

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ ve TRAVMATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**EKSTREMİTE YERLEŞİMLİ NONMETASTATİK
OSTEOSARKOM
TEDAVİSİNDE EKSTREMİTE KURTARICI
CERRAHİ**

Uzmanlık Tezi


91242
**Dr. Hüseyin Ekici
İstanbul - 2000**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

ÖNSÖZ

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Ana Bilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca, usta-çırak ilişkisi içinde çalıştığım ve bana emeği geçen; başta Ana Bilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nail KIR olmak üzere; tez çalışmamın yönetilmesinde katkısı olan ve bana, tüm hastalıklara bir tümör cerrahı şüphesi ile bakmasını öğreten tez hocam, sayın Prof. Dr. Murat HIZ' a ; kliniğimizin diğer tüm öğretim üyelerine; asistanlık eğitimimim büyük bölümünde, kliniğimizin başasistanları olan ve ağabey kardeş gibi çalıştığım sayın Doç. Dr. Önder AYDINGÖZ ve sayın Doç. Dr. Fahri ERDOĞAN' ana; şu andaki başasistanım Op. Dr. Tahir ÖĞÜT' e; bütün asistan arkadaşlarıma ve kliniğin diğer çalışanlarına, candan teşekkür ederim.

Çalışmanın yapılandırılması aşamasında bilgisayar programındaki özverili çalışması için sayın Muhittin KARA' ya; tez çalışmamın her aşamasında kader birliği ettiğim sayın DR. Tahsin BEYZADEOĞLU' na teşekkürler.

Desteklerini her zaman en yakınımda hissettiğim aileme, sevgili eşim Özge' ye ve biricik kızım Gülfem' e...

Dr. Hüseyin EKİCİ
Eylül 2000, Küçükyalı

İÇİNDEKİLER

I	GİRİŞ	2
II	GENEL BİLGİLER	3
	A.TERMİNOLOJİ VE TANIMLAMA.....	3
	B.DOĞAL SEYİR	5
	C.TANI.....	9
1.	Anamnez ve klinik belirtiler	
2.	Lokalizasyon	
3.	Laboratuar Bulguları	
4.	Görüntüleme Yöntemleri	
5.	Sitogenetik	
6.	Flow-sitometri	
	D.İNSİDANS VE EPİDEMİOLOJİ.....	19
	E.YAŞ VE CİNSİYET.....	19
	F.BİOPSİ, PATOLOJİK TANI.....	19
	G.EVRELENDİRME	22
	H.SINIFLANDIRMA.....	31
	I. TEDAVİ.....	35
1.	Cerrahi tedavi	
2.	Kemoterapi	
3.	Radyoterapi	
4.	Gelecekteki tedavi	
	J. LOKAL NÜKS VE METASTAZ.....	53
	K. EKSTREMİTE KURTARICI CERRAHİNİN KOMPLİKASYONLARI.....	54
	L. PSİKOLOJİK YAKLAŞIM	57
III.	DEĞERLENDİRME.....	59
	FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME.....	59
IV.	MATERYAL METOD.....	62
	A.HASTALAR.....	64
	B.METOD.....	64
V.	SONUÇLAR	68
	A.CERRAHİ SONUÇLAR.....	72
	B.FONKSİYONEL SONUÇLAR	73
	C.ONKOLOJİK SONUÇLAR.....	74
	D.KOMPLİKASYONLAR.....	80
	E.OLGULARIMIZDAN ÖRNEKLER.....	86
VI.	TARTIŞMA.....	95
VII.	SONUÇ.....	99
VIII.	ÖZET.....	104
IX.	SUMMARY	105
X.	KAYNAKLAR.....	106

I) GİRİŞ

İçinde yaşadığımız son yarım yüzyıl kanser ile amansız bir mücadeleye sahne olmaktadır. Tümörlerin tanı ve tedavisinde cerrahi, patoloji, radyoloji, radyoterapi ve onkoloji gibi bilim dallarında her geçen gün yenilikler eklenmekte, geliştirilen yeni teknikler başdöndürücü bir hızla insanlığın hizmetine sunulmaktadır.

Sarkomaların tedavisinde son 20 yılda dramatik ilerlemeler kaydedilmiştir. 20 Yıl önce osteosarkomlu hastaların % 80'ne amputasyon uygulanmakta ve hastaların %80'den fazlası kaybedilmekte idi. Bugün artık bilmekteyiz ki metastazı olmayan hastaların %70-80'ne ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanabilmekte ve hastalar hayatlarını devam ettirebilmektedirler²⁷.

Rekonstrüktif cerrahi ve onkoloji alanlarında işbirliği ve varılan nokta ümit vericidir. Klasik osteosarkomun lokal kontrolü cerrahi tedavi ile sağlanırken, metastatik mikroskopik hastalığın tedavisi sistemik kemoterapi ile elde edilir. Bugün kemoterapinin hastalıksız sağ kalım süresine sağladığı katkı tartışılmaz bir gerçektir. Belirtilen oranların iyileştirilmesi için halen ameliyat öncesi ve sonrası tedavi protokolleri üzerinde çalışılmaktadır⁴⁸. Tanı araçlarındaki teknolojik gelişmeler ve osteosarkomun doğal biyolojik seyrinin daha iyi anlaşılmasının da yardımı ile ekstremitte kurtarıcı cerrahi yöntemleri tedavide öncelikli amaç olmuşlardır. Sonuç olarak geçmişte amputasyon cerrahisi ile tedavi edilen hastalar bugün ekstremiteleri korunarak yaşamlarını sürdürebilmektedirler. Hastalıksız sağ kalım sürelerini karşılaştırdığımızda ekstremitte koruyucu cerrahinin amputasyon cerrahisinden farkı olmadığı ve lokal nüks oranlarının da birbirine çok yakın olduğu (5-10%) gösterilmiştir.^{7,14,15,51,65,74,75,76,78}

Ekstremitte koruyucu cerrahi girişimlerinin esas amacı hastanın sağkalım ve fonksiyonlarında majör değişiklik yapmaksızın lokal hastalığın tam olarak ortadan kaldırılmasıdır. Bu amaca ulaşabilmek için ortopedist, medikal onkolog, radyolog, radyasyon onkoloğu ve patologdan oluşan multidisipliner bir ekip çalışması şarttır. Ayrıca başarılı sonuçlara ulaşmak için göğüs kalp damar cerrahı, plastik cerrah, genel cerrah ve nöroşirurjiye ihtiyacı vardır.

II) GENEL BİLGİLER

A) TERMİNOLOJİ VE TANIMLAMA⁶:

Hiperplazi: Hücre sayısının, hızlı çoğalma yada yavaşlamış maturasyon ve dejenerasyonuna bağlı olarak, artması anlamına gelir. Hiperplazi bir uyarı sonucu oluşur ve uyarı sonlandığında hiperplazi de ortadan kalkar. Hiperplazik doku, organize, tamamen matüre ve differansiye olması ile karakterize fonksiyonel bir yapıdır. Örnek olarak exuberan kemik kallusunu verebiliriz.

Hamartom: Embriyonun gelişimi sırasında ya da daha sonraki büyüme safhasında bir doku adacığının bölgesel organizasyonun dışında kalması ve kullanılmaması sonucu oluşan konjenital yapıya hamartia denir. Hamartia herhangi bir fonksiyonu olmadan bağımsız olarak büyüyebilir çünkü kendisini oluşturan hücreler bir kurala ve regülasyona tabi değildirler. Bu büyüme sonucu neoplazmaya benzeyen bir doku meydana gelir ve bu dokuya hamartom adı verilir. Hamartom kısmen düzenli bir yapıya sahiptir ve yetişkin yaşlarda büyümesi genellikle durur ve tamamen matüre hale gelir. Örnek olarak ekzostozlar, angiomalar ve nörofibromları verebiliriz. Hamartomların başka bir özelliği de multisentrik yada diffüz olsalar dahi genellikle vücudun tek yarısında meydana gelmeleridir.

Neoplasm: Bir yada daha çok dokunun hücrelerinden meydana gelen atipik, otonom ve ilerleyici yeni bir oluşumdur(Neiformasyon). Neoplasm, anormal karyotipli hücrelerin oluşturduğu bir topluluktur(Klon). Otonomi kazanan klonlarda hem morfoloji hem de membran özellikleri ve reseptör bölgeler değişikliğe uğramıştır. Sonuçta hücre çoğalması üzerine inhibitör etki gösteren hormon yada proteinler bağlanacakları reseptörleri bulamazlar ve kontrolsüz hücre çoğalması devam eder.

Selim Neoplasm: Gelişimi otonomdur (kontrolsüz, otomatik) fakat habis neoplasmlardan çok daha yavaştır. Hücre morfolojisi tipik, doku yapısı habis tümörlerden daha organize ve düzenli olmaya eğilimlidir. Hücreler differansiye olur ve olgunlaşarak spesifik fonksiyonlarının büyük bir kısmını yerine getirirler. Büyüme genişleyeci tarzdadır, komşu dokularla sınırlıdır ve çoğunlukla kapsüllüdürler. Tamamen çıkarıldıklarında nüks nadirdir ve metastaz yapmazlar. Örnek olarak dev hücreli tümör ve osteoblastomu verebiliriz.

Düşük Gradlı Habis Neoplasm: Gelişimi oldukça yavaştır fakat selim neoplasmlardan daha hızlı ve ilerleyicidir ve çok büyük boyutlara ulaşabilirler. Gelişimi kısmen invazivdir ve bundan dolayı sınırları selim neoplasmlara göre daha belirsizdir. Cerrahi

çıkarımı, etrafındaki sağlam doku da dahil, tam olarak yapılmazsa nüks oranı yüksektir ve sık metastaz yapmazlar. Örnek olarak Grad I-II kondrosarkom ve parosteal osteosarkomu verebiliriz.

Yüksek Gradlı Habis Neoplasm: Gelişimi hızlı ve zaman içinde belirsizdir. Hücre morfolojisi atipik, doku yapısı anarşiktir. Hücrelerin differansiasyonu , maturasyonu ve özel fonksiyonu yoktur veya çok azalmıştır. Büyümesi invaziv ve infiltrasyon şeklindedir ve bu yüzden komşu dokularla düzgün, belirgin bir sınırı yoktur. Çevresindeki geniş sağlam doku veya içinde bulunduğu kompartman ile birlikte tamamen çıkarılmaz ise lokal nüks oranı yüksektir ve sık metastaz görülür. Örnek olarak klasik osteosarkom, Ewing sarkom ve Grad III kondrosarkom' u verebiliriz.

Tüm bu tanımlamalar şematiktir ve birbirine yakın terimlerdir. Bazen Hiperplazi, hamartom ve selim neoplasmlar arasında sınırları belirlemek imkansızdır. Bir iskelet hamartomu yıllar sonra habis tümör haline gelebilir(eksoztoz, kondroma). Bazı selim tümörler infiltrativ büyüme özelliği gösterebilirler(yumuşak doku desmoid tümör). Aksine bazı habis tümörler karakteristik olarak çok yavaş büyürler(kondrosarkomun bazı tipleri) ve organize yapıları vardır(yumuşak doku alveolar sarkom).

Tanımlama:

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre osteosarkom, kemik ya da osteoid doku oluşturan tümör hücreleri ile karakterize habis tümördür. Osteogenik sarkom terimi “kemikten orijin alan” anlamında, ilk defa 1922’de Ewing tarafından kullanılmıştır. Osteosarkom terimi ise 1943’de Mc Donald, Budd ve diğer otörler tarafından kullanılmış (Thomson ve Turner-Warwick 1955; Coley 1960; Ackerman ve Spjut 1962), fakat son 20 yılda popüler hale gelmiştir⁷¹.

Osteosarkom çeşitli bağ dokusu hücrelerinden (osteoblastlar, fibroblastlar ve kondroblastlar) oluşan, değişik derecelerde malign potansiyel taşıyan ve esas özelliği osteoid madde ve kemik üretimi olan çeşitli tümör alt gruplarından oluşur. Osteoid madde, kemik yapısının organik temelini oluşturan henüz kalsifiye ya da mineralize olmamış matriks (kollagen) anlamına gelir¹². Radyolojik, patolojik ve klinik seyir açısından osteosarkom kadar çeşitlilik gösteren başka bir primer kemik tümörü daha yoktur. Bunun için ayırıcı tanıda çok dikkat etmeli ve Mirranın deyimi ile kuzu postuna bürünmüş olan kurdu seçebilmeliyiz⁵⁹.

B) DOĞAL SEYİR^{17,18}:

Mezenkimal hücrelerden köken alan kas iskelet sistemi tümörleri bazı özellikleri ile diğer neoplazilerden ayrılırlar. Tüm bu tümörler mikroskopik olarak kendi histolojik özelliklerini gösterebilirler de doğal seyirdeki benzerlikleri onların aynı kökten geldiğine işaret eder. Bu lezyonların büyüme şekillerinin, çevre normal dokular ile ilişkilerinin ve yayılma yöntemlerinin bilinmesi cerrahi tedavi stratejisi açısından önem taşır¹⁶.

1.Büyüme ve Enkapsülasyon: Tümörler, merkezden dışa doğru(sentripetal) kendilerine en az direnç gösteren hatlar boyunca, yani kendini besleyen damarların perivasküler alanları boyunca yayılım gösterirler(Şekil 1). Yumuşak dokuda yayılıma karşı direnci adeleleri ayıran ve septalar ile bölen kalın fasyalar, kapsüller ve damar sinir paketleri sağlar. Tümör, kapsülünü sıkıştırdıkça fibröz doku septalara dönüşür ve tümörü lobüllere ayırır. Septaların içinden giren damarlar tümöral dokuyu beslerler. Bu enkapsülasyon şekli tüm anaomik lokalizasyonlarda ve tüm tümörler için geçerlidir. Kemik dokudan kaynaklanan tümörler ise, kemik iliğinin gevşek bağ dokusu elemanları, endosteum ve periost tarafından enkapsüle edilir. Burada da en az direnç gösteren trabeküller ve havers kanalları boyunca intraosseöz tümör yayılımı gerçekleşir. Tümörü normal dokudan ince, fibröz bir bağ dokusu ayırır. Bu yüzey girintili çıkıntılıdır ve kapsül ile trabeküller arasında sıkı bir bağ vardır.

Sonuç olarak yumuşak dokudaki tümörler kapsül ve çevre normal doku arasındaki bir plandan küt disseksiyon ile ayrılabilirler. Kemik içindeki lezyonun ekstrakapsüller olarak çıkarılması ise normal kemik dokuyu da feda etmeden mümkün olmaz ve çok dikkatli yapılmış bir küretajdan sonra dahi trabeküller arasında tümöral hücreler kalır.

2.Normal Dokunun Lokal Reaksiyonu: Tümör büyüdükçe çevresindeki normal dokuda reaksiyon başlar. Bazen bu reaktif doku lezyon hakkında önemli bilgiler verir. Reaktif zon sıkışmış kapsül ve çevre normal yumuşak doku arasında oluşur ve en az üç ana elemanı vardır ve kemik yumuşak doku tümörlerinin tümü için geçerlidir:

(1)Mezenkimal proliferasyon: Lezyonun lokalizasyonuna bağlı olarak hücre proliferasyonu, fibröz, kıkırdak veya kemik yönünde, lezyon tarafından tetiklenen nonspesifik bir cevaptır. Mikroskopik olarak infeksiyon, travma veya normal hücre yapım ve yıkım

siklüsünün reaksiyon dokusundan ayırd edilemez. Reaktif mezenkimal proliferasyon fibröz kapsülün periferinde gerçekleşir ve nonspesifik olduğu için lezyonun selim veya habis olduğunu göstermez.

(2).Vasküler Proliferasyon: İki şekilde gerçekleşir. Nonspesifik olan reaktif dokunun bir parçasıdır ve bölgedeki damarların genişlemesi ile oluşur. Normal damarlara benzerler, kapsülü geçerler ve septumlar boyunca lezyonun içinde ilerler. Spesifik vasküler cevap ise tümüyle değişik olarak, neoplastik hücrelerden salgılanan “tümör anjiyogenez faktörü(TAF)” ile gerçekleşir ve tümörün histolojik tipine göre TAF salgılanma miktarı, hızı ve frekansı değişir. Bu damarlar, çok ince duvarlı, çapları daralmayan ancak variköz şekil değişiklikleri gösteren, sık arteriovenöz şantlar yapan, nutrisyon vazifeleri olmayan, nöral ve farmakolojik uyarılara cevap vermeyen yapıdadırlar.

(3)Enflamatuar Cevap (Proliferasyon): Enflamatuar hücreler, ödem ve fibrinden oluşan infiltrasyondur. Nonspesifik olan kısmı iyileşen bir yapı veya geçmekte olan iltihap ile aynı yapıya sahiptir. Bu dokunun kalınlığı, tümörün agresifliği arttıkça, yani lezyonun içindeki nekroz ve kanama arttıkça artar. Reaktif dokudaki spesifik enflamatuar cevap ise tümör spesifik antijenlere karşı gelişir ve T ve B lenfositleri ile plazma hücrelerinden, yani hücresel immün yanıtın oluşur ve perivasküler hücre kümeleri şeklinde gerçekleşir.

3.Normal Doku-Tümör İlişkisi:

Selim,Latent: Bu lezyonların doğal seyri çocukluk ve adolesan dönemde büyüme; sonra latent bir faza girme ve spontan iyileşme şeklindedir. Çok ince bir reaktif zonları, çok az enflamatuar hücreleri vardır ve neovaskülerizasyon yoktur. Kapsül ve çevre normal doku arasında rahatça klivaj bulunur. Cerrah için önemli olan bu lezyonların selim, iyi kapsüllü olduğu, reaktif zon ve kapsül arasında çok sıkı bağlantı olduğu için ekstrakapsüller klivajın reaktif zon ve kapsül arasında değil, reaktif zon ve normal doku arasında olduğudur.

Selim, Aktif: Bunlar, doğal seyrinde latent hale geçmezler veya spontan iyileşme görülmez. Reaktif zon daha kalın ve daha az matürdür ve neovaskülerizasyon az miktarda görülür. Kapsülün düzensiz yapısı nedeni ile reaktif zonda diseksiyon yaparken lezyon içine girilebilir.

Selim,Agresif: Lezyonun kenarları düzensizdir, kapsül içine nodüler çıkıntılar vardır ve bu çıkıntılar üzerinde kapsül çok incedir ve bu nedenle bazen reaktif zona açılırlar.

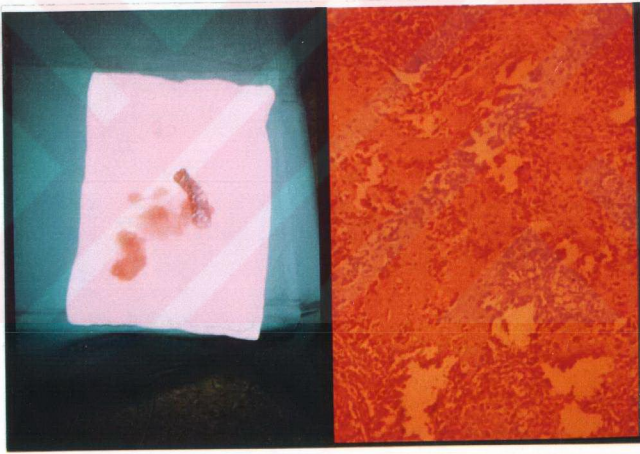
Habis,Düşük Gradlı: Doğal seyrinde bölgesel veya uzak metastaz yapmadan önce uzun bir büyüme süresi vardır. Her zaman kapsülünü penetre eder ve birçok noktada reaktif zon

içine taşarak küçük, izole, esas kitle ile bağlantıları süren nodüller oluştururlar(satellit). Satelit lezyonlar her graddan kemik ve yumuşak doku sarkomlarına ait tipik bir özelliktir. Düşük gradlı tümörlerin etrafındaki reaktif zon selim olanlara göre daha kalın ve daha az matürdür ve neovasküler ve enflamatuar cevaplarda çok belirgin hale gelmiştir. Reaktif zon ve kapsül artıkları psödokapsül oluştururlar. Selim lezyonların etrafındaki gerçek kapsül sıkışmış normal dokudan oluşurken habis lezyonların etrafındaki psödokapsül reaktif zondan oluşur. Bu reaktif zon parmaklı çıkıntılar şeklinde normal dokuya girer ve arada bariz bir sınır yoktur. Düşük gradlı habis tümör nadiren reaktif zonunu penetre edebilir .Cerrah açısından bu psödokapsülün önemi reaktif zondaki satellitlerin varlığı; yani disseksiyonun normal dokudan yapılmasıdır. Cerrah reaktif dokuya yaklaştığı zaman onu makroskopik olarak tanıyabilmelidir.

Habis,Yüksek Gradlı: Doğal seyrinde tanı konulması ile metastaz arasında çok kısa bir süre vardır ve lokal tümör kontrolü sağlansa bile metastaz riski yüksektir. Kapsül tümü ile destrükte olmuştur ve psödokapsülü reaktif zon oluşturur. Satellitler aynı şekilde mevcuttur. Mezenkimal cevabın ağırlığı azalmış, enflamatuar ve özellikle neovasküler cevap önplana çıkmıştır. Bu lezyonları özelliği olarak satellitlerin reaktif zon dışına çıkıp normal dokuya yerleşmeleri ve vasküler kanalları invaze etmeleri önemlidir. Böylece tümörden uzakta, normal doku içine atlamış nodüller (skip) oluşur. Neoplastik hücreler kollajen vb. gibi matriks elemanlarını yıkan enzimler salgılayarak çevre kemik, adale ve daha az oranda fasya ve kıkırdak dokuları invaze eder. Reaktif zondaki neovasküler kanallar içinde sıkça tümör plakları gözlenir. Böylece intravasküler mikrometastazlar yani skip lezyonlar oluşur. Skip lezyonlar normal doku içinde olmasına rağmen lezyon ile aynı kompartman içindedirler ve tabii bariyerler sayesinde intrakompartmantal olarak kalırlar. Konumuz osteosarkomların da içinde olduğu bu grubun önemi ise , cerrahi açıdan normal doku içinde disseksiyon yapılsa dahi skip metastazlar nedeni ile lokal nüks oranının yüksek olmasıdır.

4.Büyüme yolları-Doğal Bariyerler: Selim tümörlere karşı en dirençli doğal bariyerler yoğun kollajen içeren fasya ve kortikal kemiktir. Eklem kıkırdığı, eklem kapsülü, tendon ve ligamanlar, daha az oranda kaslar, yağ dokusu, damar ve sinirler minör koruyuculardır. Normal dokularda büyümeyi basınç yolu ile engelleyen kontakt inhibisyon feed-back mekanizması selim lezyonlar için de geçerlidir ve en az direnç gösteren yol boyunca büyürler. Habis tümörler ise membranları üzerindeki reseptörlerin bu uyarıları tanımamaları nedeni ile kontrolsüz olarak büyürler.

5. Metastaz: Sarkomların bölgesel lenf nodu metastazları akciğerde görülen uzak metastazlara göre çok daha nadirdir. Metastazların %90'dan fazlası önce akciğerde ortaya çıkar(**Resim 1**). Birçok habis tümörde lokal intravasküler tümör trombusları oluşur; bunların bir kısmı skip metastazları yapar, bazıları lokal savunma mekanizmaları tarafından yok edilir, bir kısmı da mikrometastaz şeklinde akciğerlere ulaşır. Akciğerlere ulaşan tümör hücrelerinin de büyük bir kısmı lokal savunma mekanizmaları ile yokedilir; yok edilemeyenler ise mikroskopik odaklar oluştururlar. Bu lezyonlar aylarca hatta yıllarca gizli kalabilirler. Yüksek Gradlı Habis tümör tanısı konan hastaların büyük çoğunluğunda gizli akciğer mikrometastazları mevcuttur.



Resim 1 : Akciğer Metastazı a.Gross b.Mikroskopik görüntüsü

C) TANI:

1.Anamnez ve Klinik Belirtiler⁵⁴:

Osteosarkomun büyük çoğunluğunun adolesanlarda görülmesi ve sık rastlanan bir tümör olmaması nedeni ile hastalığın teşhisi genellikle geç konulmaktadır. Hastanın sağkalımı doğrudan tümörün derecesi ve evresi ile ilişkilidir. Sonuçta hekim çocukluk çağı tümörlerine karşı alarmda ve uyanık olmalı, erken teşhis için kalıcı ve sıradan olmayan şikayetlerin kendisini şüphelendirmesi gerektiğini bilmelidir. Hastaların çoğunun başvuru sebebi ağrıdır. Ağrının sebebi anlık stress kırıklarına bağlı olarak kemiğin zayıflamasına bağlanmıştır. Ağrının karakterini belirlemek önemlidir. Ağrı keskin mi ? Künt mü ? Sürekli mi ? Zaman zaman mı ? Aktivite ile ilgili mi ? İlaça cevap veriyor mu ? kesin lokalize edilebiliyor mu? Soruları mutlaka sorulmalıdır. Mekanik ağrı aktivite ile artarken dinlenmekle geçer yada azalır. Tümör ağrısı ise genellikle sıkıntı veren, devamlı ve künt bir ağrıdır. Çoğunlukla dinlenme halinde de ağrı vardır ve aktivite ile değişmez.

Ağrının ne kadar zamandır sürdüğünü belirlemek önemlidir. Ağrı oldukça uzun zamandır sürüyorsa selim bir oluşumu akla getirir(Örn:Anevrizmal kemik kisti). Haftalar yada aylardır süren ağrı agresif bir neoplazma sekonderdir. Kısa süreli şiddetli (günler) ağrılar ise akla enflamatuar bir olayı getirir(osteomyelit). Hastaya trauma ve ağrının aktivite ile ilişkisi sorulmalıdır. Osteosarkomlu hastalarda genellikle hafif ve geçici olarak başlayan ağrı gittikçe şiddetli ve kalıcı olma eğilimindedir.

Trauma öyküsü çoğunlukla mevcuttur. Ani ve şiddetli ağrı çocuklarda patolojik kırığı

akla getirmelidir.

Yumuşak doku Kitlesi(Şişlik): İkinci sıklıkla görülen şikayettir. Şişliğin ne kadar zamanda meydana geldiği ve trauma ile ilişkisinin olup olmadığı önemlidir. Osteosarkomların %90'ı yumuşak doku kitlesi ile birlikte olmasına rağmen hastaların buna göre az bir kısmı şişlik şikayeti ile gelir. Bunun sebebi metafizel bölgelerdeki yumuşak dokuların tümörü çevreleyerek saklamasıdır. Başlangıçta küçük olan şişlik fusiform, eksantrik bir şekilde gittikçe büyümektedir ve konturları daha da belirginleşmektedir. Şişliğin sertliği sklerozan tipte olduğu gibi çok sert, yada telenjektatik tipte olduğu gibi lastik kıvamında olabilir. Tümörün üzerindeki deri genelde parlak ve gergin; yüzeysel venler belirgin ve dilatedir. Tümörün yakınındaki eklemde hareket kısıtlılığı ve fonksiyon kaybı görülebilir.

Patolojik kırık ve tümörün kazara teşhisi daha nadir klinik tablolardır. Geç olgularda büyük metastazlara bağlı olarak kilokaybı, solgunluk, ateş ve iştahsızlık görülebilir.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, osteosarkomun ilk belirtisinin ağrı olduğu, gece ağrısının sık olmadığı, trauma hikayesinin sık olduğu, ağrının kesinlikle progresif değil fakat aralıklarla gelen ve doktora başvurulduğunda önemsiz olabileceği düşünüldüğü; en önemli klinik belirtinin ele gelen şişlik olduğu belirtilmiştir⁸⁸.

2.Lokalizasyon:

Primer tümör çoğunlukla uzun tübüler kemiklerin metafizel(%75) kısımlarını tutar. Distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerus ensık tutulan bölgelerdir; daha sonra sırası ile femur diafizi ve proksimali, proksimal fibula, iliak kemik, radius, kraniofasyal kemiklerdir. Tümörün %50-60'ı diz bölgesinde oluşur. Olguların %10'u diafizi tutar ve ayırıcı tanıda Ewing Sarkoma dikkat edilmelidir. 60 Yaş üstü hastalarda ise diz bölgesinde %14.5, aksiel iskelet sisteminde (vertebra,pelvis) %27, kraniofasyal kemiklerde %13 ve ekstraskelet sisteminde %11 oranında değişik tutulum görülür⁴¹.

3.Laboratuvar Bulguları^{8,41,46,59}:

Sedimentasyon yüksekliği ve anemi gibi malignitelerde eşlik eden spesifik olmayan bulgular dışında tanı açısından önem taşıyan bir bulgu Alkalen Fosfataz yüksekliğidir.

Alkalen fosfataz, alkali ortamlarda monofosfat esterlerini hidrolize eden bir enzim grubudur. Vücutta birçok doku tarafından üretilirken, 11 ayrı isoformu bulunması ile birlikte (Osteoblastlar, bağırsak, safra kanaliküler hücreleri, plasenta, lökositler, proksimal renal tübüler hücreler vb.) normal sağlıklı bireylerde kemik ve karaciğerden kana bırakılan enzim

miktarının çok az kısmı serumda tesbit edilebilir. Alkalen fosfatazın yüksek olması kemik hastalıkları için duyarlılığı ve spesifitesi yüksek anlamına gelmez. Alkalen fosfatazın yüksek olduğu diğer durumlar ise osteomalazi, rikets hastalığı, Paget hastalığı, hiperparatiroidizm, hamilelik, büyüyen çocuklardır. Karaciğer kaynaklı alkalen fosfataz yüksekliği ise parankim hastalığından çok safra yolu tıkanıklığına bağlıdır.

Alkalen fosfataz serum değerlerinin tesbitinde birkaç metod kullanılmaktadır ve bu nedenle değişik birimlerle ifade edilebilir. Çocuklarda Bodansky units (5-14/dl), King-Armstrong units (10-25/dl) ve günümüzde daha sık kullanılan International Unit(IUB) (72-247/dl) birimleri olarak ifade edilir.

Alkalen fosfataz yüksekliği osteosarkomlu hastaların yaklaşık %50'de görülür. Bir prognoz endikatörü olarak başlangıçta yüksek olan AF değerleri tümörün uzaklaştırılması ile yada preop kemoterapi görmüş, nekrozun yüksek olduğu hastalarda normale döner. Tedaviye rağmen düşmeyen AF değerleri metastaz göstergesidir ve prognoz kötüdür. Hastaların takibinde ise metastaz ve rekürrens sonrası AF değerlerinin tekrar yükseldiği gösterilmiştir .

Histokimyasal çalışmalarda da osteosarkomun Alkali fosfataz ile kuvvetli pozitif olarak boyandığını ve bunun ayırıcı tanıda kullanılabileceği belirtilmiştir¹⁰.

4.Görüntüleme yöntemleri²:

Ekstremitte kurtarıcı tedavi yöntemlerinin son 20 yılda hızlı gelişimi kemik tümörlerinde tanı kadar tedavi takibini de önemli hale getirmiştir. Direkt radyografi çok defa tümörü tanımlarken, tümörün uzanımı, komşu dokularla ilişkisi, skip lezyon varlığı ve tümörün kemoterapiye yanıtını değerlendirmede kesitsel tanı yöntemlerine gereksinim vardır. Tüm iskelet sistemi lezyonlarında olduğu gibi osteosarkomda da radyolojik incelemenin ilk basamağı direkt radyolojik incelemedir.

Direkt Radyografi: Osteosarkom radyografik olarak çok geniş spektrumda kemik değişiklikleri gösterebilir. Bu değişiklikler ılımlı sklerozdan ileri derecede densite artışına kadar uzanabilir veya ileri destrüksiyon yada mikst densite değişiklikleri oluşturabilir.

Klasik osteosarkom tüm osteosarkomların % 75-85'ni oluşturur. Klasik olarak uzun tubuler kemiklerin metafizer bir tümörü olmasına karşın, epifizer, diafizer ve aksiel iskelet sistemi lokalizasyonları da bildirilmektedir. Radyolojik olarak tutulan kemikte osteoliz ve osteosklerozun birlikte olduğu mikst destrüktif bir patern ve çevrede geniş yumuşak doku

kitlesi mevcuttur. Tümöral alan ve sağlam kemik arasında geçiş zonu geniş ve düzensizdir. Codman üçgeni veya spiküler tarzda(Batan güneş manzarası) (**Resim 2**) periost reaksiyonu ve bazen de eşlik eden patolojik kırık diğer bulgulardır. Osteosarkomda yumuşak doku kitlesi içinde değişik densite özellikleri gösteren yeni tümöral kemiğe ait yapılar mevcuttur.



Resim 2: Codman Üçgeni ve Batan Güneş manzarası

Telenjektatik osteosarkom %5-11 oranında görülür. Klasik osteosarkomun aksine tümüyle osteolitikdir. Patolojik periost reaksiyonu ve yumuşak doku kitlesi de izlenebilir.

Yüzeyel osteosarkomlar %8-10 oranında görülür. En sık görülen şekli parosteal formudur. Tuttuğu kemiğin yüzeyinde dışa doğru büyüyen , merkezi ossifiye yüksek dansiteli

bir lezyondur. Tümör ile korteks arasında ince radyolüsent bir çizgi vardır. Komşu korteks kalınlaşmış olabilir ancak medüller invazyon yoktur.

Bilgisayarlı Tomografi: BT, kemiğin tümöral lezyonunda aksiyel planda kesitsel görüntüleme ile direkt radyogramlardaki süperpozisyonu ortadan kaldırır, korteks, medulla ve derin yumuşak doku planlarını incelemeye olanak verir. Kontrast rezolüsyonu direkt grafiye göre daha üstündür. BT ile lezyonun lokalizasyonunu ve çevre dokularla ilişkisini saptamak, periost reaksiyonu ve kortikal destrüksiyonu göstermek mümkündür. Ancak medüller tutulumun uzunluğunu belirlemede güvenli değildir, skip lezyonlar gözden kaçabilir. Tümör matriksindeki kalsifik değişiklikleri en iyi gösterebilen yöntemdir. Tümörün yumuşak doku ilişkileri ve damar sinir paketi invazyonunu belirlemede özellikle kontrast enjeksiyonu sonrası yapılan taramalar yardımcıdır. Uygulamaya ilk girdiği yıllarda evrelemede ilk basamak olarak kullanılmasına rağmen bugün iyi bilinen bazı sınırlılıkları vardır ve tam ve doğru evrelemede yeterli değildir.

- Düşük kontrast rezolusyonu nedeni ile tümörün yumuşak doku uzanımını ve çevre dokularla ilişkisini belirleyemez.
- Yalnızca aksiyel planda görüntüleme yapabildiği için tümörün kraniokaudal uzanımını iyi gösterilmez, tümör ile eklem ve büyüme kıkırdığı arasındaki ilişki BT ile iyi görülmez, skip lezyonlar gözden kaçabilir.
- Ortopedik implantların artefaktları görüntüyü engelleyebilir.
- Tümör rekürrensi ile fibrozis ayırım yeteneği çok sınırlıdır.
- Genç hastalarda multipl incelemelerde ionizan radyasyona maruz kalma söz konusudur,

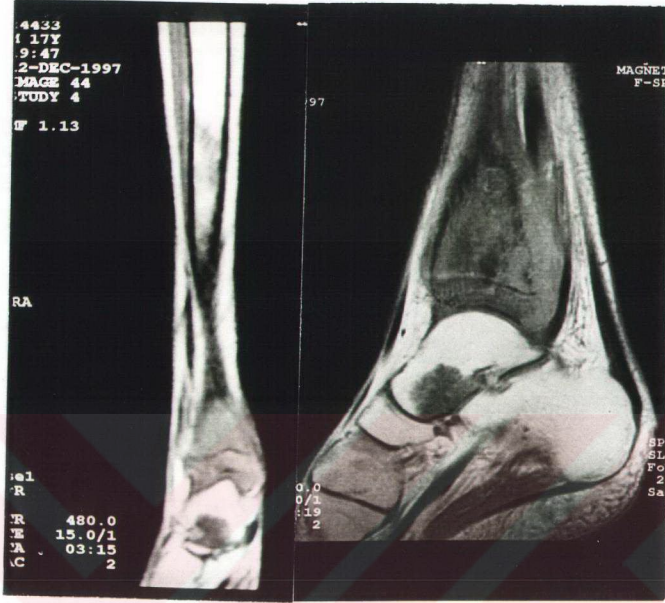
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) : MRI, multiplanar görüntüleme ve üstün yumuşak doku kontrastı nedeni ile kemik ve yumuşak doku tümörlerinin görüntülemesinde önemli katkılar sağlar. Görüntüleme prensibi, birim alanda farklı miktarda hidrojen atomu (protonlar) içeren dokuların bir manyetik alan içinde farklı relaksasyon zamanlarının görüntüye yansımasıdır. Bu durum pratik olarak dokunun su içeriği ile bağlantılı olup, yüksek su içeriği bulunan dokular parlak (hiperintens), sudan fakir ve kalsifiye dokular koyu (hipointens) olarak görüntüye yansır. Dokunun longitudinal relaksasyon zamanı T1, transvers relaksasyon zamanı T2 olarak belirtilmektedir. Normalde kas iskelet sisteminde T1 ağırlıklı (T1-A) görüntüde yağdan zengin dokular (kemik iliği ve ciltaltı yağ dokusu) Hiperintens, kas ve eklem kıkırdığı ara sinyal (intermediate), kortikal kemik, eklem kapsülü, tendonlar hipointens olarak izlenir. T2-

A görüntülerinde ise damar yatağında akan kan, eklem sıvı hiperintens özelliktedir. MRI yukarıda BT'de tanımlanan dezavantajların ortopedik implant artefaktı dışındakilerinin hepsini avantaj şekline dönüştürür, ancak matriks kalsifikasyonu BT kadar duyarlı belirleyemez.

