerinde yaptığı çalışmada %61 oranla en sık Evre IIB ve %38 oranla ikinci en sık Evre IIA insidansı bulunmuştur (122). Yine ülkemizde Özger ve ark. yaptığı çalışmada hastaların sırasıyla %82'si Evre IIB ve %7,2'si Evre IIA olarak tespit edilmiştir (109). İnsidans olarak literatürle uyumlu sonuçlarımız olup, Evre 1 grubunun tamamını yüzey osteosarkom hastaları

oluşturmaktaydı. Öte yandan osteosarkom hastalarında tümörün doğası gereği kemik destrüksiyonu ve kitle formasyonu oluşmasından sonra ağrı ve şişlik bulgularının başlaması nedeniyle tümörü en sık Evre 2B aşamasında yakaladığımız bilinen bir gerçektir.

Genel sağkalım oranları sırasıyla Evre 1 ve 2A grubunda %100, Evre 2B grubunda %38 ve Evre 3 grubunda %40 oranında tespit edilmiştir. Evre 2A hasta grubunda diğer iki evredeki gruplara göre daha fazla sağkalım görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Mirabello ve ark. (23) 3,482 hasta üzerinde yaptığı çalışmada tümörün evresinin sağkalım üzerinde etkisinin olduğunu ve evre arttıkça sağ kalımda önemli ölçüde azalma olduğunu bildirmiş olup, evre 2B ve evre 3 hastalığı temsil eden grupta 5 yıllık sağkalım oranının diğer hastalara göre daha düşük olduğunu raporlamıştır. Çalışmamız bu açıdan da literatürle uyumlu olup tümör evresinin osteosarkom hastalarının sağkalımı üzerinde etkili en önemli faktörlerden biri olduğu sonucu çıkarılabilir.

Hastalar cerrahi tedavi sonrası neoadjuvan kemoterapiye verilen histolojik yanıt olarak tümör nekrozuna göre kötü yanıt (grade 1-2) ve iyi yanıt (grade 3-4) şeklinde gruplara ayrılmıştır. Hastaların 1. ve 5. yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında sırasıyla kemoterapiye iyi yanıt grubunda %97 ve %77; kötü yanıt grubunda ise %77 ve %17 olarak saptandı. Genel sağkalım oranları ise sırasıyla %58 ve %17 oranında bulundu.

Provisor ve ark. yaptığı çalışmada kemoterapi yanıtına göre 8 yıllık genel sağkalım oranları değerlendirildiğinde iyi yanıtta sahip hastalarda %81 ve kötü histolojik yanıtta sahip hasta grubunda ise %46 oran bulunmuştur (123). Bielack ve ark.'nın yaptığı çalışmada kemoterapi yanıtına göre hastaların insidansı %55,6 oranında iyi yanıt ve %44,4 oranında kötü yanıt saptanmıştır. Sağkalım oranları sırasıyla %73,4 ve %47,2 oranında tespit etmiştir (108). Jawad ve ark. çalışmalarında kemoterapi yanıtına göre 5 ve 10 yıllık sağkalımlarını sırasıyla iyi yanıt grubunda %82 ve %62; kötü yanıt grubunda ise %62 ve %55 oranında kaydetmiştir (124).

Literatür ile karşılaştırıldığında çalışmamızda iyi ve kötü yanıt alınan hasta insidanslarımız yakın bulunurken, sağkalım oranlarımız her iki grupta da düşük bulunmuştur. Huvos grade skorlamasına göre gruplar arasında sağkalım açısından

istatistiksel fark anlamlı saptanmış olup bu sonuca göre önemli bir prognostik faktör olduğu söylenebilir ( $p<0,05$ ).

Hastaların tümör rezeksiyonu sonrası tümörün cerrahi sınır yakınlığı; 27 hastada (%42,2) cerrahi sınırın  $\leq 2$ mm ve 30 hastada (%46,9) cerrahi sınırın  $>2$ mm uzaklıkta olduğu tespit edilmiş olup 5 hastamızda (%7,8) ise cerrahi sınır pozitif olarak değerlendirildi. Cerrahi sınırın  $>2$ mm olduğu grupta ortalama sağkalım süresi  $10,8 \pm 1,9$  yıl olup, cerrahi sınırın  $\leq 2$ mm ve pozitif olduğu diğer sınır gruplarında bu süre yaklaşık olarak benzer olup kısaydı (sırasıyla  $6,3 \pm 1,8$  yıl ve  $6,9 \pm 3,6$  yıl). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

Cates ve ark. 147 olgu üzerinde yaptığı çalışmada tümörün cerrahi sınıra 2 mm'den daha yakın olduğu ve uzak olduğu şeklinde iki ana grubu karşılaştırmış ve tümörün 2 mm'den daha yakın olduğu hasta grubunda lokal nüks riskinin artmış olduğunu tespit etmiştir. Genel sağkalım oranlarını sırasıyla ilk grupta %60'a yakın ve ikinci grupta ise %100'e yakın bulmuştur (125). Benzer şekilde Jeys ve arkadaşları da  $>2$  mm'lik bir rezeksiyon sınırının lokal kontrol için yeterli olduğunu bulmuşlardır (126). Farklı şekilde Bispo ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise tümörün cerrahi sınıra yakınlığı milimetrik olarak gruplandırılmış ve cerrahi sınır yakınlığının lokal rekürrens ve sağkalım açısından anlamlı fark oluşturmadığını raporlamışlardır (127).

Çalışmamızda cerrahi sınır durumu ile ilgili olarak bu grupların kendi arasında takip esnasında sırasıyla metastaz oluşumu ( $p>0,05$ ) ve lokal nüks açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır ( $p>0,05$ ). Cerrahi sınırın sağkalım üzerinde etkisini saptamış olmamıza rağmen, sınır durumu ile metastaz ve lokal nüks arasında istatistiksel bağlantı kurulamamıştır.

Kemoterapiye düşük yanıt grubundaki hastaların %56'sında cerrahi sınırın 2 mm ve daha yakın olduğu tespit edilirken, bu oran yüksek yanıt grubunda sadece %35 oranında kalmıştır. Bu nedenle hasta dağılımımız yukarıdaki istatistiksel sonuç farkına neden olmuş olabilir. Bunun dışında literatürde görüldüğü gibi osteosarkom için en iyi sınır genişliği hala belirsiz durumdadır ve tartışmalı olmaya devam etmektedir.

Hastaların tanı anında görüntüleme yöntemleri ile tümör boyut ve hacimleri

değerlendirilmiştir. Tümör boyutları sağkalım açısından analiz edildiğinde 10 cm uzunluğunun cut-off (eşik) değeri olduğu tespit edildi. Sağkalım süresinin tümör uzunluğu <10 cm olan hasta grubunda önemli ölçüde arttığı (5 yıllık sağkalım %74'e kıyasla %49) ve bununla prognostik açıdan anlamlı fark yarattığı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Bieling ve ark. yaptığı 1,702 hastayı içeren çalışmada 10 cm büyüklük eşik değeri olarak bulunmuş, tümör boyutuna göre grupların 10 yıllık sağkalım süresini;  $\leq 10$  cm altında olan hasta grubunda %84 ve  $>10$  cm üzerinde olan grupta ise %56 olarak raporlamıştır (128). Sampo ve ark. ise yaptığı çalışmada tümör uzunluğunun sağkalım üzerinde önemli bir etkisi olmadığını raporlamıştır (129). Çalışmamızda tümör boyutunun 10 cm ve daha büyük olduğu hastaların sağkalım oranlarının daha düşük oranda olduğu görülmüştür. Bunun nedenleri incelendiğinde, bu hasta grubunda cerrahi sonrası metastaz ve lokal nüks oranlarının tümör boyutu <10 cm olan hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Genel olarak literatürdeki çalışmalarda rapor edilen veriler heterojenite içermekle birlikte tümör boyutunun prognozla ilişkili olduğu ve daha büyük tümörlerin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu görüşünün desteklendiği görülmektedir (130).

Hastalarımızın tümör hacimlerine göre sağkalım açısından analiz edildiğinde 210 ml hacmin cut-off (eşik) değeri olduğu tespit edildi. 5 yıllık sağkalım oranları tümör hacminin  $\geq 210$  ml olduğu grupta %51 oranında olup tümör hacminin <210 ml altında olduğu grupta ise %74 oranında bulunmuş olup tümör hacminin prognostik açıdan anlamlı fark yarattığı saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Bieling ve ark. 128 hasta üzerinde yaptığı çalışmada tümör volümünün  $\leq 150$  ml olduğu grupta 5 yıllık sağkalımı %92, tümör volümünün  $>150$  ml olduğu grupta ise bu oranı %58 civarında bulmuştur (131). Smeland ve ark. 190 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada tümör hacminin  $>190$  ml ve  $<190$  ml olduğu hasta grupları arasında 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %75 ve %51 olarak kaydetmiş ve tümör prognostik faktör olabileceğini raporlamıştır (132).

