

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**PEDİATRİK KEMİK SARKOMLU HASTALARIN TANI VE TAKİBİNDE  
18F-FDG PET/BT'NİN ROLÜ**

**Dr. Masoud KHALİLZADEH POSHTGOL**

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç Dr.Elgin ÖZKAN**

**ANKARA  
2016**

# ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

## TEZ SINAVI TUTANAĞI

### I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı	: DR.MASOUD KHALİLZADEH	Sınav tarihi:  31 / 05 / 2016
Anabilim/Bilim Dalı	: NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI	
Tez Danışmanı	: DOÇ.DR.ELGİN ÖZKAN	

### II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: PEDİATRİK KEMİK SARKOMLU HASTALARIN TANI VE TAKİBİNDE 18F-FDG PET/BT'NİN ROLÜ

Tezin Niteliği:  Ana Dal Uzmanlık Tezi  Yan Dal Uzmanlık Tezi

Kaçıncı tez sınavı olduğu:  1  2  3

### III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

Kabulüne

Reddine

Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

Oy birliği  Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

### IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

#### Jüri Başkanı

PROF.DR.K.METİN KIR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı

#### Jüri Üyesi

PROF.DR.E.ARZU GENÇOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

#### Jüri Üyesi

DOÇ.DR.ELGİN ÖZKAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nükleer Tıp Anabilim Dalı

## ÖNSÖZ

Nükleer Tıp Uzmanlık eğitimim süresince bana her türlü desteği sağlayan başta tez danışmanı hocam Doç. Dr. Elgin ÖZKAN olmak üzere, Prof. Dr. Gülseren ARAS, Prof. Dr. Erkan İBİŞ, Prof. Dr. K. Metin KIR, Prof. Dr. N. Özlem KÜÇÜK ve Uzm. Dr. Çiğdem SOYDAL'a ve Çocuk Hastalıkları Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Nurdan TAÇYILDIZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım esnasında desteklerini ve arkadaşlıklarını her zaman gösteren başta Dr. Emrah ARSLANTAŞ olmak üzere, Uzm. Dr. Mustafa FİLİK, Uzm. Dr. Mine ARAZ, Uzm. Dr. Sudabeh SOBHANI, Uzm. Dr. Evrim BALI ATAŞ, Dr. Demet NAK ve tüm çalışanlarına,

Ayrıca destekleri ile yanımda olan ailem, özellikle abim Davoud KHALILZADEH'ye teşekkür ederim.

Dr. Masoud KHALILZADEH.  
POSHTGOL

## İÇİNDEKİLER

<b>KABUL VE ONAY</b>	<b>i</b>
<b>ÖNSÖZ</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>iii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ</b>	<b>v</b>
<b>RESİMLER VE ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	<b>vi</b>
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	<b>vii</b>
<b>1.GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
<b>2.1 Epidemiyoloji</b>	
2.1.1 Ewing Sarkom Epidemiyolojisi	3
2.1.2 Osteosarkom Epidemiyolojisi	3
<b>2.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri</b>	
2.2.1 Ewing Sarkom Etyolojisi ve Risk Faktörleri	4
2.2.2 Osteosarkom Etyolojisi ve Risk Faktörleri	5
<b>2.3 Anatomik Dağılımı</b>	
2.3.1 Ewing Sarkom Anatomik Dağılımı	7
2.3.2 Osteosarkom Anatomik Dağılımı	7
<b>2.4 Moleküler Patogenez</b>	
2.4.1 Ewing Sarkom Moleküler Patogenezi	6
2.4.2 Osteosarkom Moleküler Patogenezi	8
<b>2.5 Histopatolojik Sınıflandırma</b>	
2.5.1 Ewing Sarkom Histopatolojik Sınıflandırması	9
2.5.2 Osteosarkom Histopatolojik Sınıflandırması	11
<b>2.6 Evreleme Sistemi</b>	<b>16</b>
<b>2.7 Klinik Bulgular</b>	
2.7.1 Ewing Sarkom Klinik Bulguları	19
2.7.2 Osteosarkom Klinik Bulguları	20
<b>2.8 Görüntüleme Yöntemleri</b>	
2.8.1 Direkt grafi	21

2.8.2 MRG (Manyetik Rezonans Görüntüleme)	26
2.8.3 BT (Bilgisayarlı Tomografi)	30
2.8.4 Kemik Sintigrafisi	31
2.8.5 18F-FDG PET/BT	32
<b>2.9. Prognostik Faktörler</b>	
2.9.1 Ewing Sarkom Prognostik Faktörleri	33
2.9.2 Osteosark Prognostik Faktörleri	35
<b>2.10.Tedavi Yaklaşımı</b>	
2.10.1 Ewing Sarkom Tedavi Yaklaşımı	36
2.10.1.1 Kemoterapi	
2.10.1.2 Radyoterapi	
2.10.1.3 Cerrahi	
2.10.2 Osteosarkom Tedavi Yaklaşımı	38
2.10.2.1 Radyoterapi	
2.10.2.2 Cerrahi	
2.10.2.3 Kemoterapi	
<b>2.11 18F-FDG PET/BT: Metabolik ve Volumetrik Parametreler</b>	<b>40</b>
<b>3.GEREÇ YÖNTEMLER</b>	<b>43</b>
3.1 Hastalar	43
3.2 18F-FDG PET-BT Görüntüleme	43
3.3 Görüntü Değerlendirilmesi	43
3.4 Verilerin Analizi	44
3.5 İstatistiksel Analiz	44
<b>4.BULGULAR</b>	<b>45</b>
<b>5.TARTIŞMA</b>	<b>62</b>
<b>6.SONUÇLAR</b>	<b>68</b>
<b>7.ÖZET</b>	<b>69</b>
<b>8.SUMMARY</b>	<b>71</b>
<b>9.KAYNAK DİZİNİ</b>	<b>73</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD:</b>	<b>Amerika Birleşik Devletleri</b>
<b>BT:</b>	<b>Bilgisayarlı Tomografi</b>
<b>E:</b>	<b>Erkek</b>
<b>ES:</b>	<b>Ewing Sarkomu</b>
<b>18F-FDG:</b>	<b>Flor-18 Florodeoksiglukoz</b>
<b>K:</b>	<b>Kadın</b>
<b>Kg:</b>	<b>Kilogram</b>
<b>mCi:</b>	<b>mili Küri</b>
<b>MRG:</b>	<b>Manyetik Rezonans Görüntüleme</b>
<b>MTV:</b>	<b>Metabolik Tümör Volümü</b>
<b>NSAİ</b>	<b>Non Steriod Anti-İnflamatuvar</b>
<b>OS:</b>	<b>Osteosarkom</b>
<b>PET/BT:</b>	<b>Pozitron Emisyon Tomografi /Bilgisayarlı Tomografi</b>
<b>SUV:</b>	<b>Standard Uptake Value</b>
<b>TLG:</b>	<b>Total Lezyon Glikolizi</b>
<b>R.F:</b>	<b>Risk Faktor</b>

## RESİMLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ

**Resim 2.1: Osteosarkom direkt grafi görüntüsü**

**Resim 2.2: Ewing sarkomu direkt grafi görüntüsü**

**Resim 2.3: Osteosarkom MRG görüntüsü**

**Resim 2.4.: Ewing sarkomu MRG görüntüsü**

**Resim 2.5: Kemik sarkomu akciğer metastazı BT görüntüsü**

**Resim 4.1: Tam Remisyon grubundan vaka örneği**

**Resim 4.2: Progresyon grubundan tanıda metastazı olan vaka örneği**

**Şekil 4.1: A) Tanıya göre cinsiyet dağılımı B) Tanıya göre yaş dağılımı**

**Şekil 4.2: Primer lezyon bölgelerinin tanıya göre dağılımı**

**Şekil 4.3: Tanıya göre tanı anında metastaz varlığının dağılımı**

**Şekil 4.4: Tanıya göre kötü prognostik histopatoloji risk faktorlerinin dağılımı**

**Şekil 4.5: Klinik seyrin tanıya göre dağılımı**

**Şekil 4.6: Klinik seyrin tanı-cinsiyete göre dağılımı**

**Şekil 4.7: Klinik seyire göre primer lezyon lokalizasyonlarının dağılımı**

**Şekil 4.8: Ortalama SUVmax değerlerine göre klinik seyir dağılımı**

**Şekil 4.9: Ortalama MTV değerlerine göre klinik seyir dağılımı**

**Şekil 4.10: Ortalama MTV değerlerine göre klinik seyir dağılımı.**

**Şekil 4.11: PET-0'dan elde edilen SUVmax-0'a göre Kaplan–Meier eğrisi**

**Şekil 4.12: PET-1'dan elde edilen SUVmax-1'e göre Kaplan–Meier eğrisi**

**Şekil 4.13: PET-0'dan elde edilen MTV-0'a göre Kaplan–Meier eğrisi**

**Şekil 4.14: PET-1'dan elde edilen MTV-1'e göre Kaplan–Meier eğrisi**

**Şekil 4.15: PET-0'dan elde edilen TLG-0'a göre Kaplan–Meier eğrisi**

**Şekil 4.16: PET-1'dan elde edilen TLG-1'e göre Kaplan–Meier eğrisi**

**Şekil 4.17: Metabolik ve volümetrik parametrelerin nekroz oranına göre dağılımı**

**Şekil 4.18: SUV değerlerinin nekroz oranına göre dağılımı**

**Şekil 4.19: MTV değerlerinin nekroz oranına göre dağılımı**

**Şekil 4.20: TLG değerlerinin nekroz oranına göre dağılımı**

## TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 2.1: Osteosarkom alt tiplerinin histolojik sınıflandırması (DSÖ Klasifikasyonu)**
- Tablo 2.2: Osteosarkom alt tiplerinin histolojik sınıflandırması ( Klein 2006)**
- Tablo 2.3: Ewing Sarkomu ve Osteosarkomun TNM Evrelemesi**
- Tablo 2.4: Anatomik Evre/Prognostik gruplar**
- Tablo 4.1: Hastalar için tanımlayıcı değerler**
- Tablo 4.2: Tanısı OS olan 22 hasta için tanımlayıcı değerler**
- Tablo 4.3: Tanısı ES olan 10 hasta için tanımlayıcı değerler**
- Tablo 4.4: Hastalar için sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı değerler**
- Tablo 4.5: SUVmean , SUVmax, MTV ve TLG değişkenleri için istatistiksel değerler**
- Tablo 4.6: Delta\_SUVmax, Delta\_MTV ve Delta\_TLG değişkenleri için istatistiksel değerler**
- Tablo 4.7: Kemoterapi öncesi ve sonrası SUV değişkeni için istatistiksel değerler**
- Tablo 4.8: MTV\_0 ve MTV\_1 değişkenleri için istatistiksel değerler**
- Tablo 4.9: TLG\_0 ve TLG\_1 değişkenleri için istatistiksel değerler**
- Tablo 4.10: Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde progresyonsuz hayatta kalma süresini etkileyen faktörler**
- Tablo 4.11: Nekroz Yüzdesi  $\geq 90$  olanlar için Lojistik regresyon tablosu**



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer malign kemik tümörleri nadir görülmekle birlikte özellikle adolosan çağda kanser morbidite ve mortalitesinin önemli bir nedenidir. Çocuklarda en sık görülen primer malign kemik tümörlerini osteosarkom (%54) ve Ewing sarkomu (%34) oluşturur (1).

Osteosarkom immatür kemik oluşturan mezenkimal kök hücrelerden köken alır ve başlıca uzun kemiklerin metafiz bölgesinde ortaya çıkar.. Ewing Sarkom ise aksiyel ve apendiküler iskelet arasında eşit dağılım gösterir. Her iki tümör de yaşamın ikinci dekatında pik insidansa sahiptir ve tanı anında metastazların varlığı sağkalımın en güçlü belirleyicilerinden biridir (2, 3). Osteosarkom ve Ewing sarkomlu hastaların yaklaşık %20-25'i radyolojik olarak saptanan uzak metastazlar ile tanı alır. Bununla birlikte sadece akciğer metastazı olan hastaların oranı osteosarkomda Ewing sarkomundan oldukça fazladır. Tek başına kemik ve kemik iliği metastazı da görülebilir ya da hastaların yaklaşık yarısında kemik ve kemik iliği metastazı akciğer metastazı ile birlikte dir. Tanı anında her iki tümör tipi için lenf nodu ve visseral metastaz nadirdir. Ancak rekürren ve ileri vakalarda görülebilir (4).

Her iki malignite için 5 yıllık sağkalım; lokalize hastalık varlığında %65-70, metastatik hastalık varlığında %20 olarak bildirilmiştir. Hastalığın doğru evrelendirimi ve metastazların doğru saptanması risk sınıflaması için önemlidir ve hastalara klinik yaklaşımı etkileyebilir (2, 5).

Osteosarkom ve Ewing sarkomu için başlıca tedavi seçeneklerini kemoterapi ve cerrahi oluşturur. Buna özellikle Ewing sarkomunda radyoterapi de eklenebilmektedir. Tedavi yanıtının erken dönemde ve doğru değerlendirilmesi hastalık yaklaşımı açısından oldukça önemlidir. Tedavi yanıtını değerlendirmede morfolojik yöntemlerin sınırlılığı nedeniyle tümör metabolizması prognostik bir gösterge olarak araştırılmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda 18F-FDG PET/BT görüntülemenin tedavi yanıtını başarılı bir şekilde tahmin edebileceği bildirilmiştir (6,7, 8, 9, 10, 11).

Bu çalışmada osteosarkom ve Ewing sarkom tanısı almış pediatrik kemik sarkomlu vakalarda gerek tanı anında evreleme ve gerekse neoadjuvan kemoterapi sonrası yanıt değerlendirilmesinde uygulanan 18F-FDG PET/BT'nin hastalığın klinik

gidişinin tahmini ve prognozuna katkısının belirlenimin yanında hastalısız sağkalım ve genel sağkalım tahmini üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 Epidemiyoloji

#### 2.1.1 Ewing Sarkomu Epidemiyolojisi

Ewing sarkomu (ES) ilk olarak 1921 yılında James Ewing tarafından, küçük yuvarlak hücrelerden oluşan, genellikle uzun kemiklerin diafizer bölgelerinde ya da yassı kemiklerde görülen, osteoid oluşumu yapmayan vasküler ve hemorajik bir kemik tümörü olarak tanımlandı ve “kemiğin diffüz endoteliomasi” olarak adlandırıldı (12).

ES, osteosarkom (OS) ve multiple myelomdan sonra en sık görülen üçüncü primer malign kemik tümörüdür. Çocukluk çağı ve genç erişkin döneminde ise OS'nin ardından en sık görülen ikinci malign kemik tümörüdür (13).

Primer malign kemik tümörlerinin %10-15'ini oluşturmaktadır. Tüm yaş gruplarında yıllık insidansı 0.6/1.000.000'dır. Erkek kadın oranı 1.5/1'dir. Genellikle ikinci dekatta görülmekte olup, İngiltere Ulusal Kanser Enstitüsü'nün verilerine göre ortalama görülme yaşı 15'tir (14).

Çocuklarda görülen tüm kanserlerin yaklaşık % 1'i ve kemik tümörlerinin yaklaşık % 30'u ES'dir (15). 20 yaş altında görülme sıklığı yaklaşık olarak 1.000.000'da 2.9'dur (16).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) hastalığın sıklığı hastanın yaşına bağlı olarak değişmekte olup 3 yaşından küçük çocuklarda 1.000.000 de 0,3 olgudan 15-19 yaşında olan adolesanlarda 1.000.000 de 4,6 olguya kadar değişmektedir. Tüm ülkelerde yıllık görülme sıklığı oranı 1.000.000 de ortalama 2 olgudan az olarak bildirilmiştir (17).

#### 2.1.2 Osteosarkom Epidemiyolojisi

Osteosarkomlar (OS) kemiğin primer malign tümörlerindedir ve malign hücreler tarafından osteoid veya immatür kemik üretimiyle karakterizedir (18). ABD'de her yıl yaklaşık 750-900 yeni vakaya tanı konulmaktadır, bu vakaların 400'ü çocuklar ve 20 yaş altı adolesanlarda görülmektedir (19). Nadir olmasına

rağmen OS'ler, çocuklarda ve adölesanlarda en sık görülen primer malign kemik tümörüdür ve 15- 19 yaşlar arasında 5. en sık görülen malignitedir (20).

OS'ler 20 yaş altı bireylerde tüm kemik kanserlerinin % 56'sını kapsarken, ES % 34-36'sını oluşturur (21).Kemik sarkomları tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık % 6'sını oluşturur ve OS'lar tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık % 3'ünü oluşturur (22).

Çocuklarda pik insidans, ergenlerde büyüme sıçramasının olduğu 13 ve 16 yaş aralığına denk gelmektedir. OS'ler erkeklerde kızlardan daha yaygın görülür ve siyah ırkta beyazlardan daha sıktır (21, 22).

Çocuklarda OS'un en sık yerleşim yeri uzun kemiklerin metafizi, özellikle distal femur (büyük bir toplum tabanlı seride vakaların yüzde 75'i) (21), proksimal tibia ve proksimal humerustur (23).

## **2.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri**

### **2.2.1 Ewing Sarkomu Etyolojisi ve Risk Faktörleri**

ES ile herhangi bir ailesel veya konjenital sendrom arasında tutarlı bir ilişki bulunamamıştır (24), ancak etkilenen hastalarda konjenital mezenkimal defektlerin fazla olduğunu bildiren vaka raporları mevcuttur (25). İskelet bozuklukları, genitoüriner anomaliler, Down sendromu ve herediter retinoblastom ile beraberlik bildiren raporlar vardır ancak biyolojik bir temele oturtulmaktan ziyade tesadüfi beraberlikler olarak yorumlanmışlardır (26).

Tümörün hangi dokudan kaynaklandığı halen çok net değildir. Miyeloid kök hücrelerden ya da andiferansiye nöronal hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. ES ile yapılan sitogenetik çalışmalar, yaklaşık %85 olguda patognomonik olan t(11;22)(q24;q12) translokasyonunu göstermiştir (27).

Belirli çevresel faktörler risk faktörü olarak tespit edilememiştir (26). ES çocukluk döneminde primer kanserin tedavisinden sonra nadiren gelişebilir, ancak çoğu vaka radyasyon tedavisi ile ilişkili ortaya çıkmamaktadır (28). Ebeveyn mesleğinin çiftçilik olması (özellikle anne çiftçiyse) ve ES gelişmesi arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür (29).

ES fitiğı olan çocuklarda daha sık görülebilmektedir. Bir meta-analiz çalışmasında ES'li çocuklarda fitik görölme sıklığı ES olmayan çocuklara göre 3.2 kat daha fazla bulunmuştur. Bu ilişki umblikal herniler için en güçlüdür. Fitik ve ES arasındaki ilişkinin altta yatan mekanizması henüz net değildir (29).

ES insidansı beyazlarda, Çinliler ve siyah Afrikalılara oranla daha yüksek olduğundan genetik yatkınlığın da etyolojik olarak anlamlı olabileceği düşünölmektedir (14,23).

### **2.2.2 Osteosarkom Etyolojisi ve Risk Faktörleri**

#### **OS için bazı predispozan risk faktörleri tespit edilmiştir;**

**Önceki radyasyon veya kemoterapi tedavisi;** OS, ilk 20 yılda radyasyon tedavisini takiben ortaya çıkan çocukluk çağı solid kanserleri içinde en sık görölen ikinci primer kanserdir. Daha önceki tahminler, OS'lerin yaklaşık yüzde 3'ünün önceki radyasyon tedavisine bağlı olabileceğini önermektedir. Ancak, hastalar primer ışın tedavisi sonrası bu komplikasyonun gelişmesine yetecek kadar uzun yaşadığından, daha yüksek bir insidansın olması muhtemeldir. Işın tedavisi ve sekonder OS'un ortaya çıkması arasındaki süre yaklaşık 12-16 yıldır; bu süre çocukluk çağı kanserini yenenler için daha kısadır (30).

Ayrıca önceki kemoterapi maruziyeti, özellikle alkali ajanlar, çocukluk çağı kanserini yenenlerdeki sekonder OS'ler ile ilişkilidir ve önceki radyasyonun etkisini de arttırabilmektedir (31).

**Paget Hastalığı ve diğer benign kemik lezyonları;** 40 yaş üstü OS vakaları, kemik döngüsünün hızlanmasıyla karakterize, fokal kemik hastalığı olan Paget ile sıkça ilişkilidir (32). Kemik tümörlerinin sıklığı Paget hastalığı olanlarda belirgin bir şekilde artmasına rağmen, vakaların sadece % 0.7- 1'i Paget hastalığı olanlarda ortaya çıkmaktadır (33). Sarkomatöz dönüşüm en sık uzun süreli Paget hastalığında görölmektedir, ancak kemik tutulumunun boyutuyla ilişkili değildir. Histolojik olarak diğer sarkomlara benzemesine rağmen birden fazla kemik tutulumu sıktır ve genel olarak kötü prognozludur (34).

Paget hastalığı etyolojisi tam olarak bilinmemektedir ancak genetik faktörlerin patojenik bir rol oynadığı düşünölmektedir. Hem Paget hastalığı hem de OS'ler, kromozom 18 heterozigositesinin, muhtemelen aynı yerde olduğu kabul edilen tümör

baskılayıcı geni de içeren, kaybıyla ilişkilidir (34, 35). Kromozom 5q35 üzerindeki SQSTM1 geninde olan somatik mutasyonlar, hem kemiğin sporadik Paget hastalığında hem de pagetik OS'lerde tespit edilmiştir (36).

Paget hastalığına ek olarak, diğer benign kemik lezyonları, primer kemik tümörlerinin malign dejenerasyon riskinin artmasıyla ilişkilidir. Kronik osteomyelit, multipl herediter ekzositozlar, fibröz displazi, kemik infarkt yerleri ve metalik implant yerleri benign durumları içermektedir (37).

**Kalıtsal durumlar;** OS yatkınlığıyla ilgili bilinen genetik durumlar, herediter retinoblastom, Li- Fraumeni Sendromu, Rothmund-Thomson sendromu ve Bloom ve Werner sendromunu içermektedir. OS'nin bu genetik durumlarla olan ilişkisi nedeniyle, özellikle multip primer maligniteler olması durumunda, yeni tanı konan OS hastaları için aile hikayesinin dikkatle detaylandırılması önemlidir (38).

Retinoblastomun kalıtsal formlarıyla ilişkili genetik anormallik (örneğin retinoblastom geninin germline mutasyonları), ikinci primer tümör gelişmesinin artmış riskiyle ilişkilidir ve bu tümörlerin % 60'ı yumuşak doku sarkomları ve OS'lerdir (39). Sporadik tip retinoblastomu olan hastalar daha düşük risk altındadırlar. Bir örnek olarak, 1604 retinoblastom hastasıyla yapılan bir çalışmada, tanı konulduktan sonra 50 yaşta kişilerde sekonder kanserin kümülatif insidansı, herediter vakalar için % 51, non- herediter vakalar için ise % 5'ti (39).

Li- Fraumeni sendromu ailesel bir kanser sendromudur ve etkilenen aile üyeleri meme, yumuşak doku, adrenokortikal, beyin, lösemi ve OS'leri içeren bir kanser spektrumu sergiler (40). Bu hastaların çoğu, hücre döngüsünün düzenlenmesine katılan ve genomun bütünlüğünü sürdüren gen olan p53 tümör baskılayıcı gendeki germline inaktivasyon mutasyonlarını taşımaktadır (40). Bu önemli ilişkiye rağmen, Li- Fraumeni sendromuna bağlı OS'lerin sayısı azdır (41). Bir seride 235 OS'li çocuktan sadece % 3'ünün p53'te yapısal germline mutasyonlarını taşıdığı bildirilmiştir (41).

Rothmund-Thomson sendromu (RTS, konjenital poikiloderma olarak da adlandırılmaktadır), belirgin deri bulguları (atrofi, telanjiektazi, pigmentasyon), seyrek saç, kataraktlar, kısa boy, iskelet anomalileri ile karakterize otozomal resesif geçişli bir hastalıktır ve OS için anlamlı düzeyde artmış riske sahiptir (42). RTS'li 41

hastanın kohortunda, 13 hastada (% 32) OS gelişmiştir (42). Klinik olarak bu tümörler genel nüfusa göre daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır.

RSL'li hastaların yaklaşık üçte ikisinde, RECQL4 geninde özel bir işlev kaybı mutasyonu tespit edilmiştir ve bu mutasyon OS riskiyle yakından ilişkilidir. RTS'li 33 hastanın olduğu bir seride, bu gende mutasyonu olmayan 10 hastanın hiçbirinde OS gelişmezken, bu gende mutasyonu olan 23 hasta arasında OS insidansı, 230 kişi- yılı gözleminde her yıl 5 vakaydı.

RecQ gen ailesinin diğer üyeleri, Bloom sendromu ve Werner sendromunda mutasyona uğramışlardır. Bu iki hastalığın klinik özellikleri benzerdir ve OS gelişmesinde yatkınlığa neden olmaktadır (43).

## **2.3 Anatmik Dağılımı**

### **2.3.1 Ewing Sarkom Anatmik Dağılımı**

ES vücutta herhangi bir lokalizasyonda ortaya çıkabilir, ancak en sık yerleşim yeri alt ekstremitedir (%45); daha sonra sırasıyla pelvis (%20), üst ekstremitte (%13), vertebra ve kostalar (%13), yüz kemikleri (%2) gelir (14). Ewing sarkomu el kemiklerinde nadiren ve karpal kemiklerde yok denecek kadar az görülmektedir. Vertebralarda en sık yerleşim sakrumda ve ondan sonra sırasıyla lomber, torasik, servikal ve koksigeal bölgede izlenir. En sık etkilenen kemik femurdur (%20). Genellikle diafiz veya metafiz-diafizin birleşim noktasından gelişir. (17, 23) Ekstraskletal ES ise sıklıkla paravertebral bölge ve göğüs duvarına yerleşir. Toraks yerleşimli olanlara Askin tümörü denir (44).

Türkiye'de ise yapılan çalışmalarda primer lezyonun ekstremitte yerleşimi %48-76, aksiyel iskelet yerleşimi %24-52 arasında değişmektedir. Türkiyedeki çalışmalarda primer tümörün yerleşim oranları femur için %13-26, pelvis için %14-32 arasında değişmektedir.(45)

### **2.3.1 Osteosarkom Anatmik Dağılımı**

OS'ler uzun kemiklerin metafiz bölgesine yerleşme eğilimindedirler. Tutulumun en sık olduğu yerler azalan sırayla: distal femur, proksimal tibia, proksimal humerus, orta ve proksimal femur ve diğer kemiklerdir (46).

OS radyal büyüme paterni göstererek, korteksi ve periostu aşip yumuşak dokuya ulaşır. Nadiren eklem aralığına invazyon oluşturur. En önemli tutulan alanlar yük binen ekleme yakın tübüler kemiklerin metafizleridir. Vakaların %56'sı diz çevresine yerleşir; %64'ü distal femur, %4'ü proksimal tibia, %4'ü proksimal fibula, %1'den azı patellayı tutar (23).

Yassı kemiklerde (kraniyofasiyal kemikler, pelvis ve skapula) ise %10 vakada görülür. Yassı kemiklerde görülen OS'ler çocukluk çağı ve genç erişkin dönemde nadirdir, insidansları yaşla birlikte artar (47).

## **2.4 Moleküler Patogenez**

### **2.4.1 Ewing Sarkom Moleküler Patogenezi**

En sık görülen kromozomal anormallik, 22q12'deki EWS geninin, ETS transkripsiyon faktörleri ailesinin bir üyesi ile füzyonuna yol açan bir translokasyondur. Füzyonda en sık rol alan genler Hq24' deki FLI geni ve 21q22' deki ERG genidir. Sonuçta oluşan kimerik protein, bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür ancak onkogeneze nasıl katkıda bulunduğu belirsizdir. Diferansiasyon, proliferasyon ve sağkalım etkisi olduğu öne sürülmüştür. ES'li hastaların yaklaşık %95'inde t(11;22) (q24;q12) ya da t(21;22) (q22;q12) bulunduğu için, bu translokasyonların tanısal önemi vardır (48).

### **2.4.2 Osteosarkom Moleküler Patogenezi**

Etyolojisi bilinmemesine rağmen, hızlı kemik büyümesi ve OS gelişimi arasında ilişki olduğunu öne süren veriler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır.

- OS'un pik insidansı, adölesanlarda büyüme sıçramasının olduğu zamana denk gelmektedir.
- Tümör en sık olarak, kemik uzunluğunda ve büyüklüğünde en fazla artışın ortaya çıktığı yerlerde belirmektedir (distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerusun metafiz bölümleri).
- OS'ler kızlarda daha erken yaşlarda ortaya çıkar, buna uygun olarak kızların daha ileri kemik yaşı ve erken adölesan büyüme sıçraması vardır (21).



Bu veriler kemik tümörlerinin, kemiğin normal büyüme ve remodelingi sürecindeki hızlı hücre proliferasyonu esnasında oluşan bir aberasyondan kaynaklandığını işaret etmektedir. Neoplastik dönüşümünün sebebi onkojenik ajanlar, mitoz hataları veya diğer olaylardır (49). Tümör oluşumuna yol açan bu aberasyon veya aberasyonların özel yapısı belirsizdir ve araştırmaların yoğun konusudur. Diğer sarkomların aksine OS'lerde, karakteristik translokasyonlar veya diğer moleküler genetik anormallikler yoktur (50).

Çoğu OS'ler karmaşık dengesiz bir karyotipe sahiptir. OS'lerde heterozigosenin (kabul edilen bir tümör süpresör gen kaybı anlamına gelir) kaybı en yüksek sıklıkta 3q, 13q (retinoblastom geninin yeri), 17p (p53 geninin yeri) ve 18q (Paget hastalığıyla ilişkili gen) kromozomları için bildirilmiştir (51).

p53 tümör süpresör yolaklarının inaktivasyonu OS'lerde yaygındır. Tümör oluşumuna p53 yolak anormalliklerinin potansiyel katkısı, Li-Fraumeni (p53'ün mutasyonla inaktive olduğu kalıtsal bir durum) ailelerde OS'nin artmış insidansı göz önüne alındığında, merak uyandırıcıdır (50).

