



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ

ANABİLİM DALI

**ALT EKSTREMİTE KEMİK TÜMÖRLERİ
ENDOPROSTETİK REKONSTRÜKSİYON
CERRAHİSİNİN KLİNİK VE FONKSİYONEL
SONUÇLARI**

Dr. OSMAN MERT TOPKAR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2013



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ

ANABİLİM DALI

**ALT EKSTREMİTE KEMİK TÜMÖRLERİ
ENDOPROSTETİK REKONSTRÜKSİYON
CERRAHİSİNİN KLİNİK VE FONKSİYONEL
SONUÇLARI**

Dr. OSMAN MERT TOPKAR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç.Dr. BÜLENT EROL

İSTANBUL 2013

Önsöz

Uzmanlık eğitimimin başından sonuna kadar, değerli bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her sorunumda yanımda olan ve hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, tez danışmanım ve tezimin fikir sahibi olan Doç. Dr. Bülent Erol'a ve Prof. Dr. Murat Bezer'e sonsuz teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimimin son dönemlerinde çalışma fırsatı bulduğum, fakat eğitimimde büyük katkısı olan Doç. Dr. Yakup Yıldırım'a da teşekkürü borç bilirim.

Emekliliğine kadar bilgi, beceri ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Mustafa Karahan'a ve diğer emekli hocalarımız Prof. Dr. Selim Yalçın, Prof. Dr. Cihangir Tetik, Prof. Dr. Osman Güven ve Prof. Dr. Tanıl Esemeli'ye uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Nuri Aydın, Uzm. Dr. Eren Cansü, Uzm. Dr. Ahmet Hamdi Akgülle, Uzm. Dr. Ahmet Nadir Aydemir'e, asistanlığında beraber çalıştığım dostluklarını esirgemeyen kıdemlilerim Uzm. Dr. Onur Başçı, Uzm. Dr. Motasım Bawaneh, Uzm. Dr. Barış Çaypınar, Uzm. Dr. Hakan Başar ve Uzm. Dr. Görkem Kıyak, Uzm. Dr. Emre Ketenci, Uzm. Dr. İsmail Ağır, Uzm. Dr. Reşat Zeynalov, Uzm. Dr. Fatih Küçükdurmaz ve Uzm. Dr. Gökhan Er'e, bana her zaman destek olan çalışma arkadaşlarım Dr. Tevfik Balıkçı, Dr. Rıza Erbölükbaş, Dr. Serdar Şirazi, Dr. Mustafa Aşansu, Dr. Ahmed Heydar, Dr. Ömer Sofulu, Dr. Anar Alekberov, Dr. Emrah Çalışkan, Dr. Selim Ergün, Dr. Ali Erkan Yenigül, Dr. Erhan Okay, Dr. Ceyhun Farzullyev, Dr. Onur Paşa, Dr. Samir Zeynalov ve Dr. Tural Khalilov'a, her zaman uyum içerisinde çalıştığım klinik ve ameliyathane hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma, klinik sekreterlerimize teşekkür ederim.

Bana tezimin hazırlığı süresince her türlü destek ve yardımı sağlayan tez danışmanım ve tezimin fikir sahibi Doç. Dr. Bülent Erol'a, farklı aşamalarda değerli katkıları nedeni ile asistan arkadaşlarım Dr. Emrah Çalışkan, Dr. Ömer Sofulu, Dr. Rıza Erbölükbaş, Dr. Serdar Şirazi ve Dr. Mustafa Aşansu'ya ayrıca teşekkür ederim.

Her Őeyden çok sevdiğim annem, babam, kardeŐim ve biricik eŐim İlknur Topkar'a, destekleri, fedakarlıkları ve varlıkları için teşekkür ederim.

Dr. Osman Mert TOPKAR

ÖZET.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	viii
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe.....	3
2.2 Kas İskelet Sistemi Tümörleri.....	4
2.2.1 Kemik ve yumuşak doku tümörlerinin doğal seyri ve davranış paternleri	5
2.2.2 Evreleme Sistemi	10
2.2.3 Spesifik malign kemik tümörleri.....	11
2.3 Tanı.....	21
2.3.1 Anamnez	21
2.3.2 Muayene	22
2.3.3 Laboratuvar	22
2.3.4 Görüntüleme yöntemleri	23
2.3.5 Biyopsi	30
2.4 Tedavi.....	33
2.4.1 Cerrahi tedavi prensipleri.....	33
2.4.2 Amputasyon	36
2.4.3 Ekstremitte koruyucu cerrahi	36
2.4.4 Rezeksiyon sonrası cerrahi rekonstrüksiyon.....	38
2.4.5 Kemik metastazlarında cerrahi tedavi.....	39

2.4.6	Cerrahi dışı tedaviler	40
2.4.7	Rehabilitasyon.....	40
2.5	Modüler Segmenter Replasman Protezleri.....	41
2.5.1	Tarihçe.....	41
2.5.2	Dizayn ve biyomekanik özellikler	43
2.5.3	Endikasyonlar.....	46
2.5.4	Kontraendikasyonlar	47
2.5.5	Komplikasyonlar	48
3	MATERYAL VE METHOD	50
3.1	Hasta Seçimi.....	50
3.2	Preoperatif Değerlendirme	50
3.3	Patolojik Tanı ve Lokalizasyon Dağılımı.....	51
3.4	Cerrahi Teknik.....	52
3.4.1	Proksimal femur rezeksiyonu.....	52
3.4.2	Distal femur rezeksiyonu	53
3.4.3	Proksimal tibia rezeksiyonu	55
3.4.4	Distal tibia rezeksiyonu.....	56
3.5	Postoperatif Hasta Bakımı.....	57
3.6	Takip.....	57
3.6.1	Fonksiyonel değerlendirme.....	57
3.6.2	Klinik değerlendirme	59
3.7	İstatiksel Değerlendirme.....	59

4	BULGULAR.....	61
4.1	Fonksiyonel Değerlendirme	62
4.2	Hasta ve Endoprotez Sağkalımı	63
4.3	Komplikasyonlar	67
5	TARTIşMA	69
6	KAYNAKLAR	73

ÖZET

Günümüzde etkili kemoterapi ajanlarının, endoprotez ve cerrahi tekniklerin geliştirilmesi ve uygun hasta seçimi ile alt ekstremité kas-iskelet sistemi tümörlerinde ekstremité koruyucu cerrahi 1970'li yıllardan sonra amputasyonun yerini almaya başlamıştır. Endoprostetik rekonstrüksiyonlar yeni teknolojiler ile bu tedavi seçenekleri arasında standart bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. İlk zamanlar ısmarlama (custom-made) endoprotezler kullanılırlen, kullanım kolaylığı ve operasyon sırasında cerrah açısından esnek opsiyonlar sunan modüler sistemler kullanıma girmiştir.

Marmara Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne 2005-2011 yılları arasında alt ekstremité kas-iskelet sistemi tümörleri (primer ve metastatik) nedeni ile başvuran hastalara uygulanan modüler endoprotezlerin klinik ve fonksiyonel sonuçları ile endoprotez sağkalımlarının değerlendirilmesi amacı ile 33'ü kadın, 49'u erkek 82 hastada 84 modüler sistem endoprotez retrospektif olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Endoprotez sağkalımının değerlendirilmesi açısından takip başlangıcı implantasyon zamanı ve takip sonlanımı revizyon ihtiyacı, implantın çıkarılması ve amputasyon olarak belirlenmiştir. Fonksiyonel değerlendirmede hastaların en son alınan Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) skorlaması kullanılmıştır.

Uygulanan endoprotezlerin patolojik tanılara göre dağılımı %50 (42) metastatik kemik hastalığı, %21 (18) ile osteosarkom, %7 (6) ile Ewing sarkomu ve diğer benign ve malign kas iskelet sistemi tümörleri şeklindeydi. Ortalama 15,5 (1-119) ay süreyle takip edilen hastaların ortalama skoru %90,1 olarak belirlendi. MSTS skoru anatomik dağılımlara göre proksimal femur %89,5, distal femur için %88,5, proksimal tibia için %95,3, distal tibia için %90 ve total femur için %94,6 şeklindeydi ve anatomik bölgelere göre anlamlı fark gözlenmedi. Takipler sırasında 5 osteosarkom, 1 lenfoma, 1 malign fibröz histiositom, 18 metastaz, 2 multipl myelom hastası protez revizyonu yapılmadan kaybedildi. Takipler sırasında 12 (%14,2) hastaya revizyon ve 2 (%2,3) hastaya amputasyon uygulandı. Kaplan-Meier analizine göre toplam endoprotez sağkalımı 1., 2. ve 3. yıllarda sırası ile %88, %85, %74 olarak bulundu. Hastaların sağkalımı ise sırası ile %92, %62, %43'tü. Hasta

sağkalımları ile endoprotez sağkalımları kıyaslandığında genel anlamda implantasyon sonrası uzun süre dayandıkları görüldü. Anatomik lokasyon, cinsiyet ve yaş dağılımına göre endoprotez sağkalımı açısından anlamlı fark bulunmadı. Proksimal femoral rekonstrüksiyonlarda asetabulumun dahil edilmesinin instabilite açısından risk faktörü olduğu belirlendi.

Serimiz, literatürdeki diğer ısmarlama (custom-made) ve modüler sistemler kullanılan serilerle sağkalım ve fonksiyonel sonuçlar açısından kıyaslandığında yakın sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Fonksiyonel sonuçların diğer serilere göre yüksek bulunmasının takip süresinin kısalığına bağlı olduğu düşünölmektedir. Serimizdeki proksimal femur rekonstrüksiyonuna asetabular rekonstrüksiyonu eklenen hastaların fazla olması nedeni ile instabilite riskinin artmasınan ve sağkalımların düşmesine neden olmuştur.

SİMGELER VE KISALTMALAR

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BMP	: Bone Morphogenic Protein
DHT	: Dev Hücreli Tümör
GMRS	: Global Modüler Replasman Sistemi
Ig A	: İmmünglobulin A
Ig G	: İmmünglobulin G
HMRS	: Howmedica Modüler Replasman Sistemi
KMFTR	: Kotz modüler femur ve tibia rekonstrüksiyon sistemleri
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRS	: Modüler Replasman Sistemi
MSRS	: Modüler Segmental Replasman Sistemi
MFH	: Malign Fibröz Histiyoitom
MSTS	: Musculoskeletal Tumor Society (Musküloskeletal tümör derneği)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
RMD	: Rotasyonel Menteşe Diz

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Primer malign kemik tümörleri tüm kanserler arasında nadir görülürler. 1970’li yıllardan önce metastaz yapma eğilimlerinden dolayı sarkomlar için tedavi yöntemi olarak amputasyon ve dezartikülasyon uygulanmaktaydı. 1970’li yıllarda kullanılmaya başlanan metastatik sarkomlar üzerine etkili yeni kemoteropatik tedavi ajanlarının kullanımı ve yeni radyolojik görüntüleme yöntemleri ile beraber ekstremitte koruyucu cerrahi seçenekleri popüler hale gelmeye başladı [1-5]. 1980’li yıllarda neoadjuvan kemoterapi protokollerinin de etkisi ile primer malign kemik tümörlerinde 5 yıllık sağkalım oranları %15-20’den %50-60’lara kadar yükseldi [6-8].

Geniş cerrahi rezeksiyon sonrası oluşan defektlerin rekonstrüksiyonu için 1910’lu yılların başlarında otogreftler kullanılmaya başlandı [9]. Kemik bankalarının oluşturulması ile oluşan defektlerin rekonstrüksiyonunda allogreft kullanımı yaygınlaştı. 1940’lı yıllarda onkolojik ortopedi vakalarında prostetik implantlar kullanılmaya başlandı [10]. Ismarlama (custom-made) endoprotezlerin yaygınlaşması ve allogreftlerle ilgili infeksiyon gibi bazı komplikasyonlar endoprotezlerin kullanımının yaygınlaşmasına neden oldu.

Modüler sistem endoprotezlerin 1980’li yılların ortalarında geliştirilmesi ile birlikte operasyon öncesi bekleme süreleri kısaldı, rezeksiyon miktarlarına peroperatif karar verilebildi [11, 12]. Erken mobilizasyon, yük verme, stabilite, operasyon ve hastane yatış sürelerinin süresinin kısa olması, adjuvan kemoterapiye daha erken başlanması olanağı sağladı.

Primer kemik tümörlerinin tedavisindeki gelişmeler ile sağkalım sürelerinin uzaması, yaş ortalaması genç, aktif yaşam beklentisi olan bu hastalar için daha sağlam ve dayanıklı protez ihtiyacını doğurdu. Bu beklentiler ışığında endoprotezlerin devamlılığı ve dayanıklılığı, revizyon ihtiyacının azaltılmasında önemli yer tuttu [12].

Bu alışma ile alt ekstremite primer kemik tümörleri ve metastatik kemik hastalığı tanısı ile kliniğimizde modüler endoprostetik rekonstrüksiyon uygulanan hastaların endoprotez ve hasta sağkalımları, revizyon oranları, başarısızlık nedenleri ve fonksiyonel sonuçlarının belirlenmesi ve bu sonuçların yapılan önceki çalışmalarla kıyaslanması amaçlandı.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Endoprostetik rekonstrüksiyonlar, yeni cerrahi tekniklerin gelişmesi, uygun hasta seçimi ve implantların geliştirilmesi ile alt ekstremitte kemik tümörlerinin günümüzde standart cerrahi tedavilerinden biri haline geldi.

Sarkomlar ilk olarak 1804 yılında John Abernethy tarafından tanımlanarak makroskopik olarak sınıflandırdı [6, 13]. Kemik tümörlerinin ilk histolojik sınıflandırması ise 1867’de Rudolf Virchow tarafından yapıldı [6, 14]. Malign kemik tümörlerinde lokal eksizyon sonrası mortalitenin kabul edilemeyecek kadar yüksek olması nedeni ile amputasyon 1870’li yıllardan 20. yüzyıl ortalarına kadar standart tedavi yöntemi olarak uygulandı [6].

1972 yılında Cortes ve ark. tarafından yeni bir kemoteropatik ajan olan Adriamisin’in metastatik osteosarkomlar üzerinde etkili olduğunu gösterilmesi ile yeni bir dönem başladı [1, 2]. 1970’lerde bilgisayarlı tomografinin kullanılmaya başlanması, 1980’li yıllarda manyetik rezonans görüntülemesinin geliştirilmesi ile operasyon öncesi cerrahi planlama santimetreden milimetre düzeylerine kadar düşürülerek biyopsi ve rezeksiyon morbiditesini önemli oranda azalmasına katkı sağladı [6, 7]. 1980 başlarında neoadjuvan kemoterapi protokollerinin uygulanmaya başlaması ile operasyon öncesi primer lezyon üzerinde dramatik bir cevap elde edildi ve standart kemoterapi protokollerine eklendi [3-5]. O yıllarda tedavi edilen osteosarkom ve Ewing sarkom hastalarında lokal rekürrens oranları %18’e kadar düştü ve 5 yıllık sağ kalım %65-70’lere kadar ulaştı. Bu gelişmeler ışığında ekstremitte koruyucu cerrahi yaklaşımı tekrar önem kazandı [6].

Tümör rezeksiyonu sonrası oluşan geniş defektler için yapılan ilk rekonstrüksiyon uygulamalarında otojen greftler kullanıldı. 1912 yılında Bloodgood tarafından proksimal tibiadan dev hücreli tümör rezeksiyonu sonrası patella eklem yüzü ve tibia eklem yüzü rekonstrüksiyon gerçekleştirildi [6, 9]. Aynı zamanlarda Lexer tümör defektlerinin rekonstrüksiyonunda allojenik greftlerin kullanımını tanımladı [6, 15]. Fakat yapılan çalışmaların uzun dönem sonuçlarında

komplasyonların yüksek olması, greft abzorpsiyonu ve eklem yüzlerinin uzun dönemde bozulması bu çabaları boşa çıkardı. 1970’li yıllarda mikroskopik cerrahinin gelişmesi ile otojen greftler vaskülarize greftler ile tekrar gündeme geldi. Vaskülarize greftlerin hipertrofiye olabilmesi ve kemoterapi tedavisine direnci tümör rekonstrüksiyonunda tercih edilen bir tercih olmasını sağladı [6].

Rekonstrüksiyon cerrahisindeki önemli gelişmelerden biri de protezlerin kullanılmaya başlaması olmuştur. 1940 yılında Moore ve Bohlman tarafından proksimal femurdaki dev hücreli tümör rezeksiyonu protez ile rekonstrükte edildi [6, 10]. 1970’li yıllarda malign kemik tümörlerinin tedavileri sonrası 5 yıllık sağ kalımların artması nedeni ile implant dizaynlarına gelişmeler başladı. Modüler implantların geliştirilmesi ile 1980’li yıllarda artık ekstremitte koruyucu cerrahilerin birçoğu biyolojik yöntemler yerine endoprotezik rekonstrüksiyonlar ile yapılabile hale geldi [6].

Enneking’in mezenkimal tümörlerin doğal seyrini içeren çalışması, onkoloji cerrahlarının tümör davranışını ve doğal bariyerleri anlamalarını sağladı. Enneking ve ark. tarafından benign ve malign tümörler için cerrahi sınırları tanımlayan tanımladıkları evreleme sistemi bugün hala kullanılmaktadır [16-18].

Günümüzde ekstremitte koruyucu cerrahide allogreftler, endoprotezik rekonstrüksiyonlar, allogreft-endoprotez kompozitleri, artrodezler, otojen vaskülarize greftleme, distraksiyon osteogenezisi ve rotasyon plastisi gibi yöntemler kullanılmaktadır [19-21].

2.2 Kas İskelet Sistemi Tümörleri

Kas iskelet sistemi tümörleri, mezenkimal kökenli olup, kemik ve yumuşak doku tümörleri olmak üzere iki ana gruptan oluşur. Histopatolojik ve davranışlarına göre benign ve malign olmak üzere alt gruplara ayrılırlar. Bunların dışında metastatik tümörler yer alır.

Bir çok hastada spesifik etiyoloji tanımlanamamakla birlikte günümüzde gen değişimleri ile oluşan genetik kanser sendromları ve bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Risk faktörleri arasında radyasyon, kimyasal maddeler (vinil klorid,

arsenik), bağışıklık yetmezliği, yanıklar ve skarlar, kronik doku iritasyonu (yabancı cisim, implant, lenfödem), kemik nekrozu ve Paget hastalığı bulunmaktadır [22]. 13. Kromozom üzerindeki tümör baskılayıcı bir gen olan RB1 geninin eksikliği çoklu retinablastomlar ve osteosarkom oluşumuna neden olabilir. Tümör baskılayıcı bir diğer gen olan p53 genindeki değişim ise otozomal dominant Li-Fraumeni sendromuna neden olarak bu hastalarda osteosarkom, yumuşak doku sarkomları ve bazı diğer kanserlerin görülmesine neden olur [23].

Kas iskelet sistemi tümörleri nadir görülen tümörlerdir. Kemik tümörlerinin insidansı %0,9 iken, yumuşak doku tümörlerinin insidansı %2,9'dur [24]. Malign kemik tümörleri tüm malignitelerin %1'ini oluştururken istatistiklere göre insidansı 10/1.000.000/yıl'dır. Benign kemik tümörleri ve yumuşak doku tümörlerine daha sık rastlanmaktadır. Malign kemik tümörleri içerisinde en sık multipl myelom görülürken sıklık sırasına göre osteosarkom, kondrosarkom ve Ewing sarkom takip eder. Benign kemik tümörleri içerisinde ise en sık histiositik fibroma ve egzozitoz görülür. Kemiğin tümör benzeri lezyonları içerisinde en sık basit kemik kisti, anevrizmal kemik kisti ve Langerhans hücreli histiositom yer alır.

2.2.1 Kemik ve yumuşak doku tümörlerinin doğal seyri ve davranış paternleri

Yumuşak doku sarkomları benzerlik gösterdikleri dokuya göre sınıflandırılırken, kemik sarkomları ürettikleri matriks türüne göre sınıflandırılırlar (Tablo 1).

Tablo 1. Kas-iskelet sistemi tümörleri histopatolojik sınıflandırması

A. Benign kemik tümörleri 1. Kemik yapan tümörler a. Osteoma b. Osteoid osteoma c. Osteblastoma 2. Kıkırdak yapan tümörler a. Kondroma b. Osteokondroma c. Kondromiksoid fibroma d. Kondroblastom 3. Histiyoitik tümörler a. Dev hücreli tümör 4. Vasküler tümörler a. Hemanjiom b. Lenfanjiom c. Glomus tümörü 5. Bağdokusu tümörleri a. Dezmozplastik fibrom b. Fibröz histiyositom c. Lipom d. Nörofibrom	B. Tümör benzeri lezyonlar 1. Basit kemik kisti 2. Anevrizmal kemik kisti 3. Eozinofilik granülom 4. Metafizler fibröz defekt 5. Fibröz displazi 6. Osteofibröz displazi 7. Myositis ossifikans 8. Brown tümör (Hiperparatiroidizm) 9. İntraosseöz epidermoid kist C. Malign kemik tümörleri 1. Osteosarkom 2. Kondrosarkom 3. Ewing sarkom 4. Multipl myelom 5. Malign fibröz histiyositom 6. Metastazlar
---	--

2.2.1.1 Biyolojik davranış

Kemik ve yumuşak dokudan gelişen tümörlerin, mezenkimal kökenleri ve anatomik lokalizasyonları nedeni ile biyolojik davranışlarının farklı karakteristik paternleri mevcuttur. Bu davranış farklılıkları evreleme sisteminin ve güncel tedavi stratejilerinin temelini oluşturur.

Histolojik olarak sarkomlar, tümör morfolojisi, pleomorfizm, atipi, mitoz, ve nekroz miktarına göre derecelendirilir. Sarkomlar, periferdeki dokuları en az matür olacak şekilde merkezden perifer doğru büyüyerek solid bir kitle oluştururlar. Etraflarında sıkıştırılmış normal hücrelerden oluşan gerçek bir kapsül bulunan benign lezyonların tersine, sarkomlar genellikle reaktif zon veya psödokapsül tarafından çevrelenir. Psödokapsül, çevre normal dokularla etkileşim içinde olan sıkıştırılmış tümör hücreleri ve enflamatuar komponenti de olan fibrovasküler bir reaktif dokudan oluşur. Reaktif bölgenin kalınlığı, malignitenin derecesi ve histolojik tipine göre

değişir. Yüksek-dereceli sarkomlar ayırt edilemeyen bir reaktif alana sahiptir. Bazen tümör hücreleri psödokapsülü aşarak lezyonun içinde bulunduğu aynı kompartman içerisinde metastaz oluşturabilirler (skip-metastaz). Tanım olarak bu lokal mikrometastazlar sirkülasyon yoluyla değil lokal olarak oluşmuş metastazlardır. Bu fenomenin negatif cerrahi sınırlarla yapılan tümör rezeksiyonu sonrası gelişen lokal rekürrenslerden sorumlu olduğu düşünülmektedir [22]. Düşük-dereceli sarkomla genel olarak reaktif alanla iç içe olsa da nadiren skip-metastaz yaparlar.

Lokal anatomi sarkomların büyümesini doğal bariyerler vasıtasıyla etkiler. Genel olarak sarkomlar oluştukları kompartman içerisinde ilk başta en az dirence uğrayacak yönde büyürler. Daha sonra tümör, içerisinde bulunduğu kompartman doğal bariyerini aşarak (kemik korteksi veya kas aponörozu) çevre kompartmanlara yayılır. Kemik sarkomların birçoğu tanı aldıklarında bikompartmantaldir. Tümör etrafını çevreleyen korteksi aşarak çevre yumuşak dokulara yayılırlar. Yumuşak doku sarkomları ise kompartmanlar arasından (ekstra-kompartmantal) veya intermusküler, subkütan planlar gibi doğal bariyerlerle çevrelenmemiş anatomik bölgelerden gelişebilirler. Ekstra-kompartmantal olarak kalır ve sonraki dönemlerde çevre kompartmanlara yayılırlar. Karsinomlar ise kompartman sınırlarından etkilenmeden doğrudan çevre dokulara yayılırlar.

Kas iskelet sistemi lezyonlarının biyolojik davranışlarında görülen ilerleyici değişiklikler şu şekilde sıralanabilir [25].