Bacci ve ark. 725 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ise tümör hacminde 200 ml'yi eşik değeri olarak bulmuştur. 200 ml üzerinde tümör hacmi olan hastalarda diğer gruba göre 5 yıllık sağkalım oranının düştüğünü (%66'ya kıyasla %53) raporlamıştır (133). Literatürdeki örnekler ve çalışmamızda görüldüğü gibi prognozu etkileyen optimal bir

**Tablo 8.** Tümör ile ilgili faktörlerin sağkalım açısından değerlendirilmesi

Parametreler	Alt gruplar	N	%	Genel / Hastalısız Sağkalım P değeri
Lokalizasyon	Distal Femur	42	65,6	0,04 / 0,05
	Proksimal Tibia	12	18,8	
	Proksimal Humerus	5	7,8	
	Pelvis	3	4,6	
	Diğerleri	2	3,1	
İskelet tutulumu	Apendiküler İskelet	61	95,3	0,94 / 0,83
	Aksiye İskelet	3	4,6	
Histopatolojik Tip	Konvansiyonel OS	50	78,1	0,01 / 0,03
	Yüzey OS	7	10,9	
	Dev hc. zengin OS	2	3,1	
	Küçük hc. OS	2	3,1	
	Sekonder OS	2	3,1	
	Telenjektazik OS	1	1,6	
Histopatolojik Alt Tip	Konvansiyonel OS			0,06 / 0,13
	Sınıflandırılmamış	35	54,7	
	Osteoblastik	7	6,3	
	Kondroblastik	7	6,3	
	Fibroblastik	1	1,6	
	Yüzey OS			
	Parosteal	4	6,3	
Periosteal	3	4,7		
Evre	Evre 1	4	6,3	0,04 / 0,03
	Evre 2a	10	15,6	
	Evre 2b	45	70,3	
	Evre 3	5	7,8	
Huvos Skoru (Kemoterapiye yanıt)	Grade 1-2	32	51,6	0,01 / 0,04
	Grade 3-4	30	48,4	
Cerrahi sınır	≤ 2mm	27	42,1	0,01 / 0,06
	>2mm	30	46,9	
	Pozitif	5	7,8	
Tümör Uzunluğu	<10 cm	45	70,3	0,04 / 0,05
	≥10 cm	19	29,6	
Tümör Hacmi	<210 ml	39	60,9	0,01 / 0,12
	≥ 210 ml	25	39	

hacim düzeyi konusunda konsensus olmasa da tümör hacminin bağımsız bir prognostik faktör olduğu sonucu çıkartılabilir durumdadır.

Tümör hacminin  $\geq 210$  ml olduğu hastaların sağkalım oranlarının daha düşük oranda olmasının nedenleri incelendiğinde bu hasta grubunda cerrahi sonrası metastaz ve lokal nüks oranlarının tümör hacmi  $<210$  ml olan hastalardan anlamlı şekilde daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir ( $p<0,05$ ). Sonuç olarak tümör hacmi kolayca tespit edilebilen bir risk faktörü olup tedavi de tümör boyutunun dikkate alınması, bu tümörün biyolojisinin daha iyi anlaşılmasını sağlayabilir.

### **c) Tedavi ile ilgili parametreler**

Osteosarkom medikal tedavisinde çok ajanlı kemoterapi protokollerinin sağkalım üzerinde etkisi olduğunu kanıtlayan birçok çalışma olmasına rağmen literatürde hangi kombinasyonun / ilaç grubunun en iyi sonucu verdiği konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Günümüzde osteosarkom standart tedavisinde kombinasyonları en sık kullanılan dört temel ajan; metotreksat, doksisisiklin / adriamisin, cisplatin ve ifosfamid olup; sistemik çok ilaçlı kemoterapinin geleneksel OS'nin tedavisi için en iyi stratejiyi temsil ettiği varsayılmaktadır. Tedavide düşük derece OS'lardan yüzey osteosarkom bu konuda istisna içerir. Periosteal OS ile ilgili KT verilmesi konusunda görüş birliği yoktur ve parosteal OS'larda sıklıkla kemoterapötik herhangi bir ajan kullanılmamaktadır.

Merkezimizde başlangıçta MTX + Adriamisin + Sisplatin + İfosfamid ajanlarını içeren COSS ve T-10 kemoterapi protokolleri verilirken 2006 yılından daha sonraki olgularda Cisplatin + Doxorubicin / Adriamisin ve EUROMAS protokolleri uygulandı. Bunlardan EUROMAS tedavi protokolünde de yer alan; Metotreksat + Cisplatin + Doxorubicin'den oluşan MAP kombinasyonu sağkalım açısından etkili bir tedavi olarak raporlanmıştır (134).

Hastaları tümör nekroz oranlarına göre değerlendirdiğimizde Grade 3-4 olan ve Cisplatin + Doxorubicin protokolü verilen hasta grubunda sağkalım oranı, EUROMAS protokolü verilen hastalara göre daha fazla olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Literatürde daha önceden üç ilaçlı kombinasyon

rejiminin, iki ilaçlı kombinasyon rejiminden daha yüksek beş yıllık sağkalım oranı gösterdiği bildirilmiş olup çalışmamızda bu sonuca tezat bir durum saptanmış durumdadır (% 48'e karşı % 58) (134).

Neoadjuvan kemoterapi sonrası Grade 1-2 cevabı alınan hasta grubunda verilen protokollerin kendi arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Literatüre baktığımızda neoadjuvan kemoterapiye kötü yanıt veren hastalarda nasıl yol izleneceği konusunda farklı ajanların kullanılması ve / veya yoğunlaştırılmasının yararlı olduğu gösterilemediğinden dolayı bu soru halen basitçe yanıtlanamamaktadır (134, 135). Çalışmamızda tüm hasta gruplarına bakıldığında genel olarak tedavi protokollerinin sağkalım üzerine etkisi açısından istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Literatürde kemoterapi hakkında birçok klinik ve metodolojik heterojeniteye sahip çalışma mevcut olup (136-138) bu çalışmaların uzun vadeli sonuçlarının meta analiz ile değerlendirilmesi ve gelişen farklı anti-neoplastik farmasötik ajanların kullanımının yaygınlaşması ile ileri dönemde kemoterapi konusuna daha net bir perspektif sağlayacağı düşünülmektedir.

Neoadjuvan kemoterapinin başarılı bir şekilde uygulanması ile kas-iskelet sistemi görüntülenme ve cerrahi tekniklerindeki ilerlemelerin ardından primer osteosarkom hastalarının genel sağkalım oranlarında önemli bir yükselme elde edilmiştir (139). Uzun vadeli sağkalım oranlarının %60'dan %80'e çıkmasıyla hastaların ekstremitelerinden beklentilerinin artmasına ve ekstremitte koruyucu cerrahinin osteosarkomlu hastalar için uygun bir cerrahi tedavi seçeneği haline gelmesini sağlamıştır. Osteosarkomun cerrahi tedavisinde ekstremitte koruyucu cerrahi ve amputasyon olmak üzere iki yöntem mevcuttur. Yapılacak cerrahi tipi, tümörün yeri ve boyutu, ekstramedüller yayılım, metastatik hastalık varlığı, tümör nekrozu, yaş ve iskelet gelişimine göre planlanır.

Cerrahi tedavide hastalarımızın 59'una (%92,2) ekstremitte koruyucu cerrahi ve 3'üne (%4,7) amputasyon planlanmıştır. Evans ve ark.(140) cerrahi geçiren 2442 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ekstremitte koruyucu cerrahi oranı %75,2 olup Bacci ve ark. cerrahi tedavi uyguladığı seride ise %84,5 oranında ekstremitte koruyucu cerrahi

uygulaması mevcuttu (141).

Planlanan primer cerrahi tedaviye göre ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanan hastaların 1. ve 5. yılda sağkalım oranları sırasıyla %96 ve %71 oranında bulunurken, amputasyon icra edilen hastalarda bu oranlar %66 ve %0 olarak tespit edildi. Sağkalım oranlarındaki bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı olarak bulundu ( $p<0,05$ ).

Traven ve ark. 2019 yılında 4107 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan hastaların ortalama sağkalım oranlarının amputasyon yapılanlara göre %20 oranda daha fazla olduğunu raporlamıştır (142). Bu farkın nedeni olarak; muhtemelen kemoterapiye zayıf yanıt veren, önemli nörovasküler yapı komşuluğu içeren veya cerrahi sonrası hastada fonksiyonel olmayan bir uzuv bırakacak kadar büyük ve agresif osteosarkomu mevcut olan hastalarda cerrahin daha çok amputasyona yönelmesi olduğunu belirtmiştir.

Papakonstantinou ve ark.(143) 2020 yılında çeşitli ülkelerdeki çalışma verilerini kullanarak yaptığı meta analiz çalışmasında ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda amputasyon icra edilen gruba göre anlamlı derecede daha yüksek 5 yıllık sağkalım oranı sağlamıştı. Ekstremitte koruyucu cerrahi tedavisi sonrası lokal nüks oranı amputasyona göre daha yüksek olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak da anlamlı olmadığı raporlanmıştır. Rougraff ve ark. (144) ekstremitte yerleşimli osteosarkomu olan 227 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, ekstremitte koruyucu cerrahi ve amputasyon arasında hayatta kalma veya lokal nüks açısından hiçbir fark bulamamıştır. Ancak ekstremitte koruyucu cerrahiyi çeşitli nedenlerle artmış re-operasyon oranları ve MSTS skorlamasında daha yüksek fonksiyonel skorları ile ilişkilendirmiştir.