MRI tüm kemik tümörlerinde olduğu gibi osteosarkom tanısında da primer tanı yöntemi değildir ve osteosarkomun lokal evrelendirilmesinde, ekstremité kurtarıcı tedavi protokolü içinde tedaviye yanıtı ve cerrahi sonrası nüks değerlendirilmesinde kullanılmalıdır.

•Lokal Evreleme: Lokal evrelemede tümörün medulla içinde uzanımı, epifiz hattını perfore edip etmediği , eklemle olan ilişkisi, yumuşak doku kitlesinin uzanımı, sınırları ve skip metastaz varlığı T1-A görüntülerle değerlendirilir (**Resim 3**). Normalde hiperintens olan medulla, tümöral doku ile yer değiştirdiğinde hipointens özellik kazanır. Tümör matriksinin yapısı nedeni ile bu, çok defa nonhomojen bir değişikliğe benzer hipo veya intermediate sinyal özelliğindedir. Tümörün, damar-sinir paketi ile olan ilişkisi T2-A görüntülerde değerlendirilir. Tümörün yumuşak doku komponenti yüksek sıvı içeriği nedeni ile (tümör hücre zenginliği veya nekroz) nonhomojen ve hiperintensir. Tümör içindeki düşük sinyal alanları matriks içindeki kalsifikasyonlara bağlı olabildiği gibi fibrozis ve kollagen komponenti de tümör içinde düşük sinyal alanları oluşturur. Osteosarkomlarda ve diğer tüm kas-iskelet sistemi tümörlerinde görüntüleme yöntemleri tamamlanmadan biopsi yapılmamalıdır.

•Tedavi Takibi: MRI, osteosarkomda ekstremité kurtarıcı cerrahi protokolü içinde ameliyat öncesi kemoterapinin etkinliğini değerlendirmede kullanılmaktadır. Tümörün kemoterapiye verdiği yanıtın değerlendirilmesinde kalan canlı tümör dokusunun miktarını belirlemek esastır. MRI'da kullanılan intravenöz paramanyetik Gadolinum, magnevist) ajanları T1 ve T2 relaksasyon zamanını kısaltarak patolojik doku içinde sinyal intensitesini artırırlar. Ancak canlı tümör dokusu yanısıra granülasyon dokusu ve ödem, inflamatuvar görüntülerle tedavi yanıtı değerlendirilemez. Tümörün volümündeki azalma tek başına tedaviye iyi yanıt için yeterli ve anlamlı bir kriter değildir. Yanıtın değerlendirilmesinde tümörel doku, granülasyon dokusu ve ödemi kontrast madde ile farklı zaman diliminde parlaklaşması esasına dayanan dinamik görüntüler kullanılmaktadır. Canlı tümör dokusu kontrast ajan ile en erken (ilk dakikada), maksimum sinyal intensitesine ulaşan dokudur. Granülasyon dokusu ve ödem göreceli olarak sinyal artışı göstermekte ve geç dönemde maksimum sinyal intensitesine ulaşmaktadır. Dinamik MRI'da değişik teknikler kullanılmaktadır, hepsinde temel amaç bu zaman farkının değerlendirilmesidir.



Resim 3 a ve b : Tibia distal Yerleşimli tümörün Talus'a Skip Metastazi

Özetlenecek olursa, MRI'da tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde tümör volümünde azalma, tümör çevresinde ince hipointens bir halka, T2-A görüntülerde tümör içinde belirgin sinyal azalması ve dinamik görüntülerde izlenen patolojik alanın geç dönemde (3. dakikadan sonra) maksimum sinyal artışı göstermesi veya hiç sinyal artışı bulunmaması iyi yanıtın göstergeleridir.

• **Rekürrens Araştırılması:** Ekstremitte kurtarıcı cerrahi sonrası protez çevresinde lokal nüksün değerlendirilmesi de MRI ile yapılmaktadır. Ancak burada ameliyat sırasında yerleştirilen metalik protezler önemli bir tanı güçlüğü oluşturmaktadır. Burada dinamik inceleme bugünkü teknoloji ile olanaksızdır. Önerilen aksiller planda T1-A pre ve post kontrast aksiyel kesitlerin alınması ve bu görüntüler arasındaki sinyal farklarının değerlendirilmesidir. Rekürrens araştırılmasında, ameliyat öncesinde olduğu gibi mutlaka incelemeye direkt grafi ile başlanmalıdır. Burada yumuşak doku içinde gelişen kalsifik veya ossifiye dansite değişiklikleri değerlendirilebilir.

Kemik Sintigrafisi: Tümörün oluşturduğu anatomik değişiklikleri değerlendirememekle birlikte tümör aktivitesi hakkında bilgi verebilen bir yöntemdir. İskelet sistemi tümörlerinde başlıca kullanım amaçları; erken tanı, multipl lezyonların araştırılması, metastazların araştırılması, skip metlerin belirlenmesi, kemik içi yayılımın belirlenmesi, operasyon sonrası nükslerin saptanması ve kemoterapiye yanıtın tayin edilmesi olarak sıralanabilir²⁵. En çok kullanılan görüntüleme tekniği Tc-99m ile işaretli difosfanatlarla uygulanan kemik sintigrafileridir. Bu incelemede en yaygın kullanılan ajan Tc-99m metilen difosfanattır(MDP). Difosfanatların iskelet sistemi tutulumu ise büyük oranda osteoblastik aktiviteye ve bir ölçüde damarlanma oranına bağlıdır. Yeni kemik yapımı ve kanlanma artışına karşı erken safhalarda dahi çok sensitif (duyarlı) bir yöntemdir ancak saptanan lezyonların nedeninin aydınlatılmasında aynı derecede başarılı değildir.

Klasik uygulamada, lezyonların saptanmasındaki duyarlılıklarına karşın iskelet sistemi patolojilerinin değerlendirilmesinde; selim veya habis lezyon ayrımının; tümör-enfeksiyon, tümör-yeni kırık ayırıcı tanısının yapılamaması ve lezyonun yumuşak doku ilişkisinin saptanamaması gibi önemli sınırlamalara sahiptir. Ayrıca çocuklarda epifiz plakları aktif olarak izlenebilir ve bu bölgeye komşu patolojilerin değerlendirilmesini güçleştirir.

Klasik uygulama biçimlerinin dezavantajlarını bir ölçüde giderilmesi ve tekniğin spesifikliğin ve duyarlılığının artırılması için son yıllarda yeni yöntemler kullanılmaya başlanılmıştır.

Üç Fazlı Dinamik Kemik Sintigrafisi: Verilen radyonükleid ajanın IV bolus tarzında enjeksiyonu ile eşzamanlı olarak kısa süreli çok sayıda görüntü alınmasına dayanan angiografi ile başlar. Bu görüntülerden elde edilen zaman-aktivite eğrilerinde lezyonların perfüzyon ve vaskülarizasyon özellikleri kantitatif olarak değerlendirilir. Bunu takiben, 3.-5. dakikalarda alınan görüntüler 2. faz olan kan havuzu(blood pool) görüntüleridir ve kitle içi anatomik ve patolojik detayların incelenmesine ve yumuşak doku lezyonlarının belirlenmesine olanak tanır. Son faz, 2.-4. saatlerde alınan klasik görüntülerdir. İlk fazda alınan hızlı dinamik görüntülerde lezyonun sağlam olan karşı taraf ile kanlanma farklılığını saptamak olasıdır. Geç statik fazda ise osseöz tutulum değerlendirilir. Ayrıca skip metastaz değerlendirilmesi de yapılabilir.

SPECT(Single Photon Emission Computerized Thomography): Hasta etrafında dönerek görüntü alabilen hareketli gama kameralarının kullanıldığı tomografik sintigrafisi yöntemidir.

Tümör kitlesinin kemik dışı yayılımı, yumuşak doku ilişkisi daha iyi belirlenir. Tümör hacmi hesaplanabilir ve kitle içi anatomik ve patolojik detaylar (nekroz alanları gibi) hakkında bilgi edinilebilir.

Yeni Radyonükleid Ajanlar: Son yıllarda tümör dokusunu tayinini sağlayan yeni ajanlar ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır²⁶. Bu yeni ajanlar arasında Tc 99m-D-Glukoz1Fosfat, Th-201 klorür ve monoklonal antikorlar sayılabilir. Bu yeni uygulamalar sayesinde özellikle neoadjuvan tedavi protokollerinin izlenmesinde daha duyarlı sonuçlar elde edilebilir. Sintigrafik yöntemlerle tedavi takibini değerlendirmekle birlikte, MRI'dan üstün olduğu halen gösterilememiştir. Son zamanlarda sık kullanılan lökosit işaretli sintigrafi yöntemi ile enfeksiyon olasılığı ekarte edilebilir.

Osteosarkomda görüntüleme stratejisi: Osteosarkom lokal olarak tanı konulan ancak sistemik olarak tedavi edilen bir hastalıktır. Tanısı ve tedavisi radyolog, ortopedist, patolog, medikal ve radyasyon onkologları, nükleer tıp uzmanı, gerekirse göğüs cerrahının birlikte çalıştığı geniş bir ekibi gerektirmektedir. Osteosarkomda akciğer metastazı tanı evresinden itibaren dikkatle değerlendirilmelidir. Bu nedenle tanı evresinde ve değerlendirme periodları içinde akciğer grafisi yanı sıra toraks BT tetkiki mutlaka elde edilmelidir. Osteosarkomda tanı evresinde direk radyolojik inceleme sonrası seçilecek yöntem, evreleme için MRI olmalıdır. Eşzamanlı olarak toraks BT ve üç fazlı kemik sintigrafilerinden sonra biopsi yapılmalıdır. Histolojik incelemeyi takip eden kemoterapi sürecinde tümörde ani bir büyüme veya ekstremitelerde fonksiyonunda ciddi bir kısıtlama gelişmiyor ise son kemoterapi kürünün bitimi beklenmelidir. Son kürden 2-3 hafta sonra yukarıda belirtilen görüntüleme yöntemleri tekrarlanmalı ve hasta tekrar değerlendirilmelidir. Cerrahi tedavi uygulandıktan sonra ilk 2 yıl rekkürrens ve metastaz araştırmasında üçer aylık periodlar ile direkt radyolojik inceleme ve akciğer grafileri elde olunmalı, toraks BT ve ameliyat sonrası lezyonun MRI incelemesi, eğer kullanılan protez materyali titanyum gibi MRI ile uyumlu ise, altı aylık aralarla tekrarlanmalıdır. Şayet rekonstrüksiyon malzemesi olarak paslanmaz çelik kullanılmışsa sintigrafi veya konvansiyonel tomografi kullanılabilir. Daha sonraki yıllarda takip hastanın klinik seyrine göre yönlendirilmelidir.

5.Sitogenetik⁸:

Neoplastik hastalıkların kromozom anomalileri ile olan ilişkisi 1960'lı yıllardan itibaren bilinmektedir. Bu tarihten itibaren yapılan çalışmalar ile, diğer alanlarda olduğu gibi, kemik ve

yumuşak doku tümörlerinin de büyük bir kısmının sitogenetik karakterleri ortaya konmuştur. Sarkomların moleküler biyolojisi hakkında bilgimiz arttıkça etyoloji, yeni sınıflamalar, tedavi ve prognostik faktörler hakkında yeni bilgiler elde edebiliriz. Diğer sarkomlarda olduğu gibi, osteosarkomlar da kromozomlarında kopmalar, karmaşık duplikasyonlar ve translokasyonlar gibi karyotipik anomaliler ile karakterizedir. Habis değişim ile sonuçlanan bu mutasyonlar; 1. Spesifik protoonkogenlerin (Normal mitotik hücre bölünmesi için gerekli genler) onkogenlere dönüşmesine sebep olur. 2. Tümör supressör genlerin (hücre bölünmesini ve klonal proliferasyonu baskılayan genler) inaktive olması ile meydana geldiği ortaya konmuştur.

RB1 (retinoblastom geni) bir tümör supressör gen olarak kromozom 13'de kopma sonucu oluşur. Osteosarkomlu hastaların % 60-70'de bu genin mutasyona uğradığı düşünülmektedir.

P53 tümör supressör geni ,osteosarkomlu hastaların yaklaşık %30-50'de mutasyona uğradığı tahmin edilmekte ve kötü prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir. MDM2 ve p53 genlerinin mutasyonunun özellikle progresif osteosarkom tipinde görüldüğü bildirilmektedir⁹².

MTS1 (Multipl tümör supressör 1) ve TGF-B (Transforming growth faktör Beta) osteosarkomda rol alan ve mutasyona uğrayan bilinen supressör genlerdir.

Tümör hücreleri tarafından (Multiple Drug Resistance) MDR-1 geni ile kodlanan P-glikoprotein, KT'ye karşı direnç gelişmesini sağlar ve kötü prognoz göstergesidir.

Burada çok azından bahsettiğimiz bilgilerin yardımı ile, tedavi planlamasında metod olarak ileriki yıllarda mutasyon ürünü olan proteinlerin bloke edilerek durdurulması ile tedavide büyük adımlar atılabilir.

Sitogenetik çalışmalar sonunda gen tedavisi (Mutasyona uğrayan genlerin virüsler ile replasmanı) günümüzün popüler ve tartışmaya açık konularından biri haline gelmiştir. Belki de tümörleri daha antijenik hale getirebilir yada KT ajanlarını daha seçici , tümör hücrelerini daha hassas hale getirebiliriz. Yada tam tersi bir strateji uygulayarak normal hücrelerin KT ajanlarına daha az duyarlı hale getirerek zarar görmelerini engelleyebiliriz.

6.Flow(Akım)-sitometri²⁶:

Bu yöntem tümör hücrelerinin DNA içeriğini analiz ederek tümörün habaseti hakkında fikir verir. DNA içeriği hücre bölünmesinin çeşitli aşamaları sırasında değişkenlik gösterir. Normal diploid somatik hücrelerin DNA içeriği sabittir ve 2C olarak kısaltılır. Bazı habis tümör

hücreleri ise değişik konsantrasyonlarda DNA içerir(1.8C, 2.2C, 3.6C vb).Öploid olmayan bu hücre topluluğuna anöploid denir ve bu hücre klonunun birden fazla olması habasetin kuvvetli göstergesidir.

D.İNSİDANS VE EPİDEMİOLOJİ:

Osteosarkom Multipl Myelomdan sonra görülen en sık primer habis kemik tümörüdür ve tüm habis kemik tümörlerinin 20%'i oluşturur⁴⁸. Kondrosarkomun iki katı, Ewing sarkomun üç katı, Malign Fibroz Histiositomanın 10 katı sıklıkla görülür⁴¹. Ülkemizde insidansı bilinmemekle birlikte ABD'de 1.7/1000000 yada 600-900 yeni hasta/yıl olarak bildirilmektedir.Epidemiolojisinde, yayınların çoğunluğu etiolojik sebep bulunamadığını, çevre faktörü ve genetik çalışmalarının bu konuda aydınlatıcı olabileceği doğrultusundadır⁴¹.

E.YAŞ VE CİNSİYET:

Osteosarkom tüm yaşlarda görülebilir, fakat hastalığın %75'den fazlası 12-25 yaşları arasında, büyüme hızının en yükseğe çıktığı kimselerde meydana gelir ve erkeklerde 1.6-1.7 oranında daha fazla görülür⁸⁵. Hastalığı ikinci çıkış yaptığı yıllar ise 60 yaşından sonradır ve yaklaşık olarak osteosarkomun %10'u kapsar⁴¹.

F. BİOPSİ VE PATOLOJİK TANİ^{29,64}:

Diğer görüntüleme yöntemleri ve labaratuvar çalışmaları tamamlandıktan sonra hastalığın tanısında ve takibinde kesin kararı vermek için biopsi yapılmalıdır. Biopsi, mümkün olduğunca tedaviyi üstlenecek cerrah yada ekibi tarafından yapılmalıdır. Hastaya tanı açısından herhangi bir tetkik yada biopsi yapılmamışsa hasta multidisipliner tedavi yaklaşımı olan merkeze sevkedilmelidir. Biopsi sahasını seçerken çok dikkatli bir planlama yapılmalı ve sağlam doku korunarak ekstremitte koruyucu cerrahiyi tehdit edecek bir girişimden kaçınılmalıdır. Biopsi traktı rezektabil olmalı ve açık biopsi planlanıyorsa insizyon mutlaka longitudinal olmalıdır. Açık biopsi veya iğne biopsisi seçeneği cerrahın tercihin ve patolojistin bilgi ve tecrübesine bağlıdır. İğne biopsisi ayaktan hastalara yapılabilir, hastalar tarafından iyi tolere edilir ve kontaminasyon riski düşüktür. Biopsi şekli ne olursa olsun alınan materyal yeterli olmalı ve tümörün yapısı ve doğası hakkında kesin bilgi vermelidir. Alınacak en iyi doku örneği psödokapsül tümör aralığındaki alan ve tümör periferindeki dokudur. Özellikle kemik tümörlerinde tümörün yumuşak doku komponentinden örnek alınması tercih edilmektedir. Biopsinin mutlaka kemikten alınması gerekiyorsa intramedüller örnek alınmalı reaktif kemikten (Kodman üçgeni) alınmamalıdır. Biopsi esnasında cilt, ciltaltı ve fasya ve kas gibi katlar keskin disseksiyonla direkt olarak geçilmeli ve flepler oluşturulmamalıdır. Açık biopsi yapıldığında,

hemostaz ve yarayı kapatırken titiz davranılması normal dokuların kontaminasyonunu önler. Biopsi deliği kemik çimentosu veya bonewax ile kapatılır ve dren insizyona yakın yerden çıkarılır. İntraoperatif frozen biopsi bazı durumlarda yararlı olmakla birlikte ; frozen biopsi sonucuna göre yapılacak geri dönüşü olmayan girişimler önerilmemektedir.

Gross Patoloji^{6,12}:

Tümör dokusu kompakt (yoğun, sıkı) yapıda, beyaz yada pembemsi renktedir. Neoplastik osteoid dokunun da olması tümörün daha sert yapıda olmasını sağlar. Skleroze alanlar çok daha serttir. Ossifikasyon arttıkça damarlanma azalır ve bu sert yerler daha beyaz görünür. Çıplak gözle neoplastik kemiğin trabeküler oryantasyonu görülebilir. Osteogenetik neoplastik doku sağlam dokuya doğru yayılırken tamamına zarar vermez ve endosteal yada periosteal reaktif kemik dokusu ile karıştırılabilir.

Hemen her zaman neoplastik doku korteksi geçer. Önceleri periost ile çevrili iken sonradan periostu da invaze ederek yumuşak dokulara infiltrate olur. Dış kısmına doğru gittikçe tümör yumuşar.

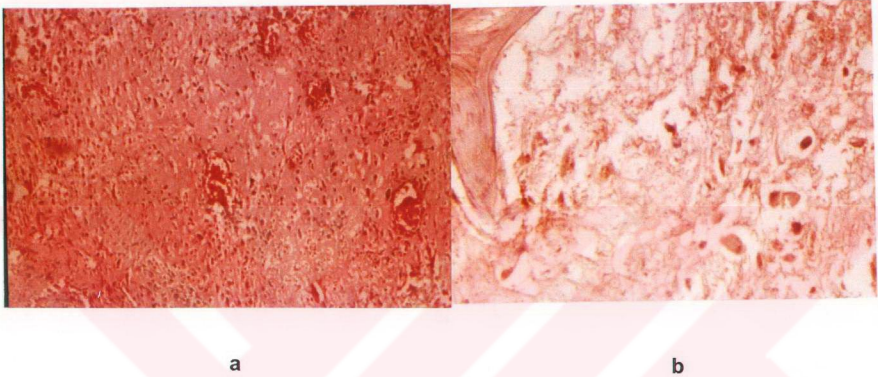
Osteosarkomda kanlı, sarı renkte nekroz alanları ve kistik kaviteler görülebilir. Beyaz saydam yada mukoid görünüm kırıkdağ komponentinin de olduğuna dalalet eder.

Büyüme kırıkdağı ve artiküler kartilaj birer bariyer olarak geçilmeleri ve invaze olmaları zor dokulardır. Meduller kanal uzanımı olarak skip metastazlar da görülebilir.

Histopatoloji⁶:

Osteosarkom osteoid madde ve kemik üreten sarkomatöz hücrelerden oluşmaktadır. Bakılması gereken ilk yapı sarkomatöz yapı ve ardından neoplastik osteogenezdır. Tümör periferinde kalan kısımlar genelde daha az ossifiye olurken santral bölgelerde kalan kısımlarda ossifikasyon daha çoktur. Osteogenetik bölgeler hücreden zengin yüksek gradlı habis tümörün özellikleri ile göze çarpmaktadırlar. Büyük ve bazen dev hücreler, büyüklük farkı, pleomorfizm, atipi, hiperkromatizm, hücre çekirdeğinde değişiklikler ve sık atipik mitoz alanları görülür (**Resim 4**).

Sarkomatöz doku içinde osteoid madde depolanması ve kemik materyali gözlenir. Bu materyal anarşik , düzensiz bir yapı olarak şekillenmiştir. Örneğin neoplastik osteoid yapı ile komşu, düzenli osteoblastik trabeküler yapı görmek hemen hemen imkansızdır. Bozulmuş olan trabeküler yapı, kalsifiye olsa dahi, hiçbir zaman onu normal kemiğe benzeten maturasyona ulaşmaz .



Resim 4: a) Osteosarkomun Mikroskopik Histolojisi b) Kemoterapi sonrası %90 Nekroz

Tümörün, osteogenezin fazla olan alanlarında, hücreler çok fazla miktardaki neoplastik kemik dokusu içinde hapsolunurlar ve dağınık, nadir bir görünüm alırlar. Hücrelerin hacimleri küçülür, çekirdekleri küçülerek koyu kromatinli piknotik hal alırlar ve mitotik figürler kaybolur. Nekroz zamanı geldiğinde hücrelerin ezilip büzülmesi kısmen de olsa osteoblastların osteositlere fizyolojik transformasyonunu hatırlatır. Biopsi için çok uygun bir alan olmamasına rağmen iki önemli endikasyon osteosarkom teşhisine götürebilir: Birincisi, yeni oluşan kemik dokunun yapısal bozukluğu; ikincisi neoplastik kemiğin sağlam kemik medulla boşluklarına doğru ilerlemesi ve yayılmasıdır.

Osteogenezin fazla olduğu alanlarda neoplastik damarlanma daha fazladır ve damar yapıları sinuzoidal yada kavernöz kaviteler şeklindedir. Kendilerine ait devamlı duvar yapılarına sahip değildirler; hatta bazı alanlarda direkt olarak sarkomatöz hücrelerden oluşan duvarları vardır.

Bazen osteosarkom dokusu kısmen yada çoğunlukla fibrosarkomatöz ya da kondrosarkomatöz özellikler taşıyabilir ve bu alanlar yüksek histolojik malignite ile karakterizedir.

G.EVRELENDİRME^{21,24,91}:

Tümörleri evrelendirmenin amacı, prognoz tayini, cerrahi ve adjuvan tedavi stratejisini belirlemektir. 1980 yılında Florida Üniversitesin'de Enneking tarafından mezenkimal dokudan gelişen kemik ve yumuşak doku tümörlerinin evrelendirilmesi için ortak bir sistem geliştirildi. Bu sistem daha sonra MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) ve AJC (American Joint Comity For Cancer Staging) tarafından da kabul edildi. Mezenkimal doku dışından orijin alan diğer kas-iskelet lezyonları (Ewing sarkoma, lösemi, lenfoma ve metastatik karsinoma...) değişik biyolojik özellikleri nedeni ile bu sınıflamaya dahil edilmediler.

Enneking sisteminde prognostik açıdan önemli faktörler olarak; tümörün gradı, anatomik lokalizasyonu ve boyutları, metastaz olup olmaması temel faktörlerdir.

Bir tümörün gradı onun agresifliği ve metastaz yapmaya yatkınlığı ile açıklanır. Histolojik gradı yani agresiviteyi şu faktörler belirler: (1) 10 büyük büyütme alanına düşen mitoz sayısı, (2) hücresel pleomorfizm miktarı, (3) hücresel diferansiyasyon (farklılık) miktarı, (4) nekroz miktarı, (5) hücre/matriks oranı, (6) vaskülarite. Biyolojik agresiviteyi belirlemede radyolojik ve klinik bulgular da önem taşır.

Bir tümörün anatomik lokalizasyonu ve bu alanda kapladığı alanın relatif büyüklüğü prognoz ile direk bağlantılıdır. Lokal nüks ve metastaz oranı büyük tümörlerde daha yüksektir. Ayrıca bu faktörler cerrahi yöntem ve adjuvan tercihi ile de ilgilidirler. Tümörler intrakompartmantal veya ekstrakompartmantal yerleşimlidirler; ya ekstrakompartmantal olarak oluşurlar veya doğal bariyerleri yıkarak yayılırlar ve bu da agresifliğin bir göstergesidir. Lokalizasyon lokal tümör kontrolünü sağlayacak tekniğin seçimi için çok önemlidir ancak tümörün boyutları bu anlamda büyük önem taşımaz

Bölgesel veya uzak metastazların varlığı önemli bir prognostik faktördür ve her evrelendirme sistemi bu faktörü içermelidir. Enneking'e göre hem lokal hem de sistemik metastaz aynı oranda kötü prognozu işaret eder. Histolojik bulgular ancak bir biyopsi sonucunda ortaya konabilirler. Preoperatif dönemde tümörün biyolojik karakteri çeşitli görüntüleme yöntemleri ile ortaya konabilir.

Bu sistemin kullandığı üç faktör grad (G), lokalizasyon (T) ve metastaz varlığıdır(M).

Grad (G): Grad biyolojik agresivitenin bir göstergesidir. Histolojik, klinik ve radyolojik bulguların bir sentezidir. Üç gruba ayrılır: GO, G1,G2.

GO(selim): Selim sitolojik bulgular, diferansiye hücreler, düşük hücre/matriks oranı özellikleridir. Belirgin kapsülleri vardır, satellit, skip ve uzak metastaz görülmez, genelde

adolesan ve erişkin yaşta ortaya çıkan, yavaş seyirli tümörlerdir.

G1 (düşük grad habis): Az sayıda mitoz, orta dereceli diferansiasyon ve belirgin matrikse sahiptirler. Hızlı seyirli, reaktif zonda satellitler içeren, skipleri olmayan, nadiren uzak metastaz görülen tümörlerdir.

G2(yüksek grad habis): Sık mitoz, az diferansiasye hücreler, immatür matriks, anaplazi, pleomorfizm ve hiperkromatizm mikroskopik bulgularıdır. Hızlı seyirli, satellit, skip ve uzak metastazı sık görülen tümörlerdir.

G0 selim lezyonların davranış biçimi, latent, aktif veya agresif olabilir. Bu lezyonların histolojik özellikleri genelde davranış biçimleri ile çok yakın ilişki içinde değildir, bu yüzden klinik ve radyolojik özelliklerle beraber değerlendirme yapılmalıdır.

Bilinen bazı kemik ve yumuşak doku tümörlerinin gradlarını özetlemek gerekir ise:

Selim (Go): Osteoid osteoma, osteoblastom, egzostoz, enkondrom, kondroblastom, dev hücreli tümör, lipom, hemanjiyom, nörofibrom vb.

Düşük gradlı habis (G1): Parosteal osteosarkom, endosteal osteosarkom, sekonder kondrosarkom, dev hücreli sarkom, diferansiasye fibrosarkom, kordoma, miksoid liposarkom, adamantinoma, leyomyosarkom, hemanjiyoendotelyoma, hemanjiyoperisitoma vb.

Yüksek gradlı habis (G2): Klasik osteosarkom, radyasyon sarkomu, primer kondrosarkom, malign fibröz histiyositom, indiferansiasye fibrosarkom, sinoviyal sarkom, pleomorfik liposarkom, rabdomiyosarkom, Ewing Sarkomu

Lokalizasyon (T): Bir lezyonun anatomik yerleşimi prognoz ve seçilecek cerrahi tedavi yöntemi ile direk bağlantılıdır. Ayırım klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak yapılır. Kullanılan üç alt grup T0, T1, T2 dir.

T0 (intrakapsüler): Lezyon kapsülünün sınırları içindedir. Kapsül deforme olsa dahi invaze olmamıştır.

T1(ekstrakapsüler, intrakompartmantal): Lezyon kapsülü geçip reaktif zonun içine girmiştir, bu lezyonun kendisi veya satellitleri tarafından yapılır. Yine de doğal bariyerlerin oluşturduğu kompartmanın dışına çıkmamıştır. Kompartman doğal bariyerlerle çevrili bir anatomik bölgedir. (Ör. Os femur, m.rectus femoris vb.) Lezyonun hem kendisi hem de psödokapsülü kompartmanın içindedir. Tümör bu kompartmanın içinde kalırken reaktif zon dışarı taşar ise lezyon ekstrakompartmantal olarak kabul edilmelidir. Kompartman kavramında

üzerinde durulması gereken üç nokta vardır. (1) Longitudinal sınırlar olmasa da cilt ve ciltaltı dokusu kompartman olarak değerlendirilir. (2) Parosseöz kompartman kemik ve etrafındaki adaleler arasında belirgin bir potansiyel kompartmandır. Kemiğin yüzeyinde oluşan ve ne altındaki korteksi ne de üzerindeki adaleleri invaze eden tümörler intrakompartmantal olarak değerlendirilirler. (3) Birden çok adale içeren kompartmanların içinde (örneğin önkolun volar kompartmanı) birçok adaleyi tutan tümörler intrakompartmantal olarak değerlendirilirler.

T2 (ekstrakapsüler, ekstrakompartmantal): Kompartman sınırlarını aşıp gevşek fasiyal planları olan ve longitudinal sınırları olmayan alanlara taşan tümörler ekstrakompartmantal sayılırlar. Bu taşma lezyonun doğrudan invazyonu ile, travma sonucu (ör.: patolojik kırık) veya cerrahi travma ile (dikkatsiz biyopsi veya rezeksiyon) gerçekleşir. Kendi veya reaktif zonu damar-sinir paketleri ile ilişkili olan tümörler de ekstrakompartmantal olarak kabul edilirler.

Metastaz (M): Karsinomları evreleyen sistemlerin çoğunda metastazlar bölgesel lenf nodu metastazı (N) ve uzak metastaz (M) olarak gösterilirler. Sarkomlarda ise her iki tip metastazın da prognoza etkisi aynı olduğu için sadece M ile tanım yapılır ve varlığı veya yokluğu MO / M1 olarak gösterilir.

Adı geçen üç faktörün (G,T,M) kombinasyonu ile selim ve habis lezyonların evreleri belirlenir. Selim lezyonlar Arap rakamları ile 1,2,3 olarak gösterilir ve latent, aktif, agresif lezyonlar olarak tanımlanırlar. (Tablo 1).

Evre	Tanımlama	Grad	Lokalizasyon	Metastaz
1	Latent	G0	T0	M0
2	Aktif	G0	T0	M0
3	Agressiv	G0	T1-2	M0-1

Tablo 1 : Selim Tümörlerin Evrelendirmesi

Habis lezyonlar ise Roma rakamları ile I,II,III olarak gösterilir ve düşük gradlı malign, yüksek gradlı malign ve metastatik tümörleri işaret ederler .Bunların her biri kendi içinde intrakompartmantal (A) ve ekstrakompartmantal (B) olarak iki alt grupta incelenirler. Evrelendirme ancak klinik, radyolojik, histopatolojik ve sitolojik tüm tetkikler tamamlandıktan sonra yapılır (Tablo 2).

Evre	Tanımlama	Grade	Lokalizasyon	Metastaz
IA	Low-grade, Intrakompartmantal	G1	T1	M0
IB	Low-grade, Ekstrakompartmantal	G1	T2	M0
IIA	High-grade, Intrakompartmantal	G2	T1	M0
IIB	High-grade, Ekstrakompartmantal	G2	T2	M0
III	Low-Grade,High- Grade Metastatik	G1-2	T1-2	M1

Tablo2 : Habis Tümörlerin Evrelendirilmesi

Osteosarkomların %80-90'ı hemen her zaman aynı evrede, Evre IIB'de, teşhis edilir. Diğer bazı tümörlerin ise daha eşit bir dağılımı vardır. (ör.: dev hücreli tümörler 1:%10, 2:%65, 3:%25). Lezyonlar bir evreden diğerine geçebilirler. Bazı evre 2 ve 3 lezyonlar erişkin yaşlarda daha selim formlara dönüşebilirler. Yine evre 3 lezyonlar malign formlara, evre I ve II lezyonlar da II ve III'e geçiş gösterebilirler. Selim ve habis lezyonların bir üst evreye transformasyonuna neden olan bazı faktörler belirlenmiştir. Örneğin radyasyon dev hücreli tümör, kondroblastom gibi bazı selim lezyonlarda habis transformasyona sebep olabilir. Yine tekrarlayan yetersiz cerrahi rezeksiyonlar düşük gradlı fibrosarkom ve parosteal osteosarkomların indifferansiye formlara dönüşmelerine sebep olabilir

Sınır kavramı(evre-cerrahi tedavi ilişkisi)²¹: İnsizyonel biyopsi, eksizyonel biyopsi, rezeksiyon, amputasyon gibi klasik terimler ile onkolojik ortopedik tedavinin biyolojik, anatomik ve fiziksel tanımını yapmak mümkün değildir. Günümüzde yapılan cerrahi işlemi sınırlar ve geride kalan bariyer dokuları dikkate alarak isimlendirmektediriz.

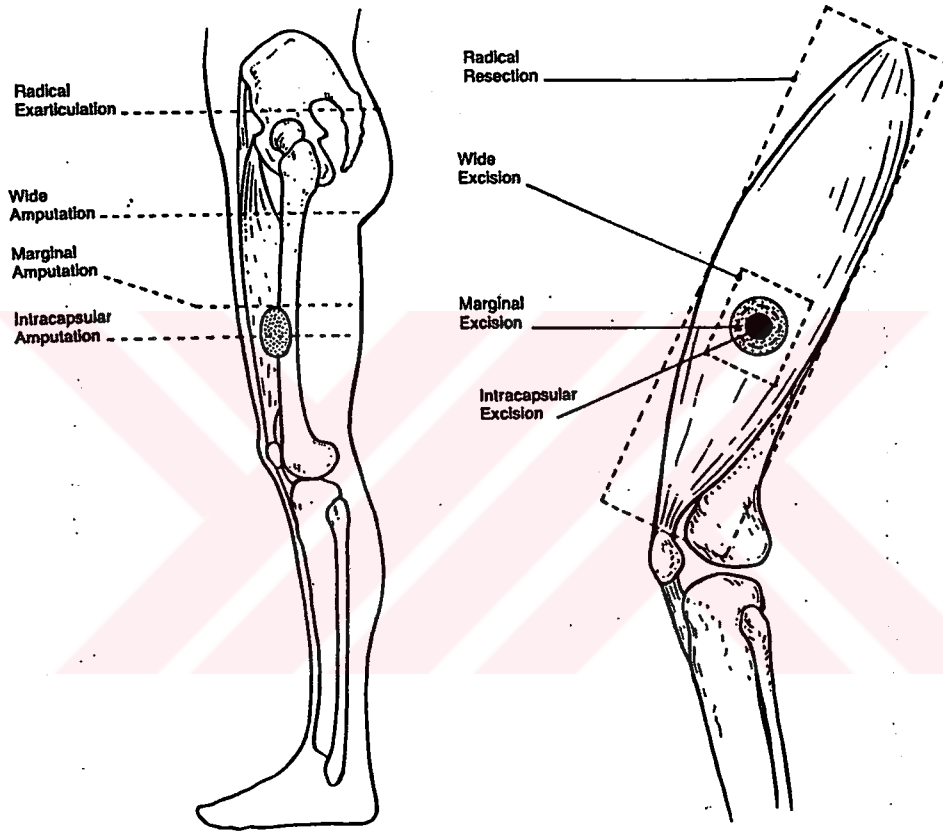
Diseksiyon planı olarak, yaranın sınırındaki dokunun mikroskopik görünüşü gibi faktörlerin belirlediği 4 onkolojik cerrahi sınır tesbit edilmiştir: intrakapsüler, marjinal, geniş ve radikal. Bu sınırlar tümör yayılımını önleyen tabii bariyerlerine göre belirlenmişlerdir. Bunlar, psödokapsül, reaktif zon, kompartman içi dokular ve kompartman sınırlarıdır (Tablo 3). Geniş

ve radikal cerrahi sınırlar tümöral doku içermeyenler ancak marjinal rezeksiyondan geride kalan rezidüel reaktif doku (marjin) tümöral yayılım veya satelitler içerebilir. Yine geniş rezeksiyondan geride kalan normal kompartman içi dokular skip lezyonlar içerebilirler. Yüksek gradlı sarkomlar için ancak radikal bir cerrahi sınır ile normal doku ve cerrahi sınır arasında tümörsüz bir alan elde edilebilir ve reaktif zonun tümör içermediği iddia edilebilir.