A) Aktif olmayan benign lezyonlar: Genellikle asemptomatik olan ve insidental olarak tanı konulan, çok nadir olarak patolojik kırığa veya mekanik fonksiyon bozukluğuna neden olan lezyonlardır. Yavaş büyürler ve belli bir süre sonra büyümeleri durur. Kapsüllü olurlar, kompartman içerisinde kalırlar ve çevresindeki kompartman sınırlarını deforme etmezler. Histolojik olarak benign karakterde (hiperkromazi, anaplazi veya pleomorfizm görülmez), iyi diferensiye, matür bir fibröz doku veya kortikal kemik ile çevrili kapsülleri mevcuttur. Lezyonlar çevresinde reaktif mezenkimal proliferasyon, enflamatuar infiltrasyon veya neoanjiyogenez yoktur veya çok nadir olarak görülebilir.

B) Aktif benign lezyonlar: Orta dereceli semptomlara neden olan, mekanik fonksiyon bozuklukları veya patolojik kırık görülebilen lezyonlardır. Yavaş büyürler ve etrafını çevreleyen kortekste, kıkırdakta veya fasyada deformasyona neden olurlar. Genellikle kapsüllü olurlar ve ince bir reaktif alana sahiptirler. Kemikteki lezyonlar radyolojik olarak iyi gözlenir fakat düzensiz sınırlı defektler mevcuttur. Histolojik olarak iyi diferensiye, homojen, benign karakterde, ince bir reaktif alan gözlenir. Genişleme mekanizması olarak neoplastik hücrelerden ziyade osteoklastlar tarafından oluşturulmuş kemik rezorpsiyonu görülür.

C) Agresif benign lezyonlar: Genellikle rahatsızlığa sebep olan, büyüme eğiliminde bir kitle veya yük binen kemiklerde patolojik kırık oluşturabilen semptomatik lezyonlardır. Kontakt inhibisyonundan çok az etkilenirler ve kendilerini sınırlayan korteks, fasya, kıkırdak veya eklem kapsülünü invaze etme eğilimindedirler. Etraflarında kalın, ödemli ve inflamasyonlu reaktif alan mevcuttur. Histolojik olarak yüksek bir hücre/matriks oranına sahip olan, iyi diferensiye, genellikle benign hücresel karakteristik özelliklere (anaplazi veya pleomorfizm gözlenmezken hiperkromatik çekirdek sık gözlenir) sahip lezyonlardır. Kapsül içerisinden geçerek çevreleyen reaktif alan içerisine uzanım gösteren parmak benzeri projeksiyonlar gözlenebilir. Vasküler tutulum yapabilirler. Çevreleyen kemik destrüksiyonu tümör hücrelerinden ziyade osteoklastlar tarafından oluşturulur.

D) Düşük-dereceli (gradlı) sarkomlar: Lokal olarak invazyon yapan malign tümörlerdir. Düşük oranda uzak metastaz kapasitesine sahiplerdir. Zaman içerisinde uzak metastaz yapabilen yüksek-dereceli sarkomlara dönüşebilirler. Genel olarak yavaş ilerleyen ağrısız kitleler olarak kendilerini gösterirler. Nadir olarak semptom verirler. Kapsüle benzer geniş bir reaktif kemik veya fibröz doku ile psödokapsül oluştururlar. Doğal bariyerler tümörün büyümesinden etkilenmez. Fakat hızlı bir şekilde tahripten ziyade yavaş gelişen eroziv karakterde yayılım gösterirler. Ekstra-osseöz ve ekstra-kompartmantal yayılım göstererek vasküler tutulumuna neden olabilirler. Histolojik olarak iyi diferensiye matrikse sahip, malign hücresel karakterler (anaplazi, pleomorfizm, hiperkromatazi ve orta miktarda mitoz) mevcuttur. Reaktif alan içerisinde tümörün psödokapsülü geçerek uzanım göstermesi

sonucu izole tümör nodülleri bulunur. Skip veya uzak metastazlar zaman içerisinde nadiren gözlemlenebilir.

E) Yüksek-dereceli (gradlı) sarkomlar: Genellikle semptomlara neden olan destrüktif karakterde kitlelerdir. Kemik tutulumu olduğu zaman patolojik kırıklara neden olurlar. Yüksek miktarda reaktif doku oluşumuna neden olmalarına rağmen yüksek orandaki büyüme hızları nedeni ile psödokapsül oluşumu gözlenmez. Doğal bariyerleri destrükte ederek çevre dokulara invaze olurlar. Başvuruda %10 kadarı intra-kompartmantal olarak saptanırken %10'unda uzak metastazlar olabilir. Histolojik olarak yüksek hücre/matriks oranı mevcuttur. Az diferensiyeli, malign karakterli, yüksek mitoz oranına sahip kanserlerdir. Yüksek-dereceli kemik ve yumuşak doku sarkomlarının %25'inde skip metastazlar saptanır.

2.2.1.2 Eklem tutulumu

Tümörün direk kırıkdağı aşarak eklem tutulumu yapması nadirdir. Eklem tutulumu genellikle patolojik kırık sonrası eklem boşluğuna yayılma ya da perikapsüler yayılım şeklinde olur. Eklemi geçen yapılar (çapraz bağlar) tümörün büyümesine katkı sağlar. Transkapsüler skip-nodüllerin varlığı tüm osteosarkomların %1'inde gösterilmiştir.

2.2.1.3 Metastaz

Karsinomlardan farklı olarak kemik ve yumuşak doku sarkomları hematogen yolla yayılırlar. Ekstremitelerdeki sarkomlarının hematogen yolla yayılması erken dönemde akciğer tutulumu, daha sonraki dönemlerde kemik tutulumu olarak görülür. Abdominal ve pelvik yumuşak doku sarkomları tipik olarak karaciğer ve akciğere metastaz yaparlar. Düşük-dereceli sarkomlar düşük oranda (<%15) metastaz yaparken, yüksek-dereceli sarkomların metastaz yapma oranı daha fazladır (>%15). Sarkomlar bölgesel lenf nodlarına nadiren metastaz yaparlar. İlk başvuruda bölgesel lenf nodu tutulumunun yumuşak doku sarkomlarında oranı %13 iken kemik sarkomlarında %7'dir. Prognoz uzak metastaz ile aynıdır.

Yumuşak doku sarkomlarından farklı olarak, yüksek-dereceli primer kemik sarkomlarının büyük çoğunluğunda (%80) ilk başvuruda uzak mikrometastaz vardır (mikrometastatik akciğer hastalığı). Bu nedenle yüksek-dereceli kemik sarkomu olan bir çok hastanın tedavisi ancak cerrahi ve sistemik kemoterapi ile sağlanabilir.

2.2.2 Evreleme Sistemi

1980 yılında Enneking ve arkadaşları, kemik ve yumuşak doku sarkomlarının rezeksiyon öncesi cerrahi sınırlarının belirlenmesi, vücuda yayılımlarının ortaya konması ve disiplinler arası iletişimin daha iyi sağlanması için MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) cerrahi evreleme sistemini tanımlamışlardır [16, 18]. Bu evreleme sistemi kas iskelet sistemi mezenkimal bağ dokusundan köken alan sarkomlar için geliştirilmiştir. Kemik iliğinden, kemik ve mezenkimal yumuşak doku bünyesindeki retiküloendotelial sistemden ve kraniumdan köken alan lezyonların doğal süreçleri, tedavi yöntemleri ve tedaviye cevapları farklıdır. Bu yüzden lösemi, plazmasitom, lenfoma, küçük yuvarlak hücreli tümörler ve metastatik karsinomlar bu evreleme sistemi dışında bırakılmışlardır.

MSTS evreleme sistemi üç kriter üzerine kurulmuştur. Tümörün histopatolojik derecesi (Grad-G), cerrahi alan (T) ve metastaz (M) varlığı.

Tümör derecesi (G): Mitoz aktivitesi, hücre atipisi ve diferensiyasyon gibi histopatolojik kriterlere dayanır ve tümörün metastaz eğilimi ile doğru orantılıdır. Düşük-dereceli (gradlı) bir tümör G_1 olarak adlandırılır ve metastaz eğilimi <25%'tir. Yüksek-dereceli (gradlı) tümörler ise G_2 olarak adlandırılır ve metastaz yapma kapasitesi >25%'tir.

Cerrahi alan (T): Tümörün lokal yayılımını gösterir. Tümör tek bir anatomik kompartman içerisinde ise (intra-kompartmantal) T_1 , iki veya daha fazla kompartmana yayılmışsa (ekstra-kompartmantal) T_2 olarak adlandırılır.

Metastaz (M): Sarkomlar en sık hematojen yolla akciğer metastazı yaparlar. Takiben kemik ve çok nadir olarak lenf nodu metastazı yapabilirler. Metastaz yokluğunda M_0 , metastaz varlığında M_1 olarak adlandırılır.

Evreleme, tümörün derecesi, lokal yayılımı ve metastaz varlığına göre yapılır. Tümör intra-kompartmantal veya ekstra-kompartmantal olmasına göre A ve B olarak alt gruplara ayrılır (Tablo 2).

Tablo 2 Enneking Evreleme Sistemi

Evre	Derece (G)	Cerrahi Alan (T)	Metastaz (M)	Kompartman
IA	G ₁	T ₁	M ₀	A
IB	G ₁	T ₂	M ₀	B
IIA	G ₂	T ₁	M ₀	A
IIB	G ₂	T ₂	M ₀	B
IIIA-B	G ₁ veya G ₂	T ₁ veya T ₂	M ₁	A veya B

2.2.3 Spesifik malign kemik tümörleri

2.2.3.1 Osteosarkom

Primer malign kemik tümörleri içerisinde multipl myelomdan sonra en sık görülen ikinci kemik tümörüdür. Primer kemik tümörlerinin %20'sini oluşturur. İnsidansı 1/1.000.000'dur. Karakteristik olarak immatür kemik matriksi veya tümör osteoidi yapımı ayırt edici özelliğidir. Primer yüksek-dereceli (gradlı) intra-medüller osteosarkom (konvansiyonel) en sık 30 yaş altında görülürken parosteal osteosarkom 30'lu ve 40'lı yaşlarda görülür. Kırk yaşın üzerinde görülen sekonder osteosarkomlar genellikle radyasyon maruziyeti veya Paget hastalığı gibi altta yatan sebeplerle ilişkilidir. Konvansiyonel osteosarkomun erkeklerde görülme sıklığı biraz daha fazla iken parosteal osteosarkom kadınlarda daha sık rastlanır.

Osteosarkomun etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Daha önce alınmış radyasyon tedavisi osteosarkom oluşumunda risk faktörü olarak bilinmektedir. Herediter retinablastoma, Rothmund-Thomson sendromu, Li-Fraumeni sendromu, Broun sendromu ve Wermer sendromu gibi bazı genetik hastalıklarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bazı benign kemik lezyonlarının malign transformasyonuna bağlı

olarak sekonder osteosarkom gelişebilir (Paget hastalığı, osteonekroz, fibröz displazi, kronik enfeksiyon).

Konvansiyonel osteojenik osteosarkom %80-90 oranında uzun kemiklerin metafizer bölgesinden kaynaklanır ve en sık distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerusta görülür. En sık başvuru şikayeti ağrı ve eşlik eden şişliktir.

Konvansiyonel osteojenik osteosarkomda histopatolojik olarak hiperkromatik, atipik, mitoz artışının görüldüğü stromanın osteoid matriks üretimi görülür. Osteosarkomlar farklı ekstrasellüler matriks üretimi yapabilir ve farklı derecede diferansiyasyonda olabilirler. Osteosarkomlar ekstrasellüler matriks üretimine, histolojik derecesine, histolojik paternine ve anatomik lokasyonuna göre alt gruplara ayrılır (Tablo 3).

Tablo 3 Osteosarkomun histolojik ve anatomik sınıflandırması

İntramedüller	Yüzeyel
Yüksek-dereceli (gradlı)	Düşük-dereceli (gradlı)
Konvansiyonel	Parosteal
Telenjipektazik	Orta-dereceli (gradlı)
Küçük hücreli	Periosteal
Epiteloid	Yüksek-dereceli (gradlı)
Osteoblastoma benzeri	Dediferansiye parosteal
Kondroblastoma benzeri	Yüksek dereceli (gradlı)
Fibrohistiositik	yüzeyel
Dev hücreden zengin	İntrakortikal
Düşük-dereceli (gradlı)	Ekstrasketal
Fibröz Displazi benzeri	
Dezmoplastik fibroma benzeri	

Osteosarkomun günümüzdeki tedavi protokolü preoperatif (neoadjuvan) kemoterapi, cerrahi rezeksiyon ve postoperatif (adjuvan) kemoterapidir. Geliştirilen

kemoterapi protokolleri ile son 2 dekaddır 5 yıllık sağ kalım oranları %68'den %70'e ulaşmıştır [26]. Osteosarkom radyorezistan bir tümördür.

2.2.3.2 Kondrosarkom

Kondrosarkom en sık görülen malign kıkırdak tümörüdür. Multipl myelom ve osteosarkomu takiben 3. en sık malign kemik tümörüdür. Histolojik derecesine, primer veya sekonder olmasına ve periferik veya santral lokalizasyonuna göre alt gruplara ayrılır. Cerrahi planlama ve prognoz açısından en önemli sınıflandırma histolojik derecedir. Histolojik olarak üç adet nadir görülen varyantı mevcuttur (berrak hücreli, mezenkimal ve dediferansiye kondrosarkom).

Primer kondrosarkomun aksine sekonder kondrosarkom, enkondrom, osteokondrom, kondroblastom, kondromiksofibrom, periosteal kondrom ve sinovyal kondromatozis gibi önceden var olan kondroid lezyonlardan gelişir. Santral kondrosarkom medüller kanaldan gelişirken, periferik kondrosarkom kemik yüzeyinde oluşur. Primer kondrosarkom genellikle santral yerleşimli iken, periferik kondrosarkom santral veya periferik olabilir.

Kondrosarkomlar, osteokartilajenöz egzositozların %1'inin azında oluşurlar. Sekonder kondrosarkomlar genellikle düşük-derecelidir ve yavaş büyürler. Metastaz oranı multipl herediter egzositozlu hastalarda gelişen kondrosarkomlarda %1 ile %10 oranında değişirken, soliter egzositozdan gelişen kondrosarkomlarda metastaz nadirdir [27].

Konvansiyonel kondrosarkomlar (medüller-santral) tüm kondrosarkomların %90'ını oluşturur. Genellikle 40-60 yaşları arasında görülür. Daha çok pelvis, proksimal femur, proksimal humerus, ve kostaları tutar. En sık başvuru şikayeti ağrıdır. Bunun dışında anatomik lokalizasyonuna göre basıya bağlı birçok semptoma sebep olabilir.

Kondrosarkom histolojik olarak düşük (I), orta (II) ve yüksek (III) olarak derecelendirilir. Radyolojik görüntüsü histolojik derecesiyle orantılı olarak osteolitik görünümünden, güve yeniği görüntüsüne kadar değişiklik gösterir. Düşük-dereceli lezyonların benign lezyonlardan radyolojik ayrımı zordur. Yüksek-dereceli

kondrosarkomlarda kondrojenik kalsifikasyonlar gözlenir. Medüller kondrosarkom, kortikal destrüksiyona sebep olabilen ve yumuşak dokulara uzanım gösteren ekspansil karakterdedir. Makroskopik olarak beyaz gri renkte kıkırdak dokusu ve kalsifiye alanlar içerir.

Düşük ve orta-dereceli kondrosarkomlar kemoterapi ve radyoterapiye dirençlidir. Yüksek-dereceli kondrosarkomların kemoterapiye cevabı ise hala tartışmalıdır. Düşük-dereceli kondrosarkomlar intralezyonel rezeksiyon ile tedavi edilebilirken orta ve yüksek-derecelilere ise geniş rezeksiyon uygulanır.

Berrak hücreli kondrosarkom, nadir görülen bir kondrosarkom varyantıdır. Kemik matüritesinin tamamlanması sonrası uzun kemiklerin epifizlerinden gelişir. Kondroblastom ile benzer anatomik dağılıma sahiptir ve histopatolojik ayrımı gerekir. Prognozu orta dereceli kondrosarkomlara benzer.

Mezenkimal kondrosarkom, %70 oranda kemikten, %30 oranda yumuşak dokudan köken alan nadir bir formdur. Tümör immatür kıkırdak matriksi ve primitif mezenkimal hücreler içerir. Mezenkimal komponenti nedeni ile Ewing sarkomu, lenfoma ve hemanjioperisitom ile karışabilir. En sık maksilla, mandibula, vertebra ve kostalarda görülür.

Dediferansiye kondrosarkom, benign veya düşük-dereceli bir malign lezyonun malign transformasyonu sonrası oluşur. Radyolojik, histolojik ve klinik olarak agresif bir seyre ve kötü bir prognoza sahiptir. Beş yıllık sağ kalım oranı %10 ile %15 arasındadır. Genellikle ablatif cerrahi veya radyoterapi gibi palyatif tedavi uygulanır.

Metastaz ve sağ kalım oranları tümörün histolojik derecesine bağlıdır [28, 29]. Histolojik derecesi I olan lezyonlara sahip hastaların uzak metastaz ve 5 yıllık sağ kalım oranları %9 ve %94 iken histolojik derecesi III olan hastalarda bu oranlar sırasıyla %44, %44'tür. Uygun olmayan cerrahi ve tümör boyutunun 10 cm'nin üzerinde olması rekürrens oranları üzerinde olumsuz etki yaratır. Ekstra-kompartmantal yayılımın da, sağ kalım oranları üzerinde bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir [29].

2.2.3.3 Kemiğin dev hücreli tümörü (DHT)

Kemiğin dev hücreli tümörü, düşük metastaz potansiyeli olan, lokal agresif bir tümördür. Kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla ve 30'lu yaşlarda görülür [30]. En sık tutulum yaptığı anatomik bölgeler sırasıyla femur kondilleri, tibial plato, proksimal humerus ve distal radiusdur. Tümörün metafiz ve epifiz sınırından kaynaklandığı düşünülmektedir. Olguların %3 kadarının başlangıçta primer olarak malign karakter taşıdığı veya iyonize radyasyon ya da tekrarlayan rekürrensler sonrası malign transformasyona uğradığı düşünülmektedir.

DHT'ler matriks oluşturmayan, eksantrik, litik lezyonlardır. Konak kemik ve tümör arasında iyi sınırlar ve keskin bir geçiş alanı mevcuttur. Patolojik kırık gelişmediği sürece periosteal elevasyon nadirdir. Ekspanse ve incelmış korteks veya korteksi aşarak yumuşak dokulara yayılım görülebilir.

Histolojik olarak poligonal veya iğsi, merkezde yuvarlak çekirdekleri olan stromal hücreler ve stromaya dağılmış osteoklast benzeri dev hücrelerden oluşur. Stroma hücreleri tarafından bir miktar osteoid matriks üretimi olabilir fakat kondroid matriks üretilmez. Patolojik kırık, kanama veya önceki geçirilmiş operasyonlar histolojik olarak primer kemik sarkomları ile karışmasına neden olabilir.

Tedavide küretaj, küretaja ilave olarak sitotoksik (fenol, ZnCl₂, alkol, H₂O₂ veya karbolik asit) veya fiziksel (polimetilmetakrilat, kryoterapi) ajanlar kullanılır. Mükerrer nükslerle seyreden olgularda en-blok rezeksiyonlar uygulanabilir. Adjuvan tedavi olsun ya da olmasın basit küretaj yapılan vakalarda rekürrens oranı %57'ye kadar ulaşır. Küretaj, yüksek devirli turlama ve adjuvan olarak kriyoterapi (sıvı nitrojen) ile primer olarak tedavi edilen vakalarda rekürrens oranı %3'ten azdır.

2.2.3.4 Malign fibröz histiyositom (MFH)

Tüm primer malign kemik tümörlerinin %2'sinden azını oluşturan histiyositik kökenli malign kemik tümörüdür. MFH'ların %70'i primer olarak oluşurken, kalan %30'u daha önce mevcut olan Paget hastalığı, fibröz displazi, kemik nekroz alanları ya da benign kemik lezyonlarının tedavisi sonrası sekonder olarak gelişir. Sekonder MFH oluşumunda p53 tümör supresör geninin mutasyonları gösterilmiştir.

Malign fibröz histiositom 20-40 yaş arası ve 60 yaş sonrası hastalarda sık görülür. Erkeklerde 3/2 oranında daha fazla görülür [31]. Uzun kemiklerin metafizer bölgelerinde oluşarak epizer ve diafizer bölgelere yayılım gösterir. Vakaların yarıya yakın bir kısmında alt ekstremitte, özellikle de diz çevresi tutulumu mevcuttur. Başvuru daha çok ağrı ile olur. Şişlik ve ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri gibi spesifik olmayan şikayetler olabilir. Patolojik kırık olmadıkça periost reaksiyonu gözlenmez. Radyolojik olarak genellikle permeatif destrüksiyon gösteren agresif litik kemik lezyonları şeklinde izlenir. Kontrastlı MRG ile lezyonun intra-osseöz ve ekstra-osseöz yayılımı gösterilir.

Lezyon makroskopik olarak mavi ya da gri renkte heterojen bir görünümündedir. Histolojik olarak “storiform” paterininde iğsi hücreli pleomorfik hücreler görülür.

Tedavi diğer sarkomlar gibi neoadjuvan kemoterapi, geniş sınırlarla cerrahi rezeksiyon ve adjuvan kemoterapidir. Prognoz metastaz varlığına, tümörün lokasyonuna ve derecesine bağlıdır. Pulmoner metastaz %30 oranında, iskelet metastazları ise %10 oranında bildirilmiştir. Metastaz varlığında sağkalım süresi ortalama 17,5 ay iken, metastaz olmayan hastalarda 63 aydır [32]. Yüksek-dereceli ve derin lokasyondaki lezyonlar prognozu kötüleştirir. Sekonder MFH hastalı daha yaşlı hasta grubunu oluşturduğundan prognozları daha kötüdür.

2.2.3.5 Fibrosarkom

Tüm kemik sarkomlarının %5’inden azını oluşturan ve kollajen matriks üretimi yapan, malign, iğsi hücreli nadir bir tümördür. 20 ve 60 yaş arası hastalarda, özellikle diz çevresindeki uzun kemiklerin metafizer bölgelerinde görülür. Ağrı ve hassasiyet şikayetleri patolojik kırıkla şiddetlenebilir. Primer medüller fibrosarkom vakaların %75-85’ini oluşturur. Primer periosteal fibrosarkom daha nadirdir ve prognozu daha iyidir. Sekonder fibrosarkom altta yatan Paget hastalığı, fibröz displazi, radyoterapi uygulanmış dev hücreli tümör, kemik nekrozu veya uzun süreli osteomyelit lezyonlarından gelişir.

Radyolojik görüntülemelerde güve yeniği paterninde radyolusan, korteks destrüksiyonu ile beraber sıklıkla yumuşak doku yayılımı gözlenir. Tümör sınırları düzensizdir.

Makroskopik incelemede gri, beyaz renkte ve lastik kıvamındadır. Mikroskopik olarak “balık sırtı deseni” paterninde, ovoid çekirdekli, iğsi hücreli fibroblastlar görülür.

Prognozda en önemli faktör histolojik dercedir. Histolojik derece arttıkça prognoz kötüleşir. Beş yıllık sağ kalım oranları %28 ve %34 arasındadır.

2.2.3.6 Ewing sarkomu

Ewing sarkomu küçük mavi hücreli nöroektodermal bir tümördür. En sık görüldüğü yaş aralığı 10-25 olup 2:1 oranında erkeklerde daha sık görülür. Vakaların %90’ında 11;22 kromozom translokasyonu mevcuttur. Tüm popülasyondaki en sık görülen 3. primer malign kemik tümörü iken, çocuklarda görülen en sık 2. primer malign kemik tümörüdür. Daha çok uzun kemiklerin diafizer bölgelerini (femur %27, tibia ve fibula %17) ve yassı kemikleri (pelvis %18) tutar. Genellikle yumuşak doku komponenti mevcuttur.

Radyolojik olarak Ewing sarkomu kötü sınırlı, permeatif veya güve yeniği görüntüsü veren intramedüller destrüktif bir lezyondur. Genellikle çoklu paralel katlar oluşturan yaygın, irregüler, “soğan kabuğu görünümü” adı verilen periost reaksiyonu oluşturur. Vakaların büyük çoğunluğunda tümör korteksi geçerek yumuşak doku komponenti oluşturur.