Bizim çalışmamızda proksimal humerus yerleşimli kitlesi nedeniyle fourquarter amputasyon uygulanan hastamızda takip sırasında lokal rekürrens saptanmıştı. Distal femur ve tibia tutulumu nedeniyle amputasyon uygulanan diğer hastalarımızda ise cerrahi sonrası kemoterapi yanıtının iyi olmadığı (Grade 2) ve takip sırasında akciğer metastazı gelişimi görülmüştü. Lokal rekürrens ve metastaz oranımız amputasyonda yüksek oranda olmasına rağmen bu durum arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Amputasyon planlanan hastalarımızın ortalama tümör volümü diğer

hasta gruplarımıza göre daha büyük olarak saptanmış olup kitle büyüklüğünün sağkalıma etkisi açısından bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9.** Tedavi ile ilgili faktörlerin sağkalım açısından değerlendirilmesi

Parametreler	Alt gruplar	N	%	Genel / Hastalısız Sağkalım P değeri
<b>Kemoterapi Protokolü</b>	<b>EUROMAS</b>	<b>19</b>	<b>29,7</b>	<b>0,70 / 0,98</b>
	<b>Cisplatin + Doksorubisin</b>	<b>28</b>	<b>43,8</b>	
	<b>Cisplatin + Adriamisin</b>	<b>7</b>	<b>10,9</b>	
	<b>COSS</b>	<b>2</b>	<b>3,1</b>	
	<b>T-10</b>	<b>2</b>	<b>3,1</b>	
	<b>Dış Merkez</b>	<b>2</b>	<b>3,1</b>	
	<b>Verilmedi</b>	<b>4</b>	<b>6,3</b>	
<b>Cerrahi Tedavi Planı oldu mu?</b>	<b>Evet</b>	<b>62</b>	<b>96,9</b>	<b>0,01 / 0,03</b>
	<b>Hayır</b>	<b>2</b>	<b>3,1</b>	
<b>Primer Cerrahi Tedavi</b>	<b>Eks. Kurtarıcı Cerrahi</b>	<b>59</b>	<b>92,2</b>	<b>0,01 / 0,01</b>
	<b>Amputasyon</b>	<b>3</b>	<b>4,7</b>	
<b>Revizyon İhtiyacı (Hasta sayısı)</b>	<b>Evet</b>	<b>16</b>	<b>25,8</b>	
	<b>Hayır</b>	<b>46</b>	<b>74,1</b>	
<b>Sekonder Cerrahi Tedavi (Olgu Sayısı)</b>	<b>Tek aşamalı revizyon</b>	<b>12</b>	<b>34,2</b>	
	<b>İki aşamalı revizyon</b>	<b>9</b>	<b>25,7</b>	
	<b>Yıkama + Debridman</b>	<b>8</b>	<b>22,8</b>	
	<b>Amputasyon</b>	<b>6</b>	<b>17,4</b>	
<b>Radyoterapi (Olgu sayısı)</b>	<b>Evet</b>	<b>18</b>	<b>28,1</b>	<b>0,04 / 0,23</b>
	<b>Hayır</b>	<b>46</b>	<b>78,1</b>	

Cerrahi yöntemlerin sağkalıma etkisinin arkasındaki nedensel faktörleri çıkarmanın zor olduğunu düşünülebilir. Ekstremitte koruyucu cerrahisinin hayatta kalma avantajı sağlamasından ziyade, amputasyon gerektiren tümörleri olan hastaların, ekstremitte koruyucu cerrahiye yatkın olanlara göre daha kötü durumda olduğu sonucuna varmak daha uygundur.

Bulgularımız cerrahi yöntemleri üzerinde; tümörün kemoterapiye yanıtının, cerrahi sınırların, lokal rekürrens ve metastaz gelişiminin muhtemelen prognostik faktör olabileceği sonucunu desteklemektedir.

#### **d) Komplikasyonlar ile ilgili parametreler**

9 hastada (%14) 12 adet lokal rekürrens saptanmıştır. Lokal nüks gelişmeyen ve gelişen hasta grubunda 5 genel yıllık sağkalım oranları sırasıyla %78 ve %13 olarak bulunmuştur. Lokal nüksün sağkalım üzerine bu olumsuz etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Rodriguez ve ark. (17) yaptığı bir çalışmada lokal nüks gelişimi mevcut olan hastaların 5 yıllık sağkalım oranının %19,2 olduğu ve kötü bir prognostik faktör olarak değerlendirilmesi gerektiğini raporlamışlardır.

Weeden ve ark. (145) ise lokal nüksün sağkalımı azaltarak kötü sonuca mı neden olduğu yoksa sadece kötü prognozun bir belirteci mi olduğunun şu aşamada bilinmeyeceğini ve bu açıdan temkinli yaklaşılması gerektiğini belirtmiştir. Nitekim lokal rekürrens gelişiminin bir neden değil yetersiz cerrahi sınırlar ve kemoterapiye zayıf histopatolojik yanıtı sekonder gelişen bir sonuç olduğu düşünülebilir. Yakın cerrahi sınırların daha yüksek lokal nüks oranları ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (146). Çalışmamızda cerrahi sınır yakınlığının lokal nüks gelişimi ihtimalini arttırdığı bulunmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).

Neoadjuvan tedavilerinin iyileşme oranını arttırmasının yanı sıra, lokal nüks süresini de geciktirebileceğini bilinmektedir (147). Bununla beraber çalışmamızda neoadjuvan kemoterapiye yanıtın iyi (grade 3-4) olmasının lokal nüks gelişimini azalttığı ve kötü yanıtın (grade 1-2) ise herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır. Picci ve ark. yaptığı çalışmada kemoterapiye kötü yanıt alınan hastalarda diğer gruba nazaran daha fazla lokal nüks gelişimi görüldüğünü raporlamıştır (148). Grimer ve arkadaşları da (149) aynı şekilde sonuç bildirmektedir. Çalışmamız bu açıdan literatürle uyumludur.

Lokal rekürrens görülen 9 hastamızın 7'sinde (%77) takip sırasında çeşitli uzak organ metastazları gelişmiştir. Bacci ve ark. (150) tarafından 540 hasta üzerinde yapılan çalışmada lokal nüks oranı %5,7 olup lokal nüks gelişen tüm hastalarda ek olarak metastaz da gelişmişti. Çalışmamız lokal rekürrensle metastazlarla ilişkilendirilmesi

açısından literatürdeki örneklerine yakın sonuçlar içermektedir.

Çalışmamızda ekstremitte koruyucu cerrahi ve amputasyon cerrahi tedavilerinin kendi arasında lokal rekürens üzerine etkisi açısından anlamlı fark görülmedi ( $p > 0,05$ ). Han ve ark. yaptığı çalışmada osteosarkom tedavisinde kullanılan bu iki cerrahi yöntemin lokal rekürens kontrolü açısından farklılık yaratmadığını raporlamışlardır (151). Allison ve ark. (152) ise osteosarkom cerrahi tedavisinde ekstremitte koruyucu cerrahi tedavi sonrası amputasyona kıyasla daha fazla daha yüksek bir lokal nüks oranı gelişme ihtimalinin olduğunu saptamıştır. Alman COSS grubu, kemoterapiye zayıf yanıt veren hasta grubunda uzuv kurtarma ameliyatına teşebbüs edilmemesini önermektedir, çünkü bu durumun lokal nüks riskinin büyük ölçüde artmasına neden olduğu düşünülmektedir (153). Cerrahi planlamanın sağkalımı riske atmadan hasta ve tümör ile ilişkili faktörlerin dikkatlice gözden geçirilerek yapılması tedavide en iyi yol olacağı açıktır.

Post-operatif dönemde metastaz gelişen hastaların ortalama sağkalım süresi metastaz gelişmeyen gruba göre yaklaşık 5 kat daha düşük durumda idi. Hastaların 1. ve 5. yılda genel sağkalımları sırasıyla %94 ve %24 oranındaydı. Çalışmamızdaki bu sonuç metastazın sağkalım üzerinde ciddi olumsuz etkisi olduğunu gösterdi ( $p < 0,01$ ). Duchman ve ark. (79) 2015 yılında cerrahi sonrası metastaz gelişiminin sağkalımı önemli ölçüde azalttığını tespit etmişler, metastaz gelişen hastalarda 10 yıllık genel sağkalım oranı %24 olarak bulunurken metastatik olmayan hastalarda %65 oranında saptamışlardır.

Gelişen metastaz varlığının hangi uzak bölgede olmasına göre sağkalım üzerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı saptanmıştır ( $p > 0,05$ ). Slade ve ark.(154) yaptığı bir çalışmada ve izole pulmoner metastazları olan olguların prognozunu diğer bölgelerde metastazı olanlara göre daha iyi oranda olduğunu saptamıştır. Aynı sonuç Gelderblom ve ark. tarafından da raporlanmıştır (155). Çalışmamızda literatürün aksine şekilde uzak bölge metastazı ile ilgili anlamlılık bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

Postoperatif dönemde izole akciğer metastaz nedeniyle KT + RT uygulanan hastalarda %100 exitus oranı mevcutken izole akciğer metastaz nedeniyle diğer tedavi yöntemleri uygulanan hastalarda ise bu oran %50 seviyesinde tespit edilmiştir. Akciğer ve kemik

metastazı olan metastazektomi + KT + RT uygulanan hastaların %33'ünde ve yalnızca KT + RT uygulanan hastalarda %100 oranında exitus gelişti. Akciğer ve beyin metastazı olan hastalarda ise tedavi yöntemi farketmeksizin hepsinde exitus izlenmiştir. Bu nedenle metastazın rezeke edilip edilememesinin ve tedaviye radyoterapi eklenmesinin sağkalım üzerinde etkisi saptanamamıştır ( $p>0,05$ ). Slade ve ark. (156) yaptığı çalışmada pulmoner metastazektomi sırasında tedavi edilen ekstra pulmoner metastatik hastalığı olan osteosarkom hastalarının akciğerlerle sınırlı hastalığı olanlara kıyasla önemli ölçüde daha kötü sağkalıma sahip olduğunu raporlamıştır. Çalışmamızdaki çoklu metastazı olan olgularımızın oransal olarak hayati kaybı bu sonucu destekler niteliktedir.