Normal veya 'vahşi tip' p53'ün, normal kemik fizyolojisi ve gelişiminde rol aldığı, uterin p53'süz farelerde kafatası büyüme bozukluğu ve uzunlamasına kemik büyümesinin gecikmesinin gösterildiğinden bu yana, bilinmektedir. Ayrıca, p53'süz farelerde kemik hücresinin liz olması normal apoptotik yolları etkinleştirmede başarısızdır (49). p53 ve Wnt, Notch, IGF, mTOR gibi diğer moleküler sinyal yollarının OS patogenezindeki rolü halen tartışılmaktadır (52).

## **2.5 Histopatolojik Sınıflandırma**

### **2.5.1 Ewing Sarkomu Histopatolojik Sınıflandırması**

Ewing sarkomları primitif malign tümörlerdendir. Aslında hangi hücrelerden oluştukları halen tam olarak bilinmemektedir. En güncel bilgilere dayanarak ES'nin, mezenkimal kök hücrelerinden geliştiği söylenebilir.

Tümörün morfolojisi değişkendir. Çoğu vakada kromatin içeren dairesel nükleuslu, uniform, küçük yuvarlak hücreler, berrak veya eozinofilik küçük sitoplazma ve sınırları belirsiz sitoplazmik membran gözlenir, istisnai olarak bazı vakalarda hücreler büyük, prominent nükleoluslu ve düzensiz konturlu olabilir (53).

Bu özellik atipik ES ya da büyük hücreli ES için tariflenmiştir. Bu türlerin, diğer klasik tipe göre farklı prognoz göstermediği bildirilmiştir (54, 55). Tümör hücrelerinin sitoplazması PAS + glukojen içerir. Yumuşak doku tümörlerinde, tümör hücreleri nadiren işsi hücre morfolojisi gösterebilir. Bazı vakalarda Homer-Wright rozetleri vardır (56).

Ewing sarkomu tümör ailesi; (indiferansiye) tipik ES, (az diferansiye) atipik ES ve (diferansiye) kemiğin primitif nöroektodermal tümörünü (PNET) içeren bir spektrum oluşturur. Bu ayırım, morfolojik, immunohistokimyasal, ultrastrüktürel ve moleküler nöral özellikler baz alınarak yapılır. Primitif nöroektodermal tümör (PNET) terimi; daha önceden periferik nöroepitelyoma, erişkin tip nöroblastoma ve torakopulmoner bölgenin malign yuvarlak hücreli tümörü (*Askin tümörü*) gibi isimler almıştır.

Retikulum boyasında, tümör hücre gruplarını kuşatan, ince bir retikulum ağı gözlenir (57,58).

İmmunohistokimyasal analizde ES, vimentin ve kollajenin bazı tipleri için pozitif olup, bazen keratin için de pozitif boyanabilir. Ayrıca nöron spesifik enolaz (NSE) pozitifliği de bildirilmiştir (59).

Ewing tümör ailesi, bazı özellikleri benzer olan yumuşak doku bitişğinde veya kemik içinde başlayan kanser grubudur. Bu tümörler herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber en çok onlu yaşlarda görülmektedir. Ewing tümörlerinin ana tipleri aşağıda verilmiştir (60,61):

#### **Kemiğin Ewing Sarkomu:**

Kemikte başlayan ES bu ailenin en sık görülen tipidir. 1921'de Dr. James Ewing tarafından osteosarkomdan farklı bir tümör olduğunun keşfiyle ilk kez tanımlanmıştır. Hücrelerin osteosarkomdan farklı olduğu ve radyoterapiye daha dramatik yanıt verdiği kanıtlanmıştır (61).

#### **Ekstraosseöz Ewing Sarkomu (EOE):**

Ekstraosseöz Ewing tümörleri kemiğin etrafındaki yumuşak dokudan başlar, ancak kemiğin ewing sarkomu gibi görünür ve davranır (61).

### **Periferik Primitif Nöroektodermal Tümör (PPNET):**

Bu nadir çocukluk çağı kanseri, hem kemikte hem yumuşak dokuda başlar. Kemikğin ES' si ve EOE ile birçok ortak özelliği vardır. Periferik PNET'ler *Askin tümörler* olarak ta bilinen göğüs bölgesinden başlayan tümörlerdir (61).

### **2.5.2 Osteosarkom Histopatolojik Sınıflandırması**

Osteosarkomun alt tiplerine yönelik sınıflandırma çalışmaları temel dayanak kriterlerine göre farklılıklar göstermektedir (62). Anatomik lokalizasyona (yüzeyel, intrakortikal, ekstraosseöz, epifizyal), radyolojik ve makroskopik görünümüne (telenjektatik), histolojik görünümüne (telenjektatik, küçük hücreli), prognoza (düşük gradeli intraosseöz) ve predispozan faktörlerin varlığına göre (Paget hastalığı, radyasyon maruziyeti, infarkt) çok sayıda osteosarkom alt tipi belirlenmiştir (63, 64, 65).

Osteosarkomlar primer ve sekonder olarak başlıca iki sınıfa ayrılabilir. Ek olarak primer, kendi içinde intramedüller/santral ve yüzeyel olarak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından alt sınıflarına ayrılmıştır (66) (Tablo 2.3).

2006 yılında Klein ve ark. histolojik paterne ilave olarak anatomik lokalizasyon ve histolojik gradenin de değerlendirildiği daha ayrıntılı bir sınıflama sunmuşlardır (67) (Tablo 2.4)

#### **Tablo 2.1- Osteosarkom alt tiplerinin histolojik sınıflandırması** **DSÖ Klasifikasyonu (66)**

##### Primer osteosarkomlar

-Konvansiyonel-intramedüller/yüksek gradeli santral subtipleri:

Osteoblastik (%50)

Kondroblastik (%25)

Fibroblastik (%25)

-Küçük hücreli

-Telenjektatik

-Düşük gradeli santral

-Yüzeyel osteosarkomlar

Parosteal

Periosteal

Yüksek gradeli yüzeyel

##### Sekonder osteosarkomlar (Paget hastalığı ve radyasyon maruziyeti sonrası) (66)

Biyolojik davranışları konvansiyonel OS'in alt tiplerine benzeyen, OS'nin nadir

- 
- rastlanan tipleri: (66)
- Osteoblastik osteosarkom-sklerozan tip
  - Osteoblastoma benzeyen osteosarkom
  - Kondromiksoid fibrom benzeri osteosarkom
  - Kondroblastom benzeri osteosarkom
  - Berrak hücreli osteosarkom
  - Malign fibröz histiositom benzeri osteosarkom
  - Büyük hücreden zengin osteosarkom
  - Epiteloid osteosarkom
- 

**Tablo 2.2- Osteosarkom alt tiplerinin histolojik sınıflandırması**  
**Klein (2006) (67)**

---

1-Santral		
Yüksek gradeli:	Düşük gradeli:	
-Konvansiyonel	-Fibröz displazi benzeri	
-Telenjektazik	-Desmoplastik fibrom benzeri	
-Küçük hücreli		
-Epiteloid		
-Osteoblastom benzeri		
-Kondroblastom benzeri		
-Fibrohistiyositik		
-Dev hücreden zengin		
2-Yüzeyel	Orta gradeli:	Yüksek gradeli:
Düşük gradeli:	-Periostal	-Diferansiye parosteal
-Parosteal		-Yüksek gradeli yüzeyel
3-İntrakortikal		
4-Gnatik		
5-Kemik dışı	-Yüksek gradeli	
-Düşük gradeli		

---

### **Konvansiyonel Osteosarkom**

Konvansiyonel tip, osteosarkomların en sık görülen alt tipidir, çoğunlukla 2. dekatta ortaya çıkar. Uzun kemiklerin metafizlerini tutan, primer intramedüller yüksek gradeli bir sarkomdur (67, 63, 64). DSÖ, tümörde baskın matriks komponentine göre konvansiyonel osteosarkomu, osteoblastik, kondroblastik ve fibroblastik olmak üzere üç ana gruba ayırmıştır (67, 68, 69, 64). Osteoblastik tip, kemik veya osteoid matriksi baskın, değişen oranda küçük yuvarlak hücreler, iğsi hücreler, multinükleer dev hücreler içeren malign plazmositoid-epiteloid

osteoblastlardan oluşmaktadır. Kondroblastik OS' de kondroid matriks, fibroblastik OS' de ise minimal kemik ya da kıkırdak matriksin yanısıra, yüksek gradeli işçi hücreler görülmektedir. Bu üç grubun biyolojik davranışları benzerdir (68).

### **Telenjiektazik Osteosarkom:**

Yüksek gradelidir ve konvansiyonel OS'deki gibi ilk pik II. dekatta olur. İkinci pik ise VI. dekatta olmaktadır. Uzun kemiklerin metafizinde yerleşir ve distal femur, proksimal tibia, proksimal humerus en sık görüldüğü bölgelerdir. Son derece yıkıcı olduğundan dolayı hastalığın erken evrelerinde patolojik kırık insidansı yüksektir. (70). Radyolojisinde kanla dolu kistik boşluklar, destrüksiyona uğramış kemik yapılar, litik lezyonlar bulunur (67, 68, 64). Morfolojik olarak gözlenen konjesyone multipl kistik sinüzoidler anevrizmal kemik kistini hatırlatsa da, nükleer pleomorfizm ve yüksek mitoz oranıyla ayırım yapılabilir (67). Yeni tedavi yaklaşımları sayesinde telenjiektazik osteosarkomun önceki yıllarda konvansiyonel osteosarkoma göre daha kötü olan prognozunda düzelme kaydedilmiştir (71).

### **Küçük Hücreli Osteosarkom:**

Küçük hücreli osteosarkom, ewing sarkom ve osteosarkomun histolojik özelliklerini barındıran nadir bir alt tipidir (72). Tüm osteosarkomlar içinde %1-2 gibi bir sıklık oranına sahiptir (73). Radyolojik özellikleri osteosarkoma benzemez çünkü sık aralıklarla yerleşmiş çok küçük, mineralize matriks üretim bölgeleri vardır. Histolojik olarak küçük ve dairesel şekilli, hiperkromatik nükleuslu ve nükleer polimorfizminin çok az olması sebebiyle Ewing sarkom/Primitif nöroektodermal tümörler (PNET) ile karıştırılabilir. Hücrelere daha yakından bakıldığında tümör hücrelerinin uzun ince bir şekil aldığı gözlemlenebilir. Bu bulgu Ewing/PNET grubu tümörlerden ayırımı sağlar. Ek olarak osteosarkomun tanısının doğrulanmasını destekleyen, tümör hücrelerinde osteoid üretimi Ewing sarkomun karakteristik özelliklerinden değildir.

### **Epiteloid Osteosarkom**

Epiteloid OS, tümörün sarkom mu karsinom mu olduğunun histolojik olarak ayırımı güçleştiren, tümör hücrelerinin kötü diferansiye olduğu bir osteosarkom

tipidir (74). Eğer açıkça görülen matriks oluşumlarıyla birlikte tipik osteosarkom histolojisi varsa tanı kolayca konulabilir. Diğer taraftan eğer tümör hücreleri epitelyal hücrelere benziyor ve osteoid alanları küçükse tanı koymak güçleşebilir. Tümör hücreleri uzun ince şekilli olmak yerine çoğu zaman dairesel veya polihedraldir. Yuvarlak veya yumurta şeklinde genişlemiş nükleus 1 veya daha fazla prominent nükleolus içerebilir. Hücreler gland benzeri yapılanma gösterebilir veya papiller konfigürasyonlarda dizilmiş olabilir (74).

Eğer bunlar genç hastaların kemiklerinde gözlenirse, osteosarkom tanısını güçlü bir şekilde destekler. Yaşlı hastalarda gözlenirse de kötü diferansiye metastatik karsinom olması daha muhtemeldir (74).

### **Osteoblastom Benzeri ve Kondroblastom Benzeri Osteosarkom**

OS'ler bazen benign matriks üreten tümör tipleriyle histolojik olarak benzerlik gösterebilir. Osteoblastom benzeri OS'ler histolojik olarak osteoblastomu andırır, osteoblastomda olduğu gibi mikrotrabeküler kemik kısmı, karşılıklı osteoblastlar tarafından çevrilmiştir. Radyografik görüntülemeye çoğu zaman malign bir tümörü akla getirir; ancak bu, tanıya yeterince yardımcı olmaz çünkü osteoblastom için karakteristik olan radyografik bir görünüm yoktur (75).

Bazı osteblastomlar atipik osteoblastomlar içerebilmektedir (76) ve histolojik olarak üstüste binen lezyonlar sessiz kalmak yerine değişerek agresif bir yapı haline dönüşebilmektedir (77). Malignitenin en önemli histolojik parametreleri, normal kemik dokuya yayılım ve anöploid mitotik aktivitedir, oysa ki benign osteoblastik tümörler kendi sınırlarını çizerek olgunlaşma eğilimi gösterir (75). Bu nedenle, osteosarkomun bu tipinin osteoblastomdan ayrımı, bilhassa küçük biyopsi örneklerinde oldukça zordur (78).

Osteosarkomlar histolojik olarak kondroblastoma benzerlik gösterebilir (79). Epifizyal ve iyi sınırlı yerleştiginde tanı koymak oldukça zordur, çünkü radyolojik görüntülemeye benign bir tümör görüntüsü vermektedir. Histolojik olarak kondroblastomdan çok az bir farkla ayrılabilir, çünkü klinik olarak benign davranış göstermesine rağmen, kondroblastomun kendisi mitotik olarak aktif ve primitif bir tümördür. Osteosarkomun bu tipi, osteoid veya kemik formasyonunda olabilir, atipik mitotik aktivite ve intertüberküler boşluklarda infiltrasyon vardır.

Hem osteoblastom benzeri hem de kondroblastom benzeri OS'ler son derece nadirdir, ancak karıştırılabilir olmaları ve metastaz yapabilmeleri sebebiyle doğru tanıyı koymak önemlidir.

### **Fibrohistiyositik Osteosarkom**

Bu varyant, malign fibröz histiyositoma benzerlik gösterir. Kemikğin indifferansiye yüksek gradeli pleomorfik sarkomu (eskiden kemikğin malign fibröz histiositomu olarak bilinirdi.) osteosarkoma benzerlik gösterir, fakat osteoid üretimi gerçekleşmez (80). Tümörde nekroz alanlarının az olmasına rağmen uzun dönem sağkalım oranları konvensiyel osteosarkomlara benzerdir (81).

### **Parosteal (Jukstakortikal) Osteosarkom**

OS'nin kemik yüzeyinden kaynaklanan düşük gradeli bir alt tipidir. Ortalama görülme yaşı 3.dekattır (67,68). Olguların %75-80 inde femur distalinin arka kısmını tutan kitle belirlenir. Radyolojik olarak kitlenin santral bölümü periferine göre daha radyodens görülür. Sklerotik tümöral kitleyi korteksten ayıran radyolüsen bir çizgi belirlenebilir (68,63). Histolojik olarak iğsi hücrelerden oluşan hiposellüler stroma içerisinde, nispeten düzgün şekilli kemik trabekülleri izlenir. Kemik trabekülleri paralel bir biçimde dizilir ve normal kemik görünümünü andırır (82). Olguların yarısında kırıkta diferansiyasyonu görülür. %25-30 oranında lezyonun yüzeyinde osteokondroma benzer şekilde hücreden zengin kırıkta bir başlık seçilebilir. Ancak osteokondromun aksine medüller kavitede yağlanma veya hematopoetik ilik yerine hücreli fibröz doku gözlenir (67,68). Kemik iliği invazyonu ve orta derecede sitolojik atipi kötü prognozu göstermez, ancak komplet cerrahi rezeksiyonun yapılmadığı durumlarda nüks veya dediferansiyasyon söz konusu olabilir (68).

### **Periosteal Osteosarkom**

İntermedier gradelidir ve OS'nin %2'sinden azını oluşturan, kemik yüzeyinden kaynaklanan kondroblastik bir OS'dir. Genellikle uzun kemiklerin diafiz ve diafiz-metafiz bileşkesine yerleşir. Parosteal osteosarkoma göre daha nadir görülür. Klavikula, pelvik kemikler ve kraniumu tutabilir. (67, 69). Radyolojik olarak Codman üçgeni ve batan güneş manzarası sıklıkla görülür (68). Korteks invazyonu

nadirdir, medüller kavite tutulumu neredeyse hiç görülmez (67). Klasik OS'ye göre prognozu daha iyidir. Yetersiz cerrahi rezeksiyon durumunda nüksler ve %15 oranında metastazlarla karşılaşmaktadır (68).

### **Yüksek Gradeli Yüzeyel Osteosarkom**

Bu tümörler konvansiyonel osteosarkomda görülen histolojik özellikleri gösterir. Radyolojik olarak ise yüzeyel yerleştiğinden, korteks hasarına ve periostal yeni kemik oluşumuna neden olduğundan periostal OS'ye benzer (67, 68, 63).

Osteoblastik, kondroblastik veya fibroblastik diferansiyasyon alanları baskın olabilir. Bununla birlikte bütün tümörlerde yüksek gradeli sitolojik atipi ve konvansiyonel osteosarkomda görüldüğü gibi dantel benzeri (lace-like) osteoid oluşumu vardır. Çoğu tümör sitolojik atipi gösteren iğsi hücrelerden zengindir ve aktif mitotik aktivite de gösterir. Osteoid üretimi ve yüksek gradeli sitolojik atipi varlığı parosteal osteosarkomdan ayrımını sağlar. Kondroblastik diferansiyasyon baskın olan yüksek gradeli yüzeyel osteosarkomlar periosteal osteosarkomla karıştırılabilir. Sitolojik atipinin derecesi periosteal OS'ye göre yüksek gradeli OS'de daha fazladır ve tümörler aynı zamanda genellikle iğsi hücre morfolojisini daha geniş bir alanda sergiler. Yüksek gradeli OS, Yüzeyel OS'lerin en kötü prognozlu varyantıdır.

### **Sekonder Osteosarkom**

Paget hastalığına ikincil OS: Yaşlılarda sık görülür. Alkalen fosfataz (ALP) zaten Paget hastalığında yüksek olduğundan takip ve tanıda yararlı değildir. Prognozu kötüdür. Lokalizasyonları, büyük olmaları ve yaşlılarda görülmesinden dolayı cerrahi tedavi zordur (83).

Radyoterapiye ikincil OS: Yüksek gradeli tümördür. Radyoterapiyi takiben 10 yılda gelişir.

## **2.6 Evreleme Sistemi**

Amerikan Kanser Komitesi (AJCC) tüm kemik kanserleri için tek bir evreleme sistemi geliştirmiştir, kemikte başlayan ES de de bu evreleme kullanılır.



Ancak Ekstraosseöz Ewing (EOE) tümörleri yumuşak doku sarkomlarının evrelemesini kullanır.

Kemik tümörlerinde, evreleme hastanın prognozunu belirlemek için lokal ve uzak yayılımın yanı sıra diferansiyasyon derecesini de içerir.

Uluslararası TNM evreleme sistemi, sarkomların lenf nodlarına metastazının nadir olması sebebiyle daha çok karsinomlarda kullanılmaktadır. Bundan dolayı Enneking ve arkadaşları özel bir evreleme sistemi geliştirmişlerdir (84). Evreleme sistemleri hem benign hem malign kemik tümörleri için tanımlanmış olmasına rağmen malign kemik tümörlerinin tanımlanmasında daha faydalıdır. Evre 1 benign lezyonlar, intrakapsüler eksizyonu takiben önemsenmeyecek derece düşük rekürrens sıklığına sahip latent lezyonlardır. Evre 2 benign lezyonlar intrakapsüler işlemler sonrasında anlamlı derecede rekürrens oranına sahiptir, ancak marjinal en-blok eksizyon sonrası rekürrens oranı düşüktür. Evre 3 benign lezyonlar, lokal olarak agresif seyirlidir ve hem marjinal hem de intrakapsüler müdahaleler sonrasında yüksek rekürrens oranına sahiptir.

Malign lezyonlar için cerrahi grade (G), lokal genişleme (T) ve reyonel veya uzak metastazların varlığına (M) göre cerrahi bir evreleme sistemi vardır. Histolojik olarak düşük dereceli olanlar G1, yüksek dereceli olanlar ise G2 olarak kabul edilir. Kemik içerisinde sınırlı olan intrakompartmantal lezyonlar T1, yumuşak doku bileşeni olan ekstrakompartmantal lezyonlar ise T2 olarak kabul edilir (tablo 2.3 ve 2.4) (85,86).

**Tablo 2.3: TNM TANIMLAMALARI**

<u>Primer tümör (T)</u>	Tx: primer tümör değerlendirilemiyor T0: primer tümör ispatı yok T1: en büyük boyutu $\leq$ 8 cm T2: en büyük boyutu $>$ 8 cm T3: primer kemik bölgesinde süreklilik göstermeyen tümör
<u>Bölgesel lenf nodları (N)</u>	NX: Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1 Bölgesel lenf nodu metastazı var
<u>Uzak metastaz (M)</u>	M0 Uzak metastaz yok M1 Uzak metastaz var M1a Akciğer M1b Diğer uzak bölgeler

**Tablo 2.4: Anatmik Evre/Prognostik Gruplar**

Evre IA	T1	N0	M0	G1, 2 Düşük gradeli, GX
Evre IB	T2	N0	M0	G1, 2 Düşük gradeli, GX
Evre IIA	T3	N0	M0	G1, 2 Düşük gradeli, GX
	T1	N0	M0	G3, 4 Yüksek gradeli
Evre IIB	T2	N0	M0	G3, 4 Yüksek gradeli
Evre III	T3	N0	M0	G3, 4
Evre IVA	Herhangi T	N0	M1a	Herhangi G
Evre IVB	Herhangi T	N1	Herhangi M	Herhangi G
	Herhangi T	Herhangi N	M1b	Herhangi G

## 2.7 Klinik Bulgular

### 2.7.1 Ewing Sarkomu Klinik Bulguları

Tanı konulduğu anda sıklıkla tek kemik tutulumu vardır, olguların sadece %10'unda multipl kemik tutulumu mevcuttur ve bunlar büyük olasılıkla primerin metastazlarıdır (1).

ES vücutta herhangi bir kemik veya yumuşak doku kompartmanını tutabileceğinden, etkilenen bölgeye göre klinik semptom verir. Tipik klinik prezentasyon şekli tutulum bölgesinde aralıklı, şiddeti değişken, geceleri hafiflemeyen ağrı ve sonrasında gelişen kitledir (87).

Klinikte ES tanısıyla tedavi edilen hastaların %96'sının ağrı, %61'inin palpe edilebilen kitle, %16'sının patolojik kırık ve %2'sinin ise ateş ile ortaya çıktığı bildirilmiştir (88).

Lokalize sıcaklık artışı ve ödeme neden olacak şekilde bu tümörlerin içinde kanama ve nekroz görülebilmektedir. Hastalar tarafından ağrı kesici olarak alınan NSAİ grubu ilaçlar kanamayı daha da fazla artırabilir. Bu semptomlardan dolayı ES'nin enfeksiyondan ayırt edilmesi zor olabilir.

Olgular genellikle adölesan yaş grubunda olduğu için ağrı semptomu, kemiklerin büyümesine veya spor yaralanmalarına bağlanarak gözden kaçırılabilir (87). Ateş, anemi, lökositoz, sedimentasyon artışı, serum LDH yüksekliği gibi sistemik belirti ve bulguların varlığı nedeniyle klinik olarak akut osteomyelit ile karışması nadir değildir (87). Semptomlar tanıdan ortalama 3-9 ay önce ortaya çıkar. Tanı anında olguların %25'i metastatiktir (17,23).

Metastazlar en sık hematogen yolla gerçekleşir ve çoğunlukla akciğerler, kemik ve kemik iliğine metastaz görülür (89). Kemiklerden en sık vertebra metastazlarına rastlanır (88). ES'de intraabdominal metastazlar meydana gelebilir. Bunlar sıklıkla peritona ve gastrointestinal sisteme olan metastazlardır (90). Merkezi sinir sistemi metastazları nadirdir ve %5'ten az hastada görülür (91). Metastaz paterni histolojiden ziyade tümörün primer yerine bağlıdır.

ES'ye ait bir tümörü olduğundan şüphe edilen veya kesin tanısı konmuş bir hastaya değerlendirirken öncelikle yapılması gerekenler uygun bir görüntüleme

tekniki ve histolojik örnekleme ile tümörün tam büyüklüğünü saptamak, daha sonra metastazların yerini ve büyüklüğünü belirlemek, ardından hastanın kardiovasküler, pulmoner, renal ve hepatik fonksiyonlarını değerlendirmek ve tedaviye engel oluşturacak bir durum varsa saptamak şeklinde sayılabilir.

Yapılması gereken ilk laboratuvar çalışmaları tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, serum elektrolitleri, LDH, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, magnezyum, koagülasyon profili ve kemik iliği aspirasyon ve biyopsisidir. Eritrosit sedimentasyon hızı olguların %50'sinde yüksek bulunur (92). LDH düzeyinin yüksek olması kötü prognozu gösterir (92). RTPCR ile periferik kanda ve kemik iliğinde tümör hücresi aranması da uygulanması gereken bir yöntemdir. Bu metotla moleküler evreleme yapılabilir ve tedaviye cevap izlenebilir (93)

### **2.7.2 Osteosarkom Klinik Bulguları**

OS'li hastaların büyük çoğunluğunda, tipik olarak birkaç ay süren, lokalize ağrı mevcuttur. Ağrı sıklıkla bir yaralanma sonrasında başlar, zamanla artma veya azalma olabilir. Ateş, kilo kaybı, halsizlik gibi sistemik semptomlar genellikle yoktur. Fizik muayenede en önemli bulgu, palpasyonla sıklıkla büyük ve hassas yumuşak doku kitlesidir. OS'ler uzun kemiklerin metafiz bölgesine yerleşme eğilimindedirler. Tutulumun en sık olduğu yerler azalan sırayla: distal femur, proksimal tibia, proksimal humerus, orta ve proksimal femur ve diğer kemiklerdir (46).

Alkalen fosfataz (yaklaşık olarak % 40), laktat dehidrogenaz (LDH, yaklaşık olarak % 30) ve eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği dışında laboratuvar değerlendirmesi genellikle normaldir. Laboratuvar anormallikleri klinikle kolere değildir ancak çok yüksek LDH düzeyleri kötü klinik sonuçla ilişkilidir (94).

Başvuru anında, hastaların % 10- 20'si, Kas İskelet Tümör Derneği tarafından kullanılan evreleme sistemine göre evre III olarak sınıflandırılmış, makrometastatik hastalığa sahiptir. Uzak metastazlar en sık akciğerleri tutar ancak aynı zamanda kemiği de tutabilir (95).

Gizli metastazların çoğunun, adjuvan kemoterapinin öncesinden beri klinik olarak lokal hastalığı olanlarda ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. Hastaların %

80'inden fazlasında lokal tümör kontrolü başarısına rağmen, metastatik hastalık gelişmektedir. Tanı anında bu hastaların subklinik metastazlara sahip oldukları varsayılmaktadır (96). Sistemik adjuvan tedavisinin rutin kullanımıyla non-metastatik hastalığa sahip çocuk ve adölesanların en az üçte ikisinde uzun süreli sağkalım olacaktır, bu durum mikrometastazların eradikasyonunda kemoterapinin başarısını göstermektedir. OS prognozu erişkinlerde, özellikle 65 yaş üstündekilerde daha kötüdür (97).

## **2.8 Görüntüleme Yöntemleri**

### **2.8.1 Direkt Grafi**

İki düzlemde konvansiyonel grafiler her zaman ilk istem olmalıdır (98). Direkt grafi, hem tümörün yerini hem de benign veya malign olup olmadığını belirleyerek çoğu vakada tanı koyabilir. Bening lezyonların iyi bir sklerotik sınırı olup yumuşak dokuda ödem yapmazlar. Malign lezyonlar parlak, alacalı matrisli ve sınıra nüfuz eden yapıdadır. Ödem, genellikle yağ sınırının varlığı ile görünürdür (99).

Klinisyenler, ağrı veya büyüyen bir kitlesi olan primer kemik sarkomlu hastalarda her yerde bulunabilen direkt grafi istemeye yönlendirilmelidir. Grafi değerlendirilirken en önemli iki şey hastanın yaşı ve tümörün lokalizasyonudur. Yalnızca bu iki bilgi sıklıkla çoğu vakada kesin ayırıcı tanıyı sağlamada yeterli olabilir. Aslında iskelet radyoloğu Jack Edeiken sadece yaşa dayalı olarak kemik tümörlerinin %80'ine doğru tanı koyulabileceğini göstermiştir (100).

Sık sık kullanılan ifadeler belli bir maligniteye özgü değildir. Codman üçgeni bir osteojenik sarkom çevresinde kemikleşme ve kaldırmayı ifade eder. Sunburst (güneş ışığı parlaması) şeklinde görünüm, tümör korteks dışına büyürken subperiostal damar ve sinirlerin ossifikasyonu nedeniyle kaynaklanır. Soğan zarı görünümü kortekse doğru periyodik kemikleşme ve büyümekle ilgilidir. Bu durumlar herhangi bir tümör veya yeterince hızlı büyüyen enfeksiyonlarda görülebilir (99). Codman üçgeni spesifik değildir anevrizmal kemik kisti, Ewing sarkomu, osteomyelit gibi durumlarda görülebilir (101).

Epifizyel lezyonlar kondroblastom veya dev hücreli tümör; büyüme plağı lezyonları osteokondromlarda; metafiz lezyonları osteojenik sarkomlar ve basit

kemik kisti, anevrizmal kemik kisti ve non-ossifiye fibromda; ve diyafiz lezyonları Ewing ailesi tümör, fibröz displazi ve enkondromda tipiktir (99).

