

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

OSTEOSARKOMLARIN TEDAVİSİ
VE
KLİNİK UYGULAMALARIMIZ

Uzmanlık Tezi

Dr.UMUT BEKTAS

Tez Danışmanı
Prof.Dr.Yener SAĞLIK

ANKARA 1995

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA BAKANLIĞI
ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ÖNSÖZ

Osteosarkomalar kemiğin primer maligniteleri içinde yaklaşık % 20 oranında görülür (30). Tüm iskelet sistemi malignitesi içinde ise myelomalar ve metastazlardan sonra üçüncü sırayı almaktadır (14,18,30,34).

Osteosarkomanın bu yüzyılın başındaki tanımından 1970'li yıllara kadar tedavisinde yalnızca amputasyon ve radyoterapi uygulanırken, hastalığın prognozu ve sağ kalım oranları oldukça düşük idi (10,14,30,34,36). Son yıllarda ise kemoterapi ve cerrahi tekniklerin gelişmesine paralel olarak prognoz ve sağ kalım süreleri oldukça artmıştır (3,14,17,30,34,40,48,59). Tedavideki asıl amaç da hastanın psikososyal yapısını mümkün olduğunca etkilemeden prognozu iyileştirmek ve sağ kalım oranını artırmaktır.

Bu çalışmamda, Türkiye'de üniversite klinikleri içinde önemli bir yeri olan ve sayılı tümör bölümlerinden birisine sahip olan bir klinikte çalışıyor olmamın çok önemli katkıları olmuştur.

Türk Ortopedi dünyasına büyük emeği geçmiş, kliniğimiz öğretim üyelerinden merhum Prof.Dr.Güngör Sami Çakırgil'i saygıyla anarken, bu çalışmam sırasında ve uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, yetişmem için katkılarını esirgemeyen değerli hocalarım; Prof.Dr.Rıdvan Ege, Prof.Dr.Zeki Korkusuz, Prof.Dr.Ertan Mergen, Prof.Dr.Ilker Çetin, Prof.Dr.Derya Dinçer, Prof.Dr.Yener Sağlık, Prof.Dr.Tarık Yazar, Prof.Dr.Mehmet S. Binnet, Doç.Dr.Sinan

Adiyaman, Doç.Dr.Bahaddin Güzel ve Doç.Dr.A.Mehmet
Demirtaş'a ve tüm diğer çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir
borç bilirim.

Dr.Umut Bektaş

Ankara 1995



İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
EPİDEMIYOLOJİ	3
HASTALIGIN KLİNİĞİ	5
RADYOĞRAFİK ÖZELLİKLER	8
HİSTOPATOLOJİ	12
TANI	15
TEDAVİ	19
GEREÇ VE YÖNTEM	26
SONUÇLAR VE KOMPLİKASYONLAR	33
TARTIŞMA	45
SONUÇ	70
ÖZET	71
KAYNAKLAR	72

GİRİŞ

Osteosarkoma terimi ilk kez 1922 yılında James Ewing tarafından, kemikten köken alan herhangi bir tümöral lezyonu tanımlamak amacıyla kullanılmıştır (13,14,30,34). Daha sonraları ise iskelet sisteminden köken alan tüm sarkomaları tanımlamak için kullanılmıştır (14).

Osteosarkomanın tanımını "direk olarak malign osteoid ya da immatür kemik oluşumuna yol açan, iğsi-hücre stromalı malign kemik tümörü" şeklinde yapabiliriz (8,14,18, 30,34,69).

Son 20-25 yıla kadar osteosarkoma ile ilgili önemli gelişmeler, hastalığın kliniği, radyolojik özellikleri ve histopatolojisinin tanınması konusunda gerçekleşmiştir. Tedavisiyle ilgili dikkat çekici bir ilerleme kaydedilememiştir. Son 20-25 yılda ise kemoterapi ve cerrahi tekniklerin gelişmesine paralel olarak sağ kalım süresinde önemli mesafeler kazanılmıştır.

Osteosarkomalarda tedavinin ana amacı sağ kalım süresini uzatmak ve kötü olan prognozu iyileştirmeye çalışmaktır. 1970'lere kadar, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin uygulanmadığı dönemlerde, amputasyon cerrahisi ve radyoterapiye rağmen 5 yıllık sağ kalım oranı % 15-20 civarında idi (14,19,30,34,40,43). Günümüzde ise multi-ajan neoadjuvan KT ve adjuvan KT ve pulmoner metastazlara agresif rezeksiyon uygulamaları ile bu oran büyük merkezlerde % 70-80 civarına çıkmıştır (1,3,14,17, 28,30,34,40). Bunun yanısıra primer tümöre giderek artan

oranda uygulanan ekstremitte koruyucu cerrahi girişimler de hastanın fonksiyonel kapasitesini artırarak yaşam kalitesini yükseltmiştir (1,3,17,30,40,55).

Bu çalışma, kliniğimizde kemik osteosarkomlarına uyguladığımız tedavi yöntemlerini, dünyadaki son gelişmeleri değerlendirmek, tanı için izlenmesi gereken yöntemleri ve tedavinin planlanması aşamasındaki önemli noktaları vurgulamak amacıyla yapılmıştır.



GENEL BİLGİLER

Osteosarkomalar geçmişte tek bir başlık altında toplanmışken son yıllarda primer ve sekonder osteosarkomalar diye iki gruba ayrılmaktadır:

- 1) Primer Osteosarkomalar (% 93-95)
 - a.Klasik yüksek grade'li İntramedüller osteosarkoma (% 75)
 - b.Yüzey osteosarkomaları (% 7-10)
 - * Parosteal osteosarkoma (% 65)
 - * Periosteal osteosarkoma (% 25)
 - * Yüksek-grade yüzey osteosarkoması (% 10)
 - c.Telenjektatik osteosarkoma (% 2.25)
 - d.Multisentrik osteosarkoma (% 1-2)
 - e.Düşük-grade intramedüller osteosarkoma (% 4-5)
 - f.Ekstraosöz (yumuşak doku) osteosarkoma (% 1-2)
- 2) Sekonder Osteosarkomalar (% 5-7)
 - a.Paget hastalığı zemininde gelişen osteosarkoma
 - b.Radyasyon sonrası gelişen osteosarkoma

Tezimin ana konusu klasik osteosarkomadır. Diğer şekillerden yerleri geldikçe ve klasik osteosarkomadan farklarından bahsedilecektir.

EPİDEMİYOLOJİ

Osteosarkomanın görülme sıklığını gerçek anlamda belirlemek çok zordur. Ancak her yıl milyonda 2.2 ile 2.8 kişide görüldüğü tahmin edilmektedir (30,34,40). Amerika Birleşik Devletlerinde, 21 yaş altında görülme sıklığı

milyonda 4 olarak bildirilmiştir (30,34). Ülkemizde ise sağlıklı bir araştırma olmadığından insidansı ile ilgili herhangi bir değer vermek mümkün değildir.

Coğrafi koşullara ve ırka bağlı olarak bazı farklılıklar bildirilmiştir (38,41). Siyah ırkta beyaz ırka göre daha fazla oranda görülmesine rağmen mortalite açısından iki ırk arasında anlamlı bir fark yoktur (30).

Osteosarkomanın klasik etyolojisi ise bilinmemektedir (38,67). Ancak bazı etyolojik faktörler de bildirilmiştir. Bunlar; konjenital malformasyonlar, genetik patolojiler, travma, viral ajanlar ve çevresel faktörler olarak sayılabilir (69). Ancak kesin olarak osteosarkomaya yol açtıkları konusunda bir bilgi yoktur.

Bilateral retinoblastomalı kişilerde osteosarkoma gelişme riski normalden 500 kat daha fazladır (7,30,69). Diğer iskelet anomalileri ve diğer anomaliler ile birlikte de görülebilir. Osteoblastik high-grade osteosarkoma, Paget hastalığı ile birlikte görülebilmektedir (30).

Bazı osteosarkomalı hastalarda glukoz tolerans testine farklı yanıt verilmesiyle karakterize paraneoplastik sendrom görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda % 78 oranında anormal glukoz tolerans testi ve % 72 oranında artmış somatomedin düzeylerine rastlandığı bildirilmiştir (30,31,69).

Adölesan yaştaki osteosarkomalı hastalarda, o yaş grubuna göre serum kolesterol düzeyleri bir miktar daha düşük olabilmektedir (30,31).

Ayrıca HLA-B 18 düzeylerinin yüksek, HLA-B 7 ve HLA-B 21 düzeylerinin düşük olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır (30).

HASTALIĞIN KLİNİĞİ

Klasik osteosarkoma, genellikle büyümenin en hızlı olduğu hayatın ikinci on yılında daha sık görülmektedir (14,18,30,33,34,38,40,67,69,70,71). Klasik yüksek-grade intramedüller osteosarkomada ortalama yaş 15'tir. Parosteal osteosarkomada 23 iken, periosteal osteosarkomada ise 21'dir. Bununla birlikte 2 ile 79 yaşlar arasında görüldüğü bildirilmiştir (30,61,62). Paget hastalığı ya da radyasyon almış kemik zemininde genellikle ileri yaşlarda görülebilmektedir (Sekonder osteosarkomalar) (14,30,34,38,40,71). Osteosarkoma, erkeklerde kadınlara oranla 1.5-2 kat daha fazla görülür (3,10,14,18,30,34,38,40,42,43,69,71). Kızlarda iskelet sistemi erkeklere göre daha erken gelişir. Adölesan grupta kızlarda erkeklere nazaran 2-3 yaş daha erken ortaya çıkmaktadır (30,34,38,40,42). Humerusta diğer kemiklere nazaran biraz daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Bu farklılığın, humerusun longitudinal büyümesinin femur ve tibiaya göre daha erken tamamlanmasından kaynaklandığı bildirilmiştir (30).

Osteosarkoma, iskelet sisteminde her yerde ortaya çıkabilir. Ancak, özellikle longitudinal büyümenin en hızlı olduğu kemik bölgelerinde görülür (38). İnsanın total büyümesinin (boy uzaması) % 20'si femurun distaline ve % 12'si tibianın proksimal bölgesine aittir ve osteosarkoma en sık diz bölgesinde görülür (1,14,30,34,42,43). Üst ekstremitede de uzamanın % 40'ı humerus proksimaline aittir ve üst ekstremitte tümörlerinin % 88'i humerus proksimaline yerleşir (30). Osteosarkoma'nın yerleşim yerlerini görölme

sıklığına göre; distal femur > proksimal tibia > proksimal humerus > proksimal femur ve diğer kemikler şeklinde sıralayabiliriz (1,14,30,34,71).

Tübüler kemiklerde osteosarkomanın lokalizasyon sıklığının endosteal yüzey alanının büyüklüğü ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Buna bağlı olarak osteosarkomalar, kemiklerde trabekülasyonu kemiğin diğer kısımlarına göre daha fazla olan metafizer bölgeye yerleşir.

Bazı yazarlar, erkekler kadınlara göre daha süratli büyüdüklerinden ve hızlı büyüyen daha fazla oranda kemik dokusuna sahip olduklarından erkeklerde osteosarkomanın kadınlara göre daha fazla görülmesinin bir nedeni olabileceğine inanmaktadırlar.

Osteosarkoma tedavi edilmediği takdirde ortalama 9-10 ay içinde hematojen yol ile (% 90) akciğere metastaz yapar ve daha sonraki 6-7 ay içinde de hasta ölür (17,40). Klasik osteosarkoma oldukça agresif seyreden ve süratle büyüyen bir tümördür. Tümör hücresi ikilenme zamanı ortalama 34 gündür. Klasik osteosarkomada tanı konduğu zaman genellikle tümör % 80 oranında korteksi de destrükte etmiştir (30,40,71). Bu da Enneking'e göre Evre II B anlamına gelmektedir. Geriye kalan hastaların % 10'u Evre II A ve Diğer % 10'u Evre III'dedir.

Başlangıçta osteosarkomanın klinik olarak tipik bir belirtisi olmamakla birlikte en sık rastlanan klinik bulgular ağrı ve kitledir (14,30,34,40,43,69,71). Ağrı, ilk klinik semptom olup önce zaman zaman ortaya çıkıp geçen, geceleri biraz daha şiddetlenen tipte bir ağrıdır ve hastaların % 98'inde vardır. Hastalar genellikle genç ve sağlıklı bireyler olduğundan ve çoğu hastada bir travma

öyküsü bulunduğundan travmatik ya da romatoid bir ağrı gibi bir süre tedavi edilir. Bu başlangıç safhasında genellikle de radyolojik muayene yapılmaz. Bir kaç hafta içinde ağrı daha şiddetlenip sürekli hal alırken, lokal şişlik de ortaya çıkar. Ağrı ve şişliğin ortaya çıkması arasındaki süre 1 hafta ile 3 ay arasında, ortalama 1 aydır. Ortaya çıkan bu şişlik de genellikle süratle büyür. Kitle üzerinde lokal ısı artışı, ciltte parlaklık ve venöz dolgunluk mevcut olabilir (40). Bu, tümör dokusunun vaskülaritesinin fazlalığına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kitle palpasyonda ağrılıdır. Daha ileri safhalarda eklem çevresindeki ödemin artışı ve yumuşak dokuların tutulumuna bağlı olarak eklem hareketleri sınırlanır. Seyrek olarak da süratle ilerleme gösteren osteolitik tiplerde patolojik kırık ile de kendini gösterebilir (30). Nadir olarak tümör epifizi de tutarsa eklemlerde efüzyon meydana gelebilir. Bu durum ancak çok ileri evredeki hastalarda görülebilir. Çünkü epifiz hattı doğal bir bariyerdir.

Bölgesel lenfadenopati genellikle yoktur, ancak hastalığın ileri safhalarında ortaya çıkabilir (30). Lokal lenf nodu metastazının nadir görülme nedeni, kemik dokusunda lenfatik drenaj sisteminin olmaması ve bu görevi sistemik venöz dolaşıma boşalan kemik içi sinüzoidlerinin üstlenmesidir (22). Eğer osteosarkomalı bir hastada bölgesel lenfadenopati varsa, bu metastazdan çok rezorpsiyon nedeniyle oluşan lenfadenit lehine değerlendirilmelidir. Yine de ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır.

Osteosarkomalı hastanın genel durumu genellikle iyidir. Hastada kilo kaybı varsa, bu durum akciğer metastazının ortaya çıkmış olabileceğini düşündürmelidir.

Serum alkalin fosfataz düzeyi, özellikle sklerotik tiplerde yüksektir (17,40,69). Neoadjuvan kemoterapi sonrası serum düzeylerinin azalması, tümörün tedaviye yanıt verdiğini ya da takipler sırasında yükselmesi relaps kriteri olarak yorumlanabilir (17).

RADYOGRAFİK ÖZELLİKLER

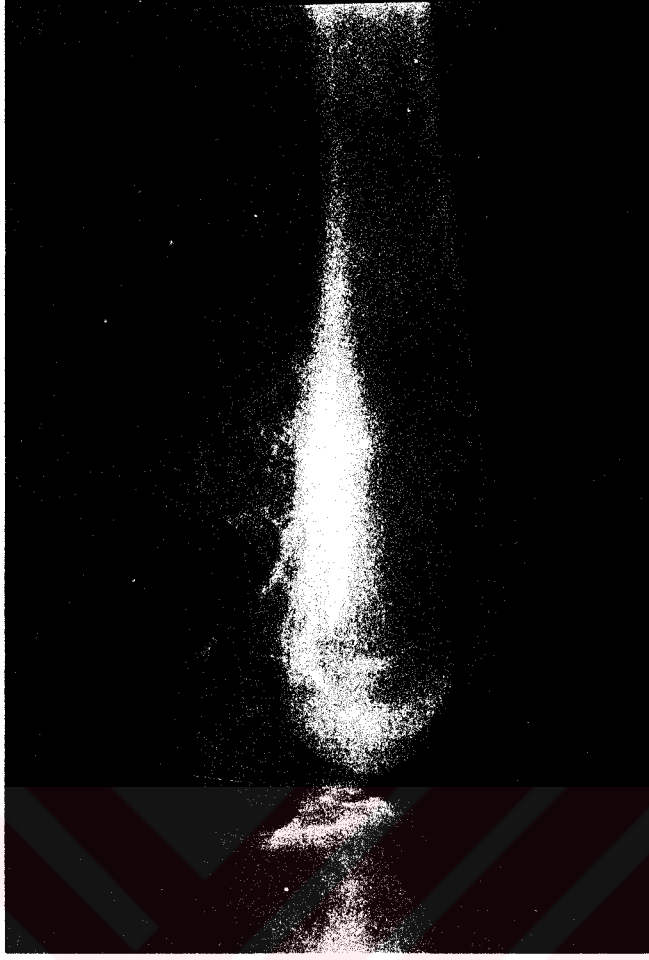
Radyolojik görünüm hastanın yaşına, tümörün yerine, tümörün büyüme hızına, histolojik alt grubuna, oluşan malign kemik miktarına çok yakından bağlıdır.

