



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

OSTEOSARKOM TEDAVİ SONUÇLARI

Dr. Yunus Emre GÜNEŞ

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2022**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

OSTEOSARKOM TEDAVİ SONUÇLARI

Dr. Yunus Emre GÜNEŞ

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın bütün süreci boyunca deneyimlerini ve bilgisini benimle paylaşan, her zaman desteğini hissettiren ve yol gösteren sevgili hocam Prof. Dr. Güzide Burça AYDIN'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Çalışma sürecinde bana yol gösteren Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Mustafa Tezer KUTLUK'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak çocuk hekimi olma yolunda her zaman en doğru yolu gösteren Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalının tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

COVID-19 pandemisi süresince yapmış olduğum tez çalışmamda bana her zaman destek olan, beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve yandal araştırma görevlilerine teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca her zaman yanımda ve destekçim olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Tüm tez süreci boyunca desteğini her zaman hissettiğim, düşüncelerine her zaman saygı duyduğum, benim için çok değerli meslektaşım Araş. Gör. Dr. Feyza Pelin HAKSEVER'e ayrıca teşekkürlerimi ve sevgimi sunarım.

Araš. Gör. Dr. Yunus Emre GÜNEŞ

Ankara, 2022

ÖZET

Güneş, YE. Osteosarkom tedavi sonuçları, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, Nisan 2022. Çocukluk çağı osteosarkom tanılı hastaların tedavi sonuçlarının incelenmesi ve bu sonuçlara etki eden prognostik faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. Ocak 2000 ile Aralık 2019 yılları arasında tanısı konmuş, ünitemizde tedavi edilmiş, tümör rezeksiyonu yapılmış, tedavisi tamamlanmış ve izlem verilerine ulaşılabilen 18 yaş altındaki osteosarkomlu hastaların onkoloji dosyaları ve hastane bilgi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hasta erkek/kız oranı 1.5 idi. Hastaların ortalama yaşı 12.9 yıldır (6.5-17.9). Hastaların %40'ında metastaz mevcuttu. Elli dokuz hastaya (%65.6) doksorubisin-sisplatin protokolü verildi. Haziran 2015'ten itibaren 31 hasta (%34.4) EURAMOS protokolü ile tedavi edildi. Hastaların çoğuna (%80) ekstremitte koruyucu cerrahi uygulandı. Hastaların büyük bölümünde (%94.2) cerrahi sınırlar negatif saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %71.6'sında nekroz oranı %90 ve altında idi. Hastaların 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları %32.9 ve %59.6 bulundu. On yaşın altında 5 yıllık genel yaşam hızı %79 idi. Metastatik hastaların 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırasıyla %16.9 ve %45.7 idi. Lokalize hastalıkta ise 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırasıyla %39.9 ve %65.3 olarak bulundu. Bu iki grup arasında genel yaşam hızları arasındaki fark büyük ölçüde anlamlıydı (p=0.009). Hastaların %48.8'inde ortalama 10.2 ayda (2.1-77.7 ay) rölaps gözlemlendi. Çalışmamızda tedavi sonuçları ve sağkalım hızları literatür ile benzer bulundu. EURAMOS protokolünün izlem süresi henüz kısa olmakla birlikte benzer izlem süresinde AP protokolüne göre tedavi başarısının yüksek olduğu gösterilmiştir (EFS p=0.003, OS p=0.016). Osteosarkomda en kötü prognostik işaret metastatik hastalıktır. Ekstremitte koruyucu cerrahi yaklaşım ile birlikte metotreksat, sisplatin ve doksorubisin içeren kemoterapi protokolü osteosarkomda etkindir.

Anahtar sözcükler: Osteosarkom; kemoterapi; yüksek doz metotreksat; ekstremitte koruyucu cerrahi

ABSTRACT

Gunes, YE. Osteosarkom tedavi sonuçları, Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis in Pediatrics, Ankara, 2022. It was aimed to examine the treatment results of patients with childhood osteosarcoma and to determine the prognostic factors. Oncology files and hospital records of patients under 18 years of age with osteosarcoma who were diagnosed between January 2000 and December 2019, treated in our center, underwent tumor resection, completed treatment, and whose follow-up data could be accessed were retrospectively reviewed. The male/female ratio of patients included in the study was 1.5. The median age of the patients was 12.9 years (6.5-17.9). Metastases were present in 40% of the patients. Fifty-nine patients (65.6%) were given doxorubicin-cisplatin protocol. After June 2015 31 patients (34.4%) were treated with the EURAMOS protocol. Limb sparing surgery was performed in most of the patients (80%). Surgical margins were negative in 94.2%. Necrosis rate was 90% or less in 71.6% of the patients included in the study. The 5-year EFS and OS rates of the patients were 32.9% and 59.6%. The 5-year OS rate under the age of 10 was 79%. The 5-year EFS and OS rates of metastatic patients were 16.9% and 45.7%, respectively. In localized disease, the 5-year EFS and OS rates were 39.9% and 65.3%, respectively. The difference in OS rates between these two groups was highly significant ($p=0.009$). Relapse was observed in 48.8% of the patients in a median of 10.2 months (2.1-77.7 months). In our study, treatment results and survival rates were found to be similar to those in the literature. Although the follow-up period of the EURAMOS protocol is still short, it has been shown that the success of treatment is higher than the AP protocol in a similar follow-up period (EFS $p=0.003$, OS $p=0.016$). The worst prognostic sign in osteosarcoma is metastatic disease. Extremity-sparing surgical approach together with chemotherapy protocol including methotrexate, cisplatin and doxorubicin is effective in osteosarcoma.

Key words: Osteosarcoma; chemotherapy; high dose methotrexate; limb sparing surgery

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|---|---|
| TEŞEKKÜR..... | i |
| ÖZET..... | ii |
| ABSTRACT..... | iii |
| İÇİNDEKİLER | iv |
| KISALTMALAR | v |
| TABLolar | vi |
| ŞEKİLLER..... | vii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Epidemiyoloji..... | 2 |
| 2.2. Risk Faktörleri ve Patogenez | 3 |
| 2.3. Klinik ve Laboratuvar Bulguları..... | 4 |
| 2.4. Tanı | 5 |
| 2.5. Evreleme | 7 |
| 2.6. Histolojik Sınıflandırma..... | 9 |
| 2.7. Osteosarkomda Güncel Tedavi Yaklaşımı..... | 11 |
| 2.8. Tekrarlayan ve Dirençli Hastalık | 14 |
| 3. MATERYAL VE METOD..... | 17 |
| 4. BULGULAR..... | 19 |
| 4.1. Tedavi | 21 |
| 4.2. Yaşam Hızları | 22 |
| 4.3. Regresyon Analizleri | 39 |
| 4.4. Tekrarlayan ve Dirençli Hastalık | 41 |
| 4.5. Geç Dönem Yan Etkiler..... | 42 |
| 5. TARTIŞMA..... | 43 |
| 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER | 52 |
| 7. KAYNAKLAR | 54 |
| 8. EKLER | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |
| Ek-1: Etik Kurul Onay Formu | Hata! Yer işareti tanımlanmamış. |

KISALTMALAR

| | |
|---------------------|---|
| AP | Dokсорubisin ve Sisplatin |
| AJCC | Amerikan Kanser Ortak Komitesi |
| BT | Bilgisayarlı Tomografi |
| COG | Amerikan Çocuk Onkoloji Grubu – ‘‘Children’s Oncology Group’’ |
| EFS | Olaysız Yaşam Hızı |
| ESMO | Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği – ‘‘European Society for Medical Oncology’’ |
| ESOS | İskelet Dışı Osteosarkom |
| ICE | İfosfamid, Karboplatin ve Etoposid |
| IE | İfosfamid ve Etoposid |
| LDH | Laktat Dehidrojenaz |
| MAP | Metotreksat, Dokсорubisin ve Sisplatin |
| MRG | Manyetik Rezonans Görüntüleme |
| MSTS | Kas-İskelet Sistemi Tümörleri Cemiyeti - ‘‘Musculoskeletal Tumor Society’’ |
| MTP-PE | Muramil Tripeptid Fosfatidiletanolamin |
| NCCN | Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı – ‘‘National Comprehensive Cancer Network’’ |
| NK hücreleri | Doğal Öldürücü Hücreler |
| OS | Genel Yaşam Hızı |
| PET | Pozitron Emisyon Tomografisi |
| Ra-223 | Radyum-223 Diklorür |
| RTS | Rothmund-Thomson Sendromu |
| Sm153-EDTMP | Samaryum-153 Etilendiamin Tetrametilen Fosfat |
| TNM | Tümör, Lenf nodu ve Metastaz |
| YDMTX | Yüksek Doz Metotreksat |

TABLOLAR

| | Sayfa No |
|--|----------|
| Tablo 1. Pulmoner metastatik hastalık kriteri | 6 |
| Tablo 2. Amerikan Çocuk Onkoloji Grubu (COG) tarafından tanı anında ve preoperatif kemoterapi sonunda yapılması önerilen görüntülemeler | 7 |
| Tablo 3. Enneking/ Kas-iskelet sistemi tümörleri cemiyeti (MSTS) evreleme sistemi | 8 |
| Tablo 4. Kemik sarkomları için Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) evreleme sistemi | 8 |
| Tablo 5. Osteosarkom histolojik sınıflandırması | 9 |
| Tablo 6. Primer tümör yerine göre tümörlerin dağılımı | 20 |
| Tablo 7. Tümörlerin histopatolojik tiplerine göre dağılımı | 20 |
| Tablo 8. Demografik özelliklere göre 5 yıllık yaşam hızları | 26 |
| Tablo 9. Operasyon tipi, histopatolojik yanıt ve cerrahi sınırlara göre 5 yıllık yaşam hızları | 29 |
| Tablo 10. Operasyon tarihinde ve postoperatif tedavi başlanmasında gecikmenin yaşam hızlarına etkisi..... | 33 |
| Tablo 11. Lokalize osteosarkomda operasyon tipi, histopatolojik yanıt ve cerrahi sınırdaki tümör varlığına göre yaşam hızları | 34 |
| Tablo 12. Metastatik hastalıkta 5 yıllık yaşam hızları | 35 |
| Tablo 13. Olaysız ve genel yaşam hızlarında çok değişkenli Cox regresyon analizleri | 39 |
| Tablo 14. İzlem süresi 5 yıl ile sınırlandırıldığında olaysız ve genel yaşam hızlarında çok değişkenli Cox regresyon analizleri..... | 41 |
| Tablo 15. Hastaların rölaps veya progresyon bölgeleri | 41 |