	Intrakapsüler	Marjinal	Geniş	Radikal
Disseksiyon Planı	lezyon içi	Reaktif zon içi, ekstrakapsüler	Reaktif zon dışı, Normal doku içi, intrakompartmantal	Normal doku Ekstrakompartmantal
Mikroskopi	Sınırdaki tm	Reaktif doku+/- Mikrosatellit	Normal doku+/- Skip met	Normal doku
Limb salvage	Intrakapsüller küretaj	Marjinal total eksizyon	Geniş total eksizyon	Radikal total eksizyon
Amputatif	Intrakapsüller amputasyon	Marjinal amputasyon	Geniş kemikten amputasyon	Radikal dezartikülasyon

Tablo 3 : Cerrahi Rezeksiyon Sınırları

Bir tümörün cerrahi sınırları kemik yumuşak doku piyesinin ortadan kesilmesi ile yüzeylere bakılarak tahmin edilebilir. Tetrasiklin ile işaretleme reaktif kemiğin normal kemikten floresan mikroskopla kolayca ayırtedilmesini sağlayabilir. Cerrahi sınırlardaki dokunun reaktif veya normal olmasının kesin tanısı ancak mikroskopik incelemeden sonra tesbit edilebilir. Geniş ve radikal cerrahi sınırlar mikroskopik olarak normal görünürler. Bu durumda sınırın özelliği kompartman içi veya dışı olmasına göre belirlenir; örneğin yüksek gradlı bir sarkomda kompartman içi geniş rezeksiyon radikal sayılamaz. Kompartman bariyerleri makroskopik ve radyolojik tetkikler ile belirlenir.



Şekil 1 : Cerrahi Rezeksiyon Sınırları

Hem ekstremité kurtarıcı girişimler hem de ablatif girişimler için dört sınır geçerlidir; böylece sekiz olası onkolojik girişimden bahsedilebilir. Bahsedilen dört lokal ekstremité kurtarıcı girişim şunlardır: (1) intrakapsüler eksizyon: psödokapsülün içinde yapılan sitoredüktif, parçalayıcı veya kürete edici bir işlemdir. (2) Marjinal total eksizyon: eksizyonel biyopsi veya reaktif zonun içinden geçen bir eksizyondur. (3) Geniş total eksizyon: reaktif

zonun dışında normal doku ve kompartmanın içinden yapılan eksizyondur, kompartmana ait bir miktar doku geride kalır. (4) Radikal rezeksiyon: Kompartmanı tümü ile çıkartan girişimdir(Şekil 1). Eksizyon ve rezeksiyon terimleri geniş ve radikal sınırlar ile eşleştirilmiş ve biyolojik davranış biçimi ve evresi ile ilişkisi özetlenmiştir(Tablo 4).

Evre	Kontrol için Gereken Sınır
Selim 1	Intrakapsüler
2	Marjinal yada Intrakapsüler+Adjuvan
3	Geniş yada Marjinal+Adjuvan
Habis IA	Geniş Eksizyon
IB	Geniş; Amputasyon ?Eklem?Nörovasküler tutulum
IIA	Radikal- Geniş rezeksiyon+Adjuvan
IIB	Radikal-Geniş rezeksiyon veya Amputasyon+Adjuvan
IIIA	Torakotomi-Radikal rezeksiyon veya Palyatif
IIIB	Torakotomi-Radikal amputasyon veya Palyatif

Tablo 4 : Evrelere Göre Cerrahi Rezeksiyon sınırları

Cerrahi girişim sırasında yanlışlıkla tümörün içine girilir ise veya tümörün kapsülü patlarsa tüm çevre dokular lokal nüks riski altına girerler. Eğer bu dokular uzaklaştırılmaz ise sınır intrakapsülerdir; bu dokular da uzaklaştırılır ise o zaman sınır geniş veya radikal kontamine olarak adlandırılır.

Sınırlar ile ilgili bazı yanlış inanışları da gidermek gerekir. Örneğin tümörün çevresinde çıkarılan sağlıklı dokunun kalınlığının sınırların güvenilirliği ile doğrudan bağlantısı yoktur; sınırdaki dokunun kalitesi de önemlidir. Örneğin 1- 2 mm. Kalınlığında bir aponevroz veya eklem kapsülü medüller kanaldaki 4-5 mm.lik yağ dokusundan dahi iyi bir bariyerdir. Yine ciltaltına yerleşen bir tümörün longitudinal planda bariyeri fasyadır ancak horizontal bariyeri yoktur. Bu yüzden derinde fasyayı da çıkararak horizontal planda en az 5 cm. çapında bir sağlam doku olur ise sınırlar radikal kabul edilir. Orijin veya yayılma nedeni ile ekstrakompartmantal olan bir lezyon longitudinal planda ancak komşu adalelerin yapışma yeri seviyesinden rezeke edilirler ise geniş sınırlardan bahsedilebilir. Örneğin subsartorial, femoral

kanaldaki bir tümör üstte ve altta sartorius adalesinin yapışma yerleri hizasından çıkarılmaz ise transvers planda temiz sınırlardan geçilse bile radikal değil geniş sınırlar elde edilmiş olur. Tümör içinden geçen damar sinir paketi sakrifiye(feda), edilmez ve diseke edilip kurtarılırsa longitudinal planlar ne olursa olsun intrakapsüler eksizyondan bahsedilmelidir. Eğer bir lezyon iki kompartmana da girmiş ise radikal sınırlar elde etmek için her iki kompartman da rezeke edilmelidir. Örneğin distal femur metafizindeki bir tümör posteriora doğru kemik dışına taşmış ise radikal sınırlar için tüm femur ile beraber hamstringler ve siyatik sinir de rezeke edilmelidir. Görüldüğü gibi bazı durumlarda pratik olarak radikal bir sınır ancak ablatif girişimler ile elde edilebilir. Burada söylenen özellikle popliteal fossa, femoral üçgen, aksilla, antekubital fossa ve önkol fleksör kanalını tutan tümörler için geçerlidir; radikal sınırlar elde etmek için fonksiyonsuz bir ekstremité kurtarılacağına süratle rehabilite edilebilecek bir hastaya amputasyon veya dezartikülasyon yapmak daha akılcı olabilir.

Günümüzde ekstremité kurtarıcı cerrahi girişimlerin sayısı süratle artmaktadır. Bunun sebebi daha öncede bahsedildiği gibi görüntüleme teknikleri, adjuvan tedaviler ve rekonstrüksiyon yöntemlerinde elde edilen gelişmelerdir. Habis bir tümör olarak Osteosarkom için evreleme ve tedavi endikasyonları ilişkisinin alt başlıklarını daha ayrıntılı açıklamak gerekir.

Tedavi endikasyonu için karar verirken öncelikle lokal nüks riski değerlendirilmeli ve habis tümörlerde lokal nüksün metastaz olasılığını arttırdığı bilinmelidir. Ayrıca hastanın yaşı, cerrahi sonrası fonksiyon beklentisi, hayat beklentisi ve yaşama düzeni gibi faktörler de hesaba katılmalıdır. Son olarak tedavi yöntemine karar verirken lokal ve sistemik adjuvanların kullanılabilirliği de tartışılmalıdır.

Habis Evre IA: Bu evredeki tümörlerin psödokapsüllerinde satelit lezyonlar olduğu için marjinal eksizyonda nüks kaçınılmazdır. Geniş eksizyon ile temiz sınırlar elde edilerek ekstremité kurtarılabilir.

Habis Evre IB: Geniş sınırlar gereklidir. Tümörün ekstrakompartmantal yerleşiminden dolayı bu sınırları elde etmek için bazen geniş amputasyon gerekir.

Habis Evre IIA: Bu nadir bir durumdur çünkü yüksek grade'li tümörlerin hemen hepsi tanı anında ekstrakompartmantal alana çıkmıştır. Bu tümörlerin bir özelliği de kapsül dışı skip metastazlarının olmasıdır. Bu yüzden lokal nüks riski en düşük olan sınır radikal (veya

kompartmantal)dir. Skapulektomi veya adduktor kompartman rezeksiyonu gibi ağır fonksiyonel defisit bırakmayan girişimlerde bu uygulamaya başvurulabilir. Eğer geniş sınırlar kullanılacak ise muhakkak adjuvan veya neoadjuvan olarak kemoterapi ve/veya radyoterapi tedavi protokolüne eklenmelidir.

Habis Evre IIB: Tümörün ekstrakompartmantal yerleşiminden dolayı geniş veya radikal sınırlar ablasyon ile elde edilebilirler. Neoadjuvan tedavinin kullanımı ile bu tümörlerin rezektabl sınırlara küçültülmesi sağlanmış ve ekstremitte kurtarıcı cerrahi girişimler bu lezyonlar için de mümkün hale gelmiştir. Preoperatif kemoterapi, özellikle osteosarkom için kullanıldığında, tümörün evresini ve dolayısı ile cerrahi endikasyonu ve nüks riskini, değiştirebilmektedir. Eğer tümör kemoterapiye olumlu cevap verir ise büyümesi durur, psödokapsül matüre olmak için zaman kazanır ve iyi diferansiye kemik veya fibröz dokuya dönüşür. Peritümöral ödem ve hipervaskülarite gerilir ve kaybolur. Böylece tümör daha belirgin sınırlı ve mobil hale gelir, cerrahi kolaylık sağlanır. Preoperatif kemoterapi uygulanan Evre II lezyonlarda lokal nüks riski kemoterapiye cevaba (tümörde nekroz yüzdesi ile belirlenir) ve cerrahi sınırlara bağlıdır.

Habis Evre III: Geçmişte sadece palyatif tedavi uygulanırken son yıllarda agresif kemoterapi ve torakotomiler (metastatektomi) ile elde edilen yüz güldürücü uzun süreli sağ kalım oranları sayesinde artık metastatik hastalarda da küratif tedavi planlanmaktadır.

H.SINIFLANDIRMA^{80,85} :

Osteosarkom genellikle primer yada sekonder olmasına ve orijin aldığı yere göre yüzeysel (Jukstakortikal) yada intramedüller olmasına göre sınıflanır. Primer osteosarkom daha önce herhangi bir lezyon yada tedaviye yanıt olmaksızın gelişen tümördür. Sekonder osteosarkom ise bilinen iskelet lezyonu(Paget hastalığı, fibröz displazi vb.) yada radyasyon görmüş kemikten oluşan tümördür. Tümörün postradyasyon sarkomu olduğunu söyleyebilmek için etkilenen kemiğin enaz 3 yıl yada daha fazla 30 Gy radyasyon almış olması gerekmektedir. Çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen osteosarkomların %95 'den fazlası primer tipte olmakla birlikte ; 60 yaşın üzerindeki hastaların %25' i sekonder tiptedir.

Osteosarkomun Sınıflandırılması

Intramedüller Orijinli

Primer Yüksek gradeli (Klasik Osteosarkom)

Osteoblastik

Kondroblastik

Fibroblastik

Mikst

Telanjektatik

Küçük Hücreli

Düşük gradeli-Intramedüller

Multifokal

Jukstakortikal (Yüzeysel)

Parosteal

Periosteal

Yüksek grade yüzeysel

Sekonder

Paget Hastalığına sekonder

Postradyasyon Osteosarkom

Diğer iskelet tümörlerine sekonder

Osteosarkomun sınıflamasında adı geçen alt gruplarda tedavi planlaması ve prognozlar farklı olduğu için biz herbirini ayrı ayrı ele alacağız;

Yüksek Gradlı İntramedüller Osteosarkom:(YGİM-OS)

Tüm osteosarkomların %75'ini oluşturur. Çocuklarda ve genç erişkinlerde uzun tübüler kemiklerin metafizlerini tutar(%90). Distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerus en çok tutulan bölgelerdir. %10'u ise femur yada tibia diafizinden kaynaklanır. Uzun kemiklerde tümörün kemik dışına çıkarak çevre yumuşak dokulara uzantısı çok sıktır ve bu nedenle tanı anında bu tümörlerin %90'ı ekstrakompartmantal yani MSTS(Musculoskeletal Tumor Society) Evre IIB olarak kabul edilirler. Yapılan çalışmalarda bu hastaların %75'inde teşhis anında mikrometastazlar olduğu bildirilmiştir⁸⁵.

Klinik ve radyolojik çeşitliliği çok olmakla birlikte tümör metafizde başta, intramedüller kanalda ve epifize doğru yayılır. Tümörün kemikte davranış biçimi litik (destrüktif), sklerotik yada her iki tarzda olabilir. Epifiz plağı tümöre karşı efektif bir bariyer değildir²³. Subkondral kemiğe ve eklem kıkırdağına yayılımı intraartiküler patolojik kırık olmaz ise nadirdir. Tümör zamanla korteksi invaze ederek periostu kaldırır ve periostu da geçtikten sonra yumuşak dokulara uzanır. Codman üçgeni ve batan güneş manzarası sık görünmekle birlikte sadece osteosarkoma has bir görüntü değildir. Tümör kemikten dışarı çıktıktan sonra önce yumuşak dokuları iter ve sonra da işgal eder. Nörovasküler yapılar ise genellikle tümör tarafından itilirler, tümöre çok yakın komşulukta olurlar. Ya da tümör çevresindeki enflamatuvar alan içinde kalırlar.

Tümörün ekleme yayılımı perikapsüller yapılardan yada metafizyel ve epifizyel korteksi delerek mümkün olabilir. Eklem kıkırdağı ile kortikal kemiğin birleşme yeri penetrasyon için en uygun yerdir. Burada korteks incelmıştır ve tümör sadece sinovyum ile kaplıdır. Sinovyum tümör yayılımına karşı etkili bir bariyerdir. Femur distalinde tümörün suprapatellar poşa kadar uzanmasına rağmen sinovyal zar ile kaplı olmasından dolayı eklem içine invazyonun olmadığından tümör ekstraartiküler kabul edilebilir. Yüksek gradlı intramedüller osteosarkom birkaç değişik alt gruba ayrılmıştır. Tümör içinde prodominant hücre tipine göre osteoblastik,

kondroblastik ve fibroblastik ve mikst tipler olarak adlandırılırlar. Osteoplastik tip yaklaşık bu grubun %50'sini kapsar bu tipinde karakteristik histolojik habis iğsi (spindel) hücreler osteoid üretmektedirler ve tümörlü kemik osteoidle tamamen kaplı ince yapıdan; kalın, minaralize trabekül benzeri kemik yapısına çeşitli değişik yapılarda görülebilir. Kondroblastik ve fibroblastik tipler bu grubun %25'ini oluştururlar. Kondroblastik osteosarkomlarda karakteristik olarak predominant iğsi kondroid hücreler ve lobüller halinde kartilaj matriks görülür. Fibroblastik tipte ise fibroblastik iğsi hücreler ve odaklar halinde osteoid madde yapımı ile tanı konur. Tümör bu yapılardan bir ya da birden fazlasına sahip olabilir (mikst).

Başlangıçta yüksek gradlı intramedüller osteosarkomların bu alt gruplarında farklılıklar olduğu düşünülse de son yıllarda yapılan çalışmalar tedavi ve prognoz açısından histolojik alt grupların birbirlerinden üstün olmadığı gösterilmiştir⁴. Önemli olan osteosarkomun histolojik olarak çok çeşitli olabileceğini gözönünde bulundurmak ve yanlış teşhisten kaçınmaktır.

Telenjektatik Osteosarkom:

Telenjektatik osteosarkom YGLM-OS'un bir çeşididir. Daha önce klasik osteosarkomdan daha kötü prognaza sahip olduğu düşünülüyorsa da yapılan son çalışmalarda prognozunun daha farklı olmadığı gösterilmiştir⁸⁵. Telenjektatik osteosarkomun tanı kriterleri olarak; radyolojisinde lezyon litik olmalı(Tüm litik lezyonlar telenjektatik osteosarkom değildir), makroskopisinde ve histolojisinde anevrizmal karakterde, üzerinde habis stromal hücrelerin dizili olduğu septalarla ayrılmış içi damar ve kan komponentleri olmalıdır.

Telenjektatik osteosarkomun kliniğinde , yaş ve lokalizasyonu ile klasik osteosarkoma benzer. Direkt grafisinde tümör genelde büyüktür ve sınırları belirlemek güçtür. Çoğunlukla teşhis anında korteks ve medüller kanal destrüksiyonu ile yumuşak doku invazyonu mevcuttur. Ayırıcı tanıda anevrizmal kemik kisti ve dev hücreli tümör gözönünde bulundurulmalıdır. Fazla miktarda kemik harabiyetine bağlı olarak bu tümörlerde %25'e varan patolojik kırık görülebilir.

Küçük Hücreli Osteosarkom:

YGLM-OS'un nadir görülen başka bir çeşididir. Ewing Sarkoma'ya benzer olarak küçük yuvarlak hücreler ile karakterizedir fakat hücreler daha pleomorfiktir ve matriks mineralizasyonu mevcuttur. Bazen bu tümörü Ewing Sarkomadan ayırdedebilmek için immünohistokimyasal çalışma ve elektron mikroskobu gerekebilir.

Düşük Gradlı İntramedüller Osteosarkom:

Çok nadirdir ve bu nedenle selim tümör teşhisi konması nedeni ile nüks görülebilir. Düşük gradlı habis bir tümör olarak selim lezyonlara göre atipik hücre ve mitoz aktivitesi daha fazladır. Rekürrensi tümörü daha agresif yapar ve metastaz riskini artırır. Hastaların %70'i 18-40 yaşları arasındadır. Direkt grafide sınırları zor seçilir ve yavaş büyürler. Subkondral kemiğe uzanımları sıktır ve korteksi iterek genişletebilirler. Ayırıcı tanıda fibröz displazi, dev hücreli tümör, kemiğin agresif fibramatozisi ve düşük gradlı fibrosarkom gözönünde bulundurulmalıdır.

Yüzeyel yada Jukstakortikal Osteosarkom:

Kemiğin dış yüzeyinden köken alır. 3 Tipi vardır: Parosteal, periosteal ve yüksek gradlı yüzeyel osteosarkomdur.

Parosteal Osteosarkom: Tüm osteosarkomların %5'ini oluşturur ve en sık görülen yüzeyel tiptir. Hastaların çoğu 20- 40 yaş arasındadır. Distal femur posterior metafizi en sık tutulan yerdir. Diğer bölgeler ise humerus, tibia ve proksimal femurdur. Tümör genelde ağrısızdır ve yavaş büyür; hastalar bu nedenle şişlik veya eklem fonksiyonlarında azalma nedeni ile başvururlar.

Tümör karakteristik olarak büyük ve yaygın kortikal tabanı olan ossifiye kitle şeklinde karşımıza çıkar. Tümörün üzerinde kıkırdak şapka olabilir ve osteokondrom ile karıştırılabilir. Tümör büyüdükçe kemiğin yüzeyi boyunca yayılarak etrafını sarabilir. Bazen tümör ,korteksten ayrılabilir ve arada periost ve fibrotik dokunun neden olduğu BT'de daha iyi gözlenen radyolusen alan görülebilir.

Tümör sık görülmesine de medullar kanala uzanabilir ve soru işareti oluşturabilir. Campanacci, histolojik olarak düşük gradlı tümörlerin 1/3'ünde medüller tutulum olduğunu bildirmiştir⁶. Metastazlar daha yüksek gradlı olanlarda, uzun zamanlı tümörlerde ve medüller invazyonu olanlarda meydana gelir. Medüller kanal invazyonu olmadan meydana gelen metastaz olgusu bilinmemektedir.

Düşük gradlı parosteal osteosarkomun tedavisi geniş eksizyondur. Preoperatif radyolojik çalışmanın tamamlanması ve evreleme şarttır. Adjuvan KT önerilmemektedir. Rekürrens oranı %5' dir ve metastaz riski %5-10 civarındadır.

Parosteal osteosarkom yüksek gradlı lezyona dönüşebilir. Bu dönüşüm primer yada sekonder olabilir. Primer vakalarda normal düşük gradlı parosteal osteosarkomun tümör kitlesi içinde yüksek gradlı tümör odakları bulunabilir. Sekonder olanlar ise rekürrens sonucu oluşur. Tedavileri YGİM-OS gibidir.

Periostal Osteosarkom: Diafiz yüzeyinden, genellikle femur ve tibiadan köken alan bir tümördür. Tümör yüzey orijinli olması, kemik shaftına dik kemiksel spiküller oluşturmaları ve kondroblastik matriksi ile karakterizedir. Kortikal tutulum sıktır ve grafide batan güneş manzarası tipiktir. Medüller kanal tutulumu nadirdir fakat yüksek grada dönüşümü ve rekürrensi yüksektir. Tedavisi geniş lokal rezeksiyondur.

Yüksek Gradlı Yüzeyel Osteosarkom: Birçok yönü ile parosteal osteosarkoma benzer fakat habis işi hücrelerin osteoid ürettiği yumuşak doku komponenti mevcuttur ve tedavisi YGİM-OS gibidir.

Sekonder Osteosarkom:

Sekonder osteosarkomların büyük çoğunluğu yaşlı insanlarda görülür. Paget Hastalığı ve radyasyon en sık sebeplerdir ve ayrıca çocuk ve adolesanlarda çok nadirdirler. Prognozları klasik osteosarkomlara göre çok daha kötüdür. Diğer bilinen nedenler ise osteokondrom, enkondrom, nonossifiye fibrom, fibroz displazi, retinoblastom ve kemik infarktıdır.

Multifokal (Multisentrik) Osteosarkom:

Osteosarkom, iskelet sisteminde birden fazla bölgede bulunabilir ve bunların çoğu metastatiktir. Metastazdan başka, nadiren, primer olarak multipl lezyon olarak karşımıza çıkabilir. Eş zamanlı olarak teşhis edilen tümörler senkronize multifokal osteosarkom; farklı zamanlarda (aylar, yıllar) ortaya çıkan tümörler metakronize lezyonlar olarak adlandırılırlar. Prognozları kötüdür.

I.TEDAVİ :

Hastaların Değerlendirilmesi, Tedavisi ve Takibi: Hastalar başlangıç itibariyle hikaye, muayene, direkt grafileri ve laboratuvar bulguları ile değerlendirilirler ve ön teşhis bu yöntemler ile konulmuş olur. Bu evreden sonra hastanın daha önce belirttiğimiz gibi mutlaka ortopedist, medikal onkolog, radyolog, radyasyon onkoloğu ve patologdan oluşan multidisipliner bir çalışma grubu tarafından takip edilmesi gerekir.

Radyolojik evrelendirme tedavi planlamada önemli bir basamaktır. Tümörün anatomik

uzanımı ve diğer bölgelere metastaz yapıp yapmadığı bilinmelidir. Bu basamakta tüm vücut kemik sintigrafisi, toraks BT'si iskelet yada akciğer metastazlarını araştırmak için kullanılır. Lezyonun lokal olarak evrelendirilmesi ise MRI, BT yada ikisi ile birlikte yapılır. Yapılan görüntülemelerden sonra teşhisi kesinleştirmek için biyopsi planlanır ve prensiplerine uygun olarak tedavi üstlenecek hekim tarafından biyopsi yapılır.

Tanı kesinleştikten sonra preoperatif kemoterapi ve radyoterapi protokolu planlanarak Neoadjuvan tedaviye başlanır. Cerrahi öncesi çekilecek yeni MRI ve tüm vücut sintigrafisi ile tümörün Neoadjuvan kemoterapiye verdiği yanıt hakkında bilgi edinililebilir ve ekstremitte kurtarıcı cerrahi yada ablasyon için karar verilir. Neoadjuvan tedavinin tedavi sonrası tekrarlanan Toraks BT'si ile metastazı olmayan hastalarda son durum; metastazı olan hastalarda ise metastazların kemoterapiye yanıtı hakkında fikir sahibi olunur. Primer tedavi olarak geçerliliği sürmekte olan cerrahi sonrası tümörün piyesteki nekroz oranı gözönünde bulundurularak gerekirse KT tedavi protokolu değiştirilebilir; adjuvan kemoterapiye devam edilir ve tedavi tamamlanır.

1.CERRAHİ TEDAVİ^{26,63}:

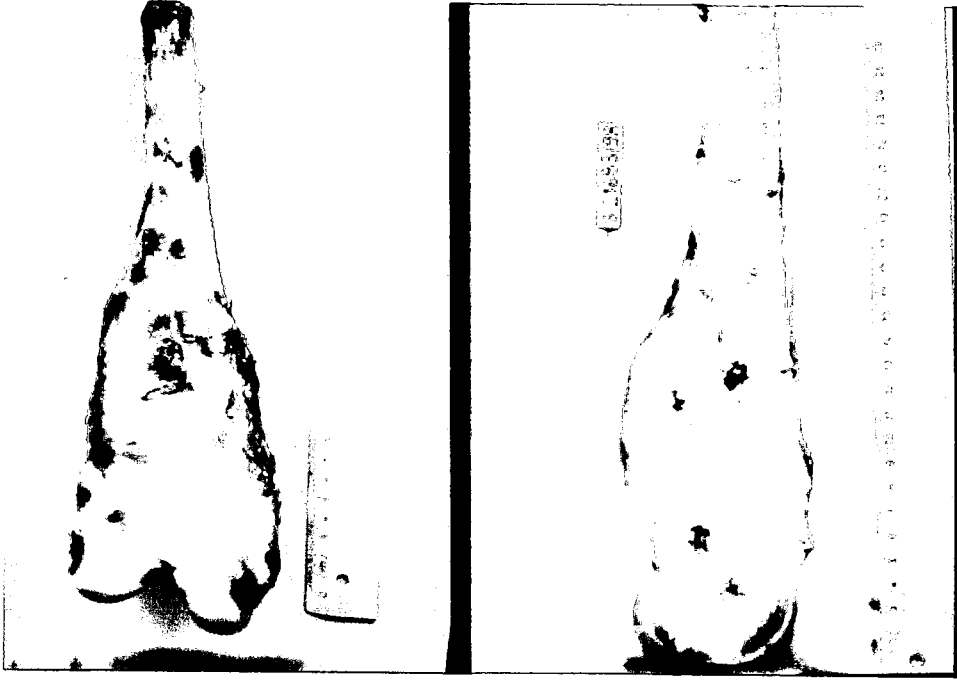
Kanser cerrahisi habis dokunun tamamen uzaklaştırılmasını gerektirir. Enneking Cerrahi evrelemesi seçilecek cerrahi yöntemi ve ek tedavileri belirlemede yardımcı olur.

Ekstremitte kurtarıcı cerrahi, sağ kalan ekstremitenin fonksiyonel olarak amputé güdük ve proteze daha üstün olabilmesi amacıyla yapılmalıdır.

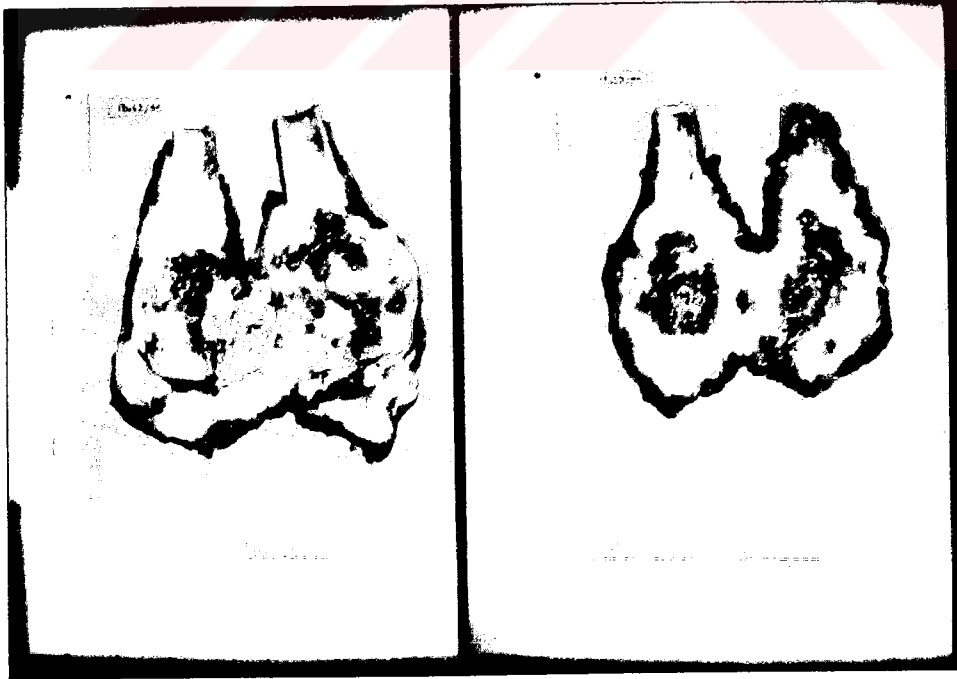
Kas-iskelet sistemini ilgilendiren her kanser ameliyatı üç ayrı aşamadan oluşmalıdır. İlk aşama operasyonun onkolojik kısmıdır ve tümörün temiz sınırlar ile çıkarılmasından oluşmaktadır. Sınırın genişliği tümörün evresine ve adjuvan tedavi kullanılıp kullanılmayacağına bağlıdır. İkinci aşama ise oluşan kemik defektinin rekonstrüksiyonudur. Üçüncü aşama, gerekirse yumuşak doku rekonstriksiyonudur.

1.Rezeksiyon:

İskelet rezeksiyonları: (1) uzun kemikte hemisilindirik, (2) uzun kemiğin tam bir segmenti diafizler (interkaler) veya intrartiküler (**Resim 5**), (3) bir eklemi oluşturan iki kemik segmenti (ekstraartiküler)^{33,38} (**resim 6**), (4) yassı veya kısa kemiklerin tümü veya bir kısmı, şeklinde sınıflandırılabilir.



Resim 5 : İntraartiküler Rezeksiyon



Resim 6 : Ekstraartiküler Rezeksiyon

Bu tür rezeksiyonlarda amaç genelde geniş sınırlar elde etmektir; bazen radikal sınırlar (ör.: skapulektomi), nadiren de marjinal sınırlar elde edilebilir. Rezeksiyonlar ekstraperiosteal yaklaşımlar ile yapılmalı, tümör korteksi geçmiş ise çevrede mümkün olduğu kadar fazla yumuşak doku bırakılmalıdır.

İskelet rezeksiyonları, uzaklaştırılacak segment solit ve kompakt ise, çevre sağlam dokuya yapışıklıklar yok ise, daha kolay yapılır. Eğer segment tümör tarafından yumuşak ve frajil hale gelmiş ise, damarlanma artmış ise, çevre yumuşak dokulara yapışık ise (önceki cerrahi veya radyoterapiye bağlı olabilir) cerrahi daha zor hale gelir. Eğer rezeke edilecek segmentte bir patolojik kırık oluşur ise en iyi çare birkaç hafta bekleyip kırıkta kısmi bir konsolidasyona ve tümörün reaktif doku ile demarkasyonuna izin vermektir.

İskelet rezeksiyonlarında riskli alanlar:

Biyopsi: İnsizyonel biyopsi veya trokar biyopsisinde kontamine olan yol, hematoma da dahil, tümöre ile beraber blok halinde çıkarılmalıdır.

Diyafizer medüller kanalda tümör yayılımı: Medüller kanal içindeki uzantı veya skip tarzındaki tümöral yayılım ameliyat öncesi tüm kemiği gösteren MRI ile tesbit edilmelidir. Ameliyat sırasında rutin olarak geride kalan medulladan ek bir biyopsi gönderilip gerekir ise rezeksiyon alanı uzatılmalıdır.

Tümörün majör damarlara yapışıklığı: Bu durum özellikle kemik dışına büyüyen, agresif tabiatlı tümörlerde gözlenir. Ameliyat öncesi bu ilişki anjiyografi, BT, MRG gibi yöntemler ile tesbit edilmelidir. Eğer psödokapsül ve damar arasında belirgin bir plan var ise rahat bir diseksiyon yapılır ve geniş sınırlar elde edilir. Ancak damarın adventisyası psödokapsülün bir parçası haline gelmişse (reaktif skar) damarın diseksiyonu zorlaşır; marjinal bir cerrahi sınır elde edilir. Bu gibi durumlarda kür elde etmek için geniş bir sınır damarların rezeksiyona dahil edilmesi ve by-pass ile rekonstriksiyonu ile sağlanır ⁴⁹.

Venöz dallarda neoplastik trombüs şeklinde tümör yayılımı: Bir iskelet rezeksiyonunda küçük periosteal ve parosteal venler ve psödokapsüle giden venler blok halinde uzaklaştırılırlar. Kemikten ana venöz trunkuslara giden dallar ise bağlanmalıdır. Bazen bu dallar ve ana trunkus tümöral trombüsler ile tıkanmış olabilirler. Mümkünse ameliyat öncesi görüntüleme yöntemleri ile bu durum ortaya konabilmelidir.

Eklem dokularında tümör yayılımı: Eğer bir tümör epifizi tutmuş ise kapsüler yapışma noktalarını, bağları ve sinoviyal membranları invaze edebilir. Bu invazyon BT ve MRI ile ortaya konabilir ve ekstraartiküler rezeksiyon endikasyonudur.

Eklem veya ekstrakompartmantal alanların hematoma ile kontaminasyonu: Bu hematomaın kaynağı genelde biyopsi veya patolojik kırıktır. İntraartiküler hematoma ekstremitelerin rezeksiyonları gerektirir; intramusküler hematoma ise kompartman rezeksiyonu ile güvenli sınırlarda uzaklaştırılabilir. Eğer kontaminasyon kompartman dışı veya majör nörovasküler yapı çevresinde ise ve adjuvan tedaviden fayda beklenmiyor ise çözüm amputasyon veya dezartikülasyondur.

2.İskelet rekonstrüksiyonu:

1.DEFEKTİ KABUL EDEN REKONSTRÜKSİYONLAR-SAKRİFİKASYONLAR

Amputasyon⁶⁶: Amputasyon seviyesi tümörün lokalizasyonu ve uzanımı gözönünde bulundurularak yapılmalıdır. Hastanın kliniği ve görüntüleme teknikleriyle lezyonun sınırları belirlenir. Habis tümörü olan hastada amputasyon için dört endikasyon vardır: 1- habis tümörün tamamen çıkartılması ve uzaklaştırılması ancak amputasyon ile oluyorsa, 2- ekstremitenin kurtarıcı cerrahi ile fonksiyonel olarak amputasyon ve proteze göre daha kötü sonuç alınacaksa, 3- sağ kalım için prognozu kötü olan ve kurtarılmış ekstremitenin rehabilitasyonu için kapasitesi yetmeyecek olan hastalarda, 4- palyatif olarak, hastaların hayat kalitelerini arttırmak için (ekstremitenin kurtarıcı cerrahinin morbiditesinin daha yüksek olacağı durumlarda)⁵⁶.

Alt ekstremitenin amputasyonlarında primer objektif kriter kalan güdüğün proteze rahatça uyması ve yürürken kolaylık sağlamasıdır. Son zamanlarda modern protez ürünlerinin gelişmesi ile bu amaca biraz daha yaklaşılmıştır. İyi bir amputasyon cerrahisi yapışık olmayan kas kitlesi ve tam kat ciltten oluşan yumuşak doku örtüsü ile sağlanmalıdır. Yapışık kas ve cilt greftleri protez soketi içinde kötü sonuçlara neden olur. Cilt grefti gerekiyorsa, stumpfun yük taşımayan ya da soket içinde yük transferi yapmayan bölgelerine uygulanmalıdır. Amputasyon, kalacak stumpfun maksimum uzunluğunu koruyacak şekilde yapılmalıdır. Cerrahiden önce cerrah, cilt iyileşmesini geciktirecek ya da engelleyecek sorunları gözönünde bulundurmalıdır. Bunlar: lokal radyasyon, negatif nitrojen balansı ve en önemlisi ekstremitenin dolaşımıdır.

Amputasyon sonrası hastaların fonksiyonel sonuçları ve takibinde birçok metod kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi kalan stumpfun kas kitlesinin dayanıklılık ölçümleri ;ikincisi yürüme analizleri ve üçüncüsü ise hastanın oksijen tüketiminin ölçülerek enerji tüketiminin hesaplanmasıdır.

Harris yaptığı çalışmada enerji tüketiminin en çok dizüstü amputasyon vakalarında olduğunu ve daha sonra sırası ile diz artrodezi, rotasyonplasti ve en az da endoprotezli hastalarda olduğunu göstermiştir.Yürüme hızlarını karşılaştırıldığında ise en iyisinin endoprotezli hastalarda; en kötüsünün ise dizüstü amputasyon vakalarında olduğunu belirtmiştir^{28,53,62}.

Üst ekstremitelerde alt ekstremiteye göre habis tümörlerde amputasyon metodu çok daha az kullanılmaktadır. Üst ekstremitte amputasyonları her zaman tek taraflıdır.

Amputasyonun en önemli erken komplikasyonu kemiğin yetersiz olarak yumuşak doku ile örtülmesidir ve sonuçta daha yüksek seviyeden revizyon cerrahisi gerektirebilir. Bu durum fonksiyonel olarak sonucu olumsuz etkiler.

Uzun dönemde ise amputasyonun komplikasyonları: 1.Stumpf-protez uyumsuzluğu (yumuşak doku atrofisi ve yetersiz güdük nedeni ile) 2.Güdük ağrısı 3.Fantom hissi 4.Gelişimi tamamlanmamış çocuklarda transdiafizel amputasyon sonrası kemiğin büyümesi.

Yapılan bir çalışmada ekstremitte kurtarıcı cerrahi sonrası hastaların %33'de ikinci yada daha fazla cerrahi gerekirken; ampute olan hastalarda bu oran % 13 olarak belirtilmiştir. Ekstremitte kurtarıcı cerrahi sonrası hastaların % 24'ünde daha sonradan çeşitli sebeplerle amputasyon yapılmaktadır⁶⁹.