Periost reaksiyonu, tümör sınırları (veya geçiş bölgeleri) ve tümör matriksi için grafi dikkatle incelemelidir. Bu gözlemler lezyonu karakterize etmeye yarar. Kemik sarkomları genellikle Codman üçgeni, sunburst (güneş ışığı), çok lamelli görünüm gibi agresif periostal reaksiyon paternleri gösterir. Tümör kenarları genellikle iyi tanımlanamamaktadır ve yine altta yatan agresif sürecin özellikleri olan litik, yayılımcı (permeativ) veya güve yeniği görünüm gösterebilir. Tümör veya tümör matriksinin klasifikasyonu radyolojik görünümüne dayalıdır. Osteoid matriks klasik olarak bulutsu veya kabarık tanımlanır iken kondroid matriks klasik olarak yüzük veya yay paterni şeklinde tanımlanır. Primer kemik sarkomlarının değerlendirilmesinde direkt grafinin önemi göz ardı edilemez. Gerçekte, eğer hasta sadece MRG ile değerlendirilirse bile direkt grafi tümör kenarları ve matriksini en iyi şekilde tanımlamak için istenmelidir. MRG görüntülemenin sinyal yoğunluğu özellikleri lezyonun matriksini tanımlamaya yeterli değildir (100).

Ewing sarkomunu grafilerde en yaygın permeatif, kötü tanımlanmış kenarları olan litik, yumuşak doku kitlesi olan ve agresif periostal reaksiyon paternli görmektedir (102,100). Çoğunlukla tipik olarak diyafizde bulunur. Çok katlı, paralel periostal reaksiyonun gelişmesinden kaynaklanan "soğan kabuğu" etkisi tipik olarak görülür (106).

Yaşamının ilk veya ikinci dekadında olan hastalar için bu radyolojik görünüme dayalı başlıca ayırıcı tanılar osteomyelit ve osteolitik osteosarkomdur. Diğer nadir ayırıcı tanılar genç hastalarda görülebilen nöroblastom veya eozinofilik granülom (EG) metastazıdır. Ancak EG ve osteomyelit tipik olarak geniş doku kitlesi ile ilişkili değildir (100).

Osteosarkom düz grafide genellikle metafizde, sklerotik veya litik lezyonlar gösterir. Periost reaksiyonun yükselmesi Codman üçgeninin oluşumuna neden olabilir. Osteosarkomda blastik komponentle beraber periostal yeni kemik oluşumu bulunabilir ve osteosarkom sunburst paterni gösterebilir (102). Histolojik grade göre birden fazla osteosarkom alt tipi mevcuttur. Bunlardan birkaçının karakteristik radyolojik görünümü vardır (100).

Konvansiyonel tip osteosarkom sıklıkla diz etrafındaki uzun kemiklerde meydana gelir. Primer metafiz tulumu en yaygın lokasyondur. Diyafiz tutulumu daha nadir ve primer epifiz tutulumu enderdir. Direkt grafi klasik olarak periostal reaksiyonun agresif paterni ile osteoid matriks gösterir ve bu bulgular teşhis için karakteristiktir (100). Radyografide üç klasik patern görülür. En yaygın olarak osteolizis ve osteosklerozisin bir arada olduğu karışık form yaklaşık %50 vakada görülür (101).

Osteoblastom benzeri osteosarkom uzun klinik öykü ile ve konvansiyonel OS göre daha az agresif radyolojik özellikle karakterizedir(101).

Telenjektazik osteosarkom, perifer çevrede ve iç septada sarkamatöz hücrelerin bulunduğu dilate kistik veya kan dolu kaviteler ile karakterizedir. Radyolojik olarak geniş geçiş zonu, kortikal destrüksiyon, agresif periostal reaksiyon ve yumuşak doku kitlesi ile karakterize edilir. Radyografide, hipertrofiye damarlarla ilişkili olabilen güve yeniği osteolizis veya permeativ agresif patern ve paralel şeritli patern tarif edilmiştir (100).

Radyolojik olarak en yaygın patern, geniş transizyon bölgesinin olduğu güve yeniği, litik lezyondur. Önemli skleroz yokluğu, agresif periostal reaksiyon, ilişkili yumuşak doku kitlesi ve patolojik fraktürler diğer yaygın bulgulardır. Normal interosseöz venlerin hipertrofisine sekonder oluştuğu düşünülen ve diğer yüksek vasküler kemik lezyonlarında görülebilen şaftta oblik paralel şerit şeklinde radyolojide erken dönemde saptanır.. Bu işaret ilerlemiş vakalarda kemik yıkımından dolayı görülmez. Telenjektazik OS psödokistik veya multiloküle görünebilir ve anevrizmal kemik kisti, basit kemik kisti veya dev hücreli tümörü taklit edebilir. Hemorajiye ikincil kesitsel görüntüleme bulgusu multiple sıvı-sıvı seviyesi, anevrizmal kemik kistini(ABC) taklit eder (101).

Düşük grade santral osteosarkom (LGCOS) tanısında radyolojik ve patolojik korelasyon önemlidir. Histolojik olarak Fibröz displazi olarak yanlış teşhis konabilir. Radyolojik olarak bu lezyonlar fibröz displaziye benzer görünür ama aynı zamanda yumuşak doku kitlesiyle veya kitlesiz kortikal destrüksiyon vardır ve her iki özellik fibröz displazide görülmez. Grafilerde kortikal destrüksiyon ile beraber fibröz displazi görülürse LGCOS mutlaka göz önüne alınmalıdır. İlişkili biyopsi fibröz displazi gösterirse o zaman histoloji yeniden değerlendirilmelidir (100).

Düşük Grade Santral osteosarkom için 4 radyolojik patern tanımlanmıştır: Kaba trabekülasyonlu litik, baskın litik, yoğun sklerotik ve litik-sklerotik karışık. En yaygın tip kaba trabekülasyonlu litik lezyondur. Histolojik ve radyolojik olarak fibröz displaziye benzerdir ve ayırıcı tanıda ossifiye veya nonossifiye fibroma ve fibroksantom düşünülmelidir (101).

Yüzey osteosarkomu uzun kemiğin yüzeyinden kaynaklanır ve paraosteal, periosteal, yüksek grade yüzey lezyonları içerir.

Paraosteal osteosarkom çoğu zaman uzun kemiklerin metafiz bölgesinde meydana gelir. Klasik olarak bunlar en fazla posterior distal femurda yaygın bulunur. Proksimal humerus ve tibia bulunabildiği diğer lokasyonlardır. Görüntüde paraosteal osteosarkom jukstakortikal ossifiye lobüle kitle göstermektedir. Miyozitis ossifikans paraosteal osteosarkoma benzer görülebilir ancak miyozitis ossifikans tipik olarak periferde doğru artan matür ossifikasyon gösterir oysa paraosteal osteosarkom merkezde daha yoğundur. İntramedüller büyüme düşük grade ve yüksek grade paraosteal osteosarkom da meydana gelebilir ve eski bir çalışma intramedüller büyümenin kötü prognoz olduğunu göstermiştir ve en son çalışmalar ise medüller tutulumun kötü prognoz olmadığını göstermiştir (100). En yaygın distal femurun (%70 vaka) posterior yüzeyinden sonra sırasıyla proksimal humerus ve proksimal tibiadan kaynaklanır. Radyolojik olarak düzensiz kenarları ile geniş yoğun sklerotik lobüle kitle ve korteksin altına doğru sapsız eki olan görünüm verir. Bu sapsız ekte kalsifiye olmamış, incelmış periostu temsil eden radyolüsent bir çizgi vardır (101).

Periosteal osteosarkom geleneksel osteosarkomun aksine, en sık diyafiz bölgesinden kaynaklanmaktadır. Tibia ve femur en yaygın tutulan bölgelerdir ve bunlar ulna ve humerus takip eder. Görüntüleme çalışmalarında geniş tabanlı yumuşak doku kitlesi içine uzanan "hair-on-end" veya perpendiküler (dik) periost reaksiyonu gösterir. İlişkili olarak komşu kalınlaşma vardır ve yüzeysel kortikal yüzeyde taraklaşma vardır. Lezyonlar genellikle ağırlıklı olarak kıkırdak dokusundan yapılmış gibi ince olmasına rağmen, yumuşak doku kitlesinde bile mineralizasyon yaygın görülür (100). Genellikle uzun kemiklerin diyafizi boyunca oluşur ve daha iyi prognozludur. Radyolojik olarak en yaygın tablo medüller kavite katılımı olmadan korteksle bağlantılı geniş yumuşak doku kitlesidir. Murphey ve arkadaşlarının



yaptığı bir araştırmada %95 vakada korteks kalınlaşmış ve vertikal spiküle periost reaksiyonu ile ilişkili düzensizlik vardır (101).

Yüksek Dereceli Yüzey Osteosarkom (HGSOS) radyolojik olarak periosteal OS benzer görünümü olmasına rağmen daha agresiftir. Bu korteksin dış yüzeyinden geniş tabanlı kitle ile kaynaklanmasındandır. Periosteal OS aksine,HGSOS sıklıkla kemiğin tüm çevresini kapsar ve medüller kanalı işgal eder (101).

İntrakortikal OS genellikle femur veya tibia'nın diyafizinden kaynaklanır. Radyolojik olarak, boyutu 4 cm'den az olan küçük mineralizasyon alanı ile intrakortikal kemik erime alanı gösterir. Kenarı, çevredeki korteks kalınlaşması ile iyi tanımlanmıştır (101).



**Resim 2.1:** Tibia ve fibulanın AP grafisi, Osteosarkom hastasında proksimal fibular diafizi içeren sunburst periost reaksiyonu görüntüsü (100).



**Resim 2.2:** Periost elevasyonu içeren Ewing sarkomu direkt grafi görüntüsü (100).

## 2.8.2 MRG

Malignte tanısı radyografiler ile kesin olarak tanı koyulamadığında bir sonraki görüntüleme MRG olmalıdır. MRG ekstremite ve pelvik tümörlerin lokal evrelemede en iyi yöntemdir (98). BT'den daha pahalı ve zaman alıcı olmasına rağmen MRG kesitsel görüntüler elde etmek için iyonize radyasyon kullanmaz. MRG normal yağlı kemik iliği ve anormal değişim gösteren ilik arasında kontrastı en iyi gösterir; dolayısı ile lokal evreleme için önemli bilgi, interosseöz atlama lezyonları için değerlendirme, tedaviye cevabı, rekürrensi değerlendirme ve uzuv kurtarıcı cerrahi prosedürleri planlama sağlar. Yerel evreyi değerlendirirken MRG kemik tümörünün sadece intramedüller büyümesini değil aynı zamanda komşu yumuşak dokular, nörovasküler demetleri ve komşu eklem boşlukları ile ilişkiyi gösteren en iyi modeldir. Tüm bu nedenlerden dolayı tedavi öncesi MRG primer kemik sarkomlarının lokal evrelemesi için önemlidir. Biyopsi öncesi MRG elde edilmesi biyopsi ilişkili sinyal değişimlerinin önüne geçmek için zorunlu olduğunu belirtmek gerekir (100).

Kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde klasik T1ve T2 ağırlıklı spin eko (SE), "short tau inversion recovery" (STIR), gradyent eko (GE), hızlı T2 veya yağ supresyonlu T2 sekansları gibi bir dizi sekans kullanılabilir. T1 ya da T2 (klasik veya yağ supresyonlu) ağırlıklı SE sekanslar kemik tümörlerinin evrelendirilmesinde genellikle yeterli olmaktadır. Patolojik dokuların T1ve T2 relaksasyon zamanları genel olarak normal dokulara göre artmış olduğundan, T1ağırlıklı görüntülerde kas dokusuna göre hipo- veya izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens olarak izlenir. T1ağırlıklı görüntüler kemik iliği ve yağ için en iyi kontrast rezolüsyonunu sağlarken, T2 ağırlıklı görüntüler kas, ligament, tendon gibi yumuşak dokuların ve kortikal kemik ve periost patolojilerinin değerlendirilmesinde daha yararlıdır (103).

Sarkomların MRG görünümü ile ilgili olarak T1 sinyalinde azalmanın ve T2 sinyalinde artmanın heterojenitesinin nonspesifik sinyal özellikleri çoğu primer kemik tümöründe görülür. Bu sinyal özellikleri sarkom tiplerinin özelliklerini fark etmede veya teşhis etmede tutarlı bir yardım sağlamaz, fakat tümörün genişliği ile ilişkili oldukça tutarlı ve doğru bilgi verir (101).

MRG tümör kompartmanlarının değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca temel değerlendirme oluşturarak neoadjuvan kemoterapiye cevabın değerlendirmesini yapabilir. Spesifik örneklerde histolojik tanıyı sağlayabilir. Anevrizmal kemik kisti MRG görüntüsünde sıvı seviyeleri gösterir. Pigmente villonodüler sinovit T1 ve T2 ağırlıklı görüntüde hemosiderin birikimi nedeniyle hipointensdir (koyu). Kıkırdak lezyonları T2 ağırlıklı görüntüde hiperintensdir (açık). Mineralize ve yoğun fibröz dokular T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensdir (99).

Ewing sarkomunda MRG yumuşak doku tutulumu tanımlamak ve lokal tümör evrelemesi için yine en iyisidir. MRG'de Ewing sarkomu ve osteomyeliti ayırt etmeye çalışırken, Ewing sarkomu T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde tümör ve normal doku arasında keskin tanımlanmış kenar gösterirken, osteomyelit genellikle normal ve anormal kemik iliği arasında kötü tanımlanmış kenarları olan görüntü olarak gösterilmiştir. Ewing için MRG neoadjuvan kemoterapi yanıtını değerlendirmede kullanılabilir. Tümör hacminin azalması yanıtın bir işaretidir. Terapiye yanıt için MRG'de sinyal değişikliğinin korelasyonu ile ilişkili çeşitli raporlar mevcuttur. Bazı raporlara göre T2 sinyalinde artış olumlu tedavi yanıtıyla ilgilidir ve nekroz alanları, hemorajik kistik değişim veya vasküler fibroblastik dokuyu betimleyebilir; buna karşılık diğer raporlar T2 sinyallerinde azalmanın korelasyonu, olumlu tedaviye yanıtı tanımlar (100).

Konvansiyonel osteosarkom intraosseöz atlama metastazları ile bilinir (insidans %1.4-6.5). MRG'de komşu eklemlerin ve ilişkili kemiklerin tüm uzunluğunu kapsayan önemini vurgulayarak atlama lezyonlarını değerlendirme standart bir yöntemdir. Eklem tutulumu için değerlendirirken, eklemde efüzyon olmaması tümörün eklem tutulumu için negatif prediktif değere sahip gibi görünürken, bir efüzyon varlığı nonspesifik olabilir ve tümör yokluğunda da olabilir(100).

MRG osteosarkomun operasyon öncesinde evrenmesi için tercih edilen tekniktir ama radyografiye göre lezyonun daha ileri karakterizasyonunda sınırlı bir rol oynar. MRG'de orta T1 ağırlıklı sinyal yoğunluğu ve heterojen orta/yüksek T2 ağırlıklı sinyal yoğunluğu tipik olarak geniş intramedüller infiltrasyonunu gösterir. Sıvı seviyeleri ve vertikal periost reaksiyonları da bazen gösterilmiştir.

Konvansiyonel osteosarkom nadir bir varyantı olan psödokistik osteosarkom tamamen osteolitikdir ve kemik periost reaksiyonu veya yumuşak doku kitlesi ile ilişkisiz genişleme eğilimindedir (101).

Telenjektazik osteosarkom başlıca ayırıcı tanısı olan anevrizmal kemik kistinde MRG'de sıklıkla sıvı seviyeleri görülür. BT ve/veya MRG telenjektazik osteosarkomu, anevrizmal kemik kistinden ayırt etmeye yardım etmede 3 özellik bulunmuştur. birincisi post kontrast görüntüde kalın periferik artmış nodüler doku tespit edilmesidir. Patolojik olarak bu periferik doku, hemorajik ve nekrotik alanları çevreleyen canlı yüksek grade sarkomatöz alanlara karşılık gelir. ikinci özellik tümörün osteoid üreten doğasını yansıtan en iyi BT de değerlendirilen mineralizasyonun tespitidir. Üçüncü özellik infiltratif ve yumuşak dokuya doğru çıkıntılı non-enkapsüle kenar ile kortikal destrüksiyondur. Bu vakaların MRGde %89, BTde %96'unda görüldü. Aksine, ABC(Anevizmal bone cyst)'ler iyi tanımlanmış, enkapsüle kenarlı yumuşak doku kitlesiz görülür (104,101).

Paraosteal osteosarkomun MRG'sndei uygun cerrahi rezeksiyon amacıyla herhangi bir medüller tutulum varlığı her zaman dikkatle incelenmelidir. 1cm'den geniş yumuşak doku kitlesi ve T2 ağırlıklı sinyalde ağırlıklı olarak yüksek sinyal görüntüsü yüksek dereceli parosteal osteosarkomu düşündüren özellik olarak tanımlanmıştır (100). Medulla içine büyüme nadir değildir ve ideal olarak BT veya MRG ile gösterilir. BT de mineralize olmayan yumuşak doku zayıflaması olarak yetersiz tanımlanmış bölgeler ve MRG de T1 ağırlıklı orta veya T2 ağırlıklı bölgede sinyal yoğunluğunda artma olarak görünen kesitsel görüntüleme çalışmaları, yüksek grade tümörü veya dediferansiyasyon alanlarını görüntülemek için paha biçilmezdir. Ayırıcı tanı myozitis ossifikansı ve osteokondromu içermelidir. Miyozitis ossifikansda ossifikasyon periferde santrale göre daha fazladır, paraosteal osteosarkomda ise tam tersidir. Osteokondromda lezyon, kemik altında ve çeşitli kalınlıkta kırık kapağı arasında, kemik iliği boşluklarına doğru devamlılık vardır ve en iyi aksiyal T2 ağırlıklı MRG ile ayırt edilir (101).

MRG'de periosteal osteosarkomda kemik kitlesi içinde kondroid alanlar yüksek T2 sinyali olarak görülür. MRG, bu tümörle beraber oldukça yaygın olan ve primer kitle ile devamlılık göstermeyen T1de azalma ve T2de artmaya apaçık odaklanan reaktif kemik iliği değişikliklerini dahi gösterebilir. Bu periosteal

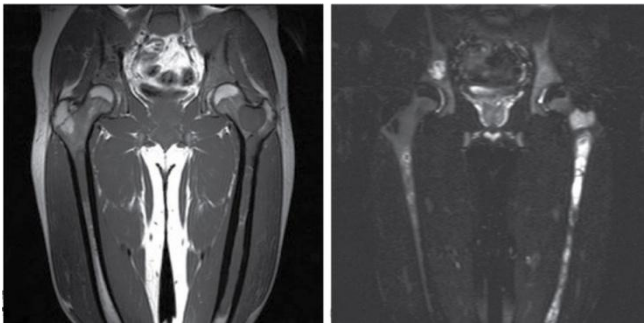
osteosarkomda çok nadir görülen direk kemik iliği invazyonundan ayrılmalıdır ve primer yumuşak doku kitlesi kemik iliği invazyon alanı ile sürekli olduğunda ileri sürülebilir (105). BT'de nispeten düşük zayıflama gösteren ağırlıklı kondroid matriks ile yumuşak doku kitlesi içerir, MR da T1 ağırlıklı görüntüde orta sinyal yoğunluğu ve T2 ağırlıklı görüntüde ağır sinyal yoğunluğu gösterir. MRG, reaktivitenin doğası veya tümör genişlemesine bağlı medüller kavitede anormal sinyal yoğunluğu gösterebilir. Reaktif kemik iliği değişikliği bitişik ancak yüzeyle devam etmeyen ve intakt korteksle ilişkili kemik iliği ödemi gibi görünür, oysaki tahrip olmuş kortekse doğru yüzey lezyonu ile bitişik ise mikroskopik tümör infiltrasyonu benzer sinyal karakteristiklerine sahiptir (101).

Düşük grade santral osteosarkomda (LGCOS) kesitsel görüntüleme yumuşak doku kitlesi veya kortikal silinme tüm vakalarda görülür, bundan dolayı BT veya MRG LGCOS'u diğer benign lezyonlardan ayırmada oldukça faydalıdır (101).

Küçük hücreli osteosarkom radyolojik olarak konvansiyonel santral osteosarkomdan ayırt edilemez. Osteoid matris çok incedir ve en iyi BT de tespit edilir (101).



**Resim 2.3:** Koronal T1 ağırlıklı görüntüde sol humerus osteosarkom MRG görüntüsü (100).

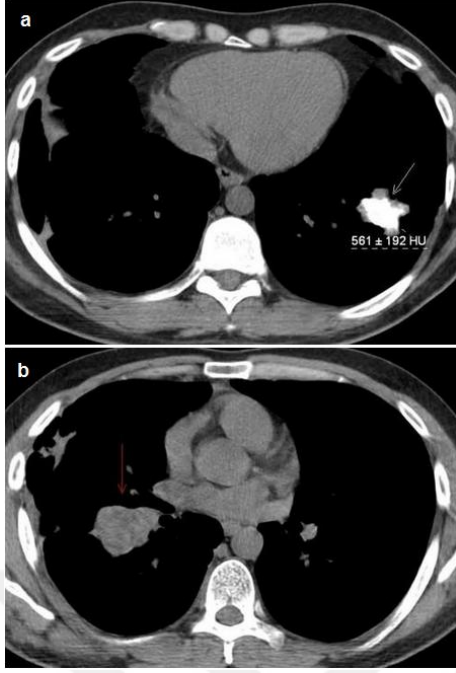


**Resim 2.4:** ES hastasında sırasıyla koronal T1 ve T2 MRG görüntüsü; kemik iliğini içeren geniş alanda anormal T1 sinyal azalması ve sol femur boyundan distal diafize doğru artmış T2 sinyal artışı (100).

### 2.8.3 BT

Primer sarkom görüntülemesinde BT kısıtlı, fakat önemli bir role sahiptir. En yaygın iki kullanımı, sistemik evrelemeye ve görüntüleme rehberliğinde girişimsel biyopsi planlamaya yardımcı olmaktır. Göğüs BT pulmoner metastazları değerlendirmek için en iyi yöntemdir ve evrelemede akciğer metastaz varlığını veya yokluğunu değerlendirmek için rutin olarak istenir. BT'nin biyopsinin planlamasında yararı vardır ve BT eşliğinde yapılır. BT, kortikal destrüksiyonu ve tümör mineralizasyonunu değerlendirmek için teknik olarak en iyi yöntemdir, MRG ve direkt grafide açıkça tanımlı değilse radyoloğa yardımcı olabilir. Ancak MRG ve direkt grafinin teşhis ve lokal evreleme için sıklıkla yeterli olması nedeniyle, sadece bu özellikleri belirlemek için rutin olarak BT istenmez (100).

BT radyografiye göre akciğer metastazlarını saptamada açıkça üstündür (106). Tek bir nefes tutum esnasında hastanın tüm göğüs görüntülemesini sağlayan spiral tekniği, tek dilim BT'ye göre daha duyarlıdır (107). Göğüs duvarı, hiler veya mediastinal ilişki olmadıkça IV kontrasta gerek yoktur. Göğüs BT'nin metastaz simulasyonundan ve genel anestezi veya derin sedasyon sonrası görülebilen atelektaziden kaçınmak için biyopsi öncesi yapılması önerilir. Metastatik lezyonları benign nodüllerden ayırmak güç olabilir. BT'de metastatik lezyonlar tipik olarak yuvarlak veya oval şekilli, keskin kenarlı ve akciğer periferinde lokalize görülür (106). Kalsifikasyon benign lezyonların belirtisi olabilir, aynı zamanda osteosarkomda da görülür (107). Malign ekstratorasik tümörlü çocuklarda yapılan bir çalışmada yazarlar, keskin sınırlı, 5mm den büyük nodüllerin özellikle çok olduğunda hemen her zaman malign olduğu sonucuna varmıştır (108). Bununla birlikte, nodüllerin sayısı ve büyüklüğü malignite belirlemek için tamamen güvenli değildir.



**Resim 2.5:** Mediasten penceresinde sol akciğerde solid komponenti de olan kalsifik metastazın görüntüsü, aynı hastada mediasten penceresinde kalsifikasyon içermeyen solid metastazın görüntüsü.

#### 2.8.4 Kemik Sintigrafisi

Tc99m MDP kemik sintigrafisi nükleer tıpta en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Onkolojide kemik sintigrafisi sıklıkla tüm vücut metastaz incelemesi için kullanılır. Yüksek tutulumlar tipik olarak birçok kanserde de görülen osteoblastik aktivite ile ilişkilidir. Kemik sintigrafisi tümörün kendisini değil, kemiğin tümöre osteoblastik tepkisini tanımlar. Bu kavram aynı zamanda inflamasyon, enfeksiyon ve kırıklar gibi benign durumlarda da görülebildiğinden kemik sintigrafisi nonspesifik bir yöntemdir. Konvansiyonel yöntemlerle korele edilirse genellikle seçiciliğin artmasına yardımcı olur. Ayrıca kemik sintigrafisinin, primeri litik olan kemik metastazlarını saptamada hassasiyeti azdır. İnceleme genel olarak faydalı olsa da düşük seçicilikten ve tümörün dolaylı görüntülenmesinden kaynaklanan önemli sınırlılıkları vardır. Başarılı tedavi tümör hücrelerinin ölümüne yol açar ki bu durum reaktif kemik değişikliklerine yol açabilir ve bundan dolayı radyoaktif madde birikimi artar veya etkili tedaviye rağmen yeni lezyonlar oluşmuş gibi izlenim verir (109).

### 2.8.5 18F-FDG PET/BT

Çocuklarda solid tümörlerin başarılı yönetiminde görüntüleme yöntemleri önemli rol oynar. 18F-FDG PET/BT pediatrik kanserlerin tüm vücut değerlendirmesi için son derece duyarlı ve seçici görüntüleme yöntemidir. Ancak iyonize radyasyon maruziyeti hakkında son endişeler, Tüm vücut MR ve PET/MR görüntüleme gibi alternatif yöntemlerine ilgiyi de arttırmıştır. Görüntüleme yöntemleri ile araştırılan tipik bölgeler lenf nodu, akciğer ve kemiktir (109).

Osteosarkomda, 18F-FDG PET ile yüksek FDG tutulumu görülür ve konvansiyonel yöntemlerle kıyaslandığında rekürrensleri saptamada daha duyarlı olduğu saptanmıştır. FDG PET intraosseöz skip lezyonları ve multifokal osseöz hastalığı, bölgesel lenf nodu tutulumu ve jeneralize metastatik hastalığı en az kemik sintigrafisi, MRG ve toraks BT kombinasyonu kadar doğrulukla değerlendirir. Ancak pulmoner metastaz, FDG PET'in çözünürlük sınırlamaları nedeniyle en hassas BT ile tespit edilir (184). Çünkü milimetrik pulmoner nodulleri saptamak için BT'nin anatomik çözünürlüğü yüksektir ve pulmoner nodüllerde 18F-FDG birikimi değişkendir (%93.3-100'e karşı %25). 18F-FDG PET malign pulmoner nodülleri saptamada toraks BT dahil konvansiyonel görüntülerden daha yüksek seçicilik göstermiştir (%95.8'e karşı %87.3) (111).Mevcut deneyim ile kemik sarkomu olan hastalarda 18F-FDG PET/BT hastalığın yaygınlığını değerlendirmede, tedaviye cevabın izlenmesinde, tedavi sonrası uzun dönem sonuçları öngörmeye önemli rol oynadığı düşünülmektedir (110).

Osteosarkomun tümör grade'i FDG avidite düzeyi ile doğrudan ilişkili olabilir (112). Osteosarkomda FDG PET'in neoadjuvant kemoterapi sonrası histolojik cevabı ön görmeye faydalı olduğu gösterilmiştir (113).Cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapiye cevap osteosarkomda en önemli prognostik faktörü olup, tümör nekrozu hastaliksız sağkalım ile koreledir. Tümör nekrozu cerrahi spesmenin incelenmesi veya MRG ile değerlendirilmektedir. Bununla birlikte 18F-FDG PET/BT doğrudan metabolik değerlendirme yoluyla kemoterapi sonrası tümör nekrozunun değerlendirilmesini sağlayabilir ve cerrahi öncesi neoadjuvan tedavi rejiminin modifikasyonuna izin verir (184).

İnflamatuvar lenf nodlarının nispeten daha yaygın yüksek SUVmax (maksimum standartized uptake value) göstermesinden dolayı, lenf nodu



metastazının düşük olduğu osteosarkom ve Ewing sarkomu hastaları yanlış pozitif bulgu riski taşımaktadır (111).

Ewing sarkomunda kemik metastazlarını tespit etmede 18F-FDG PET, konvansiyel yöntemlere göre daha fazla hassasiyet göstermiştir (%88 karşı %37). Osteosarkomda, 18F-FDG PET ve konvansiyel yöntemlerin hassasiyeti benzer tespit edilmiştir (her ikisi için %90). 18F-FDG PET in kemik sintigrafisine göre hassasiyeti biraz daha yüksek olup (%90'e karşı %81) aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Olası açıklama Ewing sarkomunda baskın kemik iliği infiltrasyonu ve osteosarkomda yüksek osteoblastik aktivite olabilir (114). Eğer kemik sarkomları, 18F-FDG PET ile değerlendirilir ise kemik sintigrafisi ihmal edilebileceği bildirilmiştir.(115).

Kemik sarkomlarında 18F-FDG PET/BT konvansiyonel görüntüleme yöntemlerine göre ekstrapulmoner metastazları saptamak için daha duyarlıdır (%83.3 karşı %77.8) ve spesifiktir (%8-98.1 karşı %96.7) (116). Tateishi ve arkadaşları hastaların %16'sında, 18F-FDG PET/BT ile konvansiyonel yöntemler veya sadece PET in saptayamadığı uzak metastaz saptamıştır. 18F-FDG PET/BT'nin tüm sarkomları evrenmesinde duyarlılık ve seçiciliği, sırasıyla %87.5-%100 ve %97-%100 olarak bildirilmiştir(117).