ŞEKİLLER

| | Sayfa No |
|--|-----------------|
| Şekil 1. Tüm hastaların 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları | 23 |
| Şekil 2. Yaş grubuna göre 5 yıllık genel yaşam hızı | 24 |
| Şekil 3. Yaş grubuna göre 5 yıllık olaysız yaşam hızı | 24 |
| Şekil 4. Tedavi protokollerine göre 5 yıllık genel yaşam hızları | 27 |
| Şekil 5. Tedavi protokollerine göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları..... | 27 |
| Şekil 6. Operasyon tipine göre 5 yıllık genel yaşam hızları..... | 30 |
| Şekil 7. Operasyon tipine göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları | 30 |
| Şekil 8. Cerrahi sınırdaki tümör varlığına göre 5 yıllık genel yaşam hızları..... | 31 |
| Şekil 9. Cerrahi sınırdaki tümör varlığına göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları..... | 31 |
| Şekil 10. Histopatolojik yanıtı göre 5 yıllık genel yaşam hızları | 32 |
| Şekil 11. Histopatolojik yanıtı göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları..... | 32 |
| Şekil 12. Metastazı olan ve olmayan hastaların 5 yıllık genel yaşam hızları..... | 36 |
| Şekil 13. Metastazı olan ve olmayan hastaların 5 yıllık olaysız yaşam hızları..... | 36 |
| Şekil 14. Lokalize hastalıkta kemoterapi protokollerine göre 5 yıllık genel yaşam hızları..... | 37 |
| Şekil 15. Metastatik hastalıkta kemoterapi protokollerine göre 5 yıllık genel yaşam hızları..... | 38 |
| Şekil 16. Lokalize hastalıkta kemoterapi protokollerine göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları | 37 |
| Şekil 17. Metastatik hastalıkta kemoterapi protokollerine göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları | 38 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteosarkom osteoid veya olgunlaşmamış kemik üretimi ile karakterize olan çocuk ve ergenlerde en sık görülen kemik kanseridir (1, 2). Kemik sarkomları Türkiye'deki güncel verilere göre çocukluk çağında en sık görülen yedinci kanser olma özelliğini taşırlar (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 20 yaşın altında kemik tümörü tanısı alan yaklaşık 700 çocuk ve ergen bulunmaktadır ve bu tanılarının da yaklaşık 400'ü osteosarkomdur (4).

Tedavinin temelinde cerrahi eksizyon ve kemoterapötik ilaçların yer aldığı bu hastalıkta 20. yüzyılın sonlarına kadar tedavi başarısı düşük seyretmektedir. Özellikle 1980 yılından sonra geliştirilen yeni ilaçlar ve cerrahi tekniklerin gelişmesiyle birlikte hastaların yaşam hızlarında belirgin iyileşmeler sağlanmaktadır (5). Dünya genelinde farklı veriler olmakla birlikte lokalize hastalığa sahip bireylerde beş yıllık genel yaşam hızı %80'lere yaklaşırken, metastatik hastalıkta aynı oranlar %20'lere düşmektedir (6-11).

Tedavi başarısının değerlendirilmesinde çeşitli parametreler kullanılmaktadır; primer tümörün ve metastazların kemoterapiye verdiği histopatolojik yanıt (nekroz oranı), cerrahi sınır durumu ve tümörün boyutlarında meydana gelen değişimler bunlara örnek gösterilebilmektedir. Literatürde bu prognostik faktörlerin tedaviye olan etkileri çok sayıda çalışmada vurgulanmaktadır (5, 12-17).

Bu çalışmada Ocak 2000 ile Aralık 2019 arasında yeni tanı konmuş ve hastanemizde tedavi edilmiş osteosarkomlu hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ve farklı klinik özelliklere göre yaşam hızlarının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Osteosarkom çocuklarda ve genç erişkinlerde kemiğin en sık görülen kanseridir. Tipik olarak bimodal bir yaş dağılımına sahiptir. Ağırlıklı olarak yaşamın ikinci on yılında (13-16 yaş) ve yaşlı bireylerde bulunur. Kemoterapinin yaygın kullanımından önce osteosarkomlu hastaların %80-90'ı lokal tümör kontrolüne rağmen metastatik hastalık ile hayatlarını kaybetmekte idi. Adjuvan sistemik kemoterapinin kullanılmaya başlaması ile osteosarkomda yaşam hızları yükselmiştir. Tedavi yaklaşımı biyopsi ile tanı konduktan sonra ve operasyona kadar verilen kemoterapinin ardından mümkün ise ekstremitayı koruyarak geniş tümör rezeksiyonu yapılması ve cerrahi sonrası histolojik tümör yanıtını değerlendirerek kemoterapiye devam edilmesidir. Bu şekilde başvuru sırasında metastatik tümörü olmayan ekstremita yerleşimli osteosarkomlu hastaların en az üçte ikisinde uzun vadeli sağkalım sağlanabilmektedir. Cerrahi tedavideki gelişmeler sayesinde ekstremita koruyucu cerrahi teknikler yapılan amputasyon sayısını önemli ölçüde azaltmıştır (18-22).

Tedavi prensipleri ve kemoterapilerin gelişmesi sayesinde hastaların prognozu iyileşmektedir. Bu ilerlemelere rağmen yeni kemoterapötik ajanlar araştırılmaya ve yeni cerrahi yöntemler geliştirilmeye devam etmektedir.

2.1. Epidemiyoloji

Yıllık insidansı 1 milyonda 4,7 hasta olup çocuklarda kanser kaynaklı ölümlerin %8,9'unu oluşturmaktadır (23). Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl teşhis edilen tüm kanserlerin %1'ini oluşturmaktadır. Kemik sarkomları tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır. Bu oranın yarısı osteosarkomlardır. Yirmi yaşın altındaki bireylerde tüm kemik kanserlerinin %56'sını osteosarkomlar oluşturur (2, 3, 24, 25).

Osteosarkomlar erkeklerde kızlara kıyasla, siyahlarda ve diğer ırklarda ise beyaz ırka kıyasla daha sık görülürler (4, 24).

Çocukluk çağı kanserleri insidansı uluslararası ve kıtalararası farklılıklar gösterir. Afrika, Güney Asya ve Orta ve Güney Amerika'nın bazı bölgelerinde Kuzey Amerika veya Avrupa ile karşılaştırıldığında iki kat daha fazla yeni vaka olduğu

tahmin edilmektedir (26). Afrika ülkeleri gibi az gelişmiş ülkelerdeki verilere göre Avrupa'dakilere kıyasla Afrika ülkelerinde, özellikle Sudan ve Uganda'da osteosarkom insidansı yüksektir (27).

2.2. Risk Faktörleri ve Patogenez

Çocuklarda osteosarkomların çoğu sporadiktir. Bazı hastalarda kalıtsal yatkınlık da görülebilmektedir. Genetik koşulların osteosarkom ile ilişkisi nedeniyle yeni teşhis edilmiş osteosarkomlu hastalar için aile öyküsünün dikkatli alınması önemlidir. Pediatrik kanserlere yatkınlık oluşturan genetik mutasyonları inceleyen ve yeni nesil sekanslama kullanılarak yapılan bir çalışmada kanserli 1120 çocuk değerlendirilmiş ve osteosarkomlu hastalarda %18 oranında patojenik veya patojenik olduğu düşünülen mutasyonlar tespit edilmiştir. Mutasyonların çoğunun RB1 ve TP53 genlerinde olduğu görülmüştür (28). Çoğu osteosarkomun karmaşık, dengesiz bir karyotipi vardır. Osteosarkomlarda en yüksek heterozigotluk kaybı sıklığı 3q, 13q, 17p ve 18q kromozomlarında rapor edilmiştir (29, 30).

Retinoblastomun kalıtsal formları ile ilişkili genetik anormallik %60'ı yumuşak doku sarkomları ve osteosarkomlar olmak üzere ikinci kanser geliştirme riskinde artış ile ilişkilidir (31, 32).

Li Fraumeni sendromu hücre döngüsü düzenlenmesinde yer alan ve genomun bütünlüğünü sürdüren TP53 tümör baskılayıcı geninde germline inaktive edici mutasyonlar taşır. Aile bireylerinde meme, yumuşak doku, adrenokortikal ve beyin tümörleri, lösemiler ve osteosarkomlar görülür (33-35).

Kalıtsal retinoblastom ve Li Fraumeni sendromunun yanı sıra, osteosarkoma yatkınlığı bilinen diğer genetik sendromlar arasında Rothmund-Thomson, Bloom ve Werner sendromları yer alır. Rothmund-Thomson sendromu (RTS) otozomal resesif bir hastalıktır. Bu sendroma sahip hastalardan oluşan bir kohortta %32 hastada osteosarkom geliştiği bildirilmiştir (36). Rothmund-Thomson sendromlu hastaların yaklaşık üçte ikisinde RECQL4 genindeki spesifik bir fonksiyon kaybına yol açan mutasyon tanımlanmıştır ve bu durum osteosarkom riski ile yakından ilişkilidir. Bloom ve Werner sendromlarında sırasıyla BLM ve WRN genleri mutasyona uğramıştır (37). Osteosarkoma yatkınlık oluşturan diğer durumlar arasında Diamond

Blackfan anemisi (38), McCune-Albright sendromu (39) (fibröz displazi) ve herediter ekzositoz gibi hastalıklar sayılabilir.

