



T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**OSTEOSARKOMUN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİNİN HİSTOLOJİK SUBTİPLERİNE GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merdan ARTUÇ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mahmut Nedim AYTEKİN

ANKARA, 2019

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

OSTEOSARKOMUN EPİDEMİYOLOJİSİ VE PROGNOSTİK
FAKTÖRLERİNİN HİSTOLOJİK SUBTİPLERİNE GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Merdan ARTUÇ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mahmut Nedim AYTEKİN

ANKARA, 2019

TEŞEKKÜR

Birlikte alıŐma ve eğitim alma fırsatı bulduğum, ortopedi ve travmatoloji ana bilim dalı baŐkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Metin DOĞAN'a en derin saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Bu tezin yazılmasında değerli bilgilerini benimle paylaŐan, kendisine ne zaman danıŐsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve bŸyŸk bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, her sorun yaŐadıđımda yanına çekinmeden gidebildiğim, gŸler yŸzŸnŸ ve samimiyetini benden esirgemeyen, gelecekteki mesleki hayatımda da bana verdiği değerli bilgilerden faydalanacağımı dŸŐŸndŸđŸm kıymetli ve danışman hoca statŸsŸnŸ hakkıyla yerine getiren Doç. Dr. M. Nedim Aytekin'e, bana ve bu çalışmaya kattığı emeklerinden ŸtŸrŸ teŐekkŸrŸ bir borç bilir ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık hayatıma baŐladıđım ilk gŸnden bu yana hekimliği, bilgi birikimi ve insani yŸnleriyle bizlere Ÿrnek teŐkil etmiş kıymetli hocam Doç. Dr. Ahmet FIRAT'a, bana bilgi birikimlerini ve tecrŸbelerini aktarmakla kalmamıŐ aynı zamanda ağabeylik yapmış kiŐiler olan Prof. Dr. Kasım KILIÇARSLAN'a, Op. Dr. Temel OĞUZ'a, Prof. Dr. A. ŐŸkrŸ SOLAK'a, Prof. Dr. D. Ali ŐĐŸDER'e, Prof. Dr. M. Nadir YALÇIN'a, birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi çok Őanslı hissettiğim ve çok değerli tecrŸbeler edindiğim Prof. Dr. Mahmut UĞURLU'ya, Doç. Dr. Osman TECİMEL'e, Doç. Dr. M. E. Atıf AKSEKİLİ'ye, Doç. Dr. etin IŐIK'a en derin saygı ve Őukranlarımı sunarım. En sıkıntılı ve en keyifli gŸnlerimi geçirdiğim, birlikte çalıŐmaktan bŸyŸk keyif aldığım asistan arkadaŐlarıma, buraya yazmakla bitiremeyeceğim, birlikte çalıŐmaktan her zaman mutluluk duyduğum tŸm hekim arkadaŐlarıma, bana her zaman sevgi ve saygı

göstermiş, yardımcı olmuş servis ve ameliyathanemizin tüm hemşire, personel ve sekreterlerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, bana koşulsuz ve şartsız ellerinden gelebileceğinin çok daha fazlasını sunan, haklarını hiçbir şekilde ödeyemeyeceğim canım anneme ve babama sonsuz saygı ve sevgimle teşekkür ederim. Varlığıyla her zaman bana destek ve güç vermiş, en büyük güven kaynağım olmuş sevgili eşim Gülembere ROZI'ye ve neşe kaynağım tatlı kızlarım Tomaris ve Dilara'ya sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merdan ARTUÇ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖZET	iii
KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tümör.....	3
2.1.1. Tümörün tanımı	3
2.1.2. Tümörün sınıflandırılması.....	3
2.1.3. Tümörün adlandırılması.....	4
2.1.4. İyi huylu ve kötü huylu tümörlerin özellikleri.....	5
2.2. Kas-İskelet sistemi tümörleri.....	6
2.2.1. Kemik tümörü	6
2.2.2. Primer kemik tümörlerin sınıflandırılması.....	7
2.2.3. Kötü huylu kemik tümörleri.....	9

2.3. Osteosarkom	10
2.3.1. Etyoloji.....	11
2.3.2. Hasta öyküsü.....	12
2.3.3. Fizik muayene.....	12
2.3.4. Laboratuvar çalışmaları.....	13
2.3.5. Görüntüleme çalışmaları.....	13
2.3.6. Evreleme.....	17
2.3.7. Osteosarkomun histopatolojik sınıflandırılması.....	20
2.3.8. Tedavi yöntemleri.....	28
2.3.8.1. Biyopsi alınması.....	28
2.3.8.2. Osteosarkom tedavi kılavuzu.....	32
2.3.8.3. Cerrahi sınır ve rezeksiyon tipleri.....	34
3. HASTALAR VE YÖNTEM	38
3.1. Osteosarkom Epidemiyolojisi	38
3.2. Osteosarkom Subtiplerinde Sağkalım ve Prognostik faktörleri....	39
3.3. İstatistiksel Analizler	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ.....	72
KAYNAKLAR	82

ÖZET

Amaç: Osteosarkom en sık görülen primer kötü huylu kemik tümörüdür. Etyolojisi tam olarak belli olmayan osteosarkomun tedavi başarısı çok ajanlı kemoterapinin kullanımı ile beraber belirgin artmıştır. Tedavi başarısındaki en önemli faktör tüm hastalıklarda olduğu gibi erken teşhis ve erken tedavidir. Çalışmamızda erken tanı ve hastalığın sonucunu öngörmede çok önemli rolü olan osteosarkomun epidemiyolojisi ve prognostik faktörler histolojik subtiplerinde karşılaştırılarak incelenmesi hedeflenmiştir.

Hastalar ve yöntem: Ulusal Kanser Enstitüsü Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) kayıt programı veritabanı kullanılarak 1975-2016 yıllar arası Amerika Birleşik Devletleri(ABD)'inde tanı almış ve tedavi görmüş 6844 osteosarkom hastası retrospektif olarak incelenmiştir. Yaş, cinsiyet, ırk, medeni hal, primer(ilk) kanser olması, histolojik subtipi, kanserin yerleşim yeri, histolojik grade'i üzerinden osteosarkomun epidemiyolojik incelemesi yapılmıştır. Osteosarkomun histolojik subtiplerinde de hastaların yaşı, cinsiyeti, ırkı, medeni hali, primer(ilk) kanser olması, kanserin yerleşim yeri, histolojik grade'i ve cerrahi tedavi geçirmiş olmasının prognoz üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır. Hastaların sağkalımları ve ortanca yaşam sürelerinin analizi için Kaplan-Meier testi kullanılmıştır.

Sonuç: Osteosarkom tüm yaş gruplarında görülebilmekle beraber, 0-25 yaş grubunda(%54.7) en sık görüldüğü saptanmıştır. Erkeklerde(%54.5) bayanlara göre daha sık görülmekle beraber hastaneye başvuran hastaların %76'sı beyaz ırktır.

Bekârların oranı evli olanlardan daha fazla olduğu saptanmıştır. Osteosarkom %88 oranda primer(ilk) kanserken, %54.7 oranda da yüksek gradeli olduğu görülmüştür.(düşük grade %9.3, sınıflandırılmayanlar %36). Osteosarkom NOS(sınıflandırılmamış)tan sonra en sık görülen histolojik subtipi kondroblastik osteosarkomken(%12.3), en az görülende intraosseous iyi diferansiye osteosarkom(%0.1) olarak saptanmıştır. En sık yerleşim yeri %55.1 oranla alt ekstremitte uzun kemik olarak saptanmıştır.

Osteosarkom sağkalımının histolojik subtiplerinde farklılıklar göstdiği saptanmış olup, parosteal ve periosteal osteosarkomun sağkalımının en iyi, paget hastalığı ile birlikte olan osteosarkomun ise en kötü olduğu saptanmıştır. Osteosarkomun tüm histolojik subtiplerinde benzer şekilde hastanın genç, bayan, bekar olması, primer(ilk) kanser, düşük gradeli olması, kanser yerleşim yerinin kafa kemikleri ve ekstremitede olması, hastanın cerrahi yöntemler ile tedavi edilmiş olmasının iyi prognoz belirtirken, hastanın 60 yaş üstü, erkek olması, sekonder osteosarkom ve yüksek gradeli olması, kanser yerleşim yerinin pelvis ve omurga olması, cerrahi olarak tedavi edilmemiş olması kötü prognoz göstergesi olduğu saptanmıştır.

KISALTMALAR

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

BT : Bilgisayarlı Tomografi

MR : Manyetik Rezonans Görüntüleme

X-Ray : Röntgen

PET : Pozitron Emisyon Tomografi

RT : Radyoterapi

KT : Kemoterapi

MET : Metastaz

LDH : Laktat Dehidrogenaz

AJCC : American Joint Committee on Cancer

MSTS : Musculoskeletal Tumour Society Score

ROM : Range Of Motion(Hateraket açıklığı)

LAP : Lenfadenopati

AKK : Anevrizmal Kemik Kisti

EKO : Ekokardiyografi

MUGA : Multiple Gated Acquisition

- NCCN : National Comprehensive Cancer Network
- ESMO : European Society for Medical Oncology
- EURACAN : European Network for Rare Adult Solid Cancer
- PaedCan : European Reference Network for Paediatric Cancers
- OS : Overall Survival(sağkalım)
- CSS : Cancer Specific Survival(kansere özgü sağkalım)
- LU : Üst ekstremitte uzun kemik ve eklemler (Long bones of upper limb and associated joints)
- SU : Üst ekstremitte kısa kemik ve eklemler (Short bones of upper limb and associated joints)
- LL : Alt ekstremitte uzunkemik ve eklemler (Long bones of lower limb and associated joints)
- SL : Alt ekstremitte kısa kemik ve eklemler (Short bones of lower limb and associated joints)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Sol proksimal tibiada kondroid matriks tümörü olan hastanın preop ve postop grafisi.....	7
Şekil 2.2: Sağ distal femurda osteosarkom hastasının preop ve postop grafisi.....	9
Şekil 2.3: Uzun koruyucu cerrahi uygulanmış hastanın intraop görüntüsü.....	11
Şekil 2.4: Sol distal femurda osteosarkom hastasının grafisi.....	14
Şekil 2.5: Osteosarkomun kemik sintigrafisi.....	15
Şekil 2.6: Sol distal femurda osteosarkom hastasının BT görüntüsü.....	15
Şekil 2.7: Sol distal femurda osteosarkom hastasının MR görüntüsü.....	16
Şekil 2.8: Osteosarkom hastasından alınan biyopsinin histolojik görüntüsü.....	29
Şekil 2.9: Rezeksiyon tipleri.....	35
Şekil 2.10: Geniş rezeksiyon ve uzun koruyucu cerrahi intraop görüntü.....	36
Şekil 2.11: Distal femura tümör protezi uygulanan hastanın postop grafisi	37
Şekil 4.1: Osteosarkomun epidemiyoloji grafiği.....	43
Şekil 4.2: Kondroblastik osteosarkomun epidemiyoloji grafiği.....	43
Şekil 4.3: Fibroblastik osteosarkomun epidemiyoloji grafiği.....	44
Şekil 4.4: Telenjektatik osteosarkomun epidemiyoloji grafiği.....	45
Şekil 4.5: Santral osteosarkomun epidemiyoloji grafiği.....	46
Şekil 4.6: Küçük hücreli osteosarkomun epidemiyoloji grafiği.....	47

Şekil 4.7: Parosteal osteosarkomun epidemiyoloji grafiği.....	48
Şekil 4.8: Periosteal osteosarkomun epidemiyoloji grafiği.....	49
Şekil 4.9: Yüksek gradeli yüzey osteosarkomun epidemiyoloji grafiği.....	50
Şekil 4.10: Pagete sekonder osteosarkomun epidemiyoloji grafiği.....	51
Şekil 4.11: Osteosarkoma ve subtiplerinde yaşa göre frekans dağılımı.....	52
Şekil 4.12: Osteosarkomun 25 yaş altı hastalarda dağılım grafiği.....	53
Şekil 4.13: Osteosarkomun 26-59 arası yaş grubunda dağılım grafiği.....	54
Şekil 4.14: Osteosarkomun 60 yaş üstü hastalarda dağılım grafiği.....	55
Şekil 4.15: Osteosarcoma subtiplerinde yaşam eğrisi grafikleri.....	58
Şekil 4.16: Osteosarkom yaş gruplarında sağkalım grafisi.....	60
Şekil 4.17: Kondroblastik osteosarkomda prognostik faktör grafiği.....	62
Şekil 4.18: Fibroblastik osteosarkomda prognostik faktör grafiği.....	63
Şekil 4.19: Telenjektatik osteosarkomda prognostik faktör grafiği.....	64
Şekil 4.20: Santral osteosarkomda prognostik faktör grafiği.....	65
Şekil 4.21: Küçük hücreli osteosarkomda prognostik faktör grafiği.....	66
Şekil 4.22: Parosteal osteosarkomda prognostik faktör grafiği.....	67
Şekil 4.23: Periosteal osteosarkomda prognostik faktör grafiği.....	68
Şekil 4.24: Paget hastalığında osteosarkomun prognostik faktör grafiği.....	69
Şekil 4.25: Osteosarkomda NOS'ta prognostik faktör grafiği.....	70
Şekil 4.26: Osteosarkomda prognostik faktör grafiği.....	71

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Primer kemik tümörlerinin sınıflandırılması.....	8
Tablo 2.2: Enneking (MSTS) evreleme sistemi.....	18
Tablo 2.3: AJCC evreleme sistemi	19
Tablo 2.4: Osteosarkomun histolojik sınıflandırılması.....	20
Tablo 4.1: Osteosarkom ve subtiplerinde epidemiyolojik inceleme.....	42
Tablo 4.2: Osteosarkomun yaşa göre epidemiyolojik incelemesi.....	54
Tablo 4.3: Osteosarkom subtiplerinde yaşam analizi sonuçları.....	56
Tablo 4.4: Osteosarkomun yaşa göre yaşam analizi sonuçları.....	59
Tablo 4.5: Osteosarkomun yaşa göre ortanca yaşam süreleri.....	59
Tablo 4.6: Osteosarkom subtiplerinde prognostik faktörlerin incelenmesi.....	61

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteosarkom hızlı büyüme ve hızlı yayılma eğiliminde olan ölümcül kas-iskelet sistem kanseri olup, en sık akciğer metastazı yaparak hastaların ölümüne sebep olmaktadır.[1,2,3,4] 1970'lerden önce osteosarkom hastaları öncelikle cerrahi rezeksiyonla (genellikle amputasyon) tedavi edilirdi. Bu kadar iyi lokal kontrole rağmen, hayatta kalım süresi kısaydı ve hastaların %80'ninde nüks saptanırdı ya da metastatik hastalıklardan dolayı hayatlarını kaybederlerdi. Adjuvan kemoterapi protokollerinin gelişmesi, cerrahi teknikler ve radyolojik evreleme çalışmalarındaki ilerlemelerle, hastaların uzun dönem yaşama şansları ve kür oranları belirgin yükselmiştir.[5]

Osteosarkom en sık görülen primer kötü huylu kemik tümörü olup, primer kötü huylu kemik tümörlerin %35'ini oluşturmaktadır.[6] Ama toplam sayısına bakılacak olursa, kanser tanısı konulan tüm hastalar içerisinde %1'den daha az bir orana sahiptir. 18 Kasım 2004'te Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından yayımlanan istatistiğe göre, 2000 yılında ABD'de kaydedilmiş meme kanseri hasta sayısı 186 839, prostat kanseri hasta sayısı 187 415'ken, 20 yaş altı(hastalığın pik yaptığı yaş grubu) osteosarkom hasta sayısı sadece 360'tır.[7] Bu yüzden osteosarkom ile ilgili geniş ve kapsamlı çalışmalar yetersizdir.

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programı tarafından yayınlanmış 1975-2016 yılları arası ABD'de tanı almış ve tedavi edilmiş osteosarkom hastalarıyla ilgili detaylı veriler osteosarkom

epidemiolojisi, sağkalımı ve prognostik faktörlerle ilgili çalışmamız için eşsiz fırsat sunmuştur. SEER programı, ABD’de kanserlerin insidansı ve sağkalımı ile ilgili güvenilir ve resmi bir veri kaynağıdır. SEER’ın bu istatistiksel verileri ABD nüfusunun %34’ünü kapsayan popülasyon bazlı kayıt merkezlerinden toplar ve yayınlar. Çalışmamızda kullandığımız SEER 21 ise ABD’deki 21 kayıt merkezinden toplanmış veriler üzerinden yapılmıştır.

Tüm hastalıklarda olduğu gibi, osteosarkomun tedavi başarısına erken teşhis ve erken tedavi büyük önem arz etmektedir. Bunun içinde hastalığın epidemiyolojik çalışması ve hastalığın sonucunu öngörme imkânı veren prognostik faktör çalışmaları çok önemli rol oynamaktadır. Daha önce yapılmış literatür çalışmalarına bakacak olursak, Osteosarkom epidemioloji ve sağkalım çalışmalarının ayrı ayrı yapıldığını ve belirli yaş grubu, belirli histolojik subtipi yada belirli anatomik bölgeye yerleşmiş osteosarkom üzerinden yapıldığını, çalışmaların çoğunlukla tek merkezli olduğundan hasta sayılarında kısıtlı olduğunu görmekteyiz.[8,9,10] Bizim çalışmamızda ise daha geniş bir hasta serisi kullanılarak tüm yaş grupları, histolojik subtipleri ve anatomik yerleşimleri üzerinde osteosarkomun epidemiyolojisi, sağkalımı ve prognostik faktörlerin karşılaştırılması hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Tümör

2. 1. 1. Tümörün Tanımı

Tümör (Neoplazi) Latince şişlik, kitle anlamına gelir. Bizim konumuzdaki tümör terimi ise normal hücre büyümesini denetleyen düzenleyici etkilerin altında kalmaksızın aşırı bir şekilde üreyerek oluşan kitle anlamında kullanılmaktadır. Tümörün değişikliğe uğramış veya neoplastik hücrelerden oluşan parankim ve tümörü destekleyen, neoplastik olmayan, bağ dokusu ve kan damarlarından, inflamatuvar hücrelerden oluşan konak kökenli stromadan ibaret iki ana komponenti vardır. Tümörün biyolojik davranışı belirleyen ve tümör adını alan komponent parankimdir.[11] İnsan organizmasındaki tüm doku ve hücrelerden tümör gelişebilir.

2. 1. 2. Tümörün Sınıflandırılması [12]

Tümörler iki faktöre göre sınıflandırılmaktadırlar.

1. Tümör histolojik tipine göre:

- 1) Epitelyal
- 2) Non-epitelyal (Mezenkimal)

2. Tümörün davranışına göre:

- 1) İyi huylu tümör(selim)
- 2) Kötü huylu tümör(habis)

İyi huylu tümör: Metastaz yapmayan, lokal eksize edilebilen, surveyi etkilemeyen tümördür. Çevredeki bazı önemli dokulara (örneğin damar ve sinirler)

baskı yapmaları veya kemiği zayıflatarak kırılma riski oluşturmaları nedeniyle cerrahi olarak çıkartılmaları gerekir. Doğrudan hayatı tehdit eden özellikleri yoktur ve vücudun başka bölgelerine yayılmazlar. Uygun tedavi edilmedikleri takdirde buldukları yerde tekrarlayabilirler. Bazı iyi huylu tümörler düşük olasılıkla kötü huylu tümöre dönüşebilir. [13]

Kötü huylu tümör: Komşu organlara ve uzak bölgelere yayılarak(metastaz), onları harap eden, surveyi azaltıp, ölüme neden olabilen tümörlerdir. Tüm kanserler kötü huylu tümörlerdir. Buldukları yerde tekrarlayıp yayılmamaları için uygun cerrahi tedavi ve sıklıkla bunu tamamlayan yardımcı tedaviler (kemoterapi ve radyoterapi gibi) gerekir.[13]

2. 1. 3. Tümörün Adlandırılması [11]

İyi huylu tümörlerin adlandırılması

1) İyi huylu mezenkimal tümörler: Bu tümörler tümörün kaynaklandığı hücre/doku adının sonuna “**om veya oma**” eki ilave edilerek adlandırılır. Fibroz doku: fibrom/a, kıkırdak: kondrom/a, yağ dokusu: lipom/a.

2) İyi huylu epitelyal tümörler: İyi huylu tümörler bazen mikroskopik bazende makroskopik görünümüne göre adlandırılırlar. Adenom, papillom, kistadenom, polip.

Kötü huylu tümörlerin adlandırılması: Kanser kelimesi her ne kadar tüm kötü huylu tümörlerin ortak ismi olarak kullanılsa da, **Kanser** epitel hücrelerinden, **Sarkomlar** is mezenkimal orijinli hücrelerden gelişen kötü huylu tümörler için kullanılan ifadelerdir.

2. 1. 4. İyi huylu ve kötü huylu tümörlerin özellikleri [13,14]

İyi huylu ve kötü huylu tümörler arasındaki ayırım 4 faktör temel alınarak yapılır.

Bunlar:

- 1) Diferansiasyon ve anaplazi
- 2) Büyüme hızı
- 3) Lokal invazyon
- 4) Metastaz

1. Diferansiasyon ve anaplazi: Tümörün parankimal hücrelerinin köken aldıkları hücreye morfolojik ve fonksiyonel olarak benzemesine diferansiasyon denir. Anaplazi diferansiasyon olmamasıdır, yani kötü huylu tümör hücrelerinin köken aldıkları ana doku hücrelerine morfolojik ve fonksiyonel açıdan benzememesine (undiferansiye olmalarına) anaplazi denir.

2. Büyüme hızı: İyi huylu tümörler yavaş büyürken, kötü huylu tümörler çok daha hızlı büyürler.

3. Lokal invazyon: Çoğu iyi huylu tümörler yavaş büyür ve çevrelerinde fibroz bağ dokusundan oluşan kapsüller vardır. Kapsül tümörü konağın nontümöral dokulardan ayırır. Kanser komşu dokulara infiltrasyon, invazyon ve destrüksiyon yaparak yayılım gösterir.

4. Metastaz(MET): Kötü huylu tümör hücrelerinin buldukları yerden lenfatik veya hematojen yol ile ayrılıp uzaklara taşınması ve primer tümör kitlesi ile bağlantısı olmayan yeni kitleler oluşturmasıdır. Metastaz hasta sağkalımını azaltan en önemli prognostik parametredir ve maligniteyi gösteren en önemli kriterdir.

2. 2. Kas - İskelet Sistemi Tümörleri

Kas-iskelet sistemi tümörleri mezenkimal orijinlidir. Kas-iskelet sistemi tümörleri kemik ve yumuşak doku tümörleri olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Bu çalışmamızda yumşak doku tümörlerinden bahsetmeyeceğiz. [12]

2. 2. 1. Kemik Tümörü

"Kemik tümörü" ifadesi, geniş bir tanımlamadır ve kontrolsüz şekilde çoğalarak kemik ve eklemlerde harabiyete yol açan tüm patolojik kitleler için kullanılır. Kemik tümörlerinin çoğu önceden bilinen bir neden olmaksızın oluşur.