Rotasyonplasti^{58,69}:Rotasyonplasti, femur ve tibiada, tümöral segmentler çevre yumuşak dokuları ile birlikte çıkarıldıktan sonra damar sinir paketi sağlam bırakılarak kalan distal eklemin 180 derece döndürülerek geride kalan femur yada daha proksimal kemiğe internal tesbit ile fiksasyonudur. İlk olarak 1927'de Borggreve tarafından yapılmıştır. Tümör alanında ilk defa 1974'de Salzer tarafından , femur distalinde habis bir tümör için kullanılmıştır. 1983'den sonra ise Winkelman ve arkadaşları tarafından kalça ve aşağı pelvis bölgesindeki habis tümörler için de kullanılmaya başlanılmıştır⁶⁹.

Rotasyonplasti anabaşlık olarak tip A (distal femur ve proksimal tibia) ve tip B (proksimal femur ve aşağı pelvis) olmak üzere ikiye ayrılır. En önemli endikasyonu, amputasyona bir alternatif olarak geniş rezeksiyon ve ekstremitte kurtarıcı cerrahi yapılamıyacak olan hastalardır. Diğer bir endikasyon; ekstremitte kurtarıcı cerrahi yapılan hastalarda endoprotez ve

allogreft uygulamalarının başarısızlıkla sonuçlanmasıdır. Diğer önemli bir endikasyon da 10 yaş altı çocuklarda görülen habis tümörlerdir. Bu hastalarda uygulanan ekstremit kurtarıcı cerrahi sonrası revizyonlar gözönüne alınırsa tek ameliyat olarak rotasyonplasti düşünülebilir.

Operasyonun en önemli tarafı siyatik sinirin sağlam olarak uyluk boyunca disseksiyonudur. Femoral yada popliteal damar paketi tümör tarafından tutulmuşsa tutulan segmentin rezeksiyonundan sonra damar greftleri ile rekonstriksiyon uygulanabilir.

Rotasyonplasti ile hastaya dizaltı amputasyonlarındaki kadar fonksiyonel avantaj sağlanabilir. Ayakbileği eklemi diz eklemi gibi kullanılır ve ayak dizaltı güdüğü fonksiyonunu görür. Kasiskelet gelişmesi devam eden çocuklarda kalan ekstremit büyümeye devam eder.

II.REZEKSİYON+ GREFONAJLAR(interkal ve hemisilindirik rezeksiyonlar)

a)Otogreft (fibula, iliak kanat vb.): (konvansiyonel, vaskülarize, otoklavize, iradiye)

Uzun kemiklerin hemisilindirik veya segmenter defektleri klasik yöntem olarak konvansiyonel kortikal veya kortikospongioz greftler ile rekonstrükte edilmişlerdir. Büyük segmentlerde konvansiyonel greftlerden alınacak sonuç uzun iyileşme süresi, greftin kırılması, fiksasyon kaybı, geç kaynama veya kaynamama gibi sebeplerden dolayı tatminkar değildir. Değişen boyutlardaki defektin onarıma zorunluluğu ve mekanik destek kaybının restore edilmesi şarttır. İdeal kemik grefti ekstremitenin mekanik ihtiyacına göre yapısal uyum gösterebilecek, canlılığını koruyup rezorbsiyona direnebilecek ve fiziksel özelliklerini kaybetmeyecek bir otojen kemik grefti olarak tanımlanabilir. Bunun için mikrodolaşımın korunması ve tüm hücrelerde canlılığı ve fonksiyonu sağlamak ile gerçekleşebilir ve bu durum kemik greftinin kendi kan kaynağının korunması ile mümkündür(Damarlı greftler). "Creeping substitutiona gerek duymama, büyük kemik defektlerini köprüleyebilme ,çabuk iyileşme,kaynama ve hipertrofi, mekanik yüke daha iyi yanıt ve tolerans , daha az rezorbsiyon ve stres kırığı , enfeksiyon ve greft yatağında az kanlanmaya karşı dayanıklılık bu tür greftlerin önemli özelliklerindendir ve uygulaması ekstremitelerin biyolojik rekonstriksiyonunda yeni bir dönem başlatmıştır. Damarlı fibula grefti ortopedik onkolojide ensık kullanılan kaynaktır.

Büyük silindirik defektlerin rekonstriksiyonunda kullanılan diğer bir yöntem rezeke edilerek çıkartılan kemiğin kısmi tümöral dokusunun temizlenmesi ve kalan rezidüel hücrelerin yok edilmesi için otoklavize (veya iradiye) edilerek tekrar defekte uygulanmasıdır. Allogreftlerin hastalık bulaştırma olasılığı , kemik bankacılığının yüksek teknoloji gerektirmesi ve pahalı oluşu, bağış mekanizmasını aksatan kültürel faktörler bu yöntemi daha çok kullanılır

hale getirmiştir. Osteosentez kilitli intramedüller çiviler veya plak+vida ile sağlanır ve osteosentez alanı kesinlikle spongioz kemikle greftlenir.

b)Allogreft veya Allogreft+vaskülarize otogreft kombinasyonları: Donör alan morbiditesini önleme, büyük defektler, rezeksiyon alanına anatomik uyum, muskülötendinoz yapışma yerlerinin korunması gibi avantajlar allogreftlerin otogreftlere tercih edilmesini sağlayabilir. Uygulama osteosentezle birlikte primer spongioz greft nakli şeklindedir. Uzun vadede ortaya çıkan kaynama gecikmesi, greft kırılması, implant kırılması, infeksiyon gibi sorunlar sık görülür ve damarlı fibula grefti naklinin eklenmesi ile bu sorunlar ortadan kaldırılabılır.

c)Endoprotez

d)Eksternal fiksator ile segment kaydırma: Femur veya tibia da defekt bölgesinin proksimal veya distalinde osteotomi yapılarak bir kemik segmenti oluşturulur ve bu segment tekniğine uygun ve aşamalı bir şekilde defekt sahasına taşınır. Kemoterapi gören hastalarda kaynama potansiyelinin azalmış olması, fiksator kalma süresinin çok uzamış olması , immün supresyonu olan hastalarda tel dibi infeksiyonu, çevre eklemlerde gelişen kontraktürler bu yöntemin ortopedik onkolojide kullanımını kısıtlamaktadır. Buna rağmen dikkatli ve seçici davranıldığında yüz güldürücü sonuçlar verdiği bildirilmektedir⁴⁷.

III – ARTRODEZLER (ekstraartiküler rezeksiyonlar)

Tümör rezeksiyonu sonucu oluşan osteoartiküler defektin rekonstrüksiyonu için kullanılan bir seçenek rezeksiyon artrodezidir⁸⁴. Solid füzyon elde edildikten sonra hasta stabil ekstremitesine güvenerek kendi mesleğini ve sportif aktivitesini uygulayabilir.

a)Otogreft (fibula, ilak kanat vb.): konvansiyonel, vaskülarize

b)Allogreft veya Allogreft+vaskülarize otogreft kombinasyonları

c)Endoprotez

d)Eksternal fiksator ile segment kaydırma

IV – HAREKETLİ REKONSTRÜKSİYONLAR (intraartiküler/ekstraartiküler rezek.)

a)Otogreft : otoklavize, iradiye

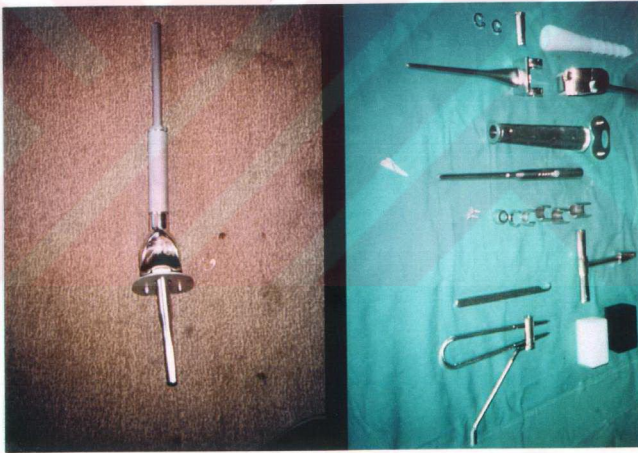
b)Osteoartiküler allogreft

c)Osteoartiküler allogreft + vaskülarize otogreft kombinasyonları

d)Endoprotez veya Endoprotez+osteoartiküler allogreft kompozitleri

Modüler defekt replasman protezleri (**Resim 7**) iskelet defektlerinin rekonstrüksiyonu ve

eklem hareketlerinin restorasyonu konusunda büyük ilgi toplamışlardır^{31,32,34}. Klasik endoprotez cerrahisinde olduğu gibi modüler replasman protezlerinin uzun vadedeki başarısı implant fiksasyonuna bağlıdır. Artroplasti özellikle hareketin korunması ve erken fonksiyonel restorasyon gibi çok önemli iki avantaja sahiptir. Yaşlı hastalarda, yüksek gradlı tümörü olan ve hayat beklentisi kısa olan hastalarda, femoral lezyonlarda, intraartiküler rezeksiyonlardan sonra ve diğer yöntemleri psikolojik olarak kabullenemeyecek olan hastalarda tartışmasız seçkin ve ilk akla gelmesi gereken rekonstriksiyon yöntemidir. Bu yöntem ile elde edilen erken sonuçlar yüz güldürücüdür ancak uzun vadede protezin sağkalımını etkileyecek olan mekanik komplikasyonlar kullanımında soru işaretine neden olan başlıca unsurlardır³⁷. İmplant dizaynında gelinecek nokta ve biyolojik fiksasyon ilkelerinin daha iyi anlaşılıp daha yaygın kullanılabilir hale gelmesi bu komplikasyon oranlarını azaltacaktır.



Resim 7 : Stanmore Modüler Rezeksiyon Protezi

Klasik osteosarkomun büyük bir kısmının çocuklarda ve adolesanlarda olduğu ve bunların da %50-60'nın diz bölgesinde olduğu düşünülürse, diz bölgesinin ve gelişiminin ekstremité kurtarıcı cerrahide ayrı bir yere sahip olduğu anlaşılır²⁰. Bu bölgede rekonstriksiyon

yöntemine karar verilirken büyüme kıkırdaklarının feda edilmesi sonucu oluşabilecek kısalık ve deformiteler gözönünde bulundurulmalıdır. Günümüzde kullanılan bir rekonstrüksiyon yöntemi, replase edilen segmentin periyodik olarak uzatıldığı uzayabilen modüler protezlerdir. Bu tür protezler bir spacer olarak da kullanılabilirler ve büyümenin sonunda bir protez komplikasyonu olsun yada olmasın başka bir yöntem (modüler protez, osteoartiküler allogreft, kompozit protez ve benzeri) geçilebilir⁸⁷.

Ekstremitelerde oluşan defektlerin rekonstrüksiyonu ve ekstremiteye fonksiyon kazandırma konusunda en ideal yöntemin hangisi olduğuna karar vermek rekonstrüksiyon aşamasında karmaşık değerlendirmeleri gerektirir. Cerrah, tümörün yaygınlığı, evresi ve anatomik lokalizasyonu, hastanın mesleği, entellektüel durumu ve hayat beklentisini gözönünde bulundurarak, yöntemlerden elde edilecek kar zarar ilişkisini kendi bilgi ve deneyimleri ile aklında tartışarak ve bunu hastaya anlattıktan sonra onayını alarak, kendine göre en uygun yöntemi seçmelidir. Seçilecek rekonstrüksiyon yöntemi hastanın ihtiyaçlarına ve tümöre göre bireyselleştirilmelidir. Cerrah bu geniş seçenek yelpazesinden seçim yapabilecek, sorunları halledebilecek ve sonrasında komplikasyonları da üstlenip tedavi edebilecek, multidisipliner bir ekibe ek olarak, onkoljik bilgi, eğitim ve deneyime sahip olmalıdır.

3.Yumuşak doku rekonstrüksiyonu:

I-YUMUŞAK DOKU REKONSTRÜKSİYONU:

Tüm onkolojik cerrahi girişimlerde son yıllarda elde edilen gelişmeler (mikrocerrahi uygulamalar, adele flepleri vb.) ekstremitte kurtarıcı cerrahi uygulamalarına yeni ufuklar getirmişlerdir.

Yumuşak doku rekonstrüksiyonunun;

1. Eklem fonksiyonu ve hareketlilik kazanmak,
2. Eklemlere dinamik stabilizasyon sağlamak,
3. Kemik, protez, damar-sinir paketi gibi yapılara yumuşak doku örtüsü sağlamak,
4. Hematom ve seroma toplanmasını önleyerek olası infeksiyonlardan korunmak için ölü boşlukları kapatmak, gibi işlevleri vardır. İyi kanlanan ve sağlam bir yumuşak doku örtüsü ameliyat sonrası yara problemleri ve infeksiyon riskini azaltarak hem ekstremitte kurtarıcı girişimin başarısını artırır, hem de kemo/radyoterapinin gecikmesini önleyerek onkolojik sonuca katkıda bulunur. Ayrıca radyoterapi gören hastalarda sıklıkla radyonekroza bağlı kemik ve yumuşak doku problemleri oluşacağı için bu kısımların iyi kanlanan dokular ile örtünmesini sağlamak cerrahi sonuç açısından önem taşır⁶¹.

II- ENDOPROSTETİK REKONSTRÜKSİYON SONRASI OLUŞAN YUMUŞAK DOKU DEFEKTLERİ VE TEDAVİSİ:

Rezeksiyonu takiben protez yerine yerleştirildikten ve rekonstrükte edildikten sonra ortada kalan protez ve yumuşak doku defekti komplikasyona neden olabilir. Yapılacak olan yumuşak doku rekonstriksiyonunda rezeksiyon miktarı, açıkta kalan miktar, biopsi yeri, cerrahi yaklaşım yönü gibi faktörler diz bölgesinde medial gastrokinemius ve lateral gastrokinemiusun hangisinin veya kombinasyonunun kullanılacağını belirler. Distal uyluktaki gibi daha proksimal lezyonlar veya gastroknemiusların yetersiz kaldığı durumlarda mikrovasküler adale nakli önerilir . Rectus abdominis adalesi; hastanın supin pozisyonunda yatıyor olması, uzun adale boyu sağlaması, inferiör epigastrik arterin uzun ve kalın bir damar olması gibi avantajlar yönünden sıkça bu amaçla kullanılır. Ayrıca LG veya MG de damar pediküllü olarak bu amaçla kullanılabilir ancak bunun için rezeksiyon sırasında sural arter feda edilmemiş olmalıdır. Bu iki adale muskulokutanöz flep olarak da kullanılabilir ancak ameliyat sonrası ödem adale hayatiyetini tehlikeye atabileceği için adalenin üzerinin serbest cilt grefti ile örtülmesi tercih edilmelidir. Hem adale hem de cilt hiçbir gerginlik olmadan kapatılmalı, bu amaçla gerekir ise çeşitli fenestrasyon tekniklerinden faydalanılmalıdır . Ameliyat sonrası gerekir ise kullanmak için ekstra serbest cilt grefti kemik bankası koşullarında bir haftaya kadar saklanabilir ⁶¹. Yara çok delikli drenler konularak kapatılır.

Ameliyat bitiminde saha steril olarak örtülür, parmak ucundan uyluk proksimaline kadar elastik bandajlı atelde, elevasyonda istirahat edilir. Postoperatif 5. Günde yara açılır, greftlerin canlılığı kontrol edilir, gerekir ise nekrotik alanlar steril olarak debride edilir ve önceden saklanan cilt grefti ile örtülür. Bu girişimlerin başarısı için uyulması gereken diğer bazı önemli kurallar ameliyathanede başlanan koruyucu antibiyoterapinin son dren alınana kadar sürdürülmesi, drenlerin en az üç gün veya drenaj <30ml./24 h. olana kadar tutulması ve tercihe göre özellikle mikrocerrahi teknik kullanılmış ise, 10 gün boyunca LMWH(Düşük molekül ağırlıklı heparin) uygulanmasıdır .

Tüm bu önlemlere rağmen % 4.4 ile %38.5 arasındaki oranlarda komplikasyon literatürde bildirilmiştir⁴⁴. Enfeksiyon, yara ayrışması, iyileşme gecikmesi, cilt grefti ve flep nekrozu, bunu takiben protezin ortaya çıkması bunların en sık görülenleridir. Bu komplikasyonlar postoperatif kemoterapinin gecikmesi, ikincil cerrahi girişimlere gerek duyulması, ameliyat sonrası fizyoterapinin gecikmesi ve eklem kontraktürlerinin oluşması gibi

istenmeyen durumlara sebep olurlar. Özet olarak kemoterapinin gecikmesi ile uzun dönem sağkalım oranının azalarak onkolojik sonucun ve fizyoterapinin gecikerek fonksiyonel sonucun yetersiz kalması ile karşı karşıya kalınır.

Onkolojik cerrahın birincil amacı hiç bir zaman kemik veya yumuşak doku rekonstrüksiyonu olmamalıdır. İlk ve en önemli amaç, feda edilecek doku ne olursa olsun, yeterli sınırlar ile tümörü çıkarmaktır. Bu doğrultuda rezeksiyon ve rekonstrüksiyon işlemleri gerekir ise iki ayrı ekip tarafından gerçekleştirilebilir.

III – MİKROCERRAHİ UYGULAMALAR³⁰:

Yaygın destrüksiyona sebep olan ve hızla yayılan tümörler ancak yeni rezeksiyonlar ile çıkarılabilirler ve sonuç olarak cerrah, kapanmayan yaralar, majör kemik veya adale kayıpları, nörovasküler yapıların feda edilmesi gibi durumlar ile karşılaşabilir. Mikrocerrahi rekonstrüksiyon tekniklerinin kullanımı ile primer yara kapanması sağlanabilir, kemik bütünlüğü oluşturulabilir, yaranın rahat iyileşebileceği iyi kanlanan bir ortam sağlanır, bazı özel durumlarda kaybolan adale fonksiyonu yerine konulur ve hatta kritik bölgelerin hissedebilmesi sağlanır. Böylece mikrocerrahinin ekstremitte kurtarıcı girişimlere katkısı 4 ana grupta toplanabilir:

1. Primer yara kapanması,
2. Osseöz rekonstrüksiyon,
3. Adale fonksiyonunun restorasyonu
4. Duyu restorasyonu .

Kompartman anatomisinin kaybolduğu periartiküler alanlarda yapılan ve subkutanöz bölgelere uzanan geniş rezeksiyon, kötü biyopsi insizyonları nedeni ile yapılmak zorunda kalınan ve gereğinden fazla dokunun feda edildiği rezeksiyonlar, yumuşak doku örtüsü sağlanamayan protez ve osteoartiküler allogreftlerin kapatılması, mikrocerrahi rekonstrüksiyona gerek duyulan durumlar arasında sayılabilir.

Kemik Rekonstrüksiyonu: Geniş tümör rezeksiyonları sonrasında oluşan defektler damarlı otogreftler ile rekonstrükte edilebilir. "Creeping substitution"a gereksinim duymadıkları için daha hızlı iyileşirler, özellikle daha önce irradiye edilmiş alanlara uygulandıklarında enfeksiyona daha fazla direnç gösterirler, stres karşısında fonksiyonel adaptasyon göstererek hipertrofiye olurlar.

Duyu: Proksimal sinir kökleri korunabilirse, bazı seçilmiş vakalarda, mikrocerrahi teknik ile nörokutanöz fleplerin transferi yapılarak protektif his restore edilebilir.

Adale Kaybı: Geniş veya radikal rezeksiyonlar bazen tüm bir adale kompartmanının kaybı ile sonlanabilir. Genelde oluşan fonksiyon kaybı uygun tendon transferleri ile restore edilebilir ancak bazı durumlarda adale kaybı o kadar büyüktür ki kalan motor güç dağıtıldığı zaman bu kaybı yerine koyamaz. Böyle vakalarda adalelerin innervasyonu ile nakli hem motor gücün temini hem de adalenin kitlesi ile kozmetik düzelme sağlaması açısından planlanabilir. Bu amaçla en çok mediyal femoral sirkumfleks arter ve anteryör obturator sinirin terminal dalları ile beslenen grasilis adalesi kullanılır

İnfeksiyon: Hastanın genel durumu, beslenmesi, adjuvan tedaviler nedeni ile bozulan vasküler ve immün sistem ve kemik iliği depresyonu, nötropeni gibi komorbid faktörler nedeni ile kanser hastaları postoperatif enfeksiyona eğilimlidirler. Özellikle masif allogreft veya protez ile yapılan rekonstrüksiyonlardan sonra görülen enfeksiyonların tedavisi geniş, radikal debridman ve hatta amputasyondur. Yapılacak radikal debridmanlardan sonra hem yumuşak doku rekonstrüksiyonunu sağlamak, hem de bölgenin kanlanmasını ve enfeksiyona direncini arttırmak için serbest adale flepleri kullanılabilir. Oldukça vasküler olan adale dokusu aynı zamanda hazır olarak immunglobulin, kompleman, fagositik lökosit ve oksijen gibi faktörlerin bölgeye gelmesini sağlar.

Kozmetik: Her ne kadar birincil amaç olmasa da rezeksiyon esnasında veya anlamlı bir hastalısız sağkalım süresinin ardından ikincil bir girişim olarak planlanabilir

Sonuç olarak mikrovasküler doku nakli konusunda elde edilen gelişmeler sayesinde gerek duyulan alanlara kemik, adale ve cilt “ekleyerek” fonksiyonel restorasyon sağlanabilmektedir.

2. KEMOTERAPİ (KT):

Tümörlü hastalarda kemoterapinin kullanılmaya başlaması ile birlikte prognoz ve sağkalım oranı özellikle çocuklarda dramatik olarak artmıştır. Bugüne kadar olan klinik deneyimlerden; çoklu ilaç kombinasyonları, KT ajanlarının tolere edilen en yüksek dozda verilmesi, metastatik hastalık gelişmeden KT'nin (Adjuvan) verilmesi, KT'nin diğer tedavi yöntemlerinden önce kullanılması (Neoadjuvan) prensipleri gelişmiştir.

Son yıllarda popüler hale gelen Neoadjuvan KT'nin iki ana hedefi vardır: Birincisi mikrometastazları daha erken tedavi etmek; ikincisi tümörün boyutlarını küçülterek, lokal kontrol için, cerrahi yada radyoterapinin daha kolay yapılmasını sağlamak. Aynı zamanda tümörün KT'ye verdiği yanıt hakkında daha erken bilgi edinmemizi sağlar^{78,85}.

Kemoterapi ilaçlarının büyük çoğunluğu kısmen seçici değildir (nonselektif) ve bölünen hücreleri etkiler. KT protokolleri , spesifik tümör için tolere edilebilen maksimum ilaç dozunu en kısa aralıklarla verilmek üzere planlanır. Toksisite yada kabul edilemeyecek herhangi bir komplikasyon geliştiğinde protokolü değiştirirken yada ertelerken sadece relaps riski gözönüne alınmalıdır.

Bugün, KT ajanlarına karşı gelişen rezistansın tedavide başarısızlığın nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Osteosarkomda, MDR-1 onkogeninin fazla miktarda ekspresse edilmesi ve ortaya çıkan P-170 (Membrane like protein) ürünü bilinen rezistans sebeplerindendir.

1970'li yıllardan önce Osteosarkomda etkili olabilecek kemoterapi ajanı bilinmiyordu ve hastaların % 80'i teşhisden 6-9 ay sonra multipl, geniş metastazlar nedeni ile kaybedilmekte idi⁹. Osteosarkomun KT rezistan bir tümör olduğu düşünülürken yapılan çalışmalarda Siklofosamid, Phenylalanine MitomycineC, Vincristine ve Fluorauracil (5-Fu)ya sporadik yanıtlar alındı. 1970'li yılların başında Jaffe ve Rosen ile başlayan çalışmalar Adriamycin, HDMTX-CF(Yüksek doz Methotrexate ve Citrovarum Faktör) , Cisplatin ve Ifosfamid'in tümör üzerinde etkili olduğunu gösterdi. Bu yayınlar tümörün vücuttan uzaklaştırılmasından sonra kalan mikroskopik odakların yok edilmesi ilkesinin temelini oluşturdu^{42,43,67}.

Jafe ,1972'de yaptığı çalışmada , HDMTX tedavisi ile metastazı olan osteosarkomlu 10 hastada %40 (4 Hasta) tedaviye yanıt almış ve bundan sonra hızla HDMTX'e yönelinmiştir. Önceleri 6 gr/kg olan Methotrexate dozu tedavide dozun yüksek olması ile etkisinin de arttığı görülerek, 12.5 gr/kg kadar yükseltilmiştir⁴³.

Methotrexatin tümöre etkisinin görülmesi ile birlikte yapılan çalışmalarda, radyoterapinin tümör hücrelerini öldürücü etkisini artırdığı görülmüştür. Methotrexate ve Radyoterapinin sinerjik etkisi ile tümörün akciğer metastazlarında kavitasyon ve küçülmeye sebep olduğu, inop tümörlerin regrese olduğu, kord kompresyonunun ortadan kalktığı, kemik ağrısını dindirildiği gösterildi⁶⁷. Bu başarı büyük kitle halindeki metastazlarda sağlanamadı.

Daha sonra yapılan çalışmalarda Adriamycin (% 40), Cisplatin (%30) ve ifosfamid ile (%40) tedaviye yanıt alındı ve radyoterapi ile sinerjik etkilerinin olduğu gösterildi⁵⁷.

Kemoterapinin Osteosarkom tedavisinde etkili olduğunun gösterilmesi ile birlikte başlangıçta hastaların büyük çoğunluğunda varolan mikrometastazlar üzerindeki etkisi araştırılmaya başlandı. Deneysel ve klinik çalışmalar tedavinin, mikroskopik boyuttaki tümöre daha büyük

boyutlara göre çok daha etkili olduğu ve bu nedenle tedavinin erken verilmesi gerektiği ortaya çıkarıldı.

Bu strateji ile yapılan ilk çalışmalarda Methotrexate ve ADR verilen hastalarda 24 aylık ortalama takipte hastalıksız sağkalım oranı %50–90 arasında bulundu^{42,67}. Bu çalışmalar tarihsel kontrolleri ile karşılaştırıldığında gerçekten çok ümit vericiydi ve tümörün ablasyonu sonrası ek adjuvan tedavilerin araştırılması için tetikleyici rol üstlendiler.

Kafalarda oluşan soru işaretleri çalışmaları daha da hızlandırdı ve çok ajanlı KT uygulamalarına yönelinerek metastazı olmayan hastalarda karşılaştırmalı randomize çalışmalar yapılamaya başlandı. Ve 1985 yılında yapılan, önemli bir çalışmada, cerrahiye takiben 36 hastada randomize adjuvan tedavi almayanları kontrol grubu olarak MTX-Cf,ADR,CDP ve Bleomycin,CTX ve Actinomycin D(BCD) kombine tedavi gruplarını 2 yıl takipten sonra karşılaştırdığında adjuvan tedavi almayan grupta, tarihi çalışmalara benzer şekilde, %17 hastalıksız sağ kalım oranı bulurken adjuvan tedavi grubunda % 66 olarak tedavi sonucu bildirmiştir⁵⁵.

Bunu takip eden son 15 yılda , yeterli sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda , birkaç istisna dışında, neoadjuvan ve adjuvan KT protokolleri ile, 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranları %50-75 olarak bildirilmiştir. Son yapılan çalışmalardan İskandinav Sarkoma Grubunun çalışmasında 5 yıllık hastalıksız ve tüm sağkalım %56 ve 66 olarak belirtilmiştir⁶⁷.

Tedavi protokolü olarak günümüzde en çok kullanılan ve kombinasyonları yapılan ajanlar; adriamycin, cisplatin ve yüksek doz methotrexate (YDMTX)'dir. Bleomycin, cyclophosphamide ve actinomycin D kombinasyonu da sık kullanılır.

Methotrexate, dihydrofolate redüktase enzimine bağlanarak dihydrofolatin tetrahydrofolata dönüşmesini engeller ve böylece purine ve timidine sentezini durdurur. Citrovrum faktör MTX antidotu olarak folate havuzlarını doldurur ve hücrenin MTX ile kesilen ürün sentezinin devamını sağlar. YDMTX tedavisi sırasında yeterli hidrasyon, idrar alkalizasyonu, ve sıkı serum Methotrexate seviyesi takibi çok önemlidir. Renal ve hepatik fonksiyon takibi tedavinin en kritik özelliği olmalıdır. Tedavi sırasında gelişecek renal disfonksiyon acil durum göstergesidir.

Adriamycin'nin kardiotoxik etkisi nedeni ile kullanımı kısıtlıdır ve tedavide kardiyak fonksiyonlar takip edilmelidir.

Cisplatin'nin ,dozu ile orantılı olarak, nefrotoksik ve ve ototoksik yan etkileri vardır.

Ifosfamide(Haloxan), bir cyclofosfamide analogu olarak metabolize edildiğinde aktif

akreleın haline gelir ve hemorajik sistite neden olabilir. Bol hidrasyon ve bir antidot olarak MESNA bu yan etkiyi en aza indirir. Diğer bir yan etkisi ise nefrotoksik olmasıdır.

Diğer yandan antikanser ajanların hücelere toksik etkilerine ilaveten son çalışmalar bu ilaçların osteosarkom hücelerinin differansiye olarak kemoterapiye rezistan hale gelmelerine neden oldukları gösterilmiştir⁷⁹.

3.RADYOTERAPİ⁴⁵:

W.C. Röntgen'in 1895 yılında X ışınlarını keşfinden sonra 20. Yüzyılın başında bu ışınların hücre ölümüne sebep olduğu anlaşılmış ve habis tümörlerin tedavisinde kullanılmaya başlanılmıştır.

İyonize radyasyon: İyonize radyasyon reaktif hücre içi serbest radikaller oluşturarak DNA'yı zarara uğratır ve hücre ölümüne sebep olur. Adale ve sinir hüceleri için bu etki hücre fonksiyonlarının kısmi kaybına sebep olur. Kemik iliği ve gastrointestinal sistem gibi yüksek hücre yenilenme hızına sahip dokular ise reprodüksiyon kaybı yönünde hasara uğrarlar. Bazı hüceler radyasyon ile karşılaştıktan sonra birçok mitotik bölünme yapabilirlerse de sonunda bölünme özelliği kaybolur ve ölü hücre sayılırlar. Hücre bölünmesinin safhaları radyasyona duyarlılığı belirleyen önemli bir faktördür. En yüksek duyarlılık mitoz ve erken safhalarında saptanmıştır.

Duyarlığı etkileyen bir diğer önemli faktör ise dokuların oksijenizasyonudur. Birçok biyolojik sistemin radyoduyarlılığı oksijen varlığında üç katına kadar çıkabilir. İyonizasyon sırasında oluşan hücre içi serbet radikaller oksijen ile geri dönüşümsüz bir reaksiyona girerler ve hücre ölümü çok daha kolay olur(Oksijen fiksasyonu).

Büyük tümör kitlelerinde, dış çevredeki tümör hüceleri kanlanmalarını arttırırken, santral kısımlarda hipoksik alanlar oluşur. Tümör hipoksisi radyasyon tedavisini kısıtlayan önemli faktördür. Bu bedenle, büyük tümörlerde, tolere edilebilir tedavi dozları tedavi için yeterli olmayabilir.Fakat aynı dozla tümörün uzaklaştırıldığı bölgede, postop radyasyon ile, mikroskopik iyi oksijenize olan tümör depositleri için son derece etkili bir tedavi sağlanabilir. Hipoksik ortamlarda radyasyonun oluşturduğu zarar daha çabuk tamir edilir ve radyasyona duyarlılık azalır. İçinde hipoksik alanlar içeren tümör kitlelerinde hücre sayısı azalınca kalan hücelerin reoksijenizasyonu meydana gelir ve bunlar yeniden aktif hücre bölünmesine başlarlar; işte bu sebeple radyoterapi protokollerinde multipl fraksiyon tedavi kavramı ortaya çıkmıştır.

Dokuların abzorbe ettikleri radyasyon dozu Gray ünitesi (Gy) ile ölçülür ve kilo doku başına abzorbe edilen enerjinin joule şeklinde ifadesidir. Bir Gray 100 rad (cGy) enerjiye eş değerdedir. Fraksiyonlar halinde verilen radyasyonun biyolojik etkisi yalnız verilen toplam doza değil; aynı zamanda her fraksiyonun gücüne ve toplam tedavi süresine de bağlıdır. Radyasyon tedavisinin en önemli temel taşlarından biri zaman-doz ilişkisidir ve hem tümöral dokunun hemde normal dokunun toleransı bu orana bağlıdır. Radyasyona karşı duyarlılık ve normal doku toleransı aynı zamanda tedavi fraksiyonlarını değiştirerek de düzeltilebilir. Konvansiyonel fraksiyonlar günde bir seans ve haftada beş gün; hipofraksiyonlar yüksek doz haftada bir gün ve hiperfraksiyonlar birkaç seans/gün şemalarını içerir. Bunların içinden en iyi sonuçlar hiperfraksiyon şemaları ile elde edilmiştir.

Radyoterapi, eksternal ışınlar (kobalt-60 ile tereterapi veya lineer akseleratör); veya radyoaktif kaynakların tümör yatağına yerleştirildiği internal ışınlar (brakiterapi) şeklinde uygulanır. Kemik ve yumuşak doku tümörleri için eksternal ışınlar, ameliyat öncesi, sonrası veya tek tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

Radyoterapi tedavi planı her zaman olduğu gibi multidisipliner bir yaklaşımla ve bu ekipteki cerrah, radyolog, patolog, medikal onkolog ve radyasyon onkoloğunun aralarındaki sıkı fikir alışverişi ile yapılmalıdır.

Radyoterapinin osteosarkom tedavisindeki rolü tartışmalıdır. Bu hastalığın doğal seyrindeki başarısızlıkların en büyük nedeni uzak metastazlardır. Radyoterapinin uygulamasındaki amaç cerrahi sınırları cerrahi sınırları tümörden arındırmak ve böylece daha iyi lokal kontrol sağlamaktır. Marangolo ve arkadaşları , pelvik osteosarkomlu olguların tedavisinde tedavisinde ,inoperabl olgularda , cerrahiye alternatif olarak radyoterapiyi kullanmışlardır⁵⁷. Günümüzde birçok otör osteosarkomda radyoterapi için görüş ayrılığı belirtmektedir. Radyoterapinin kemoterapi ajanları ile birlikte sinerjik etkisinin olduğunu daha önce belirtmiştik. Osteosarkomda kemoterapi tedavisinin kullanılmadığı dönemde bir tedavi metodu olarak tümör bölgesine ve akciğerlere uygulanan radyoterapi, neoadjuvan kemoterapinin akciğerlere olan mikrometastazlardaki başarılı etkilerinden dolayı birçok öncü klinikte kullanım dışı kalmıştır⁴.

Yan etkiler: En sık görülen akut yan etkisi radyasyon dermitidir. Başlangıçta eritem görülür ve sonra da kuru ve takibinde ıslak deskuamasyona dönüşebilir. Günlük fraksiyon büyüklüğünü azaltmak tek çaredir ancak deskuamasyon oluşmuş ise tedaviye birkaç gün ara vermek gerekir. Diğer akut yan etkiler yorgunluk, anoreksi, pelvik ışınlama sonrası diyare ve

poliüri, baş boyun ışınlanması sonrasında kseroftalmi, disfaji ve alopesi olarak sıralanabilir.

Radyoterapinin ekstremitelerde görülen geç yan etkileri vasküler ve lenfatik obstrüksiyondur ve 45 cGy'i aşan dozlar bu yan etkilere sebep olabilir. Bu yan etkisi yumuşak doku örtüsünün zayıf olduğu bölgelerde ve alt ekstremitede daha çok görülür. Eğer eklemler radyoterapi alanı içine giriyorsa eklem sertliği ve fonksiyon kaybını önlemek için fizyoterapi uygulamalıdır. Ayrıca ciltaltı fibrozisi de hemen daima rastlanan geç bir yan etkidir ve ileri dönem cerrahi tedavi morbiditesinde rol oynayabilir. Başka bir yan etkisi ise irradiye kemiklerin daha kolay kırılması ve zor ve geç iyileşmesidir.

Uyluk tümörlerinde kasık bölgesine yüksek doz ışın verilmesi gonadal disfonksiyona sebep olur. Çocuk hastalarda kemik büyümesinde ve gelişmesinde gerilemeye sebep olur.

Preoperatif radyoterapinin avantajları; sınırları belli bir kitleyi içine alması, kitleyi küçülterek, sertleştirerek ve kanlanmasını azaltarak cerrahiye kolaylaştırması ve tümör hücrelerinin cerrahi sırasında yayılımını azaltmasıdır. En önemli dezavantajı ise ameliyat sonrası karşılaşılabilecek olan yara problemleridir.

Postoperatif radyoterapinin avantajları ise uygulanan cerrahiye orantılı doz ayarlanabilmesi, büyük tümörlerde preoperatif radyoterapi ile eradike edilemeyen tümörün postop eradikasyonu ve lokal nüksü olan hastalarda palyatif amaçlı kullanılabilmesidir. Dezavantajları ise yara iyileşmesi beklendiği için tedavinin gecikmesi, diseksiyon nedeni ile sınırları çok belirli olmayan bir alanın ışınlama zorluğudur.