DNA mikrodizi analizi ve tüm genom dizileme yöntemleri metastatik potansiyeli gösterebilecek moleküler olayların tanımlanması ve moleküler hedefli tedavilerin yolunu açabilecek olması sebebiyle önem arz etmektedir (40). Hastadan türetilen ksenograflarda MYC, CCNE1, CDK4, AURKB, PI3K-AKT-mTOR, VEGF yolları gibi spesifik genomik değişiklikleri hedeflemenin osteosarkomda tümör yükünü önemli ölçüde azaltabileceği gösterilmiştir (41).

Osteosarkomun en sık ergen büyüme atağı dönemi olan 13-16 yaş grubunda ortaya çıkması, kemik uzunluğu ve boyutunda en büyük artışın meydana geldiği diz bölgesi kemiklerinde görülmesi ve büyüme atağının daha erken ortaya çıktığı kızlarda erkeklere kıyasla daha erken yaşlarda ortaya çıkması osteosarkom gelişmesinde hızlı kemik büyümesinin rol oynayabileceği gösterilmiştir (42).

Osteosarkom çocukluk çağında kanser nedeniyle radyoterapi alan hastalarda ilk 20 yıl içinde ortaya çıkan en sık ikincil kanserdir. Radyoterapiden sonra ikincil osteosarkomun ortaya çıkması arasındaki süre ortalama 12-16 yıldır; çocukluk çağı kanseri nedeniyle tedavi edilenlerde bu süre daha kısa olabilmektedir (43, 44).

2.3. Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Osteosarkomlu hastaların çoğu tipik olarak tümör bölgesinde lokalize ağrı şikayeti ile başvurur. Ağrı sürekli, aktivite sırasında artan karakterde ve gece uykudan uyandıran bir şiddettedir. Bazen bir travma sonrasında başlar ve zamanla artabilir. Ateş, kilo kaybı ve halsizlik gibi sistemik semptomlar genellikle eşlik etmez. Fizik muayenede en önemli bulgu sıklıkla büyük ve palpasyonla hassasiyet yaratan yumuşak doku kitlesidir. Osteosarkom genellikle uzun kemiklerin metafiz bölgesini tercih eder. Sırasıyla en yaygın tutulum bölgeleri distal femur, proksimal tibia, proksimal humerustur.

Alkalin fosfataz, laktat dehidrojenaz (LDH) ve eritrosit sedimentasyon hızındaki yükseklik dışında laboratuvar bulguları genellikle normaldir. Çok yüksek LDH düzeylerinin (>460 U/l) kötü prognozla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar

olmasına rağmen diğer laboratuvar anormalliklerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğuna dair veri bulunmamaktadır (45, 46).

Başvuru anında hastaların %10-20'sinde metastatik hastalık vardır. Uzak metastazlar çoğunlukla akciğerlerdedir. Hastaların yaklaşık %1-6'sı aynı kemikte veya bir eklemde karşıt bölgesinde (transartiküler) atlama metastazları ile başvururlar. Bunlar tümörden anatomik olarak ayrı ve daha küçük tümör odaklarıdır (47). Atlama metastazlarının daha kötü prognozla ilişkili olduğu da gösterilmiştir (48, 49).

Gizli mikrometastazların klinik olarak hastaların çoğunda mevcut olduğu varsayılmaktadır. Çünkü adjuvan kemoterapi kullanımından önce, osteosarkomlu hastaların %80'inden fazlasında lokal tümör kontrolü sağlanmasına rağmen metastatik hastalık geliştiği görülmüştür (40). Bu da kemoterapinin mikrometastazların yok edilmesindeki başarısına işaret etmektedir.

2.4. Tanı

Kemik tümörü şüphesi varsa yapılan ilk tanısal test genellikle etkilenen bölgenin düz grafisidir. Etkilenen kemikte radyodens ve radyolusen karışımı alanların varlığı, korteks yıkımı, Codman üçgeni, çevre yumuşak dokuda ışınal ossifikasyon görünümü ve periosteal yeni kemik oluşumu ile karakterizedir. Tanı anında hastaların yaklaşık %12'sinde patolojik kırık görülebilmektedir (50). Karakteristik radyografik görünüm ve klinik özelliklere sahip hastaların yaklaşık üçte ikisinde osteosarkom tanısından şüphenilse de hiçbir radyografik bulgu patognomonik değildir. Kesin tanı için biyopsi gereklidir. Ayırıcı tanıda diğer kötü huylu kemik tümörleri (Ewing sarkomu), iyi huylu kemik tümörleri (örn. kondroblastom, osteoblastom) ve osteomyelit ve anevrizmal kemik kistleri gibi neoplastik olmayan durumlar düşünülmelidir (51).

Uzun kemikte şiddetli ağrı veya bir yaralanmadan sonra beklenenden daha uzun süre devam eden veya giderek artan ağrı varlığında düz radyografilerde patolojik bulgu saptanmasa da, kemik tümörü için klinik şüphe varsa manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılması önerilir (51). Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG kemik ve yumuşak doku tümörlerinin lokal evrelemesinde kullanılmaktadır (52). MRG yumuşak doku uzanımları, eklem ve kemik iliği tutulumu ve atlama

lezyonlarının varlığının gösterilebilmesi konusunda üstün olması nedeniyle çoğu durumda tercih edilir (48).

Osteosarkom metastazlarının yaklaşık %80'inin akciğerlerde olduğu göz önüne alındığında toraksı değerlendirmek çok önemlidir. Bunun için en uygun yöntem BT'dir. Küçük pulmoner nodülleri saptamada duyarlıdır (53, 54). Metastatik lezyonları benign nodüllerden ayırt etmek, özellikle granülomatöz hastalık ve histoplazmozda zor olabilir. Osteosarkom metastazlarında kalsifikasyon görülebilir. Şüpheli pulmoner metastazların değerlendirilmesine rehberlik edecek kriterler Avrupa ve Amerikan Osteosarkom Çalışma Grubu tarafından aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (55).

Tablo 1. Pulmoner metastatik hastalık kriteri

| Toraks BT Bulguları | Yorumu |
|---|-------------------------|
| 1 cm ve üzerinde bir veya daha fazla plevra/pulmoner nodül veya en büyük çapı 0,5 cm ve üzerinde olan 3 veya daha fazla nodül | Kesin pulmoner metastaz |
| Küçük veya daha az sayıda lezyon | Olası pulmoner metastaz |

Pozitron emisyon tomografisi (PET) taraması metastatik hastalık taraması açısından katkı sağlar. Bazı çalışmalar osteosarkomda pulmoner metastazların saptanmasında toraks BT'nin daha etkili olabileceğini bildirmektedir. Sekiz çalışmadan oluşan bir sistematik derlemede kemik sarkomunun pulmoner metastazlarının değerlendirilmesi için PET/BT'nin duyarlılık ve özgüllüğünün sırasıyla %88 ve %98 olduğu gösterilmiştir. Aynı derlemede kemik metastazlarının tespitinde duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %92 ve %98 olarak bulunmuştur (56). Ayrıca PET/BT'nin tüm iskeleti kemik metastazları açısından taramada teknesyum kemik taramasından daha faydalı olabileceği gösterilmiştir (57).

Amerikan Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) kılavuzları (58) osteosarkomda PET ve/veya kemik taramalarını önerirken, Avrupa Tıbbi Onkoloji

Derneği'nin (ESMO) 2021 yılı kılavuzları metastaz taraması için kemik sintigrafisi, toraks BT çekilmesini ve gerektiğinde tüm vücut MRG veya PET kullanımını önermektedir (59). Amerikan Çocuk Onkoloji Grubu (COG) kemik tümörü komitesinin görüntüleme kılavuzları, evreleme için radyonüklid kemik taraması ve/veya PET/BT taraması önermektedir (60).

Tablo 2. Amerikan Çocuk Onkoloji Grubu (COG) tarafından tanı anında ve preoperatif kemoterapi sonunda yapılması önerilen görüntülemeler

| | |
|--|---|
| Birincil tümör bölgesi ve kemik metastazları | 2 yönlü düz grafi |
| Birincil tümör bölgesi | Bütün kemiğin kontrastlı MRG tetkiki |
| Kemik metastazları | Kontrastlı MRG veya BT |
| Akciğer | BT ve 2 yönlü düz grafi |
| Tüm vücut | Teknesyum kemik sintigrafisi ve/veya PET/BT |

Kemik tümöründen şüphelenilen hastanın tanısal biyopsi de dahil olmak üzere ileri takip ve tedavi açısından kapsamlı bir merkezde değerlendirilmesi gerekir. İdeal yaklaşım biyopsi ve tümör rezeksiyonunun osteosarkom tedavisinde deneyimli bir ortopedi cerrahı tarafından yapılmasıdır. Biyopsinin gelecekte yapılacak olan tümör rezeksiyonun göz önünde bulundurularak uygun şekilde planlanması, özellikle ekstremitte koruyucu cerrahinin uygun yapılabilmesi ve lokal nüks riskinin azaltılması için önem arz etmektedir (61-63).

2.5. Evreleme

Başvuru sırasında aşikar metastatik hastalığı olan hastalar, lokalize hastalığı olanlara göre daha kötü prognoza sahiptir. Metastazı olan hastaların önemli bir kısmının tam iyileşme gösterebileceği bilinmekte olup cerrahi planlamayı kolaylaştırmak için kapsamlı bir evreleme çalışması yapılması gerekmektedir.