Konvansiyonel grafilerde, tümör dokusunun kenarları belirgin değildir. Osteolitik formlarda normal trabekülasyonun yerini radyolüseni alır. Osteolitik-osteogenetik formlarda litik ve sklerotik görüntüler birlikte bulunur. Osteogenetik ya da sklerotik formlarda, yoğun ve kompakt radyoopasite şeklinde bir görüntü mevcuttur. Lezyon küçük ve tamamen intramedüller bölgede olabilir. Ancak olguların çoğunda komşu kortikal kemiği de tutmuştur ve Haversien kanallardan geçerek çevrede genellikle bir yumuşak doku kitlesi de oluşturur. Bu yumuşak doku kitlesi içinde ossifikasyonlara da rastlanabilir. Bu ossifikasyonlar yumuşak doku kitlesinin damarları boyunca, düzensiz bir şekilde ve genellikle kortekse perpendiküler olarak uzanır ve fırçamsı tarzda ya da güneş ışınları tarzında bir görüntü oluşturur. Bunun periostun reaktif ve malign osteogenezisine bağlı olarak oluştuğu bildirilmiştir. Kemikteki kitlenin bazalinin periferinde, kitle normal periostu kaldırır ve bunun sonucu bu bölgede bir reaktif

ossifikasyon alanı oluşur. Buna Codman üçgeni denir (14,30,34,40,69,71).

Parosteal osteosarkoma kemik yüzeyinden ya da periostun hemen yanındaki dokulardan gelişir. Sıklıkla femur distalinin posteriorunda ya da tibianın proksimal metafizinde yer alır (2,16,30,61,71). Genellikle sapsızdır ve kemiğin çevresini sarmaya eğilim gösterir. Tümör kitlesi ile altındaki korteks arasında, kitlenin ana kaidesinin dışındaki bölgede çok ince bir boşluk mevcuttur. Genellikle tamamen kalsifiye bir kitle ve çevrede satellit kalsifikasyonlar şeklinde görülür (14,30,34,40,51,61).

Intramedüller yayılımın ve nadir olarak da derin intralezyonel radyolüensilerin varlığı, yüksek grade'li komponentin varlığına işaret eder (53,61).



Resim 1. Parosteal Osteosarkoma

Periosteal osteosarkoma, genellikle femur ya da tibia diafizinden köken alır (8,11,56,62). Fuziform olarak periostu kaldıran ve korteksin dış yüzeyinde erozyon oluşturan bir lezyon şeklinde görünür. Çok ileri safhalarına kadar medüller kanala yayılmaz. Kemiğin uzun aksına dik olarak korteksten subperiostal tümör kitlesine doğru uzanan, ince, silik kemik spikülleri tipik radyolojik görüntüyü verir (14,34,40,62,71).



Resim 2.Periosteal Osteosarkoma

Telenjektatik (hemorajik) osteosarkoma, karakteristik olarak süratle büyür ve ileri derecede destrüktif-litik bir lezyon Şeklinde izlenir. Genellikle ne tümör dokusu tarafından kemik yapımına ait bir görüntü ne de reaktif kemik dokusuna ait bir görüntü mevcuttur. Sıklıkla patolojik kırıkla karŐımıza çıkmaktadır. Radyolojik ve histopatolojik olarak özellikle ileri derecede anevrizmal kemik kisti ile sık karŐır, bazen giant-cell tümör ya da metastatik lezyonlarla karŐabilir (14,34,40,58,71).



Resim 3. Telenjektatik Osteosarkoma.

Low-grade santral osteosarkomanın ve küçük hücreli osteosarkomanın klasik osteosarkomadan farklı , kendilerine has bir radyolojik görüntüleri yoktur.

HISTOPATOLOJİ

Gros Patoloji: Osteosarkoma tanısı konduğunda tümör kitlesi genellikle büyüktür (çapı 5 cm üzerindedir) ve komşu korteksi de genellikle tutmuştur. Genellikle parlak, beyazımtrak-sarı renkte ve lastik kıvamında bir kitle şeklindedir. İçerdiği neoplastik osteoid ve kemik dokusu miktarına bağlı olarak daha sert olabilir. Yoğun

kalsifikasyonlar, kistik ve nekrotik alanlar büyük tümörlerde sıklıkla gözlenir. Çıplak gözle neoplastik kemiğin trabeküler yapısı, bantlar, çok kalın retükülüm görülebilir. Periostu görmek genellikle mümkün değildir. Genellikle periosta invazyon meydana getirmiş ve komşu kaslara da yayılmış durumdadır. Tümör kitlesinin kenarları daha merkezi bölgelere göre daha yumuşaktır. Telenjiektatik osteosarkomada kitle, kas ve nekrotik tümör hücrelerinin bulunduğu, kistik kavite benzeri yapılardan oluşmaktadır (14,27,30,34,35,40,47,71).

Asıl tümör dokusu dışında, yumuşak doku ya da intramedüller kanalda bulunan tümöral oluşumlar Enneking tarafından "skip metastaz" olarak tanımlanmıştır (24). Skip metastaz varlığı kötü prognoz kriterlerinden olarak kabul edilir. Skip metastaz görülme oranı % 15-20 civarındadır (24).

Histoloji: Osteosarkoma tanısı koyabilmek için, tümör dokusunun en azından bir kısmında malign hücreler tarafından meydana getirilen malign osteoid dokunun görülmesi şarttır. Ama telenjiektatik osteosarkoma ya da Paget hastalığı zemininde gelişen sekonder osteosarkomada bu görülemeyebilir. Tümöre reaksiyon olarak reaktif normal kemik dokusu da oluşur. Bu doku, malign osteoid doku ile karıştırılmamalıdır. Yeni oluşan kemik dokusunun yapısal olarak düzensizliği osteosarkoma lehine değerlendirilen önemli bir göstergedir. Tümör dokusunun vasküler yapısı da normalden bazı farklılıklar gösterir. Genellikle genişlemiş sinüzoidler ya da kavernöz boşluklar vardır ve normal damar düzeni ve devamlılığı izlenmez. Tümör dokusu içinde bazı bölgelerde damar duvarı direk olarak sarkomatöz hücreler

tarafından oluşturulur (14,30,34,40,71).

Tümörün periferik bölgeleri daha az ossifiedir. Santral kısımları ise daha fazla ossifiedir. Osteogenetik alanlar hiperselülarite gösterir. Büyük hücreler, dev hücreler, dismetri, pleomorfizm, atipi, hiperkromi, sık ve atipik mitoz genellikle izlenen görüntülerdir (14,30,71).

Tümör dokusu içinde bazan farklı özellikler gösteren heterojen bölgelere rastlanabilir. Bazan bir doku tipi daha ağırlıklı olarak izlenebilir. Buna bağlı olarak da histolojik olarak osteoblastik osteosarkoma, kondroblastik osteosarkoma ve fibroblastik osteosarkoma şeklinde sınıflandırılabilir (14,18,30,34,40,71). Bunların içinde fibrosarkomatöz olanlarla kondrosarkomatöz olanlar histolojik olarak yüksek derecede malign olma özelliği gösterirler. Genellikle Grade IV olarak değerlendirilirler ki kondrosarkomalarda bu grade hiç görülmez. Kondrosarkomatöz osteosarkomalar daha çok ekstremitelerin proksimalinde olma eğilimindedirler. Pelviste gelişen osteosarkomaların çoğu kondrosarkomatöz özelliktedir.

Pleomorfizm ve anaplazi temel alınarak histolojik olarak osteosarkomalar evrelendirilebilirler. Bir çok patolog bu sınıflamayı; " düşük, orta ve yüksek grade " şeklinde yapmaktadır. Osteosarkomaların çoğu yüksek grade'lidir. Parosteal osteosarkoma ve low-grade intraossöz osteosarkoma gibi bazı değişik tipler daha düşük grade'lidirler (2,16,51,53,71,74). Periosteal osteosarkoma orta, diğerleri ise yüksek grade'lidirler (14,30,34,40,71).

Yetersiz malign osteoid dokunun bulunduğu telenjiektatik osteosarkomada ince, dantela benzeri bir

görüntü mevcuttur. Klasik osteosarkomada küçük telenjektatik alanlar izlenebilir. Ancak telenjektatik osteosarkoma diyebilmek için tümörün % 90'dan fazlasında bu görüntünün izlenmesi gerekir (27,35,47). Bu görünüm ile Anevrizmal Kemik Kisti ile sıklıkla karışır.

Küçük hücreli osteosarkomada, malign osteoid doku, Ewing sarkomasındaki hücrelerin hemen hemen aynısı olan hücreler tarafından yapılır (46,47).

TANI

Öncelikle mutlaka çok iyi bir anamnez alınmalı ve iyi bir fizik muayene yapılmalıdır. PA akciğer grafisi, Alkalen fosfataz dahil rutin biyokimyasal testlerin yapılması gerekir. Malignite düşünülen bir hastada ameliyat öncesi kesin tanı biopsi ile konur. Ancak tüm tetkiklerin biopsi öncesi yapılmasında fayda vardır. Hastalığın lokal olarak değerlendirilmesinde Kompüterize Aksiyel Tomografi, Magnetik Rezonans Görüntüleme ve sintigrafinin önemi büyüktür (1,14,30,34,40,71).

Hastanın yaşı, cinsiyeti, semptomlar ve karakterleri, kilo kaybının olup olmaması ve tümörün lokalizasyonu hem tanı hem de hastalığı klinik olarak evrelendirmek için önemli olabilir.

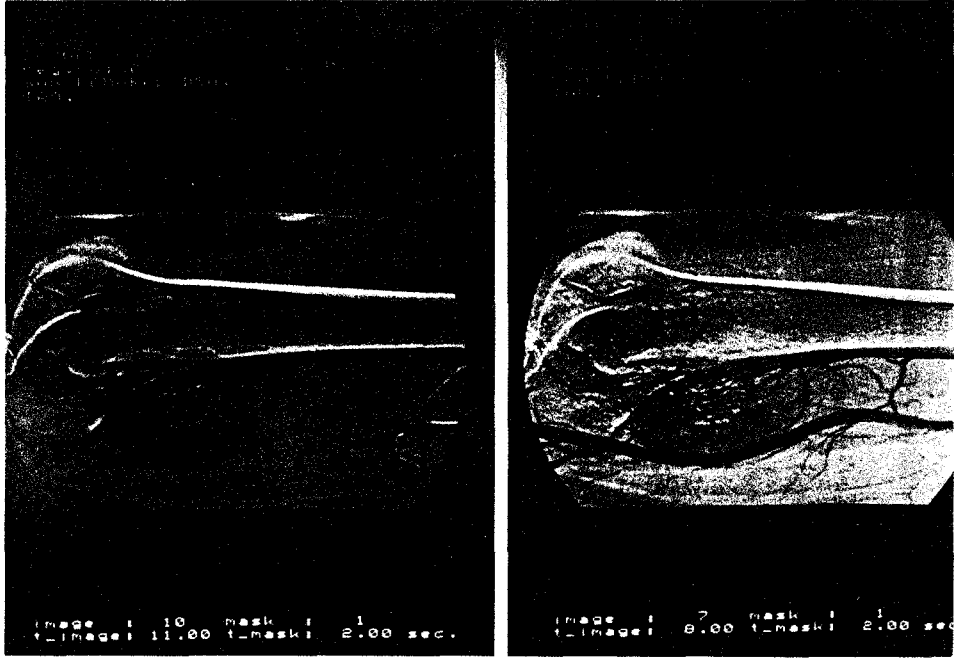
Ameliyat öncesi, patolojik tanı, tümörün lokal yayılım derecesi, yumuşak doku tutulumu ve uzak organ metastazlarının varlığı mutlaka bilinmelidir.

Radyolojik tanı yöntemleri olarak direkt radyografi, sintigrafi, Kompüterize Aksiyel Tomografi, Magnetik Rezonans Görüntüleme ve anjiografi mutlaka yapılmalıdır. Kuşkusuz

bunlar arasında tanı koymada en değerli yöntem o bölgenin değişik planlarda çekilen direkt radyografileridir (14,30,34,40,71).

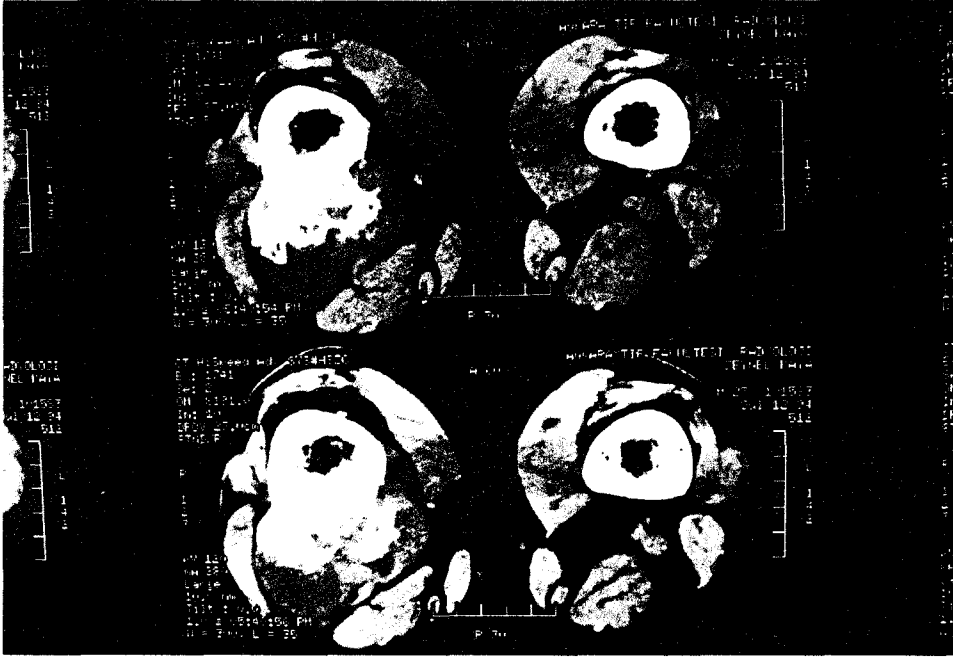
Sintigrafi: Tc 99 MDP ile yapılan sintigrafinin tümör metastazlarının tanısında değeri vardır. Bir de skip metastazların varlığının araştırılmasında anlamlı sonuçlar verebilir. Ayrıca tümörün kemikteki tutulum miktarı hakkında da bilgi verir. Öbür taraftan Gallium sitrat ile yapılan kemik sintigrafisi primer kemik malignitesini daha iyi gösterir. Ancak Bilgisayarlı Tomografi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme bu konuda çok daha değerli bilgiler verdiğinden, osteosarkomanın tanı ve lokal yayılımının değerlendirilmesinde sintigrafinin rutin olarak yapılmasına gerek yoktur (14,30,34,40,71).

Anjiografi: Primer olarak tümörün vasküler yapılarla ilişkisinin görülmesi ve tümörün vaskülaritesini değerlendirmek amacıyla yapılır. Mutlaka biplan olarak yapılmalıdır. Tanı koymak amacıyla kullanılmaz (14,30,34,40).



Resim 4. Femur distalindeki parosteal osteosarkomalı bir hastamızın anjiografisi.

Kompüterize Aksiyel Tomografi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme: Her ikisi de osteosarkomanın lokal olarak değerlendirilmesinde önemlidir ve yapısı hakkında bilgi verir. Tümör dokusunun yumuşak doku komponenti ve total tümör dokusunun yumuşak dokularla ve vasküler yapılarla olan ilişkisini değerlendirmede de önemli bilgiler verirler. Tomografi ile kortikal tutulum, Magnetik Rezonans ile intramedüller tutulum daha iyi değerlendirilir. Yumuşak dokuların değerlendirilmesinde Magnetik Rezonans Görüntüleme Bilgisayarlı Tomografiden biraz daha üstündür. Ancak Magnetik Rezonans Görüntüleme çok duyarlı bir yöntem olduğu için bir ödem, hematoma vb. varlığında da anormal sinyal artışı göstermektedir. Değerlendirme sırasında bu da göz önünde tutulmalıdır (1,14,30,34,40,71).



Resim 5. Femur distalindeki parosteal osteosarkomalı hastamızın ameliyat öncesi Bilgisayarlı T. görüntüsü

Tanısal değer olarak radyolojik tetkikleri; Direkt Grafi > Kompüterize Aksiyel Tomografi > Magnetik Rezonans Görüntüleme şeklinde sıralayabiliriz. Ama öbür taraftan osteosarkomanın lokal olarak değerlendirilmesinde ise Tomografi ve Magnetik Rezonans Görüntüleme, Direkt radyografiden çok daha üstündür.

Biopsi:

Perkütan iğne aspirasyon biopsisinin operatif komplikasyonları çok az olmakla birlikte tanısal değeri % 80 civarındadır (49,52,63,71). Pozitif sonuç tedaviyi yönlendirmeye katkıda bulunur. % 25 oranında yanlış-negatif sonuç verebildiğinden, osteosarkoma düşünülen bir durumda iğne biopsisi sonucu bir kaç tekrardan sonra negatif ise açık biopsi yapılmalıdır (30). İğne aspirasyon biopsisinin

tümör dokusuna daha az hasar verdiği, kontaminasyon riskinin minimal olduğu, iyileşme süresinin kısalığı, kolay uygulandığı ve hastaya çok az rahatsızlık verdiği de unutulmamalıdır (14,30,40,69,71).