Patolojinin orijinine göre, Kemik tümörleri primer kemik tümörleri ve sekonder (metastatik) kemik tümörleri olarak ikiye ayrılır.[12]

Primer kemik tümörleri: Kemik dokusunu oluşturan ya da kemik içinde bulunan her tür hücreden köken alarak gelişebilen selim ya da habis tümörlerdir. Tüm kemik tümörlerinin 5% 'ini oluşturmaktadırlar. [15]

Sekonder(metastatik) kemik tümörleri kemikte en sık görülen kötü huylu tümörlerdir. Akciğer, meme, prostat, tiroid ve böbrek gibi uzak organların primer tümörlerinin kemiğe metastazından meydana gelmekte ve tüm kemik tümörlerinin 95%ni oluşturmaktadırlar. [15]

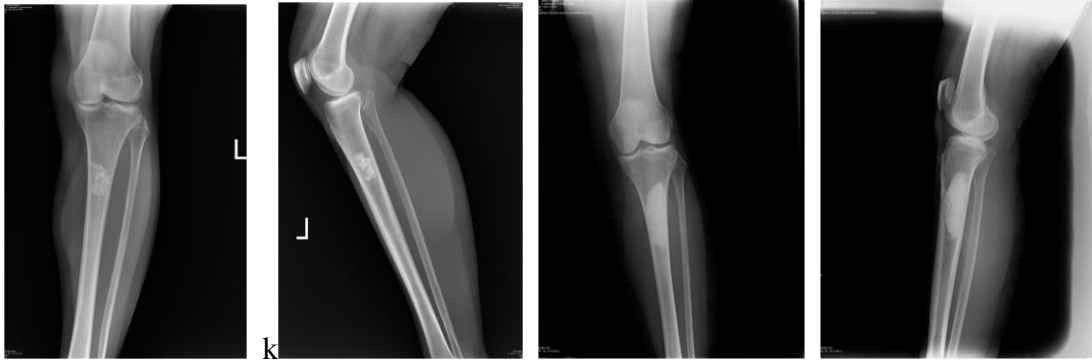
2. 2. 2. Primer Kemik Tümörlerinin Sınıflandırılması

Primer kemik tümörleri morfolojileri ve klinik davranışları açısından (iyi huyludan agresif kötü huyluya dek) büyük çeşitlilik gösterir. Davranışına göre iyi huylu, iyi huylu agresif ve kötü huylu diye üçe ayrılır. Dünya Sağlık Örgütü kemik tümörleri sınıflandırma sistemine göre, kemik kökenli tümörler, kıkırdak kökenli tümörler, dev hücreli tümörler, kemik iliği hücreleri kökenli tümörler, damar kökenli tümörler ve tümör benzeri lezyonlar olarak sınıflandırılmıştır. [15] (Tablo 2.1)

İyi huylu kemik tümörler: Küçük ve sınırlı bir büyüme potansiyeline sahiptir. Ancak geniş ve tahrip edici de olabilmektedir. (Şekil 2.1)

Tümör benzeri lezyonlar: Kemikte oluşsada gerçek bir neoplazi değildir.

Kötü huylu kemik tümörler(Sarkomlar): Bağ dokusundan (mezenkimal) köken alan kötü huylu neoplazmlardır, merkeze doğru çok hızlı büyüme sergilerler ve komşu normal dokulara invaze ederler. Yüksek gradeli kötü huylu kemik tümörler korteksi yıkarak yumuşak dokuya sızma meyindedirler. Düşük gradeli tümörler genellikle korteks veya periosta sınırlı kalırlar. Primer olarak hematogen yolla yayılır ve en sık akciğere metastaz yapar.



(a)

(b)

(c)

(d)

Şekil 2.1: Sol proksimal tibiada kondroid matriks tümörü olan hastanın preop(a,b) ve postop (c,d) grafisi

Tablo 2. 1: Primer kemik tümörlerinin sınıflandırılması [12]

Kaynak doku	İyi huylu	İyi huylu – agressif	Kötü huylu
Kemik	<ul style="list-style-type: none">• Osteom• Osteoid osteom• Osteoblastom	<ul style="list-style-type: none">• Agressif osteoblastom	<ul style="list-style-type: none">• Osteosarkom
Kıkırdak	<ul style="list-style-type: none">• Enkondromlar• Osteokondromlar• Kondroblastom• Kondromiksoid fibrom		<ul style="list-style-type: none">• Kondrosarkom
Dev hücre		<ul style="list-style-type: none">• Dev hücreli kemik tümörü (osteoklastom)	
Kemik iliği hücreleri (yuvarlak hücreli tümörler)			<ul style="list-style-type: none">• Ewing sarkomu• Kemığın habis lenfoması• Miyelom
Damar kökenli tümörler	<ul style="list-style-type: none">• Hemanjiom• Lenfanjiom• Glomus tümörü (glomanjom)	<ul style="list-style-type: none">• Hemanjioendotelyom (epiteloid hemanjioendoteliom, histiositik hemanjiom)• Hemanjioperisitom	<ul style="list-style-type: none">• Anjiosarkom (habis hemanjioendotelyom, hemanjiosarkom, hemanjioendotelyosarkom)• Habis hemanjioperisitom
Diğer bağ dokusu tümörleri	<ul style="list-style-type: none">• İyi huylu fibröz histiyositom• Lipom	<ul style="list-style-type: none">• Desmoplastik fibrom	<ul style="list-style-type: none">• Liposarkom• Fibrosarkom• Malign fibröz histiyositom
Diğer tümörler	<ul style="list-style-type: none">• Nörolemmoma• Nörofibroma		<ul style="list-style-type: none">• Kordoma• Ademantinoma
Tümör benzeri lezyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Soliter kemik kisti (basit kemik kisti)• Anevrizmal kemik kisti• Jukstaartiküler kemik kisti (intraosseöz ganglion)• Metafizer fibröz defekt (nonossifiye fibrom)• Eozinofilik granülom (soliter)• Fibröz displazi ve osteofibröz displaz		

2. 2. 3. Kötü Huylu Kemik Tümörleri

Kötü huylu kemik tümörleri primer ve sekonder(metastatik) olarak ikiye ayrılır. Kemğin primer kötü huylu tümörleri kemik dokusundan köken alır ve genel olarak metastazlara göre daha nadir görülür. Primer kemik tümörleri tüm neoplazmların yaklaşık %0,2'sini oluşturur.[16,18,19] Amerika Birleşik devletler'inde primer kötü huylu kemik tümörlerine bağlı mortalite yaklaşık milyonda dördttür.[16,17,20] Tümörün tipine göre, çocukluk, adolesan ve yaşlılık dönemlerinde tepe insidans yaşları değişkenlik gösterir. Ayrıca lokal rekürrens veya uzak metastaz davranışları da tümörün tipine göre değişir. Primer kemik tümörleri içinde Osteosarkom, Kondrosarkom ve Ewing sarkom en sık görülenleri olup, tüm olguların sırasıyla %35, %30 ve %16'sını oluştururlar. Malign fibröz histiyositoma, fibrosarkoma ve kordoma ise diğer nadir görülen türler arasında yer almaktadır. [21] Çalışmamızı en sık görülen primer kötü huylu kemik tümörü olan osteosarkom ile devam edeceğiz. (Şekil 2.2)



Şekil 2.2: Sağ femurda osteosarkom hastasının preop(a,b) ve postop grafisi(c,d)

2. 3. Osteosarkom

Osteosarkom en sık görülen primer kötü huylu kemik tümörüdür.[22, 23] Hala tam olarak anlaşılmamış eski bir hastalıktır. Osteosarkomun mezenkimal hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir ve histolojik özelliği kötü huylu osteoid üretimidir. Diğer hücre popülasyonları da mevcut olabilir, çünkü bu tip hücreler aynı zamanda pluripotential mezenkimal hücrelerden de ortaya çıkabilir, ancak lezyondaki herhangi bir kötü huylu kemik bölgesi osteosarkom tanısı koydurur.

Osteosarkom ölümcül kas-iskelet sistemi kanseridir, en sık pulmoner metastazından dolayı hastaların ölümlerine neden olmaktadır.[24,25,26,27] En çok çocuk ve adolesan hastaların uzun kemiklerinde görülmektedir. Etkilenen ilk üç bölge distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerustur, ancak hemen hemen her kemik etkilenebilir.

Tüm osteosarkomlar tek bölgede ortaya çıkmaz. Yaklaşık 6 aylık bir sürede birden fazla bölge belirginleşebilir (senkron osteosarkom) veya 6 aydan daha uzun bir süre zarfında birden fazla bölge görülebilir (metakron osteosarkom).[25] Multifokal osteosarkom nadir görülmekte ve 10 yaş altı çocuk hastalarda görülme eğilimindedir.[25]

Tedavinin esas dayanağı kötü huylu lezyonun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. En sık olarak, uzuv koruyucu prosedürler hastaları tedavi etmek ve dolayısıyla işlevi korumak için kullanılabilir. (Şekil 2.3) Kemoterapi tanı anında çoğu hastada (~80%) bulunan ancak sıklıkla saptanamayan mikrometastatik durumları tedavi etmek için gereklidir. [28]



Şekil 2.3: Uzun koruyucu cerrahi uygulanmış hastasının intraop görüntüsü

2. 3. 1. Etyoloji

Osteosarkomun kesin nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte bir dizi risk faktörü tanımlanmıştır.[24,25,26,27,28,30,31,32,33,34,35]

Osteosarkom görülme oranının büyüme çağındaki çocuk ve adolesan hastaların uzun kemik fizis hatına komşu metafizyel bölgede sık olması, hızlı kemik büyümesinin osteosarkoma predispozan faktör olduğunu göstermektedir. (Şekil 2.2)

Genetik yatkınlık önemli rol oynar. Paget hastalığı, fibröz displazi, enkondromatozis ve herediter multipl egzozitoz ve retinoblastoma (germline formu) gibi kemik displazileri risk faktörleridir. RB geninin mutasyonu (germline retinoblastoma) ve radyasyon terapisi kombinasyonu osteosarkom gelişiminde yüksek risk olarak kabul görülmüştür.

Bilinen tek çevresel risk faktörü radyasyona maruz kalmaktır. Radyasyona bağlı osteosarkom, sekonder osteosarkomun bir şeklidir.

2. 3. 2 Hasta Öyküsü

Osteosarkom semptomları, hastalar teşhis edilmeden haftalar veya aylar önce başlayabilir. En sık görülen semptom ağrıdır, özellikle aktivite ile olan ağrıdır. Genelde burkulma, artrit veya büyüme ağrıları olduğundan şüphelenilir. Genellikle, hastaların travma öyküsü vardır, ancak travmanın osteosarkom gelişimindeki kesin rolü belirsizdir. [36]

Patolojik kırıklar yaygın değildir. Ekstremitelerde ağrı topallamaya neden olabilir. Lezyonun boyutuna ve bulunduğu yere bağlı olarak, şişme öyküsü olabilir veya olmayabilir. Ateş ve gece terlemesi gibi sistemik semptomlar nadirdir. [36]

Akciğerlere yayılan tümör nadiren solunum semptomları ile sonuçlanır ve genellikle geniş akciğer tutulumu gösterir. Diğer bölgelere metastazlar son derece nadirdir ve bu nedenle diğer semptomlar sık görülmemektedir.[3]

2. 3. 3 Fizik Muayene

Fizik muayene bulguları primer tümörün yerleşim yerine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir:

- Kitle - palpabl bir kitle olabilir ya da olmayabilir. Kitle sıcak ve ağırlı olabilir ve osteomiyelitten ayırt edemeyebiliriz.
- Eklem hareket açıklığı(range of motion ROM)'nda azalma - Fizik muayenede eklem tutulumu belirgin olmalı.
- Lenfadenopati (LAP) - Lokal veya bölgesel lenf bezlerinin tutulumu nadirdir.
- Solunum bulguları – Yaygın akciğer metastazı olmadıkça oskültasyon bilgi verememektedir.[36]

2. 3. 4 Laboratuvar alışmaları

Laboratuvar alışmaları çoğu zaman kemoterapinin kullanımı ile ilgilidir. Kemoterapiyi uygulamadan önce organ fonksiyonunu değerlendirmek ve kemoterapi sonrası organ fonksiyonunu takip etmek önemlidir. nemli laboratuvar çalışmaları şunları içerir:

- Laktik dehidrojenaz(LDH)
- Alkalen fosfataz(ALP)
- Tam kan sayımı (CBC)
- Trombosit sayımı
- Karaciğer fonksiyon testi - Aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), bilirubin, albumin
- Elektrolit düzeyi - Sodyum, potasyum, klorür, bikarbonat, kalsiyum, magnezyum, fosfor.
- Böbrek fonksiyon testi – Kan re nitrojen (BUN), kreatin
- İdrar tahlili

Prognostik öneme sahip kan testleri LDH ve ALP'dir. Tanı sırasında yüksek ALP'li hastalarda pulmoner metastaz yapma olasılığı daha yüksektir. Metastazı olmayan hastalarda, LDH normal olanların yüksek olanlara göre prognozu daha iyidir. [36]

2. 3. 5 Görüntüleme alışmaları

Röntgen

Posteroanterior(PA) ve lateral göğüs grafisi çok önemlidir. şüpheli lezyon bölgelerin mutlaka iki yönlü grafileri çekilmelidir. Radyografide tanı kondurucu tek

bir kriter yoktur. Osteosarkom lezyonları tamamen osteolitik (vakaların ~% 30'u), tamamen osteoblastik (vakaların ~% 45'i) veya miks tip olabilir. (Şekil 2.4)



Şekil 2.4: Sol distal femurda osteosarkom hastasının grafisi

Periost reaksiyonu karakteristik kodman üçgeni olarak görünebilir. Kodman, bu durumu 1909'da tarif etmiştir, "Sağlıklı kemiğin tümörle birleştiği bölgede, periosteumun altında reaktif yeni kemik oluşumu görülür. Tümörün kenarında, bu yeni kemik tabakası aniden sona erer. [37]

Tümörün periosteum boyunca uzanması, güneş patlaması görünümüne neden olabilir (vakaların% 60'ı). Skip lezyonu ve eklem tutulumunu değerlendirmek için kemiğin tamamı ve komşu eklemler grafiye dâhil edilmelidir. Telenjektatik osteosarkomlar sıklıkla kistik lezyon şeklinde olup, anevrizmal kemik kisti (AKK) ile karıştırılabilir. [37]

Kemik Sintigrafisi

Teknesyum-99 (99mTc) - metilen difosfonat (MDP / MDI) ile radyonüklid kemik taraması yapılması metastatik veya multifokal lezyonları değerlendirmede önemlidir.

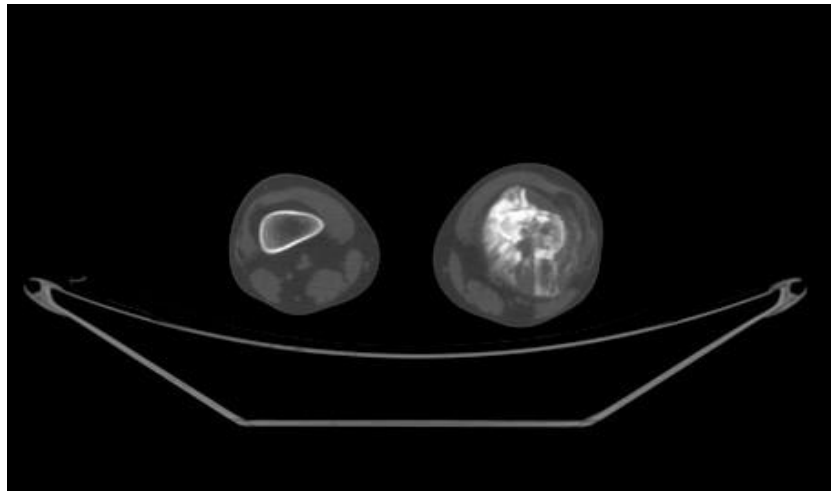
(Şekil 2.5) Kemik taramasından sonra, bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile anormal alanların görüntüsü elde edilmelidir. [36]



Şekil 2.5: Kanser tutulumu olan distal femur (sol) ile tutulum olmayan tarafın (sağ) karşılaştırılan kemik taraması [36]

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

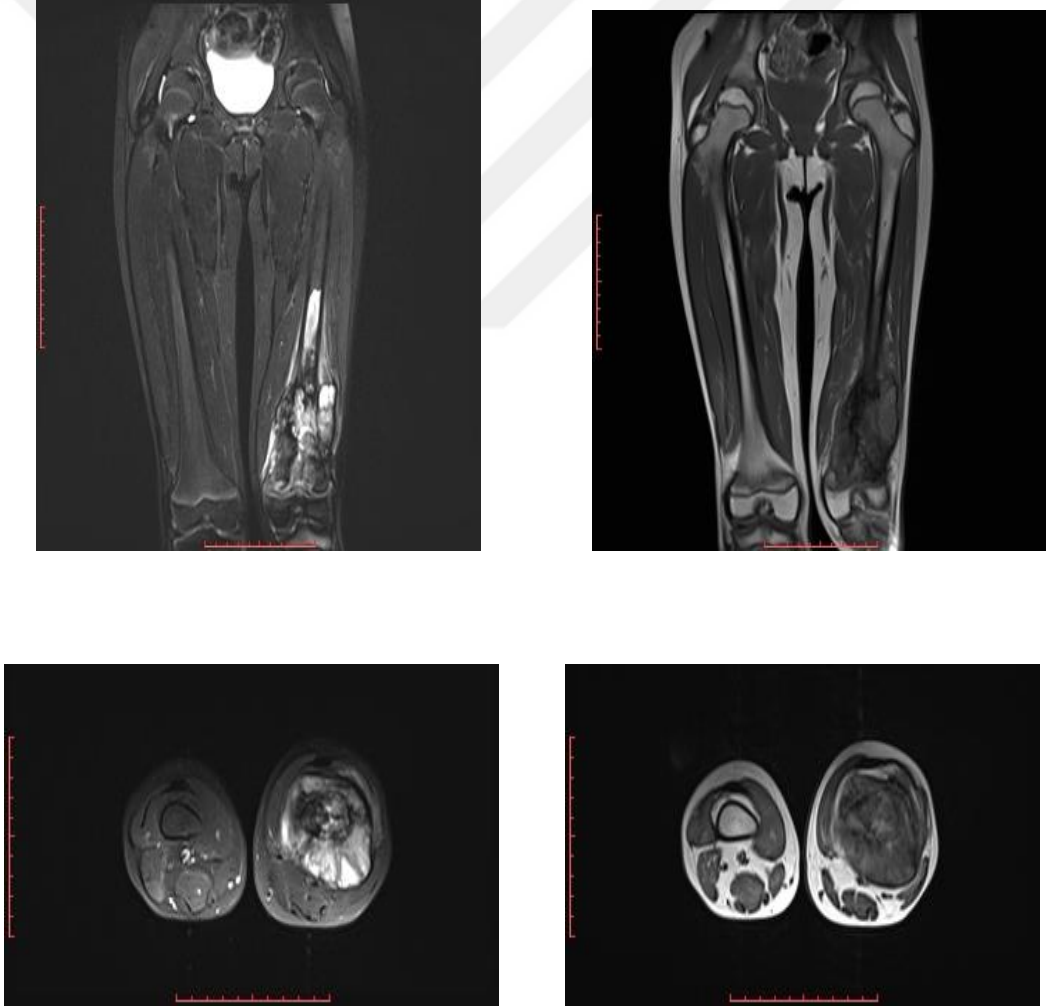
Primer lezyonun BT'si ve göğüs BT taraması mutlaka yapılmalı. Primer lezyonun BT'si, tümörün yerini ve uzanımını belirlemeye yardımcı olur ve cerrahi planlama için kritik öneme sahiptir. Göğüs BT, akciğer metastazlarının değerlendirilmesinde direkt grafiden daha hassastır. [36] (Şekil 2.6)



Şekil 2.6: Sol distal femurda osteosarkom hastasının BT görüntüsü

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR)

MR görünürsü lezyonun intramedüller yayılımını değerlendirmenin yanı sıra ilişkili yumuşak doku kitlelerini ve skip lezyonlarını değerlendirmede en iyi yöntemdir (Şekil 2.7). Bu görüntüleme yöntemi belki de Enneking evreleme sistemi kullanılarak lezyonun doğru cerrahi evrelemesi için en önemli tek çalışmadır. MR tüm kemiği (kompartmanı) kapsamalıdır. [36]



Şekil 2.7:Sol distal femurda osteosarkom hastasının MR görüntüsü

Tümörün komşu yumuşak doku infiltrasyonu.

Diğer Yöntemler

Ekokardiyografi (EKO) veya çoklu girişimli (MUGA) tarama yararlı olabilir. Doksorubisin hidroklorür ile tedaviden önce ve sonra belirli aralıklarla kardiyak fonksiyon değerlendirilmelidir. [36]

Diğer Testler

İşitme kaybı, Osteosarkom tedavisindeki sisplatinin olumsuz bir etkisidir. Tipik olarak tedavi sırasında ortaya çıkar; Tedavi tamamlandıktan sonra, odyografi yapılması uzun süreli takip bakımından etkili değildir. [36]

2. 3. 6 Evreleme

Evreleme, tümörlerin farklılaşmalarına, lokal ve uzak bölgelere olan uzanımlarına göre sınıflandırılarak, hastanın prognozu hakkında bilgi verme işlemine verilen isimdir.[38] Kemik tümörleri klinik ve histolojik özelliklerine göre sınıflandırılmasına rağmen, tümörün hastadaki davranış özelliklerini anlamak, bulunduğu anatomik bölgedeki klinik özelliklerini ortaya koymak ve uygulanacak olan cerrahi, medikal onkolojik tedavinin boyutuna karar vermek için, evreleme gereklidir.[39, 40] Diğer solid tümörler için kullanılan geleneksel evreleme sistemleri kemik tümörleri için uygun değildir, çünkü kemik tümörler nadiren lenf nodlarına tutulum yapar veya bölgesel yayılım yapar.

Sık kullanılan iki evreleme sistemi mevcut olup, 1. Enneking ya da MSTS evreleme sistemi 2. AJCC evreleme sistemidir

1980 yılında Enneking tarafından sunulan evreleme sistemi histolojik grade (düşük vs yüksek), anatomik lokasyon (intrakompartmantal vs ekstrakompartmantal) ve metastazların olup olmadığına dayanmaktadır.[41,42] Bu sistem (aynı zamanda Kas İskelet Tümörü Derneği'nin (MSTS) evreleme sistemi olarak da adlandırılır) tüm kas-iskelet sistemi tümörleri (kemik ve yumuşak doku) için geçerlidir. Tedavi için yol gösterici olmuştur. (Tablo 2.2)

Tablo 2. 2: Enneking (MSTS) evreleme sistemi[41,42]

Evre	Histolojik grade	Kompartman	Metastaz
IA	Düşük grade	T1-intrakompartmantal	M0(yok)
IB	Düşük grade	T2-ekstrakompartmantal	M0(yok)
IIA	Yüksek grade	T1-intrakompartmantal	M0(yok)
IIB	Yüksek grade	T2-ekstrakompartmantal	M0(yok)
III	Düşük grade ya da Yüksek grade	T1-intrakompartmantal	M1(regional ya da uzak)
III	Düşük grade ya da Yüksek grade	T2-ekstrakompartmantal	M1(regional ya da uzak)

Evreleme sistemlerini doğru bir şekilde kullanabilmek için “kompartman” kavramını iyi anlamak gerekir. Ortopedik onkolojide kullanılan kompartman kavramı, klasik ortopedik tanımlamalar içerisinde yer alan ve normal bir insandaki kas ve iskelet sisteminin bölümlere ayrılmasına yardımcı olan kompartman tanımından farklı olarak; tümör uzantılarına doğal bir sınır yaratan anatomik yapıların veya boşlukların hepsine verilen isimdir.[39,43] Bu tanımlamayı yapan Enneking’e göre, doğal sınırdan kasıt; kortikal kemik, fasya, eklem kıkırdağı, eklem

kapsülü, tendon ve tendon kılıfıdır.[39] Bu kompartman dışındaki yağlı ve interstisyel dokular ise kompartman dışı olarak kabul edilir. [43]

AJCC evreleme sistemi, American Joint Committee on Cancer tarafından kanser hastalarında hastalığın ilerleme derecesini açıklamak için geliştirilen bir sınıflandırma sistemidir. Lenfoma ve Multipl miyelom dışındaki tüm primer kötü huylu kemik tümörlerinde kullanılmaktadır. (Tablo 2.3)

Tablo 2.3: AJCC evreleme sistemi[44]

Evre	Histolojik grade	Boyut	Lenf nodu	Metastaz
IA	Düşük grade	< 8 cm	Yok	Yok
IB	Düşük grade	>8 cm	Yok	Yok
IIA	Yüksek grade	< 8 cm	Yok	Yok
IIB	Yüksek grade	>8 cm	Yok	Yok
III	Herhangi G	Skip lezyon	Yok	Yok
IVA	Herhangi G	Herhangi	Yok	Akciğer
IVB	Herhangi G	Herhangi	Bölgesel nod met	Akciğer dışı

Histolojik grade: G1: iyi diferansiye G2: orta düzeyde diferansiye G3: kötü diferansiye G4: indiferansiye

Düşük grade = G1 & G2, Yüksek grade = G3 & G4

Osteosarkom evrelemesi için en önemli olan faktör tümörün metastaz yapıp yapmadığıdır. Evrelemede kullanılmamasına rağmen prognozu etkileyebilen diğer özellikler: LDH ve ALP ölçümleri, primer tümör yerleşimi (tam rezeksiyon olasılığı ile ilişkili), kemoterapiye histolojik cevabı ve hastalığın nedenidir (Paget hastalığından kaynaklanan osteosarkomlu hastalar kötü prognoza sahiptir).