Bazı yazarlar kemoterapi tedavisi ile başlangıcı ile birlikte en az 2 yıl sonra gelişen metastaz durumunda sağkalım oranlarının 2 yıldan daha kısa sürede gelişen metastatik hasta grubuna göre hafif olarak daha yüksek olacağını raporlamışlardır (143, 145). Çalışmamızda tezat şekilde cerrahi sonrasında ilk iki yılda metastaz gelişiminin diğer gruba göre sağkalım üzerinde etkisi anlamlı bulunmamıştır ( $p> 0,05$ ).

Endoprotezik protez kullanılarak cerrahi yapılan hastalarda protez için 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 88,4 ve %56,4 arasında tespit edilmiştir. Literatüre baktığımızda 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 57 - % 93 ve % 0 - 88 arasında değiştiği raporlanmış olup çalışmamızla paralel sonuçlar içermektedir (157-159).

Çalışmamızda ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanan hastalarda revizyon cerrahisinin en sık nedenleri olarak aseptik gevşeme ve enfeksiyon öne çıkmaktadır. Aynı şekilde güncel literatürün gözden geçirilmesi ile bu cerrahi prosedürün genellikle iyi bildirilen sonuçları olduğunu ve beraberinde yüksek bir komplikasyon oranına sahip olduğunu göstermektedir. Bu durumun nedenleri; endoprotezlerin sınırlı bir ömre sahip olması nedeniyle proteze dair mekanik sorunlar yaşanması, kemoterapi süreci içinde hastadaki immunsupresyon başta olmak üzere eşlik eden komorbid durumlar veya cerrahi uygulanan alana bağlı problemler (enfeksiyon, doku nekrozu vb.) olabilmektedir.

Myers ve ark. (160) uzuv koruyucu cerrahi uygulanan 194 hastanın en az 20 yıllık takibinde %28'inde revizyon ihtiyacı geliştiği ve en sık revizyon nedeni olarak %19,5

hastada görülen periprostetik enfeksiyon gelişimi olarak belirtmişlerdir. Daha yakın bir zamanda yayınlanan bir çalışmada Grimer ve ark. (161) en az 25 yıl takip ettikleri uzuv koruyucu cerrahi yapılan 230 hastada 5 yılda periprostetik enfeksiyonu gelişme oranını %10 ve 5 yıllık protez sağkalım oranını ise %90 civarında olduğunu raporlamışlardır. Çalışmamızda hastalarımızın 5 yılda %26'sında revizyon ihtiyacı olduğu ve %23,7 hastada enfeksiyon geliştiği tespit edildi. En sık revizyon nedeni olarak hastaların %17'sinde aseptik gevşeme olduğu, enfeksiyon nedeniyle sadece üçte birinin revizyona gittiği ve 5 yıllık protez sağkalım oranımızın ise %72,8 olduğu saptanmıştır.

Literatürdeki çalışmalara benzer oranda enfeksiyon yüksekliğinin aksine hastalarımızda aseptik gevşeme oranımızın ve buna sekonder revizyon ihtiyacı yüksekliği olduğu görülmektedir. Bu duruma daha genç ve fiziksel olarak aktif hasta grubumuzun olması ve tümör rezeksiyonunun ardından hastaların implantlardan yüksek beklentilerin olmasının neden olabileceği düşünülebilir.

Bununla birlikte endoprostetik protez ile ekstremitte koruyucu cerrahi uyguladığımız hasta grubunda aseptik gevşeme görülen hastaların %80'inde kullandığımız rezeksiyon protezlerinin stem yapılarının yuvarlak bir enine kesite sahip olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca bu hastalarda yeterli stabiliteyi sağlamak için protez sistemi press-fit uygulanmış ve birisi hariç hepsinde stem yapılarının kemik-protez komşuluğu hidroksiapatit ile halihazırda çevresel gözenekli şekilde kaplanmış bulunmaktaydı. Buna rağmen stem bileşeni enine kesitinin hegzagonal yapıda dizayn edilmiş olan hastaların sadece ikisinde (%5) aseptik gevşeme komplikasyonu görülmüştür. Bu sonuç protez sağkalımı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olup literatürde de bu konuda çalışmamızı destekleyen raporlar mevcuttur (162, 163).

İlk yılda aseptik gevşeme görülen 3 hastanın ikisinde görülen lokal nüks ve metastaz gelişimi nedeniyle kemo-radyoterapiyi takiben cerrahi rezeksiyonu işlemi uygulanmıştı. Ardından takip eden süreç içerisinde bu hastalara aseptik gevşeme nedeniyle revizyon yapılmıştır. Burada hastalarımıza erken dönemde verilen KT ve radyoterapinin aseptik gevşeme riskini artırabileceğini düşünüyoruz.

Uzun zamandır çok ajanlı KT planının kemik-protez osseointegrasyonunu etkilediği

bilinmektedir (164, 165). Özellikle hastaların KT verildiği ilk yılda kemik formasyonunun daha az oluştuğuna dair raporlar mevcuttur (166). Elde ettiğimiz bulguların bizi benzer şekilde düşündürmesine rağmen gerek hasta popülasyonunun az olmasının çalışmamızı kısıtlayıcı etkisi gerek istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmaması nedeniyle ( $p>0.05$ ) literatürde geniş ölçekte yapılacak bir çalışmanın bu konuda boşluğu dolduracağını ümit etmekteyiz.

**Tablo 10.** Komplikasyonlar ile ilgili faktörlerin sağkalım açısından değerlendirilmesi

Parametreler	Alt gruplar	N	%	p
<b>Lokal Nüks</b> (hasta sayısı)	<b>Evet</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	<b>0,01</b>
	<b>Hayıt</b>	<b>55</b>	<b>85,9</b>	
<b>Metastaz</b> (hasta sayısı)	<b>Evet</b>	<b>17</b>	<b>26,5</b>	<b>0,01</b>
	<b>Hayır</b>	<b>47</b>	<b>73,4</b>	
<b>Metastaz Tipi</b>	<b>İzole Akciğer</b>	<b>11</b>	<b>64,7</b>	<b>0,67</b>
	<b>Akciğer + Kemik</b>	<b>4</b>	<b>23,5</b>	
	<b>Akciğer + Beyin</b>	<b>2</b>	<b>11,7</b>	
<b>Enfeksiyon</b>	<b>Evet</b>	<b>12</b>	<b>18,7</b>	<b>0,89</b>
	<b>Hayır</b>	<b>52</b>	<b>81,2</b>	
<b>Diğer komplikasyonlar</b>	<b>Aseptik Gevşeme</b>	<b>10</b>	<b>15,6</b>	
	<b>İmplant kırılması</b>	<b>1</b>	<b>1,5</b>	
	<b>Kaynamama</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	
	<b>Stem Uzatımı</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	
<b>Protez Tipi</b>				
<b>Silindirik Stem</b>	<b>Aseptik gevşeme var</b>	<b>8</b>	<b>%45</b>	<b>0,04</b>
	<b>Aseptik gevşeme yok</b>	<b>9</b>	<b>%55</b>	
<b>Hegzagonal Stem</b>	<b>Aseptik gevşeme var</b>	<b>2</b>	<b>%5</b>	
	<b>Aseptik gevşeme yok</b>	<b>38</b>	<b>%95</b>	

Distraksiyon osteogenesis uyguladığımız tüm hastalarımızda kaynamada gecikme nedeniyle fiksator sistemleri çıkarılıp otogrefonaj + plak vida fiksasyonu ile augmentasyon işlemi yapılmıştı. Literatüre baktığımızda Watanabe ve ark. distraksiyon osteogenesis gerçekleştirdikleri hastaların uzun vadeli sonuçlarını yayınlamışlar ve en sık iki komplikasyonu kaynama geriliği ve lokal nüks olarak tespit

etmişlerdir ve prognostik açıdan sonuçları tatmin edici şekilde raporlamışlardır (167). Hasta ve hekim açısından uzun gayret ve çaba gerektiren bu cerrahi prosedürün komplikasyonlarına rağmen sağkalımın ve fonksiyonel skorlarının yüksek olması avantajları nedeniyle önemli bir cerrahi teknik olduğu açıktır.

Hastaların başvuru esnasında ve tedavi sonrası ortalama ALP ve LDH değerlerine baktığımızda; ALP 799 u/l 'dan 194 u/l 'e düşmüş olduğu ve LDH 'ın 330 u/l 'dan 273 u/l 'e azaldığını tespit ettik. Bir çalışmada hastaların ALP değerlerinin normalin 4 katından fazla bulunmasının 5 yıllık sağkalımı yaklaşık %50 azalttığı sonucu saptanmış olup (133) çalışmamızda ALP değerlerindeki dramatik azalmaya rağmen istatistiksel olarak herhangi bir bağlantı çıkarılamamıştır ( $p>0.05$ ).