Kas-iskelet sistemi tümörleri cemiyeti (MSTS) evreleme sistemi çoğunlukla kemik sarkomları için kullanılır (64, 65) (Tablo 3). Bu bir cerrahi evreleme sistemi olup osteosarkomlu hastalarda kemoterapiye karar vermek için kullanılmaz. MSTS

evreleme sistemi metastatik olmayan malign kemik tümörlerini önce histolojik derecesine, sonra da tümörün bölgesel anatomik uzanımına göre alt bölümlere ayırır. Kemik tümörleri için anatomik uzanım tümörün ilgili kemiğin korteksi boyunca uzanıp uzanmadığına göre belirlenir. Yüksek dereceli osteosarkomların çoğu kompartman dışı yerleşimlidir.

Tablo 3. Enneking/ Kas-iskelet sistemi tümörleri cemiyeti (MSTS) evreleme sistemi

| EVRE | DERECE | BÖLGE | METASTAZ |
|------|--------|-----------------|-----------------------------|
| 1A | Düşük | Kompartman içi | Yok |
| 1B | Düşük | Kompartman dışı | Yok |
| 2A | Yüksek | Kompartman içi | Yok |
| 2B | Yüksek | Kompartman dışı | Yok |
| 3 | - | - | Bölgesel veya uzak metastaz |

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)'nin kemik sarkomları için tümör, lenf nodu, metastaz (TNM) evreleme sistemi üzerine kurduğu evreleme kılavuzu aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (64).

Tablo 4. Kemik sarkomları için Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC) evreleme sistemi

| EVRE | DERECE | BOYUT | METASTAZ |
|------|--------|--------|-----------------------|
| 1A | Düşük | < 8 cm | Yok |
| 1B | Düşük | > 8 cm | Yok |
| 2A | Yüksek | < 8 cm | Yok |
| 2B | Yüksek | > 8 cm | Yok |
| 3 | - | - | Atlama Metastazı |
| 4A | - | - | Akciğer Metastazı |
| 4B | - | - | Akciğer dışı Metastaz |

Kullanılan cerrahi evreleme sisteminden bağımsız olarak en önemli prognostik gösterge uzak metastazların olup olmadığıdır.

2.6. Histolojik Sınıflandırma

Osteosarkomun fibröz doku, kıkırdak veya kemiğe farklılaşabilen mezenkimal bir kök hücreden kaynaklandığı düşünülmektedir. Osteosarkomun histolojik tanısı ise tümör osteoidine eşlik eden örülmüş kemik matriksi üretimi ile ilişkili bir malign sarkomatöz stroma varlığına dayanır. Bulunduğu yere, ilgili hücre tipine ve tümör derecesine göre sınıflandırılır. Çoğu osteosarkom uzun kemiklerin kemik iliği boşluğunun merkezinde bulunur (20, 66). Tüm osteosarkomlar çoğu kıkırdak ve fibröz dokulardan oluşan değişen miktarlarda osteoid içerir (67, 68). Türüne bağlı olarak belirli bir hücre tipinin malign tümörün %50'sinden fazlasını oluşturması ile osteoblastik, kondroblastik veya fibroblastik olarak tanımlanır (67). Osteosarkomların histolojik sınıflaması aşağıdaki Tablo 5'te gösterilmiştir (64).

Tablo 5. Osteosarkom histolojik sınıflandırması

| <i>Birincil Osteosarkomlar</i> |
|--|
| Konvansiyonel – İntramedüller (Yüksek Dereceli Merkezi) Osteosarkomlar |
| Osteoblastik (%50) |
| Kondroblastik (%25) |
| Fibroblastik (%25) |
| Küçük Hücreli Osteosarkom |
| Telenjiektatik Osteosarkom |
| Düşük Dereceli Merkezi Osteosarkom |
| Yüzey Osteosarkomları |
| Parosteal Osteosarkom |
| Periosteal Osteosarkom |
| Yüksek Dereceli Yüzey Osteosarkomu |
| <i>Sekonder Gelişen Osteosarkomlar</i> |
| <i>Nadir Görülen Osteosarkomlar</i> |
| Sklerozan Tip Osteoblastik Osteosarkom |
| Osteoblastoma Benzeri Osteosarkom |
| Kondromiksoid Fibroma Benzeri Osteosarkom |
| Kondroblastoma Benzeri Osteosarkom |
| Berrak Hücreli Osteosarkom |
| Farklılaşmamış Yüksek Dereceli Pleomorfik Kemik Sarkomu |
| Dev Hücreden Zengin Osteosarkom |
| Epiteloid Osteosarkom |

Konvansiyonel osteosarkom tüm osteosarkomların yaklaşık %90'ını oluşturan histolojik tiptir. Bu tümörler tipik olarak uzun kemiklerin metafizini tutar ve en çok ergenlerde ve genç yetişkinlerde görülürler (69). Baskın hücresel bileşene bağlı olarak, konvansiyonel osteosarkomlar osteoblastik (% 50), kondroblastik (% 25) veya fibroblastik (% 25) olarak sınıflandırılır. Osteoblastik osteosarkom tümör hücrelerinin etrafında ince veya kaba bir dantel benzeri patern oluşturan malign tümör hücreleri ile birlikte bol miktarda osteoid ve örülmüş kemik matrisinin üretilmesi ile karakterizedir. Fibroblastik osteosarkomlar ise ağırlıklı olarak sadece belirli bölgelerde kemik üretiminin olduğu yüksek dereceli bir iğsi hücre stromasından oluşur. Kondroblastik osteosarkomlarda kıkırdak matriks üretimi tümörün büyük kısmında belirgindir. Tümördeki kondroid alanlar sitolojik olarak yüksek dereceli tümörlerin özelliği olan atipik hücreleri içerebiliyor olsa da tümörün büyük kısmı daha düşük dereceli olma eğilimindedir (70).

Küçük hücreli osteosarkomlar Ewing sarkomu gibi diğer küçük yuvarlak mavi hücreli tümörler ile karışabilmektedirler. Tanı koymak için immünohistokimyasal boyama, sitogenetik ve moleküler genetik çalışmalar gerekebilir (71).

Telanjiektatik osteosarkomlar az miktarda osteoid içeren yüksek dereceli vasküler tümörlerdir (72). Düz radyografilerde tamamen radyolusent görünümeleri nedeniyle anevrizmal kemik kistleri veya dev hücreli kemik tümörleri ile karıştırılabilirler. Ağırlıklı multikistik bir kan torbası olarak görünürler ve solid bir tümör kitlesi genellikle yoktur. Biyopside tanısız doku elde etmek zor olabilir. Yaş dağılımı ve tedavisi klasik yüksek dereceli osteosarkoma benzer. Telanjiektatik osteosarkomlu hastaların prognozu, konvansiyonel kondroblastik osteosarkomlu hastalara göre daha iyi görünmektedir (50). Farklılaşmamış yüksek dereceli pleomorfik kemik sarkomu ise osteosarkoma benzer görünümündedir, ancak osteoid üretimi yoktur.

Bu intramedüller varyantların aksine yüzey osteosarkomları prognoz ve tedavi açısından farklılık gösterir. Bu osteosarkomlar düşük dereceli parosteal tip, orta dereceli periosteal tip ve yüksek dereceli yüzey osteosarkomlarını içerir (73). Yüzey osteosarkomlarından en yaygın olan tipik parosteal osteosarkom fibroblastik

hücrelerden oluşan bir yüzey lezyonudur. Konvansiyonel intramedüller osteosarkoma göre daha büyük yaş grubunda, genellikle 20 ile 40 yaşları arasında ortaya çıkar. Konvansiyonel parosteal osteosarkomların tedavisi tek başına cerrahi rezeksiyondur ve beklenen yaşam hızları yaklaşık %90'dır (74, 75). Periosteal osteosarkom sıklıkla proksimal tibiada yerleşen, orta dereceli kondroblastik yüzey osteosarkomudur. Metastaz olasılığı düşük dereceli parosteal tümörlerden daha fazla olup klasik intramedüller osteosarkomlara göre daha düşüktür (76).

Konvansiyonel yüksek dereceli osteosarkomlar kemiğin yüzeyinde de gelişebilir ve burada parosteal veya periosteal osteosarkom ile karıştırılabilirler (77).

Başka bir varyant ise genelde dördüncü dekatta ortaya çıkma eğiliminde olan, pediatrik hastalarda nadiren gözüken ve sessiz bir seyir gösteren kraniyofasiyal osteosarkomlardır (78). Mandibula ve maksilla kraniyofasiyal osteosarkom için en yaygın tutulum bölgeleridir. Kraniyofasiyal osteosarkom uzak metastazlardan ziyade lokal rekürrenslerle seyir gösteren bir formdur (79). Tam cerrahi rezeksiyon tedavinin temelini oluşturur. Kraniyofasiyal osteosarkom tedavisinde kemoterapi ve radyoterapinin rolü tartışmalıdır (80).

İskelet dışı osteosarkom (ESOS) kemik veya periosteumu içermeyen yumuşak dokuda ortaya çıkan, osteoid, kemik veya kondroid materyal üreten bir malign mezenkimal tümördür (81, 82). Genellikle agresif davranışa sahip yumuşak doku sarkomları olarak evrenmiş ve tedavi edilmiş olsa da en azından bazı çalışmalarda osteosarkom tipi bir kemoterapi rejiminin yumuşak doku sarkomu tipi kemoterapiye göre prognozu olumlu yönde etkileyebildiği gösterilmiştir (83).