Açık biopsinin tanısal değeri % 98 civarındadır (56,58,63). Ameliyat öncesi kemoterapi uygulanacaksa, subtipin belirlenmesi ve tümörün histolojik olarak evrelendirilmesi için açık biopsi yapmak şarttır. Osteosarkomada tümör kitlesinin periferik bölgeleri daha anaplastik ve daha az kalsifiye olduğundan, bu bölgeler tanı için en güzel doku örneğini verir. Ama iyice periferinden alınırsa doku ileri derecede " undiferansiye " olacağından osteoid dokuyu tanımak zor olabilir (14,30,34,71). Bu nedenle yeterli derinlikten materyal alınmasına dikkat edilmelidir. Açık biopside dikkat edilmesi gereken noktalar: İnsizyon longitudinal yapılmalı, direk kas içinden geçilmeli, yeterli materyal alınmalı, iyi bir hemostaz yapılmalı, insizyon ikinci bir ameliyata izin verecek şekilde olmalıdır (özellikle ekstremitte koruyucu girişim için) (14,30,40).

TEDAVİ

Osteosarkomanın yıllardan beri en çok üzerinde durulmuş, en çok ilgi gösterilen ve baş döndürücü bir hızla değişen ve gelişen kısmı tedavisidir. Tek bir yönteminin osteosarkoma tedavisinde yeri yoktur. Agresif cerrahi tedavinin yanı sıra etkin bir kemoterapi protokolünün de uygulanması, hastalığın iyi prognozu ve artmış sağ kalım oranlarına ulaşılması açısından şarttır. Lokal ya da akciğer

metastazlarına yönelik radyoterapi oldukça sınırlı olsa da günümüzde uygulanabilmektedir. İmmünoterapi de geçmişde denenmiş ancak yeterince klinik uygulaması yapılmadığından ve başarılı sonuçları elde edilemediğinden şimdilik modern osteosarkoma tedavisi dışında tutulmaktadır.

1- Kemoterapi

Neoadjuvan KT - Lokal ve Sistemik olabilir.

Adjuvan KT

2- Cerrahi Tedavi

Ablatif cerrahi

Ekstremitte koruyucu ameliyatlar

3- Radyoterapi

4- İmmünoterapi

Parosteal ve low-grade intramedüller osteosarkomalar gibi düşük grade'li osteosarkomalar, yalnız cerrahi ile tedavi edilebilirler ve kemoterapiye genellikle gereksinim olmaz (61). Lokal rezeksiyon sonrası hastalığın olmadığı yüksek sağ kalım oranları bildirilmiştir (26,30).

Osteosarkomanın optimal tedavisinde en blok eksizyon ya da amputasyon yaparak geniş sınırlı cerrahi eradikasyon şarttır ve agresif adjuvan kemoterapi de mutlaka gerekir. Rezeksiyon tümörün periferindeki reaktif kemik dokusunu değil bir miktar normal dokuyu da içerecek şekilde yapılmalıdır (14,30,34,40,55).

Uzun kemiklerdeki osteosarkomada kabul edilen, kemik rezeksiyonu ya da amputasyon, tümör dokusundan 5-7 cm uzaktan olacak şekilde yapılmalıdır (40,69). Bu cerrahi sınır, amputasyon materyallerinin radyografik ve erken

radyonüklid incelenmeleriyle belirlenmiştir.

Cerrahi sınırları Enneking şöyle sınıflandırmıştır (22):

1-Intralezyonel: Lezyonun içine girilerek ve canlı tümör hücreleri doku içinde bırakılarak yapılan rezeksiyon ya da amputasyonlar.

2-Marjinal: Lezyonun çevresindeki reaktif bölgenin içinden, muhtemel uydu nodüller geride bırakılarak yapılan rezeksiyon ya da amputasyonlar.

3-Geniş: Lezyonun çevresinde her noktada normal doku kılıfı bırakılarak bu kılıf ile birlikte çıkarılan rezeksiyon ya da amputasyonlar.

4-Radikal: Lezyonun içinde bulunduğu kompartman ya da kompartmanların tümüyle çıkarıldığı rezeksiyon ya da amputasyonlar.

Enneking, malign lezyonlarda kabul edilebilecek en düşük sınırın geniş eksizyon olması gerektiğini bildirmiştir. Yüksek histolojik grade'li malign lezyonlarda skip metastaz olma olasılığı son derece yüksek olduğundan cerrahi tedavi radikal eksizyon şeklinde gerçekleştirilmelidir (22,24).

1970'li yıllara kadar iskelet sisteminin distal bölgelerinde yer alan osteosarkomalar için yapılan tedavi, o bölgenin bir üst seviyeden dezartikülasyonu ya da amputasyonu şeklindeydi (1,14,30,40,55,69). Günümüzde ise etkin neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin tedaviye girmesiyle, erken tanı ve iskelet sisteminin rekonstrüksiyonu için uygulanan yöntemlerin daha da iyileştirilmesiyle, bir çok osteosarkomalı hastada hem ekstremitte koruyucu ameliyatlara yapılabilmesine olanak

tanınmış oldu hem de hastalığın prognozu ve sağ kalım oranlarında önemli iyileşmeler elde edilmiş oldu (1,3,17,30,40,59,69). Bugün, büyük merkezlerde ekstremitte koruyucu yöntemler cerrahi tedavinin % 70-80'ini oluşturmaktadır (1,3,30,40,55,69).

En blok eksizyon için, nörovasküler yapıların tutulmamış olması ve tümör dokusunun bir miktar normal doku ile birlikte rezeksiyonunun mümkün olması gerekmektedir (1,14,30,34,40,55,69). Ayrıca, hastanın yaşı, neoadjuvan kemoterapiye verilen yanıt, tümörün lokalizasyonu ve büyüklüğü, daha önce yapılan biopsi ya da cerrahi girişime bağlı yumuşak doku kontaminasyonu, patolojik kırık, enfekte biopsi yeri ya da biopsi sonrası büyük hematom oluşması gibi noktalar da dikkate alınmalıdır (1,69).

Büyük yumuşak doku rezeksiyonu yapılacaksa primer olarak ya da flep ve greftlerle kapatmak mümkün olmalıdır (69).

Rekonstrüksiyondan sonra elde edilecek fonksiyon amputasyona göre daha üstün olmalıdır.

Cerrahi Tedavi

1- Ablatif Cerrahi

2- Ekstremitte Koruyucu ameliyatlara

A) Biyolojik olmayan yöntemler

- Custom-made protezler

B) Biyolojik yöntemler

- Artrodez

- Allogreft

- Otojen greftler

Lokalizasyonlarına göre daha çok tercih edilen cerrahi yöntemler:

Distal Femur:

- Kalça dezartikülasyonu
- Yüksek femoral amputasyon
- En blok rezeksiyon + Custom-made diz protezi
- Rezeksiyon artrodezi (Juvara, Campanacci, Enneking)
- Van Nes rotasyonplastisi

Proksimal Tibia:

- Diz üstü amputasyon
- En blok rezeksiyon + Custom-made diz protezi
- Rezeksiyon artrodezi
- Van Nes rotasyonplastisi

Proksimal Humerus:

- Artrodez
- Rezeksiyon + Custom-made endoprotez
- Omuz dezartikülasyonu
- Interskapulotorasik amputasyon
- Ekstraartiküler rezeksiyon + total omuz protezi
- Tikhoff-Linberg prosedürü

Kemoterapi

Lokal ya da sistemik olarak yapılabilir.

Neoadjuvan kemoterapinin (lokal-intraarteriyel ya da sistemik-intravenöz) ve adjuvan kemoterapinin osteosarkoma tedavisi için kullanılmaya başlanmasıyla hastalığın prognozu

ve sağ kalım oranı önemli derecede iyileştirilmiştir (1,3,5,9,10,14,17,30,34,40,48,60,69).

Intraarteriyel olarak genellikle tercih edilen kemoterapötik ajanlar cis-platin ve/veya adriamisindir. Sistemik olarak yüksek doz Metotreksat + Bleomisin-Siklofosfamid-Daktinomisin, cis-platin + adriamisin genellikle kullanılan ajanlardır (3,5,10,30,40,69). Bu kemoterapi protokolleri uygulandıktan sonra (ortalama 6 hafta sonra), cerrahi tedavi yapılır. Tümörün neoadjuvan kemoterapiye verdiği yanıtın değerlendirilmesi için de tümör nekroz oranları belirlenmelidir (3,14,17,30,34,40,69).

Huvos'a göre tümör nekroz oranı;

% 50 altında ise	Grade I Yanıt,
% 50 - 89 ise	Grade II Yanıt,
% 90 - 99 ise	Grade III Yanıt,
% 100 ise	Grade IV Yanıt

şeklinde evrelendirilir (30,34,40).

Tümör nekroz oranı % 90 ve üzerinde ise iyi yanıt olarak kabul edilir (3,10,17,30,34,40). Adjuvan tedavi yapılacaksa aynı kemoterapötik ajanlar kullanılır. Yanıt, % 90 altında ise kötü olarak kabul edilir ve adjuvan tedavide farklı kemoterapötik ajanlar kullanılır (3).

Neoadjuvan kemoterapiye iyi yanıt veren osteosarkomalı hastalarda prognoz ve sağ kalım oranları kötü yanıt verenlere göre çok daha iyidir (3,17,48). Ayrıca neoadjuvan tedaviye kötü yanıt verenlerde kemoterapötik ajanların değiştirilmesi, hastalığın prognozunu ve sağ kalım oranlarını anlamlı oranda etkilemeyeceği bildirilmektedir (3).

Son yıllarda kemoterapi ajanları arasına doksorubisin, etopozid ve ifosfamid de katılmıştır ve oldukça da etkili oldukları belirlenmiştir (3,5,17).

Akciğer metastazı varsa rezektabl olan her nodül eksize edilmelidir. Tedavi sonrası sağ kalım oranları değişik serilerde % 20 ile % 40 arasında bildirilmektedir (12,68,72). Radyoterapi, normal akciğer dokusunda da nekroz yaptığı için fazla uygulanmamaktadır. Rezeksiyonu mümkün olmayan metastatik lezyonların varlığında prognoz kötüdür ve sağ kalım oranları da çok düşüktür (5,17,30,40,48).

Lokal Radyoterapi: Lokal radyoterapi ile birlikte cerrahi tedavinin yapıldığı hastalarda sağ kalım oranı % 20'nin altında kalmıştır (6). Bu yüzden radyoterapinin günümüzde osteosarkomanın primer tedavisinde önemli bir yeri yoktur. Bazan preoperatif olarak tümör bölgesine, palyatif amaçla düşük dozda akciğer metastazlarına ve lokal nükslerde uygulanabilir (69).

GEREÇ VE YÖNTEM

Mart 1986 ile Ocak 1995 tarihleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında 108 hastaya Osteosarkoma tanısı kondu. Bu hastaların 90'ında tümör femur distali, tibia proksimali, humerus proksimali ve femur proksimalinde yer almaktaydı. Hastaların lokalizasyonlarına göre dağılımı Tablo I'de görülmektedir.

LOKALİZASYON	HASTA	%
Femur Distal	44	40.74
Tibia Proksimal	21	19.44
Humerus Proksimal	13	12.03
Femur Proksimal	10	9.25
Fibula Proksimal	3	2.77
Ayak Kemikleri	3	2.77
Humerus Cisim	2	1.85
Tibia Cisim	2	1.85
İliak Kanat	2	1.85
Femur Cisim	2	1.85
Fibula Distal	1	0.92
Tibia Distal	1	0.92
İskion-pubis	1	0.92
Kosta	1	0.92
Maxilla	1	0.92
Lomber Vertebra	1	0.92
TOPLAM	108	100.00

Tablo I. Lokalizasyonlarına göre hasta dağılımı.

Primer cerrahi girişim yapılan hastalardan 4'ünün dosyaları bulunamamış, adreslerine ulaşılamamış ve son durumları ile ilgili herhangi bir bilgi edinilememiştir. Geriye kalan 104 hastanın 66'sı (% 63.5) erkek, 38'i (% 36.5) kadın idi. Bu hastalardan da 19 tanesinin tedavileri planlanmış olup, bunların bir kısmı başka merkezlere ya da yurt dışına tedavi için gitmişler, bir kısmı kendi istekleriyle kliniğimizden ayrılmışlar, bir kısmından haber alınamamış, bir kısmı ise önerilen cerrahi tedaviyi kabul etmemişler ve takipten çıkmışlardır. Üç hastamız da pediatrik onkolojiye sevk edilmiştir. Bir hastamıza ise Almanya'da Van Nes rotasyonplastisi yapılmış olup bir süre takibimizde kalmıştır. Ancak hastanın yeniden Almanya'ya gitmesi üzerine takipten çıkartılarak değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Geriye kalan 81 hastanın ortalama yaşı 22.6 yıl idi (En genç 6, en yaşlı 64 yıl). Yaş gruplarına göre hasta dağılımı Tablo II'de görülmektedir.

YAŞ GRUBU	HASTA SAYISI
0-9	5
10-19	45
20-29	18
30-39	5
40-49	3
50-59	3
60-69	2
TOPLAM	81

Tablo II. Yaş gruplarına göre hasta dağılımı.

Cerrahi tedavileri tarafımızdan yapılan 73 hasta ortalama 22.75 ay takip edildiler. Diğer 6 hastanın ise neoadjuvan kemoterapilerine başlanmış olup cerrahi tedavileri yapılmamıştır. 104 hastanın birinde small-cell osteosarkoma, 3'ünde telenjiektatik osteosarkoma, 7'sinde periostal osteosarkoma, 10'unda parosteal osteosarkoma, birinde Paget hastalığı zemininde gelişen sekonder osteosarkoma, birinde yüksek-grade yüzey osteosarkomu ve geriye kalan 82 hastada ise klasik osteosarkoma mevcuttu. Subtiplerine göre osteosarkomaların dağılımı Tablo III'de görülmektedir. Osteosarkoma tanısı konduğunda, 104 hastanın 8'inde (% 7.7) akciğer metastazı mevcuttu. Hastaların 24'üne neoadjuvan kemoterapi (bunların 5'ine intraarteriyel perfüzyon kemoterapisi) + cerrahi tedavi + adjuvan kemoterapi, 51'ine de (2'si başka merkezde) cerrahi tedavi + adjuvan kemoterapi yapılmıştır.

OSTEOSARKOMA TİPİ	HASTA	%
Klasik OS	82	78.5
Parosteal OS	10	9.5
Periostal OS	7	6.6
Telenjiektatik OS	3	2.7
Küçük-hücreli OS	1	0.9
Sekonder OS (Paget Hst)	1	0.9
Yüksek-grade yüzey OS	1	0.9
Toplam	104	100.0

Tablo III. Osteosarkoma tiplerine göre hasta dağılımı.

Cerrahi girişimleri yapılmış 75 hastanın 2'si başka merkezlerde ameliyat edilmişlerdir. Primer cerrahi girişim olarak 23 hastaya diz üstü amputasyon, 9 hastaya kalça dezartikülasyonu, 1 hastaya diz altı amputasyon, 1 hastaya Chopart amputasyonu, 10 hastaya rezeksiyon + custom-made total diz protezi, 2 hastaya rezeksiyon + custom-made kalça endoprotezi, 5 hastaya rezeksiyon + Enneking rezeksiyon artrodezi (kemik çimentosu=Polimetilmetakrilat-PMMA ile), 3 hastaya marjinal eksizyon + PMMA ile rekonstrüksiyon, 2 hastaya fibula proksimal uç rezeksiyonu, 3 hastaya marjinal eksizyon + PMMA + plak ile rekonstrüksiyon, 3 hastaya interskapulotorasik amputasyon, 2 hastaya rezeksiyon + Küntscher çivisi + PMMA ile rekonstrüksiyon, 1 hastaya rezeksiyon + plak + fibula grefti ile omuz eklem rekonstrüksiyonu, 3 hastaya omuz eklem dezartikülasyonu, 1 hastaya marjinal iskion rezeksiyonu, 1 hastanın 6, 7, 8 ve 9. kotlarına parsiyel rezeksiyon, 1 hastanın iliak kanadına parsiyel rezeksiyon + PMMA ile rekonstrüksiyon, 1 hastanın L1-L2 seviyelerine total laminektomi, 1 hastanın distal fibulasına rezeksiyon ve fibula proksimal uç grefti ile osteosentez ameliyatları yapılmıştır. Yapılan cerrahi girişimlere göre hasta dağılımı Tablo IV'de izlenmektedir.

Hastaların hepsinde ameliyat öncesi ilgili bölgenin rutin radyografileri, PA akciğer grafisi, rutin biyokimyasal tetkikler, ekonomik açıdan yapılabildiğinde Kompüterize Aksiyel Tomografi, Magnetik Rezonans Görüntüleme, Akciğer tomografisi, biplan anjiyografi ve kemik sintigrafisi yapılmıştır.

Ameliyatını yaptığımız 73 olgumuz cerrahi sınırlara göre değerlendirildiğinde; 19 hastaya marjinal, 45 hastaya geniş ve 9 hastaya radikal rezeksiyon ya da amputasyon yapılmıştır.