Hawkins ve arkadaşları osteosarkomlu ve Ewing sarkomlu hastalar üzerinde yaptığı araştırmada, neoadjuvan kemoterapi sonrası SUV ve neoadjuvan kemoterapi sonrası SUV'un kemoterapi öncesi SUV'a oranının histolojik cevap ile korele olduğunu saptanmıştır ve potansiyel non-invaziv prediktör olarak değerlendirilmiştir (118). Colleen ve ark. 31 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, osteosarkomda 18F-FDG PET/BT'nin SUVmax ve TLG kullanıldığında progresyonsuz sağkalım, genel sağkalım, ve tümör nekroz belirleyicisi olduğunu göstermiştir (119). Tedavi sonrası 18F-FDG alımının azalması iyileşmiş prognoz ile ilişkilidir. Tedavi sonrası rezidüel kitlenin ayrımı için 18F-FDG PET, BT ve MRG'ye göre daha güvenilirdir (183).

## **2.9. Ewing Sarkomu ve Osteosarkomun Prognostik Faktörleri**

### **2.9.1:Ewing sarkomun Prognostik Faktörleri**

Çeşitli klinik ve biyolojik özellikler prognozu belirlemede ve tedavinin yönlendirilmesinde rol oynar (120). Bu özellikler metastaz varlığı, primer tümör

lokalizasyonu ve büyüklüğü, hastanın yaş, tedaviye cevap ve mutlak kromozomal translokasyon olarak adlandırıldı.

**Metastaz:** Tanı sırasında metastazı olan hastaların prognozu, lokal hastalığa göre daha kötüdür, bu hastaların %30'undan azı uzun süre yaşayabilirler (121).

Uzak metastaz olan bölge de prognozu etkiler. Yapılan çalışmalara göre, yıllık relaps olmadan sağkalım oranları lokal ve metastatik hastalığı olan hastalar için %55 ve %21'dir (122). Akciğer ve kemik metastazı olan hastalar sadece kemik metastazı olanlara göre daha kötü prognozludur. Metastazı akciğerlerde sınırlı kalan hastaların %30'unda sağkalım 5 yıldır.

Kısıtlı pulmoner metastazı olan hastaların kür fırsatı olup rezeksiyona aday gösterilebilir (123).

**Tümörün yerleşim yeri ve büyüklüğü:** Lokalize aksiyal yerleşen primer tümörlü hastaların (örneğin pelvis, kosta, vertebra, kafatası, klavikula, sternum), ekstremitelerde yerleşen primer tümörü olan hastalara göre prognozunun daha kötü olduğu belirtilmiştir (122,124).

**Primer tümör boyutu:** Primer tümör boyutu küçük olan (<100 mL) hastaların prognozu primer tümörü büyük olanlara göre daha iyidir (126,129). Ateş anemi ve yüksek serum LDH düzeyi hastalığın şiddeti ile korele olup prognozun kötü olduğuna işaret eder (122,126,127,128).

Tümörün ekstraosseöz veya osseöz oluşu sağkalım üzerinde farka yol açmaz. Orjinin asıl etkisi tedavi sonucudur (129,130,131).

**Histoloji:** Her çalışmada olmamakla birlikte çoğunda, nöral diferansiyasyon (PNET' te olduğu gibi) sağkalıma ters etkide bulunmamaktadır.

**Yaş:** İleri yaş bazı çalışmalarda kötü prognozla bağlantılı bulunmuştur (123,132,134), bazılarında anlamlı ilişki saptanamamıştır (134,135). Çocuklarda ise erken yaş ES'li olguların prognozu daha iyidir. Craft ve arkadaşlarının çalışmasında 10 yaş üzerinde 5 yıllık sağkalım % 55 iken daha genç hastalarda bu oran % 86'lara çıkmıştır (136).

**Moleküler bulgular:** Ewing tümör ailesi rastgele olmayan kromozomal translokasyonlar içerir ve hepsi özellikle 22. kromozomu da içermektedir. Bu translokasyonlar farklı kromozomlarda farklı genlerin ortaya çıkmasına, bu genler de

hibrid proteinlerin kodlanmasına ve dolayısıyla tümörögeneze yol açarlar (137,138,139,143,144).

### **2.9.2:Osteosarkomun Prognostik Faktörleri**

Osteosarkom öncelikle genç yaştaki bireyleri etkileyen agresif seyirli bir hastalıktır. Tanı modaliteleri, cerrahi prosedürler ve kemoterapi seçeneklerinde gelişmeler yaşanmasına rağmen OS kötü prognozlu olmaya devam etmektedir.

Enneking tarafından yapılan sınıflamada tanımlanan, tümörün evresi ve invazyon derinliği arttıkça prognoz kötüleşmektedir (145). Ek olarak tartışmalı prognostik değişkenler yapılan cerrahi tipi, lokal rekürrens ve metastaz varlığı ve yerleşim yeri ile moleküler belirteçler olarak sıralanabilir. Ayrıca yaşlılarda Paget zemininde (5 yılda %10 altında), radyasyon zemininde (5 yılda %17) oluşan OS'de prognoz kötüdür. Patolojik kırıkların prognoza etkisiz olduğu bulunmuştur (146,149).

**Lokal Rekürrens:**Ekstremitte koruyucu cerrahi sonrası lokal rekürrens oranında hafif bir artışın olduğu kabul edilir, ancak adjuvan tedavilerle birlikte kullanıldığında sağkalım oranı armaktadır. Bacci ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmaya göre ekstremitte koruyucu cerrahi sonrası lokal rekürrens görülen hastalarda akciğer metastazı görülmüştür.

**Metastaz:**İlk tanı anında pulmoner metastaz olması hastalığın prognozunun kötü ilerleyeceğini gösterir (145). Yonemoto ve arkadaşlarının çalışmalarına göre ilk tanı anında akciğerde lezyonu olmayan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranları % 62.1 olarak bulunmuşken, ilk tanı anında akciğer metastazı olan olgularda bu oran % 64.8 olarak bulunmuştur (147). Ek olarak, kemoterapi sonrası pulmoner metastaz gelişen hastalarda sağkalım oranı %47.5 olarak bulunmuştur. Kandioler ve arkadaşları 1 veya daha fazla pulmoner metastazektomi yapılan hastalarda 5 yılda sağkalım oranlarının yüksek (%48) olduğunu göstermiştir (148).

**Moleküler markerlar:**Osteosarkom patogenezi ile ilişkili pekçok moleküler marker üzerinde çalışmalar devam etmektedir.Bu konuda çalışılan güncel prognostik

moleküler belirteçlerin başında VEGF,MMP2, MMP9,CXCR4, p53, Rb vs gelmektedir.

## **2.10 Tedavi Yaklaşımı**

### **2.10.1 Ewing Sarkom Tedavi Yaklaşımı**

#### **Genel prensipler**

Ewing sarkomu tümör ailesinde tedavinin amacı hastalığı iyileştirirken hastanın fonksiyonlarını korumak ve uzun dönemde ortaya çıkabilecek sekeli en aza indirmektir. Tedavide en iyi sonuç, bu hastalıkların tedavisi konusunda deneyimli bir ekibin üyeleriyle yakın işbirliği yaparak sağlanır. Hastalar olabildiğince bir klinik araştırma protokolüne dahil edilmelidir.

Birçok tedavi protokolünde neoadjuvan tedavi bulunur. Sistemik kemoterapi, mikroskobik ve makroskobik metastazlara etkili olmanın yanında, lokal tümör volümünü azaltmada da etkilidir. Tümör volümünün azalması, radyoterapi ile lokal kontrol şansını artırır ve cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırır.

#### **2.10.1.1 Kemoterapi**

Adjuvan kemoterapinin rutin kullanımından önce, hastaların sadece %10'u 5 yıl yaşayabiliyordu (150, 151, 152,153). 1960'ların başında siklofosamid (C), aktinomisin-D (A) ve vinkristin (V)'nin ES tedavisinde etkili olduğu bulundu. Altmışlı yılların sonlarında, hastalar bu ilaçlar ile tedavi edilmeye başlandı (158). Adriamisin (Adr)'in de etkili olduğu saptanarak tedavi programına eklendi. NCI (National Cancer Institute)' nin erken adjuvan KT denemelerinin uzun dönem takipleri kemiğin Ewing sarkomunun yok edilebildiğini gösterdi.

#### **2.10.1.2 Radyoterapi**

Öncelikle primer tümörün BT ve MRG incelemeleri görülmelidir. MRG'nin BT'ye üstünlüğü, T2 ağırlıklı görüntüleme kemik iliğindeki ödemli alanı daha iyi göstermesidir. Bu sonuçlara göre RT uygulanacak alan daha sağlıklı olarak belirlenir.

Ekstremitelerde RT almaması gereken alanlar korunmalıdır. Tutulmamış epifizier alanlar ve eklem aralıkları RT alanına dahil edilmemelidir (155). Pelvis ve uyluk lezyonlarında, testisler korunmalıdır (156).

El ve ayağın primer lezyonlarında RT mükemmel sonuç verebilir (157,158).

Pelvis ve santral aks lezyonlarında BT ve MRG ile görülen yumuşak doku genişlemesine dikkat etmek önemlidir.

Önceki protokollerde, tutulan kemiğin tamamına RT uygulanması kabul gören yaklaşımdı. Ancak yapılan çalışmaların ışığında, günümüzde mümkün olduğunca sınırlı RT tavsiye edilmektedir (159,160,161). Başlangıç tedavisi, tüm kemik lezyonunu içermeli ve yumuşak doku kavitesini ve çevresindeki iki santimetrelik alanı da içine almalıdır. 2 cm'lik RT sınırı, epifizi de içine alıyorsa ve eklem içine tümör geçişi yoksa, bu sınır daha dar tutulabilir.

Rezeksiyondan sonra büyük rezidüel hastalık varsa, postoperatif RT; ilk tümör çapının 2cm çevresini kapsayabilecek şekilde olmalı, daha sonraki RT alanı ise kalan tümörün 2cm çevresini içine almalıdır.

Doz için kesin bir bilgi olmamasına karşın; pratik olarak, 45-56 Gy sınırlı alana RT, tekrar dozu 10,8 Gy olarak toplam dozun 55,8 Gy'e tamamlanması önerilmektedir. Aynı doz şeması, cerrahi sonrası büyük rezidüel tümörü kalan hastalara da önerilmektedir (159,162).

### **2.10.1.3 Cerrahi Tedavi**

ES de cerrahi tedavi; hastalığın lokal kontrolünde tercih edilen yöntemlerden bir tanesidir. Değerlendirmede hastanın yaşı, tümörün lokalizasyonu, tümörün boyutu, KT' ye verdiği yanıt, metastaz durumu önemli olmaktadır. Cerrahide öncelikli amaç, tümörün lokal kontrolünün sağlanması için geniş bir marjin ile eksizyonunun yapılmasıdır. Özellikle pelvis ve vertebra gibi yerleşimli olgularda cerrahi tipi ve rekonstrüksiyon güçlük arz etmektedir.

Proksimal humerus, distal femur, proksimal tibia gibi yerleşimli olgularda endoprotezler tercih edilmektedir. Ama burada da hasta yaşının mümkünse sekiz yaşının üzerinde olmasına dikkat edilmelidir. On yaş altı grup ES olguları cerrahi rekonstrüksiyon açısından güçlük arz etmektedir. Bu yaş grubunda ise expandable protezler, kemik uzatmaları (Eksternal fiksator ile), kontrolateral epifizyodezis ya da

allogreft ve/veya prostetik implantlarla akut uzatmalar uygulanabilmektedir. Amputasyon ve ekstremitte koruyucu cerrahinin hastalığın lokal kontrolü ve hasta yaşamı üzerine benzer sonuçları vardır (163).

Çocukların büyüme potansiyelleri olması cerrahi planlamada göz önüne alınması gereken çok önemli bir noktadır. Allogreft ve endoprotezler kompozit rekonstrüksiyon için kullanılmaktadırlar. Otojen kemik greftler vaskulerize olabilir. Bu greftlerle cerrahi sonuçlar daha başarılı olmaktadır. Fibula, klavikula benzeri lokalizasyonlarda yerleşen olgularda tümörün çıkartılması sonrası çoğu zaman rekonstrüksiyon gerektirmemektedir (163).

Ewing sarkomlu hastalarda uzun dönem sağkalımları artırmak için hastalığın lokal kontrolünü, sağlamak önemlidir. Cerrahi rezeksiyonun lokal kontrolü sağlamadaki yararlarını gösteren randomize bir çalışma bulunmamasına karşın, retrospektif birçok çalışma dikkate alındığında lokal nüks oranını azalttığı ve sağkalımı arttırdığı söylenebilir.(164)

### **2.10.2 Osteosarkom Tedavi Yaklaşımı**

OS' li hastaların tedavisinde prensip olarak ameliyat ve KT uygulamaları kullanılır. Sadece bazı hastalarda rastlanan düşük dereceli malign osteosarkom durumunda yalnızca bir ameliyat yeterli olabilir. Bazı durumlarda RT de kullanılabilir.

#### **2.10.2.1 Radyoterapi**

Osteosarkom radyorezistan bir tümördür ve RT'nin sağaltıcı özelliği yoktur. Ancak RT, tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarılmadığı durumlarda kullanılabilir. Örneğin yüzde, kalça kemiklerinde görülen OS olgularında lezyon cerrahi olarak çıkarılmamakta, bazen kısmi olarak çıkarılabilmektedir. Bu durumlarda RT'den yararlanılabilir. KT genellikle RT den sonra verilir.

RT ayrıca tümörün büyümesini yavaşlatır. Cerrahi tedavinin mümkün olmadığı ve nüks durumlarında da ağrı, şişlik gibi semptomların kontrol edilmesinde faydalıdır.

### 2.10.2.2 Cerrahi Tedavi

OS' de güncel tedavi planı adjuvan KT (çoklu ilaç: CA-IMA ve/veya MTX), primer cerrahi, adjuvan KT ve gereğinde akciğer metastazektomisi ve RT' den oluşmaktadır.

Rezeksiyon ve gerekiyorsa amputasyon dahil tümörün cerrahi olarak çıkarılması, OS tedavisinin geleneksel yöntemidir. Ekstremitte koruyucu teknikler 1970' li yılların başlarında geliştirilmiştir (165,166). OS' nin tedavisi; tıbbi onkolog, ortopedist, radyasyon onkoloğu, radyoterapist, göğüs cerrahı gibi konusunda deneyimli uzmanlardan oluşan bir ekip tarafından planlanmalıdır.

OS' de güncel tedavi yaklaşımı multidisiplinerdir. Klinik ve radyolojik olarak OS olduğundan şüphelenilen hastalar biyopsi yapılmadan önce primer tedavisinin yapılabileceği tam teşekküllü merkezlere yönlendirilmelidir. Biyopsi, OS gibi malign kemik tümörlerinin tedavisine hakim ve deneyimli bir ortopedist tarafından yapılmalıdır (167). Çünkü biyopsi yerinin, asıl cerrahi girişimi riske atmayacak şekilde dikkatle planlanması gerekmektedir. İyi planlanmış ve ideal şekilde uygulanmamış bir biyopsi daha sonraki tedaviyi, özellikle de bunu izleyecek ekstremitte koruyucu girişimi riske atabilir (168). Metastaz varlığı osteosarkom tedavisinde planı tamamen değiştirmektedir. OS'ler, karsinomlardan farklı olarak hemen hemen yalnızca kan yoluyla yayılırlar, çünkü kemikler lenfatik sistemden yoksundur (168).

Amputasyon, geçmişte kemik sarkomlarının çoğunun tedavisi için standart yöntem olarak kabul edilirken, 1980'li yıllarda OS gibi malign kemik tümörlerinin çoğu için ekstremitte koruyucu cerrahi girişimler ön plana çıkmaya başlamıştır (169,170,171,172). Amputasyon ile ekstremitte koruyucu cerrahi arasında seçim, tümörün lokalizasyonu, büyüklüğü veya ekstramedüller tutulumu, metastaz varlığı ile yaş, iskelet gelişimi ve yaşam tarzı gibi hastaya ait faktörler göz önünde tutularak, deneyimli bir ortopedik onkolog tarafından yapılmalıdır. Rutin olarak amputasyon artık uygulanmamaktadır ve bütün hastalar ekstremitte koruyucu cerrahi açısından değerlendirilmektedir. Pelvik tümörlerde ve vertebra primer tümörlerinin çoğunda sıklıkla tam bir rezeksiyon olanaklı değildir. Pelvik OS'lerin çoğu hemipelvektomi ile tedavi edilir. Daha merkezi yerleşimli pelvik tümörlerin, özellikle de sakrumu tutanların rezeke edilmeleri cerrahi olarak zordur. Ancak çok az sayıda pelvik OS ekstremitte koruyucu bir rezeksiyon (internal hemipeivektomi) ile tedavi edilebilirler.

Rezeksiyon kontrendikasyonları; sakral plexus ile birlikte geniş bir kemik dışı yayılım veya büyük damarların tutulmasıdır. Nadir durumlarda, vertebral ve sakral rezeksiyonlarda denenebilir (173,174,175,176).

### **2.10.2.3 Kemoterapi**

Kemoterapi kanseri tedavi etmek için ilaç kullanılmasıdır. Daha çok intravenöz veya intra arteriyel olarak kullanılır.

KT osteosarkomlu hastalarda tedavinin önemli bir bölümünü oluşturur. Osteosarkomda çoğu zaman tümöre ilk rastlanıldığında tümör metastaz yapmamış olarak bulunur. Ancak eskiden sadece cerrahi tedavinin kullanılması dolayısıyla osteosarkom , ilerleyen yıllarda hastanın başka bölgelerinde metastaz yapmış olarak bulunabilmekteydi. Kemoterapinin cerrahi tedaviyle birlikte kullanılmasıyla bu riskin görülme olasılığı azaltılmıştır.

Çoğu OS' de KT, cerrahi tedaviden önce (neoadjuvan KT) 10 haftaya kadar ve cerrahi tedavi sonrası (adjuvan KT) 1 yıla kadar kullanılır. Yüksek gradeli OS' si olan hastalar cerrahi öncesi ve sonrasında aynı KT ilaçlarının kullanıldığında tedaviye daha iyi cevap verir. KT sonrası iyileşme sağlanmamış hastalarda, cerrahi öncesi ve sonrasında kullanılmış olan ilaçların aynı ilaçlar olmadığı görülmüştür.

### **2.11 18 F-FDG PET/BT : Metabolik ve Volumetrik Parametreler:**

PET sonuçları görsel değerlendirmeler ile değerlendirilebilir ve bu yöntem lenfomada evreleme veya yeniden evreleme ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde genellikle yeterlidir. Ancak, özellikle solid tümörlerin tedaviye cevabını değerlendirmede görsel değerlendirmenin doğası gereği gözlemcinin kendi içinde veya gözlemciler arası önemli bir varyasyona yol açabilir. Bu yüzden kantitatif yöntemlere giderek artan sıklıkla kullanılır. SUV ölçümü en yaygın kullanılan basit yarı kantitatif analiz yöntemidir. Kolay ölçülebilmesi, PET'in yarı kantitatif analizini büyük bir üretkenlikle verebilmesi nedeniyle cazip bir ölçümdür fakat tekrar edebilmeye ulaşmak için dikkatli standartizasyon gerekir. Veri toplama, görüntü rekonstrüksiyonu ve veri analiz yöntemleri arasındaki mevcut yaygın değişiklik nedeniyle merkezler arasında SUV sonuçlarını karşılaştırmak güçtür (175,176,182).



Yukarıda da belirtildiği gibi PET görüntülemesinin önemli bir avantajı radyoaktivite miktarını yarı kantitatif bir yöntem ile ölçme yeteneğidir. Bu radyoaktivite değeri doğrudan tümörün malignite derecesi ile ilişkilidir (184). . SUV belli zamanda, vücudun seçilmiş bir kısmı içinde bulunan gerçek radyoaktif konsantrasyonun, bütün vücuda enjekte edilen radyoaktif maddenin dengeli dağılımının varsayımsal durumunun konsantrasyonuna oranını ifade eder (182). Doz bağımsız endeks sağlamak için ölçülen konsantrasyon, enjeksiyon dozuna bölünerek normalleştirilir. Vücut kitlesinin çarpımı büyük anlamı vücudun etkisini normalleştirir (184).

$$\text{SUV} = \text{Radyoaktivite konsantrasyonu} / (\text{enjeksiyon dozu} / \text{vücut kütlesi})$$

SUV benign ve malign lezyonları ayırt etmeye yardımcı bir değerdir. Örneğin 2.5 altındaki değer benign lezyon için bir gösterge olarak kabul edilirken 2.5 üstündeki değerler malignite göstergesi olabilir.(175). Osteosarkomun sıklıkla heterojen olması nedeniyle, maksimum SUV(SUVmax), ortalama SUV'a (SUVavg) göre gerçek malign potansiyelinin daha iyi bir göstergesidir. Genel olarak yüksek SUVmax kötü prognozla ilişkilidir. Benign ve malign neoplazmlar değişik düzeyde FDG biriktirir ve agresif benign tümörlerin osteosarkom kadar yüksek veya osteosarkomdan daha yüksek SUV'a sahip olabileceğine dikkat edilmelidir (183).

Metabolik tümör volümü (MTV), 18F-FDG PET/BT ile ölçülen, asgari SUV eşiği üstünde tümör dokusunun hacmini tanımlar. MTV'nin bazı kanserlerin klinik sonucunun bağımsız belirleyicisi olduğu ileri sürülmüş olmasına rağmen osteosarkom için MTV'nin prognostik değeri bilinmemektedir (177).

Total lezyon glikolizi ( TLG), tümör metabolizmasının diğer bir göstergesidir (177), (Ortalama SUV'un ve asgari SUV eşiğinin üstünde tümör dokusu MTV'sinin ürünü olarak tanımlanır. Son çalışmalar 18 F-FDG PET/BT kullanılarak ölçülen TLG değerlerinin, osteosarkom (178) ve diğer kanserler (179,180) için prognostik önemini göstermiştir.

Fonksiyonel görüntülemenin önemli avantajlarından biri tedavi sonrası tedaviye cevabı tahmin yeteneğidir. Tedavi sonrası erken dönemde tümörün metabolik aktivitesinin değerlendirilmesinin son derece prediktif olduğu gösterilmiştir. Monoklonal antikor, tirozin kinaz inhibitörü gibi lezyon boyutlarını etkilemeyen tedavi yöntemlerinin etkilerini değerlendirmede özellikle önemlidir. Yapısal

görüntüleme yöntemlerinin dışlayamadığı veya doğrulayamadığı, mediastinal Hodgkin lenfomada sık olarak görülen tedavi sonrası gelişen rezidüel lezyona yol açan fibrozisin değerlendirilmesinde de özellikle önemlidir. Ayrıca PET/BT'yle ara değerlendirme ile metabolik aktivitede azalma oranı tespiti, hastanın tedaviye kişisel cevabına göre tedaviyi doğru ayarlama ve titrasyonuna olanak verir (181,182).



### **3.GEREÇ YÖNTEMLER:**

#### **3.1.Hastalar:**

Retrospektif olarak planlanan bu çalışma; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak (26 mart 2015 tarihli), Nisan 2008-Nisan 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda 18F-FDG PET-BT görüntüleme yapılan Pediatrik Kemik Sarkomu tanılı hastaların dosyaları ve arşiv bilgileri taranarak gerçekleştirildi. Neoadjuvant kemoterapi öncesi evreleme (PET-0) ve neoadjuvan kemoterapi sonrası preoperatif dönemde (PET-1) yanıt değerlendirmek amaçlı 18F-FDG PET-BT görüntülemesi yapılmış olan 32 hasta (ort.yaş:12.31 ±3.43) çalışmaya dahil edildi.

PET-0 öncesi herhangi bir tedavi alan, metastatik inoperabl olan, 1 yıldan kısa süre takipli, rutin tedavi protokolüne uymayan ya da takipsiz hastalar ile görüntülemeleri dış merkezde yapılan ve yaş kriterine uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 32 hastanın PET-0 ve PET-1'den elde edilen metabolik (SUV ve TLG) ve volümetrik (MTV) parametreleri kayıt edildi.

#### **3.2. 18F-FDG PET-BT Görüntüleme:**

PET-BT görüntüleme GE Discovery ST PET-BT (General Electric, Milwaukee, Wisconsin,USA) kamerası kullanılarak yapıldı.Hastaların uygun açlık kan glukozu düzeyinin sağlanması amacıyla (< 150 mg/dl) çekimden önce en az 6 saat aç kalmaları istendi. Buna uygun olarak gelen hastaların kan glukoz düzeyleri ölçüldükten sonra intravenöz yolla 18F-FDG enjeksiyonları yapıldı. Tüm hastalara vücut ağırlıklarına göre 0,15 mCi/kg'den hesaplanarak 18F-FDG radyofarmasötüğü verildi. Hastalar yaklaşık 1 saat yarı yatar pozisyonundaki koltuklarda dinlendirildi. Çekim öncesi hastalar mesane boşaltılması amacıyla tuvalete gönderildi. Görüntüleme 5 ile 7 yatak pozisyonunda, ve her yatak pozisyonu 3 dakika olacak şekilde supin pozisyonunda verteksten ayak ucuna kadar gerçekleştirildi. BT standart protokolü olarak 140 kV, 70 mA, 0.5s tüp rotasyon süresi ve 5mm kalınlığı kullanıldı. BT görüntülemenin hemen ardından tüm vücut PET görüntüleri elde edildi. PET datası BT görüntüleri ile rekonstrükte edilerek atenüasyon düzeltilmesi yapıldı.

#### **3.3. Görüntü Değerlendirilmesi:**

Tüm vücut 18F-FDG PET-BT görüntüleri üç planda (transaksiyel, koronal ve sagittal) değerlendirildi. Çevre zemin ve kan havuzu aktivitesinden yüksek uptake izlenen lezyonların BT görüntüleri ile anatomik konfirmasyonu yapıldı. Neoadjuvan kemoterapi öncesi (PET-0) patolojik uptake izlenen lezyonların SUV ve (MTV)değerleri ile aynı lezyon bölgelerinden neoadjuvan kemoterapi sonrası (PET-1) elde edilen SUV ve MTV değerleri ölçüldü. Neoadjuvan kemoterapi öncesi (PET-0) ve sonrası (PET-1) ayrı ayrı elde edilen SUV ve MTV değerleri çarpılarak TLG değerleri hesaplandı. Ayrıca başka alanlarda ek tutulum ve/veya yeni ortaya çıkan pozitif lezyonlarda kayıt edildi. PET-0 ve PET-1 değerleri arasındaki değişiklikler alttaki formül ile Delta(SUV,MTV ve TLG) değeri olarak hesaplanarak kayıt edildi.

$$\text{Delta SUV} = (\text{SUV-0}) - (\text{SUV-1/SUV-0}) \quad \text{Delta MTV} = (\text{MTV-0}) - (\text{MTV-1/SUV-0})$$

$$\text{Delta TLG} = (\text{TLG-0}) - (\text{TLG-1/SUV-0})$$

#### **3.4. Verilerin Analizi:**

Hastaların primer bölgelerinden tanı anında ve neoadjuvan kemoterapi sonrası 18F-FDG PET ile elde edilen metabolik ve volumetrik parametreler operasyon materyaline ait patoloji raporları ile karşılaştırıldı. Histopatolojik risk faktörleri ve nekroz yüzdeleri kaydedildi. Ayrıca 18F-FDG PET ile elde edilen metabolik ve volumetrik parametreler hastaların klinik takip sonuçlarına göre değerlendirildi.

#### **3.5. İstatistiksel Analiz:**

Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişiklikler için ortalama  $\pm$  standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min-max), nominal değişkenler ise vaka ve (%) olarak gösterildi.

Grup sayısı iki olduğundan gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t-test ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whithney-U testi ile araştırıldı. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği kruskal wallis testi ile araştırıldı. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirildi.

Yaşam olasılıkları Kaplan Meier yöntemine göre hesaplandı. Yaşam süresini etkileyen faktörler Log rank testine göre karşılaştırıldı. Sürekli değişkenlerin sürelerle etkilerini incelerken cox regresyon analizi ile faktörler belirlenmiş oldu.

$p < 0.05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi

#### 4.BULGULAR:

Neoadjuvan kemoterapi öncesi (PET-0) ve neoadjuvan kemoterapi sonrası preoperatif dönemde tedavi yanıtı değerlendirmek amaçlı (PET-1) 18F-FDG PET/BT görüntüleme yapılan toplam 32 hastanın (22 osteosarkom, 10 Ewing sarkom) klinik bulgularına ait tanımlayıcılar Tablo 4.1’de verilmiştir.