2.7. Osteosarkomda Güncel Tedavi Yaklaşımı

Osteosarkomun standart tedavisi 1970'li yıllarda amputasyondur. Ancak amputasyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %20'nin altında idi (84). İzleyen yıllarda cerrahi tekniklerdeki ilerleme, daha etkin kemoterapi protokolleri ve ameliyat öncesi ve sonrası kemoterapi uygulamaları sayesinde osteosarkom tedavi kılavuzlarında belirgin değişiklikler görüldü. Örneğin geleneksel amputasyon yaklaşımının yerini yavaş yavaş ekstremité koruyucu cerrahi aldı. Özellikle neoadjuvan kemoterapi ile desteklendiğinde bu yaklaşımın amputasyon yapılan hastalara kıyasla 5 yıllık yaşam

hızında %80'lere varan iyileşme sağladığı görüldü (85-88). Günümüze gelindiğinde artık osteosarkom tedavisinde güncel tedavi yaklaşımı preoperatif dönemde kemoterapiyi takiben tümörün geniş rezeksiyonu ve postoperatif kemoterapinin de verildiği multimodal tedavidir. Neoadjuvan kemoterapinin bazı avantajları mevcuttur. Tümörün çevre dokuları daha iyi sınırlandırılmasını sağlar, cerrahi rezeksiyonu kolaylaştırır, temiz cerrahi sınır elde edilme şansını artırır. Ayrıca tümörün kemoterapiye yanıtı (nekroz oranı) değerlendirilebilir (5, 89-95).

Osteosarkomda aktivite gösteren dört önemli sitotoksik ilaç doksorubisin, sisplatin, yüksek dozda metotreksat (YDMTX) ve ifosfamid (96). Bunlardan doksorubisin tedavide etkinliği en yüksek ajanlardan biridir ancak kardiyotoksik yan etkisi doz sınırlayıcıdır. Tercih edilen kemoterapi rejimleri bu ilaçların çeşitli kombinasyonlarına dayanmaktadır. Hastalarda en yaygın kullanılan ilaçlar yüksek doz metotreksat, doksorubisin ve sisplatin (MAP) (6, 55, 97-99).

İndüksiyon kemoterapisine yanıt önemli bir prognostik faktördür. Birincil tümörün histolojik incelemesinde %90'dan fazla tümör nekrozu olması iyi yanıt kabul edilir. Histolojik olarak tümör nekroz oranı %90 ve az olan hastalar ise kötü histolojik yanıtı olarak tanımlanırlar. İyi histolojik yanıt daha yüksek sağkalım hızı ile ilişkilidir (16, 17, 96, 100-102). Osteosarkomlu 1058 hastadan oluşan bir seride neoadjuvan kemoterapi ile tedavi edilen hastaların % 59'unda iyi histolojik yanıt elde edilmiştir. Bu grupta 5 yıllık sağkalım oranı anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir (%68 ve % 52) (100). Buna benzer şekilde COG çalışmasında iyi yanıt verenler için 8 yıllık sağkalım oranları % 87 iken, kötü yanıt verenler için % 52 olduğu bildirilmiştir (103).

Sistemik kemoterapide YDMTX'in uzun süreli nefrotoksik etkilerinden kaçınmak için alternatifleri değerlendiren çalışmalar yapılmıştır. Yetişkin ve pediatrik hastalar üzerinde yapılan çalışmalar YDMTX yerine karboplatin, ifosfamid ve doksorubisin kullanarak benzer sonuçlar elde edilmiştir (104). Doksorubisinin hastalarda uzun vadeli kardiyotoksik etkilerini en aza indirmek için, bir koruyucu olarak deksrazoksanın dahil edilmesiyle ilgili çok sayıda çalışmalar vardır (105-109).

Kötü yanıtı hastalarda tedavi sonuçlarını iyileştirmek için çeşitli stratejiler denenmiştir. Cerrahiyi takiben kötü histolojik yanıt gösteren bu hastaların tedavisinde

MAP kemoterapisine etoposid ile birlikte veya etoposid olmadan yüksek doz ifosfamid eklenmesi yoluyla adjuvan kemoterapinin yoğunlaştırılmasını araştıran klinik çalışmalar yapılmıştır (6, 104, 110-112). Avrupa ve Amerikan grupları arasındaki ortak bir işbirliği olan EURAMOS-1 çalışması, adjuvan kemoterapiye yüksek doz ifosfamid ve etoposid (IE) eklenmesinin cerrahi rezeksiyon sonrası histolojik yanıtı kötü olan hastalarda sonucu iyileştirip iyileştiremeyeceği belirlenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada MAP kolu ile MAP-IE kolu arasında olaysız yaşam hızında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiş, yüksek doz ifosfamid ve etoposid ilavesiyle adjuvan kemoterapinin yoğunlaştırılmasının kötü histolojik yanıt gösteren hastalarda tedavi sonuçlarını iyileştirmediği sonucuna varılmıştır. Ayrıca ifosfamid ve etoposidin toksisiteyi daha da artırdığı dikkati çekmiştir (110). Yine bu çalışmanın sonuçlarında 5 yıllık olaysız yaşam hızı %54 olarak bulunurken genel yaşam hızı %71 olarak rapor edilmiştir (4).

Aynı çalışmada iyi histolojik yanıtı olan hastalarda cerrahi rezeksiyonu takiben interferon alfa-2b'nin tedaviye eklenmesinin yaşam hızını iyileştirip iyileştiremeyeceği de değerlendirilmiştir. İyi histolojik yanıt veren grupta MAP tamamlandıktan sonra 74 hafta süreyle idame kemoterapisi olarak interferon alfa-2b verilerek randomizasyon yapılmıştır. Ancak EURAMOS-1 çalışmasındaki bu randomizasyonun sonuçlarında iki kol arasında olaysız yaşam hızında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (113).

Preoperatif kemoterapiden sonra kötü histolojik yanıtı olan hastalarda EURAMOS-1'in sonuçları geleneksel kemoterapinin yoğunlaştırılmasının sonuçları iyileştirmediğini kanıtlamış ve bu hastalığın tedavisine yönelik yeni ajanlara ve yaklaşımlara olan ihtiyacı vurgulamıştır.

Muramil tripeptid fosfatidiletanolamin (MTP-PE) Bacille Calmette Guerin bakteri hücre duvarının sentetik bir analogudur. MD Anderson Kanseri Merkezi'nde gerçekleştirilen fare modellerindeki prelinik çalışmalarda, akciğerlerdeki makrofajları ve monositleri osteosarkom hücrelerine karşı tümörisidal hale getirmek için aktive ettiği bulunmuştur (114). Prelinik ve faz 2 verilerine dayanarak, Amerikan Çocuk Kanseri ve Pediatrik Onkoloji Grupları hem metastatik hem de metastatik olmayan yeni tanı konmuş osteosarkomlu hastalarda bu ajanın faydasını araştırmak

için ortak bir klinik çalışma (INT0133) gerçekleştirmiştir. Bu prospektif randomize faz III çalışmada metastatik olmayan osteosarkomlu hastalarda MAP kemoterapisine yüksek doz ifosfamid ve MTP-PE eklenmesinin sonuçlarını değerlendirilmiştir (6). MTP-PE randomizasyonunun sonuçları ümit verici olarak değerlendirilmiş, MAP adjuvan tedavisine MTP-PE'nin eklenmesinin olaysız yaşam hızının yanı sıra genel yaşam hızı üzerinde de olumlu etkiler yarattığı bildirilmiştir (6, 115). Ancak uzun dönemde sonuçlar tekrar değerlendirildiğinde MTP-PE'nin prognozu istatistiksel açıdan anlamlı derecede iyileştirmediği görülmüştür (116).

Periosteal osteosarkomlarda adjuvan kemoterapinin rolü tartışmalıdır. Hastalığın metastaz oranının %20 olması nedeniyle birçok merkezde adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Retrospektif çalışmalarda adjuvan kemoterapi ile %84'e varan yaşam hızları bildirilmiştir (76). Tek başına cerrahi ile tedavi edilenlerle karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark görülmemiştir (76, 117).

Hastaların yaklaşık %20'si tanı anında metastatik hastalıkla başvurur ve tahmini 5 yıllık sağkalım oranları %20'dir. Metastatik olmayan hastalıkta bu oran %80'lere ulaşabilmektedir. Tanı anında çıkarılabilir metastazları olan hastaların metastatik olmayan hastalık gibi ele alınması, primer tümör yanında metastazların cerrahi rezeksiyonu ve çoklu ajanlı kemoterapi rejimi ile tedavi edilmeleri gerektiği gösterilmiştir (118, 119). Tanı sırasındaki metastaz sayısının prognostik değeri mevcuttur (8). Klinik olarak saptanabilir tüm akciğer metastazlarının tam rezeksiyonunun 5 yıllık progresyonsuz yaşam hızını %20-30 kadar iyileştirdiği gösterilmiştir (120, 121).

2.8. Tekrarlayan ve Dirençli Hastalık

Lokalize hastalığı olup standart tedaviden sonra hastalığı remisyona girenlerin yaklaşık %30'unda rölaps görülebilmektedir. Metastatik hastalığa sahip bireylerde bu oran %80'i bulmaktadır (58). Rölaps hastalık gelişme ortanca süresinin 13 ay ve rölaps sonrası sağ kalımın 14 ay olduğu 564 hastadan oluşan bir seride preoperatif kemoterapiye yanıtı iyi olanların olmayanlara göre rölaps sonrası yaşam hızının daha iyi olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda 2 yıl içinde rölaps gösterenlerin ise en kötü prognoza sahip olduğu ifade edilmiştir (122).

Tekrarlayan osteosarkomlu hastalığın prognozu kötüdür, yaşam hızları %13 ile %40 arasında değişmektedir. Cerrahi metastatik ve tekrarlayan osteosarkomlu hastalar için temel yaklaşım olmaya devam ederken bütün lezyonların tam cerrahi rezeksiyonu sağkalım için esas yaklaşım kabul edilir. Bu nedenle, özellikle izole akciğer metastazı olanlarda metastazın rezeksiyonu yapılmalıdır. Tekrarlanan metastatektomiler sağkalım süresini uzatabilir ve hatta bazı hastalarda tam remisyona sağlayabilir. Bu hastalarda ikincil kemoterapilerin rolü günümüzde çok net değildir. Ancak tam cerrahi remisyona elde edilemeyen, çoklu metastazı olan ve/veya hastalığın tekrarları arasında geçen süre daha kısa olan (<24 ay) hastalarda kemoterapi verilmesi önerilmektedir (123).