CERRAHI GİRİŞİM	HASTA
Diz Üstü Amputasyon	23
Kalça Dezartikülasyonu	9
Diz Altı Amputasyon	1
Chopart Amputasyonu	1
Interskapulotorasik Amputasyon	3
Omuz Dezartikülasyonu	3
Custom-made Total Diz Protezi	10
Custom-made Parsiyel Kalça Endoprotezi	2
Enneking Artrodezi	5
Parsiyel rez. + PMMA	3
Fibula Proksimal Rezeksiyonu	2
Marjinal rez.+ PMMA + Plak	3
Küntscher + PMMA	2
Fibula ile Omuz Rekonstrüksiyonu	1
Marjinal İskion Rezeksiyonu	1
Parsiyel Kot rezeksiyonu	1
İliak Kanat Rezeksiyonu + PMMA	1
Laminektomi	1
Ters Fibula ile Rekonstrüksiyon	1
Toplam	73

Tablo IV. Yaptığımız cerrahi girişimler.

Hastaların tümörleri Enneking sınıflamasına göre evrelendirilmiştir. Malign kemik tümörlerinde kullandığımız Enneking sınıflaması Tablo V'de görülmektedir. Buna göre evrelendirebildiğimiz 81 olgudan 5'i Stage IB, 6'sı Stage IIA, 63'ü Stage IIB ve 7'si Stage IIIB olarak değerlendirilmiştir.

Stage IA	Low-grade	Intrakompartmantal	Metastaz	-
Stage IB	Low-grade	Ekstrakompartmantal	Metastaz	-
Stage IIA	High-grade	Intrakompartmantal	Metastaz	-
Stage IIB	High-grade	Ekstrakompartmantal	Metastaz	-
Stage IIIA	Low-grade	Intra/Ekstrakomp.	Metastaz	+
Stage IIIB	High-grade	Intra/Ekstrakomp.	Metastaz	+

Tablo V. Malign Kemik Tümörlerinde Enneking sınıflaması.

Kemoterapide kullanılan ajanlar Adriamisin, Cisplatin, Metotreksat (MTX), Mitomisin-c, Ifosfamid, Mesna, DTIC, Bleomisin-Siklofosfamid-Daktinomisin (BCD) olup, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapide değişik kombinasyonlar şeklinde uygulanmıştır. Akciğer metastazı olan 2 hastaya wedge rezeksiyon yapılmıştır.

73 hastanın primer cerrahi girişimleri kliniğimizde yapılmıştır. 2 hastanın primer cerrahi tedavileri başka merkezlerde yapılmıştır.

Neoadjuvan kemoterapi uygulanan hastalarda cerrahi girişim sonrası, kemoterapiye verilen yanıtın derecesini saptamak amacıyla tümör nekroz oranının belirlenmesi bulunduğumuz koşullar altında pratik olmadığından bir kaç hasta dışında gerçekleştirilememiştir.

İki hastaya ameliyat öncesi, 3 hastaya da ameliyat sonrası dönemde lokal radyoterapi uygulanmıştır.



Resim 6. Birinci metatarsta osteosarkomalı bir hastamız. Hastaya Chopart amputasyonu yapıldı.

SONUÇLAR VE KOMPLİKASYONLAR

Takip ve tedaviler sırasında toplam 30 hasta (% 41) eksitus olmuştur.

Neoadjuvan kemoterapi + cerrahi tedavi + adjuvan kemoterapi uyguladığımız grupta (24 hasta)(% 32.8); hastalar ortalama 19.3 ay (6-52) takip edildiler. Toplam 13 hasta eksitus oldu (% 54.1). Bir hastamız ameliyat sonrası 1. ayda eksitus olduğu için değerlendirme dışı bırakıldı. Enblok rezeksiyon + custom-made total diz protezi yapılan bir hastamız da takip süresi yeterince uzun olmadığından değerlendirmeye alınmadı. Osteosarkoma tanısı konduğunda akciğer metastazı olan hastaların tümüne (5 hasta) primer cerrahi girişim ve kemoterapi yapılmış olup bunların bir tanesi ameliyat sonrası 1. ayda eksitus olan hastadır. Diğer 4 hastamız ameliyatlarından ortalama 10.5 (6-21) ay sonra eksitus oldular. Takipler sırasında ise 6 hastada (% 24), ameliyat sonrası ortalama 15.1 ayda (4-24) akciğer metastazı ortaya çıkmıştır. Bu hastalar metastaz ortaya çıktıktan ortalama 5.3 ay sonra (2-8) eksitus oldular. İki hastamızın ise 12. ve 16. aylarda eksitus olduğu yakınları tarafından bildirilmiştir (Akciğer metastazı olmayan).

Değerlendirmeye alınan 11 (% 50) hastaya ekstremitte koruyucu cerrahi tedavi, 11 (% 50) hastaya da ablatif cerrahi uygulandı. Ablatif cerrahi tedavi yapılan hastalarda lokal nüks görülmezken, ekstremitte koruyucu girişim uygulanan 3 (% 13.6) hastada ameliyat sonrası ortalama 6.6 ayda lokal nüks ortaya çıkmıştır. Bu hastalardan 2'sine kalça dezartikülasyonu yapılmış, diğeri ise omuz

dezartikülasyonunu kabul etmemiştir.

Ekstremitte koruyucu cerrahi tedavi yapılan hastalarda ortalama takip süresi 19.5 ay olarak gerçekleşmiştir. Bu tip cerrahi ile tedavi edilen 7 (% 63) hasta eksitus olmuştur. Ablatif cerrahi tedavi uygulanan 11 hasta ortalama 19.1 ay takip edilmişlerdir. Bu hastalardan ikisi, ameliyat sonrası 9 ve 11. ayda takipten çıkmışlardır. 6 (% 55) hasta ise eksitus olmuştur.

Rezeksiyon + custom-made total diz protezi ameliyatı yapılmış bir hastamızda ameliyat sonrası 2. haftada derin yara yeri enfeksiyonu ortaya çıkmıştır. İki kez cerrahi debritleme ve uygun parenteral antibiyotik tedavisi ile düzelmiştir. Bu hasta da 25 aydır problemsiz olarak takiptedir.

Yine rezeksiyon + custom-made uzatılabilir tip total diz protezi ameliyatı yaptığımız bir hastanın, alt ekstremiteleri arasında uzunluk farkı ortaya çıktığı için, ameliyat sonrası 30. ayda protezi ikinci bir cerrahi girişimle 3 cm uzatılmıştır. Hasta 42 aydır takipte ve iyi durumdadır.

Cerrahi + adjuvan kemoterapi ile 49 (% 67.1) hasta tedavi edildi. Hastalar ortalama 26.2 ay (7-58) takip edildiler. Toplam 17 (% 34.6) hasta eksitus oldu. Tanı sırasında akciğer metastazı olan 2 hastamız ameliyatlarını takip eden 7. ve 9. aylarda eksitus olmuşlardır. Takipler sırasında 8 (% 16) hastada ameliyat sonrası ortalama 22.6 ayda (6-48) akciğer metastazı ortaya çıkmıştır. Bunlardan 44. ayda akciğer metastazı ortaya çıkan hasta bu dönemden sonra takipten çıkmıştır. 6. ayda metastazı ortaya çıkan hastaya metastatektomi yapılmış, bu tarihten 6 ay sonra ise

hastadan bir haber alınamamıştır. Diğer 6 hastamız ise metastaz sonrası ortalama 11.8 ayda (3-25) eksitus olmuşlardır.

31 (% 63.2) hastaya ablatif cerrahi tedavi yapılırken, 18 (% 36.7) hastaya ekstremitte koruyucu ve lokal cerrahi girişimler uygulanmıştır. Ablatif cerrahi tedavi grubunda 1 hastada (% 3.2) ameliyat sonrası 44. ayda lokal nüks gelişmiş olup bu hasta aynı anda akciğer metastazı da gelişip bu dönemden itibaren takipten çıkan hastadır. Ekstremitte koruyucu ve lokal cerrahi tedavi uygulanan grupta ise 8 hastada (% 44.4) ameliyat sonrası ortalama 10.75 ayda (4-17) lokal nüks ortaya çıkmıştır. Bu hastalardan 5'ine diz üstü amputasyon, 2'sine kalça dezartikülasyonu yapılmıştır. Primer cerrahi tedavi olarak marjinal rezeksiyon + PMMA + plak uygulanan ve ameliyat sonrası 6. ayda lokal nüks gösteren hastaya enblok rezeksiyon ve custom-made total diz protezi ameliyatı yapılmıştır. Bu hastada ikinci ameliyatından 20 ay sonra yine lokal nüks ortaya çıkması üzerine diz üstü amputasyon yapılmıştır. Bu hasta ilk ameliyatından beri 55 aydır takipte ve iyi durumdadır.

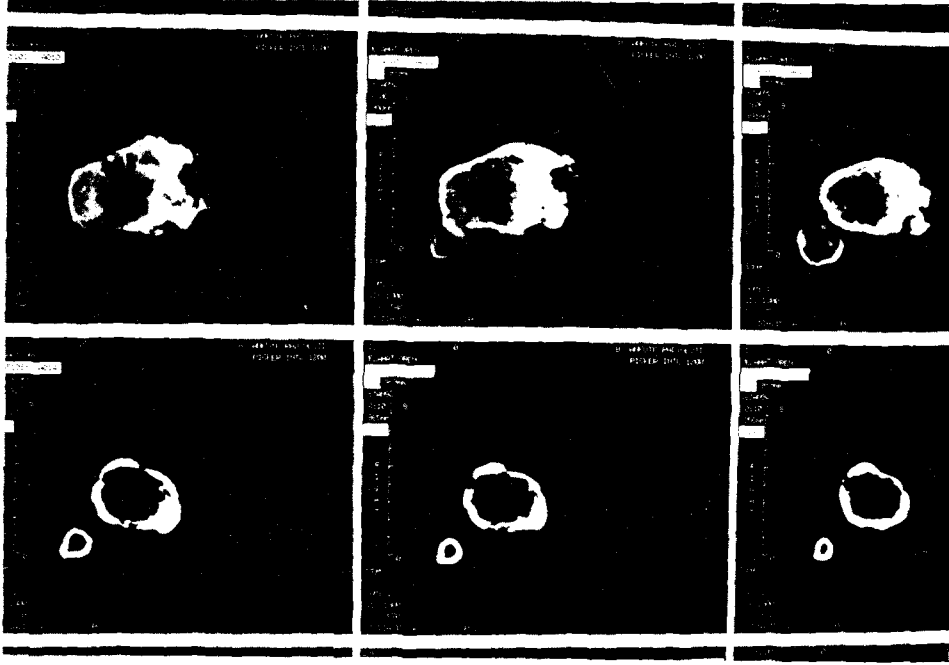
Ekstremitte koruyucu ve lokal cerrahi girişim uygulanan grupta hastalar ortalama 27.5 ay (11-58) takip edildiler. Bu grupta 6 hasta (% 33.3) eksitus olmuş, 3 hasta ise primer cerrahi tedavi sonrası 10, 12 ve 44. aylarda takipten çıkmışlardır. Ablatif cerrahi ile tedavi edilen 31 hasta ortalama 24.9 ay (7-56) takip edilmişlerdir. Bu grupta ise 11 hasta (% 35.4) eksitus olup, 5 hasta ameliyatlarından ortalama 9.6 ay sonra takipten çıkmışlardır.

Tibia proksimalinde osteosarkoması olup, rezeksiyon + custom-made total diz protezi yapılan bir hastamızda

ameliyat sonrası 1. ayda derin lokal yara yeri enfeksiyonu ortaya çıkmıştır ve 4 kez cerrahi debritleme ve antibiyotik tedavisi yapılmıştır. Hastamızda zaman zaman akıntının geçmesine rağmen, enfeksiyonunun iyileşmemesi üzerine ameliyat sonrası 32. ayda protez çıkartılarak eksternal fiksator takılmıştır. Yaklaşık 4 ay sonra enfeksiyonun tamamen geçmesi üzerine eksternal fiksator çıkartılarak, Küntscher çivisi + PMMA ile Enneking artrodezi yapılmıştır. Bu hasta da ilk ameliyatından beri 42 aydır takibimiz altındadır ve şu anda herhangi bir problemi yoktur.



Resim 7-A. Tibia proksimalinde lokalize olan osteosarkomalı bir hastamızın preoperatif direkt röntgenografisi



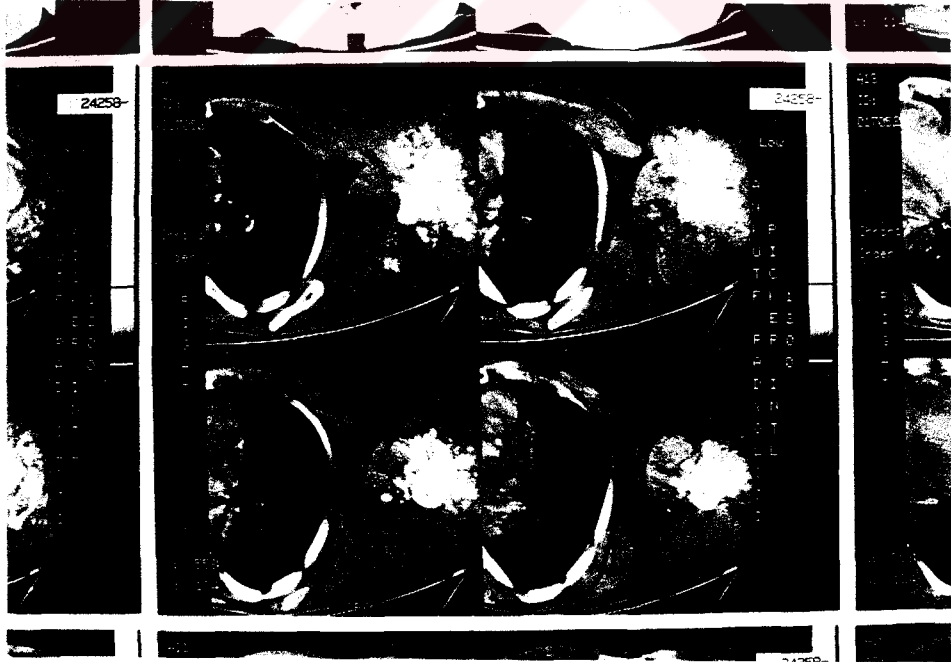
Resim 7-B. Aynı hastanın preoperatif MR görüntüsü



Resim 7-C. Bu hastaya rezeksiyon + custom-made diz protezi ameliyatı yapıldı.



Resim 8-A. Humerus proksimalinde osteosarkoması olan bir hastamızın ameliyat öncesi radyolojik görüntüsü



Resim 8-B. Aynı hastanın Bilgisayarlı T. görüntüsü

Custom-made diz protezi yapılan bir başka hastamızda ameliyat sonrası 11. ayda protezin femoral parçası kırılmıştır ve revizyon diz protezi ameliyatı yapılmıştır (Resim 9).

Bir hastamız primer cerrahi girişim olarak kalça dezartikülasyonu yapılırken eksitus olmuştur. Bu hastamızda, tanı konduğunda akciğer metastazı da mevcuttu.

Paget hastalığına sekonder olarak gelişen ve Lomber 1 ve Lomber 2. vertebraların posterior elemanlarında lokalize olan sekonder osteosarkomalı 1 hastamıza iki seviyeli total laminektomi yapılmıştır. Bu hastamız yaklaşık 9 ay sonra takipten çıkmıştır (eksitus ?).



Resim 9



Resim 10. Akciğer metastazı olan bir hastamızın PA akciğer grafisi

Maksillada osteosarkoması olan 1 hastamıza neoadjuvan kemoterapiyi takiben Caldwell-Luc ameliyatı yapılmıştır. Bu hasta, adjuvan kemoterapi protokolü uygulandığı dönemde

ameliyat sonrası 14. ayda takipten çıkmıştır. Bu hastamızı da genel değerlendirme hariç diğer değerlendirme gruplarımıza dahil etmedik.

Primer cerrahi girişimleri sonrası 10 ve 12. aylarda akciğer metastazı ortaya çıkan hastaların akciğerlerine "wedge" rezeksiyon yapılmıştır. Bu hastalar sırasıyla metastatektomi sonrası 6 ve 12. aylarda kontrollerine gelmişler ve daha sonra herhangi bir haber alınamamıştır.