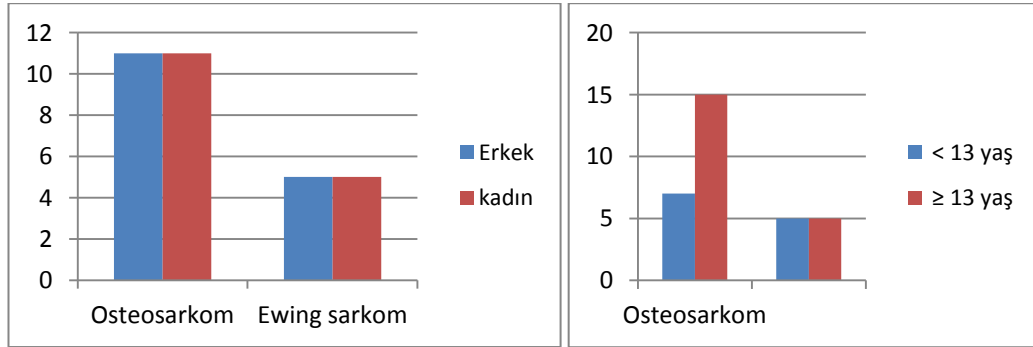
	Yaş		Cinsiyet		Tanıda metastaz		Histopatolojik Risk Faktörü		Takipte Exitus		Nekroz	
	<13	≥13	E	K	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	<90	≥90
n (%)	12 (37)	20 (62)	16 (50)	16 (50)	25 (78.1)	7 (21.9)	17 (53.1)	15 (46.9)	24 (75)	8 (25)	13 (43)	17 (57)

	Lokalizasyon			Klinik Seyir	
	Aksiyel iskelet	Üst ekstremité	Alt ekstremité	Tam Remisyon	Progresyon
n (%)	6 (18,8)	3 (9,4)	23 (71,9)	17 (53,1)	15 (46,9)

**Tablo 4.1: Hastalar için tanımlayıcı değerler (n=32)**

Yaş için kesim noktası değerleri ROC analizi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı için ortanca değeri baz alınarak bulundu. Yaş değişkeni için 13 yaşından küçük olan hasta sayısı 12 (%38) iken 13 yaşından büyük ve eşit olanların sayısı 20 (%62) olarak bulundu. Hastaların median yaşı OS grubunda 14,0 (6-9) ve ES grubunda 12,5 (3-17) idi. Tüm hasta grubunda cinsiyet dağılımı eşitti (OS grubunda hastaların 11’i E, 11’i K; ES grubunda 5’i E, 5’i K) (Şekil 4.1).

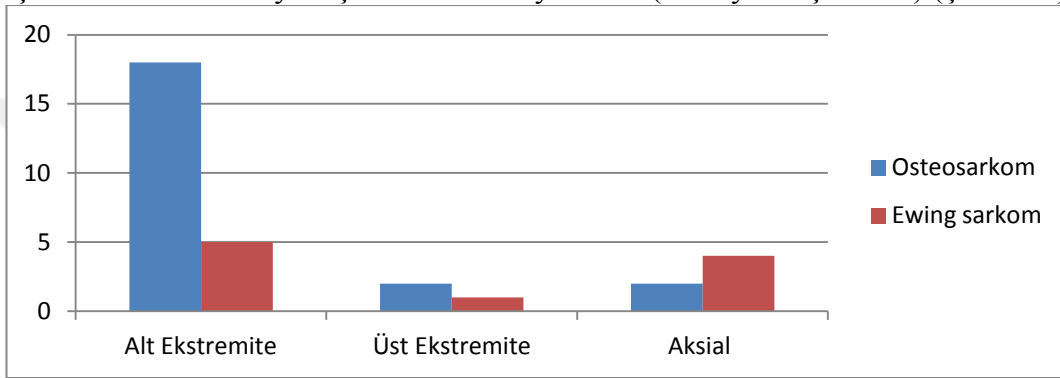


**Şekil 4.1: A) Tanıya göre cinsiyet dağılımı**

**B) Tanıya göre yaş dağılımı**

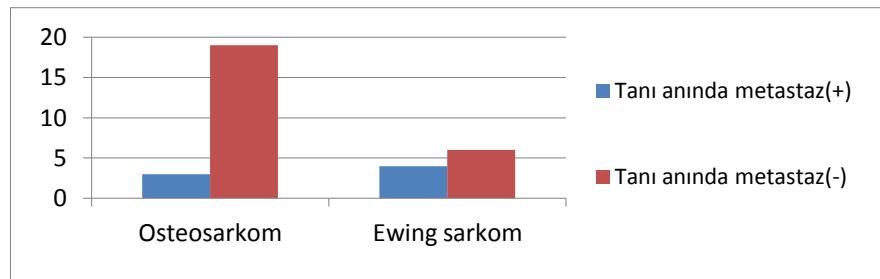
Primer lezyonun iskelet sistemindeki yerleşim bölgeleri; 6 hastada aksiyel iskelet (%18,8), 3 hastada üst ekstremité (%9.4) ve geri kalan 23 hastada (%71.9) alt

ekstremitte idi. OS grubu için bakıldığında bu dağılım; 22 hastanın 18'inde alt ekstremitte (%82), 2'sinde üst ekstremitte (%9) ve geri kalan 2'sinde (%9) aksial iskelet (pelvis) idi. ES grubu için 10 hastanın 5'inde alt ekstremitede (%50), 1'inde üst ekstremitede (%10) ve geri kalan 4'ünde aksial iskelet (%40), primer lezyonun yerleşim bölgelerini oluşturmaktaydı. OS grubu ile karşılaştırıldığında ES grubu için aksial iskelette yerleşim oranı daha yüksekti (%9'a karşın %40). Tüm hasta grubu ve her iki gruba bakıldığında primer lezyonun en sık yerleşim bölgesi alt ekstremitte ve özellikle diz eklemine yakın alanlar idi. ES grubu ile karşılaştırıldığında OS grubu için alt ekstremitede yerleşim oranı daha yüksekti (%50'ye karşın %82) (Şekil 4.2).



**Şekil 4.2: Primer lezyon bölgelerinin tanıya göre dağılımı.**

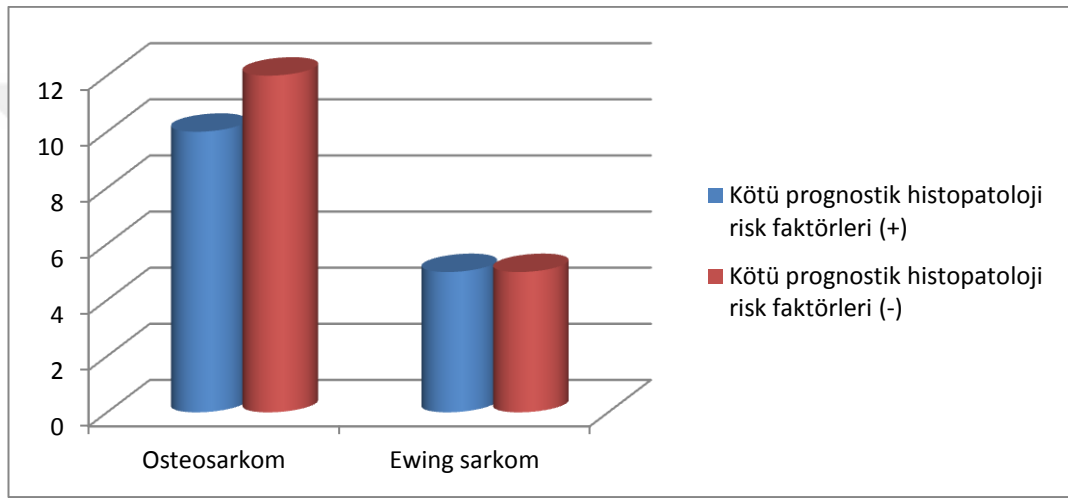
Tanı anında 32 hastanın 7'sinde metastaz saptanırken (%21.8), geri kalan 25 hastada (%78.2) herhangi bir metastatik odak saptanmadı. Tanıda metastazı olan hastaların 3'u (%42.8) OS grubundan iken geriye kalan 4 hasta (%57.1) ES grubuna aitti. Ayrıca grup bazında değerlendirildiğinde; OS'lu hastaların %13.6'sında, ES'lu hastalarında ise %40'ında tanı anında metastatik odak varlığı dikkat çekici idi. Metastaz bölgeleri:diğer kemikler, akciğer ve beyin olarak üç grupta izlendi. En sık görülen metastaz bölgesi uzak kemik metastazı (%57) idi (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3: Tanıya göre tanı anında metastaz varlığının dağılımı.**

Neoadjuvan kemoterapi sonrası uygulanan cerrahi ile elde edilen histopatolojik değerlendirmede: tümörün cerrahi sınırlarda devamlılık göstermesi, çevre yumuşak dokuya invazyon varlığı, lenfovasküler invazyonun olması ve

neoadjuvan KT'ye bağı fibroz ve nekroz oranının düşük olması kötü prognostik histopatolojik risk faktörleri olarak kabul edildi. Buna göre 32 hastanın 15'inde kötü prognostik histopatolojik risk faktörü saptanırken (%46.9), geri kalan 17 hastada risk faktörü yoktu. Kötü prognostik histopatolojik risk faktörü taşıyan hastaların 10'unu (%67) OS, geri kalan5'i (%33) ise ES grubundaydı. Histopatolojik olarak kötü risk faktörü taşıyan toplam 15 hastadan 4'ünde (%12.5) cerrahi sınırlarda tümör devamlılığı, 7'sinde (%21.9) tümör dışı çevre yumuşak dokuya invazyon, 3'ünde (%9.7) her iki risk faktörü ve 1 hastada (%3.1) lenfovasküler invazyon ve çevre yumuşak dokuya invazyon raporlanmıştı. (Şekil 4.4).



**Şekil 4.4: Tanıya göre kötü prognostik histopatoloji risk faktörlerinin dağılımı.**

Neoadjuvan kemoterapi sonrası nekroz değişkeni için <%90 olan hasta sayısı 13 (%42.9) iken nekroz oranı  $\geq$ %90 olan hasta sayısı 17 (%57.1) idi. ES grubundaki 2 hastada nekroz oranı sonucuna ulaşılamadı. Bu nedenle toplam 30 hastanın nekroz oranı verisi değerlendirilebildi. Buna göre nekroz oranının gruplara göre dağılımına bakıldığında OS grubunda hastaların %59'unda ve ES grubunda %50'sinde %90 ve üzerinde nekroz ile neoadjuvan kemoterapiye yanıt izlenmişti.

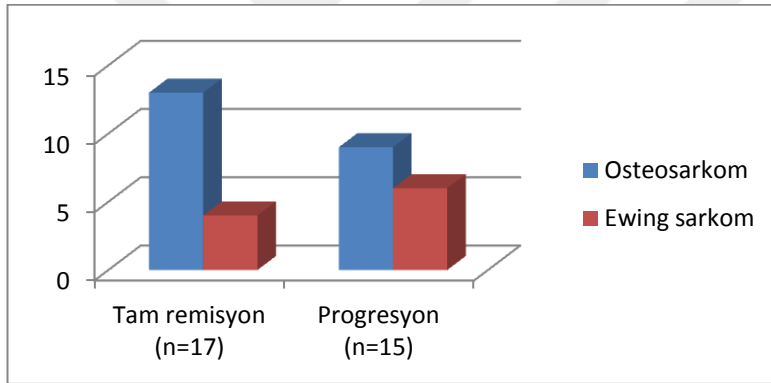
Hastalar takip süresince klinik gidişlerine göre iki grupta değerlendirildi:

**A:Tam remisyon:** Hastada takip süresince nüks, metastaz veya hastalıktan dolayı exitus gibi her hangi bir olayın gelişmediği hastalar(Resim 4.1). Bu grupta hasta sayısı 17 (%53.1) (12E, 5K) idi. Takip süresince tam remisyonda olan 17 hastanın; 13'ü (%77) OS grubundaydı. Bu hastalar OS grubunun %59'unu (8E, 5K)

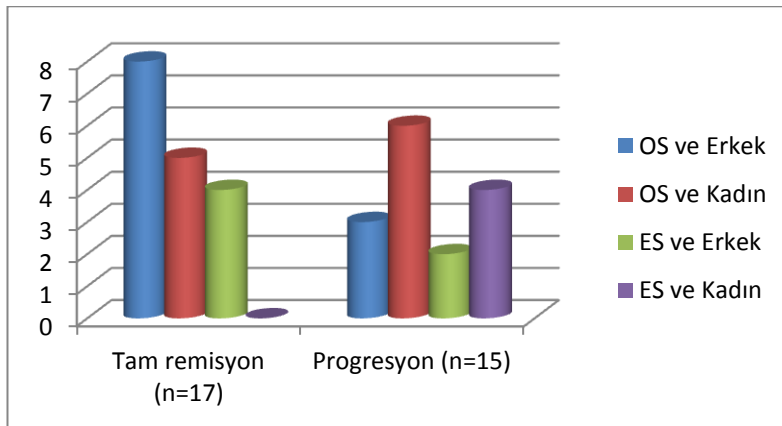
içermekteydi. Geriye kalan 4 hasta (4E) ise ES tanılı vakaların %40'ını oluşturmaktaydı.

**B:Progresyon grubu:** Metastaz ve/veya nüks nedeniyle rutin tedavi protokolüne (neoadjuvan KT, kitle eksizyonu ve postoperatif KT'e) ilaveten KT, RT ve/veya sekonder operasyon gibi ek tedavi uygulanmış olan hastalar(Resim 4.2). Bu grubdaki hasta sayısı 15 (%46.9) (5E, 10K) idi. Nüks ve/veya metastaz nedeniyle progresyon gösteren ve takip süresince rutin protokol dışında KT ve/veya RT alan toplam 15 hastanın; 9'ü (%60) OS grubundaydı. Bu hastalar OS grubunun %40'ını (3E, 6K) içermekteydi. Geriye kalan 6 hasta (%40) ise ES tanılı vakaların %60'ını oluşturmaktaydı.

Takip sürecinde bu grubda primer hastalık nedeniyle 8 hasta kaybedildi (tüm hastaların %25'i). kayb edildi. Exitus olan vakaların 3'ü OS tanılı ve diğer 5 hasta ise ES tanılı hastalardan oluşmaktaydı. (Şekil4.5, 4.6).



**Şekil 4.5: Klinik seyrin tanıya göre dağılımı.**



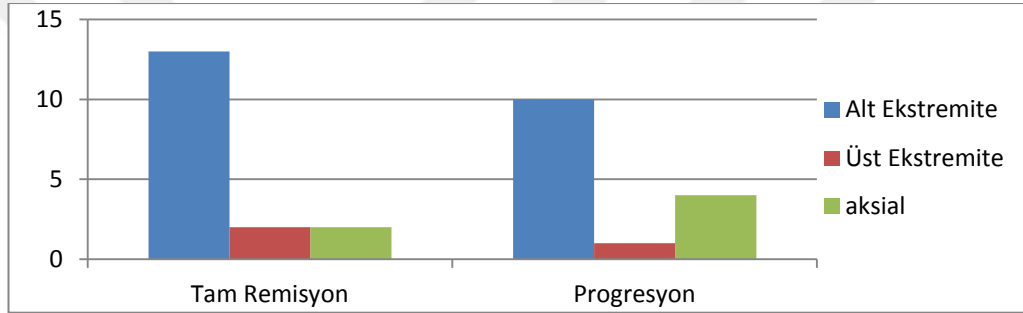
**Şekil 4.6: Klinik seyrin tanı-cinsiyete göre dağılımı.**



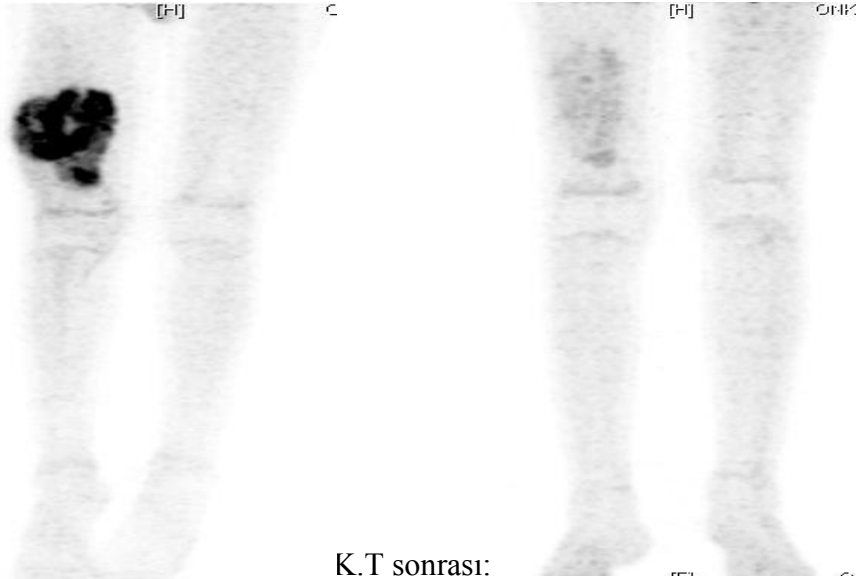
Hastalığın klinik seyrine göre primer kemik lezyonunun vücuttaki yerleşim yerine bakıldığında:

-)Tam remisyon grubunda, hastaların: 13'ünde (%76.4) alt ekstremitede, 2'sinde üst ekstremitede(%11.7) ve geriye kalan 2 hastada (%11.7) ise aksial(her ikisinde pelviste) kemiklerde yerleşimli olarak bulundu.

-)Progresyon grubunda, hastaların: 10'ünde (%66) alt ekstremitede, 1'inde üst ekstremitede(%6) ve geriye kalan 4 hastada (%26) ise aksial(Pelvis, Skapula, Kosta, ve klavikuler kemiklerde)kemiklerde yerleşimli olarak bulundu. Ayrıca bu grubdaki aksial yerleşimli primer kemik lezyonları olan 4 vakanın 4'ü de ES tanılı vakalar idi ve takipte kaybedildi.(Şekil 4.7).



**Şekil 4.7: Klinik seyre göre primer lezyon lokalizasyonlarının dağılımı.**



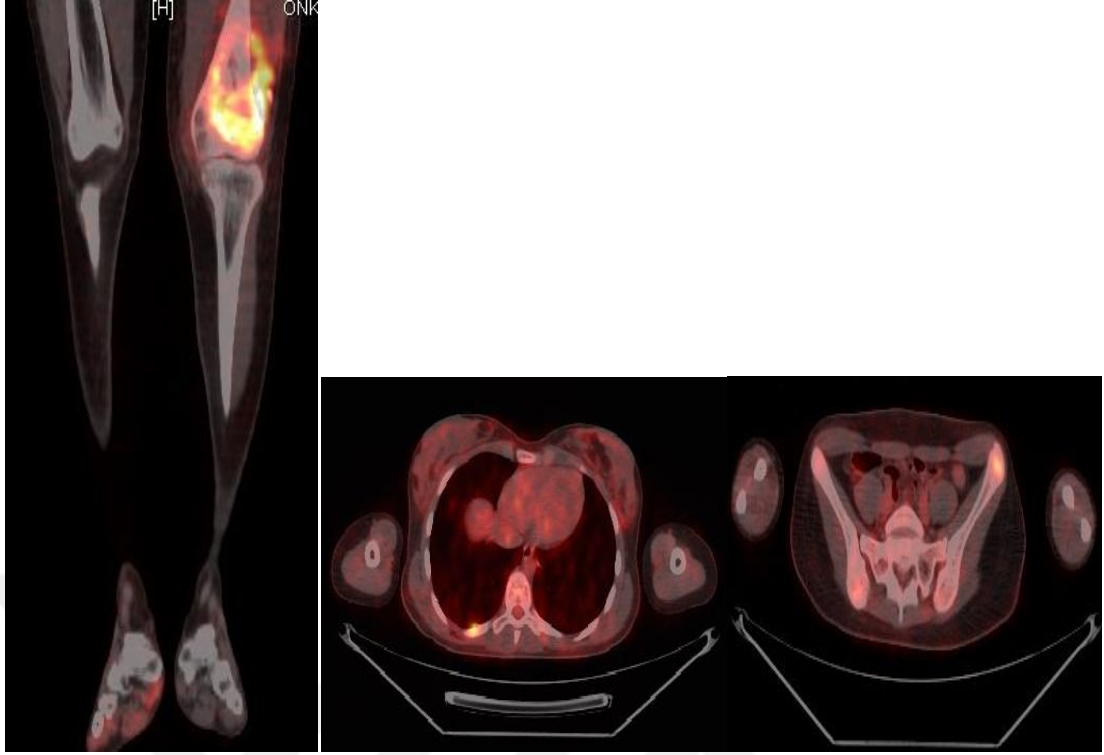
KT öncesi:

K.T sonrası:

**Resim 4.1: 14 Y.E OS vakası, Neoadjuvan KT + Sağ femur distalinden tümör rezeksiyonu + Adjuvan KT sonrası tedavilere iyi yanıt gösterip 2 yıllık takipte Tam remisyondaydı.**

KT öncesi: SUVmax: 16 MTV: 88.8 cm<sup>3</sup> TLG: 1420

K.T sonrası:SUVmax: 2.8 MTV: 116 cm<sup>3</sup> TLG: 324



**Resim 4.2:** 14 yaşında kız, Tanıda kosta ve iliak kemiklerde metastazı olan progresif klinik seyirli OS vakası;Takiplerde 26'ıncı ayda yaygın kemik ve Akciğer metastazları nedeniyle hasta kayb edildi.

Tanı değişkenine göre hastalara ait bazı tanımlayıcı değerler Tablo 4.2 ve Tablo4.3'te verilmiştir. Tablo 4.4'te ise hastalara ait sürekli değişkenler için tanımlayıcı değerler verilmiştir.

**Tablo 4.2: Tanısı OS olan 22 hasta için tanımlayıcı değerler**

	Lokalizasyon			Klinik Seyir	
	Aksiyel iskelet	Üst extremitte	Alt Extremitte	Tam remisyon	Progresyon
n	2	2	18	13	9
(%)	(9,1)	(9,1)	(81,8)	(59,1)	(40,9)

**Tablo 4.3: Tanısı ES olan 10 hasta için tanımlayıcı değerler**

	Lokalizasyon			Klinik Seyir	
	Aksiyel iskelet	Üst extremitte	Alt extremitte	Tam remisyon	Progresyon
n	4	1	5	4	6
(%)	(40)	(10)	(50)	(40)	(60)

**Tablo 4.4: Hastalar için sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı değerler (n=32)**

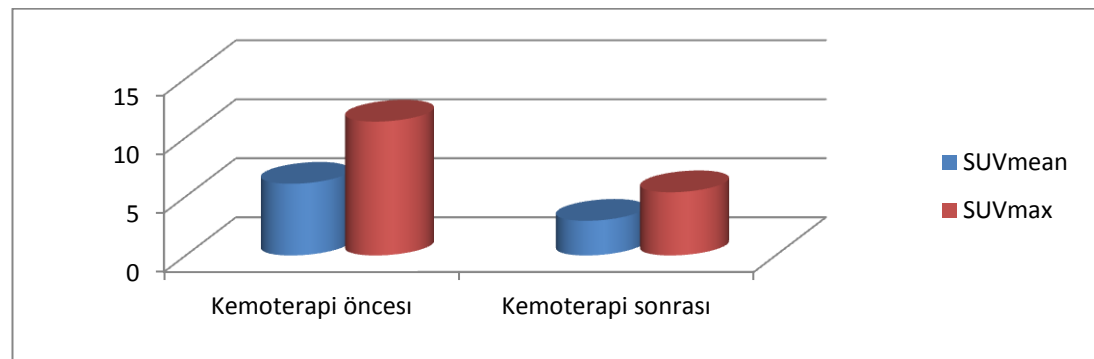
	Mean $\pm$ ss.	Median (min-max)
Yaş	12,310 $\pm$ 3,431	13,00 (3,00 - 19,00)
SUV0_max	11,350 $\pm$ 5,285	10,20 (4,30 – 25,50)
TLG0	344,688 $\pm$ 284,378	233,80 (40,20 – 1115,10)
MTV0	56,734 $\pm$ 39,495	49,95 ( 15,00 – 189,00)
SUV1_max	5,366 $\pm$ 4,688	3,60 (1,70 – 22,00)
TLG1	196,815 $\pm$ 613,727	77,25 (10,27 – 3520,70)
MTV1	46,374 $\pm$ 57,340	34,75 (0,79 – 323,00)
Takip Süresi	29,410 $\pm$ 14,832	26,00 (12,00 – 63,00)
Progresyon_Free	22,190 $\pm$ 11,499	18,00 (8,00 – 48,00)

Kemoterapi öncesi ve kemoterapi sonrası SUV\_ort, SUV\_max, TLG ve MTV değişkenlerine ait değişimler Tablo 4.5’te incelenmiştir:

**Tablo 4.5: SUVmean, SUVmax, MTV ve TLG değişkenleri için istatistiksel değerler**

	Kemoterapi Öncesi	Kemoterapi Sonrası	p değeri
SUV.mean	6,088 $\pm$ 3,036	2,947 $\pm$ 2,735	<0,001
SUVmax	11,350 $\pm$ 5,285	5,366 $\pm$ 4,688	<0,001
MTV	56,734 $\pm$ 39,495	46,374 $\pm$ 57,340	<0,001
TLG	344,688 284,378	196,815 613,727	(p=0.068).

Görüldüğü üzere SUVmean ve SUV max değişkenleri için ortalama $\pm$ sd değerlerinde kemoterapi sonrasında düşüş olmuştur ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

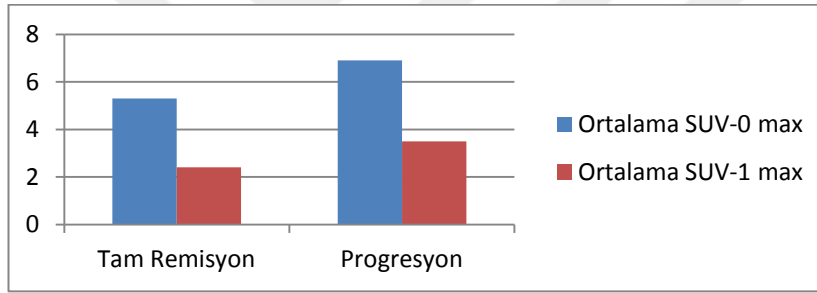


**Neoadjuvan KT öncesi ve sonrası ortalama SUV mean ve SUV max dağılımı.**

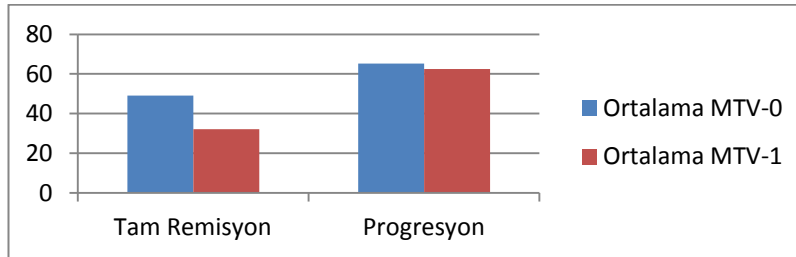
Benzer olarak MTV değişkeni için de kemoterapi öncesi ve sonrası ortalama±sd değerleri tablo 4.5’de verilmiştir. Bu değişken için de klinik olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir, aynı zamanda bu düşüş istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

Ayrıca TLG değişkeni için de kemoterapi öncesi ve sonrası ortalama±sd değerlerinde belirgin bir düşüş gözlenmiştir ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.068$ ).

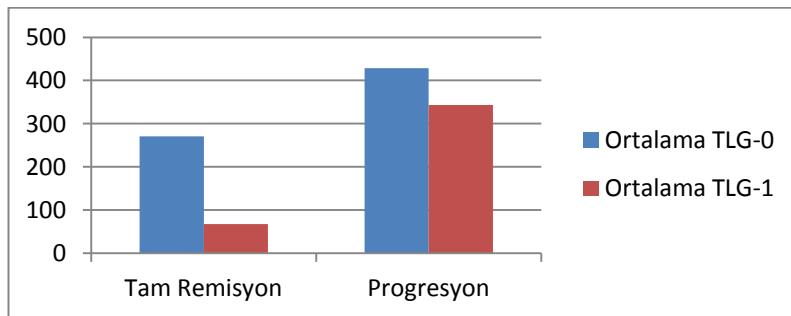
Tüm değerler, progresyon grubuna göre; tam remisyon grubundaki hastalarda daha düşük idi ve PET-0 ile PET-1’den elde edilen değerler arasındaki fark oranı tam remisyon grubunda daha belirgin düşüş göstermekte idi, Sonuç olarak bu grubdaki hastalarda tedaviye daha iyi yanıt göstermelerini bir bulgu olarak söylebiliriz. Fakat bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı değildi.(Şekil 4.8, 4.9, 4.10)



**Şekil 4.8: Ortalama SUVmax değerlerine göre klinik seyir dağılımı.**

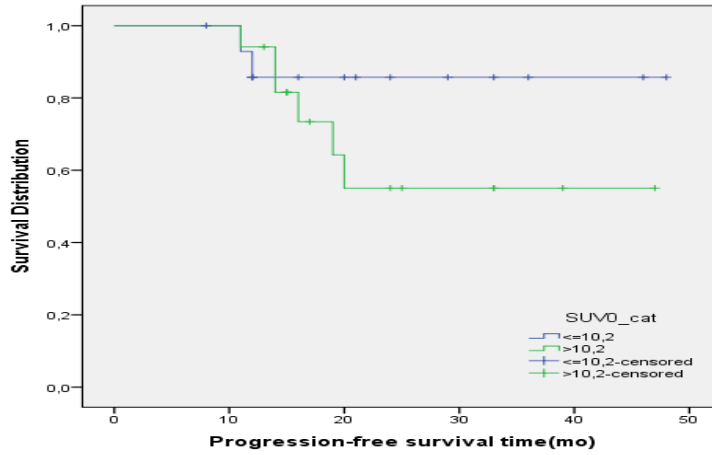


**Şekil 4.9: Ortalama MTV değerlerine göre klinik seyir dağılımı.**



**Şekil 4.10: Ortalama MTV değerlerine göre klinik seyir dağılımı**

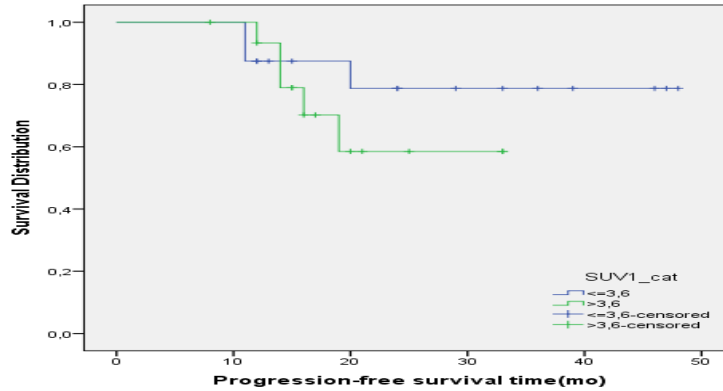
-)PET-0 ve PET-1'den elde edilen sonuçlara göre hastaladaki sağkalım oranı ve dağılımı:



**Şekil 4.11: PET-0'dan elde edilen SUVmax-0'a göre Kaplan-Meier eğrisi.**

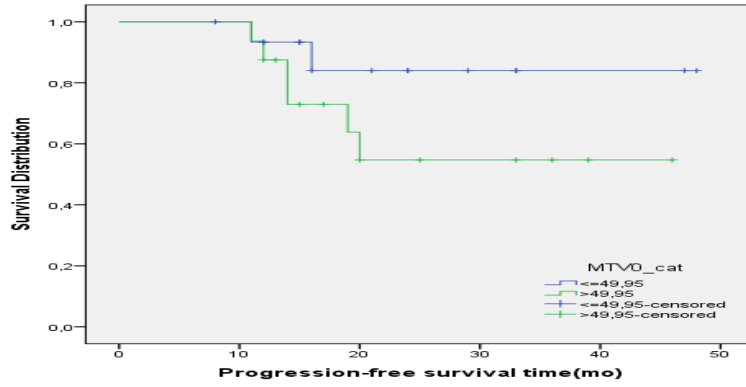
Kemoterapi öncesi SUV-0max ve 10,2'lik kesim noktasının üstünde (yeşil çizgi) ve altında (mavi çizgi) SUVmax değerli progresyonsuz hayatta sağ kalım süresine ait Kaplan-Meier grafiğisi.