Rölaps olgularında ifosfamid, etoposid, siklofosfamid, gempitabin ve dosetaksel gibi ajanlar denenmektedir. Literatür incelendiğinde bu tedavilere yanıt oranlarının %13-48 arasında değiştiği görülmektedir (124-126). Kliniğimizde rölaps kemik ve yumuşak doku sarkomu hastalarındaki ICE (ifosfamid, karboplatin, etoposid) kemoterapi protokolünün kullanımı ile ilgili çalışmada protokolün osteosarkomlu hastalarda prognozu iyileştirdiği gösterilmiştir (2 yıllık genel yaşam hızı %46, 2 yıllık olaysız yaşam hızı %27). Rölaps olgularında tercih edilebilecek bir kombinasyon olduğu vurgulanmıştır (127).

Osteosarkomun çoğunlukla radyoterapiye dirençli bir hastalık olduğu ve radyoterapinin başlangıç tedavisinde yerinin olmadığı kabul edilse de geniş cerrahi sınır negatifliği elde edilemeyeceği ve lokal kontrolün sağlanamayacağı öngörülen hastalarda palyasyon amacıyla kullanılabilirliği ve etkin sonuçlar elde edilebileceği gösterilmiştir (128).

Araştırma aşamasında olan ajanlar arasında özellikle kemik metastazlarında etkili olabileceği düşünülen samaryum-153 etilendiamin tetrametilen fosfat (Sm153-EDTMP) ve radyum-223 diklorür (Ra-223) gibi radyofarmasötikler bulunmaktadır, ancak miyelotoksisiteleri sebebiyle kullanımları sınırlıdır (129, 130). Bir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü inhibitörü olan sorafenibin, tekrarlayan ve rezekte edilemeyen osteosarkomlu hastalarda önemli bir tedavi seçeneği olabileceği gösterilmiştir (131). Oral olarak kullanılan çoklu kinaz inhibitörü olan regorafenibin incelendiği bir faz II çalışma progresif hastalığı olan 43 osteosarkom tanılı hastada 8

haftalık klinik fayda oranının %65 olduğunu göstermiştir (132). Bir başka tirozin kinaz inhibitörü olan anlotinibin prelinik ve hayvan çalışmalarında dirençli osteosarkom tedavisinde de etkinliği olduğu vurgulanmaktadır (133, 134).

Kemoterapötiklere gelişen direnç günümüzde tedavi için büyük bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu amaçla yeni tedavi yolları aranmakta olup gelişen teknolojiler ile immünoterapinin de tedavideki yeri irdelenmektedir. Standart koşullarda bağışıklık sistemi tümör hücrelerini ayırt eder ve doğal öldürücü hücreleri (NK hücreleri) uyararak interferon salgısını başlatıp ardından dendritik hücreler aracılığıyla onları yok eder. Yine de bazı tümör hücreleri tümör antijen kaybını içeren çeşitli mekanizmalarla bağışıklık sisteminden kaçabilmekte ve düzenleyici T hücreleri, tümörle ilişkili makrofajlar ve miyeloid kaynaklı baskılayıcı hücreler yoluyla tümör mikro ortamını değiştirilmektedir (135). Osteosarkom tedavisinde immünoterapinin etkinlik sağlayabileceğini gösteren umut verici çalışmalar geçtiğimiz birkaç sene içinde literatüre girmiştir (136-139).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2019 yılları arasında tanı konmuş, ünitemizde tedavi edilmiş, tümör rezeksiyonu yapılmış, tedavisi tamamlanmış ve izlem verilerine ulaşılabilen 18 yaş altındaki osteosarkom tanılı hastaların onkoloji dosyaları ve hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Osteosarkom tanılı hastaların demografik özellikleri, tümörün boyutu ve yerleşim yeri, patolojik kırık varlığı, metastaz varlığı ve bölgeleri, histopatolojik tanısı, verilen kemoterapinin, tanı ve kesin cerrahinin detayları, histopatolojik yanıt ve cerrahi sınırlar, varsa rölaps veya progresyon tarihi, rölaps bölgeleri ve tedavisi değerlendirilmiştir.

Preoperatif kemoterapinin son kür tarihi ile operasyon arasında geçmesi beklenen normal süre EURAMOS ve AP kemoterapi protokolleri için 1 haftadır. Bu sürenin aşılması operasyon gecikmesi olarak adlandırıldı. Operasyondan postoperatif kemoterapinin başlangıcına kadar geçen süre ise yine her iki kemoterapi protokolü için de 1 haftadır. Bu sürenin aşılması durumu ise postoperatif kemoterapi gecikmesi olarak adlandırıldı. Rezeke edilen tümörün histopatolojik değerlendirmesinde nekroz oranı %90'ın üzerinde olan hastalar iyi yanıtlı, %90 ve altında olanlar kötü yanıtlı olarak değerlendirildi.

Olaysız yaşam analizlerinde hastalığın rölaps veya progresyonu, ikincil tümör gelişmesi veya herhangi nedenle ölüm 'olay' olarak tanımlandı. Genel yaşam analizlerinde ise herhangi nedenle ölüm 'olay' olarak tanımlandı. Olaysız yaşam hızı (EFS) tanı tarihi ile 'olay' tarihi veya 'olay' yok ise hayatta olduğu bilinen son tarih veya çalışmanın sonlanım tarihi olan 31.12.2019 tarihi arasındaki fark hesaplanarak bulundu. Genel yaşam hızı (OS) için tanı tarihinden hastanın herhangi bir nedenle öldüğü veya son görüldüğü tarihe veya hayatta ise çalışmanın sonlanım tarihine kadar geçen süre hesaplandı.

İstatiksel analizler IBM SPSS, *Statistical Package for Social Sciences*, (SPSS Inc. Chicago IL) v23 programı kullanılarak hesaplandı. Çalışmada ikili değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için χ^2 testi kullanıldı. Ayrıca OS ve EFS Kaplan-Meier yöntemi (140) ile hesaplandı, çeşitli faktörlerin yaşam hızları üzerindeki etkileri log-

rank testi (141) kullanılarak değerlendirildi. Olası prognostik faktörlerin yaşam hızları üzerine bağımsız etkilerini değerlendirmek için *Cox* regresyon analizi uygulandı (142). Bütün değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2019 yılları arasında osteosarkom tanısı ile değerlendirilmiş 103 hasta dosyası incelendi. Bu hastalardan tedaviyi terk eden (n=9), tanı değişikliği olan (n=3) ve tedavi yanıt değerlendirmesi yapılamayan (n=1) toplam 13 hasta değerlendirmeye alınmadı. Yeni tanı almış, daha önce tedavi almamış ve ünitemizde tedavisi tamamlanmış 90 osteosarkomlu hasta çalışma grubuna alındı.

Çalışma grubuna alınan 54 erkek ve 36 kız (erkek/kız: 1.5) hastanın ortanca yaşı 12.9 yıl (6.5-17.9) ve ortalama yaşı 12.3 ± 2.9 yıl idi. Cinsiyete göre ortanca tanı yaşları erkekler için 13.4 yıl (6.5-17.9) ve kızlar için 11.9 yıl (6.8-16.6) bulundu. Ortalama tanı yaşları ise erkek ve kızlar için 12.8 ± 2.8 yıl ve 11.5 ± 2.8 olarak bulundu.

Tümör yerleşim yeri 85 hastada (%94.4) ekstremitte kemiklerinde, 5 hastada (%5.6) aksiyal iskelette idi. Ayrıntılı primer tümör yerleşim yerleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Kemik içindeki yerleşim 54 hastada (%65) metafizyal, 29 hastada (%34.9) diafizyal bölgede idi. Tümörün uzun aksı 34 hastada (%37.8) 8 cm ve daha küçük, 56 hastada (%62.3) 8 cm'den büyüktü. Tanı anında 7 hastada (%7.8) patolojik kırık mevcuttu.

Tanıda doku örnekleme 48 hastada (%53.3) insizyonel biyopsi ve 33 hastada (%36.7) kalın iğne biyopsisi ile konulmuştu. Bunu dışında 2014 yılından önceki dönemde ve hepsi kurumumuz dışında olmak üzere 5 hastaya (%5.6) ilk tanısal cerrahi girişim olarak küretaj yapılmıştı. Kalan 4 hasta (%4.4) primer tümör rezeksiyonu yapıldıktan sonra bölümümüze tedavi için başvurmuştu.

Hastalarımızın 16'sında histopatolojik tanı konvansiyonel osteosarkomdu. İlk tanı biyopsisinde histopatolojik alt grup tanısı 13 hastada mevcuttu (7'si (%7.8) kondroblastik, 5'i (%5.6) osteoplastik, 1'i ise (%1.1) fibroblastik tipte). Ayrıca 5 (%5.6) telenjektatik tip ve 3 (%3.3) periosteal osteosarkom rapor edilmişti. Patolojik alt tipler Tablo 7'de verilmiştir. Ayrıca çalışmamızdaki bir hasta da ALL tanısıyla remisyonda izlenirken osteosarkom tanısı alıp tedavi edilmiştir.