2. 3. 7 Osteosarkomun Histopatolojik Sınıflandırılması ve Subtipleri

Histopatolojik özelliklerine göre osteosarkom Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından intramedüller, Jukstakortikal, Intrakortikal, Sekonder osteosarkom ve spesifik sendromlarla birlikte görülen osteosarkom olarak sınıflandırılmıştır. (Tablo 2.4)

Tablo 2. 4: Osteosarkomun histolojik sınıflandırılması(45)

Intramedüller osteosarkom <ul style="list-style-type: none">• Klasik (Konvansiyonel)<ul style="list-style-type: none">• Osteoblastik<ul style="list-style-type: none">• Miks tip ve Sklerozan• Kondroblastik• Fibroblastik• Santral• MFH'e benzeyen• Osteoblastomayı andıran• Dev hücrelerden zengin• Küçük hücreli• Epithelioid• Düşük gradeli santral• Telenjektatik• İyi-diferansiye (düşük gradeli intraosseous)	Jukstakortikal <ul style="list-style-type: none">• Parosteal• Periosteal• Yüksek gradeli yüzey osteosarkom
	Intrakortikal
	Sekonder osteosarkom <ul style="list-style-type: none">• Paget hastalığında• Post RT• Osteomiyelit
	Spesifik sendromlarla birlikte <ul style="list-style-type: none">• Familiyal;• Rothmund-Thomson Syndrome;• Multifokal; OI

Konvansiyonel Osteosarkom [46]

Patolojik özellikleri: Konvansiyonel osteosarkom kemikleşmiş veya kemikleşmemiş dokulardan oluşur. Kemikleşmiş doku sarı-beyaz ve sert, daha az kemikleşmiş doku yumuşak ve daha az sarıdır, kemikleşmemiş doku ten rengidir. Konvansiyonel osteosarkomların çoğu (% 95) korteksi geçer ve büyük bir ekstraosseöz yumuşak doku kitlesi oluşturur. Büyüme plağını nadiren geçer. Eklem invazyonu sık görülmemektedir. Skip lezyon ve periosteal reaksiyon (kodman üçgeni)u sık saptanır.

Histolojisi: Hiperselülerdir, küçük sitoplazma, hiperkromatik büyük çekirdeklere sahip polimorfik işsi tümör hücreleri vardır. Anormal mitoz, osteoid üretimi görebiliriz. Osteoid mineralize olabilir, mineralizasyon derecesi röntgende ne kadar görünür olduğunu belirler. Konvansiyonel osteosarkom - kırıldak, fibröz doku, küçük yuvarlak mavi hücreler, dev hücreler gibi diğer elementlere sahip olabilir.

Radyolojik özelliği: Osteoid / ossifikasyon ve kalsiyum birikim miktarına bağlı olarak, osteosarkomların 3 radyografik görüntüsü mevcuttur.

1. Osteoblastik: permeatif lezyon, yoğun skleroz ve osteoid üretimi vardır.
2. Litik: permeatif lezyon, az osteoid üretimi ve / veya minimal kalsiyum birikimi vardır.
3. Sklerotik ve litik tipin karışımı: permeatif lezyon, en sık görülen radyografik görünümdür.

Telenjektatik Osteosarkom[46]

Patolojik özelliği: Tek bir büyük kistik boşluğu dolduran büyük bir kan pıhtısı olarak görünebilir; hemorajik ve nekrotik kitle veya multikistik sıvı dolu bir lezyon görebiliriz. Kistik kaviteler arasında ince septalar mevcuttur. Konvansiyonel osteosarkomda tipik olan sklerotik doku görülmez, gros görünümü anevrizmal kemik kistini taklit edebilir.

Histolojisi: Tümörün septa ile bölünmüş kist benzeri boşlukları vardır, Septalar atipik, malign görünümlü iğsi hücrelerden oluşur. İğsi hücreler atipik çekirdeklere ve atipik mitotik aktiviteye sahiptir. Osteoid üretimi yetersizdir.

Radyolojik özellikleri:

X-ray: Sınırı belli olmayan permeatif lezyon, osteolitik ve genişlemiş kemik görüntüsü vardır. Osteoid üretimi az olduğundan röntgende fark edilmez. Skleroz yoktur, Çoğu zaman kodman üçgeni ve kötü huylu görünen periost reaksiyonu vardır. Kortikal yıkım ve yumuşak doku infiltrasyonu yaygındır. Patolojik kırık 25%-30% oranda görülebilir. Genişlemiş kemik görüntüsü AKK' ya (anevrizmal kemik kisti) benzer.

MR/BT: sıvı-sıvı seviyesi görünür. Tümörün lokal yayılımı ve yumşak doku infiltrasyonunu görmeye yardımcı olur. BT aynı zamanda yetersiz osteoid üretimini gösterir.[46]

Düşük Gradeli İntraosseous Osteosarkom[46]

Düşük gradeli intraosseous osteosarkom iyi diferansiye kötü huylu kemik tümörü olup, parosteal osteosarkoma benzemektedir.

Histolojisi: Değişken osteoid üretimi, düşük hücresellik, düşük mitotik hız ve minimum pleomorfizm gösteren iğsi hücrelerin çoğalımı görünmektedir. İnfiltratif marjilerin varlığı düşük gradeli intraosseöz osteosarkomun iyi huylu tümörlerden ayırt edilmesine yardımcı olur.

Radyolojik görüntüleme:

X-ray: Radyografik olarak düşük gradeli intraosseous osteosarkom iyi huylu tümörlere benzeyebilir. Ancak çoğu lezyon intramedüller genişleme, kortikal infiltrasyon ve yumuşak doku tutulumu gösterir. Genellikle metafiz bölgenin medüller kavitesine tutulum gösterir.

MR: T1 de düşük, T2 de yüksek intensli görünümde olup, çoğunlukla yumuşak doku kitlesi ve kortikal infiltrasyon görünmektedir.

Kemik sintigrafisinde sıklıkla artmış tutulum görülmektedir.[46]

Parosteal Osteosarkom[46]

Parosteal osteosarkom kemik yüzeyinden, yani periosteumun dış katmanından kaynaklanır. Yavaş büyür ve yavaş metastaz yapar. Genellikle fibroblastik stroma ve osteoid içeren düşük gradeli tümör. Ama zamanın uzamasıyla parosteal

osteosarkomda yüksek gradeli bölgeler ya da dediferansiasyon görülebilmektedir, bu da metastaz riskini arttırmaktadır. Sıklıkla distal femur posteriorunda saptanmaktadır.

Patolojik özellikleri: Kortekise yapışmış geniş tabanlı, sert, egzofitik kemik kitlesi olup, üzerined osteokondrom benzeri kartilaj kap saptanmaktadır. Kitle kemiğin uzun aksi boyunca kortekiste görülmekte ve intramedüler komponentide olabilmektedir. Reküren tümörlerde satelite nodüller görülmektedir.

Radyolojik özellikler:

X-ray: Metafizler bölgede kortekise yapışmış geniş tabanlı, lobüler, ossifiye egzofitik kitle görülmektedir. Kitlenin santralinde radyodens (ossifikasyondan dolayı), periferde ise küçük radyolüsen bölgeler (kartilaj ya da fibroz doku) görülmektedir. Kortekiste kalınlaşma görülebilir, ama lezyon periostun dış tabakasından köken aldığından periost elevasyonu, periost reaksiyon görülmemektedir. Uzamış vakalarda medüller kanal infiltrasyonu görülebilmektedir. Yüksek gradeli ya da dediferansiye bölgelerde geniş radyolüsen alanlar görülmektedir.

MR: Medüller invazyonuna karar vermeye ve yüksek gradeli bölgeleri saptamaya yardımcı olur. Kitlenin çevre nörovasküler yapılar ile olan ilişkisini gösterir.

Periosteal Osteosarkom[46]

Periosteal osteosarkom yüzey osteosarkom olup, periostun iç tabakasından köken alır. Parosteal osteosarkomdan farklı olarak periost elevasyonu yapar ve periost reaksiyonu görülmektedir. Nadiren medüllaya invaze etmektedir.

Patolojik özelliği: Korteks dış yüzeyine yapışmış olup, ince kortikal erozyon alanları olabilir. Çevre yumuşak doku ve kaslara invaze edebilir.

Histolojisi: Periosteal osteosarkom kıkırdak farklılaşması gösterebilir, kıkırdak orta ve yüksek gradelidir. Belirgin nükleer atipisi mevcuttur. Kötü diferansiye kıkırdak lobülleri kötü huylu iğsi hücreleri tarafından ayrılır. Osteoid üretimi mevcuttur. Nadiren fibroblastik dokularda görülür.

Radyolojik özellikleri:

X-ray: Diyafiz lezyonları kemik yüzeyinde görünür ve medüllaya invaze etmezler. Radyolüsen kitle çevre yumuşak dokuya yayılır. Periost reaksiyonu en belirgin özelliğidir ama kodman üçgeni nadir görülür.

MR: Kıkırdağa uyumlu olarak T1 de orta, T2 de yüksek sinyal görülmektedir. İntramedüler yayılım genelde görünmez ama hafif kortikal erozyunlar görülebilir. Periost reaksiyon T1 de düşük, T2 de yüksek sinyal verir.

CT: Tümörde ince mineralizasyonu gösterebilir.

Yüksek Gradeli Yüzey Osteosarkom[46]

Patolojik özellikleri: Yüksek gradeli yüzey osteosarkom kütle şeklinde lobüler bir tümördür. Sert, yumuşak ve hemorajik alanları mevcuttur. Korteks genellikle pürüzlü ve aşınmıştır. Küçük intramedüller invazyonlar görülebilir.

Histolojisi: Yüksek gradeli yüzey osteosarkomu patolojik olarak konvansiyonel osteosarkom'dan ayırmak zordur. Medüller tutulumun sık olmaması bu tümörü geleneksel intramedüller osteosarkom'dan ayırmada yardımcı olur. Osteoid ve immatür kemik üreten yüksek gradeli, anaplastik, pleomorfik iğsi hücrelerinden oluşur.

Radyolojik özellikleri:

X-ray: Kemik yüzeyindeki kısmen mineralize olan geniş tabanlı kitlenin periosteal osteosarkoma benzer görünümü vardır, ancak daha fazla ossifikasyon mevcuttur. Kodman üçgeni/Malign periost reaksiyonu görülebilir. Kortikal erozyon mevcuttur. İntramedüller invazyon genellikle görülmez. [46]

İntrakortikal Osteosarkom[46]

İntrakortikal osteosarkom çok nadir görülen osteosarkom tipi olup, genellikle uzun kemik korteksinde görülmektedir.

Patolojik özelliği: Düzensiz sınırlı, kalınlaşmış ve genişlemiş korteks görülmektedir.

Hitolojisi: Konvansiyonel osteosarkoma benzer derecede yüksek osteoblastik ve sklerotiktir. Neoplastik hücreler daha az nükleer pleomorfizma ve atipiye sahiptir. Rezidüel kortikal kemikte malign hücreler tarafından üretilmiş osteoid görülmektedir. Kıkırdak üretimi azdır (periosteal osteosarkomun aksine). Kötü huylu işi hücreler büyük çekirdeklere, minimal sitoplazmaya, nükleer pleomorfizma, mitozaya sahiptir.

Radyolojik özellikleri:

X-ray: Çevresi sklerozlu intrakortikal litik lezyon mevcuttur. Lezyonun normal kemikle birleştiği yer genellikle düzensizdir ancak keskin bir şekilde sınırlanmıştır. Lezyon boyutu genellikle 1 cm ile 5 cm arasındadır. Lezyon içinde ossifikasyon veya mineralizasyon gösterebilir. İntramedüller veya yumuşak doku tutulumu yoktur. Periost reaksiyonu yoktur ya da minimaldir. BT kortikal permeasyonu gösterebilir.

Paget Hastalığına Sekonder Osteosarkom

Paget hastalığı kemiğin kronik, fokal bir hastalığıdır. Paget hastalığında primer bozukluk, osteoklastik kemik rezorpsiyonunda artış sonucu oluşan lokalize kemik kaybıdır. Aynı zamanda kemiğin remodeling (yeniden yapılanma) hızı belirgin olarak artmıştır. Böylece zaman içerisinde yoğun, ancak yapı olarak bozuk iskelet dokusu gelişir. [47]

Tanı sıklıkla radyografi çekilirken rastlantısal bir bulgu olarak veya beklenmeyen ALP yüksekliği ile konur. Paget hastasında %0.15 osteosarkom komplikasyonu gelişmektedir. Pagete sekonder osteosarkom genellikle korteks destürüksiyonu yapmış ve çevre yumuşak dokuya penetre etmiş konvansiyonel, yüksek gradeli, intramedüller, litik, kötü huylu tümördür.

Patolojik özelliği: çok sayıda atipik osteoblastlar ve dev, multinükleer osteoklastlar mevcuttur. Tümör hücreleri son derece pleomorfiktir.[48]

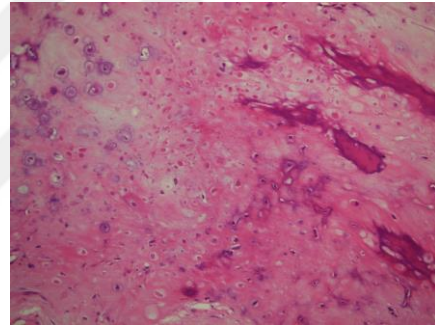
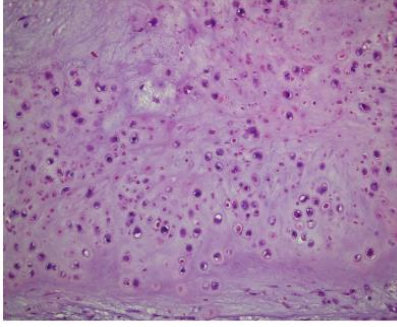
2. 3. 8 Tedavi Yöntemleri

Kemoterapi kullanılmadan önce (1970`ten önce), osteosarkom öncelikle cerrahi rezeksiyonla (genellikle amputasyon) tedavi edilirdi. [49] Bu kadar iyi lokal kontrole rağmen, hastaların %80`den fazlasında nüks ve akciğer metastazı görülürdü. Yüksek nüks oranının nedenide çoğu hastanın tanı anında mikrometastazın olduğunu gösterir. Bu nedenle adjuvan (postoperatif) sistemik kemoterapi kullanımı osteosarkomlu hastaların tedavisinde çok önemlidir. [50] Osteosarkom tedavisinin başarılı olmasında en kritik nokta, tedavi öncesi tanı ve evrelemenin doğru şekilde yapılmasıdır. Bunun için de biyopsiye ihtiyaç duyulmaktadır.

2. 3. 8. 1 Biyopsi Alınması

Ortopedik onkolojide tedaviye başlamadan önce kesin histolojik tanı koymak ve cerrahi evreleme yapmak amacıyla materyal elde etme işlemine biyopsi adı verilir. Biyopsi, tedaviden önceki evrelemenin en son basamağıdır.[38, 40] Özellikle kötü huylu kemik ve yumuşak doku tümörlerinin tedavisinde güncel yaklaşım olan ekstremitte koruyucu cerrahi yaklaşımların uygulanabilmesi için, biyopsinin doğru bir şekilde uygulanması ve yeterli materyal elde edilmesi şarttır. Şekil 2.8) Uygun alandan alınmayan veya uygun olmayan anatomik giriş yerlerinden alınan biyopsi, amputasyon kararı verilmesine bile neden olabilir. [38,43,55] Bunun üzerine, kas ve

iskelet sistemini ilgilendiren tümör şüphesi olduğunda, biyopsinin tedaviyi sonuçlandırabilecek bir merkezde yapılması başta olmak üzere bir takım önlemler önerilmiştir. Önerilerin etkilerini araştırmak için yapılan başka bir çalışmada ise, önerilere rağmen oranların çok da değişmediği gözlenmiş ve bu konu, günümüze kadar tartışılmaya devam etmiştir. [56,57] Biyopsiyi uygulamak teknik olarak kolay olabilir; ancak önemli olan, biyopsi endikasyonunu koyabilmek, kitlenin neresinden mutlaka parça alınması gerektiğini bilmek, anatomik yaklaşım konusunda fikir sahibi olmak ve nasıl bir yöntemle biyopsinin alınacağına karar vermektir. Biyopsi endikasyonuna karar vermeye kadar geçen planlama açısından literatürde belirtilmiş stratejiler mevcuttur.[38,58]



Şekil 2.8: Osteosarkom hastasından alınan biyopsinin histolojik görüntüsü

Pleomorfizm ve tümör hücreler tarafından osteoid yapımı görülüyor

Ortopedik onkolojide biyopsi, kapalı veya açık uygulanabilir. Kapalı biyopsiler ince iğne aspirasyon biyopsisi ve core-needle biyopsi (tru-cut veya Jhamshidi iğnesi ile) olarak ikiye ayrılır.[55] Deneyimli bir ortopedik cerrahın elinde, iğne biyopsileri ile %90 yeterli materyal alımı sağlanabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi %90 oranında malignite ayırımı yapmaya yardımcı olsada, spesifik olarak tümörün tipini belirlemede yetersiz kalabilir. [52]

Hangi yöntemle alınıralsa alınsın, biyopsilerde uyulması gereken bazı kurallar vardır. Lezyona ulaşılabilecek en kısa yol seçilmelidir.[43] Bu yol, biyopsi sonrasında uygulanması muhtemel cerrahi müdahaleye engel olmayacak mümkün olan en kısa yol olarak değerlendirilmeli, anatomik olarak en kısa hat olarak düşünülmelidir. Eğer ulaşımı zor olan bir bölge ise, biyopsi BT veya MR altında da uygulanabilir. Biyopsi yolu, tümör hücreleri ile kontamine kabul edildiğinden dolayı, biyopsi iğnesinin giriş noktası, esas tedavinin yapılacağı insizyon hattı üzerinde olmalıdır.[40,55] Tek bir kas kitlesi içerisinden geçilmelidir. Bu şekilde kötü huylu bir tümörün tedavisinde sadece o kasın çıkarılması, morbiditenin en az düzeyde kalmasına yardımcı olacaktır. Nörovasküler yapılara olabildiğince uzak kalınarak biyopsi alınmalıdır.[43] Tek giriş deliğinden girilmeli ancak birden fazla noktadan materyal alınmalıdır. Materyal alınması esnasından tümör ile sınırlı kalmak ve karşı kompartmana geçmemek esastır.[55] Eklem kapsülünden geçilmemesine özen gösterilmelidir. Yeterli miktarda materyal alınması, tanının doğru konulması açısından oldukça önemlidir.

Açık biyopsi (insizyonel veya eksizyonel olarak) insizyon yapılarak alınan ve fazla materyal alınabilmesi nedeniyle yanlış tanı ihtimalinin azaldığı biyopsi çeşididir. İğne biyopsileri ile tanı konulamadığında veya konulan tanı hastanın klinik ve radyolojik özellikleri ile uyumlu olmadığı zaman, açık biyopsiye geçilmelidir.[40,59] Bu işlem esnasında longitudinal ve küçük insizyonlar tercih edilmeli, transvers insizyon uygulanmasından kesinlikle kaçınılmalıdır. Kemikte ovoid veya yuvarlak pencereler açılmalı, patolojik kırıklara neden olabilen keskin açılı pencereler tercih edilmemelidir.[52] Pencerenin boyutunun büyütülmesi gereken durumlarda, pencerenin eni değil, boyu uzatılmalıdır.[40] İşlem sonunda, kemik pencere az miktardaki kemik çimentosu ile kapatılarak hematoma yumuşak dokuya sızması engellenmelidir.[52,59] Kemik çimentosunun fazla kullanılması,

tümörün kemik içerisinde de aşağı veya yukarı doğru itilmesine neden olabileceği için, dikkatli olunmalıdır.[52] Biyopsi alınan yerden kültür materyali, kültür alınan yerden biyopsi alınmasına özen gösterilmelidir. Kötü huylu kemik tümöründen alınacak biyopsinin, kitlenin büyümesini hızlandıracağına veya metastazına neden olacağına dair herhangi bir veri bugüne kadar elde edilemese de, lokal nükse neden olabileceği bilinmektedir.[40,59] Bu tarz bir lokal nüks ihtimali, elbette ki biyopsi yolunun genişliği ve hemostaz problemlerinden dolayı açık biyopsilerde daha fazladır. Biyopsi alınacak olan ekstremitede turnike kullanılacaksa, kanın ekstremiteden boşaltılması elevasyon ile sağlanmalıdır.[52] İşlem sonunda turnike indirilmesini takiben hemostaz çok iyi sağlanmalı, dren hattının insizyon hattı içinde kalmasına dikkat edilmelidir. Yara dudakları sıkı bir şekilde dikilmeli, geniş retansiyon dikişlerinden kaçınılmalıdır. [52,55]

Kesin tedavi için biyopsi sonucunun beklenmesi, tedavi şeklinin yanlış olmaması açısından oldukça değerlidir. Kemik biyopsilerinin frozen patoloji ile anında incelenmesinin her zaman uygun olmadığı akıldan çıkarılmamalıdır. Metastaza bağlı olduğu düşünülen patolojik bir kırık durumunda ise, ince iğne ile alınacak bir aspirasyon materyalinin frozen patolojik incelemesinde kötü huylu hücre görünmesi durumunda, biyopsi sonucunun beklemesine gerek kalmadan metastaza bağlı patolojik kırığın tedavisine hemen başlanabilir. Patolojik incelemenin şüpheli olduğu durumlarda, ameliyatı ertelemek, her zaman en akılcı tutum olacaktır.

2. 3. 8. 2. Osteosarkom Tedavi Kılavuzu[36]

Osteosarkomun tedavi kılavuzu National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ve European Society for Medical Oncology (ESMO), European Reference Network for Paediatric Cancers (PaedCan), and European Network for Rare Adult Solid Cancer (EURACAN) tarafından yayımlanmıştır. Osteosarkomun tedavi kılavuzu hastalık evresine göre sınıflandırılmıştır.

Evre IA-IB (düşük gradeli) osteosarkomlar için tedavi önerileri:

- Varsa klinik bir çalışmaya kayıt yaptırılmalı; Ek olarak, mümkün olduğunda hastaların multidisipliner bir ekip tarafından tedavi görebilmesi için içinde onkoloji uzmanının da bulunduğu üçüncü basamak bir merkeze yönlendirilmelidir.
- Lokalize, düşük gradeli osteosarkomlarda - NCCN yalnız geniş rezeksiyon önerir; cerrahi öncesi kemoterapi önerilmez, ancak periosteal lezyonlar için düşünülebilir [60]
- Düşük gradeli intramedüller ve yüzey osteosarkomu ve yüksek gradeli periosteal osteosarkomlar - NCCN, postoperatif kemoterapiyi önerir [60]; ESMO-PaedCan-EURACAN düşük gradeli parosteal osteosarkomlar için tek başına ameliyatı önermektedir ve periosteal lezyonlar için kemoterapinin fayda sağlamadığını savunmaktadır [61]
- Çıkarılamayan veya tam çıkarılamayan osteosarkomlarda - NCCN ve ESMO-PaedCan-EURACAN kılavuzları, lokal kontrol için kombine foton / proton veya proton ışın radyoterapisinin bir seçenek olduğu konusunda hemfikir [60, 61]

Evre IIA-IVB (yüksek gradeli) ve metastatik hastalar için NCCN tedavi önerileri [60]:

- Varsa klinik bir çalışmaya kayıt yaptırılmalı; Ek olarak, mümkün olduğunda hastaların multidisipliner bir ekip tarafından tedavi görebilmesi için içinde onkoloji uzmanının da bulunduğu üçüncü basamak bir merkeze yönlendirilmelidir.
- Yüksek gradeli osteosarkomlarda preoperatif kemoterapi önerilmektedir.
- Eğer iyi tümör sınırları elde edilebilirse, kemoterapiye iyi histolojik yanıt veren hastalarda uzuv koruyucu cerrahi tercih edilebilir; elverişsiz anatomik bölgelerdeki tümörler için amputasyon önerilmektedir.
- İyi histolojik yanıt veren osteosarkomlarda, postoperatif kemoterapi preoperatif tedavi ile aynı şekilde devam etmelidir; yanıtı iyi olmayan hastalarda postoperatif kemoterapi değiştirilmeli.
- Radyoterapi eşliğinde ya da radyoterapisiz, iyi sınırların elde edilmesi için cerrahi re-rezeksiyon düşünülmelidir.
- Preoperatif kemoterapiye takiben cerrahi olarak çıkarılamayan osteosarkomlarda radyoterapi veya kemoterapi düşünülmelidir.