4.GELECEKTEKİ TEDAVİ⁸⁵:

Liposomal MP-PE (Liposome-encapsulated muramyl tripeptide phosphatidyl ethanolamine) bir immün sistem modülatörü olarak osteosarkoma karşı araştırmaları devam eden alternatif tedavi metodudur. Yapılan çalışmalarda birçok hayvan tümöründe, sistemik liposomal MP-PE'nin alveolar makrofajların tümörisidal aktivasyonunu sağlayarak varolan metastazları ortadan kaldırdığı görülmüştür. Preklinik çalışmalarda da çocuklarda ve yetişkinlerde iyi tolere edildiği ve pulmoner metastazlarda değişikliğe sebep olduğu gösterilmiştir. Liposomal MP-PE'nin KT ile kombinasyonu halen klinik çalışma olarak devam etmektedir.

Gelecek için ümit veren ve çalışmaları hızla devam diğer bir tedavi metodu ise daha önce bahsettiğimiz gen tedavisidir.

J. LOKAL NÜKS VE METASTAZ¹⁹:

Lokal Nüks: Eski cerrahi sınırlarda veya yaranın hemen komşuluğunda tümörün tekrar belirmesi tüm patolojik dokunun uzaklaştırılmadığını gösterir. Lokal nüks cerrahi tedavinin yetersizliği olarak yorumlanabilir. Lokal nüks açısından en riskli dönem operasyonu takiben 6.-12 . Aylar arındadır; 24. Aydan sonra lokal nüks görülmesi nadirdir. Habis tümörler için ilk 2 yılda 2 ayda bir, ikinci yıl 3 ayda bir ve ikinci yıldan sonra yılda 1 defa lokal nüks taraması yapılır. Kontrol ve tarama klinik muayene, laboratuvar tetkikleri (Alkalen fosfataz, LDH) akciğer grafisi ve BT'si, lokal radyografi, MRI ve sintigrafik yöntemler yardımı ile yapılır. Yumuşak dokudaki lokal nüks hemen daima bir kitle şeklinde kendini belli eder ve dikiş granülomu, nöroma, skar, hematoma veya abse ile karıştırılabilir. Eğer bu kitlenin tabiatı hakkında şüphe varsa hemen biopsi yapılmalıdır. Kemik nüksleri öncelikle kontrol radyografilerinde farkedilir. Klasik osteosarkomun günümüz tedavisi sonrasında lokal nüks oranı yaklaşık %5-10 civarındadır^{15,51,73}

Metastaz: Metastaz , osteosarkomlu hastaların sağkalım sürelerini sınırlayan bir faktör olarak, modern tedavi yöntemlerine rağmen, devam etmektedir. Neoadjuvan kemoterapi ile tüm pulmoner metastazların insidansında gerileme olduğu bilinmektedir. Pozitif cerrahi sınır, preoperatif kemoterapiye düşük yanıt, lokal nüks, yetersiz kemoterapi metastaz riskini artırır. Bugün, maalesef, kemoterapi için optimum zaman ve tedavi süresi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Diğer yandan tümöre multidisipliner olarak yaklaşan merkezlerde ,pulmoner metastazlar daha agresif olarak ele alınmakta, ek kemoterapi ve tekrar uygunsa cerrahi rezeksiyon uygulanmaktadır. Hastaları sağkalım süresinin, pulmoner lezyonların ortadan kaldırılması ile, cerrahi veya kemoterapi yada ikisi birlikte, arttırıldığı kanıtlanmıştır^{70,72}.

Başlangıçta metastaz saptanan hastaların prognozlarının daha kötü olması güncelliğini korumaktadır. Sağkalım süresi; yaş, preoperatif kemoterapiye yanıt ve tümörün tüm alanlardaki rezeksiyonu ile korrelasyon göstermektedir.

K.EKSTREMITTE KORUYUCU CERRAHİNİN KOMPLİKASYONLARI^{39,44}:

Tümör biyolojisinin, kompartman kavramının, cerrahi sınırların net olarak ortaya konması ile metodu belirlenen lokal rezeksiyonun amputasyona eşdeğer lokal kontrol sağladığı bu gün klasik bilgi olmuştur. Bu durum ekstremitte koruyucu cerrahi (limb salvage) popüler hale getirirken amputasyon cerrahisinde görülmeyen bazı komplikasyonları gündeme getirmiştir.

1. Hastaya bağlı komplikasyonlar.

a. Kemoterapi ve radyoterapiye bağlı komplikasyonlar (Kendi bölümlerinde anlatılmıştır)

2. Cerrahiye bağlı komplikasyonlar:

Ekstermite koruyucu cerrahi , iyi anatomi bilgisi, cerrahi sınır kavramı, dikkatli nörovasküler disseksiyon ve temel artroplastik bilgisi gerektiren zor bir cerrahidir. Damar cerrahisi, plastik cerrahi, ve mikrocerrahi yardımı gereken olgularda ameliyat öncesi ekip oluşturulması ve koordinasyon çok önemlidir. Tümörün bulunduğu kompartmanın dışına kontaminasyona sebep olan biopsiler ekstremitte kurtarıcı cerrahiye imkansızlaştıracağından biopsi komplikasyonlarını önlemenin en kesin yolu, biopsinin mutlaka asıl kesin cerrahi girişimi yapacak cerrah tarafından yapılmasıdır.

Cerrahinin en önemli komplikasyonu kontamine cerrahi sınırdır. Kontaminasyon tümöre yakın çalışılması ve sıklıkla parmak disseksiyonunun sonucu olarak özellikle tümörün yumuşak doku kitlesinin intermusküler septumlara, periosta ve damar sinir paketine komşu olduğu bölümlerde oluşur. Bu komplikasyon tümör rezeksiyonunda tümörün hiç görülmeyecek şekilde önceden planlanan sağlam doku planı içinden rezeksiyonu yaparak ve keskin disseksiyonla önlenir. Osteosarkomlu kemik ve komşu eklem MRI ile skip metastaz açısından araştırılmalıdır. Kemik rezeksiyonu da MRI'da tümör bitiminden 1-3 cm uzaklıkta olmalıdır. Kontamine cerrahi sınır makroskopik olarak cerrah tarafından ameliyat sırasında değerlendirilir. Ayrıca kemik medullası örneği frozen-sectiona gönderilerek sağlam medulla tesbit edilmelidir. Ameliyattan sonra patoloğ tarafından kontamine margin tanımı cerraha yalnızca amputasyon teklifi seçeneği bırakan çok zor bir sonuçtur. Buna engel olmanın yolu

“geniş eksizyon” biçiminde bir sınır elde etmektir. Özellikle lokal rezeksiyonda tümöre komşu venlerde tümör trombüsü olup olmadığı ve arterlerin yakın komşuluğunun damar invazyonuna sebep olup olmadığı kontrol edilmelidir. Şüpheli durumlarda arter ve ven rezeksiyonu ve damar rekonstriksiyonu yapılmalıdır. Ameliyat sonrası dönemde drenaj miktarı, vasküler kaçak, tromboz ve venöz drenaj bozukluğu, distal nabızlar çok yakından izlenmelidir. Sinir disseksiyonuna bağlı reversibl nöropraksi özellikle peroneal sinirde sık rastlanan bir limb salvage komplikasyonudur. Bu sırada düşük ayağa ve topukta oluşacak cilt nekrozuna mani olmak, hastayı breyslemek ve pasif ayak bileği egzersizleri ile B vitamini kompleksi vermek lazımdır. Lokal rezeksiyon esnasında tümörü çevreleyen kas ve fasyalarda geniş eksizyon ile yeterli cerrahi sınır sağlamak için yapılan yumuşak doku sakrifikasyonları ,rekonstriksiyon için kullanılan protezin örtümünde zorluk oluşturur. Enfeksiyona engel olmak, fonksiyonel kas ve tendon onarımını sağlamak için lokal kas flepleri kullanılmalıdır. Lokal kas dokusu ile protez örtümü sağlanamazsa mutlaka serbest (latissimus dorsi) myokütenöz flebi mikrovasküler yöntemler ile sağlanmalıdır. Cilt örtümüne bağlı önemli komplikasyonlar cildin gergin kapanmasına, kesi esnasında fasyanın dekole edilmesine kemoterapi ve radyoterapiye bağlı nekroz ve yara detaşmanıdır. Özellikle protezin yalnız ciltle kapandığı durumlarda cilt nekrozu protezin direk olarak dış ortamla temasına ve enfeksiyona yol açacağından ekstremitte kurtarıcı cerrahiyi ciddi olarak imkansızlaştıracaktır. Cilt, ameliyat sırasında çok nazik manipule edilmeli, cilt flepler fasyokütan olarak hazırlanmalı ve özellikle turnike altında çalışırken sık sık serum fizyolojik ile ıslatılarak kurummasına engel olunmalıdır. Gergin cilt kapatılmasından kaçınılmalı gerkirse gevşetici kesiler yapılmalıdır. Transfer edilen serbest dokuların viabilitesi üzerindeki cilt adasının rengi ile sıkıca yakından takip edilmelidir. Mikrovasküler anastomozun çalışmaması sonucu, enfeksiyon gelişmeden debridman ve yeniden transfer uygulanmalıdır. Kemoterapi altındaki hastada kollajen onarımı yavaş olduğundan ve anemik olan hastada doku hipoksisi bulunduğundan yara onarımı gecikir. Bu nedenle dikişler 2. Haftadan sonra alınmalıdır. Yüzeyel cilt nekrozları debridman ve iyi yara bakımı gerektirir. Ameliyattan sonraki 1. Haftanın sonunda kemoterapinin başlatılma zorunluluğu cilt sorunlarını ağırlaştırabilir. Yara iyileşmesi açısından ameliyat sonrası hastanın nutrisyonuna dikkat edilmelidir. Lökopenik dönemlerde 2. Veya 3. Kuşak sefalosporinlerle enfeksiyon profilaksisi yapılmalıdır.

3. Enfeksiyon: Ekstremitte koruyucu cerrahinin en önemli komplikasyonu enfeksiyondur. Ameliyathane disiplini, hava filtrasyonu, profilaktik sefalosporin ve aminoglikosit

kullanımı, protezin kas dokusu ile tam örtümü, lökopeninin neupogen ve leucomax ile minimum sürede tutulması ile enfeksiyonun oluşumuna engel olunabilir. Erken enfeksiyon derhal drenaj, debridman gerekirse modüler protezin gövde kısmının sökülmesi, lokal gentamisin uygulanması, kültür ve vancomycin ile enerjik olarak tedavi edilmeli, uygun olduğunda 6 hafta sonra protez yeniden uygulanmalıdır. Geç enfeksiyonlarda konservatif tedavi sıklıkla başarısızdır. Protezin çıkarılması, antibiotikle doldurulmuş sement spacer (gentamycin, vancomycin, tobramycin) uygulaması ve enfeksiyon kontrol altına alınınca yeniden protez veya artrodez protezi uygulamak gerekir. Bu işlem hem hasta hemde cerrah için zor olup , enfeksiyona engel olmak tedavi etmekten daha kolay ve yüz güldürücüdür. Enfeksiyon ameliyat sonrası kemoterapiye engel oluyorsa amputasyon uygulanarak kemoterapi programı tamamlanmalıdır.

4.Rehabilitasyon dönemi komplikasyonları:

Limb salvage esnasında majör kas grupları, sinir ve damar gibi yapıların bazen sakrifiye edilmesi hastaların ameliyat sonrası rehabilitasyon döneminde güçlük oluşturur ve bu nedenle bu hastaların rehabilitasyonları genel ortopedik hastadan farklıdır. Hastalar özellikle diz çevresi rezeksiyonlarından sonra 3 hafta breys ve atelde tutulur. Birinci haftadan itibaren pasif ROM egzersizleri ile dizde en az 90 derece fleksiyon sağlanmalı, tam ekstansiyon teşvik edilmelidir.Radyoterapi ve kemoterapiye bağlı fibrozis sonucu eklem sertliği en önemli komplikasyonlardan biridir. Ameliyat sonrası dönemde kemoterapi seansları egzersizleri zorlaştırırsa da ciddi bir program, uzman fizyoterapist ve cerrahın kontrolünde sürmelidir. Ekstansör mekanizmanın fasyaya, proteze veya gastrokinemius flebine dikilmesi ile başlangıçta kazanılan tama yakın ekstansiyon maalesef geç dönemde yumuşak doku elongasyonu sonucu -30 dereceye kadar gerilemektedir.

L. PSİKOLOJİK YAKLAŞIM²⁶:

Kanserli hastaların teşhis , tedavi ve takibi sırasında hastaya ; özellikle ağrı, stres ve yan etkilerin sebep olduğu problemler konusunda psikolojik destek verilmesi en az diğer unsurlar kadar önemlidir. Tedavide olduğu gibi psikolojik destekte de multidisipliner bir anlayışla hastaya yaklaşmalıdır. Hasta ve yakınları ile kurulacak diyalog, tedavi konusunda kazanılan güven hekimin işini kolaylaştırır.

Tanı Dönemi: Hasta hekime başvurduğu andan itibaren durumu dikkatle değerlendirilmeli ;hasta ve yakınlarının ne kadar bilgilendireceğine vakaya göre karar vermeli ve hastayı, bekleyen karmaşık tanı yöntemleri silsilesine hazırlamalıdır.Hasta ,hastalığının tabiatı ve onu bekleyen tedavi seçenekleri ile ilgili tatminkar bilgiyi elde edebilmelidir.

Kelime ve soru seçimleri ile hastalar doğru bilgiyi almaya ne kadar hazır oldukları hakkında önemli ipuçları verirler. Hastalar tanıya önce şok ve inanmama gibi reaksiyonlar verebilirler. Birkaç saat sonra tekrar gelip, hiç konuşmamış gibi tekrar bilgi isteyebilirler.Bu yüzden hekim, ilk buluşmadan kısa bir süre sonra yeni bir randevu vermeli , hastanın bu arada aklındaki bazı soruları irdelemesine ,yakınları ile konuşmasına izin vermelidir. Özellik çok kritik bir dönemde olan adolesanların aile bireyleri bu vizitlerde yanlarında olmalıdır.Tedaviye geçmeden önce geçirilen bu süre, hastanın hastalıkla mücadelede gücünü arttıracak bağların kurulmasına yardımcı olur.

Hekimler özellikle kanser tanısı konan çocuklarda ve ailelerinde karşılaşabilecekleri birçok ruhsal durumu tanımalı ve doğru yaklaşımı bilmelidirler. Hekim adolesanlarla ve çocuklarla doğru ilişkiyi kurabilmelidir. Adolesanlar genelde özel, karşılıklı güvene dayanan bir ilişkiyi tercih ederler. Çocuklara ise hastalığı ve onu bekleyen tedaviler hakkında doğru bilgiler verilmeli ancak bu durumun onlar için bir ceza olmadığı vurgulanmalıdır.

Hekim aile bireylerini de tedavinin çeşitli aşamalarında görevlendirerek onların da kendilerini rahat hissetmelerini sağlamalıdır. Kendilerine kaygılarının çocuklarına yansıtılmaları, çocuğun ağrı ve stres gibi hislerini abartmaya sebep olmamaları anlatılmalıdır.

Tedavi Dönemi: Osteosarkomun tedavisi kemoterapi,radyoterapi ve cerrahiden oluşur. Bu yöntemlerden herbirisi hekimin anlayıp uğraşmasını gerektiren duygu dalgalanmalarına sebep olur.

Hastaların KT'ye karşı reaksiyonlarının en büyük sebebi tedavinin yan etkileridir. Bulantı, kusma, kilo kaybı ve saç dökülmesi gibi yan etkiler hayat kalitesini düşürür ve

hastanın fonksiyonel kapasitesini azaltır. Bu yan etkiler hastanın hekim ve tedavi ile olan uyumunu bozup tedavide gecikmelere yol açabilir. Özellikle adolesanlar dış görünümünde meydana gelen değişikliklerden çok etkilenirler. Hekim daha önceden hastayı bunlardan haberdar ederek ve kendini kötü hisseden hastaya tedavinin ilk veya son randevusunu vererek günün تنها bir saatinde hastaneye gelmesini, dolayısı ile kaygılarının ve stresinin hafiflemesini sağlayabilir.

Hastalar değişik bir tedavi metodu olan radyoterapiden çekinirler. Ayrıca lokal yan etkiler, klostrofobi, genel sağlık durumunun kötüye gitmesi ve kendini yalnız hissetmekten kaynaklanan problemler ortaya çıkabilir. Hastaları karşılaçakları ortam ve durumlara önceden hazırlamak gereklidir.

Cerrahi tedavi göreceğ hastalar karmaşık bir ruh hali içersindedirler. Görüntü ve fonksiyon, seksüel fonksiyonlarda değişiklik beklentisi hastada belli bir kaygıya sebep olur. Özellikle ekstremitte kaybı durumunda, hayata karşı direkt bir tehdit veya kendini aşağılanmış hissetme şeklinde duygulara kapılabilirler. Diğer taraftan bazı hastalar bu tedavi ile hastalığı kesip attıklarını düşünürler ve fiziksel değişiklikleri daha daha rahat kabullenirler. Cerrahi tedaviden önce hastaya yöntem ve komplikasyonlar hakkında olabilecek herşeyi anlatmalı, hasta tedavi sonrası beklenen fonksiyonel sonuç hakkında bilgilendirilmeli ve hastanın onayı alınmalıdır. Amputasyon sonrası Fantom ağrılarında medikal tedavi kadar psikiatrik tedavi de düşünülmelidir.

Takip Dönemi: Sağkalım süreleri arttıkça hastalıklı ve hastalıksız takip edilen hasta sayısı da artmaktadır. Bunların önemli bir kısmı bu dönemde okul ve işlerine karşı bir soğukluk hissederler. Bazı hastalar en ufak ağrı veya fonksiyon değişikliğini hastalığın nüksü olarak yorumlarlar. Bu hastaların sık kontrol muayanelerine çağrılıp psikolojik olarak desteklenmeleri gerekir. Bazı hastalar ise teşhis ve tedavideki zorlukları hatırladıkları için kontrol muayenelerinden kaçarlar. Bu hastalar gerekirse hekim tarafından aranarak kontrollerin gerekliliğine ikna edilmelidir.

Hastalığı tekrarlayan kimseler başlangıçta yaşanan tipik şok, inanmama ve kızgınlık dönemlerinden yeniden geçerler. Bu kızgınlığa cerrah ve onkoloğa karşı hissedilen suçlayıcı duygular da eklenebilir. Hastalar kendilerine anlatılan yeni bilgileri şüphe ile karşılarlar ve önerilen tedavi metodlarını reddedebilirler. Bu aşamada hekim hastanın güvenini yeniden kazanabilmeli ve onu tedaviyi sürdürmeye ikna edebilmelidir.

Terminal Dönem: Kendilerine anlatılmasa da birçok hasta rahatsızlıklarının ilerleyici

ve geri dönüşümsüz bir hal aldığını biyolojik olarak hissederler. Bu aşamada hekim ne kahramanca hastayı rahatsız edebilecek yakınlıklar kurmalı ne de hastasından kaçmalıdır. Bu dönemde birçok hasta ailesinin ve hekimin kendisini terketmeyeceğini bilmek ve hissetmek ister. Adolesan hastalar bu dönemde korku ve kızgınlık reaksiyonu gösterirler. Hastanın ağrısı varsa muhakkak kesilmeli ve hekim son ana kadar hastaya güler yüzle eşlik ederek yanında olduğunu hissettirmelidir.

III) DEĞERLENDİRME

FONKSİYONEL DEĞERLENDİRME²²:

1982 Yılında MSTS(Musculoskeletal Tumor Society) tarafında kasiskelet sistemi tümörlerinin cerrahi tedavisinin fonksiyonel değerlendirmesinde hareket, ağrı, stabilite, deformite, kuvvet, fonksiyonel aktiviteler, duygusal kabullenmeden oluşan parametrelerin değerlendirildiği bir sistem uygulanmaya başlandı. Değerlendirme kriterleri ise mükemmel, iyi, orta ve kötü olarak belirtildi. Bu kriterler anatomik lokalizasyona göre değişiklik gösterir.

a)Değerlendirme Sistemi(Tablo 5 ve 6):

Hareket: Aktif fonksiyonel hareket kastedilir. Bir eklemi oluşturan iki bölgenin birbirine göre rölatif hareketini gösterir. Dizde fleksiyon ve ekstansiyon göz önünde bulundurulurken omuzda tüm hareketlerin toplamı alınır.

Ağrı: Ağrının şiddeti, süresi ilaç kullanımına göre değerlendirilir. (Mükemmel=Ağrı yok. İyi=Zaman zaman hafif ağrı, analjezik ve antiinflamatuvar ile geçiyor. Orta=Orta şiddette, fonksiyon kısıtlayan ağrı, bazen narkotik analjezik gerektiriyor. Kötü=Sürekli ve şiddetli ağrı, sürekli narkotik analjezik kullanıyor.

Stabilite: Dizde varus ve valgus dereceleri instabilite açısından önemlidir. Omuzda ise subluksasyon ve dislokasyon olup olmadığına dikkat edilir.

Deformite: Deformasyon derecesi ve kısalık ile ölçülür. Dizde varus ve valgus deformitesi ile ekstansiyon kısıtlılığı gözönünde bulundurulurken; omuzda internal rotasyon kontraktürü ve passif abdüksiyon kısıtlılığına bakılır.

Kuvvet: Uluslararası 0/5-5/5 sistemi ile değerlendirilir.

Fonksiyonel aktivite: Mükemmel=Kısıtlama yok.İyi=Hareket kısıtlamaları hastanın günlük yaşamını ve işini engellemezler.Orta=Kısmi olarak günlük yaşam ve işte zaman zaman engellere yol açar.Kötü=Total kısıtlılık hayat stilinin tümüyle değiştirilmesini gerektirir.

Duygusal kabullenme: Mükemmel=Çok memnun. İyi =Memnun. Orta=Kabullenme. Kötü=Memnun değil.

1b) Değerlendirme: Mükemmel=Yedi faktörün en az altısı mükemmel olmalı.Yedinci faktörün ne olduğu önemli değil. İyi=Yedi faktörün en az altısı iyi veya daha iyi olmalı.Yedinci faktörün ne olduğu önemli değil. Orta=Yedi faktörün en az altısı orta veya daha iyi olmalı.Yedinci faktör kötü olabilir. Kötü=İki veya daha fazla faktörün kötü olması yeterlidir.Kalanların sonucu önemli değil.

1c) Skor: Mükemmel=5 puan. İyi=3 puan. Orta=1 puan. Kötü=0 puan.

Diz	Hareket	Ağrı	Stabilite	Deformite	Kuvvet	Fonksiyon	Kabul
Mükemmel	>90	Yok	0-5 varus/valgus Boşalma yok	0-5varus/valgus 0-5 kontraktür kısalık yok	5/5	kısıtlama yok	Çok memnun
İyi	60-90	Hafif	5-10 varus/valgus Boşalma yok	5-10 varus/valg 0-5 fleks. Kontr. <1 cm kısalık	4/5	Az kısıtlama	Memnun
Orta	30-60	Orta	10-20 varus/valgus Boşalma bazen	10-20varus/valg 10-20fleks.kont 1-3 cm kısalık	3/5	Kısmi dizabilite	Kabullenme
Kötü	0-30	Şiddetli	>20 varus/valgus, yük veremez Habittüel boşalma	10-20varus/valg 10-20fleks.kont >3cm kısalık, Amputasyon	0-2/5	Total dzabilite	Memnun değil

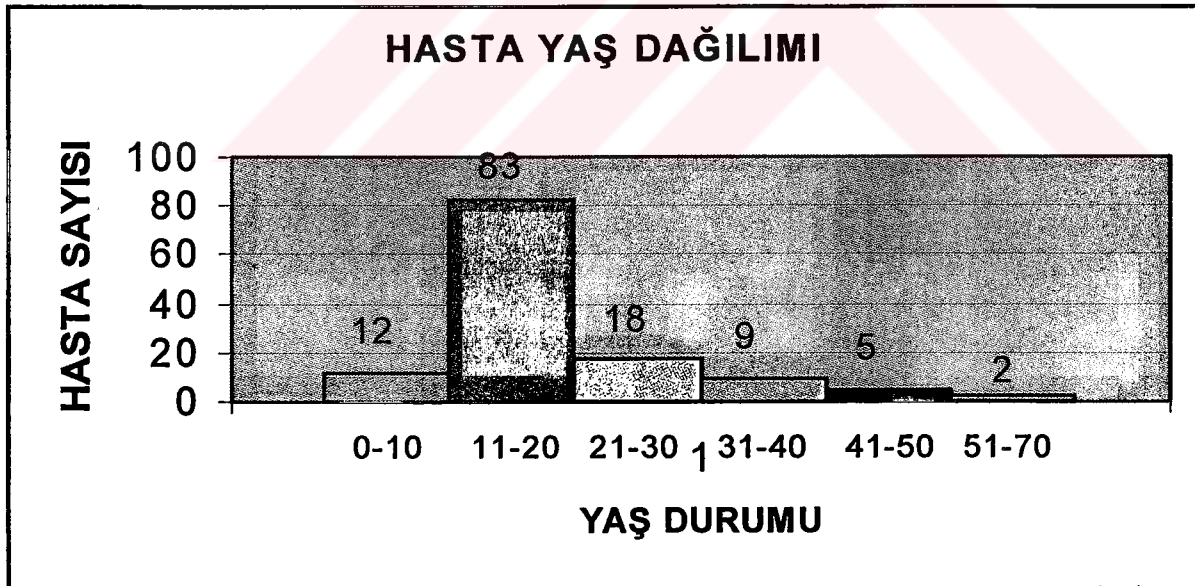
Tablo 5 : Diz Bölgesi için Fonksiyonel Değerlendirme

Omuz	Hareket	Ağrı	Stabilite	Deformite	Kuvvet	Fonksiyon	Kabul
Mükemmel	240	Yok	Subluksasyon yok İnt.Rot.0-90 Abdüksiyon>90	0-10 İnt.rot.Kont	5/5	kısıtlama yok	Çok memnun
İyi	120-240	Hafif	Subluksasyon yok	10-30 İnt.rot. kontraktütürü Passif abd60-90	4/5	Az kısıtlama	Memnun
Orta	60-120	Orta	Rekürren subluksasyon	30-45 int.rotas kontraktürü Passif abd30-60	3/5	Kısmi dizabilite	Kabullenme
Kötü	60	Şiddetli	Habitüel dislokasyon	>45 int.rot.kontr. <30 passif abd.	0-2/5	Total dzabilite	Memnun değil

Tablo 6 : Omuz Bölgesi için Fonksiyonel Değerlendirme

IV) MATERYAL VE METOD

Ocak 1974- Aralık 1999 Yılları arasında kliniğimize başvuran ve kayıtları tutulan 131 osteosarkomlu hasta tesbit edildi. Hastaların 40'ı kadın, 89'u erkek ve yaş ortalaması 20(3-60) olarak bulundu (Grafik 1). Bu hastaların 9'u parosteal osteosarkom, ikisi ise düşük gradlı intramedüller osteosarkom teşhisi ile tedavi edildi. 13 Hasta biopsi yapıp, teşhis konduktan sonra çeşitli nedenlerle amputasyon yada ekstremité kurtarıcı cerrahi tedaviyi kabul etmedi; akciğer metastazları olan 2 hasta Radyasyon Onkolojisi bölümüne sevk edildi ve takibimiz altından çıktı; 2 hasta Pediatrik Onkoloji bölümüne sevk edildi ve takibimiz altından çıktı; 2 hasta preoperatif kemoterapi verilirken lökopeni nedeni ile akciğer enfeksiyonu ve trombositopeniye bağlı kanama nedeni ile exitus oldu ve 1 hasta başka bir kuruma sevk edildi. 1986 Yılı öncesinde 2 hastaya ekstremité kurtarıcı cerrahi, 15'hastaya(neoadjuvan veya adjuvan tedavi almamış hastalar) amputasyon uygulandı. 1986 ve sonrasında 80 hastaya ekstremité kurtarıcı cerrahi, 11 hastaya amputasyon ve 2 hastaya özel amputasyon (rotasyonplasti) yapıldı (Tablo 7)(Grafik 2).



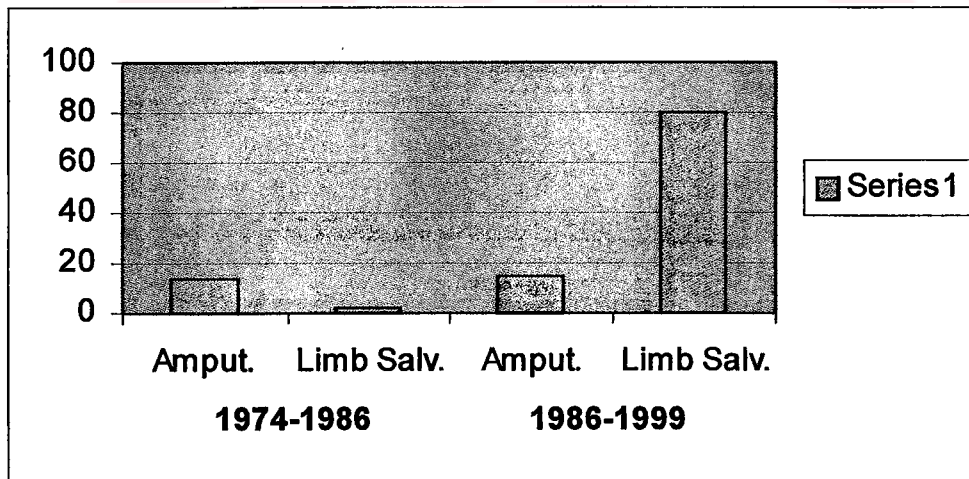
Grafik 1 : Tüm Osteosarkomlu hastaların Yaş Dağılımı

	Amputasyon	L.Rezeksiyon	Biopsi	Parosteal+Low	Toplam
Skapula				1	1
Klavikula		1			1
Humerus	3	13	1	2	19
Toraks(Kosta)		1			1
Radius		1			1
Pelvis	3		1		4
Femur	15	44	15	6	80
Tibia	3	7	2	2	14
Fibula	1	7	1		9
Kalkaneus	1				1
Toplam	26	74	20	11	131

Tablo 7 :

Tüm Osteosarkomlu Hastaların Cerrahi Tedavisi

Ekstermite kurtarıcı cerrahi uygulanan 24 hasta çalışmaya dahil edilmedi: Başvuru tarihinde akciğer metastazı tesbit edilen ekstermite yerleşimli ve ekstermite kurtarıcı cerrahi uygulanan 9 hasta ; parosteal osteosarkomlu 7 ve low grade intrameduller osteosarkomlu 2 hasta, multisentrik tipte osteosarkomlu 1 hasta , adjuvan kemoterapi almış 1 osteosarkomlu hasta, sadece preoperatif adjuvan radyoterapi almış olan 1 hasta, hiç kemoterapi almamış olan klavikula yerleşimli 1 hasta ve takibimizden çıkan klasik osteosarkomlu 1 hasta ekstermite kurtarıcı cerrahi uygulanmasına rağmen çalışmaya alınmadı.



Grafik 2 : Yıllara Göre Ekstermite Kurtarıcı Cerrahi

HASTALAR:

Ocak1986-Aralık1999 Yılları arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Traumatoloji bölümünde tedavi edilen ekstremité yerleşimli nonmetastatik klasik osteosarkom teşhisi konan ve ekstremité kurtarıcı cerrahi uygulanan 58 hasta çalışmaya alındı.

METOD:

Onkkolojik Tedavi: Hastaların tümüne preoperatif ve postoperatif kemoterapi verildi.Yalnız kemoterapi alan hasta sayısı 23 ve preoperatif RT+KT alan hasta 35 olarak tesbit edildi. (Tablo 8)

Onkkolojik Tedavi	Hasta
Neoadjuvan KT	23
Neoadjuvan KT+RT	35
Toplam	58

Tablo 8 : Onkkolojik Tedavi

Başlangıçta, hastalara kombine tedavi olarak preop 2-3 kür ve postop 2-3 kür Cisplatin+Adriamycine (İstanbul Tıp Fak. Onkoloji Enst.) (13 hasta) verilirken, daha sonra Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Onkoloji servisinde Cisplatin+Epirubicin (25 hasta) tedavisine geçildi. Neoadjuvan kemoterapiye Huvos Grade 3-4 yanıt alınan hastalarda aynı ajanlarla kemoterapiye devam edildi. Grade 1-2 yanıt alınan hastalarda ise tedaviye ifosfamid eklendi veya kemoterapi protokolü değiştirildi. 1990 yılından itibaren ise preop ve postop 3 kür cisplatin + epirubicin + ifosfamid kombine tedavisi (11 hasta) daha çok kullanılmaya başlandı⁵⁷. 1995 yılından sonra metatraxate+cisplatin+epirubicin+ifosfamid alterne tedavisi (4 hasta) kısa bir süre için kullanıldı fakat istenen sonuç elde edilemediği için terkedildi. 1999 yılından itibaren ise 40 haftalık COSS 86 tedavisi (5 hasta) (Adriamycin + metatraxate + ifosfamid ve cisplatin) uygulamaya geçildi(Tablo 9). Kemoterapi protokollerine olabildiğince uyulmaya çalışılsa da, ameliyatın gecikmesine, toksisite ve nekroz oranlarına göre bazı hastalarda tedavi modifiye edilerek kişiye göre değiştirilmek zorunda kalındı(Örneğin ameliyatın protez nedeni ile gecikmesinden dolayı 3 hastada preop 2 veya 3 yerine 5 kür KT verildi). 33 hastaya preop 10 gün 350 cGy toplamda 3500 cGy ve 2 hastaya toplamda 6000 cGy Radyoterapi yapıldı.Radyoterapi preoperatif 1. ve 2. veya 2. ve 3. Kemoterapi kürleri arasında verildi.

Kemoterapi Protokolü	Hasta
Cisplatin+Adriamycin	13
Cisplatin+Epirubicin	25
Ifosfamid+Cisplatin+Epirubicin	11
Alterne Tedavi(MTX+Cisplatin+Epirubicin+ifosfamid)	4
COSS(MTX+Adriamycin+cisplatin+ifosfamide)	5
Toplam	58

Tablo 9 : Kemoterapi Protokolleri

Neoadjuvan KT uygulanan hastalarda histolojik yanıt Huvos yöntemine göre minimum 20 adet örnek doku incelenerek nekroz oranı belirlendi. Grade 1 yanıt: tümör nekroz oranı 50%'den az; Grade 2: tümörün genelinde nekroz mevcut; Grade 3: Sadece mikroskopik tümör odağı görülmekte(örnek kesitte 90%-99% nekroz mevcut); Grade 4: Tümör tamamen nekrotik.

Preoperatif Hazırlık ve Operasyon:

Hastalara ekstremitte kurtarıcı cerrahi uygulanırken birçok faktör gözönünde bulunduruldu. Hastanın yaşı, sosyal ve entelektüel durumu, lezyonun lokalizasyonu, hacmi, damar sinir paketi ile ilişkisi, operasyon sırasındaki cerrahi alan, cerrahi sonrası fonksiyon gözönünde bulundurulan önemli faktörlerden bazılarıydı. Hastaların büyük bir kısmı ortopedi, onkoloji, radyoloji, radyasyon onkolojisi ve patoloji bölümlerinin katıldıkları (KTRM) haftalık toplantılarında operasyon öncesi ve sonrasında tartışılarak ortak bir sonuca varılmaya çalışıldı fakat son karar hastanın tedavisini üstlenen cerrah tarafından verildi. Tüm hastalara olabilecek komplikasyonlar anlatılarak gerekirse amputasyona gidileceği söylendi ve muvafakatlari alındı.

Hastalar preop hazırlıklarında genel ve lezyona yönelik klinik muayene, lezyonun iki yönlü direk grafisi(AP/Lateral), tümör bölgesinin BT ve/veya MRI, PA akciğer grafisi ve BT'si, Tc-99 MDP tüm vücut kemik sintigrafisi, majör vasküler invazyon düşünülen ve damar rekonstrüksiyonu planlanan hastalara angiografi ve tetkikleri yapıldı. Operasyon öncesi son kemoterapiden sonra tümörün neoadjuvan tedaviye cevabını görmek için lezyonun direk grafisi, MRI, akciğer grafisi ve BT'si tekrarlandı. Çekilen tüm MRI tetkikleri, tümörün sınırları, damar sinir paketi ile ilişkisi ve uzun kemikler özellikle skip metastazlar açısından bu konuda uzmanlaşmış bir radyolog tarafından tekrar incelendi ve birlikte son yorumu yapıldı.

Hastalara kesin tanı için yapılan biopsilerden 38'i kurumumuzda 20'si ise kurum dışında yapıldı. Kurum dışında yapılan biopsilerin hazır lamları kurumumuz patoloji bölümünde tekrar değerlendirildi. Bipsileri kurum içinde veya dışında yapılan hiçbir hastaya ikinci bir biopsi gerekmedi.(Tablo10)

Biopsi	Kurum İçi	Kurum Dışı
Trucut	18	1
İnsizyonel	20	15
BT altında İİAB	2	0
Toplam	38	20

Tablo 10 : Biopsi Dağılımı

Kliniğimizde yapılan biopsilerin 2'i BT eşliğinde İİAB, 18'i Trucut ve 20'i insizyonel biopsi olarak yapıldı. İİAB ve trucut biopsi yapılan hastalarda biopsi yeri eksize edilecek şekilde işaretlendi. İnsizyonel biopsi yapılan hastalarda dikkatlice hemostaz sağlandı.Kliniğimizde yapılan biopsilerin hiçbirine rebiopsi gerekmedi.