Tablo 6. Primer tümör yerine göre tümörlerin dağılımı

| Primer tümör yeri | n | % |
|--------------------------|-----------|------------|
| Ekstremiteler | | |
| Femur | 46 | 51.1 |
| Tibia | 21 | 23.3 |
| Humerus | 10 | 11.1 |
| Fibula | 4 | 4.4 |
| Pelvis | 2 | 2.2 |
| Klavikula | 1 | 1.1 |
| Ulna | 1 | 1.1 |
| Aksiyal İskelet | | |
| Maksilla | 2 | 2.2 |
| Orbita | 1 | 1.1 |
| Kosta | 1 | 1.1 |
| Mandibula | 1 | 1.1 |
| Toplam | 90 | 100 |

Tablo 7. Tümörlerin histopatolojik tiplerine göre dağılımı

| Histolojik Tanı | n | % |
|------------------------|----------|----------|
| Konvansiyonel | 16 | 66.6 |
| Kondroblastik | 7 | 43.7 |
| Osteoplastik | 5 | 31.3 |
| Fibroblastik | 1 | 6.3 |
| Belirtilmemiş | 3 | 18.7 |
| Telenjektatik | 5 | 20.8 |
| Periosteal | 3 | 12.5 |

4.1. Tedavi

Osteosarkomlu hastalarımız 1 Ocak 2000 ile Ekim 2015 tarihleri arasında doksorubisin ve sisplatin (AP) kemoterapi protokolü ile tedavi edildiler. Bu tarihler arasında 59 hastaya (%65.6) AP protokolü verildi. Ünitimizde EURAMOS protokolünün ilk kullanılma tarihi Haziran 2011 olup Aralık 2015'e kadar üç metastatik tümörlü hasta beşli tedavi ile (yüksek doz metotreksat, doksorubisin, sisplatin (MAP) ve ifosfamid, etoposide (IE)) tedavi edildi. Haziran 2015'ten itibaren tanı alan 31 hasta (%34.4) EURAMOS protokolünün standart kolu olan MAP şeması ile tedavi edildi.

Tedavi protokolleri değerlendirildiğinde AP protokolünün 2-9 kür (ortanca 5), EURAMOS protokolünün 6 kür (ortanca 6) verildiği görüldü. İlk kür tedavinin verildiği günden itibaren tedavi süresi AP protokolü için ortalama 4.4 ± 2.3 ay, EURAMOS protokolü için 8.4 ± 2.5 ay bulundu. Ortanca tedavi süreleri ise AP ve EURAMOS protokolleri için 4.3 ay (0.7-10.3) ve 8.2 ay (0.7-13.6) idi.

Başka merkezlerde primer tümör eksizyonu yapılan ve tanı anında tümör rezeksiyonu yapılması uygun bulunmayan toplam 7 hasta dışında bütün hastalara ortanca 13 hafta (5.7-33 hafta) preoperatif kemoterapi verildi. Bunların 52'sine (%62.6) AP protokolü verilirken 31 hastaya (%37.3) EURAMOS protokolü verildi. Tümör rezeksiyonuna kadar preoperatif dönemde verilen ortanca kür sayısı AP protokolü için 3 kür (2-6 kür) ve EURAMOS protokolü için 2 kür (2-4 kür) idi. Preoperatif kemoterapinin ortanca süresi AP protokolü için 12.2 hafta (5.7-33.4 hafta), EURAMOS protokolü için 13.8 hafta (6.4-23.6 hafta) bulundu. Ortalama preoperatif kemoterapi süreleri ise AP protokolü için 14.0 ± 6.7 hafta, EURAMOS protokolü için 14.6 ± 3.7 hafta bulundu.

Hastalara operasyondan ortanca 2.4 hafta sonra (1-70.7 hafta) postoperatif kemoterapi başlandı (ortalama 4.1 ± 7.8 hafta). Aynı süre AP protokolü için ortanca 3.4 hafta (1-70.7 hafta) ve ortalama 5.3 ± 9.7 hafta, EURAMOS protokolü için ortanca 1.7 hafta (1-11.6 hafta) ve ortalama 2.3 ± 1.9 hafta idi.

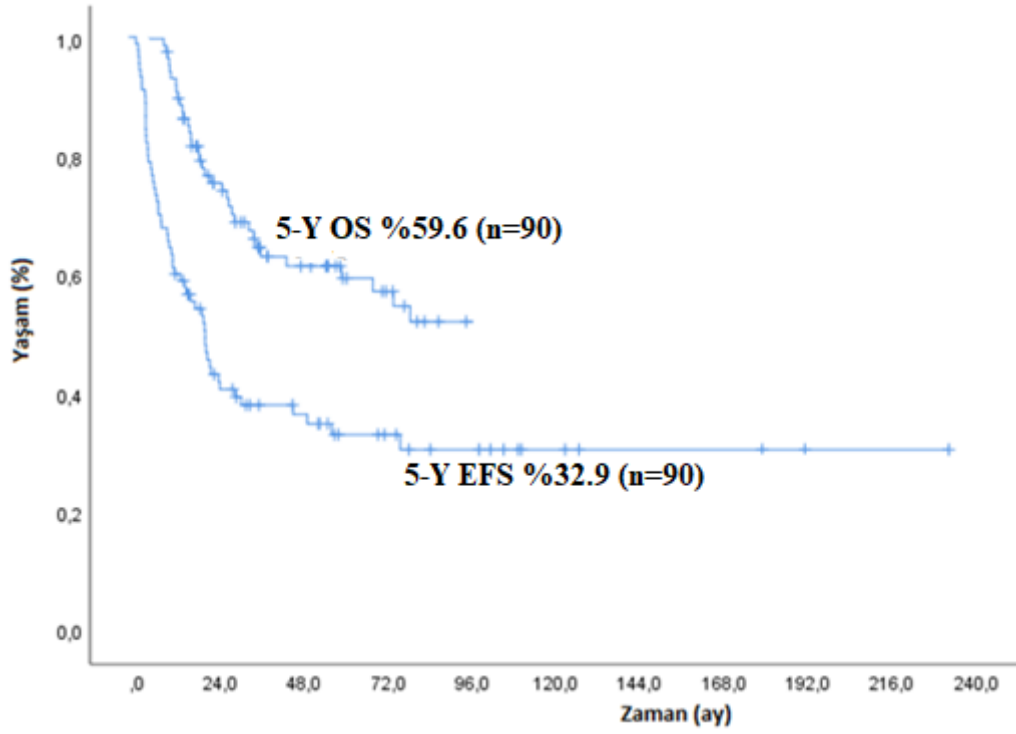
Ekstremitte koruyucu cerrahi primer tümör rezeksiyonu için en fazla yapılan cerrahi yöntemdi (72 hasta, %80). Bunun dışında 10 hastaya (%11.1) amputasyon

yapılmıştı. İntralezyoner veya marjinal rezeksiyon yapılan hasta sayısı 6 (%6.7) idi. Tanı sırasında metastatik hastalığı olan ve indüksiyon tedavisi sonunda ilerleyici yanıt görülen iki hastaya (%2.2) primer tümör cerrahisi yapılamadı.

Operasyon sonrası 82 hastada (%94.2) cerrahi sınırlar negatif saptanırken, 5'inde (%5.8) cerrahi sınırdaki tümör olduğu görüldü. Üç hastanın cerrahi sınır verisine ulaşamadı. Cerrahi sınırdaki tümör pozitif olan hastalar ortanca 21.9 ay (13.3-27.9) takip edildi. Bunların iki tanesinde 16. ve 22. aylarda lokal rölaps saptandı. Diğer üç hastada 4., 6. ve 7. aylarda uzak metastazlar ile rölaps gözlemlendi. Operasyon sonrası tümör nekroz oranlarına bakıldığında 58 hastanın (%71.6) nekroz oranının %90 ve altında olduğu görülürken 23 hastanın (%28.3) nekroz oranı %90'ın üzerinde idi. Dokuz hastanın tümör rezeksiyon materyalinde nekroz oranı verisine ulaşamadı.

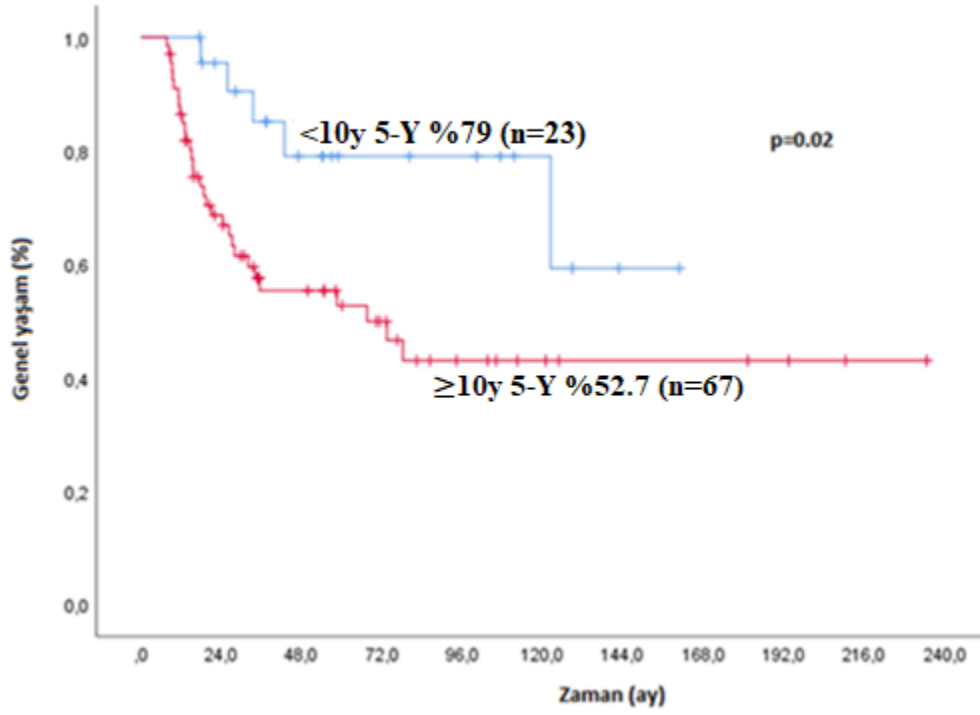
4.2. Yaşam Hızları

Hastalarımızın ortanca takip süresi 34 ay bulundu; en kısa takip süresi 8 ay, en uzun süre ise 19.5 yıl idi. Osteosarkomlu 90 hastanın 5 yıllık olaysız yaşam hızı %32.9 ve 5 yıllık genel yaşam hızı %59.6 bulundu. Hastalarımızın 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları Şekil 1'de verilmiştir.