Metastaz yapmış vaziyette karşımıza çıkan hastalarda NCCN tedavi önerileri [60]:

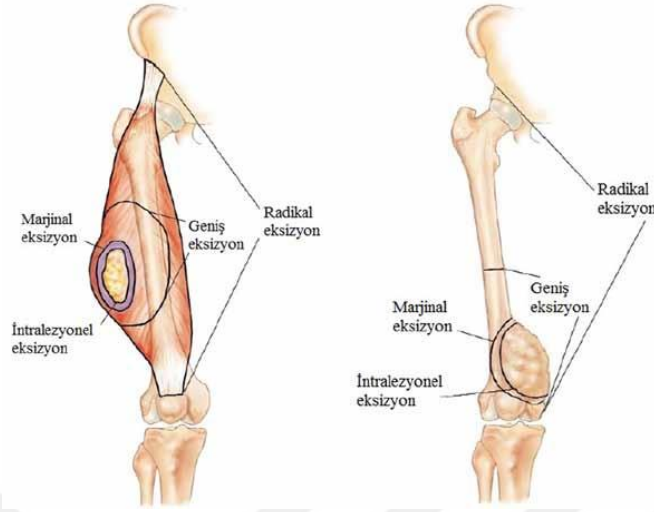
- Varsa klinik bir çalışmaya kayıt yaptırılmalı; Ek olarak, mümkün olduğunda hastaların multidisipliner bir ekip tarafından tedavi görebilmesi için içinde onkoloji uzmanının da bulunduğu üçüncü basamak bir merkeze yönlendirilmelidir.
- Çıkarılabilir metastatik hastalıklar için (pulmoner, visseral veya iskelet), preoperatif kemoterapi ve ardından primer tümörün geniş rezeksyonu önerilmektedir; kemoterapi ve metastazektomi de bir tedavi seçeneğidir.

- Çıkarılamayan metastatik lezyonlar için kemoterapi veya radyoterapi+ kemoterapi önerilmektedir; Lokal kontrol için primer bölgeyi tekrar değerlendirmek lazım.
- ESMO-PaedCan-EURACAN, primer metastatik osteosarkomun, metastatik olmayan osteosarkom tedavi prensiplerini kullanarak küratif bir niyetle tedavi edilmesini önerir [61]

2. 3. 8. 3 Cerrahi Sınır ve Rezeksiyon Tipleri

Gelişen radyolojik inceleme teknikleri, radyoterapi, adjuvan ve neoadjuvan kemoterapide elde edilmiş olan ilerlemeler ve cerrahi tekniklerdeki yenilikler, son yıllarda kötü huylu kemik tümörlerinin cerrahi tedavisinde ekstremitte koruyucu yöntemlerin amputasyonun önüne geçmesindeki en büyük etkidir. [52] Günümüz koşullarındaki veriler, klasik osteosarkomda uygulanan kemoterapi ve cerrahi tedavinin birlikte uygulandığı rejimin uzun dönem sağkalımı %20'lerden %70'lere kadar çıkarttığını göstermektedir. [52]

Tüm bu ön bilgiler ışığında, kötü huylu kemik tümörlerine yapılacak olan cerrahi yaklaşımlarda, lokal nüksün önüne geçmenin temel yolu, kitlenin temiz sınırlar ile çıkartılmasıdır. Bunun için, rezeksiyon tiplerinin bilinmesi önemlidir. Enneking, dört farklı rezeksiyon tanımlamıştır. [41] Bunlar; intralezyonel, marjinal, geniş ve radikal eksizyonlardır.(Şekil 2.7)

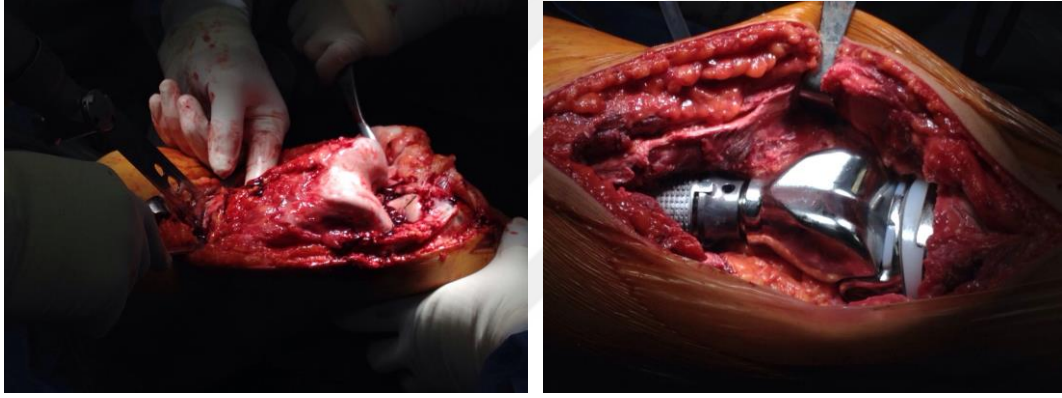


Şekil 2.9: Rezeksiyon tipleri(62)

İntralezyonel rezeksiyon, tümörün içerisinde çalışılarak tümör dışarıya çıkarıldığı veya kürete edilerek temizlendiği yöntemdir. Kötü huylu tümörlerde genellikle bu yöntemin kullanılması sakıncalı olmakla birlikte, iyi huylu lezyonlarda ve Grade 1 kondrosarkom gibi düşük gradeli bazı kötü huylu tümörlerde tercih edilebilir.[62] İntralezyonel rezeksiyona uygun tümörlerde, tümör kavitesinin duvarında gözle görülemeyen tümöral hücrelerin yok edilmesi için sıklıkla lokal adjuvan tedaviler (koterizasyon, argon koterizasyon, hidrojen peroksit, yüksek hızlı burr, sıvı nitrojen ile kriyoterapi, fenol, etanol, alkol, kemik çimentosu gibi) ilave edilir.[62]

Marjinal rezeksiyon, tümörün reaktif zonundan veya psödokapsülünden sınırlandırılarak çıkarılma yöntemidir. Omurga gibi tümörün yerleştiği bölgede geniş veya radikal rezeksiyonun oldukça zor olduğu bölgeler dışında, kötü huylu kemik tümörlerinde tercih edilen bir yöntem değildir. [62]

Geniş eksizyon, tümörün reaktif zonu veya yalancı kapsülü ve bunların üzerinde bulunan sağlam dokuların bir kısmı ile birlikte çıkarıldığı yöntemdir. Yüksek gradeli kemik sarkomlarında genellikle bu eksizyon tercih edilerek, tümörlü doku, üzerinde sağlam kas ve/veya fasya ile birlikte çıkarılır.[62] Ne kadar sağlam doku, yüksek gradeli kitleler ile birlikte çıkarılmalı sorusu halen tartışmalıdır.[40,52] Her ne kadar zaman zaman bunu sağlamak zor olsa da, Malawer ve arkadaşları yumuşak doku ve kemik sarkomlarında bu sağlam dokunun birkaç santimetre olmasının arzu edildiğine dikkat çekmişlerdir. [40]



Şekil 2.10: Geniş rezeksiyon sonrası uzuv koruyucu cerrahisi yapılan hastanın intraop görüntüsü

Radikal eksizyon, tümörü saran reaktif zonun, psödokapsül ile birlikte tüm kemik ve/veya eklem ve tümörün bulunduğu kompartmandaki tüm kasların çıkarıldığı eksizyon tipidir.[62] Yüksek gradeli kemik sarkomlarının cerrahi tedavisinde sıklıkla tercih edilen geniş veya radikal eksizyonlarda dikkat edilmesi gereken nokta, eksizyon esnasında tümörün bulunduğu dokunun açılmaması ve etrafa yayılmamasıdır. Tümörün tek parça halinde çıkarılması, etrafında sağlam doku olması, tümörlü dokunun cerrahi malzemeler ile temas halinde olmaması oldukça önemlidir. Yapılacak olan eksizyonun miktarı, ameliyat öncesinde uygun endikasyonlar ve tercih edilecek kemoterapi veya radyoterapi rejimleri ile küçültülebilir.[62] Tüm çabalara rağmen, zaman zaman ekstremitte koruyucu

cerrahiyi bu tip rezeksiyonlar ile elde etmenin mümkün olmadığı ve bu gibi durumlarda, amputasyon gereksinimi mutlaka gözden geçirilmelidir.[62] Pediatrik hasta grubunda, uzunluk farkından doğan sorunlar basit uzatma veya karşı taraf epifizyodezi ile engellenmeye çalışılsa da çok ufak yaşlardaki çocukların kemik sarkomlarında rotasyonplastisi ve amputasyon seçenekleri arasındadır.[52, 64] Çocuk yaş grubundaki kemiklerin oldukça ufak boyutlarda olması, uygun allogreft bulunamaması sorununu da beraberinde getirir. Son dönemlerde, uzayabilen megaimplantlar, çocuk yaş grubu için tedaviyi farklı bir boyuta taşımış durumdadır. [52, 65] Erişkin hastalarda yapılan uzuv koruyucu cerrahilerde de tümör rezeksiyon protezlerinin kullanımı fonksiyonel bir eklem elde etmede çok önemli rol oynamaktadır. (Şekil 2.8)



Şekil 2.11: Distal femurda ostesarkom tanısı ile çimentolu tümör protez uygulanan hastanın postop grafisi

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmamız için Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 09/05/2019 tarih ve 26379996/62 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Ulusal Kanser Enstitüsü'nden Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) kayıt programı veritabanını kullanım onayı alınmıştır. SEER kayıt programı tarafından yayınlanan 1975-2016 yıllar arası tanı konulmuş ve tedavi edilmiş 6844 osteosarkom hastası çalışmaya dahil edilerek popülasyon bazlı bir retrospektif kohort analizi yapılmıştır. SEER programı çalışmaya dâhil edilen hastaların hiçbir kişisel bilgisini paylaşmadığı için hastalardan onam almaya gerek yoktur. Osteosarkom sınıflandırması Uluslararası Hastalık Sınıflandırması: Onkoloji üçüncü baskısına (ICD-O-3) göre yapılmıştır.(World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology, 3rd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2000.)

3.1. Osteosarkom Epidemiyolojisi

Osteosarkom epidemiyolojisi, tüm süreç(1975-2016) içerisinde osteosarkom tanı konulmuş tüm 6844 hasta seçilerek yaş grupları(<25, 26-59, >60), cinsiyet(erkek ya da kadın), ırk(beyaz, siyah ve diğer: yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı), medeni hal(bekar, evli ve diğer: boşanmış, ayrılmış ve belirsiz), primer(ilk) kanser yada sekonder kanser, histolojik subtipler(kondroblastik, fibroblastik, telenjiektatik, santral, küçük hücreli, intraosseous iyi diferansiye, parosteal, periosteal, yüksek gradeli yüzey, paget hastalığına sekonder ve osteosarkom NOS), kanser yerleşim

yeri{uzun kemik üst ekstremite-LU, kısa kemik üst ekstremite-SU, uzun kemik alt ekstremite-LL, kısa kemik alt ekstremite-SL, kafa kemikleri(kafa ve yüz kemikleri), çene, pelvis(pelvis, sakrum ve koksiks), omurga, göğüs(kosta, sternum ve klavikula), diğer(vucudun diğer ekstrasketal bölgeleri)}, histolojik grade{düşük gradeli: iyi diferansiye(G1) & orta düzeyde diferansiye(G2), yüksek gradeli: kötü diferansiye(G3) & indiferansiye(G4)} üzerinden yapıldı. Ardından osteosarkomun her bir histolojik subtipinin epidemiyolojisi aynı klinik özellikler üzerinde bakıldı. Son olarak tüm osteosarkom hastaları üç yaş grubuna (<25, 26-59, >60) ayrılarak, her bir yaş grubunda epidemiyoloji aynı değişkenler üzerinde analiz edildi.

3. 2. Osteosarkom Subtiplerinde Sağkalım ve Prognostik faktörleri

Osteosarkom sağkalımı genel sağkalım (overall survival - OS) ve kansere özgü sağkalım (cancer specific survival - CSS) üzerinden bakıldı. OS: tanı aldığından itibaren belirli bir süre (genelde 5,10 yıl) den fazla hayatta kalan hastaların tüm hastalık grubu içerisindeki yüzdesi. CSS: tanı aldığından itibaren belirli bir süre (genelde 5, 10 yıl) den fazla hayatta kalan hastaların osteosarkom nedeni ile ölen ve hayatta olan hasta grubu (kansere dışı nedenler ile ölen hastalar dâhil edilmeden) içerisindeki yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Osteosarkom subtiplerinde prognostik faktörleri karşılaştırılırken kansere özgü sağkalım kullanılmış olup, osteosarkom dışındaki nedenlerden dolayı ölen hastalar çalışma grubuna dâhil edilmemiştir. Osteosarkom subtiplerinde prognostik faktörler: yaş grupları(<25, 26-59, >60), cinsiyet(erkek, kadın), ırk(beyaz, siyah ve diğer: yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı), medeni hal(bekâr, evli ve diğer: boşanmış, ayrılmış ve belirsiz), primer(ilk) kanser ya da sekonder kanser, kanser yerleşimi{uzun kemik üst ekstremite-LU, kısa kemik üst ekstremite-SU, uzun kemik alt ekstremite-LL, kısa kemik alt

ekstremiteler-SL, kafa kemikleri(kafa ve yüz kemikleri), çene, pelvis(pelvis, sakrum ve koksiks), omurga, göğüs(kosta, sternum ve klavikula), diğer(vucudun diğer ekstraskelatal bölgeleri)}, histolojik grade{düşük gradeli: iyi diferansiye(G1) & orta düzeyde diferansiye(G2), yüksek gradeli: kötü diferansiye(G3) & indiferansiye(G4)}, cerrahi tedavisi(cerrahi uygulanan ve uygulanmayan) üzerinden karşılaştırılmıştır. Histolojik grade üzerinde karşılaştırılırken sınıflandırma yapılmayan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

3.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmada yer alan toplam 6844 hastanın genel ve yaş gruplarına göre epidemiyolojik-prognostik faktörler bakımından incelenme sonucu sayı (n) veya yüzdeler (%) kullanılarak ifade edilmiştir.

Epidemiyoloji çalışması SEER*Stat programı kullanılarak hesaplanmıştır. Hastaların sağkalım yüzdeleri ve ortanca yaşam sürelerinin analizi için Kaplan-Meier testi kullanılmıştır. Test sonucunda hastaların ortanca yaşam süreleri standart hata ve %95 güven aralıkları belirtildi. Yaş gruplarının kanser üzerindeki etkisinin incelenmesi için log-rank testi sonucundan yararlanılmıştır. İstatistiksel analizler için istatistiksel anlamlılık seviyesi $p \leq 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve şekiller için MS-Excel 2016 programları kullanıldı.

4. BULGULAR

1) Epidemiyoloji

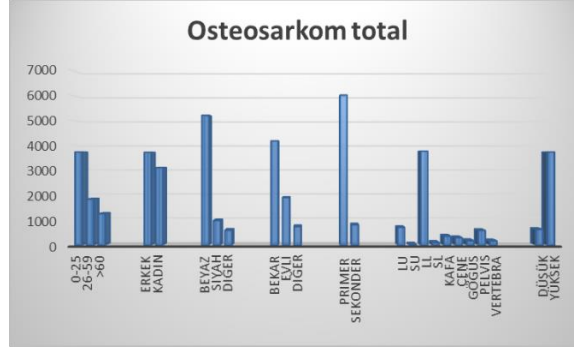
1. Osteosarkom Total

Çalışmada yer alan 6844 osteosarkom hastasının 3742'si (%54.7) 0-25 yaş aralığında, 1845'i (%27) 26-59 yaş aralığında, 1257 (%18.3) hasta ise 60 yaş ve üzerinde bulunmaktadır. Bu hastaların 3731'i (%54.5) erkek hasta iken, 3113(%45.5) hasta ise kadındır. Beyaz ırk 5215 (%76), siyah 991 (%14.4) olarak saptanmışken, 598'i (%8.7) ise diğer ırkları(yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Bekâr hastalar 4186(%61.1) iken, evli olanlar 1910(%27.9), diğerleri (boşanmış, ayrılmış ve bilinmeyenler) 748' dir (%11). Osteosarkom primer kanseri olan hastalar 6025(%88), sekonder kanseri olan hastalar 819(%12) olarak saptanmıştır. SEER tarafından yapılmış histolojik subtiplerine göre: kondroblastik 842(%12.3), fibroblastik 325(4.7%), telenjektatik 184(%2.6), santral 126(%1.8), küçük hücreli 52(%0.7), intraosseous iyi diferansiye 8(%0.1), parosteal 289(%4.2), periosteal 60(%0.8), yüksek gradeli yüzey 22(%0.3), paget hastalığına sekonder osteosarkom hastası 97(%1.4) ve osteosarkom NOS 4839(%70.7) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 634'ü(%9.3) düşük gradeli, 3742'si(%54.7) yüksek gradeli, 2468(%36) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. Kanserinin anatomik yerleşimi ise alt ekstremitte uzun kemiklerde 3774(%55.1), üst ekstremitte uzun kemiklerde ise 714(%10.4), diğer kemik ya da ekstraskelatal bölgelerde görülme oranı %10'un altında bulunmuştur. (Tablo 4.1)(Şekil 4.1)

Tablo 4. 1: Osteosarkom ve Histolojik Subtiplerinde Epidemiyolojik inceleme

	Kondroblastik	Fibroblastik	Telenjektatik	Santral	Küçük hücreli	Intraosseous iyi diferansiye	Parosteal	Periosteal	Yüksek gradeli yüzey	Pagete sekonder	Osteosarkom NOS	Toplam
Sayı (n)	842	325	184	126	52	8	289	60	22	97	4839	6844
Yaş												
0-25	522	137	129	86	32	2	129	36	12	2	2655	3742
26-59	226	146	37	29	15	5	145	21	7	12	1202	1845
>60	94	42	18	11	5	1	15	3	3	83	982	1257
Cinsiyet												
Erkek	473	160	111	73	31	4	124	36	11	62	2646	3731
Kadın	369	165	73	53	21	4	165	24	11	35	2193	3113
İrk												
Beyaz	630	257	141	90	39	5	213	42	11	81	3706	5215
Siyah	139	36	26	28	9	2	49	11	4	13	674	991
Diğer ¹	70	31	17	8	3	1	22	6	6	3	431	598
Bilinmiyor	3	1	0	0	1	0	5	1	1	0	28	40
Medeni hal												
Bekâr	578	162	145	92	34	2	161	38	14	12	2949	4186
Evli	193	110	28	29	14	4	103	16	5	58	1350	1910
Diğer ²	71	53	11	5	4	2	25	6	3	27	540	748
Primer kanser	727	293	176	117	51	7	283	58	19	78	4216	6025
Sekonder kanser	115	32	8	9	1	1	6	2	3	19	623	819
Yerleşim yeri												
LU ³	64	32	35	16	6	3	34	2	0	12	510	714
SU ⁴	5	2	1	0	0	0	2	0	0	0	28	38
LL ⁵	420	193	121	89	27	2	222	46	18	27	2609	3774
SL ⁶	17	3	3	2	0	0	7	3	0	0	68	103
Kafa ⁷	73	17	1	5	3	0	8	2	0	11	242	362
Çene	64	20	1	4	1	1	5	2	0	1	199	298
Göğüs ⁸	24	9	4	2	4	0	7	3	1	1	123	178
pelvis ⁹	113	22	8	3	6	2	2	2	1	23	411	592
vertebra	18	9	3	2	2	0	0	0	0	12	125	171
Diğer ¹⁰	44	18	7	3	3	0	2	0	2	10	524	614
Grade ¹¹												
Düşük	54	51	5	17	1	8	175	19	1	3	300	634
Yüksek	575	216	119	78	32	0	46	25	19	35	2597	3742
Bilinmiyor	213	58	60	31	19	0	68	16	2	59	1942	2468

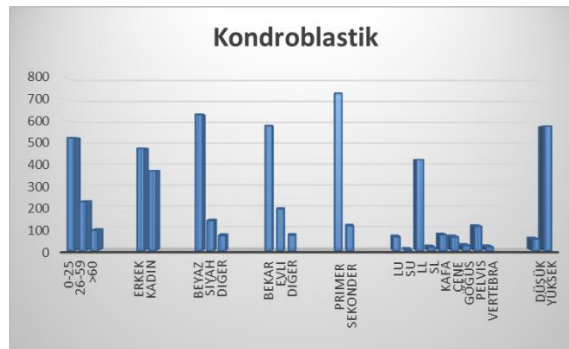
1. Yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı 2. Boşanmış, ayrılmış ve belirsiz 3. Üst ekstremitte uzun kemik ve eklemler 4. Üst ekstremitte kısa kemik ve eklemler 5. ALT ekstremitte uzun kemik ve eklemler 6. Alt ekstremitte kısa kemik ve eklemler 7. Kafa ve yüzdeki kemik ve eklemler 8. Sternum, klavikula, kot ve eklemler 9. Pelvis, sakrum, coccyx ve eklemler 10. Yumuşak dokular 11. Düşük=G1+G2 Yüksek=G3+G4



Şekil 4.1: Osteosarkomun epidemiyoloji grafiği

2. Kondroblastik Osteosarkom

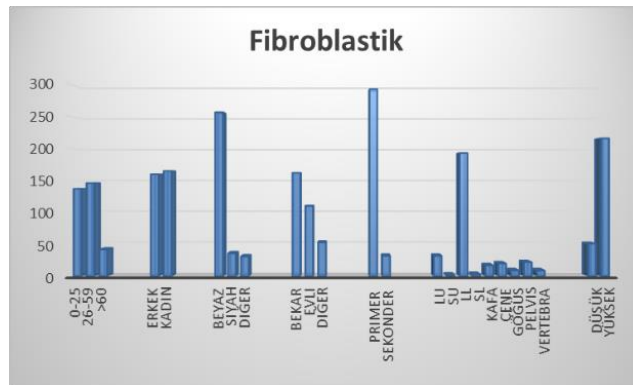
Çalışmada yer alan 842 kondroblastik osteosarkom hastasının 522'si (%62) 0-25 yaş aralığında, 226'si (%26.9) 26-59 yaş aralığında, 94 hasta (%11.1) ise 60 yaş ve üzerinde bulunmaktadır. Bu hastalardan 473'ü (%56.2) erkek hasta iken, 369'u (%43.8) kadındır. Bu hastaların 630'u (%74.8) beyaz ırk, 139'u (%16.5) siyah, 70'i (%8.3) ise diğer ırkları(yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Bekâr hastalar 578(%68.6), evli olanlar 193'ken(%23), diğerleri (boşanmış, ayrılmış ve bilinmeyenler) 71(%8.4) olarak saptanmıştır. Osteosarkom primer kanseri olan hastalar 727(%86.3), sekonder kanseri olan hastalar 115(%13.7) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 54'ü(%6.4) düşük gradeli, 575'i(%68.3) yüksek gradeli, 213(%25.3) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. Kanserin anatomik yerleşimi ise alt ekstremitte uzun kemiklerde 420(%50), pelviste ise 113(%13.4), diğer kemik ya da ekstraskelatal bölgelerde görülme oranı %10'un altında bulunmuştur. (Şekil 4.2)