## 6. SONUÇLAR

- 1- Sağkalımı etkileyen prediktör faktörler incelendiğinde yapılan univariate (Chi-x2, t-student, Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank test ve Fisher's test) analizlerinde; **patolojik kırık** ( $p<0,05$ ), **tanı anında metastaz** ( $p<0,05$ ), **lokalizasyon** ( $p<0,05$ ), **histopatolojik ana tip** ( $p<0,05$ ), **evre** ( $p<0,05$ ), **grade (Huvos Skoru)** ( $p<0,05$ ), **cerrahi sınır** ( $p<0,05$ ), **tümör boyutu ve hacmi** ( $p<0,05$ ), **cerrahi durumu** ( $p<0,05$ ), **lokal nüks** ( $p<0,05$ ) ve **metastaz gelişimi** ( $p<0,05$ ) sağkalım ile ilişkisi anlamlı bulunmuş olup bunların bağımsız bir prognostik faktör olduğu tespit edildi.
- 2- Genel sağkalım sırasıyla **bir yıllık %91,6** oranında, **5 yıllık %65,9 ve 10 yıllık %51.6** oranında olarak bulundu. Ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan hastalarda 5 ve 10 yıllık protez sağkalım oranları sırasıyla % 88,4 ve %56,4 olarak bulundu.
- 3- Patolojik kırık ile başvuran ve tanı anında metastatik osteosarkomu bulunan hastalarda cerrahi sonrası takip sırasında sağkalım oranının anlamlı olarak azaldığı (**5 yıllık sağkalımları sırasıyla %33 ve %40**) ve bu hastalarda lokal nüks ve metastaz komplikasyonlarının oran olarak fazla olması nedeniyle kötü bir prognoz doğurduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bununla birlikte **tanı anında metastatik osteosarkomu olan hastalarda bölge tutulum ve farklı metastaz odağı sayısı faktörlerinin sağ kalım üzerine etkisi bulunmamıştır ( $p>0,05$ )**.
- 4- Tanıda biyopsi aşamasında açık biyopsi uygulanması sırasında cerrahi prensiplere sadık kalınması ciddi kemik destrüksiyonu olan hastalarda iatrojenik patolojik kırık komplikasyonu oluşmasını engellemek ve morbidite oranının artmaması adına önemlidir.
- 5- Apendiküler iskelette proksimal yerleşimli ve aksiyel iskelet yerleşimli tümörü olan hastaların diğer tüm toplam hasta grubuna göre kıyaslandığında sağkalım oranlarının önemli oranda anlamlı şekilde azaldığı tespit edilmiştir (**5 yıllık genel sağkalım %70,5'e kıyasla %37,2**). Bu nedenle **tümör lokalizasyonunun prognozu ve cerrahi tedaviyi etkileyen önemli bir bağımsız faktör olduğu öngörülebilir**. Bu nedenle bu tümörlerin rezeksiyonu sırasında cerrahi prensiplere

uyulması geride tümör bakiyesi bırakılmaması ile lokal nüks ve mikrometastatik olaylara sebebiyet vermemek adına büyük öneme haizdir.

- 6- Histopatolojik olarak en düşük sağkalım oranları küçük hücreli OS ve sekonder OS'da görülürken istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ) ve bunların dışında konvansiyonel OS'lardan ***kondroblastik OS varyantının % 45,7 oranla en kötü genel sağkalıma sahip olduğu*** ve neredeyse anlamlı olduğu belirlendi ( $p=0.06$ ). Kondroblastik OS'un diğer konvansiyonel OS varyantlarına göre daha mortal seyretmesinin nedenleri incelendiğinde ***standart kemoterapiye zayıf yanıt ve yüksek metastaz oranı ile karakterize bir biyolojik davranışa sahip olduğu*** saptanmıştır. Bu durum malign kıkırdak tümörlerinin kemoterapiye karşı bilinen direnci ile açıklanabilir. Bunun dışında en yüksek sağkalım oranları yüzey OS grubunda tespit edildi ( $p<0.05$ )
- 7- Çalışmamızda neoadjuvan kemoterapi sonrası ***Grade 3-4 yanıtı olan ve adjuvan Cisplatin + Doxorubicin protokolü verilen hasta grubunda genel sağkalım oranı, EUROMAS protokolü verilen hastalara göre anlamlı şekilde daha fazla idi ( $p<0.05$ )***. Bununla birlikte Grade 1-2 yanıtı alınan hasta grubunda verilen protokollerin ise kendi arasında kümülatif sağkalım açısından anlamlılık bulunmadı ( $p>0.05$ ). Bu nedenle özellikle ***kemoterapiye düşük yanıtı olan (Grade 1-2 ) hasta gruplarında kemoterapi prognostik açıdan bağımsız bir prognostik faktör olmayabilir***.
- 8- Çalışmamızda ***neoadjuvan kemoterapiye yanıtın iyi (grade 3-4) olmasının lokal nüks gelişimini azalttığı ve kötü yanıtın (grade 1-2) ise herhangi bir etkisi olmadığı saptanmıştır ( $p<0.05$ )***. Literatürde osteosarkom tedavisinde çok ajanlı kemoterapi protokollerinin sağkalım üzerinde etkisi olduğunu kanıtlayan birçok çalışma olmasına rağmen hangi kombinasyonun en iyi sonucu verdiği konusunda bir fikir birliği yoktur. Metastatik, tekrarlayan ve / veya dirençli hastalığın tedavisi daha tartışmalıdır. Sistemik tedavi, cerrahi teknik ve destekleyici bakımdaki ilerlemelere rağmen genel sonuç olarak hastalarda istenen seviye de değildir.
- 9- Hastaların ***evre 3 hastalığının olması, cerrahi sınırın  $\leq 2mm$  ve pozitif olması, tümör boyutunun  $>10 cm$  olması ve tümör volümünün  $>210 ml$  olması*** sağkalım

oranlarını anlamlı biçimde azaltması nedeniyle prognostik faktör olarak kabul edilebilir ( $p<0.05$ ).

10- Primer cerrahi tedavi sonrası metastaz gelişen hastaların *tutulum lokalizasyonu ve metastaz odağı sayısına göre prognostik açıdan sağkalım üzerinde etkisi bulunamamıştır* ( $p>0,05$ ).

11- Lokal nüksün genel olarak sağkalımı azaltan bağımsız bir faktör olduğunu tespit edilmiştir. Bununla beraber kötü sonuca mı neden olduğunu yoksa sadece bunun bir belirteci mi olduğunu söylemek zordur. Multivariate (Cox Regresyon) testinde bağımsız değişkenlerden *tümör boyutu* ( $p<0,05$ ), *tümör hacmi* ( $p<0,05$ ) ve *kemoterapiye iyi yanıt (grade 3-4)* ( $p<0,05$ ) faktörlerinin lokal nüks ile anlamlı ilişkisi olduğu tespit edilmiştir. Cerrahi sınırın sağkalım üzerinde etkisini saptamış olmamıza rağmen, *cerrahi sınır durumu ile metastaz ve lokal nüks arasında istatistiksel bağlantı ise kurulamamıştır* ( $p>0,05$ ).

12- Multivariate (Cox Regresyon) testinde bağımsız değişkenlerden *tümör boyutu* ( $p<0,05$ ) ve *tümör hacmi* ( $p<0,05$ ) parametreleri ile *metastaz gelişimi arasında anlamlı ilişkisi olduğu tespit edildi*. Literatürle benzer şekilde bunun gibi risk faktörlerinin varlığını tespit etmekle beraber bu durumun araştırmacıların yüksek riskli hastalar için yeni tedavi stratejileri bulmaya veya düşük riskli hastalar için tedaviyi kolaylaştırmaya yönelik çalışmalara teşvik edebileceği düşünülmektedir.

13- Cerrahi yöntemler arasında *amputasyon yapılan hastalarda ekstremitte koruyucu cerrahiye kıyasla daha fazla lokal nüks ve metastaz gelişimi görüldüğü* ( $p>0.05$ ) ve *bununla birlikte sağkalım açısından değerlendirildiğinde ekstremitte koruyucu cerrahi lehine fark olduğu görülmüştür* ( $p<0.05$ ). Bu durumun hasta seçimi ve dağılımı nedeniyle geliştiğini düşünüyoruz.

14- Ekstremitte koruyucu cerrahi sonrası *aseptik gevşeme görülen hastaların çoğunluğunu oluşturan (%80) grupta protez stem yapılarının silindirik bir enine kesite sahip* yapıda olduğu ve *hegzagonal yapıda dizayn edilmiş olan hastalarda ise yalnız %5'inde aseptik gevşeme komplikasyonu* görülmüştür. Bu nedenle press fit oturan, hegzagonal tasarıma sahip sistemlerin kullanılmasının bu

sık görülen komplikasyonu önlemede etkili olacağını düşünüyoruz

- 15- Primer cerrahi tedavi sonrası 1 yıl içerisinde aseptik gevşeme görülen 3 hastanın ikisinde lokal nüks ve metastaz meydana geldiği ve bu nedenle kemoradyoterapi verilmesi sonrasındaki dönemde aseptik gevşeme görülmüştür. ***Kemoterapi ile tedavi gören hastaların tedavinin ilk yılında kemik-protez osseointegrasyonunu yavaşlattığı için mekanik yük sonrası implant ve kemik arasındaki arayüzdeki mikro hareket nedeniyle implantın stabil fiksasyonunu engelleyebilir.*** Bu nedenden ötürü kemoterapi alan hastalarda almayanlara göre aseptik gevşeme riskinin artırabileceği düşünülebilir. Yine de kemoterapi, kemik oluşumu ve protez sağkalımı arasındaki ilişki halihazırda karmaşık durumda olduğu söylenebilir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Durfee RA, Mohammed M, Luu HH. Review of osteosarcoma and current management. *Rheumatology and therapy*. 2016;3(2):221-43.
2. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *International journal of cancer*. 2009;125(1):229-34.
3. Stupp R, Pavlidis N, Jelic S. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of malignant glioma. *Annals of Oncology*. 2005;16:i64-i5.
4. Marina N, Gebhardt M, Teot L, Gorlick R. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *The oncologist*. 2004;9(4):422-41.
5. Botter SM, Neri D, Fuchs B. Recent advances in osteosarcoma. *Current opinion in pharmacology*. 2014;16:15-23.
6. Puri A, Gulia A. The results of total humeral replacement following excision for primary bone tumour. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2012;94(9):1277-81.
7. Boyer L. The lectures of Boyer upon diseases of the bone. Arr. by Richerand A. John Callow Press, London; 1807.
8. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 1980;153:106-20.
9. Mangham D. World Health Organisation classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone: Edited by CDM Fletcher KK Unni and F. Mertens Pp. 427, Lyon, France: IARC Press, 2002, ISBN: 9-2832-2413-2,£ 53.00. The British Editorial Society of Bone and Joint Surgery; 2004.
10. Lima G, Gomes E, Nunes R, Neto LV, Sieiro A, Brabo E, et al. Osteosarcoma and acromegaly: A case report and review of the literature. *Journal of endocrinological investigation*. 2006;29(11):1006-11.
11. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(12):915-28.
12. Fürstenberger G, Senn H-J. Insulin-like growth factors and cancer. *The lancet oncology*. 2002;3(5):298-302.