Tüm hastalara hemogram, sedimentasyon, alkali fosfataz, LDH, kanama pıhtılaşma zamanı, PT ve A PTT, Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri uygulandı.Onkolojik tedavileri sırasında bu değerler ilgili birim tarafından takip edildi.Operasyonlar son kemoterapiden yakalaşık iki hafta sonra hastanın kemik iliği baskısı ortadan kalktıktan sonra uygulandı.Kemik iliği baskısı uzayan hastalara koloni stimulan faktör¹(Leucomax,Neupogen 30 Mio U/E: Filgrastim by Roche)) , taze eritrosit süspansiyonu veya tam kan, trombosit süspansiyonu, taze donmuş plazma desteği ile uzman hematolog ve onkoloğun onayı alındıktan sonra operasyon uygulandı.

Operasyonlar kliniğimizin akademik kadrosunda bulunan onkolojik ortopedi konusunda uzman ve tecrübeli 3 cerrah ve ameliyathane hemşirelerinden oluşan bir ekip tarafından gerçekleştirildi.

Operasyon öncesi damar ve yumuşak doku rekonstriksiyonu ile ilgili problemler olacağı düşünülen hastalar damar cerrahisi ve ve plastik cerrahi bölümleri ile konsulte edilerek gerekirse operasyona birlikte girildi ya da bir ekip stand-by hazır bekletildi.

Alt ekstremitesinde tümörü olan hastalara operasyondan bir gece önce boşaltıcı lavman yapıldı ve opere edilecek ekstremita traş edildi. Operasyondan 30 dakika öce tüm hastalara Cefazol 1gr ya da Cefuroxim 750 mg antibiotik profilaksisi yapıldı. Postoperatif

Cefazol veya Cefuroxim'e Gentamycin 80 mg yada Netilmycin 150 mg eklendi ve profilaksi ortalama 1 hafta devam ettirildi.

Ameliyat sahası, gerektiğinde damar grefti, myokütan kas flebi ve cilt grefti için kullanılacak saha betadin ile boyanarak uygun cerrahi örtünme ile ameliyat hazırlıkları tamamlandı. Hesaplanan ortalama anestezi süresi 180 dakika ve ortalama kan kaybı 3 ünite olarak bulundu.

Postoperatif Takip:

Tüm hastaların yaraları ameliyathanede steril olarak kapatıldıktan sonra opere edilen ekstremitelere elastik bandaj ile sarıldı. Alt ekstremitelerde alçı atel ile ekstansiyonda immobilizasyon sağlanırken üst ekstremitelerde omuz kol askısı kullanıldı.

Hastalar postoperatif bakımlarında servise yada anestezi ile ortak karara varılarak yoğun bakım ünitesine alındı. Yoğun bakım ünitesine alınan hastalar santral venöz basıncı, arter kan gazları, aldığı-çıkarıldığı sıvı takibi, EKG monitörizasyonu, hemogram, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kan proteinleri günde 2 kez olmak üzere takip edilirken servise alınan hastalar hemogram, sıvı takibi karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ile takip edildiler. Drenler genelde postop 48. saatin sonunda ; drenajı devam edenlerde drenaj bittiğinde kesildi. (<30cc./24 saat). Hastaların yaraları drenaj alınana kadar , aşırı hemorajik sekresyon olmamış ise açılmadı. Hastaların yaraları lokal ısı artışı, seröz, hemorajik, pürülan akıntı ve eritem yönünden günlük veya günde bir pansumanlar ile değerlendirildi. Hastaların cilt sorunu yoksa 2. veya 3. hafta sonunda dikişleri alındı.

Fizik tedavi programına hastaların genel durumu, ağrısı, yapılan ameliyat, lokal yara durumu gibi faktörler gözönünde bulundurularak başlandı.

Çocuk hastalar dışında tüm hastalara mobilize olana dek (ortalama 1 hafta) düşük molekül ağırlıklı heparinler ile derin ven trombozu profilaksisi uygulandı. Hiçbir hastamızda derin ven trombozu ve akciğer embolisi gelişmedi.

Lokal nüks takibinde ilk yıl 2 ayda, ikinci yıl 3 ayda bir bir kontrol muayenesi, tümör markerleri, bölgesel radyografi ve gerekirse BT, MRI ve sintigrafik yöntemler kullanıldı. Hastaların postop KT'si bittikten sonra ilk bir yıllık takipte aylık akciğer PA ve lateral, 3 ayda bir akciğer BT'si, takip eden ikinci yılda 3 ayda bir akciğer grafisi ve 6 ayda bir akciğer BT'si ve tüm vücut kemik sintigrafisi, daha sonraki yıllarda ise 6 ayda bir akciğer grafisi ve BT'si ile tüm vücut kemik sintigrafisi tetkikleri ile takip edildiler.

Hastaların takip başlangıç süresi olarak kliniğimize başvuru tarihi esas alındı.

V) SONUÇLAR

Çalışmaya alınan 58 hastanın 39'u erkek ve yaş ortalaması 19.07(5-40); 19'u bayan ve yaş ortalaması 16.9(5-34); genel yaş ortalaması 18.3; erkek/bayan cinsiyet oranı 2.05:1 olarak bulundu.

Lezyonların yerleşimi ise, en sık görülme sırasına göre, 34 femur(3 proksimal, 2 orta-distal, 29 distal), 11 humerus(Proksimal), 6 fibula(Proksimal), 6 tibia(Proksimal), ve 1 önkol(Radius distal) şeklinde tesbit edildi (Tablo 11).

Lokalizasyon	Hasta
Femur distal yada orta-distal	31
Femur proksimal	3
Humerus proksimal	11
Tibia proksimal	6
Fibula proksimal	6
Radius distal	1
Toplam	58

Tablo 11 : Lezyonların lokalizasyonu

Histopatolojik alt gruplara göre sınıflandırıldığında: 42 Osteoblastik osteosarkom, 10 kondroblastik osteosarkom, 2 fibroblastik osteosarkom, 2 pleomorfik osteosarkom, 2 telenjiektatik osteosarkomlu hasta tesbit edildi.(Tablo12)

Histolojik Alt Grup	Hasta
Osteoblastik	42
Kondroblastik	10
Fibroblastik	2
Pleomorfik	2
Telenjektatik	2
Toplam	58

Tablo 12 : Histopatolojik Altgruplar

Ekstremité kurtarıcı cerrahi girişim olarak toplam 58 hastanın 11'ne (5 femur distal, 2 fibula proksimal, 4 humerus proksimal) tümörün eklem içine uzanması, eklem aspirasyonundan kanlı mayii gelmesi ve daha önce eklem içi biopsi yapılması nedeni ile ekstraartiküler rezeksiyon yapılırken 47'ne (%81) intraartiküler rezeksiyon uygulandı.

Ekstremité kurtarıcı cerrahi uygulanan ve tümü Evre IIB olan hastalardan 7 hastaya sadece lokal rezeksiyon uygulandı. Bu hastalarda, tümör, 5'inde proksimal fibula, 2'inde ise proksimal humerus yerleşimli idi. Humerus yerleşimli bu iki hasta kliniğimizde osteosarkom teşhisi nedeni ile yapılan ilk ekstremité kurtarıcı cerrahi uygulanan vakalardandır. Femur distal ve tibia proksimal tümör yerleşimli 2 hastaya lokal rezeksiyon+ otoklavize otogreft ile greftonaj+internal tesbit (artrodez) uygulandı. Humerus proksimal yerleşimli 2 hastaya lokal rezeksiyon sonrası CMVI sement spacer+küntscher çivisi ile suni eklem oluşturmak için proksimal humerus rekonstrüksiyonu yapıldı(Tablo 13, 14).

Evre IIB Osteosarkomlu Hastaların Cerrahi Tedavisi	Hasta
Lokal Rezeksiyon—Proksimal Humerus	2
Lokal Rezeksiyon+Sement Spacer-Proksimal Humerus	2
Lokal Rezeksiyon-Distal Radius	1
Lokal Rezeksiyon-Proksimal Fibula	5
Lokal rezeksiyon +Grefonaj + Internal Tesbit(Diz bölgesi)	2
Toplam	12
LR+Endoprostetik Replasman – Custommade TKP	1
LR+Endoprostetik Replasman – Proksimal Femur	2
LR+Endoprostetik Replasman – Total Femur	1
LR+Endoprostetik Replasman –Büyüeyebilen (Expandable)	3
LR+Endoprostetik Replasman – Distal Femur	26
LR+Endoprostetik Replasman – Total Diz Protezi	1
LR+Endoprostetik Replasman – Proksimal Tibia	5
LR+Endoprostetik Replasman – Proksimal Humerus	7
Toplam	46

Tablo 13 : Eksremite Kurtarıcı Cerrahi

Proksimal femur yerleşimli 1 Hastaya custommade (ısmarlama) asetabular komponenti sementli, femoral komponenti pressfit Total Kalça Protezi ; 1 hastaya KOTZ protezi poroz kaplı pressfit vidalı, 1hastaya custommade sementli proksimal femur replasmanı yapıldı ve bu 2 hastanın acetabulumuna dokunulmadı.

Femur orta distal yerleşimli 1 hastaya endoprostetik total femur replasmanı yapıldı.Bu hastanın menteşeli diz eklemi tibial komponenti sement ile applike edilirken proksimal femur, kapsulorafi ve abduktör kasların proteze dikilmesi ile, asetabulumuna fikse edildi. Femur orta distal yerleşimli diğer hastaya 5 yaşında olması nedeni ile expandable Stanmore protezi pressfit tarzında sementsiz olarak uygulandı. hastaya ekspandable(büyüeyebilen) endoprostetik distal femur ve 1 hastaya proksimal tibia replasmanı;

Femur distal yerleşimli 29 hastaya endoprostetik distal femur replasmanı uygulandı. Bu hastalardan 7'si sementli 2'i sementsiz olmak üzere 9'na TMTS (5 paslanmaz çelik, 3 titanium, 1 krom kobalt) protezi; 13'ü sementli 1'i sementsiz olmak üzere 14'ne Stanmore

Custommade (bir tanesi expandable) tümör protezi; 5'ne presfit vidalı KOTZ protezi ve 1'ine sementli Finn protezi uygulandı. Bu hastalardan ikisinde protez ve femuru saracak şekilde aplike edilen masif allogreft uygulandı.

Fibula proksimal yerleşimli 1 hastaya endoprostetik total diz protezi replasmanı uygulanırken başlangıçta sadece lokal rezeksiyon yapılmış olan bir hastaya lokal nüks sonrası rerezeksiyon ve KOTZ protezi uygulandı.

Tibia proksimal yerleşimli 3 hastaya biri expandable olmak üzere sementli Stanmore custommade tümör protezi uygulandı. Diğer 2 hastadan birine TMTS titanium protezi sement ile aplike edilirken birine KOTZ protezi pressfit tarzında uygulandı.

Proksimal humerus yerleşimli 7 hastadan, biri titannium ve beşi paslanmaz çelik olmak üzere 6'na, custommade tümör protezi, 1'ne TMTS sement ile birlikte uygulandı.

	CM(TKP,TDP)		Stanmore(CM)		TMTS		KOTZ	Finn
	PMMA	Presfit	PMMA	Pressfit	PMMA	Pressfit	Pressfit	PMMA
Femur Proksimal	1	1					1	
Femur orta-distal	1			1				
Femur Distal			12	1	7	2	5	1
Tibia Proksimal			3		1		1	
Fibula Proksimal	1							
Humerus Proks.	6				1			
Toplam	9	1	15	2	9	2	7	1

CM:Custommade PMMA:Poly Methyl Metacrylate TKP:TotalKalçaProtez TDP:TotalDizProtezi

Tablo 14: Endoprotez Rekonstrüksiyonları

Yumuşak Doku Rekonstrüksiyonu: Femur distal osteosarkom yerleşimli 5 olgumuza damarlı latissimus dorsi myokütan damarlı flep ile yumuşak doku rekonstrüksiyonu uygulandı. Bu hastalardan ikisine yumuşak dokular ile protezin yeterince örtülmediği düşünülerek ameliyat esnasında myokütan flep uygulandı ve postop takiplerinde yara problemleri olmadı. Diğer üç hastaya ise geç enfeksiyon ve yumuşak doku defekti nedeni ile geç dönemde myokütan flep uygulandı.Bu hastaların üçünde de enfeksiyon eradike edilemedi ve ikisine amputasyon uygulanmak zorunda kalındı.

Damar Rekonstrüksiyonu:Fibula proksimal uç yerleşimli osteosarkom vakamıza operasyon esnasında tümörün popliteal arteri içine aldığı görüldü ve safen ven otogrefti kullanılarak popliteal arter-posterior tibialis arter end to end anastomozu ile damar rekonstrüksiyonu uygulandı. Bu hastanın postop takibinde dolaşım problemi yaşanmamasına rağmen lokal nüks gelişti ve rezeksiyon+ KOTZ protezi uygulandı .

Protez sağ kalım oranımız (amputasyon ve revizyona uğramayan) ortalama 25 ay için 31/46(%67,4) olarak bulundu.

A)CERRAHİ SONUÇLAR:

Cerrahi sonuçlar sınır tayini ile belirlendi. Vakaların tümü evre IIB olarak kabul edildi (metastazlı hastalar çalışmaya alınmadı) ve cerrahide amaç geniş veya radikal sınırlar elde etmektir.

İntaraoperatif olarak çıkarılan tümörün tarafları işaretlendi. Rezeksiyon sonrası kemik medullasından örnek alındı ve ameliyat sahasında şüpheyi düşülen bölgeler örnekledi. Ayrıca ameliyat esnasında rezeksiyon uçlarından frozen biopsi alınarak patolojiye gönderildi ve sonuç beklendi. Histopatolojik sınırların daha sonra ayrıca tayini yapıldı.

Patoloji raporunda belirtilen ortalama tümör hacmi ve rezeksiyon miktarı

Distal femur için 298 cm^3 (70-760 cm^3) ve 19 cm (12-26 cm);

Proksimal tibia için $196,7 \text{ cm}^3$ (100-350 cm^3) ve 16,3 cm (13-19cm);

Proksimal humerus için $284,3 \text{ cm}^3$ (77-672 cm^3) ve 16,9 cm (14-22 cm);

Proksimal fibula için $256,7 \text{ cm}^3$ (128- 450 cm^3)ve 17,7 cm (14-23 cm);

Proksimal femur için $426,7 \text{ cm}^3$ (120-1000 cm^3) ve 18 cm (13-25 cm);

Total femur rezeksiyonu yapılan hastada 690 cm^3 ve 45 cm;

Radius distal uç rezeksiyonu için 80 cm^3 ve 11 cm olarak tesbit edildi.

Yapılan değerlendirmede: 51 geniş rezeksiyon, 1 radikal rezeksiyon, 5 marjinal rezeksiyon, 1 geniş kontamine rezeksiyon cerrahi sınırları elde edildi. Geniş + radikal rezeksiyon cerrahi başarı oranı 52/58(% 89,6) olarak gerçekleşti(Tablo 15).

Cerrahi Sınır	Hasta
Radikal Rezeksiyon	1
Geniş Rezeksiyon	51
Marjinal Rezeksiyon	5
Geniş Kontamine Rezeksiyon	1
Toplam	58

Tablo 15 : Cerrahi Sınır

Patoloji raporlarında geniş kontamine rezeksiyon olarak kabul edilen 1 hastada; marjinal rezeksiyon olarak kabul edilen ve "cerrahi sınır tümöre yakın komşuluk göstermektedir" cümlesi kurulan 5 hastanın 3'de nüks gelişirken , geniş rezeksiyon olarak bildirilen 51 hastanın da 4'de lokal nüks gelişti. Lokal nüks gelişen toplam 8 hastanın 2'ne amputasyon uygulandı. Diğer 6 hasta amputasyonu kabul etmediği için KT tedavisi ile takip edildiler. Amputasyon uygulanan bir hasta(AWD) dışında lokal nükslü 7 hasta ex oldu.

B)FONKSİYONEL SONUÇLAR:

Serimizdeki hastaların fonksiyonel sonuçları MSTS(Musculoskeletal Tumor Society) sistemi ile değerlendirildi. Son kontrol muayenelerinden sonra elde edilen sonuçlar:

Mükemmel=6(%10,3) , İyi=34(%58,3), Orta=15(%25,8), Kötü=3(%0,5) , Tüm seride toplam % 68,9 (40/58) mükemmel ve iyi sonuç elde edilmiştir.

Bu sonuçları anatomik bölgelere göre ayırdığımızda :

Femur Proksimal rekonstrüksiyon sonuçları (Toplam 3): İyi=2(%66); Orta=1(%33).

Femur orta-distal ve distal rekonstrüksiyon sonuçları (Toplam 31) Mükemmel=4(%12,9), İyi=21(%67,7), Orta=3(%0,9), Kötü=3(%0,9).

Tibia Proksimal rekonstrüksiyon sonuçları (Toplam 6): İyi=5(%83), Orta=1(%17).

Fibula Proksimal rekonstrüksiyon sonuçları (Toplam 6): Mükemmel=1(%17), İyi=4(%66), Orta=1(%17).

Humerus Proksimal Rekonstrüksiyon sonucu (Toplam 11):Mükemmel=1(%9), İyi=2(%18), Orta=8(%73).

Radius distal rekonstrüksiyonu (Toplam 1):Orta=1

Bölgelere göre hesaplandığında mükemmel ve iyi sonuç toplamı Femur proksimalinde %66, femur orta-distal ve distalinde %81, Proksimal tibiada %83, proksimal fibulada %83 ve proksimal humerusda % 27 olarak bulundu.

Tüm bu sonuçlar tek tek parametrelere göre incelendiğinde aşağıdaki tablo ortaya çıkmıştır(Tablo 16).

Parametre	Mükemmel	İyi	Orta	Kötü	Ort.Skor
Hareket	25	16	13	4	3,2
Ağrı	45	11	2	0	4,4
Stabilite	5	45	5	3	2,8
Deformite	5	42	8	3	2,7
Kuvvet	3	33	21	2	2,3
Fonks. Aktivite	9	37	12	0	2,9
Duygusal kabul	42	12	4	0	4,3
Toplam(Hasta)	6	34	15	3	22,6

Tablo 16 : Fonksiyonel sonuç Puanlaması

Bu sonuçlara göre tüm serimizde hastalar maksimum 35 puan üzerinden 22,5 puan almışlardır. Serimizde en kötü puanlar kuvvet parametresine aittir. Diğer taraftan puanlar değerlendirildiğinde operasyon sonucu hastaların günlük hayat aktivitelerini(%79) hareketli(%70), stabil bir şekilde(%86) rahatlıkla sürdürebildiklerini, ağrısız(%96) ve operasyon sonucundan memnun olduklarını (%96) söyleyebiliriz.

C)ONKOLOJİK SONUÇLAR:

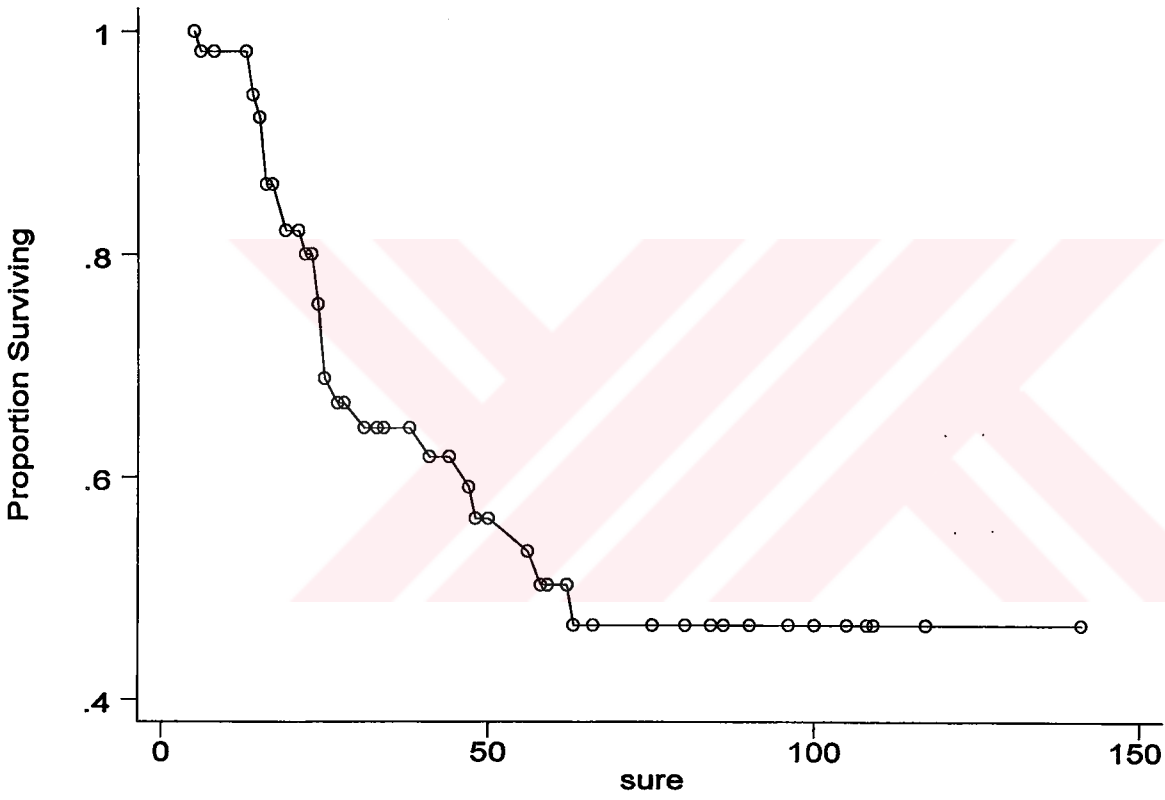
Ortalama 43.0 (1-140) ay takip ettiğimiz nonmetstatik evre IIB klasik osteosarkomlu 58 hasta grubunun son kontrollerinde elde edilen sonuç:

NED (No Evidence of Disease:Hastaliksız sağ kalımlar)=32(%55,1)

AWD(Alive with Disease:Hastalık ile yaşayan;Metastaz ya da nüks)=1(%1,7),

DOD(Dead of Disease:Hastalık nedeni ile ölüm)=23(%43,2) hastadır.

Kaplan-Meier survey analizi ile 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranımız % 50,0 olarak tesbit edildi. 2 hasta postoperatif kemoterapi komplikasyonu nedeni ile ex oldu. Hastaların sekizinde lokal nüks gelişmiştir; şu anda bunlardan yedisi DOD (EX), biri AWD olarak takip edilmektedir (Grafik 3) (Tablo17)



Grafik 3 : Kaplan-Meier Sağkalım Grafiği..

Son Durum	Hasta
Hastaliksız sağ kalım(NED)	32
Hastalık ile yaşayan(AWD)	1
Hastalık nedeni ile ölüm(DOD)	23
Kemoterapi Komplikasyonu Nedeni ile ölüm	2
Toplam	58

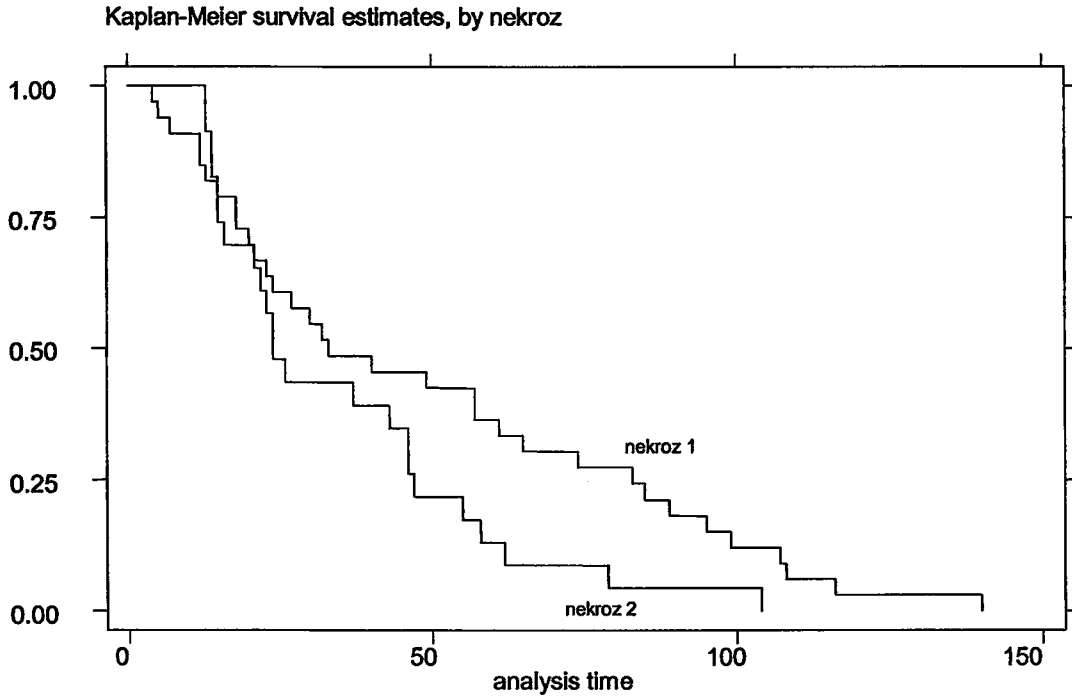
Tablo 17 : Hastaların Son durumları

23 Hastaya preoperatif (neoadjuvan) ve postop kemoterapi, 35 hastaya ise preoperatif neoadjuvan radyoterapi + kemoterapi + postoperatif kemoterapi uygulanmıştır.(Tablo 18)

Onkolojik Tedavi	Hasta	Sağkalım	%
Neoadjuvan KT	23	11	47,8
Neoadjuvan KT+RT	35	22	62,8

Tablo 18 : KT ve KT+RT gören hastaların Sondurumları

Neoadjuvan KT uygulanan hastalarda histolojik yanıt Huvos yöntemine göre minimum 20 adet örnek doku incelenerek nekroz oranı belirlendi.Ameliyat piyesinde tesbit edilen %90 ve üzeri nekroz oranında kemoterapi başarılı kabul edildi.Elde edilen nekroz oranları %95 ve üzeri=12 hasta(%20), %90-95=22 hasta(%37,9), %51-89=16 hasta(%27,5), <%50=8 hasta (%13,7) şeklinde idi.Serimizde % 90 ve üzeri nekroz elde edilen hastaların oranı %58.3 'tür. Radyoterapi alan hastalarda %90 ve üzeri nekroz elde edilen hastaların oranı 28/35 (%80) iken radyoterapi almamış hastalarda bu oran 6/23 (%26) olarak bulunmuştur.(Grafik 4)



Grafi 4 : Nekroz oranı %90 ve üzerinde olan hastaların sağkalımları ile altında olanların karşılaştırılması.

Hastaların durum, nekroz ve lokal nüks sonuçlarını etkileyen faktörleri tesbit etmek için yapılan istatistik çalışmalarında postoperatif kemoterapi komplikasyonu nedeni ile ölen iki hasta çalışmaya alınmamıştır.

Yapılan univariate(çok gözlü Chi-x2, t-student test, Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank test,Kruskal-Wallis one –way Anova, lineer regresyon ve Fisher's Exact test) analizlerde nekroz ile **radoterapi** arasında ileri derecede ($p < 0.01$) anlamlı bir ilişki bulunurken; yaş, cinsiyet, kemoterapi, lokalizasyon ve histolojik gruplar arsında nekrozu etkileyen anlamlı fark bulunamadı(Tablo 20).

Parametre	Altgrup	n	%	p
Yaş	= ve<15	12	21,43	0.673
	16-20	26	46,43	
	>20	18	32,14	
Cinsiyet	Erkek	37	66	0.42
	Kadın	19	34	
Radyoterapi	Evet	34	60,7	<u>0.0002</u>
	Hayır	22	39,3	
Kemoterapi	Grup1	37	66	0,48
	Grup2	11	19,6	
	Grup3	8	14,4	
Hacim	= ve<150	14	24,5	0.7
	>150	42	75,5	
Lokalizasyon	Femur	32	57,1	0,06
	Tibia	6	10,6	
	Fibula	6	10,6	
	Humerus	11	19,6	
Histoloji	Osteoblastik	40	72	0,34
	Kondroblastik	10	17,5	
	Diğer	6	10,5	

Tablo 20 : Nekroz yüzdesini Etkileyen Faktörler

Multivariate (Cox Regresyon)testinde ise yukarıdaki bağımsız değişkenlerin **hiçbirinin** nekroz ile anlamlı olarak ilişkili olmadığı görüldü.($p>0,05$)

Son durumu etkileyen faktörler incelendiğinde ; Yapılan univariate(Çok gözlü Chi-x2, t-student test, Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank test ve Fisher's Exact test, trend analizi) analizlerde **metastaz**($p<0.01$), **nekroz oranı**($p<0.05$), **lokalizasyon**($p<0.05$), **Huvos**($p<0.05$), **Lokal nüks**($p<0.05$), **enfeksiyon**($p<0.05$), ve **cerrahi sınırın** ($p<0.05$) **son durum** ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur. (Tablo 21)

Nekroz oranı%90 ve üzerinde olan hastaların nekroz oranı %90'nın altında olanlar arasında anlamlı fark bulunurken($P<0.05$); Nekroz oranı %90'a yakın(%70-90) olan hastalar ile nekroz oranı %70'in altında olan hastaların sağkalımları arasında anlamlı fark bulunamamıştır($p>0.05$).

Patoloji raporlarında belirtilen Huvos sınıflaması değerlendirildiğinde Huvos IV yanıt alınan hastaların sağkalımları ile Huvos III ve HuvosI-II yanıtı alınan hastalar arasında anlamlı fark bulunurken ($P<0.05$) Huvos III ve HuvosI-II yanıtı alınan hastalar arasında anlamlı fark bulunamamıştır($P>0.05$).

Parametre	Altgrup	n	%	p
Yaş	= ve<15	12	21,43	0.58
	16-20	26	46,43	
	>20	18	32,14	
Cinsiyet	Erkek	37	66	0.90
	Kadın	19	34	
Metastaz	Evet	26	45,6	<u>0.00001</u>
	Hayır	30	54,4	
Radyoterapi	Evet	34	60,7	0.27
	Hayır	22	39,3	
Kemoterapi	Grup1	37	66	0,13
	Grup2	11	19,6	
	Grup3	8	14,4	
Hacim	= ve<150	14	24,5	0.85
	>150	42	75,5	
Histoloji	Osteoblastik	40	72	0.98
	Kondroblastik	10	17,5	
	Diğer	6	10,5	
Nekroz	= ve >90	33	58,9	<u>0.003</u>
	70-90	13	23,8	
	=ve<70	10	17,2	
Cerrah	Cerrah1	9	16	0.2
	Cerrah2	10	17,8	
	Cerrah3	37	66	
Lokalizasyon	Femur	32	57,1	<u>0.002</u>
	Tibia	6	10,6	
	Fibula	6	10,6	
	Humerus	11	19,6	
Cerrahi Sınır	Marjinal,Cont	49	87,7	<u>0.015</u>
	Geniş,Radikal	7	12,3	
Huvos	I+II	10	17,8	<u>0,0019</u>
	III	29	51,7	
	IV	17	30,3	
Lokal Nüks	Var	8	14,2	<u>0,006</u>
	Yok	48	85,8	
İnfeksiyon	Var	6	10,7	<u>0,03</u>
	Yok	50	89,3	

Tablo 21 : Sağkalımı Etkileyen Faktörler

Diğer taraftan son durum ile ilişkisi bulunan faktörler Multivariate(Cox regresyon) analizleri ile tekrar değerlendirildiğinde sadece metatastaz($p<0.05$) faktörünün survey üzerinde etkili olduğunu görmekteyiz.

İki hastada postop kemoterapiye bağlı olarak ölüm görülmüştür.Hastalardan biri postop 1. Ayında ilk kemoterapi(cisplatin + epirubicin) sonrası trombositopeniye bağlı kanama diatezi nedeni ile ex oldu.Diğer hasta postop 6. ayında 6. Kemoterapi sonrası (alterne metatraxate, cisplatin, epirubicin, ifosfamide) trombositopeni ve kanama nedeni ile başka bir kurumda ex olmuştur.

Takip sırasında hastaların 26'da metastaz ve 8'de lokal nüks gelişti. Bunlardan akciğer metastazları nedeni nedeni 4 hastaya 1 defa ve 1 hastaya iki defa metastazektomi uygulandı. Metastazektomi yapılan hastaların 3'ü hastalıksız (NED) yaşamaktadırlar; diğer ikisi ise ex olmuştur. 16 Hasta ise KT ve RT tedavilerine rağmen Akciğer, beyin, batin, kemik ya da yaygın metastatik hastalık nedeni ile vefat ettiler. Bu hastalardan 9'da sadece akciğer metastazı, 1'de beyin metastazı, 2'de kemik ve akciğer metastazı, 2'de akciğer ve beyin metastazı, 1'de ise beyin ve batin metastazı tesbit edildi. 5 Hasta kontrol dışına çıktıkları için sadece ölüm tarihleri öğrenilebildi.

D)KOMPLİKASYONLAR:

58 Hastalık serimizde 39 hastaya (%67,2) ait 42 lokal komplikasyon (iki hastada birden fazla komplikasyon) tesbit edilmiş ve tedavileri yapılmıştır. Lokal tümör kontrolü açısından 8 hastamızda(%13.3) lokal nüks saptanmıştır. Toplam 6 hastada (%10,3) infeksiyon ortaya çıkmıştır. Bu infeksiyonların beşinde sorumlu ajan MRSA ve birinde psödomonas olarak bulundu. 7 Hastada protez stem kırığı veya eğilme, 3 hastada aseptik gevşeme ve 3 hastada patolojik kırık majör komplikasyonları meydana geldi. Fibula proksimaline yapılan lokal rezeksiyonlarda 6 hastanın hepsinde fibular sinir sakrifiye edilmek zorunda kalındı. Ameliyat sonrası yara detaşmanı gelişen 3 hastada pansuman ile iyileşme sağlandı. Femur distal yerleşimli tümörün rezeksiyonu sonrasında bir hastada geçici fibular sinir felci gelişti.Femur distal osteosarkom nedeni ile opere edilen 3 hastada operasyon sonrası yapılan rehabilitasyon ve müdahalelere rağmen diz fleksiyonu 50 derecenin üzerine çıkarılamadı. Bu 3 hastanın 2'si radyoterapi alırken 1' i preoperatif radyoterapi almamıştı (Tablo 22).

Lokal Komplikasyon	Hasta
Lokal Nüks	8
Enfeksiyon	6
İmplant Komplikasyonu	7
Aseptik Gevşeme	4
Patolojik Kırık	3
Cilt Detaşmanı	4
Fibular sinir Sakrifikasyonu	6
Geçici Fibular Sinir Paralizi	1
Fibrozis(Eklem hareket kısıtlılığı)	3
Toplam	42

Tablo 22 : Lokal Komplikasyonlar Komplikasyonlar

Lokal nüks gelişen 8 hastanın 2'ne amputasyon uygulanırken 6'sı önerilen tedaviyi reddetti ve takibimizden çıktı.

Onkolojik Komplikasyonlar:İki hastamız postoperatif kemoterapi komplikasyonu nedeni ile ex oldu. Bu hastalardan birincisi Metatraxate+Cisplatin+Epirubicin+Ifafamid alterne tedavisi alırken ameliyat sonrası altıncı ayında trombositopeni ve kanama diatezi nedeni ile başka bir kurumda ex oldu.Diğer hasta ise postoperatif birinci ayında ve kemoterapi sonrası (Cisplatin+Epirubicin+ifasfamid) trombositopeni ve kanama nedeni ile ex oldu.

Vakalarımızdan 26 hastada total uzak organ metastazı tesbit edildi.Bunlardan akciğerler için ameliyat olabilir kriterleri mevcut olan 5 hastaya metastazektomi ve kemoterapi; kemik ve beyin metastazlarına ise palyatif radyoterapi uygulandı.

Enfeksiyon: Altı hastamızda postpop enfeksiyon gelişti. Bu hastaların üçünde kontrol edilemeyen enfeksiyon nedeni ile ablasyon uygulanmıştır. Hastalardan sadece bir tanesinde revizyon sonrası enfeksiyon gelişirken diğerlerinde primer cerrahi sonrası enfeksiyon gelişti. Bu tek hastada femur proksimaline uygulanan ısımarlama total kalça protezinin gevşeme ve küçük kalması nedeni ile primer operasyon sonrası birinci yılda yapılan revizyon sonrası psödomonas enfeksiyonu gelişti.

Ablasyon uygulanan MRSA enfeksiyonlu diğer iki hastaya yapılan antibiyoterapi, debridman, antibiotikli sement spacer, damarlı myokütan flep gibi tüm girişimler sonuçsuz kalmıştır.

Enfeksiyon gelişen diğer 3 hastanın 2'de enfeksiyon, fistül akıntısı tarzında, devam etmektedir. Femur distal osteosarkom nedeni ile lokal rezeksiyon ve protez uygulanan hastanın postop 4. Ayında cilt detaşmanı ve enfeksiyon sonrası hastaya antibiyoterapi, debridman , myokütan flep, eksternal fiksator uygulanmasına rağmen MRSA enfeksiyonu eradike edilemedi ve son olarak hastaya sement spacer uygulandı. Hastanın tedavisi devam etmekte. MRSA enfeksiyonu gelişen diğer femur distal uç yerleşimli hastaya antibiyoterapi ve debridman sonrası gevşeme nedeni ile revizyon uygulandı. Enfeksiyonu geçmeyen hastaya protez ekstraksiyonu sonrası reimplantasyon uygulandı. Hastanın son 1.5 yıldır akıntısı olmadı.