Şekil 4.2: Kondroblastik osteosarkomun epidemiyoloji grafiği

3. Fibroblastik Osteosarkom

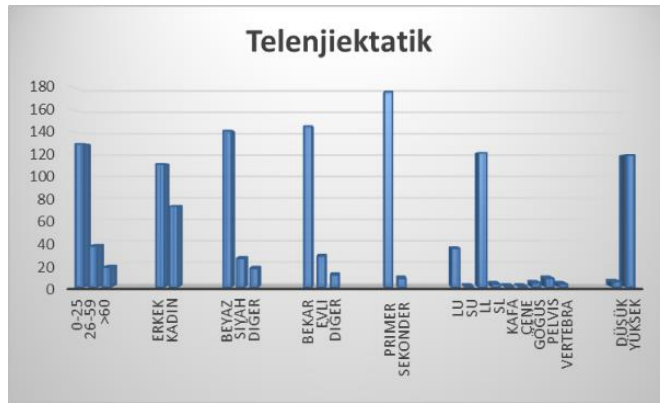
Çalışmada yer alan 325 fibroblastik osteosarkom hastasının 137'si (%42.1) 0-25 yaş aralığında, 146'si (%45) 26-59 yaş aralığında, 42 hasta (%12.9) ise 60 yaş ve üzerinde bulunmaktadır. Bu hastalardan 160'i (%49.2) erkek hasta iken, 165 (%50.8) hasta ise kadındır. Bu hastaların 257'si (%79) beyaz ırk, 36'sı (%11) siyah, 31'i (%9.5) ise diğer ırkları(yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Bekâr hastalar 162 (%49.9) iken, evli olanlar 110(%33.8), diğerleri (boşanmış, ayrılmış ve bilinmeyenler) 53 (%16.3) olarak görülmüştür. Osteosarkom primer kanseri olan hastalar 293(%90.1), sekonder kanseri olan hastalar 32(%9.9) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 51'i(%15.7) düşük gradeli, 216'sı(%66.4) yüksek gradeli, 58(%17.8) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. Kanserinin anatomik yerleşimi ise alt ekstremité uzun kemiklerde 193(%59.3), üst ekstremité uzun kemiklerde ise 32(%10), diğer kemik ya da ekstraskelétal bölgelerde görülme oranı %10'un altında bulunmuştur. (Şekil 4.3)



Şekil 4.3: Fibroblastik osteosarkomun epidemiyoloji grafiği

4. Telenjiektatik Osteosarkom

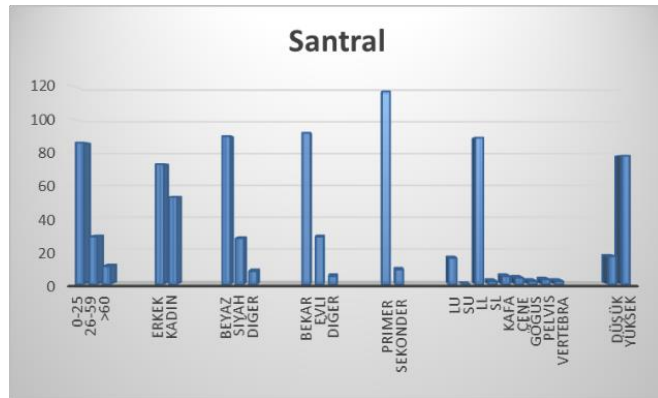
Çalışmada yer alan 184 telenjiektatik osteosarkom hastasının 129'u (%70.1) 0-25 yaş aralığında, 37'si (%20.1) 26-59 yaş aralığında, 18 hasta (%9.8) ise 60 yaş ve üzerinde bulunmaktadır. Bu hastalardan 111'i (%60.3) erkek hasta iken, 73'ü (%39.7) ise kadındır. Bu hastaların 141'i (%76.6) beyaz ırk, 26'sı (%14.1) siyah, 17'si (%9.3) ise diğer ırkları(yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Bekâr hastalar 145(%78.8), evli olanlar 28'ken(%15.2), diğerleri (boşanmış, ayrılmış ve bilinmeyenler) 11(%6) olarak saptanmıştır. Primer osteosarkom olan hastalar 176(%95.6), sekonder kanseri olan hastalar 8(%4.4) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 5'i(%2.7) düşük gradeli, 119'u(%64.7) yüksek gradeli, 60(%32.6) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. Kanser anatomik yerleşimi ise alt ekstremitte uzun kemiklerde 121(%65.8), üst ekstremitte uzun kemiklerde ise 35(%19), diğer kemik ya da ekstraskelatal bölgelerde görülme oranı %10'un altında bulunmuştur. (Şekil 4.4)



Şekil 4.4: Telenjiektatik osteosarkomun epidemiyoloji grafiği

5. Santral Osteosarkom

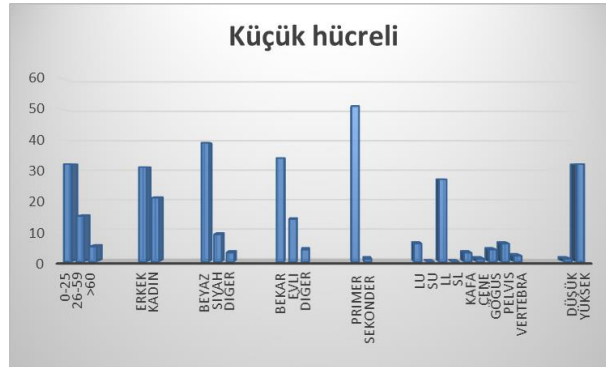
Çalışmada yer alan 126 santral osteosarkom hastasının 86'sı (%68.3) 0-25 yaş aralığında, 29'u (%23) 26-59 yaş aralığında, 11 hasta (%8.7) ise 60 yaş ve üzerinde bulunmaktadır. Bu hastalardan 73'ü (%58) erkek hasta iken, 53 (%42) hasta ise kadındır. Bu hastaların 90'ı (%71.5) beyaz ırk, 28'i (%22.2) siyah, 8'i (%6.3) ise diğer ırkları(yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Bekâr hastalar 92 (%73), evli olanlar 29(%23), diğerleri (boşanmış, ayrılmış ve bilinmeyenler) 5(%4) olarak görülmüştür. Osteosarkom primer kanseri olan hastalar 117(%92.8), sekonder kanseri olan ise 9(%7.2) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 17'si(%13.5) düşük gradeli, 78'i(%61.9) yüksek gradeli, 31(%13.7) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. Kanser anatomik yerleşimi ise alt ekstremité uzun kemiklerde 89(%70.6), üst ekstremité uzun kemiklerde ise 16(%12.7), diğer kemik ya da ekstraskelétal bölgelerde görülme oranı %10'un altında bulunmuştur. (Şekil 4.4)



Şekil 4.5: Santral osteosarkomun epidemiyoloji grafiği

6. Küçük Hücreli Osteosarkom

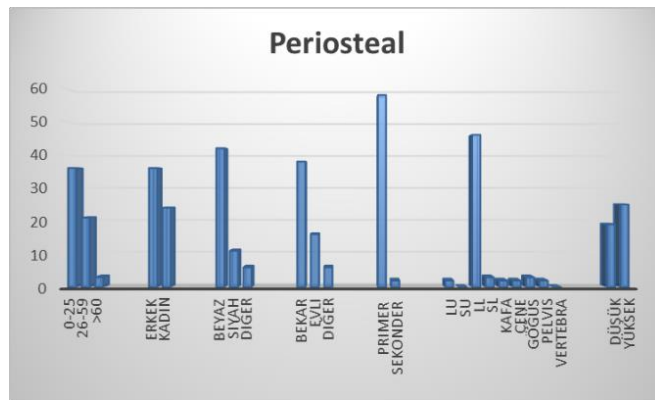
Çalışmada yer alan 52 küçük hücreli osteosarkom hastasının 32'si (%61.6) 0-25 yaş aralığında, 15'i (%28.8) 26-59 yaş aralığında, 5 hasta (%9.6) ise 60 yaş ve üzerinde bulunmaktadır. Bu hastalardan 31'i (%59.6) erkek hasta iken, 21'i (%40.4) kadındır. Bu hastaların 39'u (%75) beyaz ırk, 9'u (%17.3) siyah, 3'ü (%5.8) ise diğer ırkları(yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Bekâr hastalar 34 (%65.3), evli olanlar 14(%27), diğerleri (boşanmış, ayrılmış ve bilinmeyenler) ise 4(%7.7) olarak görülmüştür. Osteosarkom primer kanseri olan hastalar 51(%98), sekonder kanseri olan hastalar 1(%2) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 1'si(%2) düşük gradeli, 32'si(%61.5) yüksek gradeli, 19(%36.5) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. Kanser anatomik yerleşimi ise alt ekstremité uzun kemiklerde 27(%52), üst ekstremité uzun kemik ve pelviste ise 6'şer(%11.5), diğer kemik ya da ekstraskelétal bölgelerde görülme oranı %10'un altında bulunmuştur. (Şekil 4.6)



Şekil 4.6: Küçük hücreli osteosarkomun epidemiyoloji grafiği

8. Periosteal Osteosarkom

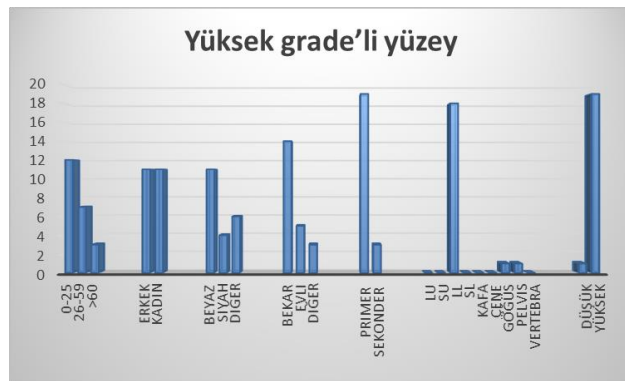
Çalışmada yer alan 60 periosteal osteosarkom hastasının 36'si (%60) 0-25 yaş aralığında, 21'i (%35) 26-59 yaş aralığında, 3 hasta (%5) ise 60 yaş ve üzerinde bulunmaktadır. Cinsiyete göre, erkek hasta 36(%60), kadın hasta 24'tür (%40). Bu hastaların 42'si (%70) beyaz ırk, 11'i (%18.3) siyah, 6'sı (%10) ise diğer ırkları(yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Bekâr hastalar 38 (%63.4), evli olanlar 16(%26.6), diğerleri (boşanmış, ayrılmış ve bilinmeyenler) ise 6(%10) olarak görülmüştür. Osteosarkom primer kanseri olan hastalar 58(%96.7), sekonder kanseri olan hastalar 2(%3.3) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 19'u(%31.7) düşük gradeli, 25'i(%41.7) yüksek gradeli, 16(%26.6) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. Kanserin anatomik yerleşimi ise alt ekstremité uzun kemiklerde 46(%76.7), diğer kemik ya da ekstraskelétal bölgelerde görülme oranı %10'un altında bulunmuştur. (Şekil 4.8)



Şekil 4.8: Periosteal osteosarkomun epidemiyoloji grafiği

9. Yüksek Gradeli Yüzey Osteosarkom

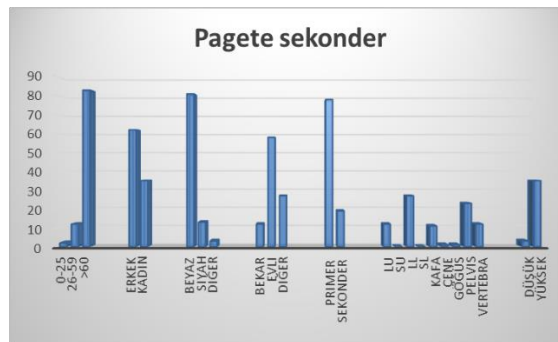
Çalışmada yer alan 22 yüksek gradeli yüzey osteosarkom hastasının 12'si (%54.6) 0-25 yaş aralığında, 7'si (%31.8) 26-59 yaş aralığında, 3 hasta (%13.6) ise 60 yaş ve üzerinde bulunmaktadır. Bu hastalardan 11'i (%50) erkek, 11 (%50) hasta ise kadındır. Bu hastaların 11'i (%50) beyaz ırk, 4'ü (%18.1) siyah, 6'sı (%27.2) ise diğer ırkları(yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Bekâr hastalar 14 (%63.7), evli olanlar 5(%22.7), diğerleri(boşanmış, ayrılmış ve bilinmeyenler) ise 3'tür(%13.6). Osteosarkom primer kanseri olan hastalar 19(%86.4), sekonder kanseri olan hastalar 3(%13.6) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 1'i(%4.5) düşük gradeli, 19'u(%86.3) yüksek gradeli, 2(%9.2) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. Kanserin anatomik yerleşimi ise alt ekstremité uzun kemiklerde 18(%81.8), diğer kemik ya da ekstraskelatal bölgelerde görülme oranı %10'un altında bulunmuştur. (Şekil 4.9)



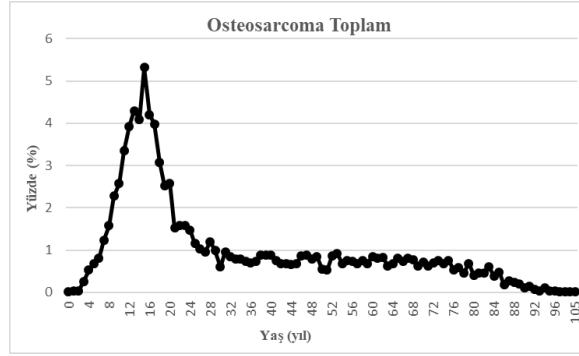
Şekil 4.9: Yüksek gradeli yüzey osteosarkomun epidemiyoloji grafiği

10. Paget Hastalığına Sekonder Osteosarkom

Çalışmada yer alan 97 paget hastalığına sekonder osteosarkom hastasının 2'si (%2.1) 0-25 yaş aralığında, 12'si (%12.3) 26-59 yaş aralığında, 83 hasta (%85.6) ise 60 yaş ve üzerinde bulunmaktadır. Bu hastalardan 62'si (%63.9) erkek, 35'i (%36.1) ise kadındır. Bu hastaların 81'i (%83.5) beyaz ırk, 13'ü (%13.4) siyah, 1'i (%1) ise diğer ırkları(yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Bekâr hastalar 12 (%12.4), evli olanlar 58(%59.8), diğerleri (boşanmış, ayrılmış ve bilinmeyenler) ise 27'dir(%27.8). Osteosarkom primer kanseri olan hastalar 78(%80.4), sekonder kanseri olan hastalar 19(%19.6) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 3'ü(%3) düşük gradeli, 35'i(%36) yüksek gradeli, 59(%61) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. Kanserin anatomik yerleşimi ise alt ekstremitelerde 27(%27.8), pelviste ise 23(%23.7), diğer kemik ya da ekstraskelatal bölgelerde görülme oranı %12'nin altında bulunmuştur. (Şekil 4.10)



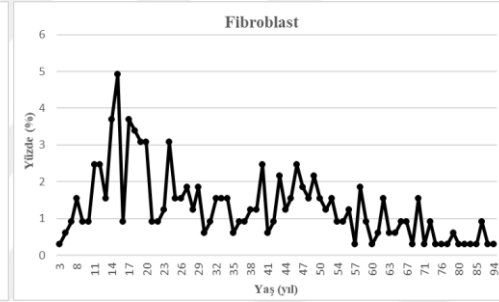
Şekil 4.10: Paget hastalığına sekonder osteosarkomun epidemiyoloji grafiği



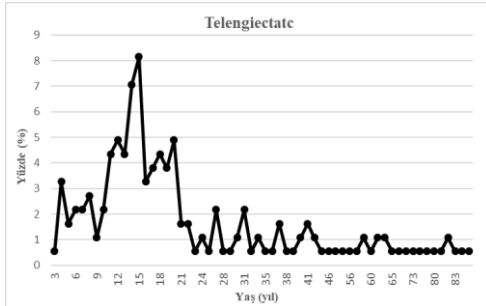
a. Osteosarkom total



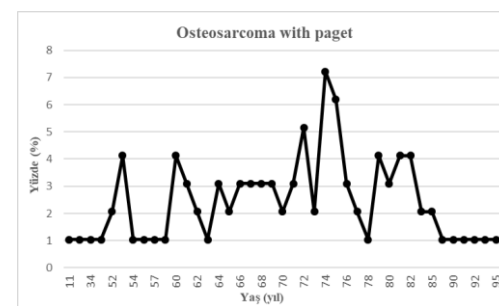
b. Kondroblastik



c. Fibroblastik



d. Telenjektatik



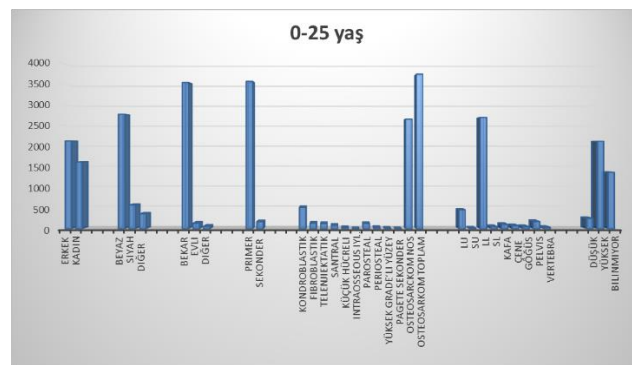
i. Paget hastalığına sekonder

Şekil 4.11: Osteosarkom ve subtiplerinde yaşlara göre frekans dağılımı

2) Yaşa Gruplarında Epidemiyoloji (Şekil 4.11)

1. <25 yaş grubu

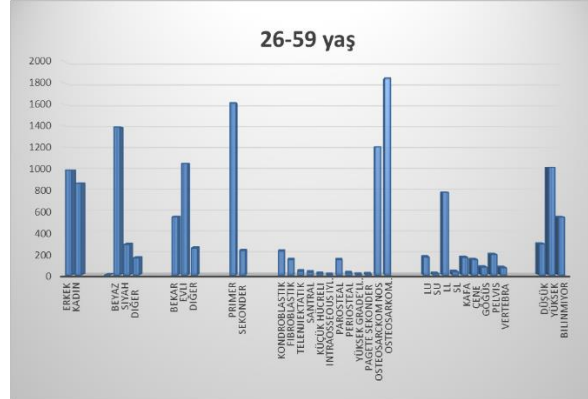
Çalışmada yer alan 25 yaş altı grubu 3742 hastanın 2126'sı (%56.8) erkek ve 1616'sı (%43.2) ise kadındır. Bu hastaların 2774'ü (%74.1) beyaz ırk, 575'i (%15.4) siyah, 364'ü (%9.7) ise diğer ırkları (yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Osteosarkom primer kanseri olan hastalar 3569(%95.4), sekonder kanseri olan hastalar 173(%4.6) olarak saptanmıştır. Histolojik subtiplerinde, osteosarkom NOS 2655(%71), kondroblastik osteosarkom 522(%13.9), pagetli osteosarkom 2(%0.05) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 254'ü (%6.8) düşük gradeli, 2120'si (%56.6) yüksek gradeli, 1368(%36.5) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. Kanser anatomik yerleşimi ise alt ekstremitelerde 2695(%72), üst ekstremitelerde 459(%12.2), pelviste ise 178(%4.7) olarak bulunmuştur. (Şekil 4.12)



Şekil 4.12: Osteosarkomun 25 yaş altı hastalarda dağılım grafiği

2. 25- 59 arası yaş grubu

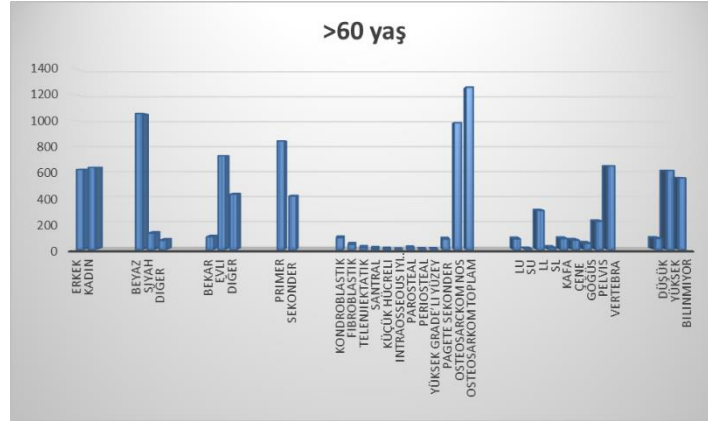
Çalışmada yer alan 25-59 arası yaş grubu 1845 hastanın 984'ü (%53.3) erkek ve 861'i (%46.7) ise kadındır. Bu hastaların 1388'i (%75.2) beyaz ırk, 288'i (%15.6) siyah, 161'i (%8.7) ise diğer ırkları (yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Osteosarkom primer kanseri olan hastalar 1614(%87.4), sekonder kanseri olan hastalar 231(%12.6) olarak saptanmıştır. Histolojik subtiplerinde, osteosarkom NOS 1202(%65.1), kondroblastik osteosarkom 226(%12.2), pagetli osteosarkom 12(%0.6) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 292'si (%15.8) düşük gradeli, 1009'u (%54.7) yüksek gradeli, 544(%29.5) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. kanserin anatomik yerleşimi ise alt ekstremité uzun kemiklerde 775(%42), üst ekstremité uzun kemiklerde 170(%9.2), pelviste ise 194(%10.5) olarak bulunmuştur. (Şekil 4.13)



Şekil 4.13: Osteosarkomun 26-59 arası yaş grubunda dağılım grafiği

3. >60 yaş grubu

Çalışmada yer alan 60 yaş üstü 1257 hastanın 621'i (%49.4) erkek ve 636'si (%50.6) ise kadındır. Bu hastaların 1053'ü (%83.8) beyaz ırk, 128'i (%10.2) siyah, 73'ü (%6) ise diğer ırkları (yerli amerikalı, asyalı ve pasifik adalı) içermektedir. Osteosarkom primer kanseri olan hastalar 842(%67), sekonder kanseri olan hastalar 415(%33) olarak saptanmıştır. Histolojik subtiplerinde, osteosarkom NOS 982(%78.1), kondroblastik osteosarkom 94(%7.5), pagetli osteosarkom 83(%6.6) olarak saptanmıştır. Histolojik grade'ine bakacak olursak, hastaların 88'i (%7) düşük gradeli, 613'ü (%48.8) yüksek gradeli, 556(%44.2) hasta ise histolojik gradelendirilmemiştir. Kanserin anatomik yerleşimi ise alt ekstremité uzun kemiklerde 304(%24.2), üst ekstremité uzun kemiklerde 85(%6.8), pelviste ise 221(%17.6) olarak bulunmuştur. (Şekil 4.14)



Şekil 4.14: Osteosarkomun 60 yaş üstü hastalarda dağılım grafiği

Tablo 4.2: Osteosarkomun yaşlara göre epidemiyolojik incelemesi

Sayı (n)	0-25 yaş 3742	26-59 yaş 1845	>60 yaş 1257
Cinsiyet			
Erkek	2126	984	621
Kadın	1616	861	636
İrk			
Beyaz	2774	1388	1053
Siyah	575	288	128
Diğer ¹	364	161	73
Medeni hal			
Bekâr	3541	545	100
Evli	137	1046	727
Diğer ²	64	254	430
Primer kanser	3569	1614	842
Sekonder kanser	173	231	415
Histolojik subtipler			
kondroblastik	522	226	94
fibroblastik	137	146	42
telenjiektatik	129	37	18
santral	86	29	11
küçük hücreli	32	15	5
intraosseous iyi diferansiye	2	5	1
parosteal	129	145	15
periosteal	36	21	3
yüksek gradeli yüzey	12	7	3
pagete sekonder	2	12	83
Osteosarkom NOS	2655	1202	982
Osteosarkom Toplam	3742	1845	1257
Yerleşim yeri			
LU ³	459	170	85
SU ⁴	17	15	6
LL ⁵	2695	775	304
SL ⁶	53	33	17
kafa ⁷	109	166	87
çene	78	146	74
Göğüs ⁸	53	75	50
pelvis ⁹	178	194	221
vertebra	37	70	649
Histolojik grade ¹¹			
Düşük	254	292	88
Yüksek	2120	1009	613
Bilinmiyor	1368	544	556

3) Osteosarkomun Yaşam Analizi

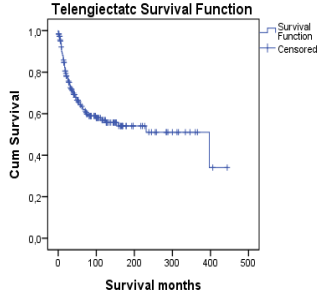
1. Subtiplerine göre

Tablo 4.3: Histolojik subtipleri için 5 ve 10 yıllık yaşam analizi sonuçları

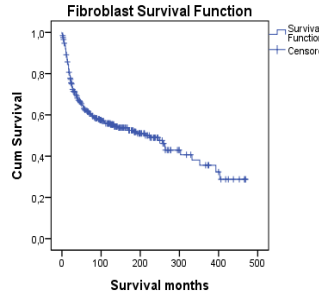
	5 yıllık sağkalm		10 yıllık sağkalm	
	Os (%)	Standart Hata	Os (%)	Standart Hata
Osteosarkom NOS	49.1	0.008	42.8	0.008
Kondroblastik	54.3	0.018	49.1	0.019
Fibroblastik	62.3	0.028	55.6	0.029
Telenjiektatik	63.5	0.038	56.3	0.041
Santral	64.9	0.050	57.9	0.057
Küçük hücreli	50.5	0.075	45.5	0.083
Parosteal	88.1	0.021	83.4	0.025
Periosteal	83.5	0.057	73.1	0.064
Pagete sekonder osteosarkom	19.8	0.045	12.6	0.040