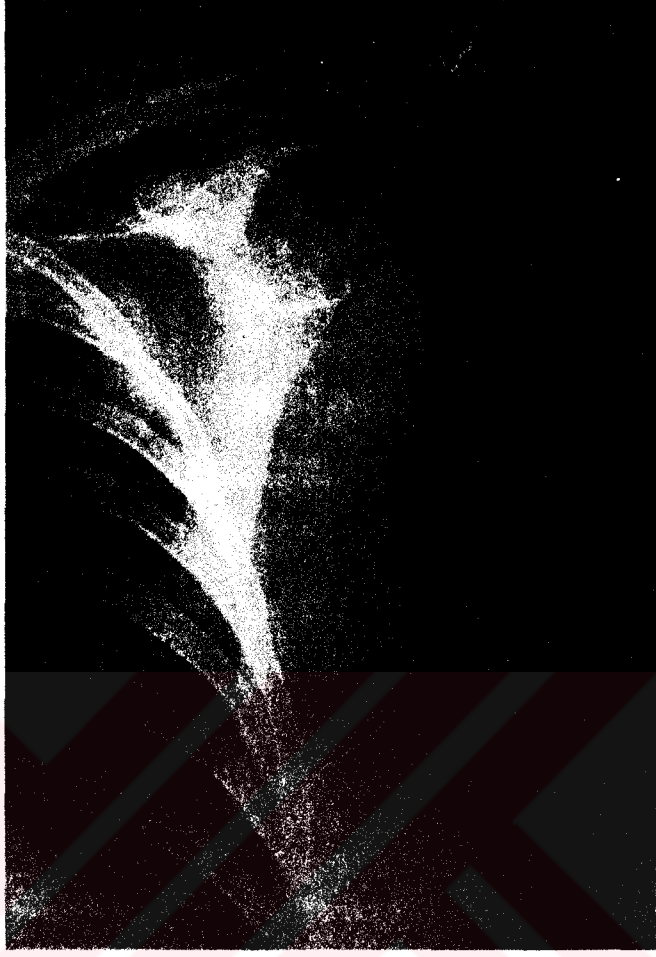
Resim 11-A. Humerus proksimalinde osteosarkoması olan bir hastamız



Resim 11-B. Bu hastaya rezeksiyon + serbest fibula grefti ile rekonstrüksiyon yapıldı.



Resim 12-A. Humerus proksimalinde osteosarkoması olan bir başka hastamızın direkt radyografisi



Resim 12-B. Bu hastaya omuz dezartikülasyonu yapıldı

Tedavisi planlanmış olan 6 hastamıza neoadjuvan kemoterapi protokolü uygulanmaktadır. Tanıda akciğer metastazı olan bir hastamız kemoterapinin 6. ayında eksitus olmuştur. Bu 6 hasta sonuç değerlendirmeleri içine alınmamıştır.

Primer cerrahi tedavilerini bizim yaptığımız tüm hastaları değerlendirdiğimizde; 41 hastaya (% 56.2) ablatif cerrahi, 32 hastaya (% 43.8) ekstremitte koruyucu ve lokal cerrahi girişimler uygulanmıştır. Ablatif cerrahi grubu

ortalama 22.4 ay takip edilmişler ve toplam 16 (% 39) hasta eksitus olmuştur. Ekstremitte koruyucu cerrahi grubu ise ortalama 23.1 ay takip edilmişlerdir ve toplam 14 (% 43) hasta eksitus olmuştur. Ablatif cerrahi grubunda lokal nüks 1 (% 2.4) olguda gözlenirken, ekstremitte koruyucu ve lokal cerrahi grubunda 11 (% 34) olguda lokal nüks ortaya çıkmıştır. Ablatif cerrahi grubunda 7 (% 17) hastada ameliyat sonrası ortalama 23.5 ay sonra, ekstremitte koruyucu ve lokal cerrahi grubunda ise yine 7 (% 22) hastada ameliyat sonrası ortalama 15.2 ayda akciğer metastazı ortaya çıkmıştır. Ayrıca lokal yara yeri enfeksiyonu görülen 2 hastamıza da ekstremitte koruyucu ameliyat yöntemleri uygulanmıştır.

Total komplikasyon oranımız ise 73 hastada % 21.9 (12 lokal nüks, 2 enfeksiyon, 1 alt ekstremitte eşitsizliği, 1 implant kırılması) olarak gerçekleşmiştir.

Dönemlere göre hasta sağ kalımı ise;

48 ay ve üstü 6 hasta (% 8.2),

42 ay ve üstü 10 hasta (% 13.7),

36 ay ve üstü 12 hasta (% 16.4),

30 ay ve üstü 17 hasta (% 23.3),

24 ay ve üstü 25 hasta (% 34.2),

18 ay ve üstü 32 hasta (% 43.8),

12 ay ve üstü 53 hasta (% 72.6),

6 ay ve üstü 73 hasta (% 100.)

olarak

sağlanmıştır.

TARTIŞMA

Osteosarkoma etkin tedavisi yapılmazsa ileri derecede fatal olan kemiğin primer malign sarkomasıdır (17,30,71). Doğal seyri sırasında, hastaların % 80'inde 9 ay içinde akciğer metastazı ortaya çıkar. Ve genellikle de bunu takip eden ilk 6 ay içinde de ölürlere (1,17,40). Osteosarkoma hastaları öldüklerinde % 95 oranında akciğer metastazı, % 15-30 oranında da kemik metastazı vardır (17).

Osteosarkomanın tanısını koymak genellikle zor değildir. Hastalığın en önemli kısmı tedavisidir.

Osteosarkoma tedavisinde son 15-20 yılda çok önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Neoadjuvan ve adjuvan kemoterapinin etkili bir şekilde tedaviye katılmasıyla ve cerrahi tedavide daha çok ekstremiteler koruyucu ameliyat yöntemlerinin uygulanmasıyla, hem prognoz ve sağ kalım oranları önemli derecede artmış hem de hastalar fonksiyonel kapasitelerinden fazla bir şey yitirmeden günlük aktivitelerine devam edebilmişlerdir (1,3,17,30,40,51,64,69).

Tedavide agresif neoadjuvan kemoterapi ve adjuvan kemoterapi ile tümör dokusunun geniş rezeksiyonu şarttır. Hastada akciğer metastazı da mevcutsa bunun da agresif cerrahi rezeksiyonu (rezektabl ise) tedavinin önemli bir parçasıdır (17,30,40,48,71).

1970'li yıllarda kemoterapinin de osteosarkoma tedavisine eklenmesiyle, bu döneme kadar % 20 civarında olan sağ kalım oranları % 80'lere çıkmıştır (1,3,17,30).

Neoadjuvan kemoterapide kullanılan tedavi

protokollerinde bulunan ajanlar; Metotreksat + Bleomisin-Siklofosfamid-Daktinomisin, Metotreksat + Doksorubisin + Bleomisin - Siklofosfamid - Daktinomisin, Doksorubisin + Cis-platin, Metotreksat + Doksorubisin şeklinde kombine edilmektedir (1,3,4,5,10,37,54,57,69).

İtalya'da Rizzoli Enstitüsünde, 1983-1986 yılları arasında, intravenöz Metotreksat ve intraarteriyel Cis-platin verilerek yapılan neoadjuvan kemoterapi protokolü ile oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır. Primer cerrahi girişimden sonra belirlenen tümör nekroz oranının, hastaların % 51'inde % 90 üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Yine aynı enstitüde, 1986-1989 yılları arasında yapılan bir başka çalışmada, neoadjuvan kemoterapide kullandıkları Metotreksat ve Cis-platin'e Doksorubisin de eklenmiş ve kemoterapiye iyi yanıt veren hasta oranının % 76'ya ulaştığını bildirmişlerdir (3,17).

Metastazsız osteosarkomada, primer kemoterapiden sonra iyi yanıt veren hasta oranını artırmak çok önemlidir. Rosen ve arkadaşları, kemoterapiye histolojik düzeyde iyi yanıt veren hastalarda prognozun, kötü yanıt veren hastalara göre daha iyi olduğunu saptamışlardır (3,17).

Neoadjuvan kemoterapiye iyi yanıt veren hasta oranının, tedavi süresinin uzatılması ya da tedaviye değişik ajanların eklenmesiyle artırılabilceği gösterilmiştir (17).

Preoperatif uygulanan kemoterapi, konservatif cerrahi tedavinin daha başarılı olmasını ve daha fazla uygulanmasını sağlamaktadır (3,4,10,17,37,54,57,60). Ayrıca lokal ödemi azaltacağından ve reaktif zonu daha belirgin hale getireceğinden cerrahi rezeksiyon sınırı daha net görülecektir. Tanı konduğu zaman ekstremitte koruyucu

ameliyat yöntemleri için uygun olmayan hastaların % 75'i preoperatif kemoterapi sonrasında bu tür girişimler için uygun hale gelmektedir (17).

Bacci ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, agresif preoperatif kemoterapi uyguladıkları bir hasta grubunda, rezeksiyon oranınının % 72'den % 85'e, kemoterapiye verilen iyi yanıtın ise % 52'den % 74'e çıktığını bildirmişlerdir (3,17).

Neoadjuvan kemoterapiye verilen yanıtın derecesinin prognoz ve sağ kalım oranları ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, tümör nekroz oranı % 90'ın üstünde olan hastalarda (Grade III ve IV) 10 yıllık sağ kalım oranı % 91 iken, Grade II yanıt verenlerde % 66 ve Grade I olarak yanıt verenlerde % 54 olarak bulunmuştur (17).

Kemoterapötik ajanların neoadjuvan tedavide lokal olarak kullanılması, son yıllarda uygulanmaya başlanmıştır (1,3,5,10,17,69). University of California Los Angeles, Teksas'ta M.D. Anderson Hastanesinde, ABD'de Ulusal Çocuk Tıp Merkezinde, Washington Merkez Hastanesinde ve Rizzoli Enstitüsünde bu yöntemle ilgili çalışma ve araştırmalar yapılmıştır (1). Bu şekilde uygulanan ajanlar, sistemik konsantrasyonları azalmadan, tümör dokusu içinde 1.5-4 kat daha fazla oranda sitotoksik konsantrasyonlara ulaşmakta ve tümör hücre membranından daha iyi penetre olmaktadırlar (1,3). Rizzoli Enstitüsünde yapılan bir çalışmada, preoperatif olarak yüksek doz Metotreksat, Doksorubisin ve intraarteriyel Cis-platin verilen hasta grubuyla, yüksek doz Metotreksat, Doksorubisin ve intravenöz Cis-platin verilen hasta grubunun sonuçları karşılaştırılmıştır. Cis-platinin intraarteriyel olarak verildiği grupta kemoterapiye iyi

yanıt veren hasta oranı % 77 olurken, intravenöz olarak uygulanan hasta grubunda ise bu oran % 46 civarında bulunmuştur (3).

Prognoz ve sağ kalım oranının artırılması ile doz yoğunluğu arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Yapılan bazı retrospektif çalışmalarda, arada herhangi bir ilişki olduğu belirlenememiştir (17). Bacci ve arkadaşları, daha sık ve daha yüksek dozlarda kemoterapötik ajan kullandıklarında, herhangi bir problemin olmadığı 2 yıllık sağ kalım oranını % 87 olarak bulurlarken, daha düşük doz ve daha uzun zaman aralıklarıyla uyguladıkları zaman bu oranı % 65 olarak bulduklarını bildirmişlerdir (3,17). ABD'de Ulusal Kanser Enstitüsünde yapılan çalışmalarda, kemoterapötik ajanların doz yoğunluklarının, tümör nekroz oranının % 90'ın üzerine çıkartılmasında önemli bir belirleyici olduğu gösterilmiştir (3).

Adjuvan kemoterapi de hastalığın prognozu ve sağ kalım oranlarının iyileştirilmesi açısından, neoadjuvan kemoterapi kadar önemlidir (1,3,5,40,69). Adjuvan kemoterapide genellikle kabul edilen tedavi şekli, preoperatif kemoterapiye iyi yanıt veren durumlarda aynı ilaç protokolleriyle devam edilmesi, preoperatif tedaviye kötü yanıt verenlerde ise değişik bir ilaç protokolüne geçilmesi şeklindedir. Ancak, kötü yanıt verenlerde, değişik bir ilaç protokolüyle tedavinin sürdürülmesinin prognozu dramatik bir şekilde iyileştirmeyeceği de bilinmelidir. Ifosfamid ve Etopozid, ameliyat sonrası tedavi protokollerinde yer alabilen değişik ve kurtarıcı bir rolde olabilen kemoterapötik ajanlardandır (3,17).

Kendi olgularımızın 30'una neoadjuvan kemoterapi

uygulanmıştır. Bunların da 5 tanesi intraarteriyel perfüzyon kemoterapisi şeklindeydi. Yine bizim hasta serimizde, 49 hastaya adjuvan kemoterapi uygulanmıştır. Hastalarımızda kullanılan protokoller ise; Metotreksat + Vinkristin, Metotreksat + Cis-platin, Cis-platin + Vepesid + Ifosfamid, Cis-platin + Adriamisin, Ifosfamid + Mesna, Metotreksat + Vinkristin + Bleomisin-Siklofosfamid-Daktinomisin, yüksek doz Metotreksat, yalnız başına Ifosfamid şeklinde olmuştur. Neoadjuvan tedavi protokolü olarak 20 hastada Cis-platin ve Adriamisin kombine edilerek kullanılmıştır. Intraarteriyel perfüzyon kemoterapisi protokolünde Mitomisin-C + Adriamisin + Cis-platin, yalnız Adriamisin ya da yalnız Cis-platin kullanılmıştır. Osteosarkomalı hasta grubumuzda çok değişik kemoterapi protokollerinin kullanılması ve her bir protokolün uygulandığı hastaların sayısının birbirine göre oransız olması nedeniyle uygulanan tedavi protokollerinin hangisinin ya da hangilerinin daha etkin olduğunun belirlenmesi mümkün olmamıştır. Ayrıca tümör nekroz oranının belirlenmesi de bizim koşullarımızda pratik olmadığından ancak bir kaç hastada gerçekleştirilebilmiştir. Bu hastalardan da ancak bir tanesinin dosyasında sonuç bulunabilmiştir ve bu oran da % 80 olarak gerçekleşmiştir. Tüm bunlara bağlı olarak kemoterapi protokolleriyle ilgili olarak anlamlı sonuçlar elde edilememiştir.

Ameliyat sonrası, neoadjuvan kemoterapiye iyi yanıt veren hastalarda aynı kemoterapi protokolünün uygulanması gerektiği bildirilmektedir. Neoadjuvan kemoterapiye kötü yanıt verenlerde ise farklı bir tedavi protokolünün uygulanmasının dramatik bir düzelmeye sağlayamasa bile en azından herhangi bir kayıp yaratmayacağı da

belirtilmektedir. İster aynı tedavi protokolü uygulansın isterse farklı bir kemoterapi protokolüne geçilsin, her iki durumda da adjuvan kemoterapinin fazla gecikmeden uygulanması gerekmektedir. Çünkü, tedavide gecikilmesinin hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilediğini gösteren çalışmalar da yapılmıştır (17). Kendi hasta grubumuzda, neoadjuvan kemoterapiye verilen yanıt klinik, laboratuvar muayenesi ve radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Genellikle de ameliyat sonrası aynı kemoterapi protokolleri uygulanmıştır.

Osteosarkoma tedavisinin temeli, iyi seçilmiş cerrahi tedavi yönteminin iyi bir teknikle ve deneyimli cerrahlar tarafından yapılmasına dayanmaktadır. İster ablatif cerrahi olsun, isterse ekstremitte koruyucu ameliyatlara olsun, çok iyi bir şekilde planlanmalı, rezeksiyonun yalnız tümör dokusu değil bir miktar normal dokuyu da içine alacak şekilde yapılması gerektiği unutulmamalıdır (17,40,69).

Neoadjuvan kemoterapi ve adjuvan kemoterapinin osteosarkoma tedavisine girmeden önce yapılan radikal amputasyon ve dezartikülasyonlara rağmen 5 yıllık sağ kalım oranları % 20'ler civarında idi (10,14,30,34,40). Ekstremitte koruyucu ameliyat yöntemlerinden ise bahsetmek mümkün değildi. Etkin kemoterapinin tedaviye katılmasıyla, amputasyon sonrası 5 yıllık sağ kalım oranları bir çok merkezde % 80'lere ulaşmıştır. Ayrıca kemoterapinin olumlu etkileri sayesinde osteosarkomanın cerrahi tedavisinde de ekstremitte koruyucu ameliyatların ön plana çıkması sağlanmış oldu (10,17,21,40,65,69).

Yapılan bir çok çalışmada amputasyon ile ekstremitte koruyucu ameliyat yöntemleri arasında , hastalığın prognozu,

lokal nüks ve sağ kalım oranları açısından anlamlı farklar olmadığı ortaya konmuştur (14,17,30,34,36,40,59,64,69).

iskelet-kas sistemi tümör derneğinin son çalışmaları ve Goorin ve arkadaşları da, amputasyonun lokal cerrahi girişimlere prognostik bir üstünlüğü olmadığını göstermişlerdir (17,59).

Metafizyel ya da epifizyel osteosarkoma olgularında, rezeksiyon, transartiküler ya da ekstraartiküler yapılabilir. Simon ve Hect, klasik osteosarkomada eklem kıkırdağı ya da kapsülünün % 53 oranında tutulmuş olduğunu bildirmişlerdir (66). Yüksek grade'li osteosarkomada, transartiküler rezeksiyon kararı çok iyi düşünülerek verilmelidir. Eilber, preoperatif olarak lokal agresif kemoterapi yapıldıktan sonra ancak transartiküler rezeksiyonun düşünülebileceğini bildirmiştir (21). Ama genellikle tercih edilen yöntem, daha güvenli olduğundan ekstraartiküler rezeksiyondur (1,40). Bizim de tercih ettiğimiz rezeksiyon biçimi budur.

Enneking, tümör yayılımına karşı epifizin rölatif bir bariyer olduğuna dikkat çekmiştir. Bu konuda yapılan bir çok çalışmada, epifiz plağının mikroskopik olarak tümör hücreleri tarafından geçildiği belirlenmiştir. Kapanmış epifiz hattından geçiş % 100 iken, kapanmamış epifiz hattından geçiş % 75 civarında olmaktadır (25).