Makroskopik incelemede gri, beyaz renkte olan bu tümörün içerisinde nekroz ve kanama odakları ile kist oluşumları görülür. Histolojik olarak küçük yuvarlak hücreler, intertrabeküler alanları doldururlar. Solid ve yoğun bir şekilde, tabakalar ve adalar halinde çevrelenmiş olarak büyürler. Yüksek mitoz aktivitesi olan uniform hücrelerdir. Ewing sarkomu ve primitif nöroektodermal tümörler hücre yüzeylerinde MIC2 geni tarafından kodlanan bir glikoprotein olan p30/32 MIC2 antijeni üretirler. Bu protein Ewing sarkomu ve primitif nöroektodermal tümörleri lenfoma ve emroyonal hücreli rabdomyosarkomdan ayırmada kullanılır. Ewing sarkomu için

%95 spesifiteye sahiptir. Aynı translokasyonlarında görüldüğü her iki tümörde benzer kemoterapik ajanlara duyarlıdır.

Modern kemoterapi ajanlarının 1970’li yıllarda klinik uygulamalara geçmesi ve multimodal tedavi yöntemleri ile Ewing sarkomunda uzun dönem sağ kalım oranları %5-%10 seviyelerinden %70’lere kadar ulaşmıştır [33-35]. Sağ kalım oranları yaş ile ters orantılıdır. On yaş altı çocuklarda uzun dönem sağ kalım oranları %70 iken, 16 yaş üstü çocuklar ve adolesanlarda %46’dır. Ewing sarkomun klasik tedavisi neoadjuvan kemoterapi, radyoterapi, cerrahi rezeksiyon ve adjuvan kemoterapidir. Primer tümörün tam olarak çıkarılamadığı anatomik bölgelerde veya hasta için kabul edilemeyen fonksiyon kaybının yaşanacağı durumlarda hala cerrahi yerine radyoterapi kullanılmaktadır. Fakat yapılan çalışmalarla primer tümörün cerrahi olarak çıkarılan hastalarda, cerrahi yapılmayıp radyoterapi uygulanan hastalara göre sağ kalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir [36, 37].

Prognozu etkileyen önemli faktörler lezyonun yeri, boyutları ve neoadjuvan kemoterapiye yanıtıdır. Vücudun distal bölgeleri ve kostalardaki lezyonlar pelvis gibi santral lokalizasyonlara göre daha iyi bir prognoza sahiptir. Başlangıçtaki tümör boyutlarının 8-10 cm’den büyük olması ve neoadjuvan kemoterapi cevabının kötü olması prognozu negatif yönde etkileyen faktörlerdir.

2.2.3.7 Multipl myelom (Plazma hücreli myelom)

En sık görülen primer kemik malign tümörüdür. B-lenfosit kökenli neoplastik plazma hücrelerinin fazla miktarda monoklonal antikor üretmesi ile oluşur. En sık 50 yaş üzeri popülasyonda görülür, fakat vakaların %10’u 40 yaş altındadır. Kadın ve erkek dağılımı 1:2 oranındadır.

En sık omurga, kranyum, kostalar, sernum ve pelvis tutulumu yapar. Multipl myelom kemik ağrıları, anemi, hiperkalsemi, monoklonal gamopati ve amiloid birikimine bağlı bozukluklarla karakterizedir. Eritrosit sedimentasyon oranı yüksek seyreder. Tanı kemik iliği biyopsisinde plazma hücrelerinin gösterilmesi, serum elektroforezinde monoklonal proteinlerin (IgG veya IgA) tespiti, idrarda Bence-Jones proteinleri ve litik kemik lezyonlarının gösterilmesi ile konur.

Radyolojik görüntülemelerde kemiklerde etraflarında sklerotik reaksiyon bulunmayan yuvarlak litik lezyonlar gözlenir. Başlangıçta yaygın osteopenik bir tablo iken ileri dönemlerde litik lezyonlar ve “zimba deliği manzarası” görülür. Ayırıcı tanıda osteoporoz ve metastatik hastalık düşünülmelidir.

Multipl myelomun prognozu çok değişkenlik gösterir. Sağ kalım süreleri birkaç aydan, 10 yıldan daha fazlaya kadar değişebilir. Yüksek doz kemoterapi tedavileri, palyatif radyoterapi, palyatif cerrahi ve kemik iliği transplantasyon tedavileri ile günümüzde sağ kalım süresi uzamıştır.

2.2.3.8 Sekonder sarkomlar

Sekonder sarkomlar, kemiğin önceden maruz kaldığı bazı durumlara ve faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan nadir malign tümörlerdir. Genellikle köken aldıkları primer lezyonlardan daha kötü prognoza sahiptirler.

Paget sarkomu: Paget hastalarının %1’inde primer kemik sarkomu gelişir. En sık osteosarkom olmak üzere fibrosarkom, kondrosarkom ve malign fibröz histiositom gelişebilir. En sık tutulan bölgeler pelvis, femur ve humerustur. Vakaların büyük bir kısmı osteolitik paterndedir. Genellikle korteks destruksiyonu ve yumuşak doku komponenti mevcuttur. En sık şikayet giderek artan ağrıdır. İyi lokalize ve giderek artan ağrı şikayeti ile gelen bir hastanın önce radyografik değerlendirmesi yapılmalı, ardından tanının biyopsi ile onaylanması gerekir. Hastaların %8’inden azı yaşar, kayıpların büyük çoğunluğu 2 yıl içerisinde olur. Tedavi metastatik olmayan osteosarkom tedavisi gibidir.

Radyasyon ile indüklenen osteosarkom: Daha önce tümör nedeni ile radyoterapi tedavisi alınmış bir bölgede, 5 ila 20 yıl latent period sonrası, primer tümörden farklı bir sarkomun oluşmasıdır. Tanım olarak tümörün radyoterapi yapılmış bölgeden çıkmış olması gerekir. Yüksek doz kemoterapinin latent periodu kısalttığı düşünülmektedir. Tedavisi geniş cerrahi sınırlarla rezeksiyon ve adjuvan kemoterapidir. Tabone yaptığı çalışmada cerrahi ve kemoterapi tedavisi ile birlikte 8 yıllık sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım oranlarının oranlarının %50 ve %41 olarak bildirmiştir [38].

2.2.3.9 Metastazlar

En sık görülen malign kemik tümörüdür. Primer malign kemik tümörlerinden daha sık görülür. En sık metastaza uğrayan organlar akciğer, karaciğer ve kemiktir. İlerlemiş meme ve prostat kanserlerinde %70'e varan oranlarda, akciğer, kolon, mide, mesane, uterus, rektum, tiroid ve böbrek kanserlerinde ise %15 ile %30 oran arasında kemik metastazları görülebilir.

Kemik metastazları litik, sklerotik veya karışık tipte olabilir. Litik metastazlar şiddetli ağrıya, patolojik kırıklara, hayatı tehdit edici seviyelerde hiperkalsemiye, spinal kord kompresyonuna veya diğer sinir basılarına bağlı semptomlara neden olabilir. Sklerotik metastazlar da ağrı ve osteoblastların kötü kalitedeki kemik üretimine bağlı patolojik kırıklar oluşturabilir. Blastik ve sklerotik lezyonlar prostat kanseri metastazları ile oluşurken, destrüktif ve ekspansil lezyonlar meme, böbrek ve tiroid kanserleri ile oluşur.

Kemik metastazlarının büyük bir kısmı aksial iskelet sistemine olur. Özellikle vertebra, pelvis ve kosta tutulumu sık görülmekle birlikte tüm kemiklere metastaz olabilir.

Kemik sintigrafileri çoklu kemik metastazlarının tanısında önemlidir. Günümüzde pozitron emisyon tomografisi (PET) de metastatik kemik hastalıklarının tanısında giderek artan oranda kullanılmaktadır.

Metastatik kemik hastalıklarının tedavisinde amaç ağrı palyasyonu, fonksiyon ve ambulasyonu iyileştirmek ve hayat kalitesini arttırmaktır. Tedavide bifosfanatlar, radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedavi kombinasyonları uygulanabilir. Tanı konmamış ise biyopsi ile tanı konularak tedavi planlanır. Patolojik kırık gelişmiş veya patolojik kırık riski taşıyan yük binen kemik lezyonlarına cerrahi fiksasyon uygulamak gerekir. Cerrahi girişimin en önemli amacı hastaya hemen yük verdirebilmektir. İnternal fiksasyon ve polimetil metakrilat kombinasyonu hızlı bir fiksasyon ve stabilite sağlayabilir. Özellikle kalça bölgesinde lezyon ilerlemiş ise endoprotektik rekonstrüksiyon uygulanabilir. Lezyonun iyileşmesi sonrasında

radoterapi ile lokal tümör büyümesi durdurularak, kemik iyileşmesi kolaylaştırılır ve fiksasyon materyali çevresinde yeniden tümör büyümesi önlenmeye çalışılır.

2.3 Tanı

Kas iskelet tümörü şüphesi bulunan bir hasta için ilk yapılması gereken ayrıntılı bir anamnez alınması ve dikkatli bir fizik muayenedir [2, 16, 18, 24].

2.3.1 Anamnez

Ayrıntılı anamnez alınırken hastanın yaşı, cinsiyeti, semptomların türü ve süresi, kitlenin lokalizasyonu sorgulanmalıdır. Hastalar ağrı, kitle, patolojik kırık veya insidental tespit edilmiş anormal radyolojik bulgu ile başvurabilirler.

Yaş, anamnezde elde edilecek en önemli bilgilerden biridir. Çünkü birçok benign ve malign kas iskelet sistemi tümörü spesifik olarak belli yaş gruplarında görülür [39]. Osteosarkomlar her yaşta görülebilirken 10-25 yaş arasında zirve yaparlar. Multipl myelom ise 4. ve 5. dekadadan önce görülmez. Çoğu kemik ve yumuşak doku sarkomu erkeklerde daha sık görülürken dev hücreli tümör ve düşük-dereceli (gradlı) parosteal osteosarkom kadınları daha sık etkiler [7, 24, 40].

Ağrı, kemik tümörü olan hastalarda genellikle ilk başvuru şikayetidir. Başlangıçta aktivite ile olan ağrı, malign kemik tümörü olan hastalarda ilerleyici karakterde olur. İlerleyen zamanlarda istirahat ve gece ağrıları şeklinde kendini gösterir. Tümörün hızlı büyümesi ve tümör dokusu içerisinde kanama odakları olması ağrı şiddetini arttıran faktörlerdir. Tabloya patolojik kırık eklendiğinde ağrı şiddetinde ani bir artış gözlenir. Benign karakterdeki tümörlerin birçoğu asemptomatiktir ve tümör tanısı çoğunlukla rastlantısal olarak konur. Benign karakterdeki kemik tümörleri korteksi zayıflatacak büyüklükte ve lokalizasyonda iseler aktivite ile ilişkili ağrı oluşturabilirler. İstisna olarak osteoid osteoma başlangıçta gece ağrılarına sebep olabilir. Yumuşak doku tümörleri olan hastalar ağrıdan daha çok kitle şikayeti ile başvururlar [39].

Kilo kaybı, ateş, kırgınlık, halsizlik, terleme ve titreme gibi sistemik şikayetler Ewing sarkomu, lenfoma, eozinofilik granülom gibi tümörlerde

gözlenebilir. Aile hikayesi multipl herediter egzositoz, nörofibramatozis gibi olgularda faydalı olabilir.

2.3.2 Muayene

Fizik muayene ile öncelikle hastanın genel sağlık durumu değerlendirilir. Tespit edilen kitlenin lokalizasyonu, boyutları, şekli, kıvamı, hareketliliği, hassasiyeti, lokal ısı artışı ve pozisyon değişikliği ile olan değişiklikler not edilmelidir. Hızlı büyüyen lezyonlar malignite yönünde değerlendirilmelidir. Fikse bir kitle genellikle kemik orijinlidir. Kemik orijinli kitleler kas kasılmalarından etkilenmezler. Kas içi tümörler ise kas kasıldığında hareketsiz, kas gevşediğinde ise hareketli olarak palpe edildirler. Yüzeyel ve hareketli olan kitleler genellikle benign karakterdedir. Tümör dokusunun sinirleri etkilemesine bağlı olarak ağrı, parestezi, hipoestezi ve motor kaybı görülebilir. Sinir kitle tarafından çevrelenmiş veya çevre dokular ile kitle tarafından sıkıştırılmış olabilir [41]. Kitlenin mekanik etkisi ile veya kompartman kaslarının kontraksiyonu sonucu eklem hareket açıklığında kısıtlılık gözlenebilir. Eklem tutulumu veya reaktif sinovit sonucunda da eklem hareket kısıtlılığı oluşabilir. Kas iskelet sistemi tümörlerinde genellikle kas atrofisi gözlenmez. Antaljik yürüme paterni gözlenebilir [18]. Cafe au lait lekeleri ve hemanjiom gibi lezyonlar tanı için ipucu verebilir. Lenf nodları değerlendirmelidir. Sarkomlarda lenf nodu metastazları nadir görülmekle beraber rabdomyosarkomlar, epitelooid sarkomlar ve sinovyal sarkomlarda görülebilirler [39].

2.3.3 Laboratuvar

Kemik ve yumuşak doku tümörleri tanısında, laboratuvar testleri genellikle yetersizdir. Tümör benzeri lezyonların ayırıcı tanısında kullanılan bazı testler tanıda faydalı olabilir. Enfeksiyon ayırıcı tanısında tam kan sayımı ve eritrosit sedimentasyon hızı kullanılır. Alkali ve asit fosfataz yüksekliği ile hiperkalsemi, metastatik kemik tutulumlarında ve metabolik kemik hastalıklarında görülebilir. Prostat spesifik antijen, metastatik prostat karsinomu tanısında ve serum immun elektroforezi, multipl myelom tanısında önemli bilgiler verir [42-44].

2.3.4 Görüntüleme yöntemleri

Kemik ve yumuşak doku tümörlerinin tanısında hikaye ve fizik muayeneden sonra görüntüleme yöntemleri kullanılır. Ayırıcı tanıları ekarte etmek, tümörün davranışı, boyutları ve uzanımı hakkında bilgi edinerek evreleme, biyopsi ve tedavinin planlanması açısından çok önemli bilgiler verir. Tümörün köken aldığı doku, davranışı ve yayılımına göre farklı radyolojik yöntemlerinden yararlanılır.

2.3.4.1 Direk grafler

Bir çok yeni görüntüleme yönteminin klinik kullanıma geçmesine rağmen direkt (konvansiyonel) grafler, kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde ilk ve en güvenilir görüntüleme yöntemidir [45, 46]. İyi bir hikaye, fizik muayene ve direkt görüntüleme ile olguların %80'inden fazlasında doğru tanıya ulaşılabilmektedir [22]. Kemik trabekülllerini ince detaylarına kadar gösterebilmesi nedeni ile ekstremiteler kemik lezyonları erken dönemde tespit edilebilir. Ancak omurga ve pelvis kemik lezyonları büyük miktarda destrüksiyon oluşturmada direkt graflerle tespit edilememektedir. Yumuşak doku tümörlerinin erken dönemlerinde kemik tutulumu olmadığı için direkt graflerle tespiti zordur. Ancak yağ planlarındaki düzensizlikler ve gölgeler yumuşak doku kitleleri hakkında fikir verebilir.

Direkt grafler en az 2 planda çekilmelidir. Kansellöz bir kemikte litik lezyonun görüntülenebilmesi için kemiğin en az %40-%50'sinin yıkılması gerekir. Korteksteki erozyon ve destrüksiyonunun tespiti ise daha kolaydır [24].

Fibröz kortikal defekt, kemik adacıkları, basit kemik kistleri, kemik infarktları ve psödokistler gibi karakteristik radyolojik özellikleri bulunan birçok benign kemik tümörünün tanısı direkt graflerle konarak ileri görüntüleme yöntemlerine veya biyopsiye gerek kalmaz. Birçok hastada radyografik değerlendirme ile benign ve malign kemik tümörlerin ayırt edilmesi mümkündür [47]. Radyografik değerlendirmede kemik destrüksiyon paterni, lezyon sınırları, konak kemikteki reaktif değişiklikler, tümör matriksi, bölge, pozisyon ve birden fazla odak bulunup bulunmadığı değerlendirilir.

A) **Destrüksiyon paterni:** Trabeküler kemik, kortikal kemiğe göre daha kolay destrükte olur. Konak kemik ile tümör ilişkisinin analizi lezyonun büyüme hızıyla ilgili bilgi verir. Keskin sınırları olan bir lezyon yavaş büyümeyi gösterirken, geniş bir geçiş alanına sahip keskin sınırları olmayan bir lezyon hızlı büyümeyi gösterir. Lezyonun agresif olması her zaman maligniteyi göstermezken, malign tümörler genellikle benign tümörlere göre daha hızlı büyüme eğilimindedirler [48]. Gwilym Lodwick tümör ve tümör benzeri lezyonların oluşturduğu 3 tip kemik destrüksiyon paterni belirlemiştir [49-51] (Şekil 1).

1) **Tip 1 Coğrafik destrüksiyon:** Yavaş büyüme hızını gösteren bu tip destrüksiyonda lezyon kenarları keskin ve dar geçiş alanına sahiptir.

a) **Tip 1A:** Lezyon kenarları sklerotiktir. Büyüme hızı ne kadar yavaşsa sklerotik alan o kadar kalın olur. Bu lezyonlar çoğunlukla benigndir.

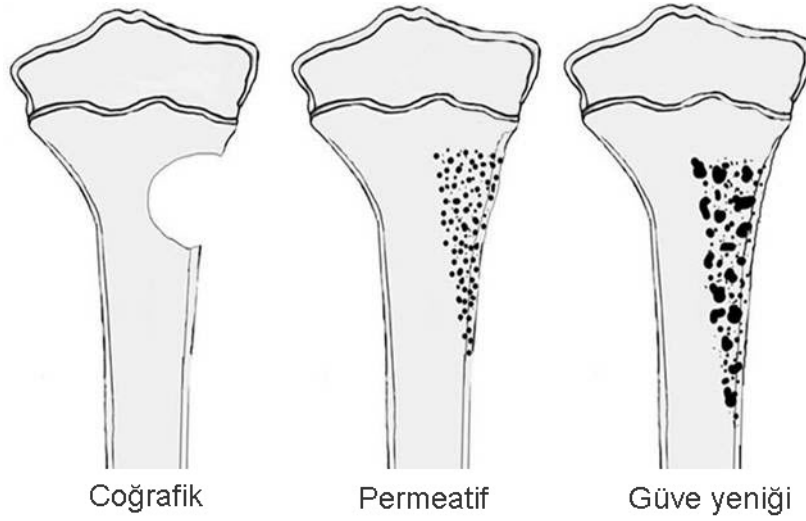
b) **Tip 1B:** Lezyon kenarları sklerotik değildir, fakat lezyonun keskin bir konturu bulunmaktadır. Bu lezyonların büyük bir kısmı benigndir. Fakat bazı maligniteler bu tarz büyüme gösterebilir.

c) **Tip 1C:** Lezyon kenarları keskin değildir, tam seçilemez ve kortekste de yıkım mevcuttur. Benign lezyonların bir kısmı bu tür destrüksiyon paterni gösterirken ayırıcı tanıda dev hücreli tümör, malign fibröz histiositom ve lenfoma değerlendirilmelidir.

2) **Tip 2 Güve yemiği tarzı destrüksiyon:** Kemik medulla ve korteksi içerisinde multipl, kümelenmiş, küçük ve düzensiz deliklerle karakterize sınırları çok belirgin olmayan bir destrüksiyon paternidir. Hızlı büyüyen lezyonlarda gözlenir, malign kemik tümörleri ve osteomyelit buna örnektir.

3) **Tip 3 Permeatif destrüksiyon:** Korteks üzerinde çok sayıda ve yaygın olarak küçük litik alanların oluşturduğu destrüksiyon tipidir. Lezyon genellikle görüntülendiğinden daha büyüktür ve medüller kanala doğru ilerler. Tip 2 ve 3 destrüksiyon paterni genellikle maligniteyi gösterir ve aynı lezyon içerisinde gözlenebilir. Ewing sarkomu, osteosarkom, fibrosarkom ve

kondrasarkomda görülebileceği gibi osteomyelit, metabolik hastalıklar veya hiperparatiroidizmde de gözlenebilir.



Şekil 1 Destrüksiyon paterni

B) **Konak kemikteki reaktif değişiklikler:** Kemik tümörleri ve tümör benzeri lezyonlar lezyon kenarlarında yayılımı engellemek üzere reaktif yeni kemik oluşumunu uyarırlar.

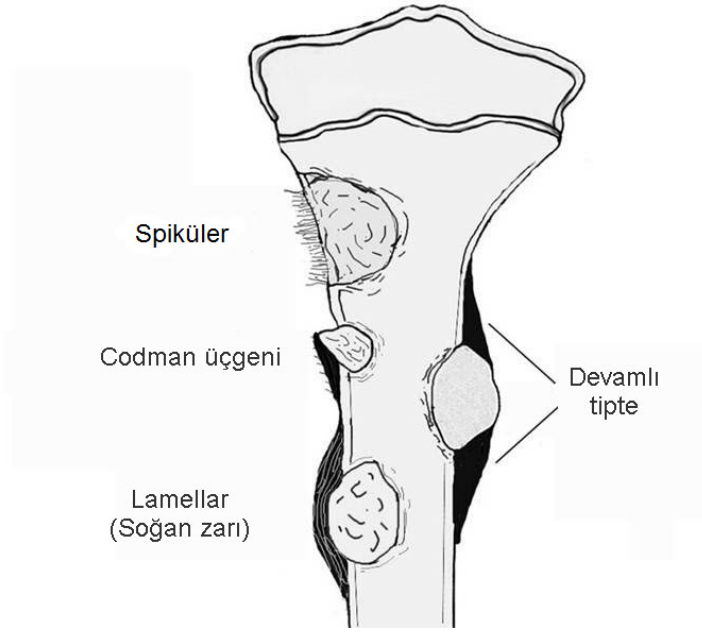
1) **Sklerotik halka ve skleroz:** Diffüz veya alacalı olabilen medüller reaksiyonlardır. Sklerotik halka genellikle yavaş büyüme gösteren, mekanik stres altındaki bölgelerde görülür. Büyüme yavaşladıkça ve binen yük arttıkça sklerotik halka kalınlaşır. Belirgin iç ve dış sklerotik halkaya sahip lezyonlar genellikle benign tümörler, yavaş büyüyen malign tümörler veya tümör benzeri lezyonlardır. Keskin sınırlı iç sklerotik halka ve iyi sınırları olmayan dış halka ise osteomyelit, eozinofilik granülom ve avasküler nekrozda görülür. Alacalı skleroz hem benign hem de malign kemik tümörlerinde izlenebilir. Skleroz osteosarkomda daha belirgin ve tipiktir. Sadece reaktif skleroz değil daha çok tümör matriks ossifikasyonuna bağlıdır.

2) **Periost reaksiyonu:** Korteks tutulumuna bağlı olarak gelişir. Tümöral tutulumla, inflamatuvar cevaba, kırık veya enfeksiyona bağlı gelişebilir. Kesintisiz, kesintili ve kompleks olmak üzere üç tipi bulunur (Şekil 2).

a) Kesintisiz periost reaksiyonu: Alttaki korteks bütünlüğü korunur veya korteks zamanla endosteal yüzünden rezorbe olur. Periosteal bölgede yeni kemik oluşumu ile kemik ekspansiyon olur. Tek bir kat şeklinde görülen *lamellar periost reaksiyonu* travma veya inflamatuvar durumlarda görülür. *Çok katlı lamellar periost reaksiyonunda* ise (**soğan kabuğu manzarası**) Ewing sarkomu, osteosarkom, eozinofilik granülom ve osteomyelit akla gelmelidir. *Spiküler periost reaksiyonu*, kortekse dik parosteal mineralizasyon ile oluşur ve hızlı büyüyen tümörlerde görülür. Spiküllerin kortekse açılı olarak oluşması ise “*güneş ışını periost reaksiyonu*” olarak adlandırılır ve osteosarkomda görülür.

b) Kesintili periost reaksiyonu: Hem benign hem malin tümörlerde görülebilir. Kesintiye uğramış, lamellar tipte periostun üçgen şeklinde elevasyonuna Codman üçgeni adı verilir ve malignitelerde veya osteomyelitte gözlenir.

c) Kompleks periost reaksiyonu: Tümörün farklı bölgelerindeki farklı büyüme hızlarına bağlı olarak aynı lezyon içerisinde birden fazla tipte periost reaksiyonu gelişebilir. Periost reaksiyonu biyolojik aktiviteyi gösterir. Periost reaksiyonu ne kadar kompleks ve kesintili ise daha fazla biyolojik aktivite ve daha agresif bir lezyon olarak yorumlanır [24, 52].