13. Gianferante DM, Mirabello L, Savage SA. Germline and somatic genetics of osteosarcoma—connecting aetiology, biology and therapy. *Nature Reviews Endocrinology*. 2017;13(8):480.
14. Fletcher CD, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone: Iarc; 2002.
15. Dos Santos Aguiar S, Zambaldi LdJG, Brandalise SR. Comparative genomic hybridization analysis of abnormalities in chromosome 21 in childhood osteosarcoma. *Cancer genetics and cytogenetics*. 2007;175(1):35-40.
16. Hayden JB, Hoang BH. Osteosarcoma: basic science and clinical implications. *Orthopedic Clinics*. 2006;37(1):1-7.
17. Anfinson KP, Devesa SS, Bray F, Troisi R, Jonasdottir TJ, Bruland OS, et al. Age-period-cohort analysis of primary bone cancer incidence rates in the United States (1976–2005). *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2011;20(8):1770-7.
18. Mascarenhas L, Siegel S, Spector L, Arndt C, Femino D, Malogolowkin M. Malignant bone tumors. *SEER AYA Monograph*. 2002;8:97-109.
19. Society AC. Cancer facts & figures: The Society; 2008.
20. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Pediatric and adolescent osteosarcoma*: Springer; 2009. p. 3-13.
21. Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: national cancer data base report. *Clinical Orthopaedics and Related Research*®. 2007;459:40-7.
22. Ji J, Hemminki K. Familial risk for histology-specific bone cancers: an updated study in Sweden. *European Journal of Cancer*. 2006;42(14):2343-9.
23. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2009;115(7):1531-43.
24. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the US (1992–2004). *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2008;112(2):416-32.
25. Ferrari S, Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Current opinion in oncology*. 2007;19(4):341-6.

26. Inoue YZ, Frassica FJ, Sim FH, Unni KK, Petersen IA, McLeod RA. Clinicopathologic features and treatment of postirradiation sarcoma of bone and soft tissue. *Journal of surgical oncology*. 2000;75(1):42-50.
27. Shaheen M, Deheshi BM, Riad S, Werier J, Holt GE, Ferguson PC, et al. Prognosis of radiation-induced bone sarcoma is similar to primary osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*. 2006;450:76-81.
28. Hawkins MM, Wilson LMK, Burton HS, Potok MH, Winter DL, Marsden HB, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(5):270-8.
29. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Hardiman C, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *International journal of cancer*. 1998;77(3):370-7.
30. Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, Enker IP. Malignant transformation in Paget disease of bone. *Cancer*. 1992;70(12):2802-8.
31. McNairn JD, Damron TA, Landas SK, Ambrose JL, Shrimpton AE. Inheritance of osteosarcoma and Paget's disease of bone: a familial loss of heterozygosity study. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2001;3(4):171-7.
32. Feugeas O, Guriec N, Babin-Boilletot A, Marcellin L, Simon P, Babin S, et al. Loss of heterozygosity of the RB gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *Journal of clinical oncology*. 1996;14(2):467-72.
33. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*. 1995;75(8):2186-95.
34. Wong FL, Boice JD, Abramson DH, Tarone RE, Kleinerman RA, Stovall M, et al. Cancer incidence after retinoblastoma: radiation dose and sarcoma risk. *Jama*. 1997;278(15):1262-7.
35. Wang LL, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, Lev D, Rogers M, et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *American journal of medical genetics*. 2001;102(1):11-7.
36. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *American journal of clinical pathology*. 2006;125(4):555-81.
37. Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet journal of rare diseases*.

2007;2(1):6.

38. Liu JJ, Liu S, Wang JG, Zhu W, Hua YQ, Sun W, et al. Telangiectatic osteosarcoma: a review of literature. *Onco Targets Ther.* 2013;6:593-602.
39. Nakajima H, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Small cell osteosarcoma of bone: review of 72 cases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* 1997;79(11):2095-106.
40. Franceschina MJ, Hankin RC, Irwin RB. Low-grade central osteosarcoma resembling fibrous dysplasia. A report of two cases. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 1997;26(6):432-40.
41. Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ. Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer.* 1990;65(6):1418-28.
42. Unni KK, Inwards CY. *Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 10,165 cases: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.*
43. Cesari M, Alberghini M, Vanel D, Palmerini E, Staals EL, Longhi A, et al. Periosteal osteosarcoma: A single-institution experience. *Cancer.* 2011;117(8):1731-5.
44. Mavrogenis AF, Pala E, Guerra G, Ruggieri P. Post-radiation sarcomas. Clinical outcome of 52 Patients. *Journal of surgical oncology.* 2012;105(6):570-6.
45. Christopher D. World Health Organization classification of tumours. *Pathology & Genetic: Tumours of Soft Tissue and Bone.* 2000.
46. Yang JY, Cheng F, Wong K, Lee V, Leung W, Shing M, et al. Initial presentation and management of osteosarcoma, and its impact on disease outcome. *Hong Kong Med J.* 2009;15(6):434-9.
47. Bramer J, van Linge JH, Grimer RJ, Scholten R. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO).* 2009;35(10):1030-6.
48. Link MP, Goorin AM, Horowitz M, Meyer WH, Belasco J, Baker A, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity: updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clinical Orthopaedics and Related Research®.* 1991;270:8-14.
49. Patterson FR, Peabody TD. Operative management of metastases to the pelvis and acetabulum. *Orthopedic Clinics of North America.* 2000;31(4):623-31.

50. Resnick D. Tumors and tumor-like lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions. *Diagnosis of bone and joint disorders*. 1995.
51. Liu F, Zhang Q, Zhou D, Dong J. Effectiveness of 18 F-FDG PET/CT in the diagnosis and staging of osteosarcoma: a meta-analysis of 26 studies. *BMC cancer*. 2019;19(1):323.
52. Costelloe CM, Macapinlac HA, Madewell JE, Fitzgerald NE, Mawlawi OR, Rohren EM, et al. 18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(3):340-7.
53. Costelloe CM, Raymond AK, Fitzgerald NE, Mawlawi OR, Nunez RF, Madewell JE, et al. Tumor necrosis in osteosarcoma: inclusion of the point of greatest metabolic activity from F-18 FDG PET/CT in the histopathologic analysis. *Skeletal radiology*. 2010;39(2):131.
54. Simon MA. *Surgery for bone and soft-tissue tumors*: Lippincott-Raven; 1998.
55. Toy P, Heck Jr R. *General principles of tumors*. *Campbell's Operative Orthopaedics 13th ed Philadelphia: Elsevier*. 2017:830-87.
56. Errani C, Traina F, Perna F, Calamelli C, Faldini C. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors. *The Scientific World Journal*. 2013;2013.
57. Pohlig F, Kirchhoff C, Lenze U, Schauwecker J, Burgkart R, Rechl H, et al. Percutaneous core needle biopsy versus open biopsy in diagnostics of bone and soft tissue sarcoma: a retrospective study. *European journal of medical research*. 2012;17(1):1-5.
58. Canale ST, Beaty JH. *Campbell's operative orthopaedics e-book*: Elsevier Health Sciences; 2012.
59. O'Reilly R, Link M, Fletcher B, Gebhardt M, Krance R, Meyers P, et al. NCCN pediatric osteosarcoma practice guidelines. *The National Comprehensive Cancer Network. Oncology (Williston Park)*. 1996;10(12):1799-806, 812.
60. Bielack S, Carrle D, Jost L. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2008;19 Suppl 2:ii94-6.
61. Errani C, Longhi A, Rossi G, Rimondi E, Biazzo A, Toscano A, et al. Palliative therapy for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(2):217-27.
62. Chou AJ, Gorlick R. Chemotherapy resistance in osteosarcoma: current challenges and future directions. *Expert review of anticancer therapy*. 2006;6(7):1075-

85.

63. Federman N, Tap W. Adjuvant Chemotherapy in Patients with Osteosarcoma. *Journal-Adjuvant Chemotherapy in Patients with Osteosarcoma*.

64. Vigorita VJ. *Orthopaedic pathology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.

65. Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U, Kabisch H, Purfürst C, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *Journal of Clinical Oncology*. 1988;6(2):329-37.

66. Ozaki T, Flege S, Kevric M, Lindner N, Maas R, Delling Gn, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(2):334-41.

67. 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(7):1569-81.

68. Jaffe N, Carrasco H, Raymond K, Ayala A, Eftekhari F. Can cure in patients with osteosarcoma be achieved exclusively with chemotherapy and abrogation of surgery? *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2002;95(10):2202-10.