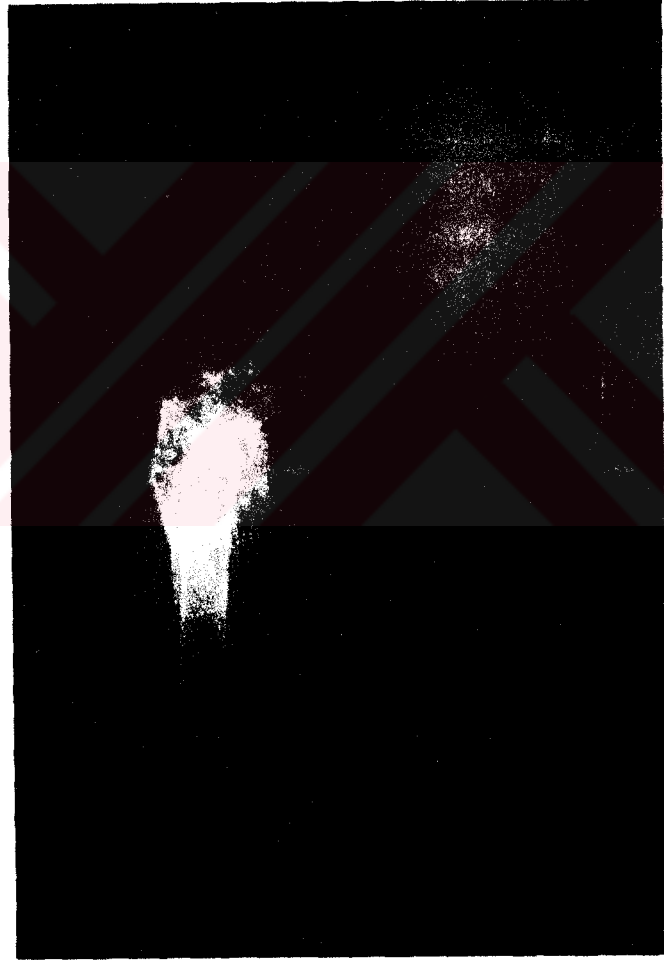
Yüksek grade'li osteosarkomada lokal rekürrens büyük önem taşımaktadır. Geçmişte yalnız amputasyonla tedavi edilen femur distalindeki osteosarkoma hastalarında lokal rekürrens oranı % 30'lar civarında idi. Günümüzde ise gerek amputasyon gerekse de ekstremité koruyucu ameliyatlardan sonrası lokal nüks oranı % 10'u geçmemektedir

(1,3,15,40,63,64,69). Bu oran, tümörün daha iyi tanımlanabilmesi, modern evrelendirme teknikleri ve tümör çevresindeki lokal mikroskopik depozitlerin neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi uygulanması ile tümörün sınırlandırılması sonucu elde edilmiştir. Günümüzde kemoterapi uygulamaksızın yalnız cerrahi tedavi yapılan osteosarkomalı hastalarda lokal rekürrens oranı % 25'i geçmemektedir. Temelde yeterli geniş rezeksiyonun yapıldığı en blok eksizyon ya da amputasyon sonrası gelişen lokal rekürrens nedeni, incelenmemiş skip bölgeleri olabilir (1,15,30). Lokal rekürrens, primer cerrahi girişimden ortalama 15 ay sonra ortaya çıkmaktadır (1,30,40). Osteosarkoma hastası, ameliyat sonrası özellikle ilk 2.5 yılda çok dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Simon tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, osteosarkoma tedavisine adjuvan kemoterapinin eklenmesiyle hem lokal rekürrens oranlarının azaldığı hem de sağ kalım oranlarının arttığı bildirilmiştir (65). 1985 yılında NIH Konsensus Konferansında, adjuvan kemoterapi ile birlikte yeterli geniş rezeksiyon yapıldığı zaman ekstremitte koruyucu ameliyatlara lokal rekürrens ya da ölüm oranlarını artırmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak bu tür tedavi yöntemleri, deneyimli ve bilgili cerrahlar tarafından yapılmalıdır (3,30,40,69).

Ekstremitte koruyucu yöntemler ve rekonstrüksiyonların önemli lokal komplikasyonları vardır. Amputasyonun ise oldukça az cerrahi ve lokal komplikasyonu vardır (40,69). Ekstremitte koruyucu yöntemlerin uygulandığı hastalara daha sonraki yıllarda genellikle bir ya da bir kaç kez revizyon prosedürü uygulanmaktadır. Amputasyonun, prognoz ve sağ

kalım açısından ekstremitte koruyucu yöntemlere bir üstünlüğünün olmaması nedeniyle, günümüzde osteosarkomanın tedavisinde konservatif cerrahi yaklaşımlar daha çok tercih edilmektedir (1,3,17,40,55).



Resim 13-A.Femur proksimalinde osteosarkomalı hastamız



Resim 13-B. Bu hastaya rezeksiyon + custom-made parsiyel kalça endoprotezi ameliyatı yapıldı.

Ekstremitte koruyucu yöntemleri, bazı durumlarda teknik olarak uygulamak zor olabilir. Burada rölatif kontrendikasyon söz konusudur. Majör nörovasküler yapıların tümör dokusu tarafından invazyonu, patolojik kırıkların varlığı, kontamine biopsi yeri (normal doku ve kompartmanlar da kontamine olabilir), enfeksiyon, immatür iskelet yapısı ve büyük miktarda kas dokusunun tutulumu bunlar arasında yer alır (1,30,40,69).

Segmental defektlerde (humerus proksimali, femur proksimal ve distali, tibia proksimali) biyolojik olmayan rekonstrüksiyon yöntemleri içinde custom-made protezler daha çok tercih edilmektedir (1,40,69). Prostetik replasman, stabilite için erken ossöz iyileşmeye bağımlı değildir ve allogreftlere göre daha az komplikasyon oranları bildirilmiştir (enfeksiyon % 4, cilt kaybı % 4 gibi) (30). Bu hastalarda önemli komplikasyon olarak implantın kırılması ve gevşemesi görülür ve hemen hepsinde revizyon cerrahisi yapılır. İskelet sisteminin matüritesinin tamamlanmadığı çocuklarda, ekstremitte osteosarkoması tedavisinde, cerrahi girişim sırasında en az bir büyüme plağı da çıkartıldığından daha sonraki dönemlerde alt ekstremitelerinde eşitsizlik problemi olmaktadır (17,40,69). Buna karşın Lewis tarafından " expandable " protezlerin kullanılmaya başlanmasıyla bu sorunun aşılmasında önemli bir adım atılmış oldu (Resim 14). Bu tip protezlerin uygulanmasından sonra oluşabilen en önemli komplikasyon ise, hasta büyüdükçe medüller kanalın da genişlemesi nedeniyle ortaya çıkacak olan gevşeme olayıdır. Bu durumda expandable protez kullanılmayacaksa ve 2-3 cm'den daha fazla uzunluk farkı bekleniyorsa, karşı ekstremitede epifizyodez yapılabilir (40). Kendi serimizde uzatılabilir diz protezi yaptığımız bir hastamızda ameliyat sonrası 30. ayda alt ekstremitelerde eşitsizlik problemi oluşması nedeniyle küçük bir ameliyatla protez 3 cm uzatılmıştır.

Distal femur osteosarkomanın en çok yerleştiği bölgedir ve olguların % 70-80'inde ekstremitte koruyucu cerrahi girişim ile tedavi mümkündür (1,17,40). Olası popliteal bölgedeki vasküler yapıların tutulumu açısından biplan anjiografi mutlaka yapılmalıdır. Biopsi yapılırken de

diz eklemine girmemeye özen gösterilmelidir. Quadriseps femoris ya da hamstring grubu kasların tamamının eksizyonunu gerektiren büyük tümörlerde rekonstrüksiyon için en iyi seçenek rezeksiyon artrodezidir (60). Diğer durumlarda



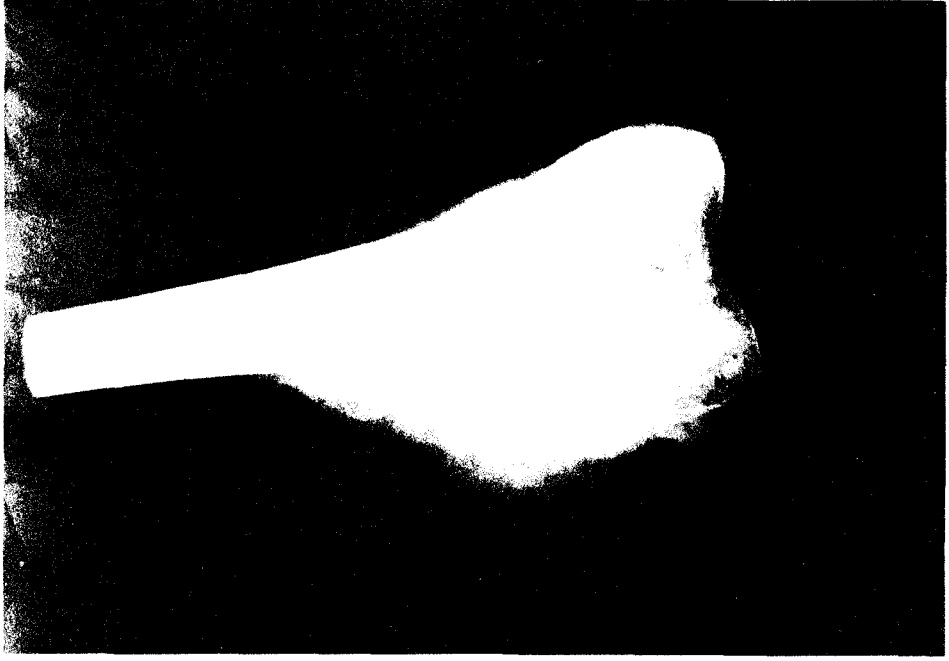
Resim 14. Femur distalinde osteosarkoması olan bir hastamıza uyguladığımız "expandable" diz protezi

custom-made total diz protezi uygulaması en çok yapılan yöntemdir. Tanı koyduğumuz 108 osteosarkoma hastasının 44'ünde tümör femur distalinde idi. Ameliyat edilip yeterli

takipleri yapılan 35 hastanın 13'üne yüksek femoral amputasyon, 7'sine kalça dezartikülasyonu, 8'ine rezeksiyon + custom-made total diz protezi, 4'üne rezeksiyon + PMMA ve Küntscher ile Enneking artrodezi, birine parsiyel rezeksiyon + PMMA ile rekonstrüksiyon, ikisine de rezeksiyon + PMMA ve plak ile rekonstrüksiyon yapıldı. 35 hastanın 15'ine (% 42.85) ekstremitte koruyucu ameliyat yöntemleri uygulanmıştır.



Resim 15-A. Femur distalinde bir osteosarkoma olgumuz



Resim 15-B. Aynı hastanın rezeksiyon materyali



Resim 15-C. Bu hastaya custom-made diz protezi ameliyatı yapıldı (Ameliyat sonrası 39. ay)

Proksimal tibia osteosarkomanın ikinci sıklıkta yerleştiği bölgedir. Genellikle % 30-40 oranında amputasyon yapılır. Olguların % 60-70'inde ekstremitte koruyucu cerrahi girişimleri yapmak mümkün olmaktadır (1,40). Rekonstrüksiyonu sağlamak femur distalindeki tümörlere göre daha zordur. Bunda da tibianın komşu yumuşak dokusunun az olması ve subkutan olarak yerleşmesi önemli rol oynar. Tibia proksimalindeki osteosarkoma olgularında sıklıkla tümör tibiofibuler kapsüle de invazyon gösterdiği için tibiofibuler eklem de ekstraartiküler olarak rezeksiyon sınırları içine alınmalıdır (1). Bu bölgede rekonstrüksiyon zor olduğu için ideal ekstremitte koruyucu cerrahi yöntem mutlaka bulunmalıdır. Bu yöntemler; custom-made total diz protezi, osteoartiküler allogreft, allogreft ya da otojen fibula grefti ile artrodez, PMMA ile Enneking artrodezi şeklinde sıralanabilir. Yumuşak doku rekonstrüksiyonu için genellikle gastroknemius kasının medial parçası transfer edilir. İskelet matüritesi tamamlanmış hastalarda, custom-made total diz protezi uygulaması öncelikle tercih edilen yöntemdir. Bizim kliniğimizde, tibia proksimalinden köken alan, tanı koyduğumuz 23 osteosarkomalı hastadan 16'sına cerrahi girişim yapabildik ve yeterince takip edebildik. Bunların 9'una diz üstü amputasyon, 2'sine kalça dezartikülasyonu, 2'sine parsiyel rezeksiyon + PMMA ile rekonstrüksiyon, birine rezeksiyon + custom-made total diz protezi, birisine marjinal rezeksiyon + PMMA ve Plak ile rekonstrüksiyon ve birisine PMMA ve Küntscher çivisi ile Enneking rezeksiyon artrodezi yaptık. Bu bölgede de toplam 5 hastaya (% 31.25) ekstremitte koruyucu cerrahi girişim uygulamış olduk.

Femur distal ve tibia proksimalinde yer alan osteosarkoma olgularımızda ekstremitte koruyucu cerrahi yöntemlerin % 30-40 oranında uygulanmış olarak görülmesinin nedeni, serimizin 9 yıllık bir zaman dilimini kapsıyor olmasındandır. Son 3-4 yılda ameliyat ettiğimiz hastalarda bu oran % 60-70'lere ulaşmaktadır.



Resim 16. Femur distalinde osteosarkomalı bir hastamıza rezeksiyon + kemik çimentosu ve Küntscher çivisi ile Enneking artrodezi yapıldı.

Tümörün femur distali ya da tibia proksimalinde olduğu, iskelet matüritesi tamamlanmamış, segmental rezeksiyonun yapılabileceği ancak yumuşak doku rezeksiyonunun mümkün olmadığı durumlarda Van Nes rotasyonplastisi yapılabilir (29,30,36,40,55,60). Bu yöntemde, diz eklemi ekstraartiküler olarak rezeksiyon edilir. Bu sırada popliteal arter ve ven, siyatik sinir ve saphenus veni korunur. Bacanın distali ve ayak devamlılığı bozulmadan korunmuş olur. Geriye kalan tibia ve ayak 180 derece rotasyon yaptırılarak femurun proksimaline fikse edilir. Kaynama sağlandıktan sonra hasta modifiye diz altı protez kullanabilir. Bu yöntemde fantom ağrı ve nörom riski yoktur. Bu nedenlerden dolayı da amputasyona üstündür (40,50). Bizim 20 ay kadar takip ettiğimiz bir hastamız Almanya'da bu yöntem kullanılarak ameliyat edilmiştir. Bu yöntemin başlıca komplikasyonları ise:

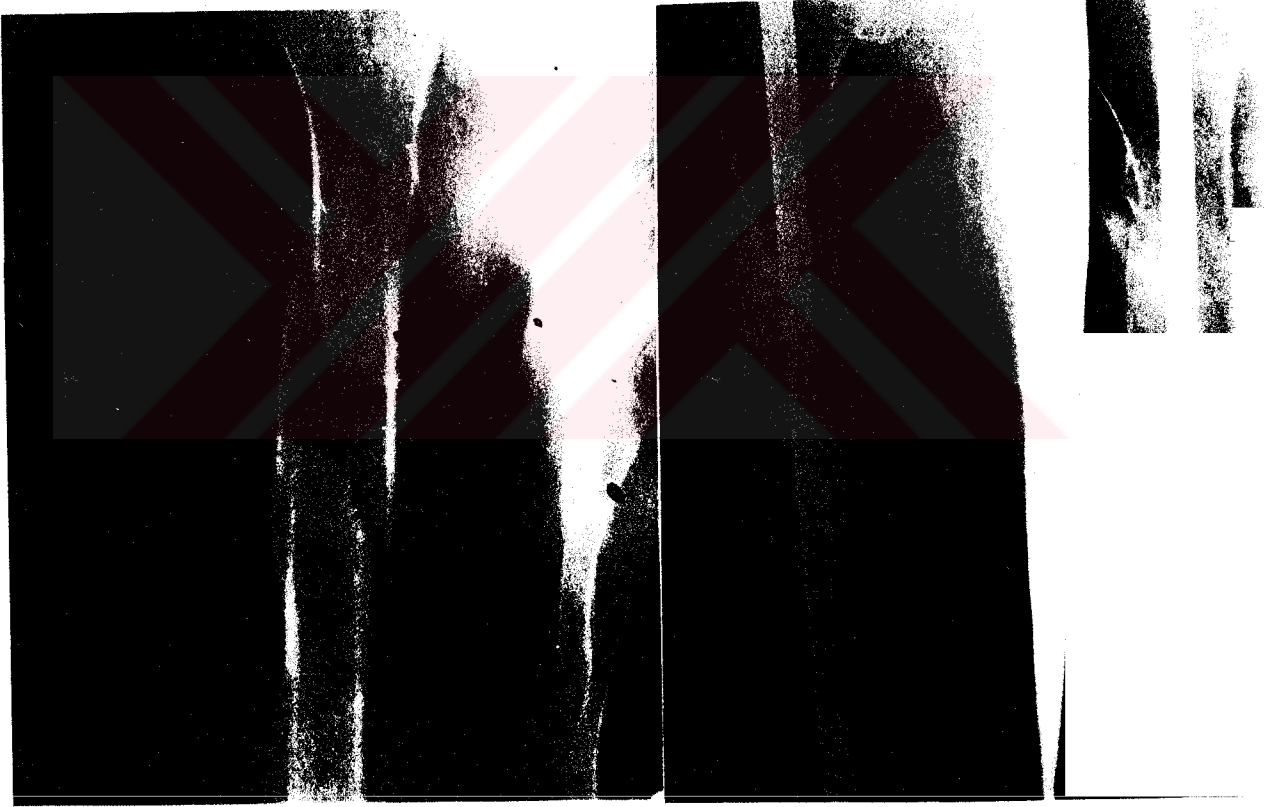
1-Nörovasküler

2-Enfeksiyon

3-Ağır psişik bozukluklardır.