Şekil 2 Periost reaksiyonu

3) **Tümör matriksi:** Tümör veya tümör benzeri lezyonlar mezenkimal hücreler vasıtasıyla matriks olarak adlandırılan asellüler ve hücre içi materyaller oluşturabilirler. Matriksi osteoblastlar (osteoid matriks), kondroblastlar (kondroid matriks) ve fibroblastlar (fibröz matriks) oluşturur. Matriksin kalsifiye ve ossifiye olması radyografide radyodens alanlar şeklinde izlenir. Matriks varlığı ve paternine göre lezyonun malign benign ayrımı yapılamaz fakat ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. *Osteoid tümör matriksi* solid, bulut benzeri veya düzensiz alacalı tarzda olabilir. Osteoma, osteoid osteoma, osteoblastom ve osteosarkomda görülebilir. *Kondroid tümör matriksi* dağınık noktalar, öbekler veya halkalar şeklinde kalsifiyedir. Enkondrom, kondroblastom, kondromiksoid fibromda ve kondrosarkomda görülebilir. Fibröz tümör matriksinin mineralizasyonu fazla olmadığından buzlu cam görünümündedir ve fibröz displazi ve non-ossifiye fibromda gözlenir.

C) **Bölge:** Johnson'un metabolik alan teorisine göre, belli bir hücre tipinden gelişen bir tümör, genellikle homoloğu olan normal hücrenin metabolik olarak en aktif bölgesinde oluşur [53]. Uzun kemiklerde tümörler metafiz, diafiz veya epifizi tutabilirler.

1) **Metafizer bölge:** Osteblastom, osteosarkom, osteokondrom, enkondrom, kondrosarkom ve osteoid osteom. Dev hücreli tümör metafizer bölgeden gelişir fakat klasik olarak epifizer bölgeye uzanarak eklem yüzüne kadar ulaşabilir. Metastazların ve hematogen yolla yayılan enfeksiyonların metafizer bölgeye afiniteleri vardır.

2) **Metafizodiafizer bölge:** Osteblastom, kondromiksoid fibrom, non-ossifiye fibrom, basit kemik kisti, osteoid osteom.

3) **Diafizer bölge:** Fibröz displazi, adamantimoma, fibrosarkom, malign fibröz histiositom, Ewing sarkom ve lenfoma gibi küçük yuvarlak hücreli tümörler.

4) **Epifizer bölge:** Kondroblastom için spesifik bölgedir.

D) **Pozisyon:** Uzun kemiklerin uzun akslarına göre tümörler santral (basit kemik kisti, fibröz displazi, enkondrom), eksantrik (anevrizmal kemik kisti, osteokondrom) veya periosteal (periosteal kondrom) yerleşimli olabilir. Uzun süre aynı pozisyonu koruyan, statik ve yavaş büyüyen benign tümörlerin tanısında faydalı olabilir. Fakat kemik yüzeyinden köken alan parosteal veya periosteal osteosarkomlar, periosteal kondrosarkomlar ve periosteal Ewing sarkomlar, benign karakterdeki jukstakortikal kondromayı taklit edebilirler.

E) **Çoklu odak tutulumu:** Çocuklarda eozinofilik granulom, metastaz, lösemi veya enfeksiyona bağlı olarak görülebilir. Erişkinlerde ise çoklu odak tutulumu metastatik hastalık veya multipl myelomu düşündürür. Poliostotik fibröz displazi, enkondromatozis ve multipl herediter egzositoz çoklu tutulum yapabilir.

Lodwick ve ark. tarafından kemik lezyonlarının radyografik özelliklerine göre radyografik derecelendirme sistemi oluşturulmuştur [50, 51]. Buna göre lezyonlar 3 ana grupta incelenir. Derece 1 lezyonlar, iyi sınırlı bir lezyondan, sınırları tam belirlenemeyene göre A, B ve C alt gruplara ayrılarak benign lezyonlar olarak tanımlanır. Derece 2 lezyonlar, invazif özellikler gösteren ve kortekse penetre olmuş düşük-dereceli malign lezyonlardır. Derece 3 lezyonlar ise invazif, permeatif ve destrüktif karakterde yüksek-dereceli malign lezyonlar olarak kabul edilir.

2.3.4.2 Bilgisayarlı tomografi (BT)

Soliter kemik lezyonlarının kompleks anatomik bölgelerde (pelvis, omurga) olduğu durumlarda, kaynaklandığı yerin belirlenmesinde (medüller, kortikal, periosteal, parosteal) ve kortikal değişikliklerin (kortikal ekspansiyon, yeniden şekillenme, endosteal oyuklanma ve fokal penetrasyon) belirlenmesinde BT, direk grafilere göre daha yardımcıdır. Lezyonun yumuşak doku uzanımlarını gösterebilir. Tümörün çevre dokularla olan ilişkisini göstererek cerrahi sınırların değerlendirilmesinde faydalıdır. Mineralizasyonu iyi göstermesi nedeni ile kemik ve kalsiyum birikimlerini göstermede manyetik rezonans görüntülemesinden daha faydalıdır.

Kortekste, periost altında veya medullada yerleşim gösterebilen osteoid osteomun tanısında nidus en iyi ince kesit BT ile görüntülenir.

Sarkomların en sık metastaz yaptığı akciğerin değerlendirmesinde kullanılır.

2.3.4.3 Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG ile üç planda görüntüleme yapılabilmesi, tümörün yayılımının değerlendirilmesinde çok önemlidir. Lezyonun intramedüller yayılımı, çevre yumuşak dokularla olan ilişkisi, damar-sinir paketi tutulumu, eklemlerle olan ilişkisi ve fiziksel invazyonu ile ilgili bilgiler verir. Tümörün yerel yayılımın evrelemesinde kullanılır. Ekstremiteler koruyucu cerrahi uygulanacak hasta seçiminde, kemoterapi, radyoterapi öncesi ve sonrasında ve operasyon sonrası takipte MRG kullanılır.

Mineralize olmamış kondroid matriksi, vasküler yapıları ve hemosiderotik dokuları tayin etmede MR, BT'ye göre üstündür. İyonizan radyasyon taşımaz.

Kalsifiye olmamış osteokondromun kırıldak şapka kalınlık ölçümü MRG ile yapılabilir. Kırıldak şapkasının 2-3 cm'den kalın olması maligniteyi düşündürür.

2.3.4.4 Anjiyografi

Tümörün kanlanması ve vasküler yapılara invazyonunu değerlendirmek için kullanılan invaziv bir yöntemdir. Vasküler yapılarla olan ilişkinin gösterilmesinde MRG, anjiyografiye göre üstündür. Aşırı vasküler tümörlerde cerrahiyi kolaylaştırmak

için operasyon öncesinde anjiyografi eşliğinde embolizasyon uygulanabilir. Yine vaskülarize fibula grefti kullanılacak olguların operasyon öncesi planlanmasında kullanılır.

2.3.4.5 Radyonüklid kemik taramaları

Kanlanmanın çok olduğu (erken faz) ve kalsiyum tuz kristallerinin olduğu (geç faz) yeni kemik yapımı olan bölgelerde technetium 99 (Tc99) işaretli difosfanat birleşikleri tutulur. Kemik yapımı olan kemik tümörlerinde ve reaktif osteogenesizin tayininde önemlidir. Fakat aynı zamanda kırık, enfeksiyon, artrit, romatoid artrit, Paget hastalığı ve Sudeck atrofisinde de tutulum görülür. Dolayısıyla erken tanıda hassas, fakat spesifik değildir. Tüm vücut taraması ile çoğul lezyonların, metastazların, skip metastazların belirlenmesinde kullanılır. Operasyon sonrası rekürrenslerin saptanmasında kullanılabilir.

2.3.5 Biyopsi

Biyopsi kas iskelet sistemi tümörlerinin tanısında en önemli basamak ve en son uygulanması gereken tanı yöntemidir [54]. Biyopsi iyi bir klinik ve radyolojik değerlendirme sonrasında yapılmalıdır. Tanı, bu üç parametreye dayanır. Herhangi birisinin tanı ile örtüşmemesi durumunda tanının doğruluğu sorgulanmalıdır. Uygun yapılmayan biyopsiler tedaviyi geciktirebilir, ekstremitte koruyucu cerrahi şansını engelleyebilir ve lokal rekürrens olasılığını arttırabilir. Uygun olmayan şekilde yapılan biyopsilerin sonrasında, yanlış tanı ve komplikasyon olasılıklarının 4 ile 12 kat arttığı gösterilmiştir [55, 56].

Her kemik ve yumuşak doku lezyonu biyopsi gerektirmez. İyi bir hikaye, fizik muayene, laboratuvar testleri ve görüntü ile tanıya gidilebilir. Klinik ve radyolojik olarak benign olarak düşünülen bir lezyon biyopsi gerektirmez. Fakat, benign agresif, malign ve şüphe uyandıran lezyonların tedavisi öncesi biyopsi yapılmalıdır.

Hem kemik hem de yumuşak doku sarkomlarının biyolojik davranışları gereği sentripetal bir büyüme paterni olduğu, immatür tümör hücrelerinin büyüyen yüzeyde bulunduğu ve tümör çevresinde reaktif bir bölgenin olduğu biyopsi

planlanırken hesaba katılmalıdır. Biyopsi hattının tümör hücreleri ile kontamine olacağı göz önünde bulundurularak, biyopsi bölgesi önceden planlanan cerrahi işleme göre insizyon hattı üzerinde ve tamamen çıkartılabilecek şekilde yapılmalıdır. Yanlış yapılacak bir biyopsi yetersiz spesmen alınmasına, tanının gecikmesine, yanlış tanı konulmasına neden olabilir ya da ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanabilecek bir olguyu amputasyona kadar götürebilir. Lezyonun hangi bölgesinin uygun örnekleme yapılabilecek olduğuna karar verilmeli ve bu bölgeden multipl örnekleme yapılmalıdır. Bir kemik tümörünün yumuşak doku komponenti mevcutsa aynı özellikler taşıdığı için buradan yapılmalıdır. Korteksin tahrip edilmesi patolojik kırık ile sonuçlanarak cerrahi planın değişmesine neden olabilir. Biyopsi hattı ana nörovasküler paketten en uzak, tek bir kompartmandan geçecek şekilde lezyona en yakın bölgeden yapılmalıdır. Ekstremitelerde longitudinal insizyonlar kullanılmalıdır. Biyopsi hattı intramusküler olarak ilerlemeli ve kas planları arasından asla girilmemelidir. Biyopsi sonrası oluşacak hematoma kontamine alanı genişleteceği göz önünde bulundurularak iyi bir hemostaz yapılmalıdır.

Kapalı ve açık olmak üzere biyopsi teknikleri iki ana başlıkta toplanır.

2.3.5.1 Kapalı biyopsi

İnce iğne aspirasyon biyopsisi: Lokal anesteziye bile gerek duyulmadan poliklinik şartlarında yapılabilen bir yöntemdir. Yumuşak doku tümörlerinde 22 gauge ölçüsünde yapılan bir biyopsi histopatolojik ve ek tetkikler (karyotiplendirme çalışmaları, immünohistokimyasal tetkikler ve hücre blokları) için yeterli miktarda doku spesmeni alınması için yeterlidir. Patolojik olarak doğru tanı oranı %64-%98 arasındadır. İnce iğne aspirasyon biyopsisinin tanısal duyarlılığı multipl myelom veya metastatik karsinom gibi homojen tümörlerde yüksektir. Fakat kemik tümörlerinin tanısı ve histolojik değerlendirmesinde önemli kriterler olan doku yapısı ve matriks oluşumu hakkında yeterli bilgi vermez. Bu nedenle primer kemik tümörlerinde tanı yöntemi olarak tercih edilmez.

“Core-needle” biyopsi:

Tru-cut iğnesi: Yumuşak doku kitleleri ve korteksi destrükte etmiş, mineralize olmamış kemik tümörlerinin örneklenmesinde kullanılır. 14 gauge ölçüsünde distalde yaklaşık 2 cm uzunluğunda ve 2 mm çapında bir bıçakla dokuya yerleştirildikten sonra, iğnenin dış kısmında distale doğru kayabilen bir kanül vasıtası ile dokuyu keserek bıçak üzerinde kalmasını sağlayan bir sistemdir.

Jam-shidi iğnesi: Korteks ve mineralize dokulardan rahatlıkla örnekleme yapılabilen bir iğne çeşididir. Delici bir uç ve dış kısmında trokardan oluşur. 8-11-13 gauge olmak üzere üç tipi vardır. Kullanılan çapa göre 1 ila 3 mm arasında doku alınabilir.

Core-needle biyopsisinin ince iğne aspirasyon biyopsisine göre dezavantajları anestezi gerektirmesi, daha fazla zaman alması, kanama miktarının ve kontaminasyon riskinin daha yüksek olmasıdır. Avantajları ise tanısal değerinin açık biyopsiye yakın olması ve açık biyopsiye kıyasla komplikasyonların az olmasıdır. BT ve ultrason eşliğinde yapılabilir.

Kapalı biyopsi yöntemi, pelvis ve vertebra gibi derin yerleşimli ve kompleks anatomik bölgelere erişimde kolaylık ve zamandan tasarruf sağlar.

2.3.5.2 Açık biyopsi

İnsizyonel biyopsi: Kapalı biyopsi yönteminin uygulanamadığı, yetersiz materyal veya patolojik tanının klinik, radyolojik bulgularla uyuşmadığı durumlarda açık biyopsi uygulanır. Anestezi altında ameliyathane şartlarında yapılır. Tanısal değeri yüksektir.

Planlanan bölge üzerinden yeterli miktarda spesmen alabilecek en küçük uzunlukta, ekstremiteye longitudinal olacak şekilde insizyon uygulanır. Transvers insizyonlar kontamine bölgeyi genişleteceği için kontraendikedir. Kas planları arasından değil, kas içerisinde minimum kompartman geçecek şekilde kitleye ulaşılır. Dokulara ve yapılara zarar vermeden bıçak ve küret yardımı ile spesmen alınır. Eğer kemik dokudan biyopsi alınacaksa kırık riskine karşı açılacak pencere

mümkün olduğunca yuvarlak olmalı veya kemiğin uzun eksenine doğru uzatılarak çevresi yuvarlaklaştırılmalıdır. Patolojik spesmenin yanında mutlaka kültür örnekleme de yapılmalıdır. Hematom ve tümör kontaminasyonundan kaçınmak için iyi bir hemostaz yapılması şarttır. Açık biyopside turnike kullanılacaksa tümör hücrelerinin proksimale doğru veya kan dolaşımına geçmemesi için esmarch bandajı kullanılmamalıdır. Dren kullanılacaksa insizyon hattı üzerinden ve insizyona yakın yerleştirilmelidir.

Eksizyonel biyopsi: Tümör dokusunun tamamının çıkarılmasıdır. Benign karakterde olduğu düşünülen lezyonlara uygulanır. Patolojik inceleme için kitlenin tamamı gönderilmiş olur. Cerrahi sınırlar marjinal olarak kabul edilir. Malign bir lezyonda uygulanırsa geride rezidüel tümör dokusu kalacağı için rekürrens riski vardır.

2.4 Tedavi

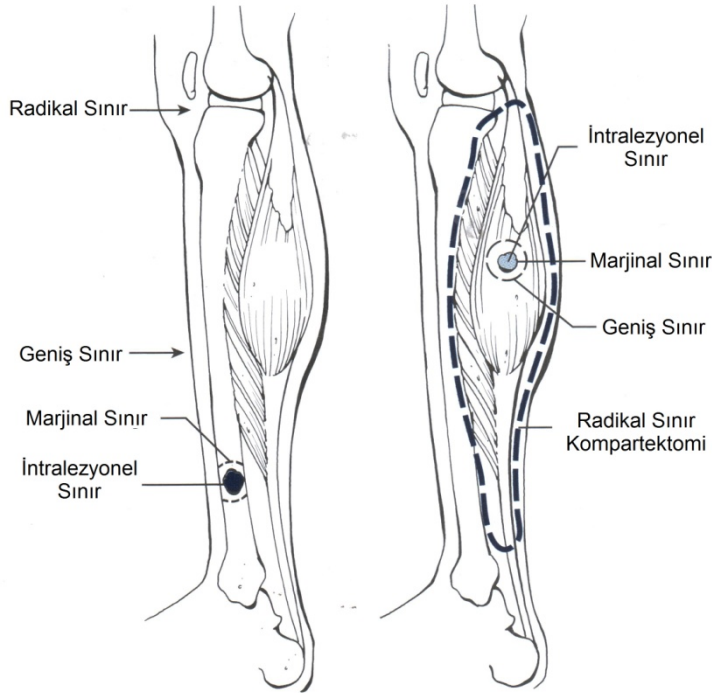
Anamnez, fizik muayene, radyolojik görüntülemeler, laboratuvar testleri ve biyopsi sonrası evreleme yapılır. Evrelemeyi takiben multi disiplinler yaklaşımıyla tedavi planlaması yapılır.

2.4.1 Cerrahi tedavi prensipleri

Enneking'in 1980 yılında tümöre ve tümörün psödokapsülü veya reaktif alanına göre 4 adet cerrahi sınır ve bu cerrahi sınırların elde edilebilmesi için bunlara uygun method tanımladı [16] (Tablo 4) (Şekil 3).

Tablo 4 Cerrahi sınırlar

Tip	Diseksiyon planı	Sonuçlar
İntralezyonel	“ <i>Debulking</i> ” veya küretaj	Geride makroskopik tümör kalabilir
Marjinal	Psödokapsül veya reaktif alandan en-blok çıkarılır	Geride mikroskopik tümör kalabilir
Geniş	İntra-kompartmantal olarak çevreley normal doku ile en-blok çıkarılır	Geride skip lezyonlar kalabilir
Radikal	Tüm kompartmanın en-blok olarak ekstra-kompartmantal olarak çıkarılması	Rezidü kalmaz



Şekil 3 Cerrahi sınırlar

İntralezyonel eksizyon: İntralezyonel bir cerrahi uygulama tümörün psödokapsülünden geçerek lezyonun içerisine girer. Bu uygulama ile geride makroskopik tümör kalır ve tüm alan potansiyel olarak kontamine kabul edilir.

İntralezyonel eksizyon genellikle tanısal insizyonel biyopside, benign lezyonların küretajında veya ek tedavi yöntemleri (adjuvan) uygulanacak lezyonların subtotal olarak çıkarılmasında kullanılır.

Marjinal eksizyon: Marjinal eksizyon ile tüm lezyon tek parça olarak çıkarılır. Diseksiyon planı lezyon çevresindeki psödokapsül veya reaktif alandan geçer. Malign lezyonlarda uygulandığında geride mikroskopik tümör bırakır. Malign lezyonların marjinal eksizyonu sonrası rekürrens oranları %25-%50 olarak bildirilmiştir. Benign düşünülen bir lezyonun marjinal eksizyonu, eksizyonel biyopsi olarak tanımlanır. Marjinal amputasyon ise palyatif bir işlem olarak ya da lezyonun anatomik zorluklar nedeni ile çıkarılamaması veya planlanan radyoterapi, kemoterapi uygulamalarına ek olarak yapılabilir.

Geniş cerrahi sınırlarla rezeksiyon: Geniş cerrahi rezeksiyon (en-blok rezeksiyon), lezyonun tümör ve reaktif alan ile bunların üzerinde normal bir doku kuşağı bırakarak çıkarılmasıdır. Diseksiyon planı tamamen normal dokulardan geçmektedir fakat hala tümörün olduğu kompartmandadır. Etkilenen kas ya da kemik tamamen çıkarılmamıştır. Geniş rezeksiyon sonrasında skip metastazların kalması olasıdır. Geniş rezeksiyon, malign kas-iskelet sistemi tümörlerinin tedavisinde genellikle uygun olan yöntemdir.

Radikal rezeksiyon: Radikal rezeksiyon ile tümör, onu çevreleyen kapsül veya reaktif alan, ve tümünün köken aldığı tüm kemik ve yumuşak dokular çıkarılır. Diseksiyon planı longitudinal olarak etkilenen kemiğin proksimal ve distalindeki eklemlerden, kasların ise origo ve insersiyolarından geçer. Transvers olarak ise etkilenen kompartmanın fasya septalarını veya periost tabakasını içerir. Fonksiyonel kaybın daha fazla olduğu radikal rezeksiyonlar, malign kas-iskelet sistemi tümörlerinde daha nadir uygulanır.

Tüm bu uygulamalar ekstremitayı koruyarak veya amputasyon ile uygulanabilir. Enneking cerrahi sınırlar için cerrahi uygulamalar tanımlamıştır (Tablo 5). Cerrahi sınırın nasıl elde edileceğini lokal anatomi belirler. Zaten cerrahi evrelemenin amacı istenen cerrahi sınırların elde edilebilmesi için lokal tümör yayılımının ve önemli lokal anatomik yapıların değerlendirilebilmesi içindir.

Tablo 5 Cerrahi uygulamalar

Cerrahi Sınır	Lokal	Amputasyon
İntralezyonel	“ <i>Debulking</i> ” veya küretaj	“ <i>Debulking</i> ” amputasyon
Marjinal	Marjinal eksizyon	Marjinal amputasyon
Geniş	Geniş cerrahi eksizyon	Kemikten geçen geniş sınırlarla amputasyon
Radikal	Radikal rezeksiyon	Radikal dezartikülasyon

2.4.2 Amputasyon

Ortopedik tümör cerrahisinde amputasyon lokal rezeksiyon yöntemleri ile ekstremitenin kurtarılamayacağı veya cerrahi sonrası kabul edilemeyen fonksiyon kaybının olması durumunda yapılır. Son yıllarda kabul edilen genel görüş mümkün olabildiğince ekstremitenin korunmasıdır. Onkolojik olmayan vakaların aksine kanser nedeni ile amputasyon gereken vakalarda, amputasyonun daha proksimal bir seviyeden yapılması gerekir. Sonuçta ortaya çıkan psikolojik ve kozmetik kayıplarda önemlidir.

2.4.3 Ekstremitte koruyucu cerrahi

Seçilmiş vakalar için ekstremitte koruyucu cerrahi güvenli bir operasyondur. İşçi hücreli sarkomların neredeyse tamamında osteosarkomlarında yaklaşık %95’inde bu yöntem başarılı olarak kullanılabilir. Lokalize osteosarkomlar ve diğer sarkomlar için planlanan ekstremitte koruyucu cerrahinin başarısı, evreleme çalışmaları, biyopsi, cerrahi, preoperatif ve postoperatif kemoterapi açısından iyi bir koordinasyon ve zamanlama gerektirir.

Ekstremitte koruyucu cerrahisinin yapılabilmesi için 2 önemli kriter mevcuttur [57].

1) Geniş (tümör negatif) cerrahi sınırların elde edilebilmesi gerekir. Eğer elde edilemeyecekse veya amputasyona göre çok daha riskli ise amputasyon tercih edilmelidir.

2) Ekstremitte koruyucu cerrahi ile elde edilecek sonuçlar amputasyon sonrası kullanılacak protezle elde edilecek fonksiyonel sonuçlara eşit ya da daha iyi olmalıdır.

Başarılı bir ekstremitte koruyucu cerrahi üç fazdan oluşur.

1) Tümör rezeksiyonu: Rezeksiyon onkolojik cerrahi prensiplerine tam olarak uymalıdır. Başarının esas kriteri lokal rekürrensin engellenmesidir. Temel belirleyici de rezeksiyon sırasında ne kadar kemik ve yumuşak dokunun çıkarılması gerektiğidir.

2) Rekonstrüksiyon: Kemik tümörlerinin uygun sınırlarla rezeksiyonları sonrası ortalama 15-20 cm kemik defekti oluşur. Rezeksiyondan bağımsız olarak kullanılabilecek bir çok rekonstrüksiyon tekniği bulunmaktadır. Rezeksiyonun derecesine göre farklı teknikler birbirlerine göre üstünlük sağlayabilirler.

3) Yumuşak doku ve kas transferleri: Rezeksiyon sahasının örtümü ve motor kuvvetin korunması açısından yeterli kas ve cilt transferlerinin yapılması önemlidir.

Ekstremitte koruyucu cerrahi için rölatif kontraendikasyonlar tanımlanmıştır.

1) Rekonstrüksiyonun uygun olmadığı majör nörovasküler yapıların tutulumu.

2) Kompartman sınırlarını aşan hematomla birlikte patolojik kırık olması. Hematomun genişlemesi ile birlikte tümör hücreleri beklenen sınırların dışarısına yayılabilir. Bu durumda da lokal rekürrens riski artar.

3) Uygun olmayan şekilde yapılmış biyopsi veya biyopsi bölgesinde gelişmiş komplikasyonlar.