69. Bielack S, Jürgens H, Jundt G, Kevric M, Kühne T, Reichardt P, et al. Osteosarcoma: the COSS experience. *Pediatric and adolescent osteosarcoma*: Springer; 2009. p. 289-308.

70. Jr HR. General Principles of Tumors. *Campbell's Operative Orthopaedic*. 2008;General Principles of Tumors:775-854.

71. N.Dabak. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörlerinde Cerrahi Sınırlar, Rezeksiyon Tipleri ve Lokal Adjuvanlar. *Multidisipliner Yaklaşımla Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd Şti Ankara*. 2013:95-100.

72. Biermann JS, Chow W, Reed DR, Lucas D, Adkins DR, Agulnik M, et al. NCCN guidelines insights: bone cancer, version 2.2017. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(2):155-67.

73. Hasan BZ, Mesregah MK. Limb Salvage in Pediatrics with Malignant Bone Tumors: Team Approach to Orthopedic Oncology.

74. Zhang S, Wang XQ, Wang JJ, Xu MT. En bloc resection, intraoperative extracorporeal irradiation and re-implantation of involved bone for the treatment of limb malignancies. *Molecular and Clinical Oncology*. 2017;7(6):1045-52.
75. Malawer MM, Buch RG, Thompson WE, Sugarbaker PH. Major amputations done with palliative intent in the treatment of local bony complications associated with advanced cancer. *Journal of surgical oncology*. 1991;47(2):121-30.
76. Hardes J, Gosheger G, Vachtsevanos L, Hoffmann C, Ahrens H, Winkelmann W. Rotationplasty type BI versus type BIIIa in children under the age of ten years: Should The Knee Be Preserved? *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2005;87(3):395-400.
77. Perry JA, Kiezun A, Tonzi P, Van Allen EM, Carter SL, Baca SC, et al. Complementary genomic approaches highlight the PI3K/mTOR pathway as a common vulnerability in osteosarcoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014;111(51):E5564-E73.
78. Dabak N, Cirakli A, Gulman B, Selcuk MB, Baris S. Distribution and evaluation of bone and soft tissue tumors in the middle Black Sea Region. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2014;48(1):17-24.
79. 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.
80. Stiller C, Passmore S, Kroll M, Brownbill P, Wallis J, Craft A. Patterns of care and survival for patients aged under 40 years with bone sarcoma in Britain, 1980–1994. *British journal of cancer*. 2006;94(1):22-9.
81. Sampo MM, Tarkkanen M, Kivioja AH, Taskinen MH, Sankila R, Böhling TO. Osteosarcoma in Finland from 1971 through 1990 A nationwide study of epidemiology and outcome. *Acta orthopaedica*. 2008;79(6):861-6.
82. Picci P, Mercuri M, Ferrari S, Alberghini M, Briccoli A, Ferrari C, et al. Survival in high-grade osteosarcoma: improvement over 21 years at a single institution. *Annals of Oncology*. 2010;21(6):1366-73.
83. Smeland S, Müller C, Alvegard T, Wiklund T, Wiebe T, Björk O, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological

- responders. *European journal of cancer*. 2003;39(4):488-94.
84. Organization WH. Automatic Childhood Cancer Information System. Retrieved June. 2000;8:2004.
85. Haynes L, Kaste SC, Ness KK, Wu J, Ortega-Laureano L, Bishop M, et al. Pathologic fracture in childhood and adolescent osteosarcoma: A single-institution experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(4).
86. Salunke AA, Shah J, Gupta N, Pandit J. Pathologic fracture in osteosarcoma: Association with poorer overall survival. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(6):889-90.
87. Yang M. Prognostic role of pathologic fracture in osteosarcoma: Evidence based on 1,677 subjects. *J Cancer Res Ther*. 2015;11(2):264-7.
88. Salunke A, Chen Y, Tan J, Chen X, Khin L, Puhaindran M. Does a pathological fracture affect the prognosis in patients with osteosarcoma of the extremities? A systematic review and meta-analysis. *The bone & joint journal*. 2014;96(10):1396-403.
89. Sun L, Li Y, Zhang J, Li H, Li B, Ye Z. Prognostic value of pathologic fracture in patients with high grade localized osteosarcoma: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Orthopaedic Research*. 2015;33(1):131-9.
90. Lim JB, Sharma H, MacDuff E, Reece AT. Primary osteosarcoma of the spine: a review of 10 cases. *Acta Orthop Belg*. 2013;79(4):457-62.
91. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *JBJS*. 2000;82(5):667.
92. Yang JY, Cheng FW, Wong KC, Lee V, Leung WK, Shing MM, et al. Initial presentation and management of osteosarcoma, and its impact on disease outcome. *Hong Kong Med J*. 2009;15(6):434-9.
93. Bentzen S, Poulsen H, Kaae S, Myhre Jensen O, Johansen H, Mouridsen H, et al. Prognostic factors in osteosarcomas. A regression analysis. *Cancer*. 1988;62(1):194-202.
94. Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, Gattamaneni HR, Eden TO. Symptom interval in young people with bone cancer. *Eur J Cancer*. 2004;40(15):2280-6.
95. Marko TA, Diessner BJ, Spector LG. Prevalence of Metastasis at Diagnosis of Osteosarcoma: An International Comparison. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(6):1006-11.

96. Luetke A, Meyers PA, Lewis I, Juergens H. Osteosarcoma treatment—where do we stand? A state of the art review. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(4):523-32.
97. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Forni C, Zavatta M, Versari M, et al. High-grade osteosarcoma of the extremity: differences between localized and metastatic tumors at presentation. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2002;24(1):27-30.
98. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(10):2011-8.
99. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, Ayala A, Shochat SJ, Ferguson WS, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(11):3641-8.
100. Szendroi M, Pápai Z, Koós R, Illés T. Limb-saving surgery, survival, and prognostic factors for osteosarcoma: the Hungarian experience. *J Surg Oncol*. 2000;73(2):87-94.
101. Meyer WH, Pratt CB, Poquette CA, Rao BN, Parham DM, Marina NM, et al. Carboplatin/ifosfamide window therapy for osteosarcoma: results of the St Jude Children's Research Hospital OS-91 trial. *Journal of clinical oncology*. 2001;19(1):171-82.
102. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, 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*. 2002;20(3):776-90.
103. Broström L, Strander H, Nilsson U. Survival in osteosarcoma in relation to tumor size and location. *Clinical orthopaedics and related research*. 1982(167):250-4.
104. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(2):423-31.
105. Kawai A, Huvos AG, Meyers PA, Healey JH. Osteosarcoma of the pelvis. Oncologic results of 40 patients. *Clinical orthopaedics and related research*. 1998(348):196-207.
106. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in

the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer*. 2019;109:36-50.

107. Miller BJ, Gao Y, Duchman KR. Socioeconomic measures influence survival in osteosarcoma: an analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer Epidemiology*. 2017;49:112-7.

108. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling Gn, Exner GU, Flege S, Helmke K, 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. *Journal of clinical oncology*. 2002;20(3):776-90.

109. Ozger H, Eralp L, Atalar AC, Toker B, Ayan I, Kebudi R, et al. Survival analysis and the effects of prognostic factors in patients treated for osteosarcoma. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2007;41(3):211-9.

110. Berner K, Bruland Ø S. Prognostic Impact of Proximal Versus Distal Localization in Extremity Long Bone Osteosarcomas. *Anticancer Res*. 2019;39(5):2459-66.

111. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009;115(7):1531-43.

112. Nie Z, Peng H. Osteosarcoma in patients below 25 years of age: An observational study of incidence, metastasis, treatment and outcomes. *Oncol Lett*. 2018;16(5):6502-14.

113. Fuchs B, Hoekzema N, Larson DR, Inwards CY, Sim FH. Osteosarcoma of the pelvis: outcome analysis of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2009;467(2):510-8.

114. Nie Z, Peng H. Osteosarcoma in patients below 25 years of age: An observational study of incidence, metastasis, treatment and outcomes. *Oncology letters*. 2018;16(5):6502-14.

115. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, Ferrari S, Forni C, Biagini R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity: histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer*. 2003;97(12):3068-75.

116. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, et

- al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *European Journal of Cancer*. 2019;109:36-50.
117. Jaffe N. Osteosarcoma: review of the past, impact on the future. *The American experience. Pediatric and adolescent osteosarcoma*. 2009:239-62.
118. Tsagozis P, Laitinen M, Stevenson JD, Jeys LM, Abudu A, Parry MC. Treatment outcome of patients with chondroblastic osteosarcoma of the limbs and pelvis. *The bone & joint journal*. 2019;101(6\_Supple\_B):739-44.
119. Sun HH, Chen XY, Cui JQ, Zhou ZM, Guo KJ. Prognostic factors to survival of patients with chondroblastic osteosarcoma. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):e12636.
120. Huvos AG, Woodard HQ, Cahan WG, Higinbotham NL, Stewart FW, Butler A, et al. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer*. 1985;55(6):1244-55.
121. Nakajima H, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Small cell osteosarcoma of bone. Review of 72 cases. *Cancer*. 1997;79(11):2095-106.
122. Kim M, Lee S-Y, Lee T, Cho W, Song W, Koh J-S, et al. Prognostic nomogram for predicting the 5-year probability of developing metastasis after neo-adjuvant chemotherapy and definitive surgery for AJCC stage II extremity osteosarcoma. *Annals of oncology*. 2009;20(5):955-60.
123. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, Krailo MD, Makley JT, Yunis EJ, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(1):76-84.
124. Jawad MU, Cheung MC, Clarke J, Koniaris LG, Scully SP. Osteosarcoma: improvement in survival limited to high-grade patients only. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2011;137(4):597-607.
125. Cates JM. Reporting Surgical Resection Margin Status for Osteosarcoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2017;41(5):633-42.
126. Sumathi P, Grimer JR, Lee M, Jeys, Chris J, Thorne, Michael Parry, Czar Louie L, Gaston, Vaiyapuri.
127. Bispo Júnior RZ, Camargo OPd. Prognostic factors in the survival of patients

diagnosed with primary non-metastatic osteosarcoma with a poor response to neoadjuvant chemotherapy. *Clinics*. 2009;64(12):1177-86.