Tibia proksimal yerleşimli osteosarkom nedeni ile opere edilen bir hastaya juvara ameliyatı(lokal rezeksiyon, otoklavize otograft, iki taraftan geniş kompresyon plağı) yapıldı. Postop 6. Ayda hastada enfeksiyon ve detaşman gelişti. Hastaya antibiyoterapi, debridman, sekestrektomi, myokütan flep ve plak ekstraksiyonu yapılmasına rağmen MRSA enfeksiyonu ortadan kaldırılamadı. Hastanın yapılan artrodezinde kaynamama problemi olmadı. (Tablo 23)

No	Lokalizasyon	Tedavi	Komplikasyon	Revizyon	Sonuç
1.FE	Femur proks.	LR+TK Protez	Gevşeme(1.yıl)	Revizyon	Orta
			Enfeksiyon:Revizyon sonrası	Debridman;Dezartikülasyon	
2.HA	Femur distal	LR+TMTS	Detaşman,Enfeksiyon	Antibiyoterapi,debridman	İyi
		protez	Gevşeme	Myokütanflep;amputasyon	
3.AY	Femur distal	LR+TMTS	Detaşman Enfeksiyon(5.ay)	Antibiyoterapi,debridman	İyi
		Protez	Gevşeme	Myokütan flep;Amputasyon	
4.BT	Femur distal	LR+ Stanmore	Detaşman,Enfeksiyon	Antibiyoterapi,debridman	Kötü
		Protez	Gevşeme	Myokütanflep;Eksternal	
				fiksator, AB sement spacer	
5.YÇ	Femur distal	LR+KOTZ	Enfeksiyon,gevşeme	Antibiyoterapi,debridman	İyi
		Protez		Protez ekst.;reimplantasyon	
6.ZK	Tibia proks.	LR+(Juvara)	Enfeksiyon	Antibiyoterapi,debridman	orta
		Otoklovize		Myokütan flep,	
		kemik+plak		Plak ekstraksiyonu	

Tablo 23 : Enfeksiyon Gelişen Hastalar ve Tedavileri

Protezde kırılma, eğilme ve gevşeme: (Tablo 24) Altı hastada protez stem kırığı, bir hastada protezde eğilme ve gevşeme nedeni ile revizyon yapılmıştır. Femur distal osteosarkom yerleşimli bir hastamıza ilk operasyonda uygulanan Stanmore tümör protezi 1 yıl sonra femoral stem kırığı nedeni ile sementli femoral komponenti presfit komponent ile değiştirildi. 3 yıl sonra hastada tekrar femoral stem kırığı meydana geldi ve protez tümü ile revize edildi. 1 yıl sonra oluşan 3. Femoral stem kırık sonrası hastaya TMTS protez uygulandı.

Femur distal yerleşimli ve Stanmore protez aplike edilen ve femoral stem kırığı gelişen 3 hastamızdan birinde Stanmore femoral komponent revizyonu yapılırken; birinde stanmore protezi tamamen değiştirildi. Diğer hastamızda Stanmore protezi TMTS protez ile revize edildi.

Proksimal tibia yerleşimli 2 osteosarkom hastamızdan birinde aplike edilen Stanmore protezin 3 yıl sonra tibial komponentinde kırık meydana geldi. Hastaya, aynı zamanda femoral gevşeme nedeni ile, yapılan revizyonda tekrar Stanmore protezi uygulandı. 3 Yıl sonra gelişen 2. Tibial komponent kırığı sonrası hastaya TMTS protez ile revizyon yapıldı. Diğer hastamızda ekspandable protezinde yaklaşık 2,5 yıl sonra meydana gelen kırık tibial komponentin fiksasyonu otogrefonaj ve sement ile revize edildi.

No	Lokalizasyon	Tedavi	Komplikasyon	Revizyon	Sonuç
1.ME	Femur distal	LR+Stanmore Protez(PMMA)	Protezde kırılma,Gevşeme Femoral komponent(45 ay)	Stanmore protez (PMMA) (Femoral+tibial komponent)	İyi
2.SY	Femur distal	LR+Stanmore protez (9mm) (PMMA)	3 kez femoral stem kırığı	1.Stanmore(9 mm) (Press) 2.Stanmore(11mm)(PMMA) 3.TMTS(13mm)(PMMA)	İyi
3.YB	Femur distal	LR+Stanmore Ekspandable Protez(PMMA)	Femoral stem kırığı Gevşeme(Travmatik)	1.TMTS protez(PMMA)	İyi
4.ÇÇ	Femur distal	LR+ Stanmore Protez(PMMA)	Femoral stem kırığı Gevşeme	Femoral komponent revizyonu(PMMA)	İyi
5.EG	Tibia proks.	LR+Stanmore Protez(PMMA)	2 kez Tibial komponentte kırılma ve gevşeme	1.Tibial komponent(PMMA) 2.TMTS(PMMA)	Gevşeme
6.FN	Tibia proks.	LR+Stanmore Ekspand(PMMA)	Tibial komponentte kırılma	Tibialkomponent Fiksasyon Otogrefonaj+PMMA	
7.GK	Femur distal	LR+Stanmore Protez(PMMA)	Femoral stemde eğilme	Femoral komponent Revizyonu(PMMA)	İyi
8.EK	Femur Orta-distal	LR+Stanmore Ekspandable Protez(PMMA)	Femurda kırık (Protez proksimalinden)	Femoral stem uzatıldı ve İnternal fiksasyon sağlandı	Kötü
9.ME	Fibula proksimal	LR	Tibia proksimal kırığı Cit detaşmanı	Repozisyon+otogreft+tesbit Rotasyon flebi	İyi
10. HY	Femur distal	LR+Stanmore protezi(PMMA)	Femurda kırık (Protez proksimalinden)	Traksiyon+tesbit Hastada multipl met	Kötü
11. AB	Femur distal	LR+Stanmore protezi(PMMA)	Femoral komponent Aseptik gevşeme	Revizyon TMTS(PMMA)	İyi
12. BA	Femur distal	LR+Stanmore protezi(PMMA)	Femoral komponentte Aseptik gevşeme	Revizyon bekliyor	Gevşeme
13. AB	Femur distal	LR+TMTS (PMMA)	Femoral komponentte Aseptik gevşeme	Revizyonu planlandı AC met astazı,exitus	Gevşeme

Tablo 24 : Mekanik Komplikasyon Gelişen Hastalar ve Tedavileri

Stanmore protezi uygulanan bir hastamızda 10 ay sonra femoral stemde eğilme ve gevşeme nedeni ile femoral komponent revize edildi.

Femoral komponentinde aseptik gevşeme tesbit edilen 3 hastadan birine TMTS protez ile revizyon uygulanırken diğerine revizyon planlanmaktadır. TMTS protez uygulanan hastamız

1,5 yıl sonunda gevşeme nedeni ile revizyon düşünülürken Akciğer metastazları nedeni ile exitus oldu.

Birinci ameliyat sonrası kırılma, eğilme ve gevşeme gibi implanta ait lokal komplikasyonlarımızdan sadece 1 tanesi TMTS protezinde görülürken diğer komplikasyonlarımızın tümü 1. Kuşak protez olan Stanmore paslanmaz çelik ısmarlama rezeksiyon protezlerinde görüldü. KOTZ tipi rezeksiyon protezlerinde implant komplikasyonu görülmedi.

Patolojik Kırık: 3 Hastamızda patolojik kırık gelişti. Fibula proksimal yerleşimli osteosarkomun lokal rezeksiyonunda geniş sınıra ulaşabilmek için tibia lateral korteksinden osteotomi yapılan hastada 1,5 yıl sonra tibia proksimal kırığı ve cilt defekti gelişti. Repozisyon +otogrefonaj+ gastrokinemius rotasyon flebi+alçı ile tesbit sonrası hastada iyileşme sağlandı.

Femur orta-distal yerleşimli 2 osteosarkom hastamızdan biri uygulanan expandable stanmore protezin 2. Yıl sonunda proksimalinde oluşan femur kırığı nedeni ile kliniğimize başvurdu. Hastanın femoral komponenti uzatıldı; otogrefonaj + sirklaaj teli ile internal tesbit ve pelvipedal alçı ile immobilizasyon yapılarak hastada kaynama sağlandı. Diğer hastamız revizyon öncesi operasyona hazırlanırken tesbit edilen akciğer ve beyin metleri nedeni ile pelvipedal alçı yapılarak onkoloji kliniğine sevk edildi ve kısa bir süre sonra kaybedildi.

Radius distal uç yerleşimli hastamızda radius lokal rezeksiyonu sonrası el bileğinde radial deviasyon gelişti.

İskelet maturasyonunu tamamlamamış olan 3 hastaya uygulanan expandable endoprotezin hepsinde revizyon gerekmiştir. Bunlardan tibia proksimal yerleşimli hastaya tibial komponent kırığı nedeni ile tibial komponent revizyonu, femur distal yerleşimli olan iki hastadan birine femur proksimal patolojik kırığı ve diğerine femoral komponent nedeni ile revizyon uygulandı.

Patoloji raporlarında belirtilen rezeksiyon miktarları ile komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$).

Komplikasyon oranlarımız literatürlerle paralellik göstermektedir. Ayrıca revizyon cerrahisi geçiren hastalarımızın fonksiyonel sonuçları revizyon geçirmeyen hastalarımızın fonksiyonel sonuçlarına yakındır⁹⁰.

F)Olgularımızdan örnekler:

Olgu 1 :



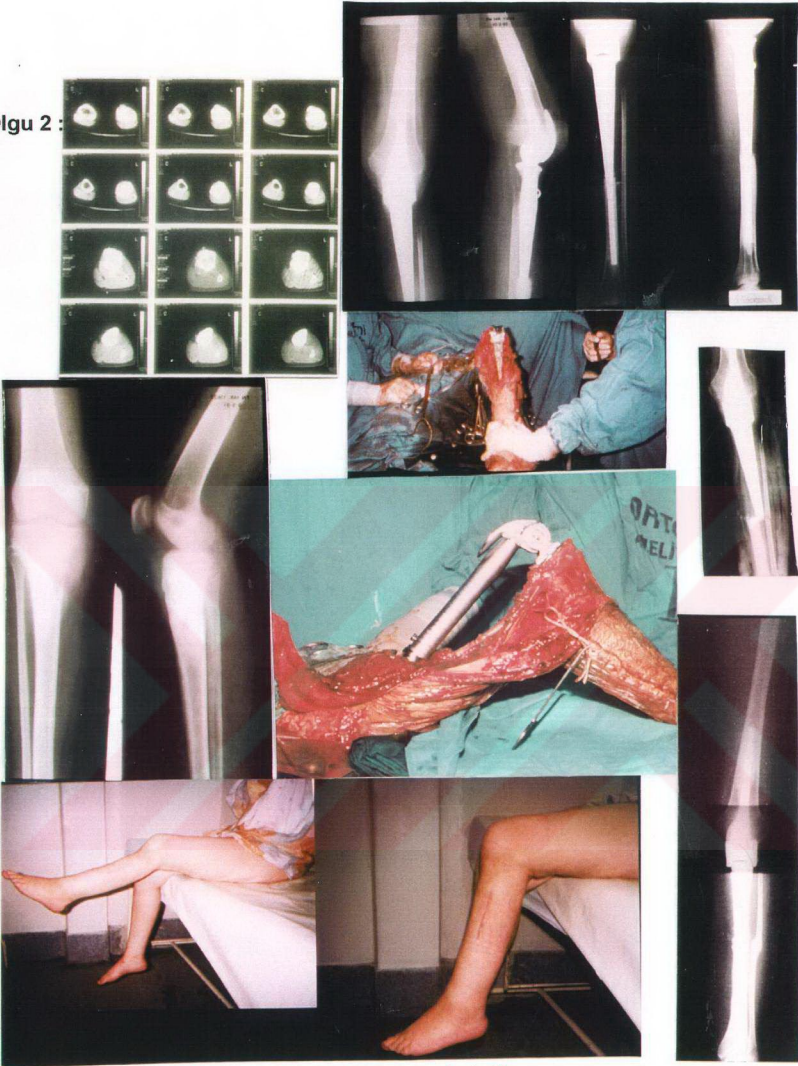
Hasta: Ç.Ö, 12 yaş, Bayan, Femur distal yerleşimli,

Rekonstrüksiyon: Pressfit TMTS Protezi **Fonksiyon:** Mükemmel

Komplikasyon : Geçici Fibular sinir felci.

Son durum: NED, **Takip:** 43 ay **Fonksiyon:** Mükemmel **Komplikasyon** yok

Olgu 2 :



Hasta: F.N, 13 yaş, Bayan, Tibia Proksimal yerleşimli,

Rekonstriksiyon: Stanmore Ekspandable Protez, **Fonksiyon:** İyi

Komplikasyon: Tibial komponent Stem Kırığı, **Tedavi:** Tibial Komponent Revizyonu

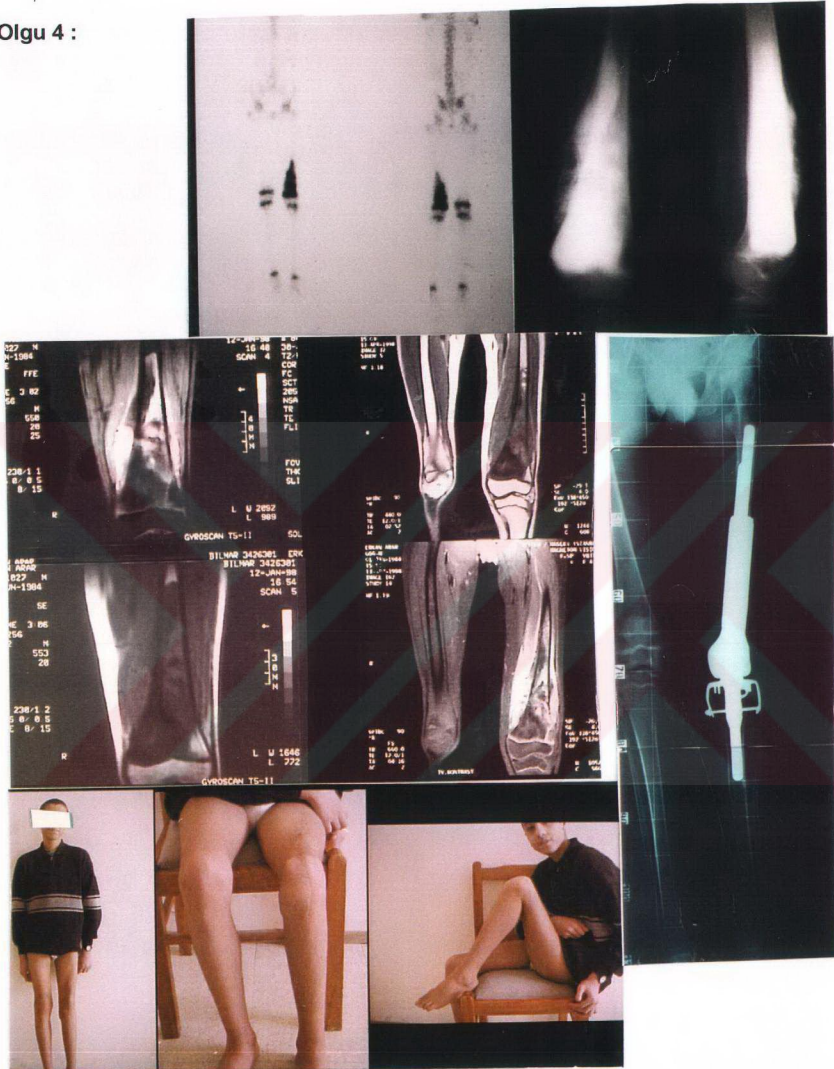
Son durum: NED, **Takip:** 108 Ay

Olgu 3 :



Hasta: S.Y, 14 yaş, Bayan, Femur distal yerleşimli,
Rekonstrüksiyon: Stanmore Protez, **Fonksiyon:** İyi
Komplikasyon: Femoral komponent Stem Kırığı, **Tedavi:** TMTS Protez ile Revizyon
Son durum: NED, **Takip:** 85 Ay

Olgu 4 :



Hasta: E.A, 14 yaş, Erkek, Femur distal yerleşimli,
Rekonstrüksiyon: Kotz Protezi Pressfit, **Fonksiyon:** İyi
Komplikasyon: Patella Luksasyonu
Son durum: NED, Takip: 22 Ay

Olgu 5 :



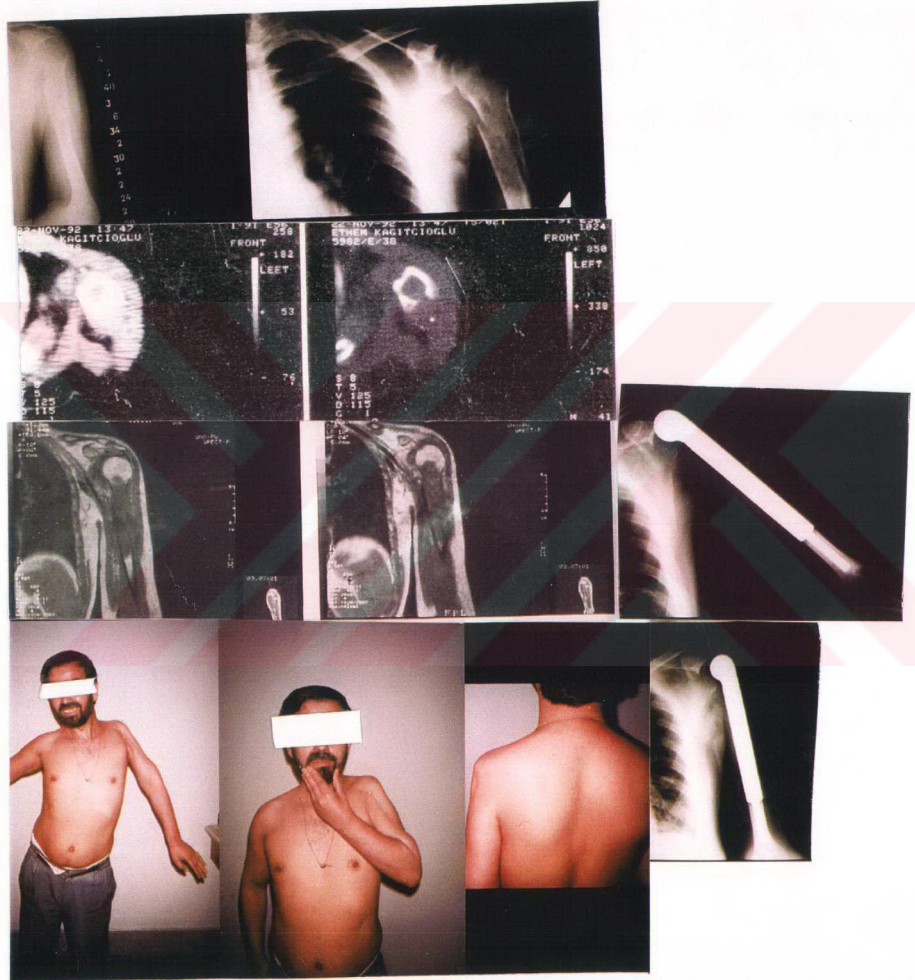
Hasta: Y.B., 14 yaş, Erkek, Femur distal yerleşimli,

Rekonstrüksiyon: Stanmore Protez, **Fonksiyon:** İyi

Komplikasyon: Femoral komponent Stem Kırığı **Tedavi:** TMTS protez ile Revizyon (PMMA)

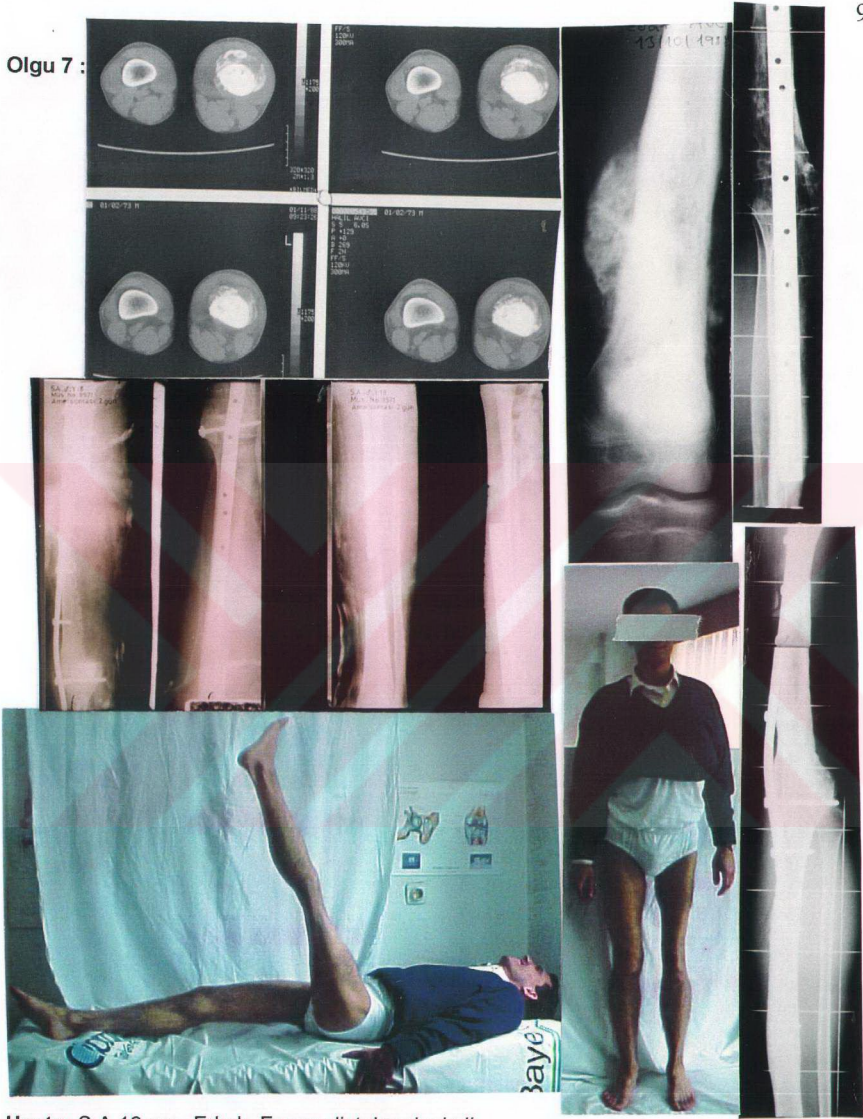
Son durum: NED, **Takip:** 95 Ay

Olgu 6 :



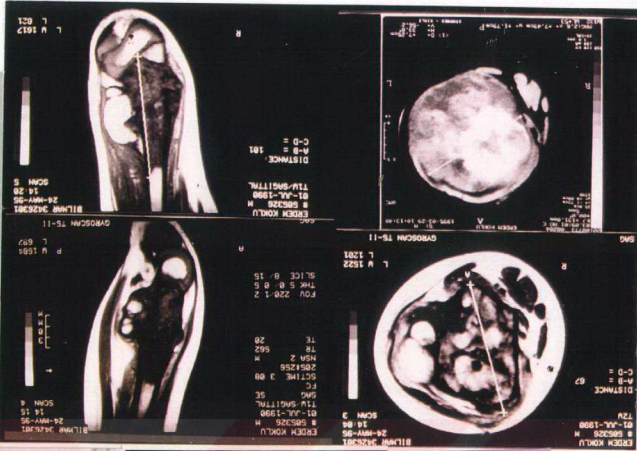
Hasta: E.K., 39 yaş, Erkek, Humerus Proksimal yerleşimli,
Rekonstrüksiyon: Custommade Omuz Protezi, **Fonksiyon:** İyi **Komplikasyon:** yok.
Son durum: NED, **Takip:** 89 Ay

Olgu 7 :



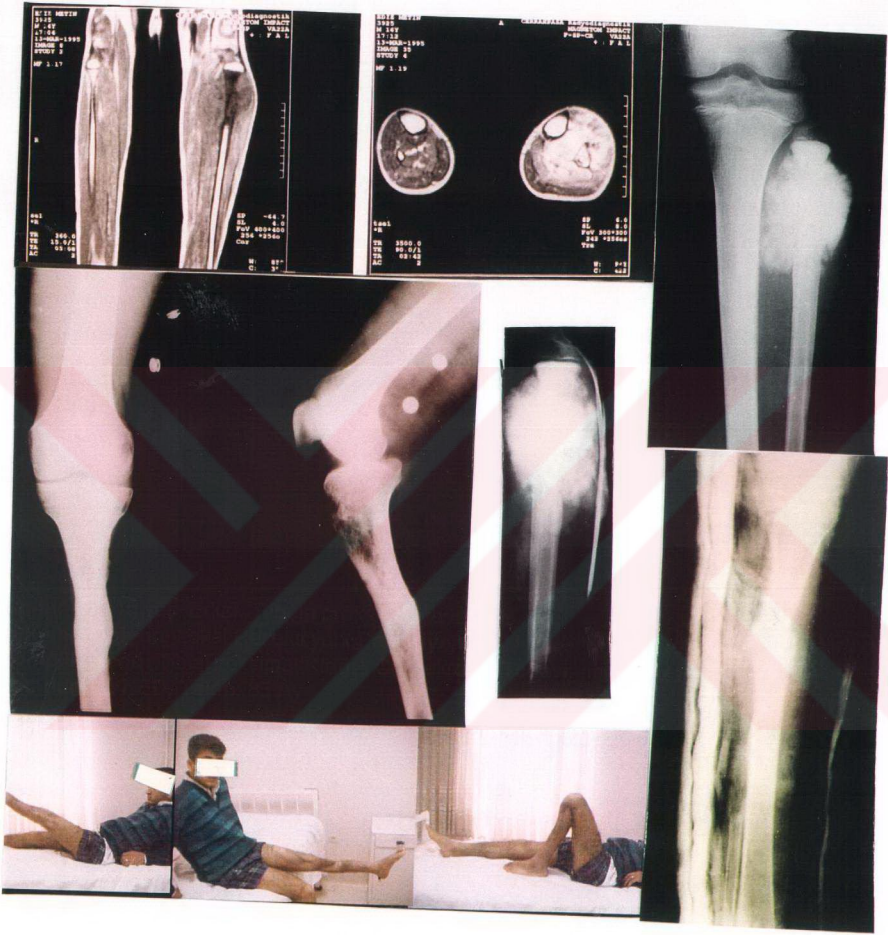
Hasta: S.A, 19 yaş, Erkek, Femur distal yerleşimli,
Rekonstrüksiyon: Rezeksiyon Artrodezi+AO Plak **Fonksiyon:**Orta **Komplikasyon:**Yok
Son durum: NED, **Takip:** 140 Ay

Olgu 8 :



Hasta: E.K, 5 yaş, Bayan, Femur distal yerleşimli,
Rekonstrüksiyon: Stanmore Ekspandable Protez, **Fonksiyon:** Kötü
Komplikasyon: Femur Patolojik Kırığı, **Tedavi:** Uzatma+ Internal fiksasyon
Son durum: NED, **Takip:** 57 Ay

Olgu 9 :



Hasta: M.E, 15 yaş, Erkek, Fibula proksimal yerleşimli,
Rekonstrüksiyon: Lokal Rezeksiyon, **Fonksiyon:** İyi
Komplikasyon: Tibia Proksimal Kırığı+ Cilt nekrozu **Tedavi:** İmmobilizasyon+ GK Flebi
Son durum: NED, Takip: 85 Ay

VI) TARTIŞMA:

Bir süre öncesine kadar standart tedavisi amputatif girişim olan habis kemik tümörlerinin 1970'li yılların başından itibaren kemoterapi ve radyoterapinin adjuvan ve neoadjuvan olarak kullanılmaya başlanması ile beraber ekstremitayı koruyabilme fikrinin de doğmasına sebep olmuş^{14,15,60}; rezeksiyon, rekonstriksiyon tekniklerinde kaydedilen mesafe ekstremita kurtarıcı cerrahi girişimleri seçkin tedavi metodu haline getirmiştir. Hastalığın onkolojik tedavi ile kontrolü sağlandıktan sonra ekstremitenin korunması ve rekonstrüksiyonu ön plana çıkar. Bu konuda karar verirken gözönünde bulundurulması gereken hastanın yaşı, mesleği, hayattan beklentileri, fonksiyonel kapasitesi, lezyonun anatomik lokalizasyonu ve büyüklüğü, kemik destrüksiyonunun miktarı, yumuşak doku invazyonu gibi faktörlere dikkat etmek gerekir. Rezeksiyondan sonra hangi rekonstriktif girişimin uygulanacağına karar verirken cerrahi zorluk, girişimin getireceği morbidite ve beklenen olası komplikasyonlar gibi faktörler de cerrahın aklında bulunmalıdır. Yüksek gradlı, hayatı tehdit eden osteosarkomlu bir hastada morbidite oranı yüksek ve uzun iyileşme zamanı gerektiren bir yöntemin seçilmemesi gereklidir.

Kemik ve yumuşak doku tutulumunun oranı da onarım aşamasında verilecek karar üzerinde etkili bir faktördür. Hiçbir zaman unutulmaması gereken esas amaç tümörün lokal kontrolüdür ve rezeksiyon miktarı bir sonraki aşama olan rekonstriksiyon ve gelecekteki fonksiyonel sonuç beklentisi ile ilgili kaygılardan etkilenmemelidir. Cerrah kendi bilgi ve tecrübelerini, uygulanacak yöntemden elde edilecek sonuçları aklında tartışarak kendine göre en uygun yöntemi seçmelidir. Seçilecek rekonstriksiyon yöntemi hastanın ihtiyaçlarına ve tümörün özelliklerine göre bireyselleştirilmelidir. Onkolojik cerrah bu geniş seçenek yelpazesinden seçim yapabilecek bilgi ve tecrübeye sahip olmalıdır.

Tümü Evre IIB olan hasta grubumuzun 3' ü proksimal femur, 31'i orta- distal ve distal femur, 6'sı proksimal tibia, 6'sı proksimal fibula, 11'i proksimal humerus ve 1'i distal radius yerleşimlidir. **Mükemmel** ve **iyi** fonksiyonel sonuçların toplamı: Femur proksimal grubunda %66; femur orta-distal ve distal grupta %80,6; tibia proksimalinde %83; fibula proksimalinde %83 ve humerus proksimal grubunda %27 ve genel seride %68,6(40/58) mükemmel ve iyi

sonuç elde edilmiştir. Femur, tibia ve fibula yerleşimli lezyonlarda fonksiyonel sonuç olarak birbirine yakın ve yüzgüldürücü sonuç alınırken humerus proksimalinde aynı yüzgüldürücü sonuçlar elde edilememesinin sebebi vakalarımızın çoğunda geniş rezeksiyon sınırı elde etmek için tümör ile birlikte deltoid adalesinin sakrifikasyonuna bağlıdır. Diğer yandan bu hastalarımızda dirsek ve elbileği fonksiyonları yeterli olmaktadır. İki grup arasındaki fark özellikle eklem hareket açıklığı ve kuvvet parametrelerinden kaynaklanmaktadır.

Osteosarkomlarda rezeksiyondan sonra oluşan defektin rekonstrüksiyonunda seçkin tedavi metodlarından biri artroplastidir.^{32,35,36,83} Bu şekilde hastalar süratle rehabilite edilebilirler. Evre IIB osteosarkomu olan hastaların yaklaşık %30'unun iki yıl içinde yaygın hastalık nedeni ile kaybedileceği düşünülürse süratle normal hayata dönüşü sağlayacak bu yöntemin önemi vurgulanmış olur. Eckard ve arkadaşlarının serisinde toplam komplikasyon oranı %36 olarak bildirilmiştir. 78 hastalık artroplastisi grubunda mekanik komplikasyonlar %10, lokal nüks %5 ve enfeksiyon oranı %3'tür. Bu çalışmada 5 yıllık hasta sağ kalım oranı %57 ve 5 yıllık protez sağkalım oranı %67'dir. Otörlere göre evre IIB osteosarkomun tedavisinde uygulanan endoprotez rekonstrüksiyonu uygun hasta seçimi sonrasında yaşam kalitesini önemli ölçüde artırırken meydana gelen komplikasyonların çoğu medikal ve cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilir¹³.

Serimizdeki ekstremité sağkalımı, lokal nüks(8) gelişen ve enfeksiyon nedeni ampute edilen hastalar(3) çıkarıldığında, 47/58(%81) ve protez sağkalımı, amputasyonlar(5) ve revizyona uğrayan protezler çıkarıldığında(10) 31/46 (%67,3) olarak bulunmuştur. Sonuçlarımız orta dönem mekanik sonuçlar olup protezlerimizle ilgili yaklaşık %28-30 komplikasyon görülmüştür. Mekanik komplikasyonların büyük bir çoğunluğu 1. Kuşak protezlerde (Custommade Stanmore tümör rezeksiyon protezi) meydana gelmiştir. Alt ekstremitéde kullanılan bu tür çimentolu protezlerde görülen en sık komplikasyon sebebi aseptik gevşemedir ve orta vadede görülür. Anatomik lokalizasyon rezeke edilen kemik miktarı, hastanın yaşı, stress konsantrasyonu, implant materyaline karşı aşırı duyarlılık, sitotoksikite, termonekroz, partikül debrisinin sebep olduğu enflamasyon ve menteşe türü gibi faktörler aseptik gevşemeye sebep olurlar. Klasik endoprotez cerrahisinde olduğu gibi tümör cerrahisinde de modüler replasman protezlerinin uzun vadedeki başarısı implant fiksasyonuna bağlıdır. Kliniğimizde de dünyadaki gelişmelere paralel olarak protez fiksasyonunda yeni bir nokta olan pressfit kompozit fiksasyon prensibi daha çok kullanılmaya başlanmıştır. Bu prensiple osteosarkom hastalarımızda uygulanan KOTZ protezlerinin erken dönem sonuçları

yüz güldürücüdür.^{3,40,50,52} Endoprorotez uygulanan ve mekanik komplikasyon gelişen hastalarımızın yaklaşık %70'i (9/13) başarı ile revize edilmiştir. Kalanlarda ya hastanın genel durumu bozulmuş yada hastalar revizyon beklemektedir. Komplikasyon ve revizyon oranlarımız literatür ile paraleldir. Protez dizaynında bazı eksikliklerin tamamlanması ve enfeksiyon ile daha ciddi mücadele edilmesi ekstremité kurtarıcı cerrahide bizi daha da ileriye götürecektir.

Ekstremité kurtarıcı girişimlerden sonra görülen erken ve geç komplikasyonların oranı amputatif operasyonlara göre daha fazladır. Ancak cerrahi teknik ve kullanılan teknoloji alanlarında tecrübe ve bilgi arttıkça bu komplikasyonların oranları azalacak ve fonksiyonel kapasite artacak; ekstremité kurtarıcı cerrahi, özellikle mobil eklem sağlayan artroplasti, osteosarkom hastalarına ve onları tedavi eden hekimlere daha cazip gelecektir⁷⁷.

Ekstremité kurtarıcı cerrahide tartışılan konulardan biri de tümör haciminin prognoz ile olan ilişkisidir.^{5,78} Hastaların hacim verileri ünivariate analizlerle değerlendirildiğinde nekroz yüzdesi, takip süresi, metastaz , lokal komplikasyon, fonksiyon ve sağkalım ile hacim arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Diğer yandan hacim ile histopatolojik altgrup, tümör rezeksiyonu ve lokalizasyon arasında anlamlı bir fark olduğu görülmüştür. Osteoblastik osteosarkomlarda diğer klasik kondroblastik, fibroblastik ve mikst ve telenjiyektatik osteosarkom grubuna göre hacim ortalaması daha düşük bulunmuştur. Lokalizasyon olarak tibia proksimal yerleşimde osteosarkomların hacim ortalamaları femur, fibula ve humerusa göre daha düşük olduğu görülmüş; bunun sebebinde tibia proksimalinde yumuşuk doku örtülümünü daha az olması nedeni ile tümörün erken devrede ve daha küçük hacimde tespit edilmesine bağlanmıştır. Tibia proksimal yerleşimde osteosarkom hastalarımızın sağkalım ve takip süreleri diğer lokalizasyonlara göre yüksektir ($P<0.05$).

Derin enfeksiyon gelişmiş olan altı osteosarkom vakamızın ortalama 75 aylık(46-107) hastalıksız sağkalım oranı %100'dür. Enfeksiyon ile sağkalım arasındaki bu ilişkinin daha büyük hasta grubu ve daha uzun takiplerle araştırılması desteklenmesi gereklidir. Hastaların takip süreleri ile komplikasyon sayılarının artışı arasında ileri derecede anlamlı fark bulundu. Komplikasyon gelişmemiş olan hastalarımızın ortalama takip süresi 27,74 aydır (4-140). Lokal nüks gelişen 8 hastamızı incelediğimizde aşağıdaki tablo ortaya çıkmıştır(Tablo 26):

Parametre	Altgrup	n	Nüks	%	p
Cinsiyet	Erkek	37	7	19	0,16
	Kadın	19	1	5,2	
Nekroz	= ve >90	33	7	21	<u>0.004</u>
	70-90	13	0	0	
Cerrah	=ve<70	10	1	10	<u>0.00001</u>
	Cerrah1	9	0	0	
	Cerrah2	10	6	60	
	Cerrah3	37	2	5,4	
Radyoterapi	Evet	34	1	2,3	<u>0.0004</u>
	Hayır	22	7	31,8	
Kemoterapi	Grup1	37	5	13,5	0,55
	Grup2	11	1	9	
	Grup3	8	2	25	
Cerrahi Sınır	Marjinal,Kont.	7	4	57,1	<u>0.005</u>
	Geniş,Radikal	49	4	8	
Histoloji	Osteoblastik	42	7	16,6	0.23
	Kondroblastik	10	1	10	
	Fibroblastik	2	0	0	
	Telenjektatik	2	0		
	Mikst	2	0		
Rezeksiyon	Intraartiküler	47	7	14,8	0.12
	Ekstraartiküler	11	1	9	

Tablo 26. Lokal Nüksü Etkileyen Faktörler

Lokal nüks gelişen hastalarımızı ayrıca değerlendirdiğimizde; nekroz oranı, radyoterapi, cerrah (ileri derecede), cerrahi sınır ile lokal nüks arasında anlamlı ilişki bulunmuştur($p<0.05$)

Lokal nüksü etkileyen en önemli faktörlerden birisi ameliyatı gerçekleştiren cerrah faktörüdür. Cerrahın ameliyat öncesi plan ve hazırlanma, tümör ve çevre dokuyu tanıyabilme ve geniş cerrahi rezeksiyon sınırlarına ulaşabilmek için dikkati , yeteneği ve deneyimi cerrahi başarı açısından önde gelen en önemli noktalardır.