4) Cerrahi bölgede şiddetli enfeksiyon varlığı.

5) İmmatür iskelet yaşı ile beraber beklenen alt ekstremitte uzunluk farkının 8 cm'den fazla olması.

6) Rekonstrüksiyonu ve örtümü engelleyecek kadar yoğun kas ve yumuşak doku tutulumu.

2.4.4 Rezeksiyon sonrası cerrahi rekonstrüksiyon

Rezeksiyon sonrası oluşan geniş segmental defektlerin rekonstrüksiyonu kolay değildir. Ototogreft, allogreft veya allogreft-otogreft kombinasyonu ile rekonstrüksiyonlar, rotasyonplastisi, İlizarov tekniği ile distraksiyon osteojenezi, endoprostetik rekonstrüksiyon ve endoprotez kemik grefti kompozitleri ile rekonstrüksiyon uygulanan yöntemlerdir.

2.4.4.1 Biyolojik rekonstrüksiyon

Biyolojik rekonstrüksiyon artrodez, interkalar rekonstrüksiyon veya osteoartiküler greft olarak uygulanabilir. Rehabilitasyon kemik iyileşmesine bağlıdır. Adjuvan kemoterapisinin etkisi ile rehabilitasyon süreci uzayabilir.

Ototogreft ile rekonstrüksiyon: Vaskülarize fibula greftleri çocuklarda sarkom rezeksiyonu sonrası özellikle üst ekstremitede oluşan kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda sıklıkla kullanılır. Alt ekstremitede ise hipertrofiye olabilmesine rağmen kırık riski taşır. Bu yüzden alt ekstremitede allogreftlerle combine olarak kullanılır. Vaskülarize fibula allogreft içerisine yerleştirilerek rekonstrüksiyona dayanıklılık özelliği sağlar. Bu kombinasyonun kaynama ve fonksiyonel sonuçlarının iyi olduğu gösterilmiştir [58].

Fibula epifizinin kanlanması korunarak alınan otogreftler ile özellikle üst ekstremitede epifiz büyümesi sağlanarak yapılan rekonstrüksiyonlar da başarılı olmuştur.

Bir diğer yöntem ise hastalıklı kemiğin sterilize edilerek, radyasyona maruz bırakılarak veya sıvı nitrojene batırılarak tekrar kullanılmasıdır. Bu yöntem özellikle pelvis bölgesi osteosarkom ve Ewing sarkom vakalarında başarılı olarak kullanılmıştır.

Allogreft ile rekonstrüksiyon: İyi yapısal destek sağlamasına rağmen osteoindüktif özelliği yoktur. İnterkalar, osteoartiküler, allogreft ve endoprotez kompoziti, vaskülarize fibula ile kombine şekilde kullanılabilir. Osteoartiküler greftlerin, proksimal tibia, proksimal femur gibi bölgelerde tendonların bağlanması

açısından optimal fonksiyon avantajları vardır. Fakat kadavra gretlerinin az bulunması, enfeksiyon, kırık, kaynamama ve osteoartrit gibi dezavantajları bulunur. İnterkalar allogreftler, Ewing sarkomda olduğu gibi diafizler bölgelerdeki defektlerin rekonstrüksiyonunda yoğun olarak kullanılırlar. Allogreftlerin onkolojik vakalarda kullanımı sonrası enfeksiyon, kaynamama ve kırık komplikasyonları sırasıyla %16, %34 ve %27 olarak bildirilmiştir [59].

Rotasyonplastisi: Diz üstü amputasyona alternatif bir teknik uygulamadır. Distal femurdaki tümörün rezeksiyonu sonrası alt bacak etrafında 180 derece döndürülerek femura fiske edilmiştir. Ayak bileği diz eklemi gibi fonksiyon görürken hasta diz altı protez kullanır. Hastalar açısından en önemli dezavantajı hastalar açısından kozmetik görünümüdür. Bunun dışında nörovasküler komplikasyonlar, enfeksiyon olası komplikasyonlardır.

2.4.4.2 Endoprostetik rekonstrüksiyon

Bir çok merkez segmental veya total kemik rezeksiyonları sonrası metal endoprostetik rekonstrüksiyon tercih etmektedir. Avantajları, dayanıklılık, modüler sistemlerle operasyon sırasında defekte uygun implant seçimi, iyi fonksiyonel sonuçlar olarak sıralanabilir. Enfeksiyon ve implant komplikasyon oranları, allogreftlerle yapılan rekonstrüksiyonlara göre daha azdır. Endoprotezler özellikle distal femur, proksimal femur, proksimal tibia ve proksimal humerus rezeksiyonları sonrası için güvenilir bir şekilde uygulanabilir. Teknikten bağımsız olarak proksimal tibia ve asetabulum bölgelerinin rekonstrüksiyonu daha zordur. Endoprotezlerin çimentolu, çimentosuz, krom-kobalt veya titatnyum alaşımları, modüler ya da ısmarlama (custom-made) olarak opsiyonları mevcuttur.

2.4.5 Kemik metastazlarında cerrahi tedavi

Metastatik kemik hastalıklarında tedavi amaçları ağrı kontrolünün sağlanması, hastanın yaşam kalitesinin artırılması ve erken mobilizasyondur. Bifosfonatlar radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedaviler multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilerek planlanır. Kırık riski olmayan hastalar radyoterapiden fayda görürler. Kemik metastazlı hastalarda internal fiksasyon yöntemleri (intramedüller

tespit, plak vida), endoprotezler uygulanabilir. Bu yöntemlere ek olarak kemik defektlerinin doldurulmasında kemik çimentosu kullanılır. Hipervasküler lezyonların operasyonu öncesi embolizasyon önerilir.

2.4.6 Cerrahi dışı tedaviler

Kemoterapi ajanlarının ortak mekanizması, tümör hücrelerinde programlı ölümü (apoptozis) uyarmaktır. Kemoterapi genellikle yüksek-dereceli ya da buna ilave olarak metastaztatic tümörlerin tedavisinde kullanılır. Kemoterapiye duyarlılık derecesi hastalığın kliniğini ve prognozunu belirler. Neoadjuvan olarak yapılan kemoterapinin amacı mikroskopik metastazları ortadan kaldırmak ve tümör boyutunu azaltmaktır. Bazı hastalarda ekstremit koruyucu cerrahiyi mümkün kılar. Osteosarkom ve Ewing sarkomlarında lokal kontrol ile beraber uygulanan neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ile uzun süreli yaşam beklentisi %20'lerden %70 seviyelerine kadar çıkmıştır.

Radyoterapi ise oluşan serbest radikaller ile uygulandığı bölgedeki tümör hücrelerine ait DNA'da hasara yol açar. Radyoterapi daha çok Ewing sarkomu ve periferik primitif nöroektodermal tümörlerin tedavisinde kullanılır. Preoperatif olarak kullanıldığında yara komplikasyon riski artar. Postoperatif olarak kullanıldığında da hem yara hem de endoprotezlere bağlı komplikasyonların arttığı gösterilmiştir.

2.4.7 Rehabilitasyon

Onkolojik cerrahi operasyonlardan sonra, mümkün olan en kısa sürede, uygulanan cerrahi prosedürden bağımsız olarak rehabilitasyon programına başlanması, olası immobilizasyona bağlı komplikasyonları önleyebilir. Bu komplikasyonlar kondüsyon kaybı, eklem kontraktürleri, ekstremit ödemi, cilt problemleri, derin ven trombozu ve pulmoner sorunlar olarak sıralanabilir.

Erken rehabilitasyon, hasta ve aile eğitimi, ağrı kontrolü, eklem hareket açıklığı ve güçlendirme egzersizleri, erken mobilizasyon, yürüme eğitimi ile ortez ve protezlerin hazırlanmasından oluşur. Amputasyon ve ekstremit koruyucu cerrahi uygulanan hastalara rehabilitasyon yaklaşımı farklıdır.

Planlanarak veya peroperatif karar verilerek uygun sınırlar elde etmek için sinirler sakrifiye edilebilir. Postoperatif olarak eklem hareket açıklığını korumak ve mobilizasyonu sağlamak için uygun ortezler kullanılmalıdır.

Kemoterapi ve radyoterapi yara iyileşmesini geciktirebilir. Flep rekonstrüksiyonları, cilt greftleri veya büyük çapta yumuşak doku onarımları, dirence karşı yapılan egzersizlerin yapılmasını uzun bir süre engelleyerek rehabilitasyonun gecikmesine neden olabilir.

Tanı zamanında, tedavi öncesinde hastaları bilgilendirmenin ve psikolojik desteğin, fonksiyonel sonuçları iyileştirdiği ve olası maluliyet açısından hastaların yaşayabileceği anksiyeteyi önlediği konusunda konsensus mevcuttur [60]. Psikiyatrist, fizik tedavi uzmanı, fizyoterapist, psikolog ve hemşirelerden oluşturulacak interdisipliner bir rehabilitasyon takım, optimal sağ kalım ve fonksiyonel sonuçlar açısından önemlidir [61].

2.5 Modüler Segmenter Replasman Protezleri

2.5.1 Tarihçe

Endoprostetik rekonstrüksiyon tarihi, Austin Moore ve Harold Bohlman'ın 1940 yılında bir dev hücreli kemik tümörü için ilk ısmarlama (custom-made) olarak hazırlanmış vitallium proksimal femoral replasman uygulamalarına kadar uzanır [10]. İlerleyen yıllarda materyallerin ve üretimin gelişmesi ile endoprostetik rekonstrüksiyona olan ilgi artmaya başladı. 1970'li yılların başlarında osteosarkom rezeksiyonu sonrası ilk distal femur rekonstrüksiyonunu uyguladı. Marcove ise osteosarkomun radikal rezeksiyonu sonrası total femur endoprostetik rekonstrüksiyonu yaparak yeni bir çağ başlattı [62]. Fakat ısmarlama (custom-made) endoprotezlerin önemli bir dezavantajı üretiminin 6 ila 12 hafta sürebilmesiydi. Bu süre zarfında da hastaların tümörlerinde belirgin büyüme oluyordu. 1980'li yılların ortalarında üreticiler Morse taper kilitli sistemlerini adapte ederek kendi dizaynlarına entegre ettiler ve modern modüler endoprostetik rekonstrüksiyon sistemlerini tanıttılar.

Mekanik, klinik ve ekonomik nedenlerle modülerite büyük bir etki yarattı. İlk olarak her sistem içerisindeki her komponentin standardizasyonu, endüstriyel kalite kontrol metodlarının uygulanmasına izin vererek üretim hatalarına bağlı başarısızlıkların azalmasına neden oldu. İkinci olarak da sistem içerisindeki komponentlerin çeşitliliği, anatomik defektin boyutu ne olursa olsun cerrahın optimal boyda protez oluşturmalarını sağladı [11]. Bu da tümör rezeksiyonlarında, cerrahın en uygun rezeksiyonu yapmasına olanak sağladı. Ayrıca modüler sistemler revizyon artroplastisi veya periprostetik kırık gibi onkolojik olmayan vakalarda da kullanılmaya başlandı.

Birinci jenerasyon modüler endoprostetik sistem, Howmedica modüler replasman sistemi (HMRS) oldu. Eksternal flanjlara ve kortikal transfixasyon vidaları ile desteklenen intramedüller çimentosuz press-fit sistemler olarak tasarlandılar. Diz kısmı basit bir menteşe dizaynından oluşuyordu. Sistem aslında modüler olmasına rağmen uzun dönem sonuçları beklendiği gibi olmadı. Aseptik stem gevşemesi (osteoliz), ciddi oranda stres alanlarına bağlı kemik rezorpsiyonu, vida kırılması ve migrasyonu, diz mekanizmasında %40'dan fazla oranda polietilen bozulması gibi komplikasyonlar bildirildi.

İkinci jenerasyon modüler sistemlere örnek ise eyer (saddle) endoprotezidir. Orijinal olarak enfekte total kalça protez replasmanlarının revizyonu için tasarlandı. Daha sonra modifiye edilerek, pelvis rezeksiyonları sonrası rekonstrüksiyonlar için uyarlandı. Bu sistemin en önemli özelliği anteroposterior ve lateral planlarda kemiğe karşı fleksiyon – ekstansiyon ve abduksiyon – addüksiyon hareketlerine izin veren, ileumu her iki tarafından destekleyen U şeklindeki komponentidir. U şeklindeki komponent rotasyon yapan polietilen eklenmiş bir halkaya bağlanarak kalçanın hareketlerini arttırır. Bu komponentler ise bir seri modüler değiştirilebilen parçalarla standart çimentolu femoral steme bağlanırlar. Sistem bir yandan total kalça protezi vazifesi yaparken diğer yandan periasetabulum rezeksiyonu sonrası ekstremitenin uzunluğunu korur. Pelvisin bu eyer tipi rekonstrüksiyonunun klinik ve fonksiyonel sonuçları umut vaat etmektedir.

İlk başarılı evrensel modüler sistem 1988 yılında modüler segmental replasman sistemi (MSRS) olarak tanıtılmış, daha sonra modüler replasman sistemi (MRS) olarak yeniden isimlendirilmiştir. Şu anda da global modüler replasman sistemi (GMRS) olarak piyasada bulunmaktadır. Bu sistem segmental kemik rezeksiyonu sonrası proksimal humerus, proksimal femur, total femur, distal femur ve proksimal tibia endoprotezik rekonstrüksiyonlarına adapte edilebilen yaygın kullanımlı bir dizayndır.

Mevcut implant üreticileri anatomik olarak zorlayıcı bölgeler için halen ısmarlama (custom-made) çözümler önermektedir. Fakat bu ısmarlama (custom-made) implantlar özel bir modül ile mevcut modüler sistem üzerine yerleştirilmektedir.

2.5.2 Dizayn ve biyomekanik özellikler

İmplant yetmezliklerinin dikkatli bir şekilde takibi mevcut endoprotezlerin mekanik ve materyal kısıtlılıklarının iyi anlaşılması açısından önemlidir. Bir çok endoprotezik sistemin uzun dönem klinik sonuçları günümüzdeki modüler replasman sistemlerinin dizayn özelliklerinin temellerini oluşturdu.

2.5.2.1 Alaşım

Endoprotezlerin üretiminde paslanmaz çelik, kobalt krom ve titanyum kullanılmaktadır. Fiksasyon bölgesinde stresin engellenmesi için implant ve dokular arasında mekanik uyum gereklidir. Bunun için implant elastisite modülünün (metal sertliği) kemiğinkine yakın olması gerekir. Elastisite modülü, titanyumda 106 GPa, paslanmaz çelikte 200 GPa ve kobalt-kromda ise 230GPa olarak ölçülmüştür.

Sıklık yüklenmeler sonucunda strese maruz kalan komponentlerde metal yorgunluğu oluşabilir. Titanyumun (Ti-318) elastisite modülü diğer alaşımların ortalama yarısıdır. Aynı yüklenme koşullarında diğer alaşımlara göre iki kat daha fazla defleksiyon gösterir. Elde edilen bu fleksibilite yükün kemiğe daha fizyolojik olarak aktarılmasına neden olur. Kortikal kemiğe en yakın elastisite modülüne sahip alaşım titanyumdur.

2.5.2.2 Stem

Önceki endoprotezlerin majör katastrofik mekanik yetmezlik nedeni stemin intramedüller olarak kırılmasıydı. Kalça replasmanı uygulanan kalça eklemi üzerinde yapılan çalışmalarda rutin yük verme sırasında eklem reaksiyon kuvvetinin vücut ağırlığının 2,3-3,3 katı kadar olduğu ve her adımda vucüt ağırlığının 0,86—2,19 katı kadar olduğu gösterilmiştir [63]. Bu da ortalama günde 15 dakikalık bir yürüyüşle yılda 10 milyon siklik yüklenmeye denk gelir. Stemın dayanıklılığının en önemli belirleyicisi kesit yarı çapıdır. Stemın eğilmeye olan direnci, aynı plandaki kesit yarı çapının üssü 4 (r^4) ile doğru orantılıdır. Dolayısı ile stem çapındaki küçük artışlar önemli oranda direnç ve rijidite sağlar. İntramedüller olarak yerleştirilebilen en geniş stem uygulanmalıdır.

Çoğu intramedüller stem düz bir dizayna sahiptir. Uzun (>200mm) femoral stemler ise femur anatomisine uygun olarak anteriora doğru eğimlidir. Eğer kısa bir kemik segmentinde fiksasyon gerekiyorsa çapraz pin fiksasyonu, düşük bir aseptik gevşeme insidansı ile stabil bir rekonstrüksiyon için yeterli bulunmuştur [64].

Endoprotezin uzun dönem sonuçlarının başarısı iyi bir fiksasyona bağlıdır. Steme bağlı yetmezliklerden korunmanın bir yolu da protez gövdesi ile korteksin dış kısmı arasında ekstrakortikal bir kemik köprüsü oluşturarak stem, çimento, diafizer kemik ve protez gövdesi arasındaki bölgeyi izole etmektir. Oluşan bu kemik köprü, kompozit mekanik yapının çapını arttırarak eğilme momentine direnir ve stem üzerindeki stresi azaltarak stemi korur. Bunu sağlamak için biyolojik olarak kemik greftleri denenmiş fakat rezorpsiyonla sonuçlanmıştır. Kemik morfojenik protein (BMP) içeren demineralize kemik matriks uygulamaları bu method için umut veren bir yöntemdir. Ekstrakortikal kemik köprü fiksasyonunun beklenmeyen bir avantajı ise poröz kaplı gövdeye yakın bölgelerdeki çimentolu stem üzerinde osteoliz görülmemesidir. Poröz yüzey üzerindeki doku stem-çimento-kemik kompleksini aşınma partikülleri içeren sıvıdan korur [65].

2.5.2.3 Eklem

Endoprotezin uzun dönem fonksiyonel sonuçlarını ve dayanıklılığını etkileyen bir diğer faktör ise uygun eklem mekanizması seçimidir. Prostetik bir eklem önemli ölçüde rezeksiyon nedeni ile kapsül, ligamanlar gibi yumuşak doku yetersizliği gibi durumlarda bile stabilite sağlamalıdır.

Kalça rekonstrüksiyonları top-soket eklem tipi stabilite ve hareket sağlayan bipolar hemiartroplasti ile yapılmaktadır. Dislokasyon eklem kapsülünün rekonstrüksiyonu veya augmentasyonu ile sağlanır. Hastaların çoğunun genç olması nedeni ile total kalça replasmanı nadir durumlarda gerekir. Asetabulumun rezeksiyonunu gerektiren vakalarda asetabulum eğer tipi endoprotez ile rekonstrükte edilir.

Diz ekleminde kullanılacak eklem tipi, diz ekleminin anatomisi ve biyomekanik özellikleri nedeni ile önemlidir. Tümör rezeksiyonu sonrası yapılan diz eklemini ilgilendiren rekonstrüksiyonlar, kollateral bağlar, fleksör ve ekstansörlerin kaybı olabileceğinden konvansiyonel diz eklem artroplastisinden stabilite ve dizayn açısından farklıdır. Bu nedenle ilk dizaynlarda basit menteşe mekanizması, daha sonra sferosentrik, top-yuva, ve rotasyonel menteşe diz mekanizması geliştirilmiştir.

Birinci jenerasyon dizaynlar: Walldius (1951) ve Guepar (1969) tarafından ilk geliştirilen birinci jenerasyon eklem tipidir. Metal-metal yüzeye sahip, bir pim ile eklemlenen basit menteşeli diz sistemidir. Kayma ve rotasyonel hareketlere izin vermemesi nedeni ile yüksek oranda gevşeme ve kırılma gibi sebeplerle yetmezlikler görüldü. Daha sonradan geliştirilen polietilen-metal eklem yüzeyli mekanizmalarda ise metal debris azaltıldı, fakat ortaya çıkan polietilen debrisı nedeni ile makrofagositik rezorpsiyon ve sonrasında lizis ve gevşeme meydana geldi. Birinci jenerasyon menteşeli diz dizaynlarının kısa dönem sonuçları ağrı, stabilite ve eklem hareket açıklığı açısından iyi iken[66-70], orta ve kısa dönem sonuçları yüksek oranda komponent gevşemesi, derin protez enfeksiyonu, femoral shaft kırılması, aşınmaya bağlı partikül oluşumu ve stem kırılması gibi yüksek komplikasyon oranları ile tatmin edici olmadı [67, 70-78].

İkinci jenerasyon dizaynlar: İlk olarak 1973'te dizayn edilen sferosentrik mekanizma 2. jenerasyon dizaynların ilkin ve bugünkü modern bağlantılı 3. jenerasyon protez dizaynlarının ise temelini oluşturur. İntrensek olarak stabil, menteşesiz top-soket dizayna sahip, polietilen-metal eklemde oluşur. Triaksiyal rotasyona izin verirken translasyon ve dislokasyona izin vermez. 1970'li yılların sonlarında kinematik rotasyonel menteşeli (1979) diz eklem dizaynları geliştirildi. 2. jenerasyon diz eklem dizaynlarının kısa dönem sonuçları ağrı, eklem hareket açıklığı ve fonksiyon açısından iyi iken[67, 72, 79, 80] orta ve uzun dönem sonuçları daha kötüdür. Enfeksiyon, komponent yetmezliği ve gevşeme karşılaşılan en sık sorunlardı. Klinik olarak birinci jenerasyonlara göre daha iyi iken yüksek yetmezlik ve komplikasyon oranları bildirildi.

Üçüncü jenerasyon dizaynlar: Birinci ve ikinci jenerasyon implant dizaynların modifikasyonları ile üçüncü jenerasyon rotasyonel menteşeli diz (RMD) dizaynları geliştirildi. İlk geliştirilen modeller Finn RMD (1989) ve S-ROM Noiles RMD (1992) sistemleriydi. Daha sonra geliştirilenler ise Nexgen RMD (2002) Howmedica modüler rezeksiyon sistemleri (HMRS) (1990) ve Kotz modüler femur ve tibia rekonstrüksiyon sistemleri (KMFTR) oldu. Modüler anatomik ölçüleri komponentlerin kullanılmaya başlamasıyla, kemik rezeksiyon uzunluklarının intraoperatif olarak belirlenmesi sağlandı ve protez yetmezlikleri nedeni ile yapılan revizyon operasyonları kolaylaştı [81]. Revizyon sonrası ligaman desteğini kaybetmiş eklemde polietilen – metal pinden oluşan bir menteşe, eklem sınırlı miktarda iç - dış rotasyonuna ve varus – valgus hareketlerine olanak tanıdı. Tibial komponent üzerindeki kayma gerilimi (shear stresi) ve rotasyonel stres daha az olduğu için polietilen debris oluşumu azaldı [82].

2.5.3 Endikasyonlar

Endoprostetik rekonstrüksiyon uygulanabilmesi için ekstremitte koruyucu cerrahi için gerekli endikasyonlar geçerlidir. İlave olarak son yıllarda primer kemik tümörlerinde endoprostetik rekonstrüksiyon uygulaması gerektiren durumlar belirlenmiştir.

1) Konvansiyonel internal fiksasyon metodları ile rekostrükte edilemeyen ilerlemiş metastatik lezyonlar,

- 2) İzole renal hücreli karsinom metastazları,
- 3) Sıra dışı veya ilerlemiş, rekürren, multipl veya geç prezente olmuş, evre 3 benign kemik lezyonları (kemiğin dev hücreli tümörü),
- 4) Kemik tutulumu olan yumuşak doku sarkomları,
- 5) Ciddi derecede kemik kaybı ve instabilite mevcut olan primer eklem replasmanı uygulanmış vakalar,
- 6) Multipl agresif kemik greftleme uygulaması sonrası kronik, inatçı kaynamama problemleri yaşanan ileri yaştaki osteoporotik hastalar.

Tüm bu endikasyonlar her hasta için uygun bir şekilde değerlendirilerek karar verilmelidir.

2.5.4 Kontraendikasyonlar

Ekstremitte koruyucu cerrahi için kontraendikasyonlar ekstremitedeki lezyonun uygun sınırlarla çıkarılamadığı bazı durumlardır.