128. Bieling P, Rehan N, Winkler P, Helmke K, Maas R, Fuchs N, et al. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1996;14(3):848-58.

129. Sampo MM, Tarkkanen M, Kivioja AH, Taskinen MH, Sankila R, Böhling TO. Osteosarcoma in Finland from 1971 through 1990: a nationwide study of epidemiology and outcome. *Acta Orthop*. 2008;79(6):861-6.

130. Bakhshi S, Radhakrishnan V. Prognostic markers in osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2010;10(2):271-87.

131. Bieling P, Rehan N, Winkler P, Helmke K, Maas R, Fuchs N, et al. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1996;14(3):848-58.

132. Smeland S, Müller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Björk O, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer*. 2003;39(4):488-94.

133. Bacci G, Longhi A, Versari M, Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2006;106(5):1154-61.

134. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiu AH, Hogendoorn PC, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *European journal of cancer*. 2011;47(16):2431-45.

135. Vasquez L, Tarrillo F, Oscanoa M, Maza I, Geronimo J, Paredes G, et al. Analysis of prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities in children: a 15-year single-institution experience. *Frontiers in oncology*. 2016;6:22.

136. Sirichativapee W, Wisanuyotin T, Pattanittum P, Paholpak P, Laupattarakasem P, Srisodaphol W, et al. Chemotherapy for treating high-grade osteosarcoma in children and young adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2016(10).

137. Ferrari S, Serra M. An update on chemotherapy for osteosarcoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(18):2727-36.

138. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiu AH, Hogendoorn PC, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer*. 2011;47(16):2431-45.
139. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success. *Journal of clinical oncology*. 2015;33(27):3029.
140. Evans DR, Lazarides AL, Visgauss JD, Somarelli JA, Blazer DG, 3rd, Brigman BE, et al. Limb salvage versus amputation in patients with osteosarcoma of the extremities: an update in the modern era using the National Cancer Database. *BMC Cancer*. 2020;20(1):995.
141. Bacci G, Ferrari S, Lari S, Mercuri M, Donati D, Longhi A, et al. Osteosarcoma of the limb: amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 2002;84(1):88-92.
142. Traven SA, Brinton DL, Walton ZJ, Leddy LR. A propensity-score matched analysis of limb salvage vs amputation for osteosarcoma. *Journal of surgical oncology*. 2019;120(7):1252-8.
143. Papakonstantinou E, Stamatopoulos A, Athanasiadis DI, Kenanidis E, Potoupnis M, Haidich A-B, et al. Limb-salvage surgery offers better five-year survival rate than amputation in patients with limb osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Bone Oncology*. 2020:100319.
144. Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS, Greenberg DB, Mankin HJ. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *JBJS*. 1994;76(5):649-56.
145. Weeden S, Grimer RJ, Cannon SR, Taminiu AH, Uscinska BM. The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma. *Eur J Cancer*. 2001;37(1):39-46.
146. Anderson ME. Update on survival in osteosarcoma. *Orthopedic Clinics*. 2016;47(1):283-92.
147. Jaffe N, Smith E, Abelson HT, Frei E, 3rd. Osteogenic sarcoma: alterations in the pattern of pulmonary metastases with adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*.

1983;1(4):251-4.

148. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff B, Neff J, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *Journal of clinical oncology*. 1994;12(12):2699-705.

149. Grimer RJ, Taminiu AM, Cannon SR. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84(3):395-400.

150. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Manfrini M, et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1998;69(3):230-6.

151. Han G, Bi WZ, Xu M, Jia JP, Wang Y. Amputation Versus Limb-Salvage Surgery in Patients with Osteosarcoma: A Meta-analysis. *World J Surg*. 2016;40(8):2016-27.

152. Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, Hendifar A, Chawla S, Fedenko A, et al. A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. *Sarcoma*. 2012;2012.

153. Kempf-Bielack B, Bielack S, Bielung P, et al., editors. Local failure (LF) of osteosarcoma (OS): risk factors and prognosis. Results of the cooperative OS study group COSS. *Proc ASCO*; 1996.

154. Slade AD, Warneke CL, Hughes DP, Lally PA, Lally KP, Hayes-Jordan AA, et al. Effect of concurrent metastatic disease on survival in children and adolescents undergoing lung resection for metastatic osteosarcoma. *Journal of pediatric surgery*. 2015;50(1):157-60.

155. Gelderblom H, Jinks RC, Sydes M, Bramwell VH, van Glabbeke M, Grimer RJ, et al. Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *Eur J Cancer*. 2011;47(6):895-902.

156. Slade AD, Warneke CL, Hughes DP, Lally PA, Lally KP, Hayes-Jordan AA, et al. Effect of concurrent metastatic disease on survival in children and adolescents undergoing lung resection for metastatic osteosarcoma. *J Pediatr Surg*. 2015;50(1):157-60; discussion 60.

157. Kawai A, Lin PP, Boland PJ, Athanasian EA, Healey JH. Relationship between magnitude of resection, complication, and prosthetic survival after prosthetic knee

- reconstructions for distal femoral tumors. *Journal of surgical oncology*. 1999;70(2):109-15.
158. Unwin P, Cannon S, Grimer R, Kemp H, Sneath R, Walker P. Aseptic loosening in cemented custom-made prosthetic replacements for bone tumours of the lower limb. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1996;78(1):5-13.
159. Torbert JT, Fox EJ, Hosalkar HS, Ogilvie CM, Lackman RD. Endoprosthetic reconstructions: results of long-term followup of 139 patients. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2005;438:51-9.
160. Myers GJ, Abudu AT, Carter SR, Tillman RM, Grimer RJ. The long-term results of endoprosthetic replacement of the proximal tibia for bone tumours. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89(12):1632-7.
161. Grimer RJ, Aydin BK, Wafa H, Carter SR, Jeys L, Abudu A, et al. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone. *Bone Joint J*. 2016;98-b(6):857-64.
162. Beulah P, Sivarasu S, Mathew L. Design optimization of skeletal hip implant cross-sections using finite-element analysis. *Journal of long-term effects of medical implants*. 2009;19(4).
163. Heisel C, Kinkel S, Bernd L, Ewerbeck V. Megaprotheses for the treatment of malignant bone tumours of the lower limbs. *International orthopaedics*. 2006;30(6):452-7.
164. Mumith A, Coathup M, Edwards TC, Gikas P, Aston W, Blunn G. Multidrug chemotherapy causes early radiological signs of loosening in distal femoral replacements. *Bone & Joint Research*. 2020;9(7):333-40.
165. Virolainen P, Inoue N, Nagao M, Frassica FJ, Chao EY. The effect of multidrug chemotherapy on bone graft augmented prosthesis fixation. *Journal of orthopaedic research*. 2005;23(4):795-801.
166. Avedian R, Goldsby R, Kramer M, O'Donnell R. Effect of chemotherapy on initial compressive osseointegration of tumor endoprostheses. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2007;459:48-53.
167. Watanabe K, Tsuchiya H, Yamamoto N, Shirai T, Nishida H, Hayashi K, et al. Over 10-year follow-up of functional outcome in patients with bone tumors reconstructed using distraction osteogenesis. *J Orthop Sci*. 2013;18(1):101-9.

## 8. EKLER

### 8.1. Etik Kurulu Kararı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/07-103

04.03.2021

Sayın Prof. Dr. Nevzat DABAK

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Osteosarkom Hastalarında Retrospektif Sonuçlarımızın Ve Prognozu Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi** başlıklı OMÜ KAEK 2020/07 Karar nolu Dosya taraması+ Veri kaynakları taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 16.01.2020 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramis ÇOLAK  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

## 8.2. Orijinallik Raporu

### OSTEOSARKOM HASTALARINDA RETROSPEKTİF SONUÇLARIMIZIN VE PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

#### ORIJINALLIK RAPORU

<b>%3</b> BENZERLİK ENDEKSİ	<b>%3</b> İNTERNET KAYNAKLARI	<b>%2</b> YAYINLAR	<b>%0</b> ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	-------------------------------

#### BİBİYSEL KAYNAKLAR

<b>1</b>	<a href="http://dergipark.ulakbim.gov.tr">dergipark.ulakbim.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<b>%1</b>
<b>2</b>	<a href="http://dergipark.gov.tr">dergipark.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>3</b>	<a href="http://www.medicine.ankara.edu.tr">www.medicine.ankara.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>4</b>	<a href="http://www.turkiyeklinikleri.com">www.turkiyeklinikleri.com</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>5</b>	<a href="http://www.erdiz.org">www.erdiz.org</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>6</b>	Submitted to Celal Bayar A niversitesi Öğrenci Ödevi	<b>&lt;%1</b>
<b>7</b>	<a href="http://app.trdizin.gov.tr">app.trdizin.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>
<b>8</b>	<a href="http://www.haberexpres.com.tr">www.haberexpres.com.tr</a> İnternet Kaynağı	<b>&lt;%1</b>