Yüksek SUV-0max progresyonsuz hayatta sağ kalım süresiyle bağlantılıdır (kesme noktasının 21 ay altı tahmini %55 ve 12 ay altı tahmini %85'tir). 10,2'lik kesime noktası farklı değerler arasında değişiklik gösterecektir ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır(p=0,246) (Şekil 4.11).



**Şekil 4.12: PET-1'dan elde edilen SUVmax-1'e göre Kaplan-Meier eğrisi.**

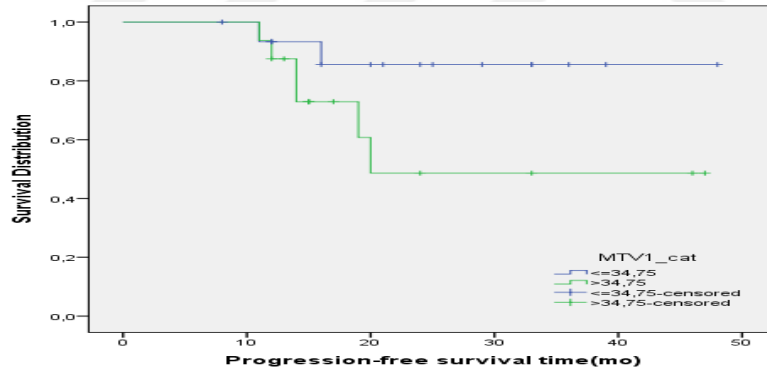
Kemoterapi sonrası SUV-1max ve 3,6'lık kesim noktasının üstünde (yeşil çizgi) ve altında (mavi çizgi) SUVmax değerli progresyonsuz hayatta kalım süresine ait Kaplan-Meier grafiğisi. Yüksek SUV-1max progresyonsuz hayatta kalım süresiyle bağlantılıdır (kesme noktasının 18 ay altı tahmini %58 ve 22 ay altı tahmini %78'tir). 3,6'lık kesme noktası farklı değerler arasında değişiklik gösterecektir ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır(p=0,366) (Şekil 4.12).



**Sekil 4.13: PET-0'dan elde edilen MTV-0'a göre Kaplan-Meier eğrisi.**

Kemoterapi öncesi MTV-0 ve 49,95 cm<sup>3</sup>'lik kesim noktasının üstünde (yeşil çizgi) ve altında (mavi çizgi) MTV değerli ilerlemesiz hayatta kalma süresine ait Kaplan-Meier grafiği.

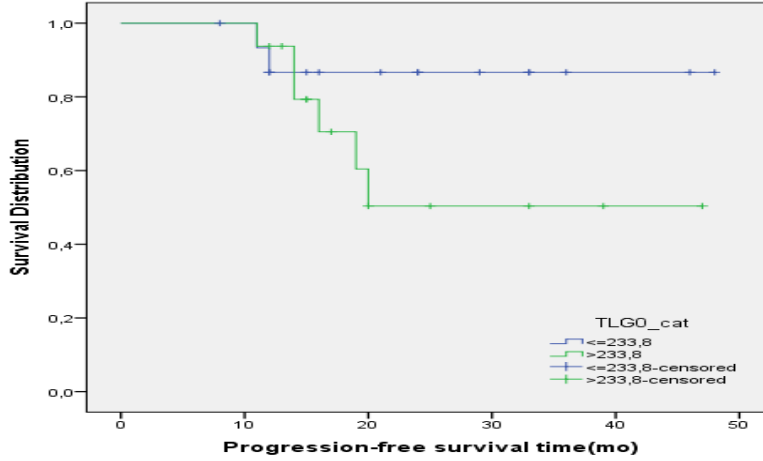
Yüksek MTV-0 kötüye ilerlemesiz hayatta kalma süresiyle bağlantılıdır (kesme noktasının 19 ay altı tahmini %48 ve 17 ay altı tahmini %83'tür). 49,95 cm<sup>3</sup>'lik kesme noktası farklı değerler arasında değişiklik gösterecektir ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $p=0,151$ ) (Şekil 4.13).



**Sekil 4.14: PET-1'dan elde edilen MTV-1'e göre Kaplan-Meier eğrisi.**

Kemoterapi sonrası MTV-1 ve 34,75cm<sup>3</sup>'lik kesim noktasının üstünde (yeşil çizgi) ve altında (mavi çizgi) MTV değerli ilerlemesiz hayatta kalma süresine ait Kaplan-Meier grafiği.

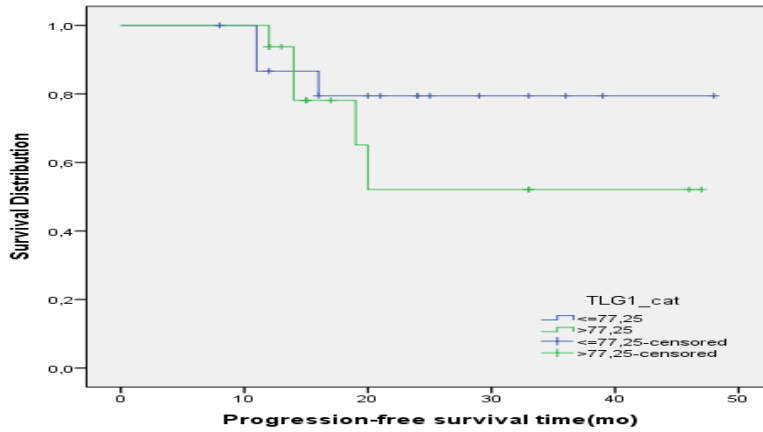
Yüksek MTV-1 progresyonsuz hayatta kalma süresiyle bağlantılıdır (kesme noktasının 19 ay altı tahmini %47 ve 17 ay altı tahmini %84'tür). 34,75Cm<sup>3</sup>'lik kesme noktası farklı değerler arasında değişiklik gösterecektir ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $p=0,085$ ) (Şekil 4.14).



**Sekil 4.15: PET-0'dan elde edilen TLG-0'a göre Kaplan-Meier eğrisi.**

Kemoterapi öncesi TLG ve 233,8'lik (yağsız vücut kitlesi) kesim noktasının üstünde (yeşil çizgi) ve altında (mavi çizgi) TLG değerli ilerlemesiz hayatta kalma süresine ait Kaplan-Meier grafiğisi.

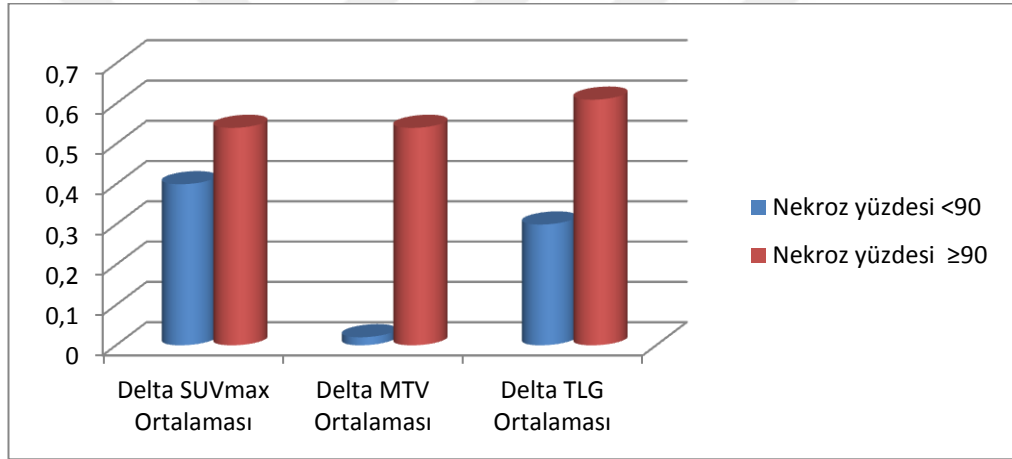
Yüksek TLG-0 progresyonsuz hayatta kalma süresiyle bağlantılıdır (kesme noktasının 19 ay altı tahmini %49 ve 11 ay altı tahmini %82'dir). 233,8'lik kesme noktası farklı değerler arasında değişiklik gösterecektir ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $p=0,140$ ) (Şekil 4.15).



**Sekil 4.16: PET-1'dan elde edilen TLG-1'e göre Kaplan-Meier eğrisi.**

Kemoterapi sonrası TLG ve 77,25'lik kesim noktasının üstünde (yeşil çizgi) ve altında (mavi çizgi) TLG değerli ilerlemesiz hayatta kalma süresine ait Kaplan-Meier grafiğisi. Yüksek TLG-1 kötüye ilerlemesiz hayatta sağ kalma süresiyle bağlantılıdır (kesme noktasının 18 ay altı tahmini %53 ve 16 ay altı tahmini %79'dur). 77,25'lik kesme noktası farklı değerler arasında değişiklik gösterecektir ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ( $p=0,331$ ) (Şekil 4.16)

Delta\_SUVmax değişkeni bakımından Nekroz yüzdesi <90 ve ≥90 olan gruplar için ortalama ± ss değerleri sırasıyla 0,40 ± 0,37 ve 0,54 ± 0,33 olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,280). Delta\_MTV değişkeni bakımından Nekroz yüzdesi <90 ve ≥90 olan gruplar için ortalama ± ss değerleri sırasıyla 0,02 ± 0,82 ve 0,54± 0,33 olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,851). Delta\_TLG değişkeni bakımından Nekroz yüzdesi <90 ve ≥90 olan gruplar için ortalama±ss değerleri sırasıyla 0,30±1,16 ve 0,61±0,45 olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,391). Bununla birlikte nekroz oranı ≥90 olan grupta Delta SUV, MTV ve TLG değerlerinin nekroz oranı <90 olan gruba göre daha yüksek olduğu dikkati çektir (Tablo 4.6) (Şekil 4.17).



**Şekil 4.17: Metabolik ve volümetrik parametrelerin nekroz oranına göre dağılımı.**

**Tablo 4.6: Delta\_SUVmax, Delta\_MTV ve Delta\_TLG değişkenleri için istatistiksel değerler**

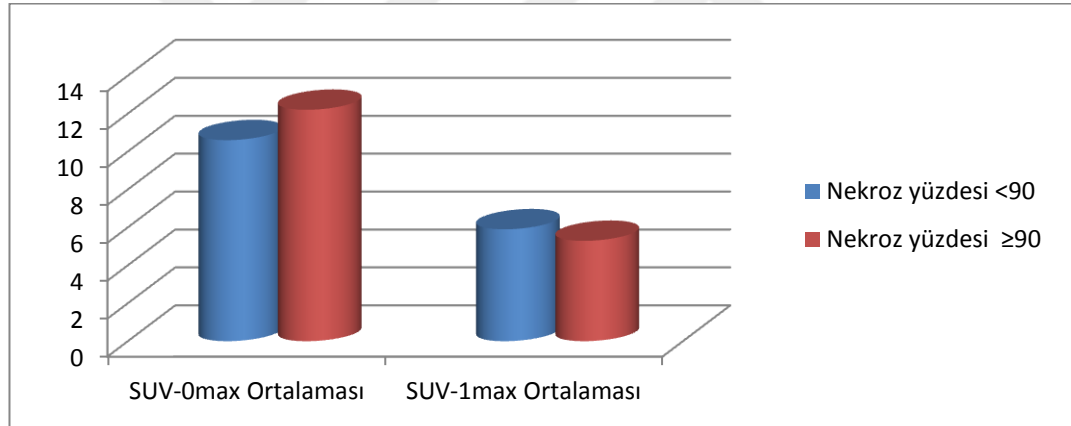
Nekroz Yüzdesi	n(%)	Delta_SUVmax			Delta_MTV		p
		Ortalama±SS	Medyan (min-max)	P	Ortalama±SS	Medyan (min-max)	
<90	13(43)	0,40±0,37	0,51 (-0,48 – 0,86)	0,28	0,02±0,82	0,19 (-1,91 - 0,78)	0,85
≥90	17(57)	0,54±0,33	0,64 (-0,22 – 0,85)		0,04±0,85	0,18 (-2,36 – 0,98)	

Nekroz Yüzdesi	n(%)	Delta_TLG		
		Ortalama±SS	Medyan (min-max)	P
<90	13(43,3)	0,30±1,16	0,70 (-3,47 – 0,93)	0,39
≥90	17(56,7)	0,61±0,45	0,74 (-0,73 – 0,97)	



SUVmax-0 değişkeni bakımından Nekroz yüzdesi <90 ve ≥90 olan gruplar için ortalama ± ss değerleri sırasıyla 10,69 ± 5,48 ve 12,22 ± 5,35 olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,447). SUV-1max değişkeni bakımından Nekroz yüzdesi <90 ve ≥90 olan gruplar için ortalama±ss değerleri sırasıyla 5,93±4,71 ve 5,29±4,95 olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (p=0,558)(Tablo 4.7).

Tanı anında SUV-0'lardaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da, nekroz yüzdesi <90 olan hastalarda, ≥90 olan hastalara göre daha yüksektir(sırasıyla ortanca: 9,9 (aralık: 5,1-25,5) ve 11,2 (aralık: 4,3-23,8) ,(p=0,447). Kemoterapi sonrası SUV-1, istatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da, nekroz yüzdesi <90 olan hastalarda, ≥90 olan hastalara göre daha yüksektir (sırasıyla ortanca: 3,80 (aralık: 2,1-19) ve 3,50 (aralık: 1,7-22) ,(p=0,558) ( Tablo 4.7) (şekil 4.18)



**Şekil 4.18: KT'ye bağlı tomürkai Nekroz oranına göre SUV değerinin dağılımı**

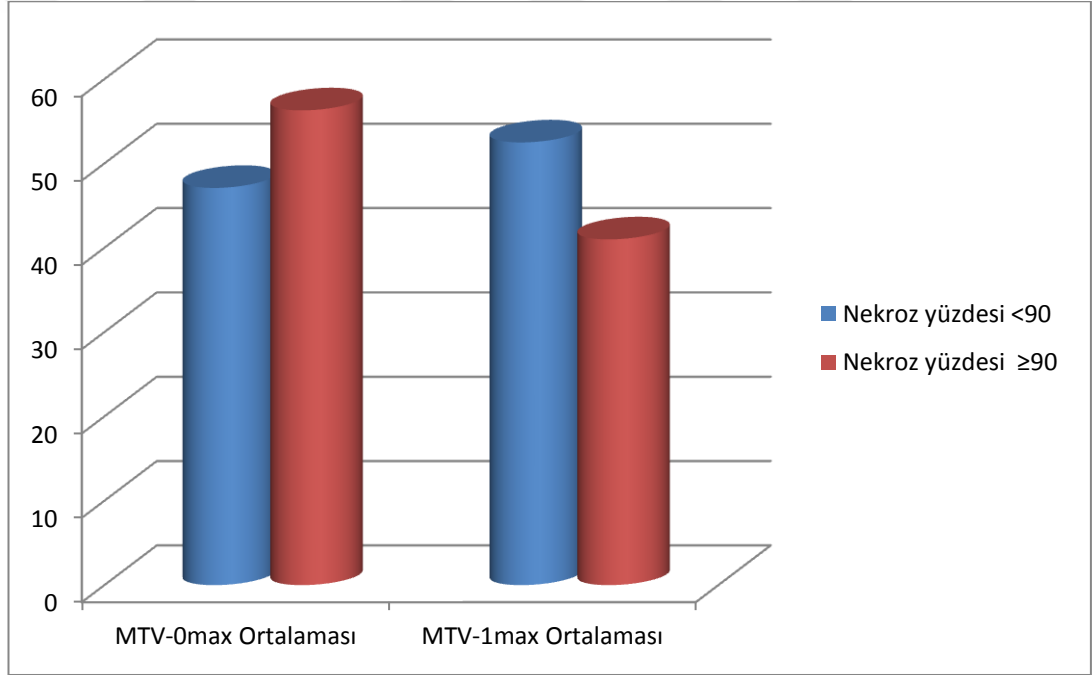
**Tablo 4.7: Kemoterapi öncesi ve sonrası SUV değişkeni için istatistiksel değerler**

Nekroz Yüzdesi	n(%)	SUV_0_max			SUV_1_max		
		Ortalama± SS	Medyan (min-max)	P	Ortalama± SS	Medyan (min-max)	p
<90	13(43,3)	10,69±5,48	9,90 (5,1– 25,5)	0,44	5,93±4,71	3,80 (2,1–19)	0,55
≥90	17(56,7)	12,22±5,35	11,20 (4,3 – 23,8)		5,29±4,95	3,50 (1,7 – 22)	

MTV-0 değişkeni bakımından Nekroz yüzdesi <90 ve ≥90 olan gruplar için ortalama±ss değerleri sırasıyla 47,17±30,23 ve 56,32±34,1 olarak bulunmuştur ve bu

iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p=0,452$ ). MTV-1 değişkeni bakımından Nekroz yüzdesi  $<90$  ve  $\geq 90$  olan gruplar için ortalama $\pm$ ss değerleri sırasıyla  $52,52\pm 83,49$  ve  $41,07\pm 32,74$  olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır ( $p=0,722$ ) (Tablo 4.8).

Tanı anında MTV'lerdeki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da, nekroz yüzdesi  $<90$  olan hastalarda,  $\geq 90$  olan hastalara göre daha düşüktür (sırasıyla ortanca: 34,2 (aralık: 20,2-111) ve 51 (aralık 15-323) ,( $p=0,447$ ). Kemoterapi sonrası MTV, istatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da, nekroz yüzdesi  $<90$  olan hastalarda,  $\geq 90$  olan hastalara göre daha yüksektir (sırasıyla ortanca: 24,70 (aralık:7.8-323 ) ve 39,50 (aralık 0,79-116) ,( $p=0,722$ ) (Tablo 4.8) (şekil 4.19).



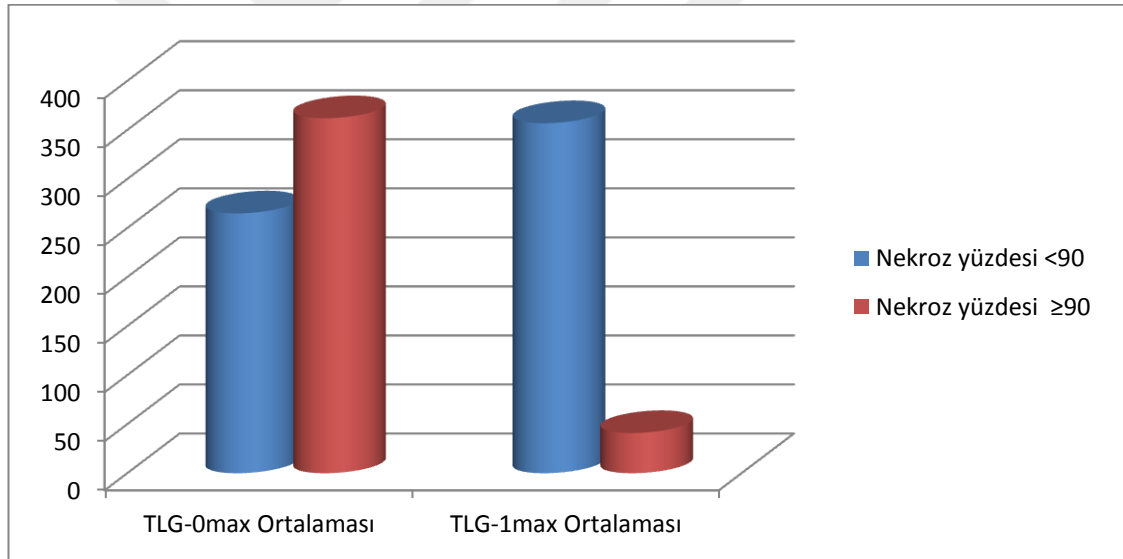
**Şekil 4.19: KT'ye bağlı tomürkai Nekroz oranına göre MTV değerrinin dağılımı**

**Tablo 4.8: MTV\_0 ve MTV\_1 değişkenleri için istatistiksel değerler**

Nekroz Yüzdesi	n(%)	MTV_0			MTV_1		
		Ortalama $\pm$ S	Medyan (min-max)	P	Ortalama $\pm$ SS	Medyan (min-max)	p
$<90$	13(43,3)	47,17 $\pm$ 30,23	34,2 (20,2- 111)	0,45	52,52 $\pm$ 83,49	24,70 (7,8-323)	0,72
$\geq 90$	17(56,7)	56,32 $\pm$ 34,18	51,00 (15,0 - 110)		41,07 $\pm$ 32,74	39,50 (0,79 - 116)	

TLG\_0 değişkeni bakımından Nekroz yüzdesi <90 ve ≥90 olan gruplar için ortalama±ss değerleri sırasıyla 265,86±217,17 ve 369,42±277,12 olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır(p=0,250).TLG\_1 değişkeni bakımından Nekroz yüzdesi <90 ve ≥90 olan gruplar için ortalama±ss değerleri sırasıyla 357,44±958,01 ve 89,09±77,73 olarak bulunmuştur ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır(p=0,950).(Tablo 4.9)

Tanı anında TLG'lerdeki, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da, nekroz yüzdesi <90 olan hastalarda, ≥90 olan hastalara göre daha düşüktür (sırasıyla ortanca: 157,3 (aralık: 99-788,1) ve 331 (aralık: 40,2-963) ,(p=0,25). Kemoterapi sonrası MTV, istatistiksel olarak anlamlı bulunamasa da, nekroz yüzdesi <90 olan hastalarda, ≥90 olan hastalara göre daha yüksektir (sırasıyla ortanca: 66 (aralık: 10,9-3520) ve 81,8 (aralık: 10,3-308) ,(p=0,95) (şekil 4.13) (Tablo 4.9) (Şekil 4.20)..



**Şekil 4.20: KT'ye bağlı tomürkai Nekroz oranına göre TLG değerinin dağılımı**

**Tablo 4.9: TLG\_0 ve TLG\_1 değişkenleri için istatistiksel değerler**

Nekroz Yüzdesi	n(%)	TLG_0			TLG_1		
		Ortalama±SS	Medyan (min-max)	P	Ortalama±SS	Medyan (min-max)	P
<90	13(43,3)	265,86±217,17	157,30 (99- 788,1)	0,25	357,44±958,01	66,00 (10,9-3520)	0,95
≥90	17(56,7)	369,42±277,12	331,10 (40,2 -963)		89,09±77,73	81,80 (10,3-308)	

SUVmax, MTV ve TLG'ye yönelik en iyi ayırıcı eşik değerlerini belirlemek üzere alıcı işletim karakteristik (ROC) eğrisi analizi uygulanmıştır. Prognostik parametre olarak metabolik endeksin doğruluğunu değerlendirmek için eğri altı alan (AUC) kullanılmıştır. Bu eğri kullanılarak hesaplanan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığı için ortanca değerlerden faydalanılmıştır. Hastalar SUVmax, MTV ve TLG'ye yönelik ortanca noktalarına göre gruplandırılmıştır. İlerlemesiz hayatta kalma süresi analizine istinaden değerler arasındaki tahmini değerlerin eşitlik derecesini değerlendirmek için Kaplan-Meier hayatta kalma süresi analizi ve log sıra sınaması(testi) kullanılmıştır. Prognostik değişkenleri ve boyutu ölçmek için Cox aşamalı regresyon analizi yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde sadece Tanıda metastaz varlığı hastalığın ilerlemesine yönelik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur( $p<0,001$ ) . Cox regresyon yöntemiyle yapılan çok değişkenli analizde ise başlangıç değişkenlerinin varlığında yapılan analizler sonucunda sadece tanıda metastaz varlığı değişkeni istatistiksel olarak anlamlı çıkmışken( $p=0,009$ ), kemoterapi sonrası ölçülen değerler ile yapılan analizler sonucu hiçbir değişken için istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır ( $p>0,005$ ) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.10: Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde progresyonsuz hayatta kalma süresini etkileyen faktörler**

Faktör	Eşik Değer	Tek Değişkenli p değeri	Çok Değişkenli		
			Odds ratio (Göreceli Risk)	95% Güven aralığı	p değeri
Yaş	13,00	0,972	1,572	0,298 - 8,304	0,594
Cinsiyet	Kadın	0,162	0,631	0,078 - 5,074	0,665
Tanıda metastaz	Var	<0,001	0,039	0,003 - 0,448	0,009
His.Pat.R.F	Var	0,346	0,472	0,068 - 3,295	0,449
SUV0_max	10,20	0,246	4,851	0,130 - 180,6	0,392
TLG0	233,80	0,140	0,217	0,007 - 6,630	0,381
MTV0	49,95	0,151	0,754	0,062 - 9,211	0,825

SUVmax, TLG ve MTV bağımsız değişkenleri nekroz yüzdesi bağımlı değişkenini açıklamak için kullanılmıştır ama bu değişkenlerin hiçbiri için p değeri istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Kemoterapi öncesi SUV-0max değişkeni için Nekroz yüzdesi  $\geq 90$  olma riski  $< 90$  olma riskine göre 1,060 kat daha fazladır( $p=0,435$ ). Kemoterapi sonrası SUV-1max değişkeni için Nekroz yüzdesi  $< 90$  olma riski  $\geq 90$  olma riskine göre 1,029 kat daha fazladır( $p=0,712$ ). DeltaSUVmax değişkeni için Nekroz yüzdesi  $\geq 90$  olma riski

<90 olma riskine göre 3,437 kat daha fazladır ve güven aralığı oldukça genişir(p=0,277, güven aralığı 0,371 – 31,864).

Kemoterapi öncesi TLG-0 değişkeni için Nekroz yüzdesi  $\geq 90$  olma riski <90 olma riskine göre 1,002 kat daha fazladır(p=0,273). Kemoterapi sonrası TLG-1 değişkeni için Nekroz yüzdesi <90 olma riski  $\geq 90$  olma riskine göre 1,001 kat daha fazladır(p=0,515). DeltaTLG değişkeni için Nekroz yüzdesi  $\geq 90$  olma riski <90 olma riskine göre 1,023 kat daha fazladır(p=0,960).

Kemoterapi öncesi MTV-0 değişkeni için Nekroz yüzdesi  $\geq 90$  olma riski <90 olma riskine göre 1,009 kat daha fazladır(p=0,438).Kemoterapi sonrası MTV-1 değişkeni için Nekroz yüzdesi <90 olma riski  $\geq 90$  olma riskine göre 1,003 kat daha fazladır(p=0,604). DeltaMTV değişkeni için Nekroz yüzdesi  $\geq 90$  olma riski <90 olma riskine göre 1,697 kat daha fazladırve güven aralığı genişir(p=0,364, güven aralığı 0,542 – 5,316) Şekil (4.10) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11: Nekroz Yüzdesi  $\geq 90$  olanlar için Lojistik regresyon tablosu**

Değişken	Toplam(n)	Events(n)	OddsRatio	95%Confidenceinterval	p-value
SUVmax					
KT öncesi	30	17	1,060	0,916 - 1,225	0,435
K.T sonrası	30	17	0,972	0,833 - 1,132	0,712
DeltaSUVmax	30	17	3,437	0,371 – 31,864	0,277
TLG					
K.T öncesi	30	17	1,002	0,999- 1,005	0,273
K.T sonrası	30	17	0,999	0,995 - 1,003	0,515
DeltaTLG	30	17	1,023	0,419 – 2,499	0,960
MTV					
K.T öncesi	30	17	1,009	0,986 - 1,033	0,438
K.T sonrası	30	17	0,997	0,984 – 1,009	0,604
DeltaMTV	30	17	1,697	0,542 – 5,316	0,364

#### 4.TARTIŞMA

Osteosarkom, Ewing ailesi tümörleri ile birlikte 20 yaş altında görülen en sık 2 tümördür. Bunlar içinde en sık görüleni osteosarkomdur. Ewing ailesi tümörleri de osteosarkom gibi malign olup, ikisi beraber tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını oluşturur.(204)

Sıklıkla ergenlik çağında ve diz bölgesinde ortaya çıkan osteosarkom her yıl milyonda 2-3 kişide görülür. Daha ender olmakla birlikte kalça ve omuz bölgesinde de görülebilir.(195)

Osteosarkom, genellikle ergenlik çağının ikinci on yılında ve yaşın artmasına paralel olarak daha sık görülmektedir. Osteosarkom bu nedenle 15 ile 19 yaş arasındaki gençlerde, çocukluk ve gençlik çağında görülen kötü huylu hastalıkların büyük bir kısmını (%5'in üzerinde) oluşturmaktadır. Bu hastalık, kız çocuklarda 14 yaş, erkek çocuklarda ise 16 yaş civarında daha sık görülür. Erkekler bu hastalığa kadınlardan daha sık yakalanır(196). Ülkemizde 15 yaş altında her yıl yaklaşık 150 yeni osteosarkom olgusu beklenmektedir(204).