- 1) Geniş bir hematoma ile beraber deplase olmuş patolojik kırık,
- 2) Uygunsuz yapılmış biyopsi prosedürü (anatomik bariyerleri aşan kontaminasyon, geniş yapılmış diseksiyon, rezeksiyonu engelleyen uygunsuz biyopsi yeri),
- 3) Biyopsi alanındaki bazı komplikasyonlar (derin enfeksiyon, fasya planlarını geçen büyük hematoma),
- 4) Kemoterapi veya radyoterapi sonrası gelişen doku problemleri (yumuşak doku veya cilt nekrozu)
- 5) Majör nörovasküler yapıların tutulumu
- 6) Adjuvan kemoterapi veya radyoterapiye kötü cevap sonucu bu tedavilerin cerrahi sınırlar üzerindeki koruyucu etkisinin ortadan kalktığı durumlar,
- 7) Olası ekstremitte boy farkı riskinin yüksek olduğu çok küçük yaştaki, büyüme potansiyeli yüksek hastalar,

8) Stabil ekstremitte ve daha rijit desteğe ihtiyacı olan, ağır işlerde çalışan hastalar.

Son üç madde rölatif kontraendikasyonlar olarak değerlendirilmektedir. Yeni tedavi yöntemleri ile bu kontraendikasyonlar değişebilir.

2.5.5 Komplikasyonlar

Endoprotez sağkalımı, cerrahi teknikteki yenilikler, daha iyi protez dizaynları ve modern üretim teknikleri ile dramatik olarak artmıştır. Kronik hastalık, adjuvan ve neoadjuvan tedavilerin de etkileri ile hematogen yayılımla endoprotez enfeksiyonu yüksek oranlarda görülebilir. Ekstremitte koruyucu cerrahi sonrası tümörün anatomik lokasyonuna bağlı venöz staz, ödem ve lenfödem görülebilir. Yine onkolojik komplikasyonlardan tümör rekürrensi veya radyasyona bağlı doku nekrozu ekstremitte koruyucu cerrahi komplikasyonları arasındadır.

Endoproteze bağlı spesifik komplikasyonlar, Wirganowicz tarafından mekanik veya biyolojik nedenler olarak sınıflandırılmıştır [83]. Henderson bu sınıflandırmayı geliştirerek etiyoloji ve mekanizmaya bağlı beş tip yetmezlik tanımlamıştır [84, 85].

Tablo 6 Segmental endoprotez yetmezliği sınıflandırması

Genel Kategori	Sınıflandırma	Yetmezlik	Yetmezlik mekanizması
Mekanik	Tip 1	Yumuşak dokuya bağlı	İnstabilite, tendon ruptürü, aseptik yara ayrışması
	Tip 2	Aseptik gevşeme	Klinik ve radyolojik olarak kanıtlanmış gevşeme
	Tip 3	Yapısal yetmezlik	Periprostetik veya protez kırığı, yapısal kemik destek yetmezliği
Mekanik olmayan	Tip 4	Enfeksiyon	Gerilemeyen endoprotez enfeksiyonu
	Tip 5	Tümörün ilerlemesi	Endoprotez kontaminasyonu ile beraber tümör progresyonu veya rekürrensi

Bu şemaya göre yetmezlikler, yumuşak dokuya bağlı (Tip 1), aseptik gevşemeye bağlı (Tip 2), yapısal nedenlere bağlı (Tip 3), enfeksiyona bağlı (Tip 4) ve tümörün ilerlemesine bağlı (Tip 5) olarak tanımlanmıştır (Tablo 6). Yetmezliğin etiyolojisine bağlı olarak da cerrahi, anatomik, biyolojik ve biyomekanik faktörlere göre alt gruplara ayrılır.

3 MATERYAL VE METHOD

3.1 Hasta Seçimi

2005 – 2011 yılları arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne başvuran hastalardan alt ekstremitelerde kemik tümörü nedeni ile opere edilerek rezeksiyon tipi modüler endoprostetik rekonstrüksiyon uygulanan 82 hasta retrospektif olarak çalışma grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen otuzüç kadın, 49'u erkek olan hastaların (Tablo 7) yaşlarının medyan ortalaması 53 (11-78) idi (normal bir dağılım göstermediği için medyan değerleri verilmiştir) (Tablo 8). İki hastaya bilateral endoprostetik rekonstrüksiyon uygulandı, dolayısı ile çalışmaya dahil edilen endoprotez sayısı 84'tür (Tablo 9).

Tablo 7 Cinsiyet dağılımı

	Kadın	Erkek
Cinsiyet	33 (%40,2)	49 (%59,8)

Tablo 8 Yaş dağılımı

Mean ortalama	47,98
Medyan ortalama	53,00
Std. Deviasyon	19,732
Minimum	11
Maksimum	78

3.2 Preoperatif Değerlendirme

Kliniğe başvuran tüm hastalardan detaylı hikaye alınarak fizik muayene yapıldı, kitle boyutları, kıvamı, yerleşimleri, ağrı, hareket kısıtlılığı ve patolojik kırık varlığı değerlendirildi. Patolojik kırık tespit edilen hastalar anatomik yerleşime göre uygun yöntemle immobilizasyon uygulandı (Cilt veya kemik traksiyonu, atel veya istirahat). Tüm hastalara iki yönlü direkt radyografi, posteroanterior akciğer grafisi, tümör bölgesine yönelik MRG ve/veya BT, malign lezyon düşünülen hastalara radyolojik evreleme amacı ile akciğer ve bütin BT ve/veya PET, tüm vücut kemik sintigrafisi tetkikleri yapıldı. Biyopsi ve definitif operasyonlar açısından MRG ve BT tetkikleri

incelenerek preoperatif planlama yapıldı. Radyolojik değerlendirme sonrası kapalı trokar biyopsi ya da insizyonel biyopsi uygulanarak patolojik tanı kondu. Takiben neoadjuvan tedavi açısından tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi konsültasyonu yapıldı. Tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi kontrolünde hastalara patolojik tanılarına göre neoadjuvan ve adjuvan tedaviler uygulandı.

3.3 Patolojik Tanı ve Lokalizasyon Dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların patolojik tanıları; 40 metastatik kemik hastalığı (2 hastada bilateral alt ekstremitte tutulumu), 18 osteosarkom, 6 Ewing sarkomu, 4 kondrosarkom, 4 multipl myelom, 4 dev hücreli tümör, 1 malign mezenkimal tümör, 1 lenfoma, 1 akut myelositik lösemi (AML), 1 malign fibröz histiositom, 1 kemik tutulumu olan leiomyosarkom ve 1 anevrizmal kemik kisti olarak belirlendi. Histopatolojik dağılıma göre toplam 82 hastaya 84 endoprostetik rekonstrüksiyon uygulandı (Tablo 9).

Tablo 9 Histopatolojik tanı dağılımı

Primer Tanı	Hasta		Endoprostetik Rekonstrüksiyon	
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %
Metastaz	40	48,8	42	50
Osteosarkom	18	22	18	21,4
Ewing sarkomu	6	7,3	6	7,1
Kondrosarkom	4	4,9	4	4,8
Multipl myelom	4	4,9	4	4,8
Dev hücreli tümör	4	4,9	4	4,8
Malign mezenkimal tümör	1	1,2	1	1,2
Lenfoma	1	1,2	1	1,2
AML	1	1,2	1	1,2
Malign fibröz histiositom	1	1,2	1	1,2
Leiomyosarkom (kemik tutulumu)	1	1,2	1	1,2
Anevrizmal kemik kisti	1	1,2	1	1,2
Toplam	82	100	84	100

3.4 Cerrahi Teknik

Tüm cerrahi uygulamalar aynı cerrah tarafından gerçekleştirildi. Cerrahi alan operasyon öncesi traş edildi. Operasyondan 30 dakika önce profilaktik 1gr sefazolin sodyum intravenöz olarak uygulandı. Tüm hastalar endotrakeal entübasyon ile genel anestezi altında opere edildi. Bazı hastalara genel anesteziye ek olarak postoperatif ağrı kontrolü açısından epidural anestezi uygulandı. Takiben idrar sondası, santral venöz kateter ve arterial kateter uygulandı.

3.4.1 Proksimal femur rezeksiyonu

Lateral dekübit pozisyonda yatırılan hastaya, uygun arıtım ve geniş örtüm sonrası modifiye anterolateral yaklaşımla anterior superior iliak kanattan başlayıp, trokanter majör üzerinden geçerek distale uzanan ve biyopsi bölgesini cilt adacığı şeklinde içerisinde bırakacak şekilde longitudinal insizyonla girilir. Cilt altı ve fasya keskin diseksiyonla geçilir. Gluteus medius trokanter majör yapışma yerinde bir miktar kas dokusu bırakılarak eleve edilir. Proksimalde diseksiyona kalça abdüktörleri ve tensör fasya lata arasında devam edilir. Distalde vastus lateralisin derin lifleri kitle üzerinde bırakılacak şekilde MRG’de önceden belirlenmiş olan tümör distal sınırının en az 2 cm distaline (temiz sınırlar elde etmek amacı ile) kadar diseke edilmiştir. Diseksiyon sırasında profunda femora arterinin besleyici arterleri bulunarak bağlanır. Medialde diseksiyon derinleştirilerek femoral arter, ven ve sinir paketi explore edilerek korunur. Addüktör kaslar ve distalde vastus medialis kasının proksimali korteks üzerinde bırakılarak distale ilerlenir.

Posteriorda siatik sinir explore edilerek korunur ve takiben gluteus maksimus, kuadratus femoris ve kısa eksternal rotatorların bir kısmı kitle üzerinde bırakılarak posterior cerrahi sınırı oluşturulur. Daha sonra femur distali önceden belirlenen yerden rotasyonun belirlenmesi amacı ile koter veya osteotom ile anterior korteksin işaretlenmesi sonrası, transvers olarak osteotomize edilir. Osteotomize edilen distal femur medullasından frozen incelemesi için spesmen gönderilir. Frozen sonucu alındıktan sonra spesmen distalden eleve edilerek proksimale doğru medialindeki ve posteriorundaki kalan çevre yumuşak dokulardan diseksiyonla ayrılır. Trokanter minörden ayrılan iliopsoasa tespit dikişi atılır. Eklem kapsülüne

labrum korunarak asetabular rim seviyesinden T insizyon uygulanır. Rezeksiyon spesmeni çıkartıldıktan sonra femoral intramedüller kanal sıralı oyucularla reamerize edilir ve raspanılır. Proksimal femur replasmanına uygun endoprotez rezeksiyon miktarı hesaplanarak 40/50/60/80/100/120 mm'lik segmenter replasman parçalarından uygun kombinasyonlar ile femoral adaptöre monte edilir. Denemeler sonrası önceden rotasyon için yerleştirilmiş olan işaret referans alınarak femoral komponent 10°-15° anteversiyon açısı ile çimentolu veya çimentosuz olarak uygulanır. Endoprotezin tüm yönlerde stabil olduğu gözlemlendikten sonra ilk olarak korunan kapsül kapatılır. Takiben gluteus medius ve vastus lateralisin korunan kısmı birbirlerine dikilerek endoprotezin üzeri örtülür. Kanama kontrolü ve pulsatil yıkamayı takiben hemovak dren yerleştirilerek katlar usulüne uygun olarak kapatılır.

3.4.2 Distal femur rezeksiyonu

Supin pozisyonda, turnike kullanılmadan, uygun arıtım ve örtüm sonrası (ekstremité distali dolaşım kontrolü açısından örtülmeden) tümör lokalizasyonuna ve boyutuna bağlı olarak uyluk ortasından distale uzanan ve biyopsi bölgesini ada şeklinde içine alan insizyon uygulanır. İnsizyon distalde medial parapatellar bölgeden geçerek tibial tüberkül distaline kadar uzanır. Medial ve lateral fasyokütan flepler ilerletilir. Diz eklemi hafif fleksiyon pozisyonuna getirilerek, popliteal damarlar ve siyatik sinir posteriora doğru devrilmesi diseksiyonu daha kolaylaştırır. Proksimalde sartorius kasının bulunduğu bölgede safen ven bulunarak korunur. Sartorius kası diseksiyonla posteriora retrakte edilerek superfisyal femoral arter ve safen sinir ekspozite edildir. Superfisyal femoral sinir distale doğru addüktör kanala kadar eksplorasyonu yapılır. Superfisyal femoral arterin anteriora kitleyi besleyen perforan dalları bağlanır. Addüktör magnus tendonu serbestleştirilerek superfisyal femoral arter retrakte edilerek korunur. Femur posterioru ve popliteal damarlar arasındaki boşluktan diseksiyonla popliteal arter mobilize edilir ve genikülat arterler bulunarak bağlanır. Vasküler yapılar tümör içerisinde değil ise rezeksiyona devam edilir.

Rektur femoris ve vastus medialis arasındaki boşluktan medial ve lateral flepler ilerletilir. Vastus intermedius kası femur shaftı ve ekstra-osseöz tümör komponenti üzerinde bırakılarak anterior cerrahi sınırı oluşturur. Yine tümör

komponentinin medial sınırını vastus medialisin derin lifleri (gerekirse vastus medialisin tamamı) kitle üzerinde bırakılarak medial cerrahi sınırı oluşturur.

Tibia üzerinde bulunan kapsul ve bağlar kesilir. Takiben distal femura olan başlantılar ve medial ve lateral intermusküler septa, biceps kısa başı ile medial ve lateral gastroknemius tendonları ayrılarak femur distali diz ekleminde ayrılır.

Spesimen distalden eleve edilerek daha önceden MRG'den belirlenen seviyeye kadar (kitlenin en az 2 cm proksimali olacak şekilde) diseksiyon her yönde tamamlanarak rotasyon tayini için korteks işaretlenir. Uygun seviyeden transvers osteotomi uygulandıktan sonra proksimal uç medullasından frozen incelemesi için spesimen gönderilir. Frozen incelemesi temiz ise tibia osteotomisi ve femur hazırlığına başlanır.

Tibianın uzun aksına dik olarak 1 cm'lik eklem yüzeyini içeren kemik osteotomize edilir. Takiben femoral kanal sıralı oyucularla oyulur (çimentosuz sistem için stem ile aynı çapta raspa ile, çimentolu sistem için stem çapının 2 mm daha büyük çapta raspa ile oyulur). Protezin osteotomi hattına tam temas edebilmesi için osteotomi hattı düzgün olmalıdır. Gerekirse yüksek devirli oyucular ile düzeltilebilir. Tibia kanalı bir küret ile bulunduktan sonra operasyon öncesi hesaplanan proksimal tibia kanalının çapına uygun boyda oyucu ile oyulur (çimentolu sistem için 2 mm daha fazla oyulur). Platoya uygun tepsi seçilerek kemik yüzeyi ile uyumu kontrol edilir. 40/60/80/100 mm uzatma parçaları kullanılarak rezeksiyon boyuna göre femoral komponent hazırlanır. Femoral ve tibial komponentlerin oturup oturmadığını kontrol etmek ve protez boyunun kontrolü amacı ile rotasyon işareti referans alınarak uygun rotasyonda deneme redüksiyonu yapılır. Protezin uzun olması, diz ekstansiyonda iken nörovasküler yapılarda gerilmeye ve fleksiyon kaybına neden olabilir. Deneme sonrası tibial ve femoral kanal pulsatil yıkama sistemi ile yıkanıp kurulandıktan sonra önce tibial stem daha sonra femoral stem çimentolu veya çimentosuz olarak uygun rotasyonda yerleştirilir. Protez redükte edilerek sistem kilitlenir. Fleksiyon ve ekstansiyonun uygun olduğu görüldükten sonra kalan yumuşak dokular ile protezin örtülmesine başlanır. Protezin tamamen örtülmesi ve subtütan olarak bırakılmaması önemlidir. Kalan vastus

medialis dokusu rektus femorise dikiir. Sartorius kası mobilize edilerek anteriora devrilerek kullanılabilir. Eğer defekt çok büyükse medial ve lateral gastroknemius kasları distalden serbestleştirilerek rotasyonel flep olarak protezin medial, lateral ve anteriorun rtnmesinde kullanılabilir. Daha geniş bir örtüm sağlamak için medial gastroknemius kasının posterior fasyası çıkarılır. İki adet hemovak dren yerleştirilerek katlat usulüne uygun olarak kapatılır. Distal nabızların kontrolünü takiben immobilizer uygulanır.

3.4.3 Proksimal tibia rezeksiyonu

Supin pozisyonda, turnike kullanılmadan, uygun arıtım ve örtüm sonrası uyluk distal 1/3 kısmından tibia distal 1/3 kısmına uzanan ve biyopsi bölgesini ada şeklinde içinde bırakacak şekilde anteromedial insizyon uygulanır. Medial ve laterale doğru cilt, ciltaltı flepler oluşturulur. Tümör bölgesini ilgilendirmeyen yerlerde iskemiye önlemek amacı ile fleplere fasya eklenerek fasyokütan olarak devam ettirilir. Medial flep diseksiyonu posteriora derinleştirilerek, popliteal fossanın görüntülenmesi için medial hamstringler insersiyolarının 2-3 cm proksimalinden serbestleştirilir. Medial gastroknemius parsiyel olarak mobilize edilir ve soleus kası nörovasküler yapıların ortaya konulması için split olarak ayrılır. Popliteal damarlar bulunur ve medial yaklaşımla popliteal arter trifurkasyonu explore edilir. Medial gastroknemius kasının ana pedikln oluşturan medial sural arter korunur. Tibia posterioru ve tibioperoneal gövde arasındaki boşlukta tümör yok ise rezeksiyona devam edilir. Trifurkasyondan ilk çıkan anterior tibial arter popliteus kasının inferior sınırından bulunur ve direk olarak inter-osseöz membrandan anteriora geçer. Anterior tibial arter ve ven bağlanarak kesilir. Eğer kitle çok büyükse peroneal arteri de bağlamak gerekebilir. Böylece nörovasküler paket posteriora doğru retrakte edilebilir.

Dize yapılan küçük bir artrotomi ile diz içerisinde hemartroz veya tümör yayılımı ekarte edildikten sonra intra-artiküler rezeksiyona devam edilir. Patellar tendon tibal tüberkülün 1-2 cm proksimalinden kesilir. Diz ekleminin kapsülü tibia insersiyosunun 1-2 cm proksimalinden çepeçevre kesilerek ayrılır. İnfirior genikulat arterlerin bulunup bağlanmasından sonra popliteal damarlar mobilize edilerek posterior kapsül kesilir. Çapraz bağlar femura yapışma yerlerinden ayrılır.

Tibialis anterior kasının bir kısmı rutin olarak tibia ile birlikte çıkarılır. Kalan anterior kompartman kasları korunur. Anterior kompartmana giden peroneal sinir dallarının korunması gerekir. Posteriorde soleus kasının proksimali ve popliteus kası tibia üzerinde bırakılır. Fibula başının proksimalinde ve biceps tendonunu fasyası altında peroneal sinir bulunur. Biceps tendonu yapışma yerinin 2 cm proksimalinden kesilir. Peroneal sinir proksimal fibuladan serbestleştirildikten sonra fibulanın 6-8 cm'lik kısmı osteotomize edilir. Proksimal tibiofibular eklem ekstra-artiküler olarak çıkarılır. Kontaminasyonu önlemek için tibiofibular eklem üzerinde kas tabakası bırakılır. Takiben tibia belirlenen lezyonun en az 3 cm distalinden osteotomize edilir. İntra-artiküler diz eklem rezeksiyonu tamamlanır.

Tibia ve femur hazırlanarak modüler endoprotez denemelerinden sonra çimentolu veya çimentosuz olarak yerleştirilir.

Patellar tendon tibia komponent anteriorundaki deliklere dikilerek ekstansör mekanizma kurulur. Protezin örtülmesi için medial gastroknemius distalden serbestleştirilerek proksimaldeki pedikülü üzerinden rotasyonel flep olarak anteriora kaydırılır. Medial ve lateral kapsül yapıları medial gastroknemius superior sınırına dikilir. Medial gastroknemius kasının inferior kenarı protezin distalinin örtümü için soleus kasına dikilebilir. Ya da soleus kası serbestleştirilerek distal kısmı örtmek üzere anteriora kaydırılabilir. İki adet hemovak dren yerleştirilerek katlat usulüne uygun olarak kapatılır. Distal nabızların kontrolünü takiben immobilizer uygulanır.

3.4.4 Distal tibia rezeksiyonu

Supin pozisyonda, turnike kullanılmadan, uygun arıtım ve örtümü sonrası tibia proksimalinden başlayıp ayak bilek medialinden ayak dorsomedialine uzanan, biyopsi skarını ada şeklinde içerisine alan, anteromedial cilt insizyonu uygulandı. Medial ve lateral fasyokütan flepler ilerletilir. Anterior kompartmanda ekstansör kaslar, tibialis anterior kasının derin kısmı tibia üzerinde bırakılacak şekilde diseksiyonla ayrılır. Tibia anteromedial yüzeyini kaplayan periost kemik üzerinde bırakılır. Tibia posteromedialinde gastroknemius medial başı ve soleus kasları ile fleksör kaslar kemik yüzeyde bir miktar kas dokusu bırakılacak şekilde diseke edilir. Posteriorde tibialis posterior arter ven ve tibial sinir ile, anterolateralde tibialis

anterior arter ven ve peroneal sinir eksplere edilerek korunur. Ayak bilek eklemine çepeçevre artrotomi uygulanır ve bağlar kesilir. MRG'ye göre belirlenen yerden (lezyonun en az 2 cm proksimalinden) tibia osteotomize edilir. Rezeksiyon spesmeninin mobilizasyonunu arttırmak amacı ile fibulaya orta diafizinden oblik osteotomi uygulanabilir. Rezeksiyon tamamlanır.

Kalan tibia medullası reamerize edilerek hazırlandıktan sonra, protezin talar komponentinin yerleşeceği yer hazırlanır. Talustan kalkaneusa doğru uzanan oluk açılarak sıralı oyucular ile oyulur. İlk olarak talar komponent press-fit olarak, takiben de modüler tibial komponent çimentolu yada çimentosuz olarak yerleştirilir ve sistem kilitlenir. 2 adet hemovak dren yerleştirilerek katlar usulüne uygun kapatılır.

3.5 Postoperatif Hasta Bakımı

Operasyon sonrası ödemin önlenmesi için hastaların opere edilen ekstremitelerine 3-5 gün elevasyon uygulandı. Derin venöz tromboz profilaksisi için düşük molekül ağırlıklı heparin başlandı. Sıvı koleksiyonunun önlenmesi için drenler 3-5 gün tutuldu. Drenler çekilene kadar intravenöz antibiyotik (sefazolin sodyum 1gr) uygulandı. Tüm hastalara postoperatif 1. gün izometrik egzersizler başlandı ve ağrı kontrolü sağlandı. Proksimal tibia endoprostetik rekonstrüksiyonu yapılan hastalar ekstansör mekanizma iyileşene kadar 3 hafta kadar beklendi. Tam ekstansiyon elde edildikten sonra fleksiyon egzersizlerine başlandı. Proksimal femur rezeksiyonu uygulanan hastalar postoperatif 1 gün, distal femur rezeksiyonu ve endoprostetik rekonstrüksiyonu yapılan hastalar postoperatif 2. gün tam yük ile mobilize edildi.

3.6 Takip

Operate edilen hastalar operasyon sonrası ilk iki yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve sonra ki dönemlerde yıllık olarak kontrole çağırıldı.

3.6.1 Fonksiyonel değerlendirme

Fonksiyonel sonuçların değerlendirilmesinde hastaların son kontrollerinde yapılan Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) fonksiyonel değerlendirme sistemi kullanıldı (Tablo 10 ve 11). Bu skorum toplam 30 puan ve 6 parametreden oluşan bir değerlendirme formudur. Ağrı, fonksiyonel kapasite, emosyonel durum, destek

kullanım ihtiyacı, yürüme mesafesi ve yürüyüş şekline göre her parametre 0 ila 5 arasında puanlanır. Elde edilen toplam puan 30'a bölünerek % değeri elde edilir.