VII) SONUÇ

20 yıl öncesine kadar konvansiyonel osteosarkom tedavisinde uygulanan tek ve en yaygın tedavi türü amputatif cerrahi girişimlerden oluşmakta ve buna rağmen lokal nüksler ve metastatik yayılım önlenemediği için yüz güldürücü sağkalım oranları elde edilememekte idi. Tanı amaçlı görüntüleme, laboratuvar ve histopatolojik tetkik yöntemlerinde ulaşılan seviye ve oluşturulan cerrahi evreleme sistemi, ameliyat öncesi uygulanan neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapi ve ameliyat sonrası uygulanan adjuvan kemoterapinin lokal ve sistemik hastalıkla mücadelede etkinliğinin kanıtlanması “ekstremité kurtarıcı cerrahi (Limb Salvage Surgery)” fikrinin doğmasına ve bugünlere kadar gelmesi ile sonuçlanmıştır.

Kliniğimizde de, literatürlerde onkolojik tedavinin etkinliğinin kanıtlanması ve ekstremité kurtarıcı cerrahinin gelişmesine paralel olarak 1980’li yılların başlarında lokal rezeksiyon uygulamaları başlamış ve amputasyon cerrahisi, uygun vakalarda, hızla yerini ekstremité kurtarıcı cerrahiye bırakmıştır. Bu çalışmaya alınan hastaların takip sürelerinin başladığı tarihten itibaren amputasyon cerrahisi yapılan 11 hastayı incelediğimizde hastaların 10’unda ortalama tümör hacminin (2000cm^3) çok büyük olduğunu ve 1’de lokalizasyon itibarı (Tibia distal + talus skip metli hasta) ile ekstremité kurtarıcı cerrahi için uygun olmadığını gördük (Tablo 27).

Cerrahi Tedavi	Hasta	Sağkalım · %	Takip Süresi(Ay)
Amputasyon	16	0	13,8
Amputasyon+Kemoterapi	11	2	27,1
Parosteal+Low Grade (LS+Amputasyon)	11	7	61,8
Başvuruda Metastazlı (Limb Salvage)	9	3	14,1
Başvuruda Metastazsız (Limb Salvage)	58	33	43

Tablo 27.Tedavi görmüş Tüm Osteosarkom Hastalarımızda Sağkalım

Ekstremitte kurtarıcı Cerrahi girişim yapılmadan önce dört önemli sorunun irdelenmesi gerekir:(1)Ekstremitte kurtarıcı cerrahi uygulandığında sağkalım, amputasyon sonrası sağkalım ile karşılaştırıldığında düşük müdür? (2)Operasyondan sonraki erken ve geç morbiditeyi amputasyon ile nasıl kıyaslayabiliriz ? (3) Ekstremitte kurtarıcı cerrahi fonksiyonel sonuçları , amputasyon cerrahisinin sonuçlarından iyi midir ? (4) Psikososyal açıdan ekstremitte kurtarıcı cerrahinin amputasyonla karşılaştırıldığında faydası var mıdır ?

Bu tezin materyalini oluşturan ekstremitte yerleşimli 58 nonmetastatik klasik osteosarkomlu hastada uygulanan ekstremitte kurtarıcı cerrahi sonuçları ile yukarıda belirttiğimiz dört soruyu cevaplamaya çalıştık ve sonuçlarımızın(Cerrahi başarı oranı %88, Lokal nüks:%13, Komplikasyon: %67, Mükemmel ve iyi Fonksiyonel sonuç: %68, Cerrahiye kabullenme: %93) dünya literatürü ile, her türlü olumsuzluk ve imkansızlıklara rağmen, paralel seyrettiğini tesbit ettik ⁷⁶.

Osteosarkomun tedavisinde ,diğer kasiskelet sistemi tümörleri tedavisinde olduğu gibi, klinik bulgular ve değerlendirme metodları,özel laboratuvar, görüntüleme ve patoloji tetkikleri,ortopedik onkolojik cerrahi, ekstremitte, yumuşak doku rekonstrüksiyonu, kemoterapi ve radyoterapi, hastalığın doğal seyri, tedaviye yanıtı, fiziksel ve psikolojik rehabilitasyon gibi konularda özel bilgilere sahip olmak ve ayrıca tecrübeli olmak gerekir.Tüm bu özel bilgiler ve tecrübe tek klinikte toplanamayacağı için tedavinin başarısındaki ilk şart koordine bir ekip çalışmasıdır.

Ameliyat öncesi kemoterapi ve radyoterapi ve bunu takiben ameliyat sonrası kemoterapinin etkilerinin anlaşılması , eskiden inoperabl kabul edilen birçok tümörün operabl sınırlara küçültülmesi , lokal ve uzak metastazların kontrolü , cerrahın sınırları modifiye edebilmesi gibi olanaklar sağlamıştır.

Cerrahi tedavinin birinci amacı lokal tümör kontrolünü sağlamaktır. Rekonstrüksiyon ile ilgili kaygılardan dolayı yapılacak yetersiz rezeksiyon hemen daima lokal nüks ile sonuçlanır.

Tanıya ulaşmada en önemli adım biopsidir.Cerrahi olarak kolay bir girişim olsa da bu operasyona karar vermek ,strateji belirlemek ve uygulanacak tekniğe karar vermek onkolojik ortopedi konusunda belirli bir bilgi ve tecrübe gerektirir. Plansız ve tecrübesizce yapılan

biopsiler hastanın prognozunu ve tedavi seçeneklerini negatif yönde etkiler. Yanlış uygulanan biopsiler, kötü biopsi insizyonları ve biopsi komplikasyonları lokal tümör kontrolünü zorlaştırır hatta imkansız hale getirebilir. Tüm preoperatif evreleme çalışmaları tamamlandıktan sonra , cerrah ayırıcı tanıya giren olasılıkları ve olası kesin cerrahi girişim seçeneklerini de gözönünde tutarak uygun bir biopsi yöntemi ve insizyonu planlanmalıdır. Tüm bu stratejik hazırlıklar da belirli bir birikimi gerektirdiği için özellikle habis olduğu düşünülen lezyonların biopsileri medikal ve cerrahi tedavinin sürdürüleceği merkezde yapılmalıdır. Tezin materyalini oluşturan 58 hastanın 20'ne kurum dışı biopsi yapılmasına rağmen hiç birinde ekstremitte kurtarıcı cerrahiye engel olabilecek bulgu saptanmamıştır.

Ekstremitte kurtarıcı cerrahinin endikasyonları kadar kontraendikasyonları da önemlidir; 1) Majör nörovasküler tutulum. Günümüzde damar-sinir rekonstrüksiyonları oldukça başarılı konuma gelmiştir. (Relatif kontraendikasyon) 2) Patolojik kırık. Lokal nüks oranı artar ancak etkili neoadjuvan tedavi tümörü rezeke edilebilecek sınırlara getirir. (Relatif kontraendikasyon) 3) Kötü, plansız biopsi. Normal doku planı ve kompartmanları kontamine eder. (Relatif Kontraendikasyon) 4) Enfeksiyon. Rezeksiyon dışında enfekte alana metal implant koymak özellikle kemoterapisi devam eden hasta için tehlikelidir. 5) İmmatür iskelet yaşı. (Relatif kontraendikasyon) 6) Geniş yumuşak doku invazyonu (Relatif kontraendikasyon). Görüldüğü gibi cerrahın geniş sınırlar elde etmesini engelleyecek faktörler dışında hastanın sosyal durumu ile ilgili bir kontrendikasyon da yoksa hemen her durumda ekstremitte kurtarıcı cerrahi seçkin tedavi yöntemidir.

Ekstremitte kurtarıcı cerrahi girişimin onkolojik sonucunu etkileyen faktörler: Tümörün anatomik lokalizasyonu ve hacmi, cerrahi rezeksiyon sınırları, histopatoloji ve kullanılan neoadjuvan ve adjuvan tedavinin etkinliğidir. Diğer taraftan vakalarımızdan elde ettiğimiz sonuca göre metastaz sağ kalımı etkileyen en önemli unsurdur.

Bu tezin materyalini oluşturan 58 hastaya Ocak 1986-Aralık 1999 Yılları arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Traumatoloji ABD'da ekstremitte yerleşimli nonmetastatik klasik osteosarkom teşhisi nedeni ile ekstremitte kurtarıcı cerrahi uygulandı. Bu hastaların neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi tedavilerinin büyük bir kısmı İ.Ü. Cerrahpaşa tıp Fakültesi Onkoloji ve Çocuk Hastalıkları Hematoloji-Onkoloji ve Neoadjuvan Radyoterapi tedavilerinin büyük bir kısmı İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi ABD'da yapılmış ve takip edilmiştir. 39'u erkek ve yaş ortalaması 18.8(5-40); 19'u kadın ve yaş ortalaması 17.2 (5-34); genel yaş ortalaması ise 18.3 (5-40) olarak bulundu. Ortalama takip

süresi 43 ay , 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranımız %50'dir. Vakalarımızın tümü Evre IIB lezyonlardır. Lezyonlar, en sık görülme sırasına göre, 34 femur (3 proksimal, 2 orta-distal, 29 distal), 11 humerus(Proksimal), 6 fibula(Proksimal), 6 tibia(Proksimal), ve 1 önkol(Radius distal) yerleşimli idi. Başvuru tarihinde akciğer metastazı tesbit edilen ekstremiteler yerleşimli ve ekstremiteler kurtarıcı cerrahi uygulanan 9 hasta, bilateral femur distal yerleşimli multisentrik tipte osteosarkomlu hasta ve adjuvan(postoperatif) kemoterapi almış olan fibula yerleşimli hasta çalışmaya dahil edilmedi. Histopatolojik alt gruplara göre sınıflandırıldığında: 42 Osteoblastik osteosarkom, 10 kondroblastik osteosarkom, 2 fibroblastik osteosarkom, 2 pleomorfik osteosarkom ve 2 telenjiyektatik osteosarkomlu hasta tesbit edildi. Patoloji raporunda belirtilen ortalama tümör hacmi ve rezeksiyon miktarı distal femur için 298 cm^3 (70-760 cm^3) ve 19 cm(12-26 cm); proksimal tibia için $196,7 \text{ cm}^3$ (100-350 cm^3) ve 16,3 cm(13-19cm);proksimal humerus için $284,3 \text{ cm}^3$ (77-672 cm^3) ve 16,9 cm(14-22 cm); proksimal fibula için $256,7 \text{ cm}^3$ (128-450 cm^3) ve 17,7 cm(14-23 cm); Proksimal femur için $426,7 \text{ cm}^3$ (120-1000 cm^3) ve 18 cm(13-25 cm); total femur rezeksiyonu yapılan hastada 690 cm^3 ve 45 cm; radius distal uç rezeksiyonu için 80 cm^3 ve 11 cm olarak bulundu.

Tüm hastalara operasyon öncesi son kemoterapiden sonra kitlenin lokal cevabını ve sistemik yanıtı görmek ve cerrahi evreleme , stratejiyi belirlemek için lokal düz radyografi, BT ve/veya MRI ,akciğer grafisi ve BT'si tekrar edildi. Majör vasküler invazyon düşünülen ve damar rekonstrüksiyonu planlanan hastalara anjiyografi çekildi. Çekilen tüm MRI'lar uzun kemiklerde özellikle skip metastaz tayini açısından tümü ile incelendi.Rezeksiyon sınırı ,MRI'da tesbit edilen tümör sınırından itibaren 5 cm sağlam doku bırakacak şekilde planlandı.Operasyon son kemoterapiden yaklaşık 2-3 hafta (1-8 hafta) sonra kemik iliği baskısı ortadan kalkmaya başlayınca uygulandı.Operasyondan sonra infeksiyon ve yara iyileşme sorunu yok ise 2. veya 3. (1-4 hafta) haftada postop kemoterapiye devam edildi.

Sınır tayini açısından cerrahi başarı oranımız 51/58 (%88) olarak tesbit edilmiştir. Fonksiyonel olarak Mükemmel=6(%10,3) , İyi=34(%58.3), Orta=15(%25,8), Kötü=3(%0,5) ve tüm seride toplam % 68,9 (40/58) mükemmel ve iyi sonuç elde edilmiştir.

58 hastanın takibinde 39 hastada 42 lokal komplikasyon gelişmiş ve tedavileri yapılmıştır. 8 Hastada lokal nüks saptanmıştır.

Moleküler biyoloji ve sitogenetik alanındaki gelişmeler sarkomların patogenezi için daha iyi anlamamızı sağlamaktadır. Daha şimdiden yapılan gelecek tedavi planları heyecan vericidir. Sarkomların geleneksel mikroskopik sınıflamada spesifik genetik değişimlere göre

gruplanarak; bu gruplara göre tedavi prognozlarının belirlenmesi ve tedavi metodunda genetik defektlere yönelinmesiyle hasta sağkalımında 20 yıl öncesine göre ne kadar ilerlemişsek bugüne göre bir o kadar da önümüzün açılacağını düşünmekteyiz. Tüm bu gelişmelere ve beklenen sonuçlara rağmen bugün hala hangi hastalarda standart tedavinin başarısız olduğunu ve anti-kanser ilaç tedavilerinde direnci nasıl yeneceğimizi hala bilememekteyiz²⁷.

Ekspandable yada değiştirebilir modüler endoprotezler iskelet maturasyonunu tamamlamamış hastalarda iskelet maturasyonuna erişinceye kadar geçici spacer olarak kullanılabilirler yada modüler değiştirilebilir parçalarıyla kalıcı protez olarak kullanılabilirler. Ekspansiyon mekanizmalarında çok sayıda komplikasyon gelişmesine rağmen amputasyon ile karşılaştırıldığında sonuçlar yüz güldürücüdür⁸⁷.

Yüksek gradlı osteosarkomun standart tedavisi tedavi öncesi radyolojik evreleme, teşhisi kesinleştirmek için biopsi, preoperatif kemoterapi, (+- radyoterapi) radyolojik evrelemenin tekrarlanması, kemoterapiye cevabın değerlendirilmesi ve cerrahi tedavi planı, geniş sınırlarda cerrahi rezeksiyon ve rekonstrüksiyon (artroplasti, artrodez, amputasyon) rezeksiyon piyesinin histolojik olarak değerlendirilmesi, histolojik cevaba göre kemoterapinin belirlenmesi ve postoperatif kemoterapi olarak tamamlanır.

ÖZET

Ocak 1986-Aralık 1999 tarihleri arasında I.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Traumatoloji ABD.'da ekstremitte yerleşimli nonmetastatik 58 Osteosarkom vakasına ekstremitte kurtarıcı cerrahi uygulanmıştır. Hastaların 19'u bayan, 39'u erkek ve yaş ortalaması 18,3 'tür. Onkolojik tedavi olarak 35 hastaya Neoadjuvan Kemoterapi + Radyoterapi ve 23 hastaya Neoadjuvan Kemoterpi verildi. Ortalama takip süremiz 43 ay, beş yıllık sağkalım oranımız % 50'dir. Vakalarımızın 3'ü proksimal femur(%5), 31'i orta-distal yada distal femur(%53), 6'sı proksimal tibia(%10), 6'sı proksimal fibula (%10), 11'i proksimal humerus(%19), 1'i distal radius (%2) yerleşimlidir.

Ekstremitte kurtarıcı cerrahi olarak vakalarımızın 12'ne lokal rezeksiyon (8'ne sadece lokal rezeksiyon, ikisine rezeksiyon artrodezi+otoklavize otogreft ile grefonaj, ikisine lokal rezeksiyon+sement spacer) 46'na lokal rezeksiyon + endoprotez ile rekonstrüksiyon uygulandı. Sınır tayini açısından başarı oranımız, geniş ve radikal rezeksiyon olarak % 89.6'dır (52/58). Vakalarımızın ortalama fonksiyonel sonuçları değerlendirildiğinde %68.9 (40/58) mükemmel ve iyi sonuç elde edilmiştir. Toplam 39 (%67,2) hastaya ait 41 komplikasyon tesbit edilmiş ve tedavileri yapılmıştır. İki hastada birden fazla komplikasyon görülmüştür. Hastalarımızın 8'de (%13) lokal nüks tesbit edilmiş ve bu hastalardan ikisine amputasyon uygulanmıştır. Enfeksiyon gelişen 6 (%10) hastamızdan ikisine amputasyon uygulanmak zorunda kalınmıştır. Uygulanan implanta bağlı olarak 13 hasta mekanik komplikasyon görülmüş ve bunların 11'ine revizyon uygulanmıştır. Mekanik komplikasyonların büyük çoğunluğu takip süreleri uzun birinci kuşak ısmarlama rezeksiyon protezlerinde görülmüştür. Komplikasyon Serimizde ekstremitte sağkalım oranı % 77,5 (45/58) ve protez sağkalım oranı %67.3 (31/46) 'tür.

Etkin adjuvan ve neoadjuvan kemoterapinin kullanılmaya başlanması ile birlikte cerrahi standart tedavisi ekstremitte kurtarıcı cerrahi olan osteosarkom vakalarımızın sağkalım oranlarının ve takip sürelerinin artması ile birlikte, genç ve aktif olan bu hasta grubunda, lokal mekanik komplikasyon oranları da artmıştır. Kullandığımız poroz kaplı pressfit modüler protezlerin erken sonuçları yüzgüldürücüdür.

Kas-iskelet tümörlerinin en çok konuşulan ve tartışılan bir konusu olarak osteosarkom tedavisinde multidisipliner koordine bir ekip çalışması olmadan başarılı olunamayacağı kesindir.

SUMMARY

From January 1986 to December 1999 we treated 58 patients who had extremity localized osteosarcoma without metastasis at presentation by limb-sparing surgery in İÜ Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Orthopedics and Traumatology. There were 19 female and 39 male patients and the average age was 18.3. 35 of these patients received neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy ; 23 patients received neoadjuvant chemotherapy. The average survival was 43 months and 5-year survival rate was %50. 3 of these primary tumors were located in the proximal femur (%5), 31 in the mid-distal and distal femur (%53), 6 in the proximal tibia (%10), 6 in the proximal fibula (%10), 11 in the proximal humerus (%19) and 1 in the distal radius (%2).

As limb sparing surgery we applied local resection to 12 patients (8 patients: only local resection, 2 patients : resection arthrodesis and autoclavized autograft, 2 patients : local resection and cement spacer) and applied local resection + endoprosthetic reconstruction to 46 of them. Surgical margins were radical and wide resection in %89.6 (52/58) of the patients. The average of our functional results were perfect and good in %68.9 of the patients. 41 local complications were detected in 39 patients and they were treated : local recurrence occurred in 8 patients and amputation was applied to 2 of them. We had to apply amputation to 3 of 6 infected cases. In 13 patients mechanical complications occurred and revision surgery was applied to 11 of them. Most of the mechanical complications were seen in the first generation custom-made prostheses whose follow-up time was long. Our extremity survival rate was %77.5 and prosthesis survival rate was % 67.3.

Along with the usage of effective adjuvant and neo-adjuvant chemotherapy, survival rate and follow-up times of our osteosarcoma cases whose surgical treatment was the limb salvage has increased and so have local mechanical complications rates in these young and active group of patients. The early results of porous coated press fitted modular prostheses that we used are pleasing.

It is certain that it is impossible to be successful in the treatment of osteosarcoma which is the most popular subjects in musculoskeletal tumors without multidisciplinary and coordinated team-work.

KAYNAKLAR

1. Antman K.S.,Griffin J.D., Elias A.:Effect of Recombinant Human Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor on Chemotherapy induced Myelosupression.The New England Journal of Medicine 319:10, 1988
2. Arkun R.: Osteosarkomun Tanı, Tedavi ve izlenmesinde görünteleme Yöntemleri. XV. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı: 36-42, İstanbul,1997.
3. Babacan M., Beyzadeoğlu T.: Modüler Kotz Protezi. 2. Türk Ortopedik Onkoloji Kongresi Kongre Kitabı. Ankara ,1998.
4. Bacci G., Picci P., Pignatti G., et al: Neoadjuvant Chemoterapy for Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremities. Clin Orthop 270:87,1991.
5. Bieling P., Rehan N., Winkler P.: Tumor Size and Prognosis in Agressively Treated Osteosarcoma. J Clin Oncol 14(3):848-58,1996.
6. Campanacci M.: Bone and Soft tissue Tumors. Springer Verlag, New York,1991
7. Campanacci M., Laus M.:Local recurrence after amputation for osteosarcoma. J Bone Joint Surgery 62B:201-207, 1980.
8. Craver R.D.:Laboratory Evaluation of Pediatric Bone.and Soft Tissue Tumors. Orhop Clin 27 (3):461-467,1996.
9. Dahlin D.C., Coventry M.B.: Osteogenic sarcoma: A study of 600 cases. J Bone Joint Surgery 49-A:101-110, 1967.
- 10.Dervişoğlu S., Girişken G.: Osteosarkomlarda Alkalen Fosfataz Enzim Aktivitesi ve Ayırıcı Tanıda kullanımı. X. Ulusal Patoloji Kongresi Program ve Bildiri Özetleri.Kıbrıs 1992.
- 11.Dervişoğlu S., Girişken G., Hız M., Üzel M., Mandel N.M.: Çocukluk Çağında Osteosarkom: 14 Yaş altı 20 Vakanın Analizi. XI Ulusal Patoloji Kongresi:134-135, Kuşadası, 1994
- 12.Dervişoğlu S.:Osteosarkom Kurs Notları. XIV. Ulusal Patoloji Kongresi:Kuşadası, 1999

13. Eckardt J.J., Eilber F.R., Rosen M.: Endoprosthetic Replacement For Stage IIB Osteosarcoma. Clin Orthop 270:202-208, 1991
14. Eilber F.R., Mirra J.J., Grant T.T.: Is Amputation Necessary For Sarcomas ? A Seven-Year Experience With Limb Salvage. Ann Surg 192(4):431-438, 1980.
15. Eilber F.R., Morton D.L., Eckerd J.: Limb Salvage For Skeletal and Soft Tissue Sarcomas. Multidisciplinary Preoperative Therapy. Cancer 53(12):2579-2584, 1984.
16. Enneking W.F.: Clinical Musculoskeletal Pathology. The Third Revised Edition. University Of Florida Press: 452-501, 1990.
17. Enneking W.F.: Natural History in "Musculoskeletal Tumor Surgery ". Churchill Livingstone:1-49, 1983.
18. Enneking W.F.: The Clinical Presentation and Initial Management in "Musculoskeletal Tumor Surgery ". Churchill Livingstone:123-141, 1983.
19. Enneking W.F.: Follow-up, Local Recurrence, Distant Metastasis in "Musculoskeletal Tumor Surgery ". Churchill Livingstone:289-195, 1983.
20. Enneking W.F.: The Knee in "Musculoskeletal Tumor Surgery ". Churchill Livingstone:1-49605-607, 1983
21. Enneking W.F.: A system of staging musculoskeletal sarcomas. Clin Orthop 204:9-17, 1984.
22. Enneking W.F.: Modification of the System for Functional Evaluation of Surgical Management of Musculoskeletal Tumors in "Limb Salvage in Musculoskeletal Oncology" ed. Churchill Livingstone:626-639, 1987
23. Enneking W.F., Kagan A.: Transepiphyseal extension of osteosarcoma: Incidence, mechanism and implications. Cancer 41:1526, 1978.
24. Enneking W.F., Spainer S.S., Goodman M.A.: Current Concepts review: Surgical staging of musculoskeletal sarcoma. J Bone Joint Surgery 62A:1027-1030, 1980.
25. Enneking W.F., Chew F.S.: The Role of Radionuclide Bone Scanning in Determining the Resectability of Sarcomas. J Bone Joint Surgery 63A:249-257, 1981.
26. Eralp İ.L.: Diz Çevresi Tümör Rezeksiyonları Sonrası Modüler Endoprotez ile Rekonstrüksiyon. Uzmanlık Tezi, İstanbul 1996.
27. Gebhardt M., C.: Molecular Biology of Sarcomas. Orthop Clin 27 (3):421, 1996.
28. Harris I.E., Leff A.R., Gitelis S.: Function After Amputation, Arthrodesis or Arthroplasty For

- Tumors Above The Knee. J Bone Joint Surg AM 72:1477, 1990
29. Heare T.C., Enneking W.F.: Staging Techniques and Biopsy of Bone Tumors. Orthop Clin 20 (3):273-285, 1989.
30. Hausman M.: Microvascular Application in Limb Sparing Tumor Surgery. Orthop Clin 20(3):427-438, 1989.
31. Hız M., Öneş N.: Custommade Prosthesis Replacement After Local Wide Resection of Malignant Bone Tumors. 7. National Orthopaedics Conference Kongre Kitabı:3-7, Pakistan, 1992.
32. Hız M., Vural F., Mandel N.M., Okkan S., Aydıngöz Ö., Kaynak K.: Bir Femur Distal Uç Osteosarkomunda Rezeksiyon Protezi Uygulaması. Acta Orthop Traumatol Turc 28:232-234, 1992
33. Hız M.: Late Results of Wide Local Resection With Reconstruction: 15 Cases 2. MSTS-EMSOS Combined Meeting Kongre Kitabı:36-37, Boston USA, 1992
34. Hız M.: Diz Çevresi Malign Tümörlerinde Lokal Rezeksiyon ve Custommade Protez Uygulamaları. Türk-Alman Ortopedi ve Traumatoloji Kongresi, Kongre Kitabı:17, Ankara, 1992.
35. Hız M., Üzel M., Aydıngöz Ö., Mandel N.M.: Habis ve Lokal Agresif Selim tümörlerde Limb Salvage Uygulamalarımız. 10. Türk Kanser Kongre Kitabı:29, İstanbul, 1993
36. Hız M., Üzel M., Öneş N., Mandel N.M., Aydın A.B.: Stainless Steel Custommade Prosthesis Application Following Excision of High Grade Malignant Bone and Soft Tissue Tumors. 7. ISOLS Kongre Kitabı:504, Singapur, 1993.
37. Hız M., Üzel M., Aydıngöz Ö., Dervişoğlu S., Mandel N.M., Okkan S.: The Revision of Custommade Prosthesis in the Irradiated Field. 7. EMSOS Meeting Kongre Kitabı:14, Hollanda, 1994.
38. Hız M., Üzel M., Aydıngöz Ö., Erdoğan F.: The Results of Extraarticular Knee Resections. 1. Asia-Pasfic MSTS Meeting Abstract Book:50, Japan, 1995
39. Hız M.: Osteosarkomda Ekstremitte Kurtarıcı Cerrahi Komplikasyonları. XV. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı:58-62, İstanbul, 1997.
40. Hız M., Aksu T., Mandel N.M.: Osteosarkomda Neoadjuvan Tedavi sonuçları. 2. Türk Ortopedik Onkoloji Kongresi Kongre Kitabı. Ankara, 1998.
41. Huvos A.G.: Osteogenic Sarcoma: Bone Tumors. Diagnosis, treatment and prognosis, 2.Ed., Philadelphia, WB Saunders, 1991.

42. Jaffe N.: Chemotherapy for malignant bone tumors. *Orthop Clin* 20 (3): 487-503 1989.
43. Jaffe N.: Osteogenic sarcoma: State of art with high dose methotrexate treatment. *Clin Orthop* 120:95, 1976.
44. Quill G., Gitellis S., Morton T.: Complications associated with limb salvage for extremity Sarcomas and Their Management. *Clin Orthop* 260:242-249, 1990
45. Kalnicki S.: Radiation Therapy in the Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Orthop Clin* 20 (3):505-512, 1989.
46. Kaplan A.L., Pesce A.J.: Clinical Chemistry Theory, Analysis, Correlation. Bone Disease. 3. Ed. Mosby: 548-549, 1996.
47. Kapuyaka A., Subaşı M., Kandiya E.: Limb reconstruction with Callus Distraction Method After Bone Tumor Resection. *Arch Orthop Trauma Surg* 120(3-4):214-218, 2000
48. Klein M.J., Kenan S., Lewis M.M.: Osteosarcoma. Clinical and pathological consider. *Orthop Clin* 20(3):327-345, 1989.
49. Koperna T., Teleky B., Kotz R.: Vascular Reconstruction For Limb Salvage in Sarcoma Of The Lower Extremity. *Arch Surg* 131(10):1103-7, 1996
50. Kotz R., Ritschl P., Trachtenbrodt J.: A Modular Femur-Tibia Reconstruction System. *Orthopedics* 9(12):1639-52, 1986.
51. Kotz R., Ritschl P., Kropf D.: The Limits Of Saving The Extremity –Amputation versus resection. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 130(4):299-305, 1992.
52. Lan F., Wunder J.S., Griffin A.M.: Periprosthetic Bone Remodelling Around A Prosthesis For Distal Femoral Tumors. Measurement by Dual –Energy X-Ray-Absorptiometry(DEXA) *J Bone Joint Surg BR* 82(1):120-125, 2000 .
53. Lane M.J., Kroll M.E.: New Advances and Concepts in Amputee Management after Treatment for Bone and Soft Tissue Sarcomas. *Clin Orthop* 256:7, 1990.
54. Letson K.D., Greenfield G.B., et al: Evaluation of the Child with a Bone or Soft-tissue Neoplasm. *Orthop Clin* 27 (3):431-451, 1996.
55. Link M.P., Goorin A.M., Miser A.W., et al: The effect of adjuvant chemotherapy on relapse free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 314:1600-1606, 1986.
56. Malawer M.M., Buch R.G., Thompson W.E.: Major Amputations Done With Palliative Intent in the Treatment of local Bony Complication Associated With Advanced Cancer. *J Surg Oncol* 47:121, 1991

57. Mandel N.M., Hiz M., Dervişoğlu S., Uzel M., Derman U., Okkan S., Öner F., Girişken G., Babacan M., Berkarda B.: Metastazsız Osteosarkomların Tedavisi (I.Ü. CTF Deneyimi). *Acta Orthop Traumatol Turc* 28:109-112, 1994
58. Merkel K.D., Gebhardt M., Springfield D.S.: Rotationplasty as a Reconstructive Operation After Tumor Resection. *Clin Orthop* 270:231-236, 1991.
59. Mirra J.M., Picci P.: Bone tumors: Clinical, Radiologic and Pathologic Correlations. Lea & Febiger volume one: 248-438, 1989.
60. Morton D.L., Eilber F.R., Townsend C.M.: Limb Salvage From A Multidisciplinary treatment Approach Skeletal and Soft Tissue Sarcomas Of The Extremity. *Ann Surg* 184(3):268, 1976
61. Nichter S.L., Lawrence R.M.: Reconstructive Considerations For Limb Salvage Surgery. *Orthop Clin* 24(3): 511-521, 1993.
62. Otis J.C., Lane J.m.: Energy Cost During Gait in Osteosarcoma Patients After resection and Knee Replacement and Above Knee Amputation. *J Bone Joint Surg* 67A:606-614, 1985
63. Özger H.: Alt Ekstremitede Osteosarkom Tedavisi. XV. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı: 48-54, İstanbul, 1997.
64. Peabody T.D., Simon M.A.: Making the Diagnosis. *Orthop Clin* 27 (3):453-459, 1996.
65. Rao B.N., Champion J.E., Pratt C.B., et al: Limb salvage procedure for children with osteosarcoma: An alternative to amputation. *J Pediatric Surgery* 18:901, 1983
66. Rodriguez R.P.: Amputation Surgery and Prostheses. *Orthop Clin* 27(3):525-543, 1996
67. Rosen G., Suwansirikul S., Kwon C., Tan C., Wu J., Beattie J.: High Dose Methotrexate with Citrovorum Factor Rescue and Adriamycin in Childhood Osteogenic Sarcoma. *Cancer* 33:1152-1163, 1974.
68. Saeter G., Wiebe T., Wirklund T.: Chemotherapy in Osteosarcoma. *Acta Orthop Scand* 285/70:74-82, 1999
69. Salzer M., Knahr K., Kotz R.: Treatment of Osteosarcoma of The Distal Femur By Rotationplasty. *Arch Orthop Trauma Surg* 99:131, 1981
70. Saltzman D.A., Snyder C.L., Ferrel K.L., Thompson R.C.: Aggressive Metastasectomy For Pulmonic Sarcomatous Metastases: A Follow Up Study. *American Journal of Surgery* . 166:543-547, 1993

- 71.Schajowicz F.: Tumors and Tumor like lesions of Bone and Joints. Springer Verlag: 65-103, 198.:
- 72.Schaller R.T., Haas J., Schaller J., Morgan A.: Improved Survival in Children With Osteosarcoma Following Resection Of Pulmonary Metastases. J Pediatric Surgery 17(5):546-550, 1982.
- 73.Sim F.H., Chao E.Y.S.: Prosthetic replacement of the knee and the large segment of the femur or tibia. J Bone Joint Surgery 61A:887-892, 1979
- 74.Simon M.A., Aschliman M.A.,Thomas N.: Limb Salvage Treatment Versus Amputation of Osteosarcoma of The Distal End Of The Femur. J Bone Joint Surg AM 68:1331, 1986
- 75.Simon M.A.: Current Concepts Review Limb Salvage For Osteosarcoma . J Bone Joint Surg 68A:1331, 1986.
- 76.Simon M.A.:Limb Salvage For Osteosarcoma in the 1980's.Clin Ortho270(9):264-271,1991.
- 77.Simon R.C.,Robert J.G., Rodney S.,S.: A Review Of 13-Years Experience Of Osteosarcoma. Clin Ortho 270(9):45-51, 1991.
- 78.Sluga M., Windhager R., Lang S.:Local and Systemic Control after Ablative and Limb Sparin Surgery in Patients With Osteosarcoma. Clin Orthop 358(1):120-127, 1999 .
- 79.Tsuchiya H.,Ueda Y.:Chemotherapeutic Effect on Osteosarcoma on basis of collagen analysis: A proposal induction of Osteosarcoma Differentiation. Cancer Research Clinical Oncology 119:702-706, 1993
- 80.Unni K.K.,M.B.,B.S.:Dahlin's Bone Tumors, General Aspects and Data on 11,087 Cases.Fifth Edition. Lippincott-Raven:143-183,1996
- 81.Üzel M., Hız M. , Bilsel N.,Bozan A.,Hız M.:Kemik Tümörlerinde Lokal Rezeksiyon.VII. Milli Türk Ortopedi ve Traumatoloji Kongre Kitabı:146-148,1983.
- 82.Üzel M., Hız M., Akgün I.,Alp M.,Girişken G.:Osteosarkomda Tedavi Yaklaşımımız. Tümörlerinde Lokal Rezeksiyon.XII. Milli Türk Ortopedi ve Traumatoloji Kongre Kitabı:851-858,1991.
- 83.Üzel M., Hız M., Akgün I., Alp M.,Girişken G., Dervişoğlu S.: The Treatment Of Osteosarcoma. EMSOS Meeting Kongre Kitabı:4,1991.
- 84.Üzel M., Hız M., Özkara N.:Diz Çevresi Tümörlerinde Rezeksiyon Artrodezi sonuçlarımız. 2. Türk Ortopedik Onkoloji Kongresi Kongre Kitabı. Ankara ,1998.

85. Vander Griend R.A.: Osteosarcoma and its variants. Orthop Clin 27 (3) :575-581, 1996.
86. Velez-Yanguas M.C., Warrier R.P.: The Evolution of Chemotherapeutic Agents for the Treatment of Pediatric Musculoskeletal Malignancies. Orthop Clin 27(3):545-550, 1996
87. Ward W. G., Yang R.S., Eckard J.J.: Endoprosthetic Bone Reconstruction following Malignant Tumor Resection in Skeletally Immature Patients. Orthop Clin 27 (3):493-499, 1996.
88. Widhe B., Widhe A.: Initial Symptoms and Clinical Features in Osteosarcoma and Ewing Sarcoma. J Bone Joint Surgery Am 82(5): 667-674, 2000
89. Winkelmann W.W.: Rotationplasty. Orthop Clin 27(3):503-523, 1996.
90. Wirganowicz P.Z., Eckard J.J., Eilberg F.R.: Etiology and Results of Tumor Endoprosthesis Revision Surgery in 64 Patients. Clin Orthop 358(1):64-74, 1999.
91. Wolf R.E., Enneking W.F.: The Staging and Surgery of Musculoskeletal Neoplasms. Orthop Clin 27(3):473-481, 1996.
92. Yokoyama R., Schneider-Stock R.: Clinicopathological Implications of MDM2, p53 and K-ras Gene Alterations in Osteosarcomas: MDM2 Amplifications and p53 Mutations found in Progressive tumors. Pathology Research and Practice 194:614-621, 1998