Osteosarkoma subtiplerinde yaşam yüzdeleri incelendiğinde, 5 ve 10 yıllık genel sağkalmı ayrı ayrı olarak Osteosarcoma NOS hastalarında %49.1 (Std. Hata: 0.008) ve %42.8 (Std. Hata: 0.008), Kondroblastik osteosarkomda %54.3 (Std. Hata: 0.018) ve %49.1 (Std. Hata: 0.019), Fibroblastik osteosarkomda %62.3 (Std. Hata: 0.028) ve %55.6 (Std. Hata: 0.029), Santral osteosarkomda %64.9 (Std. Hata: 0.050) ve %57.9 (Std. Hata: 0.057), Küçük hücreli Osteosarkomda %50.5 (Std. Hata: 0.075) ve %45.5 (Std. Hata: 0.083), Parosteal osteosarkomda %88.1 (Std. Hata: 0.021) ve %83.4 (Std. Hata: 0.025), Periosteal osteosarkomda %83.5 (Std. Hata: 0.057) ve %73.1 (Std. Hata: 0.064) ve Pagetli osteosarkomda %19.8 (Std. Hata: 0.045) ve %12.6 (Std. Hata: 0.008) olarak belirlenmiştir. Yüksek gradli yüzey ve İntraosseous iyi diferansiye osteosarkom hastalarının sayısının çok az olmasından dolayı yaşam analizi yapılmamıştır. (Tablo 4.3)(Şekil 4.15)

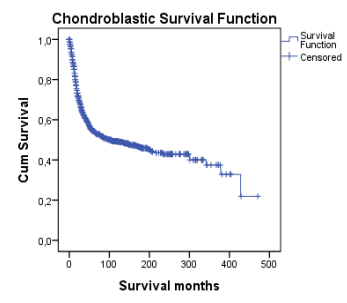
Şekil 4.15: Osteosarkom subtiplerinde yaşam eğrisi grafikleri



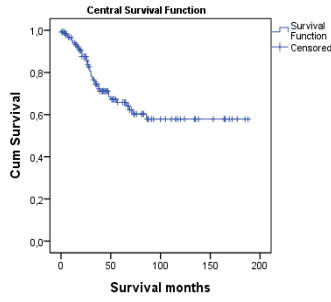
a. telenjiektatik



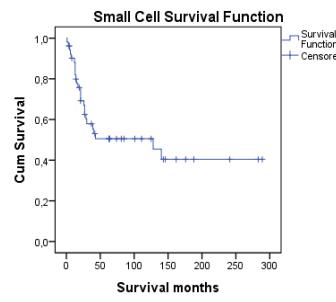
b. fibroblastik



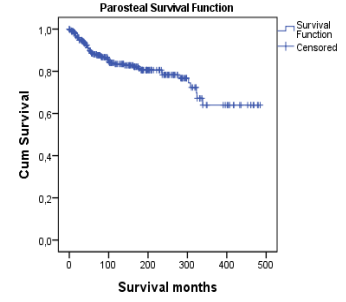
c. kondroblastik



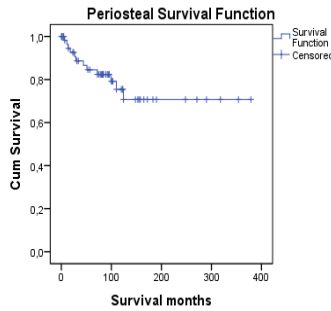
d. santral



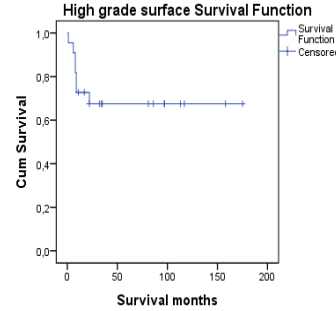
e. küçük hücreli



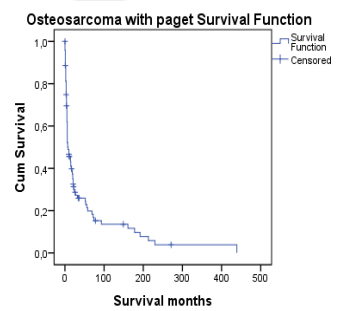
f. parosteal



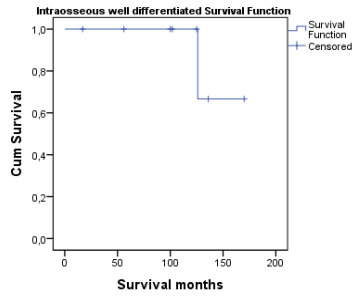
g. periosteal



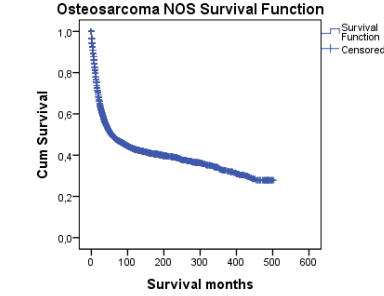
h. yüksek gradeli yüzeyel



i. pagetli hastada



j. intraosseus iyi diferansiye



k. osteosarkom NOS

2. Yaş grubuna göre

Tablo 4.4: Yaşlara göre 5 yıl ve 10 yıl için yaşam analizi sonuçları

Yaşlar	5 yıllık sağkalım		10 yıllık sağkalım	
	Os	Standart Hata	Os	Standart Hata
0-25	%63.5	0.008	%57.3	0.009
26-59	%52.4	0.012	%45.5	0.013
>60	%20.6	0.012	%15.6	0.012

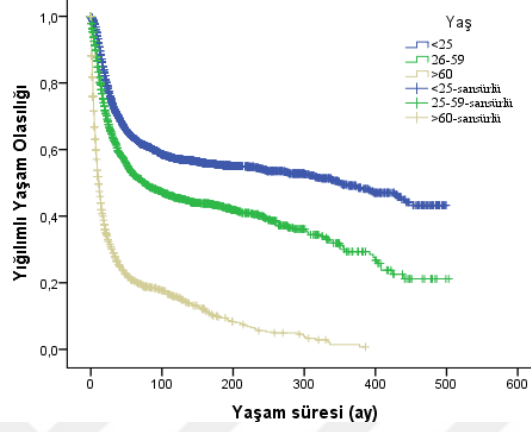
Yaş gruplarına göre 5 yıllık ve 10 yıllık yaşam analizleri sonucu incelendiğinde 0-25 yaş arasındaki hastaların yaşam olasılıkları sırasıyla %63.5 ve %57.3, 26-59 yaş arasındaki hastaların yaşam olasılıkları sırasıyla %52.4 ve %45.5, 60 yaş üstü hastaların yaşam olasılıkları sırasıyla %20.6 ve %15.6 olarak elde edilmiştir. (Tablo 4.4)

Tablo 4.5: Osteosarkomun yaşa göre ortanca yaşam süreleri

Yaşlar	Yaşam Süresi		%95 Güven Aralığı
	Medyan	Std. Hata	(Alt limit- Üst Limit)
0-25	352.0	29.404	(294.4-409.6)
26-59	75.0	9.933	(55.5-94.5)
>60	11.0	0.660	(9.7-12.2)
Genel	82.0	6.705	(68.9-95.1)

Yaş gruplarının ortanca yaşam süreleri incelendiğinde ise 0-25 yaş arası hastaların ortanca yaşam süreleri 352.0 (29.404) [%95 G.A: 294.4-409.6] ay, 25-59 yaş arası hastaların ortanca yaşam süreleri 75.0 (9.993) [%95 G.A: 55.5-94.5] ay, 60

yaş üstü hastaların ortalama yaşam süreleri 11.0 (0.660) [%95 G.A: 68.9-95.1] ay olarak elde edilmiştir (Tablo 4.5).



Şekil 4.16: Osteosarkom yaş gruplarında sağkalım grafisi

Yaş gruplarının yaşam süresi üzerinde etkisi ise anlamlı bulunmuş, hastaların yaşları arttıkça ortalama yaşam sürelerinin azaldığı belirlenmiştir. ($\chi^2=1517.288$; $p<0.001$). (Şekil 4.16)

4) Histolojik Subtiplerde Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması

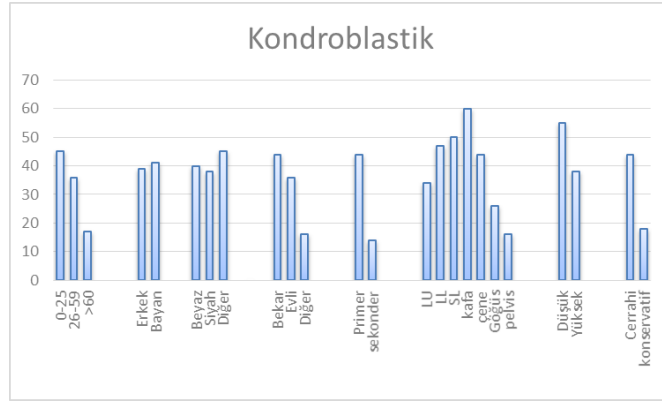
Osteosarkomun histolojik subtiplerinde değişenlerin prognoz üzerindeki etkileri karşılaştırılırken 5 yıllık CSS üzerinden yapılmıştır. Osteosarkom dışı nedenler ile ölen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. (Tablo 4.6)

Tablo 4.6: Osteosarkom & histolojik subtiplerinde prognostik faktörlerin incelenmesi

	Kondroblastik	Fibroblastik	Telenjektik	Santral	Küçük hücreli	Parosteal	Periosteal	Pagete sekonder	Osteosarkom NOS	Total
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
Yaş										
0-25	45	64	54	38	47	78	69	50	48	49
26-59	36	53	37	29	20	68	62	22	34	39
>60	17	22	14	27	-	14	33	4	11	12
Cinsiyet										
Erkek	39	50	48	34	43	70	64	2	36	38
Bayan	41	59	46	36	26	69	67	16	40	42
İrk										
Beyaz	40	56	50	32	36	69	62	6	37	40
Siyah	38	48	39	37	33	64	73	20	36	39
Diğer ¹	45	43	35	62	66	86	67	0	40	43
Menedi hal										
Bekâr	44	59	52	36	41	72	71	10	45	46
Evli	36	53	29	31	31	68	69	9	27	32
Diğer ²	16	36	11	33	-	53	-	5	23	24
Primer kanser	44	58	48	37	38	70	65	8	41	44
sekonder kanser	14	22	37	11	-	33	50	5	17	17
Yerleşim yeri										
LU ³	34	57	59	27	-	73	-	27	35	37
SU ⁴	-	-	-	-	-	-	-	-	48	49
LL ⁵	47	60	46	39	42	74	67	8	46	48
SL ⁶	50	-	-	-	-	-	-	-	42	48
kafa ⁷	60	33	-	-	-	-	-	0	39	42
çene	44	41	-	-	-	-	-	-	40	41
Göğüs ⁸	26	-	-	-	-	-	-	-	27	29
pelvis ⁹	16	38	-	-	-	-	-	0	10	13
vertebra	0	-	-	-	-	-	-	-	23	20
Grade¹⁰										
Düşük	55	68	100	47	-	71	53	66	54	60
Yüksek	38	52	43	35	47	55	76	3	36	38
Cerrahi										
var	44	58	49	35	44	69	70	11	42	45
yok	18	26	29	29	20	75	29	3	23	21

1. Kondroblastik Osteosarkom

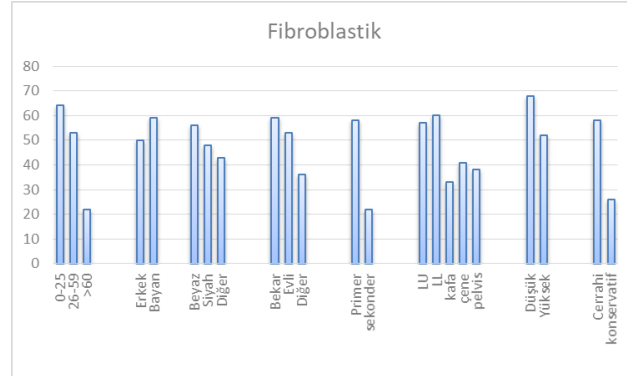
Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalımı: 0-25 yaş arası %45, 26-59 yaş arası %36 ve 60 yaş üstü hastalarda ise %17 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre: erkeklerde %39, kadınlarda ise %41. Irkına göre: beyaz ırkta %40, siyah ırkta %38 ve diğerlerinde %45 olarak görülmüştür. Medeni hal: bekârlarda %44, evlilerde %36'dır. Osteosarkom primer kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %44, osteosarkom sekonder kanseri olanlarda ise %14 olarak saptanmıştır. Kanserin histolojik grade'ine göre: düşük gradeli olanlarda %55, yüksek gradelilerde ise %38'dir. Cerrahi tedavi olanların %44, olmayanların ise %18 olarak görülmüştür. Kanseri yerleşim yerine göre: LU %34, LL %47, SL %50, Kafa kemiklerinde %60, Çene %44, Göğüs %26, Pelvis %16, Vertebra %0 olarak saptanmıştır. (Şekil 4.17)



Şekil 4.17: Kondroblastik osteosarkomda prognostik faktör grafiği

2. Fibroblastik Osteosarkom

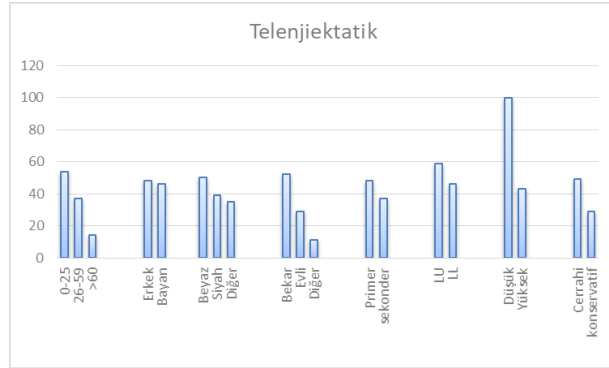
Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalımı: 0-25 yaş arası %64, 26-59 yaş arası %53 ve 60 yaş üstü hastaların ise %22 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre: erkeklerde %50, kadınlarda ise %59. İrkına göre: beyaz ırkta %56, siyah ırkta %48 ve diğerlerinde %43 olarak görülmüştür. Medeni durumuna göre: bekârlarda %59, evlilerde %53'dür. Osteosarkom primer kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %58, osteosarkom sekonder kanseri olan hastalarda %22 olarak saptanmıştır. Kanser histolojik grade'ine göre: düşük gradeli olanların %68'ken, yüksek gradelilerin %52'dir. Cerrahi tedavi olanların %58, olmayanların ise %26 olarak görülmüştür. Kanser yerleşim yerine göre: LU %57, LL %60, Kafa kemiklerinde %33, Çene %41, Pelvis %38 olarak saptanmıştır. (Şekil 4.18)



Şekil 4.18: Fibroblastik osteosarkomda prognostik faktör grafiği

3. Telenjektatik Osteosarkom

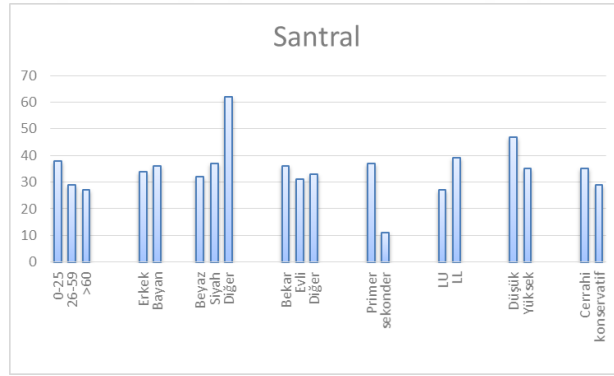
Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalımı: 0-25 yaş arası %54, 26-59 yaş arası %37 ve 60 yaş üstü hastalarda ise %14 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre: erkeklerde %48, kadınlarda ise %46. İrkına göre: beyaz ırkta %50, siyah ırkta %39 ve diğerlerinde %35 olarak görülmüştür. Medeni hal: bekârlarda %52, evlilerde %29'dur. Osteosarkom primer kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %48, osteosarkom sekonder kanseri olan hastalarda %37 olarak saptanmıştır. Kanser histolojik grade'ine göre: düşük gradeli olanların %100 ken, yüksek gradelilerin %43'tür. Cerrahi tedavi olanların %49, olmayanların ise %29 olarak görülmüştür. Kanser yerleşim yerine göre: LU %59, LL %46 olarak saptanmıştır. (Şekil 4.19)



Şekil 4.19: Telenjektatik osteosarkomda prognostik faktör grafiği

4. Santral Osteosarkom

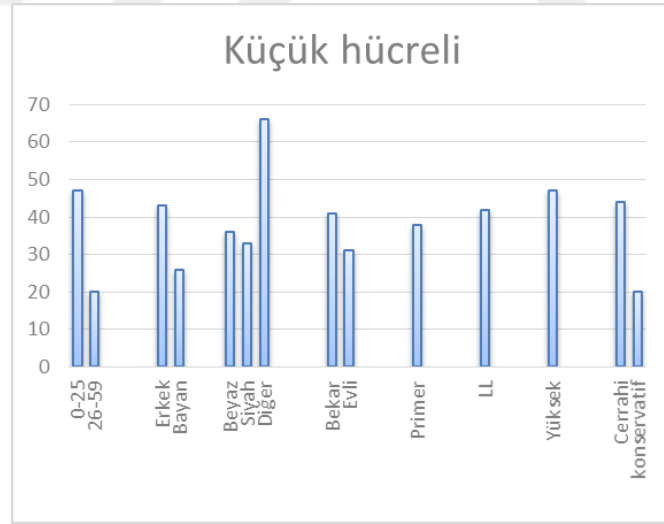
Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalımı: 0-25 yaş arası %38, 26-59 yaş arası %29 ve 60 yaş üstü hastalarda ise %27 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre: erkeklerde %34, kadınlarda ise %36. İrkına göre: beyaz ırkta %32, siyah ırkta %37 ve diğerlerinde %62 olarak görülmüştür. Medeni durumuna göre: bekârlarda %36, evlilerde %31'dir. Osteosarkom primer kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %37, osteosarkom sekonder kanseri olan hastalarda %11 olarak saptanmıştır. Kanserin histolojik grade'ine göre: düşük gradeli olanların %47'ken, yüksek gradelilerin %35'dir. Cerrahi tedavi olanların %35, olmayanların ise %29 olarak görülmüştür. Kanser yerleşim yerine göre: LU %27, LL %39 olarak saptanmıştır. (Şekil 4.20)



Şekil 4.20: Santral osteosarkomda prognostik faktör grafiği

5. Küçük Hücreli Osteosarkom

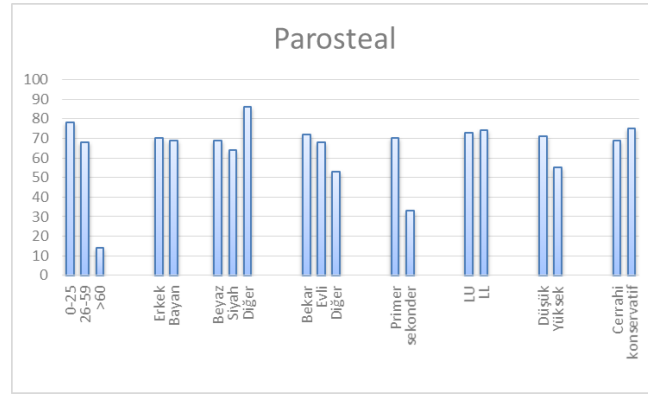
Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalımı: 0-25 yaş arası %47, 26-59 yaş arası %20 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre: erkeklerde %43, kadınlarda ise %26. Irkına göre: beyaz ırkta %36, siyah ırkta %33 ve diğerlerinde %66 olarak görülmüştür. Medeni durumuna göre: bekarlarda %41, evlilerde %31'dir. Osteosarkom primer kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %38 olarak saptanmıştır. Kanser histolojik grade'ine göre: yüksek gradelilerin %47'dir. Cerrahi tedavi olanların %44, olmayanların ise %20 olarak görülmüştür. Kanser yerleşim yerine göre: LL %42 olarak saptanmıştır. (Şekil 4.21)



Şekil 4.21: Küçük hücreli osteosarkomda prognostik faktör grafiği

6. Parosteal Osteosarkom

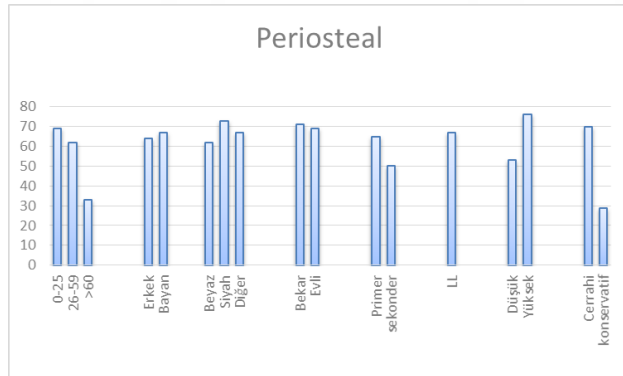
Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalımı: 0-25 yaş arası %78, 26-59 yaş arası %68 ve 60 yaş üstü hastalarda ise %14 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre: erkeklerde %70, kadınlarda ise %69. İrkına göre: beyaz ırkta %69, siyah ırkta %64 ve diğerlerinde %86 olarak görülmüştür. Medeni durumuna göre: bekârlarda %72, evlilerde %68'dir. Osteosarkom primer kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %70'ken, osteosarkom sekonder kanseri olan hastalarda %33 olarak saptanmıştır. Kanser histolojik grade'ine göre: düşük gradeli olanların %71'ken, yüksek gradelilerin %55'dir. Cerrahi tedavi olanların %69, olmayanların ise %75 olarak görülmüştür. Kanser yerleşim yerine göre: LU %73, LL %74 olarak saptanmıştır. (Şekil 4.22)



Şekil 4.22: Parosteal osteosarkomda prognostik faktör grafiği

7. Periosteal Osteosarkom

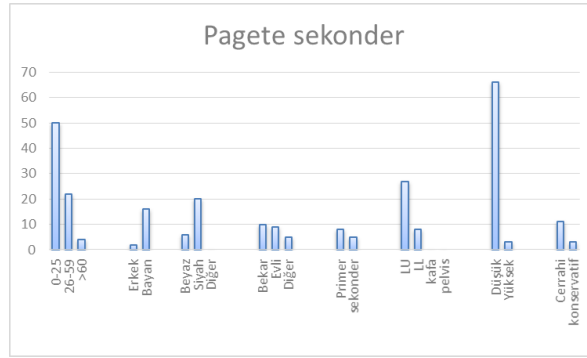
Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalımı: 0-25 yaş arası %69, 26-59 yaş arası %62 ve 60 yaş üstü hastalar ise %33 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre: erkeklerde %64, kadınlarda ise %67. İrkına göre: beyaz ırkta %62, siyah ırkta %73 ve diğerlerinde %67 olarak görülmüştür. Medeni durumuna göre: bekârlarda %71, evlilerde %69'dur. Osteosarkom primer kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %65'ken, osteosarkom sekonder kanseri olan hastalarda %50 olarak saptanmıştır. Kanser histolojik grade'ine göre: düşük gradeli olanların %53, yüksek gradelilerin %76'dır. Cerrahi tedavi olanların %70, olmayanların ise %29 olarak görülmüştür. Kanser yerleşim yerine göre: LL %67 olarak saptanmıştır. (Şekil 4.23)