Tablo 10 Alt ekstremitte MSTS değerlendirme sistemi

Durum	Sonuç	Puan
Ağrı		
Ağrı yok	İlaç kullanmıyor	5
Ilımlı ağrı	İlaç kullanmıyor	4
Kısıtlayıcı olmayan ağrı	Narkotik olmayan analjezik kullanımı	3
Hafif-orta dereceli ağrı	Narkotik olmayan analjezik kullanımı	2
Kısıtlayıcı ağrı	Aralıklı narkotik analjezik kullanımı	1
Sürekli ağrı	Sürekli narkotik analjezik kullanımı	0
Fonksiyonel kapasite		
Kısıtlılık yok	Engelli değil	5
Hafif kısıtlılık	Hafif engelli	4
Rekreasyonel kısıtlılık	Hafif engelli	3
İş gücü kaybı hafif	Önemli derecede engelli	2
Kısmi iş gücü kaybı	Önemli derecede engelli	1
Sürekli iş gücü kaybı	Engelli	0
Emosyonel Durum		
Gayretli-hevesli	Tavsiye eder	5
Memnun	Tavsiye eder	4
Tatmin olmuş	Bir daha olsa tekrar yaptırır	3
Çekimser	Bir daha olsa tekrar yaptırır	2
Kabullenmiş	İstemeyerek	1
Memnuniyetsiz	Yaptırmaz	0

Tablo 11 Alt ekstremitte MSTS değerlendirme sistemi (Devamı)

Durum	Sonuç	Puan
Destek Kullanımı		
İhtiyaç yok	Destek kullanmıyor	5
Breys ihtiyacı hafif	Aralıklı breys kullanımı	4
Breys ihtiyacı var	Düzenli breys kullanımı	3
Baston ihtiyacı hafif	Aralıklı baston kullanımı	2
Tek bastona ihtiyaç var	Düzenli baston kullanımı	1
Çift baston-koltuk değneği ihtiyacı	Sürekli baston-koltuk değneği kullanımı	0
Yürüme mesafesi		
Normal	Ameliyat öncesi gibi	5
Kısıtlanma yok	Ameliyat öncesi gibi	4
Kısıtlanma hafif	Engel oluşturmuyor	3
Kısıtlanma orta	Engel oluşturmuyor	2
Engelli	Ev içinde hareketli	1
Hareketsiz-bağımlı	Yardım-tekerlekli sandalye ile	0
Yürüyüş şekli		
Normal	Ameliyat öncesi gibi	5
Aksama yok	Ameliyat öncesi gibi	4
Hafif aksama	Kozmetik bozukluk	3
Orta derece aksama	Kozmetik bozukluk	2
Belirgin aksama	Hafif fonksiyonel bozukluk	1
Engelli	Önemli fonksiyonel bozukluk	0

3.6.2 Klinik değerlendirme

Tüm hastalar kontrollerinde çekilen 2 yönlü direkt radyografiler ile takip edildi. Endoprotezik rekonstrüksiyonun başarısızlığı, herhangi bir komponentin revizyon ihtiyacı, protezin çıkarılması veya amputasyon olarak tanımlandı. Revizyon ihtiyacını gerektiren nedenler protez enfeksiyonu, tümör rekürrensi, aseptik gevşeme, protez kırılması, peri-prostetik kırık ve dislokasyon olarak belirlendi.

3.7 **İstatiksel Değerlendirme**

Kaplan-Meier sağkalım grafiği, hem implant hemde hasta sağkalımları için %95 güvenilirlik aralığında SPSS NCSS yazılımı kullanılarak hazırlandı. Başlangıç noktası endoprotez implantasyon zamanı ve bitim noktası ise revizyon ihtiyacı, implantın

ıkarılması veya amputasyon zamanı olarak belirlendi. İmplant başarısızlığı ile birçok klinik değişken arasındaki ilişki varlığı log rank testi ve Cox oransal risk regresyon modeli kullanılarak analiz edildi. 0,05'ten küçük p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4 BULGULAR

Hastalar ortalama 15,5 (1-119) ay süreyle takip edildiler (Medyan ortalaması kullanıldı). Çalışmaya dahil edilen hastaların endoprotez sağkalımının değerlendirilmesi için takibe başlama zamanı endoprotezin yerleştirilmesi ve takip sonlanma zamanı revizyon ihtiyacı, implantın çıkarılması veya amputasyon olarak belirlendi. Takipler sırasında 5 osteosarkom, 1 lenfoma, 1 malign fibröz histiositom, 18 metastaz, 2 multipl myelom hastası protez revizyonu yapılmadan öldü.

Çalışmaya dahil edilen hastalara geniş cerrahi sınırlarla rezeksiyon uygulandı. İntra-artiküler yayılımı olan 5 hastaya ekstra-artiküler rezeksiyon uygulandı. Primer malign kemik patolojisi bulunan hastaların evreleme dağılımları, EvreIIA (1), Evre IIB (26), Evre IIIB (2) şeklindeydi. Primer benign kemik lezyonu olan 5 hastanın Evre III kemik lezyonu mevcuttu. Proksimal femur tutulumu daha çok metastatik kemik hastalığı grubunda görülürken, distal femur tutulumu primer kemik lezyonları tarafından oluşturuldu. Femurda yaygın tutulumun görüldüğü 3 osteosarkom, 1 kondrosarkom ve 1 leimyosarkomlu hastaya total femur protezi uygulandı (Tablo 12).

Tablo 12 Patolojik tanıya göre anatomik dağılım

Tanı	Endoprotez uygulaması	Proksimal femur	Distal femur	Proksimal tibia	Distal tibia	Total femur
Metastaz	42	39	3	0	0	0
Osteosarkom	18	0	13	2	0	3
Ewing sarkomu	6	2	0	3	1	0
Kondrosarkom	4	0	2	1	0	1
Multipl myelom	4	4	0	0	0	0
Dev hücreli tümör	4	0	2	2	0	0
Malign mezenkimal tümör	1	1	0	0	0	0
Lenfoma	1	1	0	0	0	0
AML	1	1	0	0	0	0
Malign fibröz histiositom	1	0	1	0	0	0
Leiomyosarkom (kemik tutulumu)	1	0	0	0	0	1
Anevrizmal kemik kisti	1	0	1	0	0	0
Toplam	84	48	22	8	1	5

4.1 Fonksiyonel Değerlendirme

Hastaların fonksiyonel değerlendirmesinde, MSTS fonksiyonel değerlendirme sistemi kullanıldı. Altı parametreden oluşan sistemde her parametre 0-5 arası puanlanarak yapıldı (Tablo 10-11). Elde edilen toplam puan maksimum puana (30) bölünerek fonksiyonel sonuç % değeri olarak elde edildi.

Tüm hastaların ortalama MSTS skoru %90,1 (16-100) olarak bulundu. Anatomik dağılımlara göre proksimal femur için %89,5 (50-100), distal femur için %88,5 (16-100), proksimal tibia için 95,3 (83,3-100), distal tibia için %90 ve total femur için %94,6 (86,6-100) idi. Anatomik bölgelere göre MSTS soru açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,572$) (Tablo 13). Distal tibia olgu sayısı yetersiz olduğu için dahil edilmemiştir.

Tablo 13 MSTS skorlamasının anatomik lokalizasyonlara göre karşılaştırması

Anatomik lokasyon	Sayı	Ortalama	Standart Sapma	Standart hata	Ortalama için %95 Güven Aralığı		Min.	Maks.
					Alt Sınır	Üst Sınır		
Proksimal femur	48	89,5667	11,96006	1,72629	86,0938	93,0395	50,00	100,00
Distal femur	22	88,5909	19,75685	4,21218	79,8312	97,3506	16,00	100,00
Proksimal tibia	8	95,3750	5,33044	1,88459	90,9186	99,8314	83,30	100,00
Total femur	5	94,6400	5,60562	2,50691	87,6797	101,6003	86,60	100,00
Total	83	90,1735	13,80773	1,51560	87,1585	93,1885	16,00	100,00

4.2 Hasta ve Endoprotez Sağkalımı

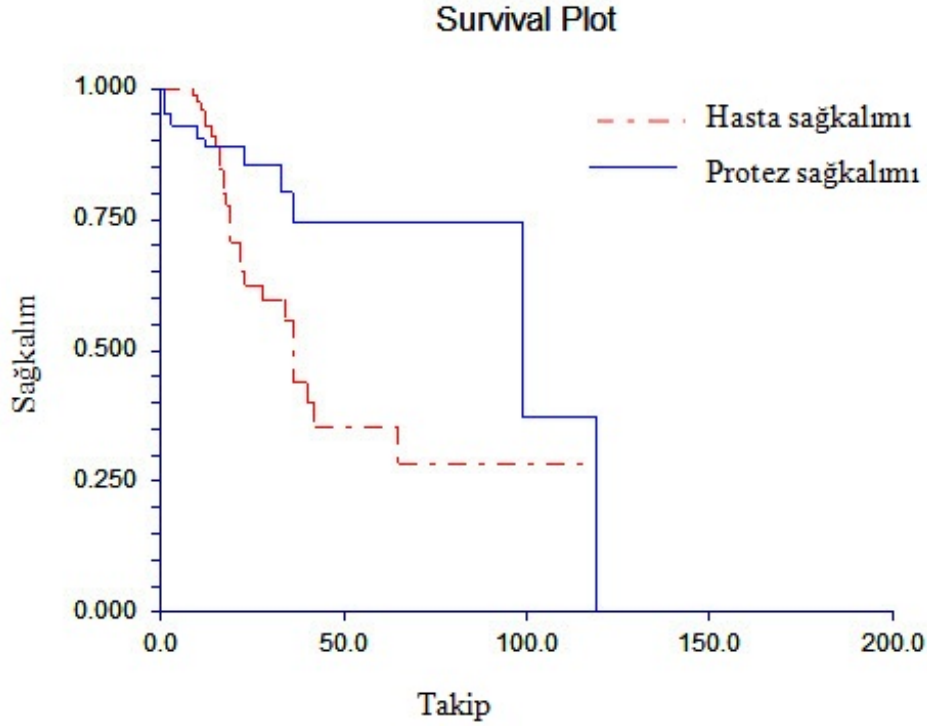
Hastaların yapılan en son takipleri sırasında toplam 14 (%16,6) endoprotez başarısızlığı olduğu saptandı. Revizyon oranı %14,2 (12) iken 2 (%2,3) hastaya amputasyon uygulandı. Bu hastalardaki endoprotezlerin başarısızlık nedenleri lokal rekürrens (distal femur; 3), aseptik gevşeme (proksimal femur; 1, distal femur; 1), implant yetmezliği (proksimal femur; 1, distal femur; 2), instabilite ve dislokasyonda (proksimal femur; 6) (Tablo 14).

Tablo 14 Anatomik lokasyona göre başarısızlık nedenleri

Başarısızlık nedenleri	Hasta sayısı (%)	Proksimal femur (n=48)	Distal femur (n=22)	Proksimal tibia (n=8)	Distal tibia (n=1)	Total femur (n=5)
Enfeksiyon	0	0	0	0	0	0
Lokal rekürrens	3 (3,5)	0	3 (13,6)	0	0	0
Aseptik gevşeme	2 (2,3)	1 (2,0)	1 (4,5)	0	0	0
İmplant yetmezliği	3 (3,5)	1 (2,0)	2 (9,0)	0	0	0
Periprostetik kırık	0	0	0	0	0	0
İnstabilite/ Dislokasyon	6 (7,4)	6 (12,5)	0	0	0	0
Toplam	14 (16,6)	8 (16,6)	6 (27,2)	0	0	0

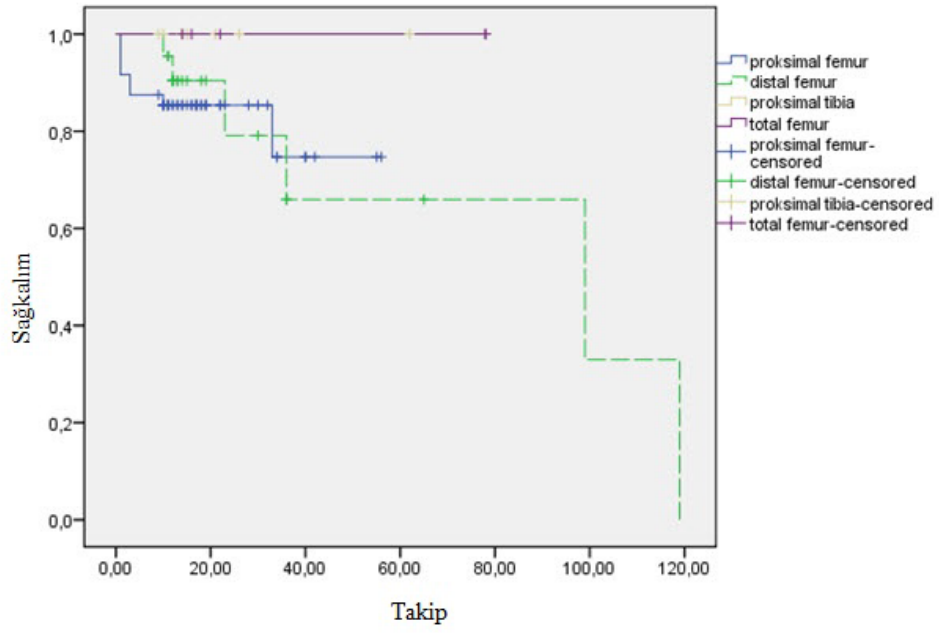
Kaplan-Meier analizine göre toplam endoprotez sağkalımı 1. yılda %88 (%95 güven aralığı 0,82-0,95), 2. yılda %85 (%95 güven aralığı 0,75-0,94) ve 3. yılda %74

(%95 güven aralığı 0,58-0,90) olarak bulundu. Hastaların sağkalımı ise Kaplan-Meier analizi sonucu 1. yılda %92 (%95 güven aralığı 0,86-0,98), 2. yılda %62 (%95 güven aralığı 0,48-0,76) ve 3. yılda %43 (%95 güven aralığı 0,26-0,60) olarak değerlendirildi. Hasta sağkalımları ile endoprotez sağkalımları kıyaslandığında genel anlamda implantasyon sonrası uzun süre dayandıkları görülmektedir (Şekil 4).



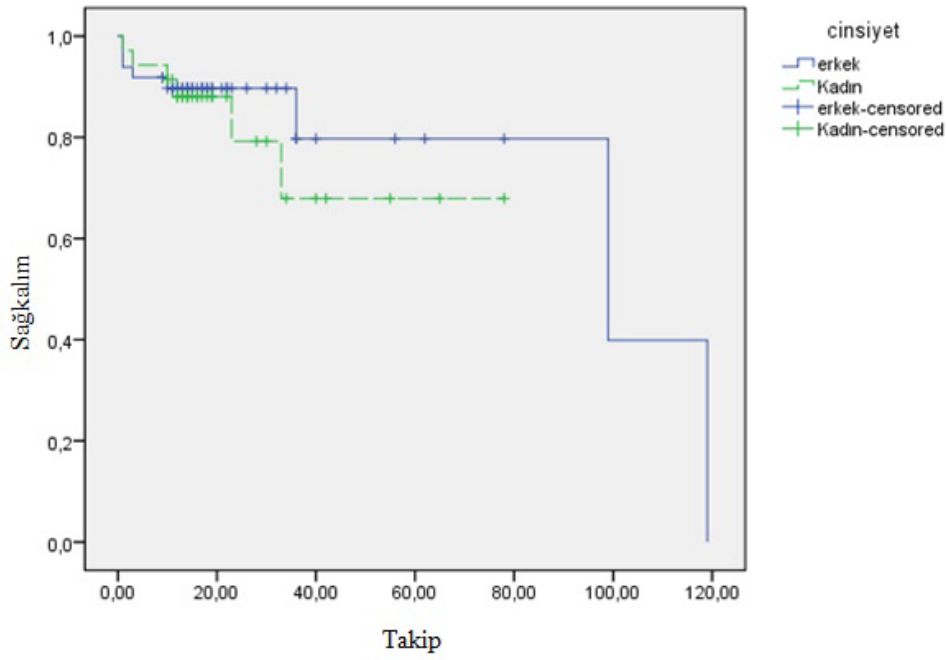
Şekil 4 Tüm alt ekstremitte endoprotez sağ kalımlarını hasta sağkalımları ile kıyaslayan Kaplan-Meier sağkalım eğrisi

Proksimal femur replasmanlarının sağkalımı 1 ve 2. yıllardaki sağkalımı %85 (standart hata 0,51) iken 3 ve 4. yıllarda %74 (standart hata 0,10) olarak bulundu. Distal femura yapılan replasmanların sağkalımı ise 1. yılda %90 (standart hata 0,06), 2. yılda %79 (standart hata 0,12), 3 ve 5. yıllarda %65 (standart hata 0,15) iken 8,5 yıl sonraki takiplerde %33 (standart hata 0,24) olarak bulundu. Total femur protezi, proksimal tibia replasmanları başarısızlığa uğramadığı için sağkalımları ilk 5 yılda %100'dü. Anatomik lokasyona göre endoprotez sağkalımları, Log-Rank (Mantel-Cox) testi ile karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmedi ($p=0,472$) (Şekil 5).



Şekil 5 Anatolik lokasyona göre endoprotez sağkalım eğrisi

Cinsiyet ile endoprotez sağkalımı arasında Log-Rank testi ile anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,557$) (Şekil 6).



Şekil 6 Cinsiyete göre endoprotez sağkalım eğrisi

Yine yaş ile endoprotez sağkalımı arasında tek değişkenli Cox regresyon analizi ile anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,493$).

Proksimal femoral rekonstrüksiyon yapılan hastalarda kullanılan eklem tipi endoprotez başarısızlığı açısından önemli bir prognostik faktör olarak belirlendi ($p=0,013$). Bipolar hemiarthroplasti şeklinde uygulanan implantların sağkalım oranları, total kalça endoprotezlerine göre daha iyi olduğu tespit edildi. Yapılan Cox Regresyon analizi ile total kalça artroplastisi uygulanan hastaların bipolar hemiarthroplasti uygulananlara göre komplikasyon açısından 5 kat daha riskli olduğu görüldü ($p=0,028$). Endoprotezik rekonstrüksiyonun başarısızlığa uğradığı hastaların ortalama yaşı 46 (15-78) idi. İlk cerrahi ile protezin başarısızlığı arasındaki ortalama süre 25 (1-119) aydı. Proksimal femur rekonstrüksiyonu uygulanan hastalara uygulanan endoprotezlerin sağkalımlarıyla, Cox regresyon analizi yapılarak yaş arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,902$). Aynı şekilde Log-Rank testi ile cinsiyetler arasında da anlamlı fark görülmedi ($p=0,969$).

4.3 Komplikasyonlar

Distal femur yerleşimli osteosarkom tanısı ile opere edilen 3 hastada lokal rekürrens gelişti. Bu hastalara amputasyon önerildi. Yirminci ayında tümörü nükseden hasta amputasyonu reddetti. Amputasyon (%2,4) uygulanan iki hastanın lokal rekürrensi takiplerinin 10. ve 36. aylarında tespit edildi. Amputasyon uygulanan hastalardan biri adjuvan kemoterapi tedavisini reddetti ve takip sırasında akciğer metastazları nedeni ile öldü. Amputasyon uygulanan diğer hasta ise çalışma devam ederken kemoterapiye sekonder myelosupresyon nedeni ile kaybedildi. Endoprotezik rekonstrüksiyon ve amputasyon arasındaki ortalama takip süresi 23 (10-36) aydı. Amputasyonu reddeden hasta çalışmanın bitiminde hala hayattaydı ve MSTS skoru 16 olarak ölçüldü.

Endoprotez başarısızlığına neden olarak revizyonla sonuçlanan en önemli nedenlerden biri instabilite ve dislokasyon oldu. Dislokasyonla sonuçlanan proksimal femur endoprotezik rekonstrüksiyonlarından (bipolar hemiarthroplasti) 1 hastaya revizyon yapıldı. Kalan diğer hastalar ise genel anestezi altında kapalı (üç hasta) veya açık (iki hasta) redüksiyon ile başarılı olarak tedavi edildi. Disloke olan endoprotezlerin iki tanesi bipolar hemiarthroplasti, dört tanesi ise total kalça artroplastisiydi. Total kalça artroplastisi yapılan hastalar (13 hastanın 4 tanesi; %30,7), bipolar hemiarthroplasti uygulanan hastalara (35 hastanın 2 tanesi; %5,7) göre instabilite riski 5 kat fazla bulundu ($p=0,028$). İnstabilite hastaların ilk 3 aylık takiplerinde gelişti. Ortalama geçen süre 1,6 (1-3) aydı. Distal femoral, proksimal tibia, total femur ve distal tibia rekonstrüksiyonu uygulanan hastalarda instabilite gözlenmedi.

İmplant yetmezliği görülen 3 hastanın 2 tanesine distal femur yerleşimli osteosarkom nedeni ile intra-artiküler rezeksiyon ve modüler endoprotezik rekonstrüksiyon uygulandı. Bir hastaya ise metastatik kemik hastalığı (meme kanseri) nedeni ile proksimal femur rezeksiyonu ve modüler endoprotezik rekonstrüksiyon yapıldı. Rotasyonel menteşeli modüler 2 distal femur endoprotezinin metal pinlerinin ve insertlerinin yetmezliği, sadece bu komponentlerin değişimi ile başarılı bir şekilde revize edildi. Yetmezliğe uğrayan proksimal femur endoprotezde ise başarısızlık protezin intramedüller sapındaki (stemin) kırılmaya bağlıydı ve daha

uzun bir femoral sapın yine çimentolu olarak uygulanması ile revize edildi. İmplant yetmezliği nedeni ile yapılan revizyonların ortalama operasyon zamanı ilk operasyonları takiben ortalama 83,6. ayda (33-119) gerçekleştirildi.

İki hastada (% 2,3) aseptik gevşeme gözlemlendi. Distal femur osteosarkomu nedeniyle modüler endoprotez uygulanan bir hastada takiplerin 12. ayında femoral komponentte, ve proksimal femur yerleşimli metastatik kemik hastalığına (meme kanseri) bağlı endoprostetik rekonstrüksiyon (total kalça replasmanı) yapılan bir hastada ise takiplerinin 10. ayında asetabular komponentte aseptik gevşeme tespit edildi. Her iki hastanın da revizyon operasyonları başarı ile yapıldı. Aseptik gevşemeler ortalama 11. ayda (10 ve 12. aylarda) görüldü.

Çalışmaya dahil edilen ve takipte kalan hastalarda çalışma bitiş kriterleri arasında yer alan protez enfeksiyonu ve periprostetik kırık görülmedi.

5 TARTIŞMA

Modüler segmental endoprotez sistemleri intra-operatif rezeksiyon miktarına göre cerraha büyü esneklik ve kolaylık sağlamaktadır. İsmarlama (custom-made) protezlere göre maliyetinin daha uygun olması ve zaman kazandırması avantajlarıdır. Kemik gelişimini tamamlamamış hastalarda büyüme oranı göz önünde bulundurularak implantları uzatılabilme opsiyonu pediatrik yaş grubunda alternatif sunar. Çalışmamızda 2005 ile 2011 yılları arasında alt ekstremitte yerleşimli kemik tümörlerinin rezeksiyonlarını takiben uygulanan modüler segmental endoprostetik rekonstrüksiyonların sonuçlarını değerlendirdik. Yapılan önceki çalışmalarda ağırlıklı olarak modüler ve ısmarlama (custom-made) implantların sonuçlarına veya sadece ısmarlama (custom-made) implantların sonuçlarına yer verildiği görülmüştür. Çalışmamızda, belirtilen önceki çalışmalarda bakılan faktörlerin yanı sıra, ilave değişkenlere de yer verilmiştir.

Serimizdeki modüler endoprotezlerin başarısızlık oranı % 16,6 idi. İmplant sağ kalımı ise 1. yılda %88 (%95 güven aralığı 0,82-0,95), 2. yılda %85 (%95 güven aralığı 0,75-0,94) ve 3. yılda %74 (%95 güven aralığı 0,58-0,90) olarak bulundu. Serimize benzer şekilde alt ekstremitde sadece modüler segmental endoprotez sağkalımlarını Ahlman ve arkadaşları yayınlamışlardır [12]. Ahlman ve arkadaşlarının 211 hastadan oluşan alt ekstremitte modüler segmental endoprotezlerinin 5, 10 ve 15 yıllık sağkalımları sırası ile %78, %60 ve %60 olarak saptanmış, başarısızlık oranları ise %16,6 şeklinde bildirilmiştir [12]. Dobbs ve arkadaşları 81 hastada uyguladıkları ısmarlama (custom-made) proksimal femur replasmanlarının 5 ve 10 yıllık sağkalımlarını, %73 ve %63 olarak bildirmişlerdir [86]. Yine Horowitz ve arkadaşları, 93 hasta üzerindeki alt ekstremitte ısmarlama (custom-made) ve standart alt ekstremitte endoprotez 5 yıllık sağkalım sonuçlarını, proksimal femoral replasmanlar için % 88, distal femoral endoprotezler için %59 ve proksimal tibial replasmanlar için ise %54 olarak yayınlamışlardır [87]. Unwin ve arkadaşlarının çalışmasında ise ısmarlama (custom-made) proksimal femoral endoprotez yapılan 232 hastada 10 yıllık protez sağkalımı %68 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada ısmarlama (custom-made) tam menteşeli distal femoral

replasman yapılan 493 hastada 10 yıl içerisinde aseptik gevşeme oranı %63 olarak verilmiştir [88]. Roberts ve arkadaşları ise ısmarlama (custom-made) distal femur replasmanı yapılan 135 hastadaki protez sağkalım oranlarını 5 yılda %72 ve 7 yılda %64 olarak bildirmişlerdir [70]. Kawai ve ark. tarafından femur distali yerleşimli malign kemik tümörleri nedeni ile endoprotezik rekonstrüksiyon uygulanan 40 hastanın 8 (5-17) yıllık takipleri sonucu 3., 5. ve 10. yıllardaki Kaplan-Meier analizine göre sağkalım sonuçları sırası ile %85, %67 ve %48 olarak bildirilmiş [89]. Malawer ve arkadaşlarının kemik sarkomları nedeni ile uyguladıkları endoprotezik rekonstrüksiyonların 5. Ve 10. Protez sağkalımları sırası ile %83 ve %67 olarak bildirilmiş [90]. Total femur replasmanları için ise yapılmış birkaç çalışmanın 2, 4 ve 10 yıllık sağkalım sonuçları %100 olarak bulunmuştur [22, 91, 92]. Bizim takibimizdeki total femur replasmanlarının ortalama takip süresi 41 ay (22-78) olup 1, 2 ve 5 yıllık sağkalım oranları %100'dür. Kliniğimizde uygulanan modüler sistem endoprotez takiplerinin erken dönem sonuçları olmakla beraber yapılmış benzer çalışmalara paralel, kabul edilebilir sonuçlar vermiştir.