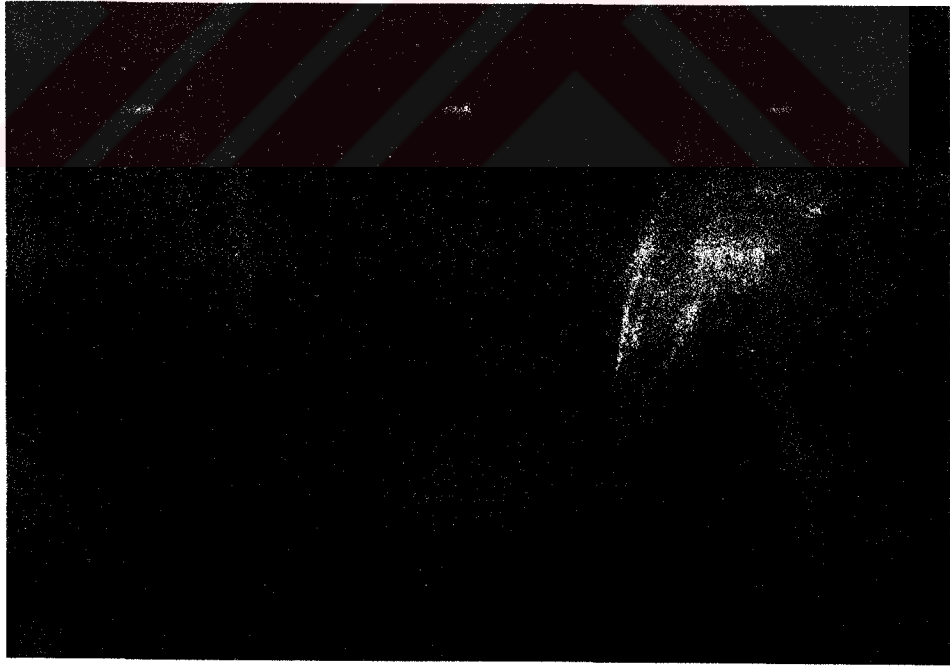
Osteosarkoma üçüncü sıklıkta humerusun proksimal bölgesine yerleşir. Bu bölgede medial parsiyel skapulektomi ile birlikte ekstraartiküler olarak glenohumeral eklem rezeksiyonu (Tikhoff-Linberg), intraartiküler rezeksiyondan çok daha güvenlidir (1,40,55). Ekstremitte koruyucu yöntemlerin uygulanabilmesi için, aksiller arter, brakial pleksus, lenf nodülleri ve göğüs duvarının tutulmamış olması gerekir (1,14,30,34,69). Üst humeral interskapulotorasik rezeksiyon sonuçları ilk kez 1928 yılında Linberg tarafından yayınlanmıştır. Ancak bu prosedürü 1908 yılında Tikhoff tarif etmiştir. Tümörün humerus, skapula ve klavikuladaki

yerleşim derecesine göre de daha sonra Marcove tarafından modifiye edilmiştir. Segmental rezeksiyon yapıldıktan sonra, vaskülarize fibula ya da allogreft ile artrodez, endoprotez ya da total omuz protezi uygulanabilir. Bir çok humeral osteosarkoma olgusunda, yalnız glenoidin skapulere rezeksiyonu yeterli olmaktadır. Bizim serimizde, humerus proksimal bölgesinde osteosarkoması olan 13 hastanın 7'sine cerrahi girişim yapılmıştır. 3 hastaya interskapulotorasik amputasyon, 3 hastaya omuz dezartikülasyonu, bir hastaya da humerus proksimal rezeksiyonu ve otojen fibula grefti ile osteosentez yöntemiyle omuz eklem rekonstrüksiyonu yapıldı.



Resim 17. Humerus cisminde osteosarkoma olgumuz. Hasta patolojik kırıkla baş vurdu (solda). Hastaya rezeksiyon + kemik çimentosu ve Küntscher ile rekonstrüksiyon yapıldı (sağda)

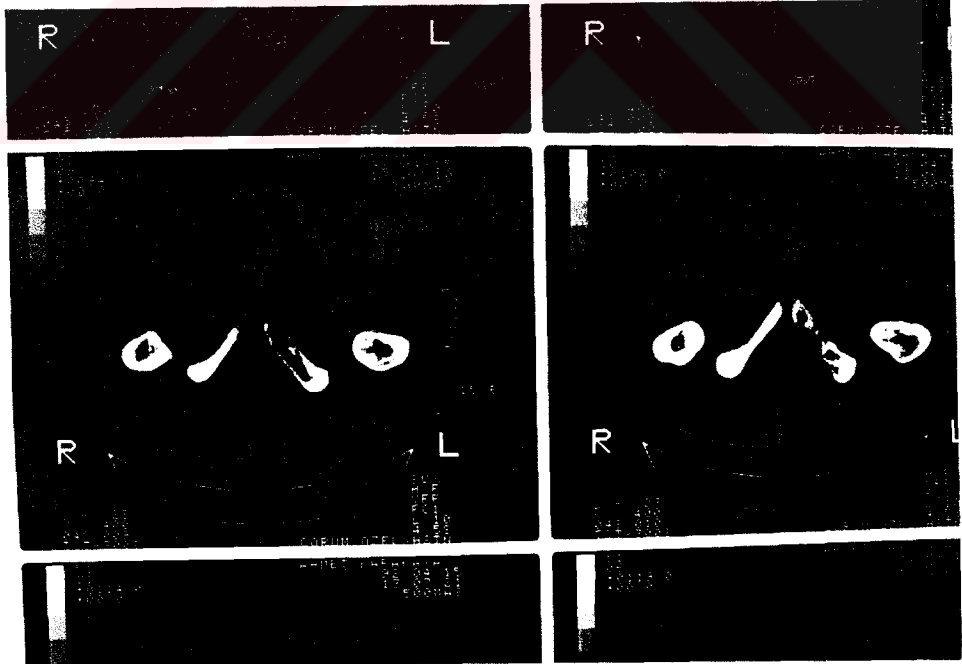
Osteosarkoma, femurun proksimal kısmına dördüncü sıklıkta yerleşmektedir. Pelvis kemiklerinde de oldukça düşük oranda görülür. Bu bölgelerde tümör genellikle büyük boyutlardadır ve rezeksiyon yapmak diğer anatomik yerleşim bölgelerine göre daha güçtür. Dezartikülasyon ya da hemipelvektomiye diğer cerrahi yöntemlere göre daha sık başvurulmaktadır (1,30,55). Klasik hemipelvektomide sakroiliak eklem ve simfisis pubisten itibaren pelvisin yarısı çıkartılır. Daha sık yapılan modifiye hemipelvektomi de ise iliak kanatın üst kısmı bırakılır ve prostetik dayanak olarak işlev görmesine izin verilmiş olur.



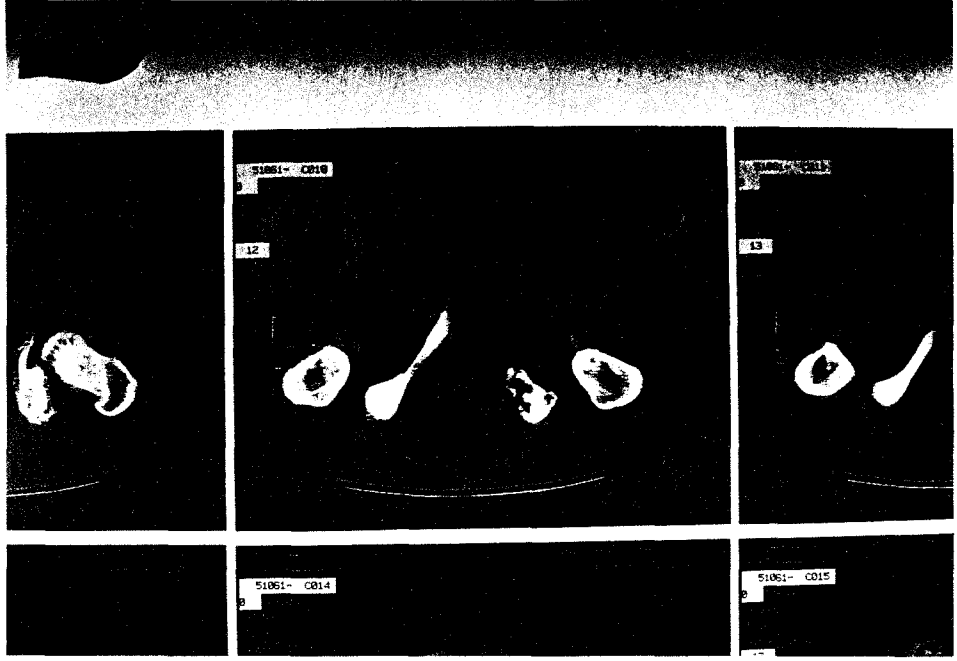
Resim 18-A. İskion pubis kolundaki osteosarkoma olgumuz



Resim 18-B. Aynı hastanın pars. rez. sonrası grafisi



Resim 18-C. Aynı hastanın preoperatif Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü



Resim 18-D. Bu hastamızın ameliyat sonrası Bilgisayarlı Tomografi görüntüsü

Bu bölgeye yerleşen osteosarkomanın prognozu diğerlerine göre daha kötüdür. Tümör genellikle metafiz ya da subtrokanterik bölgedir. Ekstremitte koruyucu cerrahi girişim olarak artrodez, allogreft kullanımı, custom-made protez uygulaması yapılabilir (1,30,40). Tanı koyduğumuz 108 osteosarkomalı hastamızın, 10'unda tümör proksimal femurda, 2'sinde iliak kanatta ve birinde iskiyon pubis kolunda lokalize idi. Hemipelvektomi yapma endikasyonu konan hastaların hiçbiri bu girişimi kabul etmedi. Iskiyon pubis kolunda osteosarkoması olan hastaya yalnızca parsiyel rezeksiyon yapıldı. Bir hastaya iliak kanat marjinal rezeksiyonu ve kemik çimentosu ile rekonstrüksiyon yapıldı. Femur proksimalinde tümörleri olan 2 hastaya rezeksiyon + custom-made parsiyel endoprotez, bir hastaya marjinal rezeksiyon + kemik çimentosu ve plak ile rekonstrüksiyon, 3

hastaya dezartikülasyon yapıldı. Bir hastamız ise ameliyat sırasında dezartikülasyon yapılırken eksitus olmuştur. Bu hastayı asıl değerlendirmemiz içine almadık.

Fibula proksimali ya da kostalarda lokalize osteosarkomalarda rekonstrüksiyon yapmaya gerek yoktur. Bunların rezeksiyonu yeterlidir (60). Serimizdeki bir hastamıza parsiyel kot rezeksiyonu, 2 hastamıza da proksimal fibula rezeksiyonu yapılmıştır.

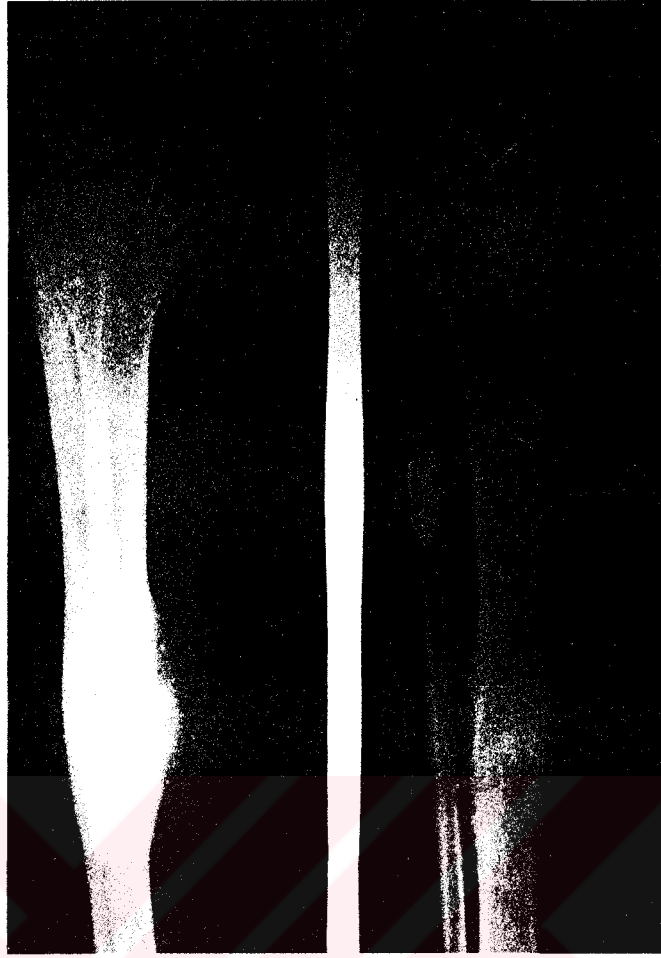
Fibula distal bölgesinde osteosarkoması olan bir hastamızda ise fibula distal 1/3 rezeksiyonu yapılmış ve 1/3 proksimal fibula alınıp ters çevrilerek distal bölgeye plakla fikse edilmiştir (Resim 19).



Resim 19. Fibula distalindeki osteosarkomalı hastamızın ameliyat sonraki görüntüsü (postop. 15. ay)

Ekstremitte koruyucu cerrahi girişim yöntemi olarak allogreftler de kullanılmaktadır. Ancak osteosarkoma tedavisinde genellikle kemoterapi de uygulandığından, allogreftle rekonstrüksiyon yapılan hastalarda, kaynama gecikmesi ve enfeksiyon yüksek oranda ortaya çıkmaktadır (1,20,30,55). Dick ve arkadaşları, masif allogreft kullanımından sonra oluşan komplikasyonları kendi hasta gruplarında % 60 civarında bulmuşlardır. Bunları, kaynamama (% 26), greft rezorpsiyonu (% 19), enfeksiyon (%11), fiksasyonun bozulması (% 11), greftin kırılması (% 7) ve flep nekrozu (%7) şeklinde bildirdiler (20). Mankin ve Doppelt Tomford ise enfeksiyon (% 13.2), kırıklar (% 16.5), kaynama gecikmesi ya da kaynamama (% 11) gibi komplikasyonlar bildirmişlerdir (17). Gebhardt ve ark. ise % 30 enfeksiyon, % 11 greft kırılması ve % 23 kaynamama komplikasyonlarına rastladıklarını bildirmişlerdir (28). Kemoterapi tamamlandıktan sonra 6 aya kadar bile yara iyileşmesi gecikebilmektedir (17). Ülkemizde allogreft sağlanmasının zorluğu nedeniyle rekonstrüksiyon için bu yöntemin kullanılması şimdilik tarafımızca kullanılması pratik olmamaktadır.

Vaskülarize kemik grefti, özellikle fibula kullanımının bazı durumlarda önemli avantajları vardır. Tibia distalindeki osteosarkomaların çoğu rezektablidir. Rezeksiyon + vaskülarize fibula grefti ile rekonstrüksiyon yapıldıktan sonra kemoterapi sırasında da iyileşme devam eder, stres karşısında fibula kalınlaşır ve güçlenir. Yaklaşık 1 yıl içinde de rezeksiyon yapılan kemiğin şekil ve kalınlığına ulaşır. Bu yöntemin en önemli komplikasyonu ise mikrovasküler anastomozun trombozudur (17).



Resim 20. Tibia cisminde yerleşmiş yüksek grade yüzey osteosarkomalı hastamızın grafisi.

Akciğer metastazı olan hastaların tedavisi de agresif olarak kemoterapi ile birlikte lokal cerrahi rezeksiyonun yapılması şeklindedir (10,17,30,48,55,69). Rezeksiyonun mümkün olmadığı akciğer metastazlı hastalarda prognoz kötüdür ve sağ kalım primer lezyonun lokal kontrolüne bağlı değildir. Akciğer metastazı rezektabl olmayan hastalara da, morbiditesi amputasyondan daha az olduğundan, palyatif olarak ekstremitte koruyucu girişimlerin, özellikle de prostetik replasmanın uygulanması yanlış olmaz. Akciğer

metastazında cerrahi girişimi gerçekleştirebilmek için; primer lezyonun tamamen rezektabl olması, akciğer metastazının rezektabl olması, başka yerlerde metastaz olmaması ve hastanın operabl olması gerekmektedir.