Çalışmamıza yeni tanı almış, doku örnekleme ile alınmış tanı sonrası, herhangi bir tedavi uygulanmadan PET-0 çekilen ve takiben neoadjuvant kemoterapi (preoperatif KT) uygulanıp, sonrasında PET-1 çekilen ve daha sonra opere olup adjuvan kemoterapi (post operatif K.T) alan ve sürekli önerilen takibe uyan hastalar seçildiği için çalışmanın örnekleme 32 kişi ile sınırlı kalmıştır. Çalışmamızda osteosarkom tanısı alan hasta oranı %68.8(22 kişi) iken Ewing sarkom tanısı alan hasta oranı ise %31.2 (10 kişi)'dir.

Çalışmamızda ise osteosarkom tanısı alan 22 hastanın %50'si(11 kişi) erkek iken %50'si(11 kişi) kadındır. Osteosarkom görülen kişilerin yaş ortalaması buna ilişkin standart sapması  $12.59 \pm 3.16$  iken bu sayı erkeklerde  $12.00 \pm 3.35$  ve kadınlarda  $13.18 \pm 2.99$  olarak bulunmuştur. Kızlarda bu veriler diğer çalışmalarla benzer iken erkeklerde daha düşük çıkmıştır. Yaş değişkenini 13 ayırıcı değerine(cut-off) göre kategorize ettiğimizde ise kadınlarda <13 olanları oranı %36.4(4 kişi) iken  $\geq 13$  olanların oranı ise %64.6(7 kişi)'dir. Erkeklerde ise <13 olanları oranı %27.3(3 kişi) iken  $\geq 13$  olanların oranı ise %63.7(8 kişi)'dir.

Ewing sarkomu sıklıkla 5-20 yaş arası görülür; geniş yumuşak bir doku kitlesi ile birlikte kemik harabiyeti oluşturur. Vücutta en sık üst ve alt ekstremitelerde, pelvis ve kaburga kemiklerinde görülür. (195)

Çalışmamızda ise Ewing sarkom tanısı alan 10 hastanın %50'si(5) erkek iken %50'si(5) kadındır. Ewing sarkomu görülen kişilerin yaş ortalaması buna ilişkin standart sapması  $11.70 \pm 4.08$  iken bu sayı erkeklerde  $12.00 \pm 5.57$  ve kadınlarda  $11.40 \pm 2.51$  olarak bulunmuştur. Kızlarda bu veriler diğer çalışmalara benzer iken erkeklerde daha düşük çıkmıştır. Yaş değişkenini 13 ayırıcı değerine(cut-off) göre kategorize ettiğimizde ise kadınlarda <13 olanları oranı %60(3 kişi) iken  $\geq 13$  olanların oranı ise %40(2 kişi)'dir. Erkeklerde ise <13 olanları oranı %40(2 kişi) iken  $\geq 13$  olanların oranı ise %60(3 kişi)'dir .

Literatürde kadınlarda daha iyi prognoz gösterdiği vurgulansa da (208, 209) bizim çalışmamızda ewing sarkom olan 5 kız çocuğunda ortalama sürvi 21.6 ay, 5 erkek çocukta ise 24.2 ay bulundu. Hastalısız sağ kalımda cinsiyet açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Cangir ve ark. Metastatik Ewing sarkomu olgularında , Wilkins ve ark. ise lokalize olgularda cinsiyet açısından anlamlı farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir (209, 210).

Ewing sarkomunda gerek tanının erken yapılması, gerekse tedavinin başarısı üzerinde tümörün lokalizasyonunun payı oldukça önemlidir (196, 200,201, 207, 208). En iyi sonuçlar distal lezyonlarında , en kötü sonuçlar ise aksial lezyonlarda özellikle pelvis lokalizasyonlarında alınmaktadır. Wilkins ve ark. (209) yaptıkları 140 olguluk çalışmada en iyi sürvi distal lezyonlarda %67 ile, en başarısız sürvi ise % 17 ile pelvis olgularda bulmuşlardır. Rosen ve ark. (211) 41 ay süren çalışmalarında sürvi distal hastalıkta % 95, aksiyel hastalıkta ise % 65 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda ise dışlama kriterlerimizden dolayı vaka sayımız yeterli olmadığı için tümörün lokalizasyonuna ait sürvilerimiz istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Lokalize Ewing sarkomunda tümör yerleşimi en önemli prognostik faktörlerden biri olarak bulunmuştur(28). Ekstremitelerde kemiklerini tutan tümörlerin, aksiyel iskelet yerleşimli (216, 217) ve özellikle de pelvis kemiklerini tutan tümörlere oranla daha iyi prognoza, daha uzun yaşam süresine sahip oldukları bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda ise lokalizasyon açısından yaşam süreleri değerlendirildiğinde aksial lokalizasyona sahip hastaların ortalama yaşam süresi 20

ay, ekstremitte lokalizasyona sahip hastalarda ise 41 ay olarak bulunmuştur. Literatüre uyumlu olarak aksiyal lokalizasyona sahip hastaların ortalama yaşam sürelerini, ekstremitte lokalizasyonlu olanlara göre daha kısadır.

Çalışmada ayrıca tümör yerleşim lokalizasyonları literatür ile benzer dağılım gösteriyordu. Çakalır ve ark. yaptıkları 168 vakayı kapsayan çalışmada yerleşimleri üst ekstremitte olanların oranını %4.8(8 kişi), alt ekstremitte olanların oranını %81.7 (136 kişi), kafa kemikleri olanların oranını %4(7 kişi), gövde kemikleri olanların oranını 4.8(8 kişi) ve bilinmeyen oranını %5(9 kişi) olarak bulmuşlardır.

Çalışmamızda lokalizasyonu axial olanların oranı %18.8(6 kişi), üst ekstremitte olanların oranı %9.4(3 kişi) ve alt ekstremitte olanların oranı %71.9(23 kişi)'dur. Osteosarkom teşhisi konmuş hastalarda lokalizasyonlar için axial olanların oranı %9.1(2 kişi), üst ekstremitte olanların oranı %9.1(2 kişi) ve alt ekstremitte olanların oranı %81.8(18 kişi)'dir. Ewing sarkom teşhisi konmuş hastalarda lokalizasyonlar için axial olanların oranı %40(4 kişi), üst ekstremitte olanların oranı %10(1 kişi) ve alt ekstremitte olanların oranı %50(5 kişi)'dir.

Osteosarkom kemoterapinin tedaviye girmesinden önce yalnız cerrahi yapılan hastalarda 5 yıllık yaşam yüzdesi %10-20 olan en agresif ve ölümcül kemik tümörleri grubunda yer alıyordu [200, 201, 202]. Kemoterapinin tedaviye dahil olması ve tedavi protokollerinin gelişmesi ile prognozda iyileşmeler gözlenmiştir. Metastaz yapmamış, cerrahi olarak tüm lezyonu çıkartılmış hastada 5 yıllık yaşam yüzdesi %60-70'e yükselmiştir [200]. Tümör nekroz oranının %90 ve daha fazla olduğu vakalarda, 5 yıl nüks olmaksızın yaşam oranı %90 civarındadır. Diğer taraftan tümör nekroz oranının %90'dan az olduğu durumlarda 5 yıl nüks olmaksızın yaşam oranı %14'dür.(203)

Çalışmamızdaki en düşük izlem süresi 12 ay en yüksek ise 63 aydır. 24 Ayda sağ kalım oranı %80.4 iken , ilk ölüm 14 Ayda gözlenmiştir ve bu aydaki sağ kalım oranı %92.9 olarak bulunmuştur. Diğer ölümler ise sırasıyla 16, 19, 22 , 27, 37 ve 39 aylarda gerçekleşmiştir ve 39 ay sonunda çalışmadaki sağ kalım oranı %62.8 olarak bulunmuştur.

Osteosarkom tanısı almış 22 hasta için ise, en düşük izlem süresi 12 ay en yüksek ise 58 aydır. İlk ölüm 14. Ayda gözlenmiştir ve bu aydaki sağ kalım oranı %94.4 olarak bulunmuştur. Diğer ölümler ise sırasıyla 16. ve 27. aylarda gerçekleşmiştir ve 27. ay



sonunda çalışmadaki sağ kalım oranı %78.7 olarak bulunmuştur. Ewing sarkom tanısı almış 10 hasta için ise, en düşük izlem süresi 14 ay en yüksek ise 63 aydır. İlk ölüm 14. Ayda gözlenmiştir ve bu aydaki sağ kalım oranı %90 olarak bulunmuştur. Diğer ölümler ise sırasıyla 19. , 22. , 37. ve 39. aylarda gerçekleşmiştir ve 39. ay sonunda çalışmadaki sağ kalım oranı %42 olarak bulunmuştur.

Geçmişteki ve günümüzdeki serilerde, hastaların %15 –40'ında tanı anında metastazlar bulunur (209, 213) . Çalışmamızda tanı anında hastaların %28.1'inde metastaz vardı. Tanı anında metastazın varlığı, literatürdeki çalışmaların bir çoğunda, hastalık seyrini kötüye götüren birincil etken olarak bulunmuştur(213, 214). NCI'in 107 hastayı içeren çalışmasında tanı anında metastaz saptanan hastaların ortalama yaşam süresi 17 ay olarak bulunmuşken, tanı anında metastazı olmayan hastaların ortalama yaşam süresi ise 61 ay olarak bulunmuştur (215). Çalışmamızda ise tanı anında metastaz saptanan hastaların ortalama yaşam süresi 19 ay, tanı anında metastaz olmayan hastaların ortalama yaşam süresi ise 46 ay olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar bize literatürle uyumlu olarak, tanı anında metastaz varlığının hastalık seyrindeki kötü gidişi etkileyen önemli bir etken olduğunu göstermiştir. Ayrıca olgu sayımızın yetersizliğine rağmen Cox regresyon sonuçlarında da yaşam süresini etkileyen istatistiksel olarak anlamlı tek değişken olarak çıkması bu tezi desteklemektedir(Tablo 4.10).

Kemoterapi sonrası tedavi etkinliğini araştırmak için Leibold T ve arkadaşları 27 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tedavi öncesi SUVmax ve SUVort için sırasıyla ortanca(min-maks) değerlerini 12.4 (5.9-29.2) ve 6.0 (2.9-15.0), tedavi sonrası 8.6 (2.9-14.3) ve 4.0 (0.9-10.1) olarak bulmuşlardır (206). Aynı şekilde Hur ve arkadaşları 37 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tedavi öncesi SUV\_max için ortanca(min-maks) değerini 13.1 (4.6-33.5), tedavi sonrasında ise 4.1 (1.6-10.1) bulmuşlardır (210). De Geus-Oei LF ve arkadaşları da kolorektal kanserlerde F-18 FDG PET ile tedavi etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında kemoterapi sonrası SUV değerlerinin azaldığını göstermişlerdir (207).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak, tedavi öncesi SUVmax için ortalama±sd 11.350 ± 5.285 , SUVort için ortalama±sd 6.088 ± 3.036, tedavi sonrası SUV-max için ortalama±sd 5.366 ± 4.688, SUV\_ort için ortalama±sd 2.947 ± 2.735

olarak hesaplanmıştır ve tüm tedavi sonrası SUV değerlerine ait ortalamalar tedavi öncesi SUV değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

Kemoterapi sonrası tedavi etkinliğini araştırmak için Tani ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada tedavi sonrası MTV değerinde tedavi öncesine göre %26 düşüş gözlenmiştir (218). Aynı şekilde Massacesi ve arkadaşları 25 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tedavi öncesi MTV için ortalama±sd değerini  $78.6 \pm 65.6$ , tedavi sonrasında ise  $12.0 \pm 13.1$  olarak bulmuşlardır ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu belirtmişlerdir ( $p < 0.001$ ) (219).

Bizim çalışmamızda ise literatüre benzer bulgular elde edilmiştir. Kemoterapi öncesi MTV değişkeni için ortalama±sd  $56,734 \pm 39,495$  olarak, kemoterapi sonrası ise ortalama±sd  $46,374 \pm 57,340$  olarak bulunmuştur (tablo 4.5) ve kemoterapi sonrası MTV değişkenine ait ortalama değeri kemoterapi öncesi MTV değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük çıkmıştır.

Hoang ve ark. yürüttüğü retrospektif bir çalışmada primer tümöre ait SUVmax ortalaması 11.1 olarak bulunmuş, bu değer altı ve üstü iki grup olacak şekilde ayarlanmıştır. Sağkalım açısından bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (220). Paesmans ve ark. yaptığı meta-analizde SUVmax'ın hastalık prognozunu etkileyebilecek bir faktör olduğu bulunmuştur. Ancak çalışmalar arasındaki evre, değerlendirme için kullanılan yöntem farklılıkları ve sağkalımları verilerinin güncel olmaması, SUV max için başka çalışmaların gerekli olduğunu göstermiştir (221).

Erdem ve ark. yaptığı çalışmada ise hastaların medyan sağkalım süreleri 12 ay olarak bulunmuş ve bu değer altında ve üstünde olan iki grup oluşturulmuştur ve 12 olan grupta ortanca sağkalım süresi 10.5 ay,  $\geq 12$  olan grup ta da sekiz ay olarak bulunmuştur. Sağkalım açısından iki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ( $p = 0.807$ ) (222).

Bizim çalışmamızda kemoterapi öncesi SUVmax değişkeni için hastaların medyan değerleri 10.2 olarak bulunmuştur ve  $< 10.2$  ve  $\geq 10.2$  olacak şekilde iki grup için sağkalım analizi yapıldığında  $< 10.2$  olan grup için ortalama sağkalım süresi 43 ay ve  $\geq 10.2$  olan grup için 33 ay olarak bulunmuştur. İki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p = 0.246$ ).

Kemoterapi sonrası SUVmax değişkeni için hastaların medyan değerleri 3.6 olarak bulunmuştur ve  $<3.6$  ve  $\geq 3.6$  olacak şekilde iki grup için sağkalım analizi yapıldığında  $<3.6$  olan grup için ortalama sağkalım süresi 41 ay ve  $\geq 3.6$  olan grup için 26 ay olarak bulunmuştur. İki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.366$ ).

Kemoterapi öncesi TLG değişkeni için hastaların medyan değerleri 233.8 olarak bulunmuştur ve  $<233.8$  ve  $\geq 233.8$  olacak şekilde iki grup için sağkalım analizi yapıldığında  $<233.8$  olan grup için ortalama sağkalım süresi 43 ay ve  $\geq 233.8$  olan grup için 32 ay olarak bulunmuştur. İki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.140$ ).

Kemoterapi sonrası TLG değişkeni için hastaların medyan değerleri 77.25 olarak bulunmuştur ve  $<77.25$  ve  $\geq 77.25$  olacak şekilde iki grup için sağkalım analizi yapıldığında  $<77.25$  olan grup için ortalama sağkalım süresi 41 ay ve  $\geq 77.25$  olan grup için 32 ay olarak bulunmuştur. İki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.331$ ).

Kemoterapi öncesi MTV değişkeni için hastaların medyan değerleri 49.95 olarak bulunmuştur ve  $<49.95$  ve  $\geq 49.95$  olacak şekilde iki grup için sağkalım analizi yapıldığında  $<49.95$  olan grup için ortalama sağkalım süresi 43 ay ve  $\geq 49.95$  olan grup için 32 ay olarak bulunmuştur. İki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.151$ ).

Kemoterapi sonrası MTV değişkeni için hastaların medyan değerleri 34.75 olarak bulunmuştur ve  $<34.75$  ve  $\geq 34.75$  olacak şekilde iki grup için sağkalım analizi yapıldığında  $<34.75$  olan grup için ortalama sağkalım süresi 43 ay ve  $\geq 34.75$  olan grup için 31 ay olarak bulunmuştur. İki grup arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0.085$ ).

**Çalışmamızdaki örnekleme büyüklüğünün yetersizliği nedeniyle tüm değişkenler için sağkalım analizi sonuçları, ortalama yaşam süreleri benzer çıkmıştır ve tanıda metastaz varlığı dışında hiçbir istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Benzer çalışma kapsamında daha büyük örnelemeye sahip bir hasta grubu ile çalışılması ve değişkenler arası ilişkilerin daha iyi incelenmesi literature ek katkı sağlayabilir.**

## SONUÇLAR:

Bu çalışmadan elde edilen bulgular her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, 18F-FDG PET/BT'den elde edilen metabolik ve volümetrik değerlerin her iki hastalığın tedaviye yanıt ve klinik gidişinin tahmininde yol gösterebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre:

- Primer kemik lezyonunun yerleşim yeri, hastalığın progresyonuyla ve hastaların sağkalımı ile ilişkilidir.
- ES tanısı, kadın cinsiyet, aksial yerleşim ve tanı anında metastaz varlığı hastalık progresyonu ile ilişkilidir.
- Neoadjuvan KT öncesi ve/veya sonrası elde edilen yüksek SUV, MTV ve TLG değerleri klinik olarak progresif hastalık ile ilişkili bulunmuştur.
- Neoadjuvan KT sonrası elde edilen düşük Delta SUV, MTV ve TLG değerleri hastalık progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.
- Tanı anında veya takiplerde SUV, MTV ve TLG değerlerinin yüksek olması hastaların sağ kalımıyla ters yönde ilişki göstermektedir.
- Delta SUV, MTV, TLG değerleri ile tümöral dokudaki KT'ye bağlı nekroz oranı arasındaki ilişki doğrusaldır.

## ÖZET

### PEDİATRİK KEMİK SARKOMLU HASTALARIN TANI VE TAKİBİNDE 18F-FDG PET/BT'NİN ROLÜ

#### **Amaç:**

Pediyatrik kemik sarkomlu hastaların neoadjuvan kemoterapi öncesi ve sonrası 18F-FDG PET-BT bulgularının; tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve hastalığın klinik gidişinin tahmini yanında sağkalım üzerine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

#### **Gereç ve Yöntem:**

Çalışma Nisan 2008-Nisan 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda 18F-FDG PET-BT görüntüleme yapılan Pediyatrik Kemik sarkomu tanılı hastaların dosyaları ve arşiv bilgileri taranarak gerçekleştirildi. Çalışmaya neoadjuvant kemoterapi öncesi (PET-0) ve sonrası (PET-1) 18F-FDG PET-BT görüntülemesi yapılmış olan 32 hasta (22 OS, 10 ES; ort.yaş:12.31 ±3.43) dahil edildi. Tüm hastaların PET-0 ve PET-1 görüntülemesindeki primer lezyondan elde edilen metabolik (SUV ve TLG) ve volümetrik (MTV) parametreleri ile Delta SUV, MTV ve TLG değerleri kayıt edildi. Ayrıca başka alanlarda ek tutulum ve/veya yeni ortaya çıkan pozitif lezyonlarda kayıt edildi. Metabolik ve volumetrik parametreler operasyon materyaline ait patoloji raporları ile karşılaştırıldı. 18F-FDG PET ile elde edilen metabolik ve volumetrik parametreler hastaların klinik takip sonuçlarına göre değerlendirildi.

#### **Bulgular:**

Hastalar klinik takip sonuçlarına göre tam remisyon (17 hasta) ve Progresyon (15 hasta) olarak iki gruba ayrıldı. PET-0 ve PET-1'den elde edilen ortalama SUVmax, MTV ve TLG değerleri için iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.005$ ). Bununla birlikte PET-0 ve PET-1'den elde edilen ortalama SUVmax, MTV ve TLG değerleri tam remisyon grubu ile karşılaştırıldığında progresyon grubunda daha yüksek idi Delta\_SUVmax, Delta\_MTV ve Delta\_TLG değişkenleri bakımından Nekroz yüzdesi  $<90$  ve  $\geq 90$  olan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamakla ( $p>0,005$ )

birlikte ( $p>0,005$ ), Delta fark değeri tam remisyon grubundaki hastalarda daha belirgin değişiklik gösterdi. Yaş, cinsiyet, primer lezyon lokalizasyonu, kötü histopatolojik risk faktörü, tanı anında metastaz varlığı ile evreleme sırasındaki metabolik ve volumetrik parametre değişkenlerinden sadece tanıda metastaz varlığı progresyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,009$ ). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, PET-0 ve PET-1'den elde edilen volumetrik ve metabolik değerlerin yüksek olması hastaların sağkalımı ile ters yönde ilişkiliydi.

### **Sonuçlar:**

Pediyatrik kemik sarkomlu hastaların 18F-FDG PET/BT ile değerlendirilmesinde kullanılan metabolik ve volümetrik parametrelerin hastalığın klinik gidişi, tedavi yanıtı ve sağkalımın tahmininde yol gösterici olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Pediyatrik kemik sarkom, tedaviye yanıt, 18F-FDG PET/BT

## SUMMARY

AÜTF.Nuc.med. may 2016

### **The role of 18F-FDG PET/CT in diagnosis and following up of pediatric patients with bone sarcoma:**

#### **Aim:**

Present study aimed to determine the role of 18F-FDG PET-CT scan findings before and after the neoadjuvant chemotherapy treatments for evaluation of treatment responses and suspecting of clinical outcomes and survival of patients with diagnosed pediatric bone sarcomas histopathologically as Osteosarcoma or Ewing sarcoma.

#### **Material and Method:**

This retrospective study, performed at nuclear medicine department of Ankara University Medicine Faculty on diagnosed pediatric bone sarcoma patients from analysis of their files and archive between April 2008 to April 2015. Total 32 patients (OS no:22, ES no: 10 with mean age:  $12.31 \pm 3.43$ ) that underwent to 18F-FDG PET-CT of whole body scan before and after neoadjuvant chemotherapy as PET-0 and PET-1 respectively.

In the all patients, primer lesion's metabolic (SUV and TLG) and volumetric (MTV) values were recorded from scanning of PET-0 and PET-1 findings. Also different parts of body with pathological uptake of 18F-FDG and new lesions were recorded. These values that obtained from primer bone lesion, was compared with examination of operative resectional material's histopathological details and findings. Further more, the metabolic and volumetric values that proven from 18F-FDG PET/CT imagings evaluated by concedering of patients clinical outcomes.

#### **Results:**

Due to following up of the patients: 17 patients were in complete remission and other 15 patients were in progression group after principle therapy. No statistical significance found in mean values of SUVmax, MTV and TLG between 2 grup ( $p > 0.005$ ), But all of these values that obtained from PET-0 and PET-1 were seen in

upper levels at the patients with progression of disease in follows. No statistical significance was found between Delta\_SUVmax, Delta\_MTV and Delta\_TLG values and 2 grup of patients with necrosis percent of  $<90$  and  $\geq 90$ . But all of these delta values between PET-0 and PET-1 showed more obvious changes in patients of remission grup. Among the different variables like age, sex, localization of primer lezyon, presence of poor histopathological risk factors or the presence of metastasis at the diagnosis of disease, only presence of metastasis showed a statistical significance with volumetric and metabolic variable parameters in prediction and terming of disease progression in follow-up of patients ( $p=0009$ ). Although there was not statistically significant between the values that obtained from PET-0 and PET-1 with the survival of patients, we saw an opposite direction associated with high levels of volumetric and metabolic values and the survival of the paitents..

### **Conclusion**

Using of metabolic and volumetric values that obtaines from  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT stauies of pediatric patients with bone sarcomaes can be as an usefull guidance line for clinical prediction of disease outcomes, response to therapies and survival of patients.

Keywords: Pediatric bone sarcoma, treatmentresponse,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-BT.



## **Kaynaklar:**

- 1.Caudill JSC., Arndt CAS., Diagnosis and management of bone malignancy in adolescence. *Adolesc Med* 2007;18:62–78.
- 2.Bakhshi S, Radhakrishnan V. Prognostic markers in osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:271-87.
- 3.Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB Jr. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: surveillance, epidemiology, and end results data. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:425-30.
- 4.Wyers MR. Evaluation of pediatric bone lesions. *Pediatr Radiol* 2010;40:468-73.
- 5.Marina N, Gebhardt M, Teot L, Gorlick R. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist* 2004;9:422-441.
- 6.Basu S., et al, Fundamentals of PET and PET/CT imaging, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1228, 2011, 1–18
- 7.Im JH, et al. Prediction of tumour necrosis fractions using metabolic and volumetric 18F-FDG PET/CT indices, after one course and at the completion of neoadjuvant chemotherapy, in children and young adults with osteosarcoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2012) 39:39–49
- 8.Chol ES,et al. Total lesion glycolysis by 18F-FDG PET/CT is a reliable predictor of prognosis in soft-tissue sarcoma Velikyan. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* (2013) 40:1836–1842
- 9.A. Raciborska, et al. Response to chemotherapy estimates by FDG PET is an important prognostic factor in patients with Ewing sarcoma. *Clin Transl Oncol* (2016) 18:189–195
10. Colleen M, et al. 18F-FDG PET/CT as an Indicator of Progression-Free and Overall Survival in Osteosarcoma. *J Nucl Med* 2009; 50:340–347
- 11.B yun B H, et al. Initial Metabolic Tumor Volume Measured by 18F-FDG PET/CT Can Predict the Outcome of Osteosarcoma of the Extremities *J Nucl Med* 2013; 54:1725–1732
- 12.Ewing J. Diffuse endothelioma of Bone. *Proc New York Path Soc.* 1921;21:17-24

13. EWING'S SARCOMA: EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS FOR PATIENTS TREATED AT THE PEDIATRIC ONCOLOGY INSTITUTE, IOP-GRAACC-UNIFESP

14. Burchill SA. Ewing's sarcoma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of molecular abnormalities. *J Clin Pathol* 2003;56:96-102.

15. Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 4th edition. California, USA, Elsevier Inc; 2005; pp:596-599

16. Pizzo PA, Poplack DA. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5th edition. UAS, Lippincott Williams & Wilkins; 2006; pp 1002-1009.

17. Bernstein, M., Kovar, H., Paulussen, M., Randall, R.L., 2006. Ewing's Sarcoma Family of Tumors: Ewing sarcoma of bone and soft tissue and the peripheral primitive neuroectodermal tumors. "Principles and Practice of Pediatric Oncology". Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia 2006, 1002-1032.

18. Huvos A. *Bone Tumors: Diagnosis, Treatment, Prognosis*, 2nd, WB Saunders, Philadelphia 1991

19. American Cancer Society, <http://www.cancer.org/docroot/home/index.asp> (Erişim: 23.11.2015)

20. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42:2124.

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

22. Bleyer A, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (eds). *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15 to 29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival: 1975-2000*. NIH Pub. No. 06-5767, National Cancer Institute; Bethesda, MD 2006.

23. Fletcher C, Unni KK, Mertens F. ed. Ewing Sarcoma/Primitive neuroectodermal tumour. In: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology of Genetics Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: IARC;2002;p.297-300.

24. Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, et al. Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998; 83:1440.
25. McKeen EA, Hanson MR, Mulvihill JJ, Glaubiger DL. Birth defects with Ewing's sarcoma. *N Engl J Med* 1983; 309:1522
26. Bridge JA, Neff JR, Borek DA, Havkbarth DA. Primary skeletal Ewing's sarcoma in Down syndrome. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;47:61.
27. Prevalence of Ewing's sarcoma in population of Western India Vaniawala Salil 1, Gadhia Pankaj 2
28. Spunt SL, Rodriguez-Galindo C, Fuller CE, et al. Ewing sarcoma-family tumors that arise after treatment of primary childhood cancer. *Cancer* 2006; 107:201.
29. Valery PC, Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997; 278:1262. Williams G, Sleigh AC, et al. Parental occupation and Ewing's sarcoma: pooled and meta-analysis. *Int J Cancer* 2005; 115:799.
30. Henderson TO, Rajaraman P, Stovall M, et al. Risk factors associated with secondary sarcomas in childhood cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84:224.
31. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:270.
32. Grimer RJ, Cannon SR, Taminiau AM, et al. Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 2003; 39:157.
33. Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, Enker IP. Malignant transformation in Paget disease of bone. *Cancer* 1992; 70:2802.
34. Hansen MF, Seton M, Merchant A. Osteosarcoma in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2006; 21 Suppl 2:P58.
35. Nellisery MJ, Padalecki SS, Brkanac Z, et al. Evidence for a novel osteosarcoma tumor-suppressor gene in the chromosome 18 region genetically linked with Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 1998; 63:817.
36. Merchant A, Smielewska M, Patel N, et al. Somatic mutations in SQSTM1 detected in affected tissues from patients with sporadic Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2009; 24:484.

- 37.Desai P, Perino G, Present D, Steiner GC. Sarcoma in association with bone infarcts. Report of five cases. Arch Pathol Lab Med 1996; 120:482.
- 38.Hauben EI, Arends J, Vandenbroucke JP, et al. Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. Incidence and predictive value of osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma. Eur J Hum Genet 2003; 11:611.
- 39.Wong FL, Boice JD Jr, Abramson DH, et al. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. JAMA 1997; 278:1262.
- 40.Toguchida J, Yamaguchi T, Dayton SH, et al. Prevalence and spectrum of germline mutations of the p53 gene among patients with sarcoma. N Engl J Med 1992; 326:1301.
- 41.McIntyre JF, Smith-Sorensen B, Friend SH, et al. Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children with osteosarcoma. J Clin Oncol 1994; 12:925.
- 42.Wang LL, Levy ML, Lewis RA, et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. Am J Med Genet 2001; 102:11.
- 43.Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome. J Natl Cancer Inst 2003; 95:669.
- 44.Weiss SW, Goldblum JR. Ewing's Sarcoma/PNET Tumor Family and related Lesions In: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors, 5'th ed., China: Mosby;2008;p.963-979.
- 45.Sevinir, B., Demirkaya, M., Yalçinkaya, Ü. Ewing Sarkomunda Klinik Özellikler ve Tedavi Sonuçları. XVI. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Samsun, Kongre Kitabı 141
- 46.Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. Pediatr Clin North Am 1997; 44:973.
- 47.Rosai J. ed. Bone and Joints: Osteosarcoma. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th ed., Volume 2, Edinburgh: Mosby;2004;p2150-2158.
- 48.Vinay Kumar, et all.,Kemikler, Eklemler ve Yumuşak Doku Tümörleri, Robbins Temel Patoloji, 9. baskı, 2014, sayfa 774-780
- 49.Gorlick, R, Bielack, et al. Osteosarcoma: Biology, diagnosis, treatment, and remaining challenges. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th ed, Pizzo, PA, Poplack, DG (Eds), Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia PA 2011. p.1015.

50. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2002; :40.
51. Yamaguchi T, Toguchida J, Yamamuro T, et al. Allelotype analysis in osteosarcomas: frequent allele loss on 3q, 13q, 17p, and 18q. *Cancer Res* 1992; 52:2419.
52. Hayden JB, Hoang BH. Osteosarcoma: basic science and clinical implications. *Orthop Clin North Am* 2006; 37:1.
53. Nascimento AG, Unii KK, Pritchard DJ, Cooper KL, Dahlin DC (1980). A clinicopathologic study of 20 cases of large-cell (atypical) Ewing's sarcoma of bone. *Am J Surg Pathol* 4: 29-36.
54. Mirra J.M., Picci P., Gold R.H.: Bone Tumors. Clinical, Radiologic and Pathologic Correlation, Edt. J.M. Mirra Vol II, Isted. Philadelphia London, Lea and Febiger. P:1149-1173 (1989)
55. Lombart-Bosch A, Contesso G, Henry-Amar M et (11. Histopathological predictive factors in Ewing's sarcoma of bone and its histopathological correlations: A retrospective study of 26 I cases. *Virchows Arch [A]* 1986: 409:627-640.
56. Ushigome S, Shimoda T, Nikaido T, Nakamori K, Miyazawa Y, Shishikura A, Takakuwa T, Ubayama Y, Spjut HJ (1992). Primitive neuroectodermal tumors of bone and soft tissue. With reference to histologic differentiation in primary or metastatic foci. *Acta Pathol Jpn* 42: 483-493.
57. Lombart-Bosch A.L., Blache R., Peydro- O Laya A.: Ultrastructural study of 28 cases of Ewing's Sarcoma: Typical and Atypical Forms. *Cancer* 41: 1362-1373, (1978)
58. Wigger H.J., Salazar G.H., Blanc W.A.: Extra skeletal Ewing Sarcoma. An Ultrastructural Study. *Arch Pathol Lab Med.* 110: 446-449, (1977).
59. Rosai J.: *Ackerman's Surgical Pathology* Edt. G. Stamathis Vol II, 4 th ed. St. Louis. Toronto, Washington, D.C., The C.V. Mosby Company, P: 1499-1501, (1989)
60. Sezak M.: Ewing sarkomunda prognostik faktörler ve P-Glikoprotein'in kematerapi direncindeki rolü, *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine* 47(1) : 7-13, 2008
61. Ewing family of tumors detailed guide American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures* 2014. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2014.

62. Rosai J. ed. Bone and Joints: Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th ed., Volume 2, Edinburgh: Mosby;2004;p.2172-2177.
63. Marina N, Gebhardt M, Teot L, Gorlick R. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist* 2004;9(4):422-441.
64. Rosai J. ed. Bone and Joints: Osteosarcoma. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9th ed., Volume 2, Edinburgh: Mosby;2004;p.2150-2158.
65. Coffin CM, Lowichik A, Zhou H. Treatment effects in pediatric soft tissue and bone tumors: practical considerations for the pathologist. *Am J Clin Pathol* 2005;123(1):75-90.
66. Kundu Z.S., Classification, imaging, biopsy and staging of osteosarcoma, *Indian J Orthop.* 2014 May-Jun; 48(3): 238–246.
67. Klein M.J, Siegal G.P. Osteosarcoma; Anatomic and Histologic Variants. *Am J Clin Pathol* 2006;125:555-581.
68. Fletcher C, Unni KK, Mertens F. ed. Osteogenic Tumours; Conventional Osteosarcoma. In: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology of Genetics Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC;2002;p.264-270.
69. Fletcher C.D.M., Unni K.K., Mertens F. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press: Lyon 2002;p.264-270
70. James O, Johnston; Tumors in orthopedics. Current Diagnosis and Treatment in Orthopedics, Harry B. Skinner, 1995: 236-314.
71. Dorfman HD, Czerniak B. Bone Tumors. St Louis, MO: Mosby; 1998.
72. Sim FH, Unni KK, Beabout JW, et al. Osteosarcoma with small cells simulating Ewing's tumor. *J Bone Joint Surg Am.* 1979;61:207-215.
73. Nakajima H, Sim FH, Bond JR, et al. Small cell osteosarcoma of bone: review of 72 Cases. *Cancer.* 1997;79:2095-2106.
74. Unni KK, ed. Osteosarcoma of bone. In: Bone Tumors. New York, NY: Churchill Livingstone; 1988. Contemporary Issues in Surgical Pathology; vol 11.
75. Bertoni F, Unni KK, McLeod RA, et al. Osteosarcoma resembling osteoblastoma. *Cancer.* 1985;55:416-426.

76. Dorfman HD, Weiss SW. Borderline osteoblastic tumors: problems in the differential diagnosis of aggressive osteoblastoma and low-grade osteosarcoma. *Semin Diagn Pathol.* 1984;1:215-234.
77. Rosado KE, Pitt MJ, Siegal GP. Osteoblastoma: a mimic of osteosarcoma. *Pediatr Pathol Mol Med.* 2000;19:305-322.
78. Tani T, Okada K, Shoji K, et al. Osteoblastoma-like osteosarcoma. *Skeletal Radiol.* 2000;29:656-659.
79. Ayçan OE., Vanel D., Chondroblastoma-like osteosarcoma: a case report and review. *Skeletal Radiol.* 2015 Jun;44(6):869-73
80. Romeo S, Bovee JVMG, Jundt G. Undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma. In: WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 4th, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. (Eds), IARC, Lyon 2013. p.364.
81. Picci P, Bacci G, Ferrari S, Mercuri M. Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma located in the extremities: analogies and differences between the two tumors. *Ann Oncol* 1997; 8:1107.
82. Jaffe HL (1958). *Tumors and tumorous conditions of the bones and joints.* Lea & Febiger: Philadelphia.
83. Ayfle Kars . Birincil Kemik Tümörleri. Beyazova M, Kutsal YG Edt, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Nobel Tıp Kitabevi, Ankara, 2000; 2351-2371.
84. Wolf RE, Enneking WF (1996). The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. *Orthop Clin North Am* 27: 473-481
85. Anderson MW, Temple HT, Dussault RG, Kaplan PA (1999). Compartmental anatomy: relevance to staging and biopsy of musculoskeletal tumors. *AJR Am J Roentgenol* 173: 1663-1671.
86. Peabody TD, Gibbs CP, Jr., Simon MA (1998). Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. *J Bone Joint Surg Am* 80: 1204-1218.
87. Hameed M. Small Round Cell Tumors of bone. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:192-204.
88. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni KK: Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer* 1986;58: 2551.

89. Cangir A, Vietti TJ, Gehan EA, et al. Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis. Results and comparisons of two intergroup Ewing's sarcoma studies. *Cancer* 1990;66:887.
90. Mackenzie DJ, James B, Geller SA, Sackier JM. Laparoscopic diagnosis of Ewing's sarcoma metastatic to the liver: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 1992;27:93.
91. Parasuraman S, Langston J, Rao BN, et al. Brain metastases in pediatric Ewing sarcoma and rhabdomyosarcoma, the St. Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 1992;21:370.
92. Grier HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:991.
93. Peter M, Magdelenat H, Michon J, et al. Sensitive detection of occult Ewing's cells by the reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Br J Cancer* 1995;72:96.
94. Ferrari S, Bacci G, Picci P, et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8:765.
95. Mialou V, Philip T, Kalifa C, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer* 2005; 104:1100.
96. Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001; 19:292.
97. Longhi A, Errani C, Gonzales-Arabo D, et al. Osteosarcoma in patients older than 65 years. *J Clin Oncol* 2008; 26:5368.
98. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†, The ESMO / European Sarcoma Network Working Group, *Annals of Oncology* 23: vii100–vii109, 2012
99. Nathan S.S., Healey J.H., *Bone Tumors, Pediatric Surgery (Seventh Edition)*, 2012, Pages 577-590
100. Mikkilineni H., Ilaslan H., Sundaram M., *Imaging of bone sarcomas, BONE CANCER PRIMARY BONE CANCER AND BONE METASTASES SECOND EDITION*, Aug 2014, Pages 371-391



- 101.Suresha S.,Saifuddin A., Radiological appearances of appendicular osteosarcoma: a comprehensive pictorial review; Clinical Radiology Volume 62, Issue 4, April 2007, Pages 314–323
- 102.Laack N.I., Pediatric Sarcomas of Bone, Clinical Radiation Oncology (Fourth Edition), 2016, Pages 1412-1421
- 103.Berquist TH. Magnetic resonance imaging of primary skeletal neoplasms. Radiol Clin North Am 1993; 31:41124.
- 104.Mark D. Murphey MD, Suphanee wan Jaovisidha MD, H. Thomas Temple, et al. Telangiectatic Osteosarcoma: Radiologic-Pathologic Comparison. Radiology 2003 Nov;229(2):545-53,Epub 2003 sep 25
- 105.Murphey MD, Jelinek JS, Temple HT, et al. Imaging of periosteal osteosarcoma: radiologic-pathologic comparion. Radiology 2004 Oct;233(1):129-38,Epub 2004 Aug 27
- 106.Herold CJ, Bankier AA, Fleischmann D. Lung metastases. Eur Radiol 1996;6:596–606.
- 107.Picci P, Vanel D, Briccoli A, et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: The less poor technique.A study of 51 patients with histological correlation. Ann Oncol 2001 ; 12: 1601–1604.
- 108.Grampp S, Bankier AA, Zoubek A, et al. Spiral CT of the lung in children with malignant extra-thoracic tumors: Distribution of benign vs. malignant nodules. Eur Radiol 2000;10:1318–1322.
- 109.Jadvar H., Radionuclide Imaging of Cancer Therapy, Cancer Theranostics, 2014, Pages 45–54
- 110.Jadvar H., Fahey F.H., Shulkin B.L., Pediatric, PET-CT and PET-MRI in Oncology A Practical Guide, 2012, pages 253-278
- 111.Uslu L., et al., Value of 18F-FDG PET and PET/CT for Evaluation of Pediatric Malignancies, The Journal of Nuclear Medicine, Vol. 56 No. 2, February 2015
- 112.Aoki J, Wantanabe H, Shinozaki T, et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake values in 52 lesions. Radiology 2001;219:774–777. 24.
- 113.Byun B.H., et al., Combination of 18F-FDG PET/CT and Diffusion-Weighted MR Imaging as a Predictor of Histologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy:

Preliminary Results in Osteosarcoma, *The Journal Of Nuclear Medicine*, Vol. 54, No. 7, July 2013

114.Volker T, Denecke T, Steffen I, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:5435-5441

115.Walter F, Czemin J, Hall T, et al. Is there a need for dedicated bone imaging in addition to 18F-FDG PET/CT imaging in pediatric sarcoma patients? *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34:131-136.

116.London K, Stege C, Cross S, et al. 18F-FDG PET/CT compared to conventional imaging modalities in pediatric primary bone tumors. *Pediatr Radiol*. 2012; 42:418-430.

117.Tateishi U, Hosono A, Makimoto A, et al. Accuracy of 18F fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging of pediatric sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:608-612.

118.Hawkins DS, Rajendran JG, Conrad EU, III, Bruckner JD, Eary JF. Evaluation of chemotherapy response in pediatric bone sarcomas by [F-18]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Cancer*. 2002;94:3277–3284.

119.Colleen MC et al, 18F-FDG PET/CT as an Indicator of Progression-Free and Overall Survival in Osteosarcoma. *The Journal Of Nuclear Medicine* 2009 March;50:340-347

120.Terrier P, Llombart-Bosch A, Contesso G. Small round blue cell tumors in bone: prognostic factors correlated to Ewing's sarcoma and neuroectodermal tumors. *Semin Diagn Pathol* 1996; 13:250.

121.Zucker JM, Henry-Amar M, Sarrazin D, et al: Intensive systemic chemotherapy in localized Ewing's sarcoma in childhood. A historical trial. *Cancer* 1983; 52:415.

122.Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:3108.

123.Baldini EH, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Adults with Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor: adverse effect of older age and primary extraosseous disease on outcome. *Ann Surg* 1999; 230:79.

124. Rodríguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, et al. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer* 2007; 110:375.
125. Barbieri E, Emiliani E, Zini G, et al. Combined therapy of localized Ewing's sarcoma of bone: analysis of results in 100 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19:1165.
126. Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, et al. Ewing's sarcoma of bone: relation between clinical characteristics and staging. *Oncol Rep* 2001; 8:553.
127. Glaubiger DL, Makuch R, Schwarz J, et al. Determination of prognostic factors and their influence on therapeutic results in patients with Ewing's sarcoma. *Cancer* 1980; 45:2213.
128. Bacci G, Capanna R, Orlandi M, et al. Prognostic significance of serum lactic acid dehydrogenase in Ewing's tumor of bone. *Ric Clin Lab* 1985; 15:89.
129. Applebaum MA, Worch J, Matthay KK, et al. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal Ewing sarcoma. *Cancer* 2011; 117:3027.
130. Perotti D, Corletto V, Giardini R, et al. Retrospective analysis of ploidy in primary osseous and extraosseous Ewing family tumors in children. *Tumori* 1998; 84:493.
131. Orr WS, Denbo JW, Billups CA, et al. Analysis of prognostic factors in extraosseous Ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital experience. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3816.
132. Craft A, Cotterill S, Malcolm A, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 1998; 16:3628.
133. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348:694.
134. Bacci G, Ferrari S, Comandone A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone in patients older than thirty-nine years. *Acta Oncol* 2000; 39:111.
135. Fizazi K, Dohollou N, Blay JY, et al. Ewing's family of tumors in adults: multivariate analysis of survival and long-term results of multimodality therapy in 182 patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:3736.

136. Wexler LH, Delaney TF, Tsokos et al. Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin for newly diagnosed Ewing sarcoma family of tumour. *Cancer* 1996;78:901-1011.
137. Ladanyi M, Bridge JA. Contribution of molecular genetic data to the classification of sarcomas. *Hum Pathol* 2000; 31:532.
138. Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:685.
139. Hattinger CM, Rumpler S, Strehl S, et al. Prognostic impact of deletions at 1p36 and numerical aberrations in Ewing tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 24:243.
140. Zoubek A, Dockhorn-Dworniczak B, Delattre O, et al. Does expression of different EWS chimeric transcripts define clinically distinct risk groups of Ewing tumor patients? *J Clin Oncol* 1996; 14:1245.
141. de Alava E, Kawai A, Healey JH, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Ewing's sarcoma. *J Clin Oncol* 1998; 16:1248.
142. Lin PP, Brody RI, Hamelin AC, et al. Differential transactivation by alternative EWS-FLI1 fusion proteins correlates with clinical heterogeneity in Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 1999; 59:1428.
143. de Alava E, Antonescu CR, Panizo A, et al. Prognostic impact of P53 status in Ewing sarcoma. *Cancer* 2000; 89:783.
144. Huang HY, Illei PB, Zhao Z, et al. Ewing sarcomas with p53 mutation or p16/p14ARF homozygous deletion: a highly lethal subset associated with poor chemoresponse. *J Clin Oncol* 2005; 23:548.
145. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA (1980) A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 153:106–120
146. Campanacci M: Classic Osteosarcoma. In: Campanacci M, ed. *Bone and soft tissue tumors* Aulo Gaggi Editore, Bologna 1990. P.455-505.
147. Yonemoto T, Tatzaki S, Ishii T, Satoh T, Kimura H, Iwai N (1998) Prognosis of osteosarcoma with pulmonary metastases at initial presentation is not dismal. *Clin Orthop Relat Res* 349:194–199.

148. Kandioler D, Krömer E, Tüchler H, End A, Müller MR, Wolner E, Eckersberger F (1998) Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 65(4):909–912.
149. Marulanda G., Letson D., MD Clinical and Molecular Prognostic Factors in Osteosarcoma, *ESUN A Periodical for the Sarcoma Community* December 2009, Volume 6, Number 6
150. Dahlin DC., Coventy MD., Scanlon PW. Ewing's sarcoma: a critical analysis of 165 cases. *J Bone Joint Surg Am* 1962;43:185.
151. Wang CC., Schultz MD., Ewing's sarcoma. *N Engl J Med* 1953;248:571
152. Nesbit ME. Bone tumors in infants and children. *Paediatrician* 1972;1:273
153. Bacci G., Picci P., Gherlinzoni F. et. all, Localized Ewing's sarcoma of bone: ten years' experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli in 124 cases treated with multimodal therapy. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1985 Feb;21(2):163-73.
154. Hustu HO., Holton C., Janies D, et all. Treatment of Ewing's sarcoma with concurrent with radiotherapy and chemotherapy. *J Pediatr* 1968;73:249
155. Terft M, Lattin PB., Jerbe B., et al. Acute and late effects on normal tissues following combined chemo and radiotherapy for childhood rhabdomyosarcoma and Ewing's sarcoma. *Cancer* 1976;37:1201
156. Kubo H, Shipley WU. Reduction of the scatter dose to the testicle outside the radiation treatment fields. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:1741
157. Kliman M, Harwood AR, Jenkin RD, Radical Radiotherapy as Primary Treatment for Ewing's Sarcoma Distal to the Elbow and Knee. *Clin Orthop* 1982;233
158. Kinsella TJ, Loeffler JS, Fraass BA, Tepper JE. Extremity preservation by combined modality therapy in sarcomas of the hand and foot: an analysis of local control, disease-free survival and functional result. *Int J Rad Oncol Biol Phys* , 1983;9:1115-1119
159. Arai Y. et. all, Ewing's sarcoma: local tumor control and patterns of failure following limited-volume radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:123
160. Marcus RB Jr, Graham-Pole JR, Springfield DS, et al. High-risk Ewing's sarcoma: end-intensification using autologous bone marrow transplantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:53

161. Donaldson S, Shuster J, Andreozzi C: The Pediatric Oncology Group (POG) experience in Ewing's sarcoma of bone. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:283
162. Stea B., Kinsella TJ., Triche TJ., Horvath K., Glatstein E., Miser JS. Treatment of pelvic sarcomas in adolescents and young adults with intensive combined modality therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1797
163. Mikel San, Julian MD, PHD Rodrigo Dolz, et al. Limb salvage in Bone Sarcomas in Patients Younger Than Age 10. *J Pediatr Orthop* vol 23/6;2003.
164. Pritchard DJ, Dahlin DC, Dauphine RT, et al. Ewing's sarcoma. A clinicopathological and statistical analysis of patients surviving 5 years or longer. *J Bone Joint Surg* 1975; 57 (A) :10-6.
165. Marcove RC, Rosen G. En bloc resections for osteogenic sarcoma. *Cancer* 1980;45:3040. PubMed.
166. F. Langlais B. Tomeno Limb Salvage: Major Reconstructions in Oncologic and Nontumoral Conditions 5th International Symposium, St. Malo ISOLS-GETO 2012;p:468-469
167. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64:1221. PubMed.
168. Vincent T. DeVita, et al. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 7th edition: Chapter 35: Sarcomas of the Soft Tissues and Bone: Section 2: Sarcomas of Bone Martin M. Malawer, Lee J. Helman, Brian O'Sullivan Lippincott 2005.
169. Enneking WF, Dunham WK. Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. *J Bone Joint Surg Am* 1978;60:731. PubMed.
170. Sim FH, Bowman W, Chao E. Limb salvage surgery and reconstructive techniques. In: Sim FH, ed. *Diagnosis and treatment of bone tumors: A team approach*. A Mayo Clinic Monograph. Thorofare, NJ: Slack Inc, 1983.
171. Watts HG, Introduction to resection of musculoskeletal sarcomas. *Orthop* 1980;153:31. PubMed.
172. Chao E, Ivins OC, (eds). *Design and application of tumor prosthesis for bone and joint reconstruction-the design and application*. New York: Thieme-Stratton, 1983: :247-66.

173. Martin NS, Williamson J. The role of surgery in the treatment of malignant tumours of the spine. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:227. PubMed.
174. Sterner B, Johnson O. Complete removal of three vertebrae for giant cell tumour. *J Bone Joint Surg Am* 1971;53B:278.
175. Smith W.L., et al., *MdRADIOLOGY 101 The Basics and Fundamentals of Imaging Fourth Edition*, 2014, Pages 348
176. Chang T., *Investigations in Improving Image Visualization and Quality in Positron Emission Tomography/Computed Tomography (PET/CT) Imaging*, HOUSTON, TEXAS MAR 2010
177. Byun B. H., Initial Metabolic Tumor Volume Measured by 18F-FDG PET/CT Can Predict the Outcome of Osteosarcoma of the Extremities, *THE JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE*, Vol. 54, No. 10, October 2013
178. Costelloe CM, et al. 18F-FDG PET/CT as an indicator of progression-free and overall survival in osteosarcoma. *J Nucl Med*. 2009;50:340–347.
179. Hyun S.H., et al. Volume-based parameters of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography improve outcome prediction in early-stage non-small cell lung cancer after surgical resection. *Ann Surg*. 2013;257:364–370.
180. Chen H.H., et al., Prognostic value of whole-body total lesion glycolysis at pretreatment FDG PET/CT in non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2012;264:559–566.
181. Buck A.K., et al., Economic Evaluation of PET and PET/CT in Oncology: Evidence and Methodologic Approaches, *JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE TECHNOLOGY* • Vol. 38 • No. 1 • March 2010
182. S. Chua, A. Groves, *Biomedical Positron Emission Tomography (PET) imaging*, *Biomedical Imaging Applications and Advances*, 2014, Pages 3–40
183. Mettler F. A., MPH 18F-FDG PET/CT Neoplasm Imaging, *Essentials of Nuclear Medicine Imaging (Sixth Edition)* 2012, Pages 361–396
184. Junewick J.J., Paul Shreve P., *PET-CT in Pediatric Malignancies*, *Clinical PET-CT in Radiology Integrated Imaging in Oncology*, 2011, pages 371-387

185. Carrie C, Mascard E, Gomez F, Habrand JL, Alapetite C, Oberlin O et al. Non metastatic pelvic Ewing sarcoma: report of the French society of pediatric oncology. *Med Pediatr Oncol* 1999 Nov; 33(5):444-9.
186. Sucato DJ, Rograff B, McGrath BE, Sizinski J, Davis M, Papandonatos G et al. Ewing's sarcoma of the pelvis. Long term survival and functional outcome. *Clin Orthop* 2000 Apr; 373:193-201.
187. Li WK, Lane JM, Rosen G, et al. Pelvic Ewing's sarcoma. Advances in treatment. *J Bone Joint Surg* 1983; 65 (A):738-47.
188. Evans RG, Nesbit ME, Gehan EA, et al. Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones: A report from the second Intergroup study. *J Clin Oncol* 1991; 9:1173-80.
189. Frassica FJ, Frassica DA, Pritchard DJ, et al. Ewing's sarcoma of the pelvis. *J Bone Joint Surg* 1993; 75 (A):1457-65.
190. Buck A.K., et al., Economic Evaluation of PET and PET/CT in Oncology: Evidence and Methodologic Approaches, *JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE TECHNOLOGY* • Vol. 38 • No. 1 • March 2010
191. Hauben EI, Weeden S, Pringle J, Van Marck EA, Hogendoorn PC. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2002;38(9):1218-1225.
192. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, Ferrari S, Forni C, Biagini R, Bacchini P, Donati D, Manfrini M, Bernini G, Lari S. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* 2003;97(12):3068-3075.
193. Miller BJ, Cram P, Lynch CF, Buckwalter JA. Risk factors for metastatic disease at presentation with osteosarcoma: an analysis of the SEER database. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95:e89.
194. Nishida Y, Isu K, Ueda T, et al. Osteosarcoma in the elderly over 60 years: a multicenter study by the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. *J Surg Oncol* 2009; 100:48.



- 195-<http://www.kanserveyasam.org/kanser-hakkinda/kanser-turleri/adan-zye-kanser-turleri/k/kemik-tumorleri/>
- 196-[http://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10591/e77088/e63957/index\\_tur.html](http://www.kinderkrebsinfo.de/e9031/e10591/e77088/e63957/index_tur.html)
- 197-Whelan JS. Osteosarcoma. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1611-8; discussion 1618-9.
- 198- Deitch JC, A. H., , Choudhury S. Osteogenic sarcoma of the rib: a case presentation and literature review. *Spine* 2003; 28: E74-7.
- 199- Bloem JL, Kroon HM. Osseous lesions. *Radiol Clin North Am* 1993; 31: 61-78.
- 200-Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer* 1995; 75: 203-10.
- 201- Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rosen G. Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer* 1992; 69: 698-708.
- 202- Taylor WF, Ivins JC, Unni KK, Beabout JW, Golenzer HJ, Black LE. Prognostic variables in osteosarcoma: a multi-institutional study. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 21- 30.
- 203- Uribe-Botero G, Russell WO, Sutow WW, Martin RG. Primary osteosarcoma of bone. Clinicopathologic investigation of 243 cases, with necropsy studies in 54. *Am J Clin Pathol* 1977; 67:427-35
- 204- <http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/cilt20sayi2/mehmetkantar.pdf>
205. Hur H, Kim NK, Yun M, Min BS ve ark. 18Fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography in assessing tumor response to preoperative chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *J Surg Oncol.* 2011;103:17-24.
206. Leibold T, Akhurst TJ, Chessin DB, Yeung HW ve ark. Evaluation of F 18-FDG-PET for early detection of suboptimal response of rectal cancer to preoperative chemoradiotherapy: a prospective analysis. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2783-9.
207. de Geus-Oei LF, Vriens D, van Laarhoven HW, van der Graaf WT ve ark. Monitoring and predicting response to therapy with 18F-FDG PET in colorectal cancer: a systematic review. *J Nucl Med.* 2009;50:43S-54S.
- 208- Clement, N., Neuenschwander, S., Mosseri, V., et al.: Prognostic study with focus on radiological parameters before and after neoadjuvant chemotherapy in ewing's sarcoma. Review of 42 patients treated in a single institution. *SIOP XXI. Meetings-Abstracts. Med Pediatr Oncol*17: 289-90.1989

- 209- Wilkins, RM .. Pritchard, DJ, Burgert, EO., Unni, KK.: Ewing's sarcoma of bone, experience with 140 patients. *Cancer* 58: 2551-5,1986.
- 210-Cangir, A .. Vietti, T J., Coehan, EA., et al. : Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis, results and comparisons of two Inter9- group Ewing's Sarcoma Studies. *Cancer* 66: 887-93, 1990
- 211-Rosen, G., Caparras, S., Huvas, A., et al.: Preoperative therapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on response of the primary tumor to preoperative therapy. *Cancer* 49: 1221, 1987
- 212-Zülfikar, B., Gedikoğlu, G.: Ewing sarkomu, tanı ve tedavideki yenilikler. *Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. Dergisi*,1991
- 213- Terrier P, Henry-Amar M, Triche TJ, Horowitz ME, et al. Is neuro-ectodermal differentiation of Ewing's sarcoma of bone associated with an unfavourable prognosis? *Eur J Cancer* 1995;31A(3):307-14
- 214- Aparicio J, Munarriz B, Pastor M, Vera FJ, et al. Long-term follow-up and prognostic factors in Ewing's sarcoma. A multivariate analysis of 116 patients from a single institution. *Oncology* 1998 Jan-Feb;55(1):20-6
- 215- Bacci G, Ferrari S, Comandone A, Zanone A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for Ewing's sarcoma of bone in patients older than thirty-nine years. *Acta Oncol* 2000;39(1):111-6
- 216-Terrier P, Llombart-Bosch A, Contesso G.Small round blue cell tumors in bone: prognostic factors correlated to Ewing's sarcoma and neuroectodermal tumors.*Semin Diagn Pathol* 1996 Aug;13(3):250-7
- 217-Cotterill SJ, Ahrens S, Paulussen M, Jurgens HF, et al.. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000 Sep;18(17):3108-14
- 218.- Tani Y, Nakajima M, Kikuchi M,IharaK, MuroiH, TakahashiM,DomekiY, OkamotoK, YamaguchiS, SasakiK, TsuchiokaT, SakamotoS ,Kato H, et al. F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Evaluating the Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *International Institute of Anticancer Research* 2016,
- 219- Massaccesi M, Calcagni ML, Spitilli MG, Cocciolillo F, Pelligrò F, Bonomo L, Valentini V, Giordano A, et al. F-FDG PET-CT during chemo-radiotherapy in

patients with non-small cell lung cancer:

the early metabolic response correlates with the delivered radiation dose.

Radiation Oncology 2012; 7:106.

220-Hoang JK, Hoagland LF, Coleman RE, Coan AD, Herndon JE II, Patz EF Jr. Prognostic value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with advanced-stage non-small cell lung carcinoma. J Clin Oncol 2008; 26: 1459-64.

221-Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, Garcia C, Hossein-Foucher C, Lafitte JJ, et al. Primary tumor standardized uptake value measured on fluorodeoxyglucose positron emission tomography is of prognostic value for survival in non-small cell lung cancer: Update of a Systematic Review and Meta-Analysis by the European Lung Cancer Working Party for the International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project. J Thorac Oncol 2010; 5: 612-9.

222- Erdem V, Selimoğluşen H, Kömek H, ÇetinTanrıkulu A, Abakay A, Sezgi C, Kaya H, Şenyiğit A. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan olgularda prognostik faktörler ve PET/BT'deki SUV max değerinin prognostik önemi. <http://www.tuberktoraks.org/> 2012.