Proksimal femur, endoprotezik rekonstrüksiyonun en başarılı olarak uygulandığı yerlerden biri olmasına rağmen instabilite en sık karşılaşılan komplikasyon ve başarısızlık nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Instabilite ve dislokasyonu etkileyen faktörler arasında asetabulum rekonstrüksiyonu, eklem kapsülünün rezeksiyonu ve abdüktör mekanizmanın onarılma teknikniği olarak görülmektedir. Total kalça replasmanı yapılan olgularda, bipolar hemiartoplasti uygulananlara göre daha fazla dislokasyon görüldüğü bildirilmiştir. Asetabulumun rekonstrüksiyonu yapılan olgularda %11 ila %15 arasında dislokasyon bildirilmiştir [93, 94]. Bizim serimizde deproksimal femoral endoprotezin asetabuler komponent ile kombine edildiği olgulardaki dislokasyon oranımız, bipolar hemiartoplasti uygulanan olgulara kıyasla 5 kat daha fazla olarak belirlenmiştir. Ahlmann ve arkadaşlarının serisinde total kalça replasmanları uygulanan endoprotezlerde dislokasyon riski hemiartoplasti uygulananlara göre 3 kat fazla saptanmıştır [12]. Bickel ve arkadaşları tarafından asetabulumun korunduğu, kapsül onarımı ve abdüktör mekanizmanın onarıldığı 57 olgudan oluşan ve hemiartoplasti uygulanan seride sadece bir hastada dislokasyon görülmüştür [95]. Kalça stabilitesinin en iyi

şekilde korunması açısından asetabulumun korunması, eklem kapsülünün onarımı ve abdüktör mekanizmanın rekonstrüksiyonu önerilmektedir. Fakat tümör rezeksiyonu sırasında kalça abdüktörlerinin sakrifiye edilmesi gerekebilmektedir. Bu durumda abdüktör mekanizma her zaman önerilen şekilde endoproteze dikilemeyebilir. Onarım çevre yumuşak dokulara dikilerek yapılır. Kendi serimizde dislokasyon oranının literatüre kıyasla daha yüksek olması da endoprotezin total veya hemiarthroplasti şeklinde uygulanması ile yakından ilişkili bulundu. Başlangıçta, proksimal femur metastazlarında rutin olarak total artroplasti uygulanırken, daha sonra bipolar başların kullanımına geçildi. Ve bu durum dislokasyon oranlarında azalma ile sonuçlandı. Kapsül tamiri ve abdüktör mekanizmanın rekonstrüksiyonu başlangıçtan itibaren özen gösterilen noktaydı. Fakat özellikle primer malign tümörlerin rezeksiyonları sonrası oluşan geniş yumuşak doku defektlerinin prolene mesh ile tamirine de çalışmanın belli bir aşamasından sonra başlandı ve bu da dislokasyon oranlarını azaltmada etkili oldu.

Literatürdeki çalışmalarda endoprotez enfeksiyon oranları %3 ila % 25 arasında bildirilmiştir [96-98]. Bu oran allograft ile rekonstrüksiyon yapılan olgularda %30'lara kadar çıkmaktadır [20]. Enfeksiyon kontrol oranlarının azaltılması açısından endoprostetik rekonstrüksiyonların rotasyonel veya serbest flep uygulamaları ile örtülmesi önerilmektedir. Bizim serimizde protez enfeksiyonu olgusu çalışma zamanına kadar gözlenmedi. Özellikle distal femur rekonstrüksiyonu uygulanan hastalar başta olmak üzere rotasyonel flep tekniği ile endoprotez örtümü sağlandı. Malawer ve Chou yaptıkları çalışmada kemoterapi ve immünsupresyon periyodları sırasında enfeksiyon kontrolü için uzun dönem antibiyotik tedavisi önermişlerdir.

Serimizdeki tüm hastaların ortalama MSTS skoru %90,1 (16-100) olarak bulundu. Proksimal femur için %89,5 (50-100), distal femur için %88,5 (16-100), proksimal tibia için 95,3 (83,3-100), distal tibia için %90 ve total femur için %94,6 (86,6-100) idi. Anatomik bölgelere göre MSTS soru açısından anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,572$). Ahlmann ve ark. yaptığı çalışmada tüm alt ekstremité endoprotezler için ortalama MSTS skoru %74,1 olarak değerlendirilmiş. Proksimal femur replasmanları için %73,3, distal femur replasmanları için %76,2, proksimal

tibia için %74,1 ve total femoral replasmanlar için %65 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada hastaların ortalama takip süreleri 37,3 (1-204) aydı. Yine Kawai ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 40 hastaya uygulanan distal femur endoprotezlerinin ortalama sekiz yıllık MSTS takip skoru %80 olarak bulunmuştur [89]. Potter ve arkadaşlarının kas-iskelet sistemi tümörleri nedeni ile 59 hastaya uygulanan 61 proksimal femur rekonstrüksiyonunun ortalama 55,4 aylık MSTS skoru %71,7 (%43,3-%93,3) olarak bildirilmiştir. Primer kemik tümörleri için %80,2, metastatik kemik hastalığı için %66,8 olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasındaki fark anlamlı kabul edilmiştir (p: 0,0002) [99]. Yine aynı çalışmada artan yaş (p=0,0002) ve metastatik kemik hastalığı varlığının (p=0,004) MSTS üzerine olumsuz etkisi istatistiksel olarak gösterilmiştir [99]. Malo ve arkadaşlarının distal femur yerleşimli kemik sarkomları nedeni ile endoprotezik rekonstrüksiyon uygulanan 56 hastanın takibinde ortalama MSTS skoru %80,4 olarak bildirilmiştir [100]. Eckardt ve arkadaşları proksimal tibia endoprotezi uyguladıkları hastalarda ortalama %80,4 MSTS skoru bildirilmişlerdir [101]. Bizim serimiz ile kıyaslandığında takip sürelerimizin kısa olması, MSTS skorlarının daha yüksek olmasını açıklamaktadır.

Alt ekstremitte kas-iskelet sistemi tümörleri rezeksiyonu sonrası yapılan modüler endrostatik rekonstrüksiyonlar dayanıklı ve uzun vadeli bir tedavi seçeneğidir. Tümör nedeni ile opere edilen çoğu hasta için bu implantların sağkalımları genellikle hastaların sağkalımları kadar sürmektedir. Kabul edilebilir oranda fonksiyon ve hayat kalitesi sunarlar.

6 KAYNAKLAR

1. Cortes, E.P., et al., *Doxorubicin in Disseminated*. JAMA: the journal of the American Medical Association, 1972. **221**(10): p. 1132-1138.
2. Mindell, E.R., *Pioneers in musculoskeletal oncology: Musculoskeletal tumor society founders lecture*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2004. **426**: p. 11-22.
3. Rosen, G., et al., *Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma*. Cancer, 1976. **37**(1): p. 1-11.
4. Rosen, G., et al., *Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy*. Cancer, 1982. **49**(6): p. 1221-1230.
5. Winkler, K., et al., *Adjuvant chemotherapy in osteosarcoma—Effects of cisplatin, BCD, and fibroblast interferon in sequential combination with HD-MTX and adriamycin*. Journal of cancer research and clinical oncology, 1983. **106**: p. 1-7.
6. Enneking, W.F., *An abbreviated history of orthopaedic oncology in North America*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2000. **374**: p. 115-124.
7. Eilber, F.R., J. Eckhardt, and D.L. Morton, *Advances in the treatment of sarcomas of the extremity: current status of limb salvage*. Cancer, 2006. **54**(S2): p. 2695-2701.
8. Sluga, M., et al., *Local and systemic control after ablative and limb sparing surgery in patients with osteosarcoma*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1999. **358**: p. 120-127.
9. Bloodgood, J.C., II. *The conservative treatment of giant-cell sarcoma, with the study of bone transplantation*. Annals of Surgery, 1912. **56**(2): p. 210.
10. Moore, A.T. and H.R. Bohlman, *Metal hip joint. A case report*. The Journal of Bone & Joint Surgery, 1943. **25**(3): p. 688-692.
11. Henshaw, R.M. and M.M. Malawer, *Advances in modular endoprosthetic reconstruction of osseous defects*. Current Opinion in Orthopaedics, 2003. **14**(6): p. 429-437.
12. Ahlmann, E.R., et al., *Survivorship and clinical outcome of modular endoprosthetic reconstruction for neoplastic disease of the lower limb*. J Bone Joint Surg Br, 2006. **88**(6): p. 790-5.
13. Abernethy, J., *Surgical observations containing a classification of tumors*. London, TN Longman & O. Rees, 1804.
14. Virchow, R., *Die krankhaften Geschwülste: 30 Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin* 1867: Hirschwald.
15. Lexer, E., *Die verwendung der freien Knochenplastik nebst Versuchen über Gelenkversteifung und Gelenktransplantation*. Arch Klin Chir, 1908. **86**: p. 939-54.

16. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, *A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1980(153): p. 106.
17. Chapman, M.W., J. Levine, and R. Mann, *Chapman's Orthopaedic Surgery, 3-rd edition* 2006: Lippincott Williams & Wilkins.
18. Enneking, W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, *The classic: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2003. **415**: p. 4-18.
19. Ham, S., et al., *Historical, current and future aspects of osteosarcoma treatment*. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology, 1998. **24**(6): p. 584.
20. GEBHARDT, M.C., et al., *The use of bone allografts for limb salvage in high-grade extremity osteosarcoma*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1991. **270**: p. 181-196.
21. Zehr, R.J., W.F. Enneking, and M.T. Scarborough, *Allograft-prosthesis composite versus megaprosthesis in proximal femoral reconstruction*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1996. **322**: p. 174-223.
22. Malawer, M.M. and P.H. Sugarbaker, *Musculoskeletal cancer surgery: treatment of sarcomas and allied diseases* 2001: Springer.
23. Fischgrund, J.S., *Orthopaedic Knowledge Update 9: Home Study Syllabus* 2008: American Academy of Orthopaedic Surgeons.
24. Engin, K., Y. Saglik, and U. Aydinli, *Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri*. 1 ed 2005: Nobel Tıp Kitapevleri.
25. Enneking, W., *Staging of musculoskeletal neoplasms*. Skeletal radiology, 1985. **13**(3): p. 183-194.
26. Messerschmitt, P.J., et al., *Osteosarcoma*. J Am Acad Orthop Surg, 2009. **17**(8): p. 515-27.
27. Gibbs Jr, C.P., K. Weber, and M.T. Scarborough, *Malignant bone tumors*. The Journal of Bone & Joint Surgery, 2001. **83**(11): p. 1728-1745.
28. Gitelis, S., et al., *Chondrosarcoma of bone. The experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli*. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 1981. **63**(8): p. 1248.
29. Fiorenza, F., et al., *Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone*. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, 2002. **84**(1): p. 93-99.
30. Dahlin, D.C., R.E. Cupps, and E.W. Johnson Jr, *Giant-cell tumor: A study of 195 cases*. Cancer, 1970. **25**(5): p. 1061-1070.
31. Murphy, R.F. and P.C. Toy, *Malignant fibrous histiocytoma of bone: salient features for the practicing clinician*. Current Orthopaedic Practice, 2012. **23**(4): p. 382-385.
32. Bramwell, V.H.C., et al., *Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: A European Osteosarcoma Intergroup study*. Journal of clinical oncology, 1999. **17**(10): p. 3260-3269.

33. Grier, H.E., *The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors*. Pediatric Clinics of North America, 1997. **44**(4): p. 991.
34. West, D.C., *Ewing sarcoma family of tumors*. Current opinion in oncology, 2000. **12**(4): p. 323-329.
35. Wexler, L.H., et al., *Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin, and cyclophosphamide for newly diagnosed Ewing's sarcoma family of tumors*. Cancer, 1998. **78**(4): p. 901-911.
36. Wilkins, R.M., et al., *Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients*. Cancer, 1986. **58**(11): p. 2551-2555.
37. Sailer, S.L., et al., *Ewing's sarcoma: surgical resection as a prognostic factor*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1988. **15**(1): p. 43-52.
38. Tabone, M.D., et al., *Outcome of radiation-related osteosarcoma after treatment of childhood and adolescent cancer: a study of 23 cases*. Journal of clinical oncology, 1999. **17**(9): p. 2789-2789.
39. Canale, S.T., *Campbell's operative orthopaedics*. Vol. 10. 2003: Mosby.
40. Wolf, R.E., *Sarcoma and metastatic carcinoma*. Journal of surgical oncology, 2000. **73**(1): p. 39-46.
41. Kerns, L. and M. Simon, *Surgical theory, staging, definition and treatment of musculoskeletal sarcomas*. The Surgical clinics of North America, 1983. **63**(3): p. 671.
42. Eilber, F.R., *Soft tissue sarcomas of the extremity*. Current Problems in Cancer, 1984. **8**(9): p. 1-41.
43. Mazanet, R. and K.H. Antman, *Sarcomas of soft tissue and bone*. Cancer, 1991. **68**(3): p. 463-473.
44. Wei, J., *Current diagnosis and therapy of soft tissue sarcomas*. Journal of the Medical Association of Georgia, 1991. **80**(12): p. 719.
45. Massengill, A.D., L.L. Seeger, and J.J. Eckardt, *The role of plain radiography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in sarcoma evaluation*. Hematology/oncology clinics of North America, 1995. **9**(3): p. 571.
46. Ashford, R., et al., *Surgical biopsy with intra-operative frozen section AN ACCURATE AND COST-EFFECTIVE METHOD FOR DIAGNOSIS OF MUSCULOSKELETAL SARCOMAS*. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, 2006. **88**(9): p. 1207-1211.
47. *Reliability of Histopathologic and Radiologic Grading of Cartilaginous Neoplasms in Long Bones*. The Journal of Bone & Joint Surgery, 2007. **89**(10): p. 2113-2123.
48. Davies, A.M., M. Sundaram, and S.J. James, *Imaging of Bone Tumors and Tumor-like Lesions: Techniques and Applications* 2009: Springer.
49. Lodwick, G.S., *A probabilistic approach to the diagnosis of bone tumors*. Radiol Clin North Am, 1965. **3**(3): p. 487-97.
50. Lodwick, G., et al., *Estimating rate of growth in bone lesions: observer performance and error*. Radiology, 1980. **134**(3): p. 585-590.
51. Lodwick, G., et al., *Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs*. Radiology, 1980. **134**(3): p. 577-583.

52. Priolo, F. and A. Cerase, *The current role of radiography in the assessment of skeletal tumors and tumor-like lesions*. European journal of radiology, 1998. **27**: p. S77-S85.
53. Kricun, M., *Radiographic evaluation of solitary bone lesions*. Orthop Clin North Am, 1983. **14**(1): p. 39-64.
54. Bickels, J., et al., *Biopsy of musculoskeletal tumors. Current concepts*. Clin Orthop Relat Res, 1999(368): p. 212-9.
55. Mankin, H.J., T.A. Lange, and S.S. Spanier, *The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors*. J Bone Joint Surg Am, 1982. **64**(8): p. 1121-7.
56. Mankin, H.J., C.J. Mankin, and M.A. Simon, *The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society*. J Bone Joint Surg Am, 1996. **78**(5): p. 656-63.
57. Carnesale, P.G., *SURGERY FOR BONE AND SOFT-TISSUE TUMORS*. Edited by Michael A. Simon and Dempsey Springfield. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998. \$225.00, 756 pp. The Journal of Bone & Joint Surgery, 1998. **80**(10): p. 1564-1564.
58. Manfrini, M., *The role of vascularized fibula in skeletal reconstruction*. Chir Organi Mov, 2003. **88**(2): p. 137-42.
59. Brigman, B.E., et al., *Allografts about the knee in young patients with high-grade sarcoma*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2004. **421**: p. 232.
60. Custodio, C.M., *Barriers to rehabilitation of patients with extremity sarcomas*. Journal of surgical oncology, 2007. **95**(5): p. 393-399.
61. Bryant, P.R. and G. Pandian, *Acquired limb deficiencies. 1. Acquired Limb deficiencies in children and young adults*. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2001. **82**(3, Supplement 1): p. S3-S8.
62. Marcove, R. and M. Khafagy, *Total femur and knee replacement using a metallic prosthesis*. Clinical bulletin, 1974. **4**(2): p. 69.
63. An K, Chao EYS, and K. KR., *Analysis of muscle and joint loads*, in *Basic Orthopaedic Biomechanics*, Mow VC and H. WC., Editors. 1997, Lippincott-Raven: New York.
64. Cannon, C.P., et al., *Custom Cross-Pin Fixation of 32 Tumor Endoprostheses Stems*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2003. **417**: p. 285-292
10.1097/01.blo.0000096801.78689.9e.
65. Ward, W., et al., *Extramedullary porous coating to prevent diaphyseal osteolysis and radiolucent lines around proximal tibial replacements. A preliminary report*. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 1993. **75**(7): p. 976.
66. Lettin, A., et al., *The Stanmore hinged knee arthroplasty*. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, 1978. **60**(3): p. 327-332.
67. Manning, D., P. Chiang, and A. Freiberg, *Hinge Implants*, in *Revision Total Knee Arthroplasty*, J. Bono and R. Scott, Editors. 2005, Springer New York. p. 219-236.
68. Arden, G. and B. Ansell, *Total joint replacement of the knee joint*. Reconstruction surgery and traumatology, 1971. **12**: p. 138.

69. Vanhegan, J., W. Dabrowski, and G. Arden, *A review of 100 Attenborough stabilised gliding knee prostheses*. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, 1979. **61**(4): p. 445-450.
70. Roberts, P., et al., *Prosthetic replacement of the distal femur for primary bone tumours*. J Bone Joint Surg Br, 1991. **73**(5): p. 762-9.
71. Wood, H. and R. Hill, *The Shiers arthroplasty of the knee*. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, 1976. **58**(3): p. 300-304.
72. Barrack, R.L., et al., *The use of a modular rotating hinge component in salvage revision total knee arthroplasty*. The Journal of Arthroplasty, 2000. **15**(7): p. 858-866.
73. Engelbrecht, E., et al., *Statistics of total knee replacement: partial and total knee replacement, design St. Georg: a review of a 4-year observation*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1976(120): p. 54.
74. Insall, J.N., et al., *A comparison of four models of total knee-replacement prostheses*. J Bone Joint Surg Am, 1976. **58**(6): p. 754-765.
75. Mascard, E., et al., *Complications from the hinged GUEPAR prosthesis after resection of knee tumor. 102 cases*. Revue de chirurgie orthopédique et réparatrice de l'appareil moteur, 1998. **84**(7): p. 628.
76. Shih, L., et al., *Segmental total knee arthroplasty after distal femoral resection for tumor*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1993: p. 269-269.
77. Simon, M.A., et al., *Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur*. J Bone Joint Surg Am, 1986. **68**(9): p. 1331-1337.
78. Myers, G., et al., *The long-term results of endoprosthetic replacement of the proximal tibia for bone tumours*. Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume, 2007. **89**(12): p. 1632-1637.
79. Barrack, R.L., *Evolution of the rotating hinge for complex total knee arthroplasty*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2001. **392**: p. 292.
80. Shindell, R., et al., *Evaluation of the Noiles hinged knee prosthesis. A five-year study of seventeen knees*. The Journal of bone and joint surgery. American volume, 1986. **68**(4): p. 579.
81. Springer, B.D., et al., *The modular segmental kinematic rotating hinge for nonneoplastic limb salvage*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2004. **421**: p. 181.
82. Bartel, D. and T. Wright, *Design of Total Knee Replacements*, in *Total Joint Replacement*, W. Petty, Editor 1991, Saunders: Philadelphia. p. 467-481.
83. Wirganowicz, P.Z., et al., *Etiology and results of tumor endoprosthesis revision surgery in 64 patients*. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1999. **358**: p. 64-74.
84. Henderson, E.R., et al., *Failure mode classification for tumor endoprosthesis: retrospective review of five institutions and a literature review*. J Bone Joint Surg Am, 2011. **93**(5): p. 418-29.
85. Palumbo, B.T., et al., *Advances in segmental endoprosthetic reconstruction for extremity tumors: a review of contemporary designs and techniques*. Cancer Control, 2011. **18**(3): p. 160-170.

86. Dobbs, H.S., et al., *Endoprosthetic replacement of the proximal femur and acetabulum. A survival analysis.* J Bone Joint Surg Br, 1981. **63-B**(2): p. 219-24.
87. Horowitz, S.M., et al., *Prosthetic and extremity survivorship after limb salvage for sarcoma. How long do the reconstructions last?* Clin Orthop Relat Res, 1993(293): p. 280-6.
88. Unwin, P.S., et al., *Aseptic loosening in cemented custom-made prosthetic replacements for bone tumours of the lower limb.* J Bone Joint Surg Br, 1996. **78**(1): p. 5-13.
89. Kawai, A., et al., *Prosthetic Knee Replacement after Resection of a Malignant Tumor of the Distal Part of the Femur. Medium to Long-Term Results**. The Journal of Bone & Joint Surgery, 1998. **80**(5): p. 636-47.
90. Malawer, M.M. and L.B. Chou, *Prosthetic survival and clinical results with use of large-segment replacements in the treatment of high-grade bone sarcomas.* The Journal of bone and joint surgery. American volume, 1995. **77**(8): p. 1154.
91. Mankin, H.J., F.J. Hornicek, and M. Harris, *Total femur replacement procedures in tumor treatment.* Clinical Orthopaedics and Related Research, 2005. **438**: p. 60-64.
92. Nakamura, S., et al., *More than 10 years of follow-up of two patients after total femur replacement for malignant bone tumor.* International orthopaedics, 2000. **24**(3): p. 176-178.
93. Kabukcuoglu, Y., et al., *Endoprosthetic replacement for primary malignant tumors of the proximal femur.* Clinical Orthopaedics and Related Research, 1999. **358**: p. 8-14.
94. Rech, H., et al., *Soft tissue reconstruction about the proximal femur.* Operative techniques in orthopaedics, 1999. **9**(2): p. 115-120.
95. Bickels, J., et al., *Reconstruction of hip stability after proximal and total femur resections.* Clinical Orthopaedics and Related Research, 2000. **375**: p. 218-230.
96. Mittermayer, F., et al., *Long-term followup of uncemented tumor endoprostheses for the lower extremity.* Clinical Orthopaedics and Related Research, 2001. **388**: p. 167-177.
97. ECKARDT, J.J., et al., *Endoprosthetic replacement for stage IIB osteosarcoma.* Clinical Orthopaedics and Related Research, 1991. **270**: p. 202-213.
98. Quill, G., et al., *Complications associated with limb salvage for extremity sarcomas and their management.* Clinical Orthopaedics and Related Research, 1990. **260**: p. 242.
99. Potter, B.K., et al., *Endoprosthetic proximal femur replacement: metastatic versus primary tumors.* Surgical oncology, 2009. **18**(4): p. 343-349.
100. Malo, M., et al., *Functional evaluation in distal femoral endoprosthetic replacement for bone sarcoma.* Clinical Orthopaedics and Related Research, 2001. **389**: p. 173-180.
101. Eckardt, J., J. Matthews 2nd, and F. Eilber, *Endoprosthetic reconstruction after bone tumor resections of the proximal tibia.* The Orthopedic clinics of North America, 1991. **22**(1): p. 149.