Radyoterapi, osteosarkomalı hastalarda, tümörün lokal kontrolü, lokal rekürrensın engellenmesi ve pulmoner metastazların önlenmesi açısından başarılı sonuçları sağlamamaktadır. Cerrahi dışında, etkin kemoterapötik ajanların ve protokollerin varlığı nedeniyle radyoterapi osteosarkoma tedavisinde önemli bir yere sahip değildir (69). Kolumna vertebralis ya da pelvis gibi lokalizasyonlarda, teknik ve cerrahi olarak yeterli rezeksiyonun yapılamayacağı durumlarda radyoterapi kullanılabilir. Osteosarkomalı hastalarımızdan 2'sine ameliyat öncesi, 3'üne ise ameliyat sonrası lezyonlu bölgeye lokal radyoterapi uygulanmıştır.

Geçmiş yıllarda daha çok uygulanmış olan immünoterapi, günümüzde pek fazla kullanılmamaktadır. Güncel osteosarkoma tedavisinde önemli bir yeri yoktur. Bu nedenle üzerinde fazla durmayı gerekli görmedim.

SONUÇLAR

1- Osteosarkomanın tedavisinde agresif neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi şarttır.

2- Etkin kemoterapötik ajanların tedaviye katılımıyla ve etkin cerrahi tedavi ile hastalıksız sağ kalım oranlarında çok önemli artışlar olmaktadır.

3- Cerrahi tedavide artık çok büyük oranda ekstremitte koruyucu girişimler ön plana çıkmıştır. Ablatif cerrahi, çok daha az tercih edilir olmuştur.

4- Hastalığın prognozu da önemli oranda iyileşmiştir ve lokal rekürrens oranları azalmıştır.

5- Hastalığın prognozu ve sağ kalım oranları açısından ablatif cerrahi tedaviler ile ekstremitte koruyucu girişimler arasında anlamlı bir fark yoktur.

6- Lokal rekürrens, ekstremitte koruyucu cerrahi girişimler sonrası daha sık görülmektedir. Ancak bu yöntemlerle elde edilen fonksiyonel kapasite göz önüne alınırsa, bu olumsuzluğun önemi azalmaktadır.

7- Akciğer metastazı varlığında da lezyon rezektabl ise agresif cerrahi tedavi uygulanmalıdır. Ablatif cerrahi sonrası akciğer metastazı daha geç ortaya çıkmaktadır.

ÖZET

Mart 1986 - Ocak 1995 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalında, osteosarkoma tanısı konan 108 hastadan primer cerrahi tedavileri tarafımızdan yapılan ve en az 6 ay takibi olan 73 hasta bu çalışmanın materyalini oluşturmaktadır. Hastalar ortalama 22.75 ay (en kısa 6 en uzun 58) takip edildiler. 44'ü erkek, 29'u kadın olan hastaların ortalama yaşları 22.6 ya idi (en genç 6, en yaşlı 64). Hastaların 24'üne neoadjuvan kemoterapi + cerrahi + adjuvan kemoterapi, 49'una ise cerrahi + adjuvan kemoterapi şeklinde tedavi yapıldı. 41 hasta ablatif cerrahi, 32 hasta ekstremitte koruyucu ve lokal cerrahi tedavi yöntemleri ile ameliyat edildiler. Takipler sırasında 30 hasta eksitus olurken, 12 hastada lokal nüks, 2 hastada yara yeri enfeksiyonu, 1 hastada alt ekstremitelerde eşitsizlik ve 1 hastada implant kırılması gözlemlendi.

Osteosarkoma tedavisinde son 20 yılda baş döndürücü ilerlemeler kaydedilmiştir. Günümüzde; neoadjuvan ve/veya adjuvan multi ajan kemoterapi ve agresif cerrahi rezeksiyon tedavinin vazgeçilmez öğeleridir.

Hastalığın prognozu ve sağ kalım oranları giderek daha yüz güldürücü olmaktadır ve bu da etkili kemoterapötik ajanların kullanılmasına bağlıdır. Yine bu sayede cerrahi tedavide ekstremitte koruyucu ve lokal cerrahi girişimler daha çok kullanılır hale gelmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Aboulafa AJ, Malawer MM: Surgical Management of Pelvic and Extremity Osteosarcoma; Cancer, Vol.71, No.10, 3358-3365, 1993.
- 2- Ahuja SC, Villacin AB, Smith J, et al: Juxtacortical (parosteal) Osteogenic Sarcoma; JBJS, 59-A:632, 1977.
- 3- Bacci G, Picci P, Ferrari S, Ruggieri P, Casadei R, Tienghi A, Prever AB, Gherlinzoni F, Mercuri M, Monti C: Primary Chemotherapy and Delayed Surgery for Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremities; Cancer, Vol.72, No.11, 3227-3237, 1993.
- 4- Bacci G, Springfield D, Capanna R, Picci P, Guerra A, Albissini U, Ruggieri P, Biagini R, Campanacci M: Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma of the Extremity; Clin Orthop, 224:268-276, 1987.
- 5- Benjamin RS: Chemotherapy for Osteosarcoma; Bone Tumors (Ed. Krishnan Unni), Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 149-156, 1988.
- 6- Berg N, Hakansson C, Lovdahl R, Persson B: Radiotherapy and Surgery in 50 Cases of Osteosarcoma Treated Without Adjuvant Chemotherapy; Acta Orthop Scand, 48:580, 1977.
- 7- Berg H, Weiland A: Multiple Osteogenic Sarcoma Following Bilateral Retinoblastoma; JBJS, 60-A:251, 1978.

8- Bertoni F, Boriani S, Laus M, Campanacci M: Periosteal Chondrosarcoma and Periosteal Osteosarcoma; JBJS, 64-B:370, 1982.

9- Bleyer WA, Haas JE, Feigl P, Grenlee TK, Schaller RT, Morgan A, Pendergrass TW, Johnson FL, Bernstein ID, Charó RL, Hartmann JR: Improved Three-year Disease-free Survival in Osteogenic Sarcoma; JBJS, 64-B, 2:233-238, 1982.

10- Brooks PM, McNeil JJ, Moulds RFW, Ravenscroft PJ, Smith AJ: Controversies in the Treatment of Osteosarcoma; Med J Australia, 148:405-410, 1988.

11- Bruce R, Robinson L, Malawar M, Dunham W: Periosteal Osteosarcoma; Cancer, 55:165, 1985.

12- Burgers J, Breur K, Van Dobbenburgh O, et al: Role of Metastatectomy Without Chemotherapy in the Management of Osteosarcoma in Children; Cancer, 45:1664, 1980.

13- Cade S: The Classic Osteogenic Sarcoma; Clin Orthop, 264:4-9, 1991.

14- Campanacci M: Classic Osteosarcoma; Aulo Gaggi (Ed) Bone and Soft Tissue Tumors; Springer Verlag Wien-New York; 456-505, 1990.

15- Campanacci M, Laus M: Local Recurrence After Amputation for Osteosarcoma; JBJS, 62-B, 2:201-207, 1980.

16- Campanacci M, Picci P, Gherlinzoni F, et al: Parosteal Osteosarcoma; JBJS, 66-B:313, 1984.

17- Cohen IJ: Significant Recent Advances in the

Treatment of Osteogenetic Sarcoma; Isr J Med Sci; 29:748-753; 1993.

18- Coventry MB, Dahlin DC: Osteogenic Sarcoma; JBJS, 39-A, 4:741-758, 1957.

19- Dahlin DC, Coventry MB: Osteogenic Sarcoma; JBJS, 49-A:101, 1967.

20- Dick HM, Malinin TJ, Mnaymneh WA: Massive Allograft Implantation Following Radical Resection of High-Grade Tumors Requiring Adjuvant Chemotherapy Treatment; Clin Orthop, 197:88, 1985.

21- Eilber FR, Eckhardt J, Morton DL: Advances in the Treatment of Sarcomas of the Extremity; Cancer, 54:2695, 1984.

22- Enneking WF: Musculoskeletal Tumor Surgery; Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 1983.

23- Enneking WF: Malignant Skeletal Neoplasms; Clinical Musculoskeletal Pathology, 3rd Revised Edition; University of Florida Press; 411-418, 1990.

24- Enneking WF, Kagan A: Skip Metastasis in Osteosarcoma; Cancer, 36:2192-2205, 1975.

25- Enneking WF, Kagan A: Transepiphyseal Extension of Osteosarcoma; Cancer, 41:1526, 1978.

26- Enneking WF, Springfield D, Gross M: The Surgical Treatment of Parosteal Osteosarcoma in Long Bones, JBJS, 67-

A:125, 1985.

27- Farr GH, Huvos AG, Marcove RC, et al: Telangiectatic Osteogenic Sarcoma; Cancer, 34:1150, 1974.

28- Gebhardt MC, Flugstad DI, Springfield DS, Mankin HJ: The Use of Bone Allografts for Limb Salvage in High-Grade Extremity Osteosarcoma. Clin Orthop, 270:181-196, 1991.

29- Gebhardt MC, McCormack RR, Healey JH, et al: Modification of the Skin Incision for the Van Nes Limb Rotationplasty; Clin Orthop, 216:179, 1987.

30- Glasser DB, Lane JM, Muschler G: Osteosarcoma; C. McCollister Evarts (Ed) Surgery of the Musculoskeletal System, 2nd Ed.; Churchill Livingstone; New York, Edinburgh, London, Melbourne; 4851-4882, 1990.

31- Goodman M, McMaster J, Drash A, et al: Metabolic and Endocrine Alterations in Osteosarcoma Patients; Cancer, 42:603, 1978.

32- Harrington KD, Johnston JO, Kaufer HN, Luck JV, Moore TM: Limb Salvage and Joint Reconstruction for Low-grade and Selected High-grade Sarcomas of Bone after Wide Resection and Replacement by Autoclaved Autogeneic Grafts; Clin Orthop, 211:180-, 1986.

33- Huth JF, Eilber FR: Patterns of Recurrence After Resection of Osteosarcoma of the Extremity; Arch Surg, 24:122-126, 1989.

34- Huvos AG: Osteogenic Sarcoma; Andrew G Huvos (2nd Ed) Bone Tumors; WB Saunders Company; Philadelphia, 85-155,

1991.

35- Huvos AG, Rosen G, Bretsky SS, Butler A: Telangiectatic Osteogenic Sarcoma; Cancer, 49:1679, 1982.

36- Jacobs PA: Limb Salvage and Rotationplasty for Osteosarcoma in Children; Clin Orthop, 188:217-222, 1984.

37- Jaffe N: Chemotherapy for Malignant Bone Tumors; Orthop Clin North Am, 20:487-503, 1989.

38- Katzman SS, Johnston JO: Epidemiology of Primary Osteogenic Sarcoma in the San Francisco Bay Area of California; Clin Orthop 263:227-232, 1991.

39- Kotz R, Salzer M: Rotationplasty for Childhood Osteosarcoma of the Distal Part of the Femur; JBJS, 64-A:959, 1982.

40- Lane JM, Hurson B, Boland PJ, Glasser DB: Osteogenic Sarcoma; Clin Orthop, 204:93-110, 1986.

41- Larsson SE, Lorentzon R: The Geographic Variation of the Incidence of Malignant Primary Bone Tumors in Sweden; JBJS, 56:592, 1974.

42- Larsson S, Lorentzon R: The Incidence Malignant Primary Bone Tumors in Relation to Age, Sex and Site; JBJS, 56-B:534, 1974.

43- Larsson SE, Lorentzon R, Wedren H, Boquist L: The Prognosis in Osteosarcoma; Int Orthop, 5:305-310, 1981.

44- Malawer MM, Sugerbaker PH, Lampert M, et al: The Tikhoff-Linberg Procedure; Surgery, 97:518, 1985.

45- Marcove RC, Lewis MM, Huvos AG: En-bloc Upper Humeral Interscapulo-thoracic Resection; Clin Orthop, 124:219, 1977.

46- Martin S, Dwyer A, Kissane J, Costa J: Small-cell Osteosarcoma; Cancer, 50:990, 1982.

47- Matunso T, Unni KK, McLeod RA, Dahlin DC: Telangiectatic Osteogenic Sarcoma; Cancer, 38:2538, 1976.

48- Meyers PA, Heller G, Healey JH, Huvos A, Applewhite A, Sun M, LaQuaglia M: Osteogenic Sarcoma with Clinically Detectable Metastasis at Initial Presentation; J Clin Oncol, Vol.11, No.3, pp.449-453, 1993.

49- Moore TM, Meyers MH, Patzakis MJ, et al: Closed Biopsy of Musculoskeletal Lesions; JBJS, 61-A:375, 1979.

50- Murray MP, Jacobs PA, Gore DR, et al: Functional Performance After Tibial Rotationplasty; JBJS, 67-A:392, 1987.

51- Okada K, Frassica FJ, Sim FH, Beabout JW, Bond JR, Unni KK: Parosteal Osteosarcoma; JBJS, 76-A:366-378, 1994.

52- Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al: Histologic Evaluation of Necrosis in Osteosarcoma Induced by chemotherapy; Cancer, 56:1515, 1985.

53- Picci P, Campanacci M, Bacci G, et al: Medullary Involvement on Parosteal Osteosarcoma; JBJS, 69-A:131, 1987.

54- Pratt CB, Champion JA, Fleming ID, Rao B, Kumar APM, Evans WE, Green AA, George S: Adjuvant Chemotherapy for

Osteosarcoma of the Extremity; Cancer, 65:439-445, 1990.

55- Pritchard DJ: Surgical Management of Osteosarcoma; Bone Tumors (Ed.Krishnan Unni), Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, 135-148, 1988.

56- Ritts GD, Pritchard DJ, Unni KK, et al: Periosteal Osteosarcoma. Clin Orthop, 219:299, 1987.

57- Rosen G, Caparros B, Huvos AG, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A, Marcove RC, Lane JM, Mehta B, Urban C: Preoperative Chemotherapy for Osteogenic Sarcoma; Cancer, 49:1221-1230, 1982.

58- Rosen G, Huvos AG, Marcove R, Nirenberg A: Telangiectatic Osteogenic Sarcoma; Clin Orthop, 207:164-173, 1986.

59- Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS, Greenberg DB, Mankin HJ: Limb Salvage Compared with Amputation for Osteosarcoma of the Distal End of the Femur; JBJS, 76-A:649-655, 1994.

60- Ruggieri P, De Cristofaro R, Picci P, Bacci G, Biagini R, Casadei R, Ferraro A, Ferruzzi A, Fabbri N, Cazzola A, Campanacci M: Complications and Surgical Indications in 144 Cases of Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremities Treated with Neoadjuvant Chemotherapy; Clin Orthop, 295:226-238; 1993.

61- Sağlık Y, Güzel B, Kapıcıoğlu S, Nazzal M: Parosteal Osteosarkom; Türkiye Klinikleri, Cilt:10, Sayı:1, sayfa:63-65, 1990.

62- Sağlık Y, İslam C, Çiftçi E, Doğan M, Üner A: Periosteal Osteosarkom; Cerrahi Tıp Bülteni, Cilt:3, Sayı:3, sayfa:160-164, 1994.

63- Simon MA: Biopsy of Musculoskeletal Tumors; JBJS, 64-A:1253, 1982.

64- Simon MA: Limb Salvage for Osteosarcoma; JBJS, Vol.70-A, 2:307-310, 1988.

65- Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, Mankin HJ: Limb-salvage Treatment versus Amputation for Osteosarcoma of the Distal End of the Femur; JBJS, 68-A:1331, 1986.

66- Simon MA, Hecht JD: Invasion of Joints by Primary Bone Sarcomas in Adults; Cancer, 50:1649, 1982.

67- Spanier SS, Shuster JJ, Vander Griend RA: The Effect of Local Extent of the Tumor on Prognosis in Osteosarcoma; JBJS, Vol.72-A, 5:643-653, 1990.

68- Spanos P, Payne W, Ivins J, Pritchard D: Pulmonary Resection for Metastatic Osteogenic Sarcoma; JBJS, 58-A:624, 1976.

69- Tebbi CK, Gaeta J: Osteosarcoma; Pediatric Annals, 17;4, pp.285-300, 1988.

70- Stark A, Kreicbergs A, Nilsonne U, Silfversward C: The Age of Osteosarcoma Patients is Increasing; JBJS, Vol.72-B, 1:89-93, 1990.

71- Unni KK: Osteosarcoma of Bone; Bone Tumors (Ed: Unni KK), Churchill Livingstone, New York, Edinburgh,

London, Melbourne, 1988.

72- Weichselbaum R., Cassady J, Jaffe N, Filler R:
Preliminary Results of Agressive Multimodality Therapy for
Metastatic Osteosarcoma; Cancer, 40:78, 1977.

73- White WA, Fanning CV, Ayala AG, Raymond AK,
Carrasco CH, Murray JA: Osteosarcoma and Role of Fine-needle
Aspiration; Cancer, Vol.62, 6:1238-1246, 1988.

74- Wold LE, Unni KK, Beabout JW, Sim FH, Dahlin DC:
Dedifferentiated Parosteal Osteosarcoma; JBJS, 66-A:53-59,
1984.



TO: [illegible]
FROM: [illegible]