Şekil 4.23: Periosteal osteosarkomda prognostik faktör grafiği

8. Pagete Sekonder Osteosarkom

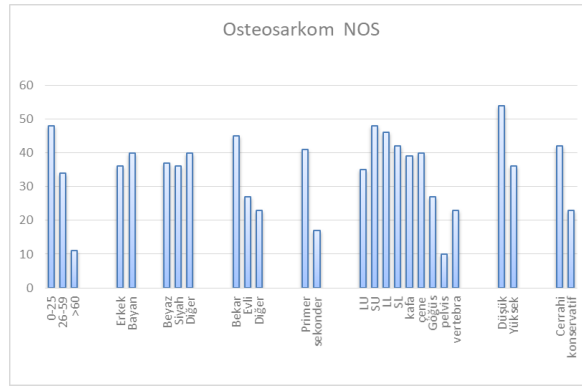
Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalımı: 0-25 yaş arası %50, 26-59 yaş arası %22 ve 60 yaş üstü hastalarda ise %4 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre: erkeklerde %2, kadınlarda ise %16. İrkına göre: beyaz ırkta %6, siyah ırkta %20 ve diğerlerinde %0 olarak görülmüştür. Medeni durumuna göre: bekârlarda %10 iken, evlilerde %9'dur. Osteosarkom primer kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %8'ken, osteosarkom sekonder kanseri olan hastalarda %5 olarak saptanmıştır. Kanserinin histolojik grade'ine göre: düşük gradeli olanların %66'ken, yüksek gradelilerin %3' tür. Cerrahi tedavi olanların %11, olmayanların ise %3 olarak görülmüştür. Kanser yerleşim yeri göre: LU %27, LL %8, Kafa kemiklerinde %0, Pelvis %0 olarak saptanmıştır. (Şekil 4.24)



Şekil 4.24: Paget hastalığında osteosarkomda prognostik faktör grafiği

9. Osteosarkom NOS

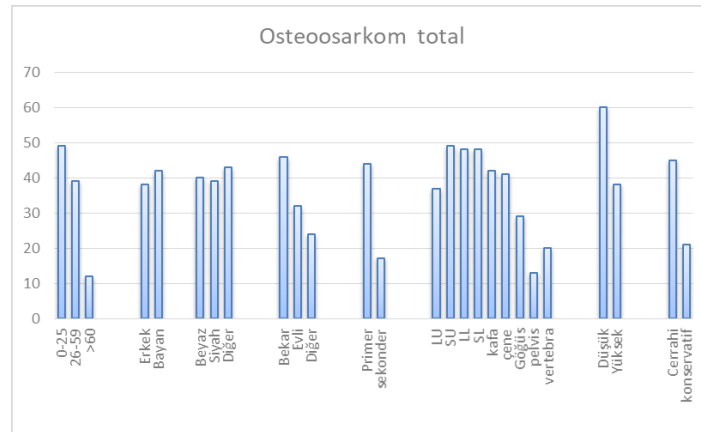
Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalımı: 0-25 yaş arası %48, 26-59 yaş arası %34 ve 60 yaş üstü hastalarda ise %11 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre: erkeklerde %36, kadınlarda ise %40. İrkına göre: beyaz ırkta %37, siyah ırkta %36 ve diğerlerinde %40 olarak görülmüştür. Medeni durumuna göre: bekârlarda %45, evlilerde %27'dir. Osteosarkom primer kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %41, osteosarkom sekonder kanseri olan hastalarda %17 olarak saptanmıştır. Kanser histolojik grade'ine göre: düşük gradeli olanların %54'ken, yüksek gradelilerin %36'dır. Cerrahi tedavi olanların %42, olmayanların ise %23 olarak görülmüştür. Kanser yerleşim yerine göre: LU %35, SL %48, LL %46, SL %42, Kafa kemiklerinde %39, Çene %40, Göğüs %27, Pelvis %10, Vertebra %23 olarak saptanmıştır. (Şekil 4.25)



Şekil 4.25: Osteosarkomda NOS'ta prognostik faktör grafiği

10. Osteosarkom Total

Yaş gruplarına göre 5 yıllık sağkalımı: 0-25 yaş arası %49, 26-59 yaş arası %39 ve 60 yaş üstü hastalarda ise %12 olarak saptanmıştır. Cinsiyete göre: erkeklerde %38, kadınlarda ise %42. İrkına göre: beyaz ırkta %40, siyah ırkta %39 ve diğerlerinde %43 olarak görülmüştür. Medeni durumuna göre: bekârlarda %46, evlilerde %32'dir. Osteosarkom primer kanseri olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %44, osteosarkom sekonder kanseri olan hastalarda %17 olarak saptanmıştır. Kanser histolojik grade'ine göre: düşük gradeli olanların %60'ken, yüksek gradelilerin %38'dir. Cerrahi tedavi olanların %45, olmayanların ise %21 olarak görülmüştür. Kanser yerleşim yerine göre: LU %37, SL %49, LL %48, SL %48, Kafa kemiklerinde %42, Çene %41, Göğüs %29, Pelvis %13, Vertebra %20 olarak saptanmıştır. (Şekil 4.26)



Şekil 4.26: Osteosarkomda prognostik faktör grafiği

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Osteosarkom en sık görülen primer kötü huylu kemik tümörüdür. Buna rağmen tüm kanserlerin %1'inden daha azını oluşturmaktadır. Osteosarkom osteoid üretim eğilimindeki malign mezenkimal hücrelerden oluşur. [66,67] Hızlı büyür, hızlı yayılır ve en sıklıkla akciğer metastazı yaparak hastaların ölümüne sebep olmaktadır. Geçmişte osteosarkom hastaları amputasyonla tedavi edilmiş ancak sağkalım yüzdesi uzun gözlemlerde %10-%20 arasında görülmüştür. Çok ajanlı kemoterapinin uygulanmasıyla beraber uzun dönemli sağkalımı belirgin artmış ve uzuv koruyucu cerrahiye zemin hazırlamıştır. [68]

Osteosarkomda, erken teşhis, yeterli tedavi, tümörsüz cerrahi sınır ve fonksiyonel rekonstrüksiyon, lokal nüksün önlenmesi başarıyı arttıran etmenlerdir. Nadir görülen bu tümörü daha iyi tanımak, araştırmak, yeterli bilgi birikimine sahip olmak ve yeterli alt yapısı oluşturabilmek başarılı bir tedavi için olmazsa olmazdır. Bunun için dünyanın farklı bölgelerindeki onkoloji merkezlerinde osteosarkomun epidemiyolojisi, sürviyi ve prognostik faktörler üzerinde araştırmalar yapılmıştır. [69-72]

Bu çalışmada Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Programı tarafından yayımlanmış 1975-2016 yılları arası tanı konulmuş ve tedavi edilmiş 6844 hastada yaş, cinsiyet, ırk, medeni hal, primer kanser olup olmaması, histolojik grade'i, kanser yerleşim yeri ve cerrahi tedavisi gibi değişkenler üzerinden osteosarkom ve histolojik subtiplerinde epidemiyoloji, sağkalım ve prognostik faktörlerin karşılaştırılması yapılmıştır. Daha önceki SEER

çalışmalarına bakarsak, belirli bir yaş grubu üzerinde ya da belirli bir anatomik bölgenin osteosarkomları çalışılmıştır.[69-73] Çalışmamız literatürde bulabildiğimiz kadarıyla, hasta sayısı ve karşılaştırılan değişkenler açısından en geniş ve kapsamlı çalışma sayılmaktadır.

Epidemioloji

Sun ve ark[108] tarafından 5950 hasta üzerinden 2018'de yapılmış çalışmada osteosarkom subtiplerinin oranları: osteosarkom NOS (%70.1), kondroblastik osteosarkom (%12.2), fibroblastik osteosarkom (5.1%), parosteal osteosarkom (%4.7), telenjiektatik osteosarkom (%1.7), paget hastalığına sekonder osteosarkom (%1.4) olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda osteosarkom histolojik subtiplerini görülme sıklığına göre sıralayacak olursak, osteosarkom NOS (%70.7), kondroblastik osteosarkom (%12.3), fibroblastik osteosarkom (4.7%), parosteal osteosarkom (%4.2), telenjiektatik osteosarkom (%2.6), santral osteosarkom (%1.8), paget hastalığına sekonder osteosarkom (%1.4), periosteal osteosarkom (%0.8), küçük hücreli osteosarkom (%0.7), yüksek gradeli yüzey osteosarkom (%0.3), intraosseous iyi diferansiye osteosarkom (%0.1) olarak saptanmıştır ve sonuçlar benzerdir. Literatürde yapılmış birçok çalışmalar ile de paralellik göstermiştir. [46,74-76]

Osteosarkom NOS histolojik sınıflandırmaya yapılmamış gruptur ve SEER programında histolojik sınıflandırma yapılırken osteoblastik osteosarkom subtipine yer verilmemiştir. Osteosarkom NOS'un yüzdesi daha önce yapılmış literatür bilgilerine göre, osteoblastik osteosarkomunkine yakın saptanmıştır. Bundan dolayı osteosarkom NOS'un osteoblastik osteosarkom olabileceği düşünülmektedir. Osteosarkom NOS'tan sonra kondroblastik osteosarkom 2. sıklıkta görülen histolojik

subtiple, intraosseous iyi deransiye osteosarkomda en az saptanan histolojik subtip olduğu görülmüştür.

Anfinsen ve ark.[77] yaptığı primer kemik kanserlerinin insidans çalışmasında osteosarkom insidansının hayatın 2. dekadında en yükseklik gösterdiğini, 30 ile 50 yaş arası insidansın düşme eğiliminde olduğunu ve ikinci pik yaşının da 75-79 yaşlar arası gösterdiğini belirtmiştir. Okada ve ark.[78] 1994 yaptığı çalışmasında parosteal osteosarkomun 30-40 yaşlar arası en sık görüldüğünü ve pik yaşının konvensiyonel osteosarkomlardan 1 dekat geç olduğunu belirtmiştir. Yaptığımız bu çalışma sonuçlarına göre, Osteosarkom fibroblastik, parosteal ve paget hastalığına sekonder osteosarkom dışındaki tüm subtipleri 0-25 arası yaş grubunda en sık görülmektedir. Fibroblastik ve parosteal osteosarkom 25-59 arası yaş grubunda 0-25 yaş grubuna göre hafif yükseklik göstermiştir. Çalışmamızda daha önce yapılan çalışmalar [9,77] gibi 60 yaş sonrasında osteosarkom insidansından ikinci pik saptanmamıştır, ama bazı histolojik subtiplerin insidansının 60 yaş sonrası belirgin arttığı görülmüştür, Paget hastalığına sekonder osteosarkom diğer yaş gruplarından nadiren görülmüşken, mutlak çoğunlukla 60 yaş üstü hastalarda görülmüştür. Bu sonuç daha önce yapılmış literatür çalışmaları ile uyumluluk göstermiştir.[79-82]

Osteosarkom görülme sıklığına cinsiyet üzerinden bakacak olursak, Ottaviani ve ark.[83] 2009 yaptığı osteosarkomun epidemiyoloji çalışmasında osteosarkom insidansının totalde her zaman erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu, erkeklerde insidansı 5.4' ken, kadınlarda 4.0 olarak saptandığını belirtmiştir. Daha önce bahsettiğimiz Okada ve ark.[78] 1994 yaptığı parosteal osteosarkom üzerindeki aynı çalışmada ise parosteal osteosarkomun diğer histolojik subtiplerden farklı olarak kadınlarda daha sık görüldüğü belirtilmiştir. Bu çalışmamızda da osteosarkom totalde erkeklerde(%54.5) kadınlara(%45.5) göre daha sık görülmekteyken, fibroblastik osteosarkom ve yüksek gradeli yüzey osteosarkomda kadın erkekte

eşitlik göstermiştir. Parosteal osteosarkom ise kadınlarda daha sık olduğu saptanmıştır. Yaş grubuna göre bakıldığında yaş ilerledikçe kadınların oranında artış göstermektedir.(<25-%43.2, 26-59-%46.7, >60-%50.6) Sonuç daha önce yapılmış literatür çalışmaları ile benzerlik göstermektedir.[83-85]

Hastanın ırkı ve medeni durumu üzerinden inceleme yaparsak, osteosarkom tüm subtipleri ve tüm yaş gruplarında beyaz ırkta(totalde %76) diğer ırklara(siyah %14.4, diğer %8.7) göre daha fazla görüldüğünü görmekteyiz. Duong ve ark.[86] 2013 yılında yaptığı osteosarkomun epidemiyolojisi üzerindeki çalışmasında da osteosarkom hastalarının %80'i beyaz ırk, %16'si ise siyah ırk olduğunu belirtmiş olup, sonuçlar çalışmamızla paralellik göstermiştir. Osteosarkom totalde bekârlarda daha sık görülmesine rağmen, 25 yaştan sonra evlilerde görülme oranı bekârlara göre daha fazladır. Histolojik subtiplerine bakarsak, sadece pagete sekonder osteosarkom hastalarında evli olanlar daha fazladır. Bunun nedeni de osteosarkom hastalığı genel olarak en sık görüldüğü 0-25 yaş grubunda bekârların daha çok olması, pagete sekonder osteosarkomun daha sık görüldüğü 60 yaş üstü hastalarda evli olanların oranının mutlak suretle daha yüksek olması olarak düşünülmüştür. [87-89]

Osteosarkom çocuk kanserleri içerisinde en sık görülen sekonder kanser hastalığıdır.[90] En çokta Ewing sarkom, Retinoblastom, Rhabdomiyosarkom, Hodgking lenfoma nedeni ile yapılan radyoterapi ve kemoterapiler sonucu meydana gelmektedir.[91-92] Mirabello ve ark[9] çalışmasında osteosarkom %88 oranda primer kanser olarak görülürken, %10 oranda sekonder kanser olarak görülmüştür. Bizim yaptığımız çalışmada da osteosarkom tüm yaş grubu ve subtiplerinde ilk tanı alındığında aynı şekilde %88 oranda primer(ilk) kanser, %12 oranda sekonder kanser olduğu saptanmıştır. Lee ve ark.[93] yaptığı çalışmada, her 6 kanser hastasından birinde sekonder kanser görülebildiğini, sekonder kanser görülmesinin yaşlanma,

yaşam tarzı(sigara, diyet, enfeksiyon) ve genetik faktörlerle ilişkili olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızda da 60 yaş üstü hastalarda osteosarkomun ikincil kanser olarak görülme oranının diğer yaş gruplarına göre belirgin arttığı görülmüştür. 0-25 arası yaş grubunda sekonder osteosarkom hastaları bu yaş grubundaki hastaların 1/20'ni oluştururken, 60 yaş üstü hastalarda 1/3'nin sekonder osteosarkom olduğu saptanmıştır.

Osteosarkom yüksek gradeli kanser olup, çalışmamıza dâhil edilen hastalarının %54.7'si yüksek gradeli, %9.3'ü düşük gradeli olarak saptanmıştır, %36 hastaya histolojik sınıflandırılmamıştır. Klein ve ark.[98] tarafından yazılmış osteosarkomun anatomik ve histolojik varyantlarıyla ilgili makalede parosteal osteosarkom düşük gradeli, periosteal osteosarkom ise intermediate, intramedüller osteosarkomlar çoğunlukla yüksek gradeli olarak belirtilmiştir. Çalışma sonucumuza göre, parosteal osteosarkom ve intraosseous iyi diferansiye osteosarkom sıklıkla düşük gradeli olarak saptanmışken, periosteal osteosarkomda yüksek grade ve düşük gradeli hasta sayısı yakınlık göstermiştir. Haricindeki tüm histolojik subtiplerin sıklıkla yüksek gradeli kanser olduğu görülmüştür. Tüm bu sonuçlar daha önce yapılmış literatür çalışmaları ile paralellik göstermiştir. [94-98]

Osteosarkomun anatomik yerleşimi, Ottaviani ve ark.[83] yaptığı çalışmaya göre, %42 femur, %19 tibia, %10 humerus, %8 pelvis, %8 kafa kemikleri ve çenede saptandığı belirtilmiştir. SEER programında kanserin yerleştiği spesifik kemik hakkında bilgi verilmemiş olup, bölgeler üzerinde yerleşim yerleri bahsedilmiştir. Buna göre bakıldığında, çalışma sonucumuz ise tüm subtiplerinde ve tüm yaş gruplarında en sık olarak alt ekstremitte uzun kemiklerinde(%55.1) görülmüştür. Kondroblastik ve paget hastalığına sekonder osteosarkom haricindeki tüm

subtiplerde üst ekstremitelerde uzun kemiklerinde 2. sırada görülmüştür. Kondroblastik ve paget hastalığına sekonder osteosarkomda ise alt ekstremitelerde uzun kemiklerden sonra en sık pelviste görülmektedir ve pelviste görülme olasılığı genel olarak yaş ilerledikçe artış göstermiştir. Çalışma sonucu literatür çalışmaları ile uyumluluk göstermiştir. [99,100]

Sağkalım

Osteosarkomun 5 ve 10 yıllık sağkalımı multi ajan adjuvan kemoterapinin kullanıma girmesinin ardından belirgin artmış göstermiştir, ama farklı histolojik subtiplerde değişiklik göstermektedir. Nie ve ark.[101] yaptığı çalışmada parosteal ve periosteal osteosarkomun metastatik hastalıklar ile ilişkili olmadığı ve sağkalımının tüm histolojik subtipler içerisinde en iyi olduğu belirtilmiştir. Bacci ve ark.[102] yaptığı çalışmada da fibroblastik ve telenjiyektatik osteosarkomun 5 yıllık sağkalımının kondroblastik osteosarkomdan daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Jawad ve ark.[103] yaptığı çalışmada ise paget hastalığına sekonder osteosarkomun tüm histolojik subtipler içerisinde en kötü prognoza sahip olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda histolojik subtiplerinde sağkalımını incelediğimizde, yukarıdaki çalışmalara benzer şekilde parosteal ve periosteal osteosarkomun sağkalımının en iyi, fibroblastik, telenjiyektatik ve santral osteosarkomun sağkalımının kondroblastik ve küçük hücreli osteosarkomdan daha iyi olduğunu, paget hastalığına sekonder osteosarkomun ise en kötü olduğunu görmekteyiz.

Yaş grubuna göre bakıldığında, Mirabello ve ark.[9] yaptığı çalışmada, 0-24 arası yaş grubunda 5 yıllık sağkalım %61.6, 25-59 arası yaş grubunda %58.7, 60 yaş üstü hastalarda ise %24.2 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda da benzer şekilde osteosarkom hastaların sağkalım ve medyan yaşam sürelerinde yaş ilerledikçe

belirgin düşüş görmekteyiz. 0-25 aras yaş grubunda en yüksek (%63), 60 yaş üstü hastalarda 1/3'i kadar azaldığı(%20), 0-25 ile 26-59 yaş gruplarında farkın çok belirgin olmadığı saptanmıştır. Benzer eğlim daha önce yapılmış çalışmalarda da ortaya konulmuştur.[102-106] Yaşlı hastalardaki düşük sağkalım kısmi olarak metastatik hastalıklar ve hastalardaki düşük toleranstan dolayı düşük doz kemoterapi kullanmaya mecbur kalınmasına bağlanabilir.[107]

Prognostik Faktörlerin Karşılaştırılması

Osteosarkom hastalarında prognostik faktörlerin belirlenmesi risk gruplarını tanımlamak, hastalığın sonucunu öngörmek açısından hayati öneme sahiptir. Osteosarkom histolojik subtiplerinde yaş, cinsiyet, ırk, medeni durum, primer(ilk) kanser olup olmaması, histolojik grade ve kanserin anatomik yerleşim yeri ve cerrahi tedavi geçirip geçirmediği gibi değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkileri karşılaştırıldı.

Çalışma sonucuna göre yaşın osteosarkomun tüm subtiplerinde sağkalım üzerinde belirgin etkisi olduğu saptanmıştır. Tüm subtiplerde aynı şekilde 0-25 arası yaş grubunda prognoz en iyiken, 60 yaştan sonra prognozun en kötü olduğunu görmekteyiz. Literatüre daha önce yapılmış ve benzer sonuç alınmış birçok çalışma bulabilmekteyiz. [108-113]

Cinsiyetin sağkalım üzerindeki etkisini inceleyecek olursak, literatürde cinsiyetin osteosarkom sağkalımında etkisiz olduğunu gösteren çalışmalarla karşılaştığımız gibi[116,117], kadın hastalarda prognozun daha iyi olduğunu gösteren çalışmalarıda görmekteyiz.[8,101,114,115] Nathan ve ark.[8] yaptığı çalışmada kadınlarda(%64) sağkalımın erkeklere(%59) göre daha iyi olduğu belirtilmiştir,

ancak farkın çok büyük olmadığını görmekteyiz. Bizim çalışmamıza göre, osteosarkomun 5 yıllık sağkalımı erkeklerde %38, kadınlarda %42 olarak saptanmış olup, çok belirgin olmamakla birlikte kadınlarda prognozun biraz daha iyi olduğu saptanmıştır. Çoğu histolojik subtiplerde benzer sonuç alınırken, paget hastalığına sekonder osteosarkomda farkın çok daha belirgin olduğunu görmekteyiz.(kadın %16, erkek %2).

Wu ve ark.[118] 1314 osteosarkom hastası üzerinden yaptığı çalışmada farklı ırklarda sağkalımın benzer olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda ise 5 yıllık sağkalım beyaz ırkta %40, siyahlarda %39 ve diğer ırklarda %43 olarak saptanmış olup, ırk'ın osteosarkom sağkalımında etkisiz olduğu görülmektedir. Paget hastalığına sekonder osteosarkom dışındaki histolojik subtiplerde benzer sonuçlar alınmışken, paget hastalığına sekonder osteosarkomlarda farklı olarak beyaz ırkta %6, siyah ırkta %20, diğer ırklarda ise %0 olarak saptanmıştır. Medeni durumuna göre incelendiğinde, bekar hastaların prognozunun daha iyi olduğu görülmektedir, bunun nedeni de bekar hastaların çoğunlukla prognozu en iyi olan 0-25 yaş arası hasta grubunda olduğu düşünülebilir.

Sekonder osteosarkomun prognozunun primere göre kötü olduğuna dair çok sayıda çalışmalar mevcuttur.[119] Sim ve ark.[120] Mayo klinikte postradyasyon osteosarkom tanısı alan 55 hastası üzerinde yaptığı çalışmada hastaların ortalama sağkalım süresinin 1.1 yıl olduğunu raporlamıştır. Bu kötü sonucun görülen bulguların primer kansere ait olduğu düşünülerek tanıda gecikme olabildiği düşünülmüştür. Bechler ve ark. [121] yaptığı çalışmada 9 sekonder osteosarkom hastasından sadece 1 hastanın 5 yıldan uzun yaşadığını bildirmiştir. Çoğu zaman sekonder osteosarkomun axial kemiklere yerleştiği ve total cerrahi eksizyonun zor olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda osteosarkomun primer kanser olmasının ve histolojik grade'inin tüm histolojik subtiplerde prognoz üzerinde belirgin etkili

olduğu saptanmıştır. Primer kanseri olanlar ve düşük gradeli olanların prognozunun sekonder kanser olanlar ve yüksek gradeli olanlara göre daha iyi olduğu görülmüştür. Nathan ve ark.[8] Mirabello ve arv.[9] yaptığı çalışmalarda aynı şekilde düşük gradeli osteosarkomun prognozunun yüksek gradelilere göre daha iyi olduğu belirtilmiştir.

Daha önceki yapılmış çalışmalarda kanser yerleşim yerinin en önemli prognostik faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir. [122-126] Bielack ve ark.[104] yaptığı çalışmada ekstremitelere yerleşmiş osteosarkomda 5 yıllık sağkalım %81 olarak raporlanmışken, Kawai ve ark.[127]yaptığı çalışmada pelvis osteosarkomunun sağkalımı %27 olarak raporlanmıştır. Shives ve ark.[128] ve Ozaki ve ark.[129] yaptığı çalışmalarda vertebra osteosarkomlarının medyan sağkalımının 2 yılın altında olduğu belirtilmiş. Bizim çalışmamızda da kanserin anatomik yerleşiminin prognoz üzerinde etkili olduğunu, ekstremiteler ve kafa kemiklerindeki osteosarkomların pelvis, vertebra ve göğüs kemiklerindeki göre prognoz daha iyi olduğu saptanmıştır. Özellikle kondroblastik osteosarkomun vertebrada, pagete sekonder osteosarkomun pelviste 5 yıllık sağkalımının %0 olduğu saptanmıştır. Nie ve ark.[101] yaptığı çalışmada prognozu iyiden kötüye doğru kafa kemikleri, çene, alt ekstremiteler, üst ekstremiteler, vertebra, göğüs kemikleri ve pelvis olarak sıralanmıştır ve bizim çalışmamız ile paralellik göstermiştir. Bu sonucun nedeni de pelvis, vertebra ve göğüste yerleşimli lezyonlar büyük organ ve damar, sinirlere yakın yerleşimli olup, cerrahi olarak total eksizyon pek mümkün olmaması suçlanmıştır.

Martin ve ark.[130] 321 osteosarkom hastası üzerinde yaptığı çalışmaya göre, cerrahi tedavi olmayan hastaların prognozunun cerrahi tedavi olanlara göre kötü olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da cerrahi tedavi olanların sağkalımı %45'ken, olmayanların %21 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda osteosarom epidemiyolojisi ve histolojik subtiplerinde prognostik faktörler efektif şekilde karşılaştırılmasına rağmen, bazı eksikliklerde mevcuttur.

1. SEER veritabanında radyoterapi ve kemoterapiyle ilgili bilgile mevcut olmadığından, yapılan adjuvan ve neoadjuvan kemoterapi ve kullanılan ilaçlara bilinmemektedir.
2. Yapılan detaylı cerrahi tedavi bilgileri olmadığından, farklı cerrahi tedavi yöntemlerin prognoz üzerindeki etkileri çalışılmamıştır.
3. Tedavi sürecindeki yapılan bakılan biyolojik markerlar ve kanser rekürensisi ile ilgili bilgiler eksiktir.
4. Hastalığın prognozu belirleyen metastaz ve tümör boyutuyla ilgili bilgiler eksiktir.

Bu eksiklikler üzerinde çalışmaların yapılması, osteosarkomu daha iyi tanınmasına ve daha etkili tedavi edilmesine olanak sağlayacağına inanmaktayız.

Hem dünyada hem de Türkiye'de nedeni bilinen ölümler sıralamasında kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada kanser gelmektedir. Genç nesilleri etkileyen bu primer kemik kanseisi üzerinde daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamız SEER veritabanını kullanılarak literatürde görebildiğimiz en geniş hasta serisi üzerinde yapılmış popülasyon bazlı retrospektif kohort çalışma olup, osteosarkom hastalığının tedavi başarısını direkt etkilileyen erken tanı koyma konusunda çok önemli rolü olan epidemiyolojisi ve hastalığın prognozunu etkileyen faktörler üzerinde mevcut literatürü destekleyen sonuçlara ulaşmıştır.

KAYNAKLAR

1. Peltier LF. Tumors of bone and soft tissues. Orthopedics: A History and Iconography. San Francisco: *Norman Publishing*; 1993. 264-91.
2. Campanacci M. Preface. Bone and Soft Tissue Tumors: Clinical Features, Imaging, Pathology and Treatment. 2nd ed. New York: *Springer-Verlag*; 1999.
3. Jeffree GM, Price CH, Sissons HA. The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br J Cancer*. 1975;32:87–107.
4. Gorlick R, Janeway K, Marina N. Osteosarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG(eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. 876-97.
5. Wittig JC, Bickels J, Priebat D, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1123-32.
6. Deitch JC. Osteogenic sarcoma of the rib: a case presentation and literature review. *Spine* 2003; 28: E74-7.
7. United States Cancer Statistics: 2000 Incidence: National Cancer Institute North American Association of Central Cancer Registries, 2000.
8. Nathan SS, Healey JH. Demographic determinants of survival in osteosarcoma. *Annals Academy of Medicine*. 2012, Vol. 41 No. 9; 1-10 .
9. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA, Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004, *Cancer*. 2009, 1-13.
10. Wu J, Sun H, Li J, Increased survival of patients aged 0-29 years with osteosarcoma: A period analysis, 1984-2013. *Cancer Med*, 2018, 1-10.

11. Patıroğlu TE. Neoplazi. İçinde: *Robbins Temel Patoloji*. Tuzalı S, Glloğlu M, eikbaş U.(eviri editörleri) Robbins Basic Pathology. Kumar V, Pritzker DN. 9. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. Eylül 2013. 161-169.
12. Mohan H. *Text Book of Pathology*, Sixth edition. New Dehli, Ajanta Press, 010 : 192-195, 837-850.
13. Sinha T, Tumors: benign and malignant, *Canc Therapy & Oncol Int J*, 2018; (3): 555790. 1-3.
14. Bezabeh M, Tesfaye A, Ergicho B. *Generel Pathology*, 1.ed. Jimma, EPHTI, 2004:190-195.
15. Bariş S, Kemikler, eklemler ve yumşak doku tümörleri. İçinde: *Robbins Temel Patoloji*. Tuzalı S, Glloğlu M, eikbaş U. (eviri editrleri).Robbins Basic Pathology, Kumar V, Pritzker DN. 9. baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. Eyll 2013. 765-779.
16. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR (eds).Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. *NIH Pub. No. 99-4649*. Bethesda, MD, 1999.
17. Devesa SS, Silverman DT, Young JL Jr, Pollack ES, Brown CC, Horm JW, Percy CL, Myers MH, McKay FW, Fraumeni JF Jr. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947–84. *J Natl Cancer Inst* 1987;79(4):701–70.
18. Unni KK, Inwards CY. Dahlin’s Bone Tumors: General Aspects and Data on 10, 165 Cases. Philadelphia, PA: *Lippincott Williams & Wilkins*; 2010.
19. Blackwell JB, Threlfall TJ, McCaul KA. Primary malignant bone tumours in Western Australia, 1972-1996. *Pathology* 2005;37(4):278–83.
20. Mulder JD, Schutte HE, Kroon HM, Taconis WK. *Radiologic atlas of bone tumors*, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 1993.

21. Hepel JT, Kinsella TJ. Osteosarcoma and Other Primary Tumors of Bone. In: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW.(eds). *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*, 6th edition. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
22. Marulanda GA, Henderson ER, Johnson DA, Letson GD, Cheong D. Orthopedic surgery options for the treatment of primary osteosarcoma. *Cancer Control*. 2008 Jan. 15(1):13-20.
23. Vander Griend RA. Osteosarcoma and its variants. *Orthop Clin North Am*. 1996 Jul. 27(3):575-81.
24. Peltier LF. Tumors of bone and soft tissues. *Orthopedics: A History and Iconography*. San Francisco: *Norman Publishing*; 1993. 264-91.
25. Weis LD. *Common malignant bone tumors: osteosarcoma*. Simon MA, Springfield D(eds). *Surgery for Bone and Soft-Tissue Tumors*. Philadelphia: Lippincott-Raven;1998.265-74.
26. Gorlick R, Janeway K, Marina N. Osteosarcoma. Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2016. 876-97.
27. Kim SY, Helman LJ. Strategies to Explore New Approaches in the Investigation and Treatment of Osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2010. 152:517-528.
28. Clark JC, Dass CR, Choong PF. A review of clinical and molecular prognostic factors in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008 Mar. 134(3):281-97.
29. Pochanugool L, Subhadharaphandou T, Dhanachai M, et al. Prognostic factors among 130 patients with osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1997 Dec. 345:206- 14.
30. Tsuchiya H, Tomita K. Prognosis of osteosarcoma treated by limb-salvage surgery: the ten-year intergroup study in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 1992 Oct. 22(5):347-53.

31. Taylor WF, Ivins JC, Unni KK, et al. Prognostic variables in osteosarcoma: a multi-institutional study. *J Natl Cancer Inst.* 1989 Jan 4. 81(1):21-30.
32. Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, et al. Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol.* 1990, 8(12):1988-97.
33. Meyer WH, Schell MJ, Kumar AP, et al. Thoracotomy for pulmonary metastatic osteosarcoma. An analysis of prognostic indicators of survival. *Cancer.* 1987, 59(2):374-9.
34. Yang J, Yang D, Cogdell D, Du X, Li H, Pang Y, et al. APEX1 gene amplification and its protein overexpression in osteosarcoma: correlation with recurrence, metastasis, and survival. *Technol Cancer Res Treat.* 2010 Apr. 9(2):161-9.
35. Kubista B, Klingmueller F, Bilban M, Pfeiffer M, Lass R, Giurea A, et al. Microarray analysis identifies distinct gene expression profiles associated with histological subtype in human osteosarcoma. *Int Orthop.* 2011 Mar. 35 (3):401-11.
36. Mehlman CT, Osteosarcoma: Background, Pathophysiology, Etiology. <https://emedicine.medscape.com>. 10 mayis.2019.
37. Kubo T, Furuta T, Johan MP, Adachi N, Ochi M. Percent slope analysis of dynamic magnetic resonance imaging for assessment of chemotherapy response of osteosarcoma or Ewing sarcoma: systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2016 Sep. 45 (9):1235-42.
38. Peabody TD, Gibbs CP Jr, Simon MA. Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80(8):1204–18.
39. Ruggieri P. Staging. In: Picci P, Manfrini M, Fabbri N, Gambarotti M, Vanel D, (editors). Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. The Rizzoli Case Archive. Switzerland: *Springer International Publishing*; 2014. p.xix-xxii.

40. Shmookler B, Bickels J, Jelinek J, Sugarbaker P, Malawer MM. Bone and Soft-tissue Sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of Surgical Treatment. In: Malawer MM, Sugarbaker PH, (editors). *Musculoskeletal Cancer Surgery. Treatment of Sarcomas and Allied Diseases.* Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2001. p.3–36
41. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 1980 Nov-Dec. 153:106-20.
42. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. Current concepts review. The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 1980 Sep. 62(6):1027-30.
43. Anderson MW, Temple HT, Dussault RG, Kaplan PA. Compartmental anatomy: relevance to staging and biopsy of musculoskeletal tumors. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(6):1663–71.
44. Edge SB, Byrd DR. *AJCC cancer staging manual*, 7th edition. New york. Springer, 2010: 279-285.
45. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone.* 4th ed. 2013.
46. Wittig JC. Sarcoma surgeon & Orthopedic oncologist. www.tumorsurgery.org. 15. mayis. 2019.
47. Ankom MA, Shapiro JR. Paget's Disease of Bone (Osteitis Deformans). *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:1025-33. Siris ES. Ep
48. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's Disease of Bone. *Journal of bone and mineral research.* Volume 21, Supplement 2, 2006
49. Ottaviani G, Robert RS, Huh WW, Jaffe N. Functional, psychosocial and

- professional outcomes in long-term survivors of lower-extremity steosarcomas: amputation versus limb salvage. *Cancer Treat Res.* 2010. 152:421-36.
- 50.** Janeway KA, Grier HE. Sequelae of osteosarcoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *Lancet Oncol.* 2010 Jul. 11 (7):670-8.
- 51.** American Joint Committee on Cancer. Gynecologic Sites. In: Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, Murphy GP, O'Sullivan B, Sobin LH, Yarbrow JW, (editors). *AJCC Cancer Staging Manual*, 5th edition. Philadelphia: LippincottmRaven; 1997. p.181.
- 52.** Heck RK Jr. General Principles of Tumors. In: Canale ST, Beaty JH, (eds). *Campbell's Operative Orthopaedics*, 11th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p.775–854.
- 53.** Erler K. Kemik veya Yumuşak Doku Tümörlerine Tanısal Yaklaşım. İçinde: Dabak N, (editör). *Multidisipliner Yaklaşımla Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri*. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti; 2013. p.17–28.
- 54.** American Joint Committee on Cancer. Bone. In: Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, Morrow M, (eds). *AJCC Cancer Staging Handbook: from the AJCC Cancer Staging Manual*, 6th edition. New York: Springer; 2002. p.213–5.
- 55.** Bülbül AM. *Kemik ve Yumuşak Doku Tümörlerinde Biyopsi*. In: Dabak N, (editor). *Multidisipliner Yaklaşımla Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri*. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti; 2013. p.71–4.
- 56.** Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64(8):1121–7.

57. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78(5):656–63.
58. Simon MA, Finn HA. Diagnostic strategy for bone and soft tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75(4):622–31.
59. Errani C, Traina F, Perna F, Calamelli C, Faldini C. Current concepts in the biopsy of musculoskeletal tumors. *ScientificWorldJournal* 2013;2013:538152. CrossRef
60. [Guideline] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Bone Cancer. Version 1.2019. National Comprehensive Cancer Network. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf. August 3,2018; Accessed: December 3, 2018.
61. [Guideline] Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1. 29 (Supplement_4):iv79- iv95.
62. Özbarlas Serdar. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörlerinde Cerrahi Sınırlar, Rezeksiyon Tipleri ve Lokal Adjuvanlar. In: Dabak N, (ed). *Multidisipliner Yaklaşımla Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri*. Ankara: BAYT Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti; 2013. p.95–100.
63. Campanacci L, Manfrini M, Colangeli M, Alí N, Mercuri M. Long-term results in children with massive bone osteoarticular allografts of the knee for high-grade osteosarcoma. *J Pediatr Orthop* 2010;30(8):919–27. CrossRef

- 64.** Forni C, Gaudenzi N, Zoli M, Manfrini M, Benedetti MG, Pignotti E, Chiari P. Living with rotationplasty – quality of life in rotationplasty patients from childhood to adulthood. *J Surg Oncol* 2012;105(4):331–6. doi: 10.1002/jso.22088
- 65.** Ruggieri P, Mavrogenis AF, Pala E, Romantini M, Manfrini M, Mercuri M. Outcome of expandable prostheses in children. *J Pediatr Orthop* 2013;33(3):244–53. CrossRe
- 66.** Mirra JM. Malignant Bone Tumours. In: Mirra JM, Picci P, Gold RH. Bone Tumours: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations, Philadelphia: *Lea and Febiger*; 1989.p.248–389.
- 67.** Zheng SS, *Text book of Surgery*, 1st edition. Beijing, Higher Education Press. 2004: 911-925.
- 68.** Aslan L, Botanlioğlu H. Ortopedik Patoloji. İçinde: Review Of Orthopedics. GökçeA, Avkan MC, Bilgili MG. *Review Of Orthopedics*. Miller MD, Thompson SR, Hart JA. 6th ed. Ankara. Güneş Tıp Kitapevleri. 2014.
- 69.** Homa DM, Sowers MR, Schwartz AG. Incidence and survival rates of children and young adults with osteogenic sarcoma. *Cancer*. 1991;67:2219-2224.
- 70.** Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer*. 1995;75:2186-2195.
- 71.** Novakovic BUS. Childhood cancer survival, 1973-1987. *Med Pediatr Oncol*. 1994;23:480-486.
- 72.** Lee RJ, Arshi A, Schwartz HC, Christensen RE. Characteristics and prognostic factors of osteosarcoma of the jaws: a retrospective cohort study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015 May 1;141(5):470-7.
- 73.** Jawad MU, Haleem AA, Scully SP. Malignant sarcoma of the pelvic bones: treatment outcomes and prognostic factors vary by histopathology. *Cancer*. 2011 Apr 1;117(7):1529-41.

74. Greenspan A, Remagen W. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of bones and joints. *Lippincott-Raven & Williams* 1998;59-117. Philadelphia.
75. F. Hang and P. C.-H. Chen, Parosteal osteosarcoma. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, vol. 138, no. 5, pp. 694–699, 2014.
76. A. M. Malhas, V. P. Sumathi, S. L. James et al., “Low-grade central osteosarcoma: a difficult condition to diagnose,” *Sarcoma*, vol. 2012, Article ID 764796, 7 pages, 2012.
77. Anfinson KP, Devesa SS, Gray F, et al. Age-period-cohort analysis of primary bone cancer incidence rates in the United States (1976-2005). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prevent*. 2011; 20(8):1770–1777.
78. Okada K, Frassica FJ, Sim FH, Beabout JW, Bond JR, Unni KK. Parosteal osteosarcoma: a clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76(3):366–378
79. Biermann JS, Adkins DR, Agulnik M, Benjamin RS, Brigman B, Butrynski JE, Cheong D, Chow W, Curry WT, Frassica DA, Frassica FJ, Hande KR, Hornicek FJ, Jones RL, Mayerson J, McGarry SV, et al. Bone cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*. 2013; 11:688–723.
80. Huvos AG 1986 Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older persons. A clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years. *Cancer* 57:1442–1449.
81. Guo W, Xu W, Huvos AG, Healey JH, Feng C. Comparative frequency of bone sarcomas among different racial groups. *Chin Med J (Engl)* 1999;112:1101-4.
82. Huvos, A.G. Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older persons. *Cancer*. 1986;57:1442–1449
83. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. In: Pediatric and adolescent osteosarcoma. *US: Springer*; 2009. p. 3–13.
84. Dorfman HA, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer*. 1995; 75(1 suppl):203-210.

85. Unni KK. Osteosarcoma. In: Dahlin DC, (ed). *Dahlin's Bone Tumors: General Aspects and Data on 11,087 Cases*, 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1996:143-183
86. Duong LM and Richardson LC: Descriptive epidemiology of malignant primary osteosarcoma using population-based registries, United States, 1999-2008. *J Registry Manag* 40: 59-64, 2013
87. Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant bone tumors. In: Reis LAG, Smith MA, Gurney JG, et al, (eds). *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program, 1975-1995*.
88. Bethesda, Md: National Cancer Institute SEER Program; 1999:99-110. NIH Pub. No. 99-4649.
89. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds): *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767. Bethesda, MD 2006.
90. Olsen JH, Garwicz S, Hertz H, Jonmundsson G, Langmark F, Lanning M, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood or adolescence. Nordic Society of Paediatric Haematology and Oncology Association of the Nordic Cancer Registries. *BMJ*. 1993;307:1030–6.
91. Le VB, de Vathaire F, Shamsaldin A, Hawkins MM, Grimaud E, Hardiman C, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. *Int J Cancer*. 1998;77:370–7
92. Newton WAJ, Meadows AT, Shimada H, Bunin GR, Vawter GF. Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. *Cancer*. 1991;67:193–201.
93. Lee JS, DuBois SG, Coccia PF, Bleyer A, Olin RL, Goldsby RE. Increased risk of second malignant neoplasms in adolescents and young adults with cancer. *Cancer*. 2016; 122: 116-123

94. Hamre MR, Severson RK, Chuba P, Lucas DR, Thomas RL, Mott MP. Osteosarcoma as a second malignant neoplasm. *Radiother Oncol.* 2002;65:153-157.
95. Whelan JS. Osteosarcoma. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1611-8; discussion 1618-9. Deitch JC, A. H. Choudhury S. Osteogenic sarcoma of the rib: a case presentation and literature review. *Spine* 2003; 28: E74-7.
96. Bloem JL, Kroon HM. Osseous lesions. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 61-78.
97. K. Berner, K. S. Hall, O. R. Monge, H. Weedon-Fekjær, O.Zaikova, and Ø. S. Bruland, "Prognostic factors and treatment results of high-grade osteosarcoma in Norway: a scope beyond the 'classical' patient," *Sarcoma*, vol. 2015, Article ID 516843, 14 pages, 2015.
98. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol.* 2006;125:555-581.
99. Okada K, Hasegawa T, Nishida J, et al. Osteosarcomas after the age of 50: a clinicopathologic study of 64 cases- an experience in Northern Japan. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:998e1004.
100. Soldatos T, McCarthy EF, Attar S, Carrino JA, Fayad LM. Imaging features of chondrosarcoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35:504-511.
101. Nie Z, Peng H, Osteosarcoma in patients below 25 years of age: An observational study of incidence, metastasis, treatment and outcomes, *Oncology Letters*, vol.16,no.5,6502-6514
102. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, Ferrari S, Forni C, Biagini R, Bacchini P, Donati D, Manfrini M, Bernini G and Lari S: Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* 97: 3068-3075, 2003.
103. Jawad MU, Cheung MC, Clarke J, Koniaris LG, Scully SP. Osteosarcoma:

- improvement in survival limited to high-grade patients only. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(4):597–607.
104. Jeon DG, Lee SY, Cho WH, et al: Primary osteosarcoma in patients older than 40 years of age. *J Korean Med Sci* 21:715-718, 2006
 105. Grimer RJ, Cannon SR, Taminiou AM, Osteosarcoma over the age of forty, *Eur. J. Cancer* 39 (2) (2003) 157–163.
 106. HartingMT, Lally KP, Andrassy RJ, Age as a prognostic factor for patients with osteosarcoma: an analysis of 438 patients, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 136 (4)(2010) 561–570.
 107. Longhi A, Errani C, Gonzales AD, Ferrari C, Mercuri M, Osteosarcoma in patients older than 65 years, *J. Clin. Oncol.* 26 (33) (2008) 5368–5373.
 108. Sun HH, Chen XY, Cui JQ, Zhou ZM, Guo KJ. Prognostic factors to survival of patients with chondroblastic osteosarcoma. *Medicine.* 2018 Sep; 97(39): e12636.
 109. Bielack S, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 2002;20:776-90.
 110. Raymond AK, Chawla SP, Carrasco CH, Ayala AG, Fanning CV, Grice B, et al. Osteosarcoma chemotherapy effect: A prognostic factor. *SeminDiagn Pathol.* 1987;4:212-36.
 111. Spanier SS, Shuster JJ, Vander Griend RA. The effect of local extent of the tumor on prognosis in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72:643-53.
 112. Song WS, Kong CB, Jeon DG, et al. Prognosis of extremity osteosarcoma in patients aged 40–60 years: a cohort/case controlled study at a single institute. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(5):483–488.

- 113.** Faisham WI, Mat Saad AZ, Alsaigh LN, et al. Prognostic factors and survival rate of osteosarcoma: a single-institution study. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2017;13(2):e104– e110.
- 114.** Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, Lopes LF, Bianchi A, Lopes A, Figueiredo MT, Marques E, De Bellis N and Consentino E: Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer* 68: 733-737, 1991.
- 115.** Smeland S, Muller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Bjork O, Stenwig AE, Willen H, Holmstrom T, Folleras G, et al: Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 39: 488-494, 2003.
- 116.** Seker MM, Seker A, Aksoy S, Ozdemir N, Uncu D, Zengin N. Clinicopathologic features and prognosis of osteosarcoma in Turkish adults. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(8):3537–3540.
- 117.** Lin L, Deng S, Zhang F, Liang Y, Huang Z, The extremity localized classic osteosarcomas have better survival than the axial non-classics. *World J Surg Oncol.* 2018 Feb 23;16(1):39.
- 118.** Wu J, Sun H, Li J, et al. Increased survival of patients aged 0-29 years with osteosarcoma: A period analysis, 1984-2013. *Cancer Med.* ;7(8):3652–3661. doi:10.1002/cam4.1659
- 119.** Young JW, Liebscher LA. Postirradiation osteogenic sarcoma with unilateral metastatic spread within the field of irradiation. Case report and review of the literature. *Skeletal Radiol.* 1982;8:279–83.
- 120.** Sim FH, Cupps RE, Dahlin DC, Ivins JC. Postradiation sarcoma of bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1972;54:1479–89.

121. Bechler JR, Robertson WWJ, Meadows AT, Womer RB. Osteosarcoma as a second malignant neoplasm in children. *J Bone Joint Surg Am.* 1992;74:1079–83.
122. Bentzen SM, Poulsen HS, Kaae S, et al. Prognostic factors in osteosarcomas. A regression analysis. *Cancer* 1988; 62:194-202.
123. Brostrom LA, Strander H, Nilsson U. Survival in osteosarcoma in relation to tumor size and location. *Clin Orthop* 1982:250-4.
124. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 1994; 12:423-31.
125. Saeter G, Hoie J, Stenwig AE, Johansson AK, Hannisdal E, Solheim OP. Systemic relapse of the patients with osteogenic sarcoma. Prognostic factors for long term survival. *Cancer.* 1995;75:1084e1093
126. Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol.*2003;21(2):334–341.
127. Kawai A, Huvos AG, Meyers PA, Healey JH (1998).Osteosarcoma of the pelvis. Oncologic results of 40 patients. *Clin Orthop Relat Res,* 348, 196-207.
128. Shives TC, Dahlin DC, Sim FH, Pritchard DJ, Earle JD (1986). Osteosarcoma of the spine. *J Bone Joint Surg Am,* 68, 660-8.
129. Ozaki T, Flege S, Liljengvist U, et al (2002). Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer,* 94, 1069-77.
130. Martin E, Senders JT, Ter Wengel PV, Smith TR, BroekmanMLD, Treatment and survival of osteosarcoma and Ewing sarcoma of the skull: a SEER database analysis. *Acta Neurochir.* 2019 Feb;161(2):317-325