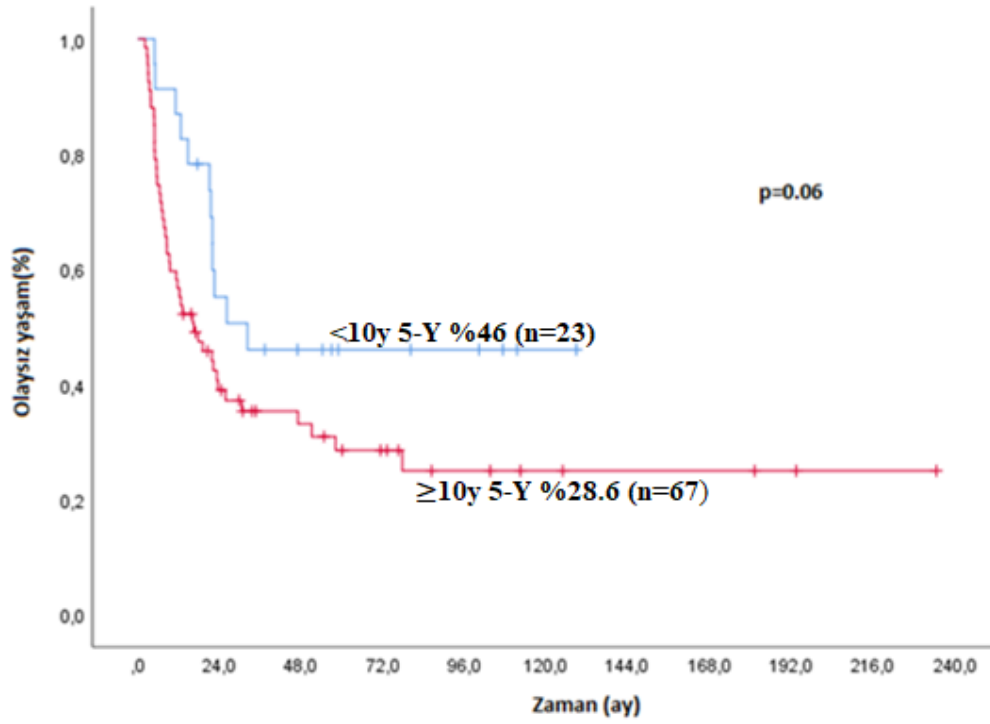


Şekil 1. Tüm hastaların 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları

Tüm hasta grubunda 10 yaş altında 23, 10 yaş ve üzerinde 67 hasta mevcuttu. On yaşın altında 5 yıllık genel yaşam hızı %79, 10 yaş ve üzerinde %52.7 bulundu, fark istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p=0.02$). Tüm hasta grubunda 10 yaşın altında 5 yıllık olaysız yaşam hızı %46, 10 yaş ve üzerinde %28.6 bulundu ($p=0.06$). Yaş gruplarına göre olaysız ve genel yaşam hızları Şekil 2 ve 3'te, ayrıntılı yaşam hızı değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Yaş grubuna göre 5 yıllık genel yaşam hızı



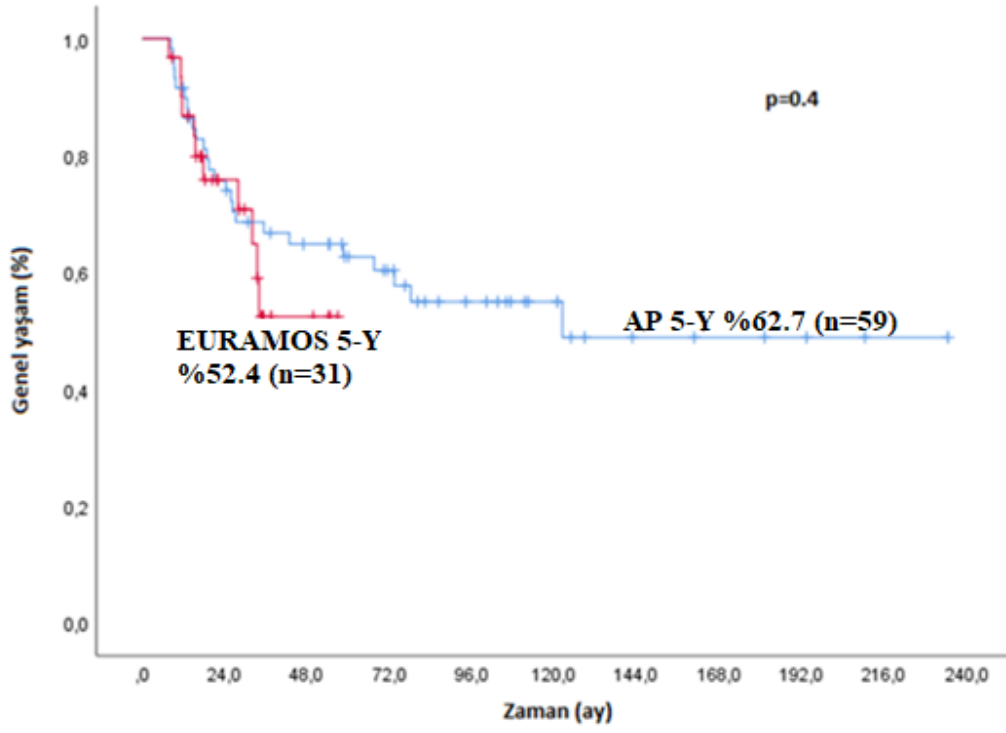
Şekil 3. Yaş grubuna göre 5 yıllık olaysız yaşam hızı

Hastalarımızda cinsiyet, primer tümör bölgesi, tümörün kemik içindeki yerleşimi, boyutu veya patolojik kırık varlığının yaşam hızlarını etkilemediği görülmüştür. Patolojik kırığa sahip hastaların tanı anında metastaza sahip olma ihtimali patolojik kırığı olmayanlara göre yüksek saptanmadı ($p=0.18$). Bu faktörlere göre olaysız ve genel yaşam hızları Tablo 8’de verilmiştir.

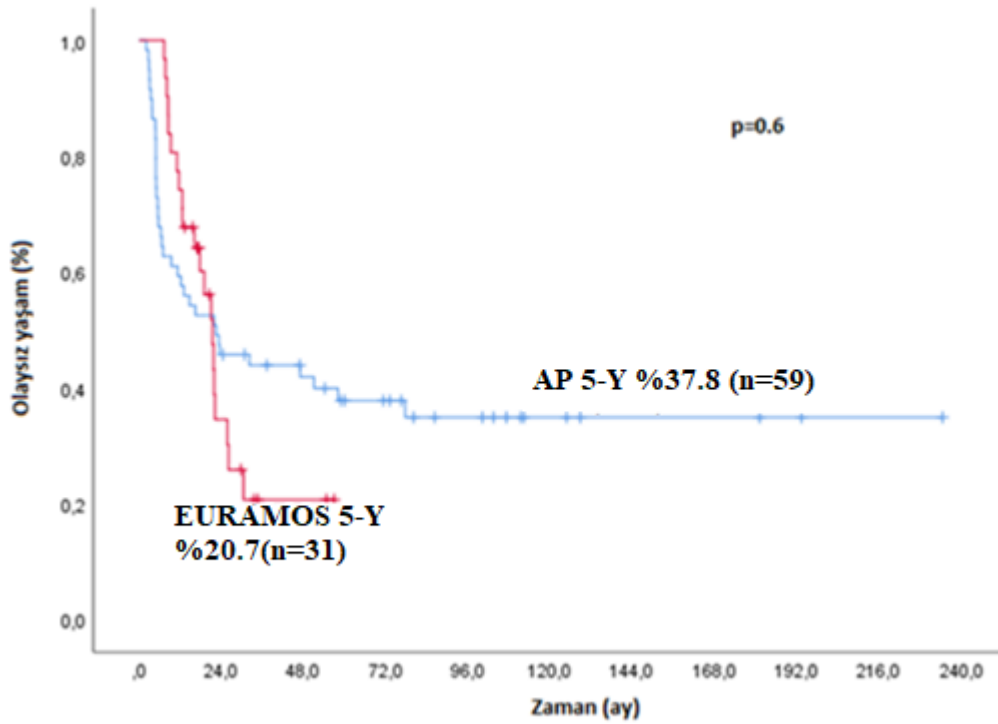
Tablo 8. Demografik özelliklere göre 5 yıllık yaşam hızları

| | n | Genel yaşam (%) | p | Olaysız yaşam (%) | p |
|------------------------------|----|-----------------|-------------|-------------------|------|
| Tüm hastalar | 90 | 59.6 | | 32.9 | |
| Cinsiyet | | | | | |
| Erkek | 54 | 57 | 0.5 | 28.8 | 0.8 |
| Kız | 36 | 63 | | 37.5 | |
| Yaş grubu | | | | | |
| <10 | 23 | 79 | 0.02 | 46 | 0.06 |
| ≥10 | 67 | 52.7 | | 28.6 | |
| Primer tümör yeri | | | | | |
| Ekstremiteler | 85 | 59.6 | 0.8 | 31.3 | 0.4 |
| Femur | 46 | 63.2 | | 31.5 | |
| Tibia | 21 | 68.2 | | 34.6 | |
| Humerus | 10 | 42.9 | | 20 | |
| Fibula | 4 | 50 | | 50 | |
| Aksiyal iskelet | 5 | 60 | | 60 | |
| Kemik içindeki konumu | | | | | |
| Metafiz | 56 | 53.4 | 0.1 | 26.6 | 0.3 |
| Diyafiz | 29 | 63.1 | | 37.8 | |
| Tümör Boyutu | | | | | |
| Uzun aksı >8cm | 56 | 56.8 | 0.2 | 26.5 | 0.2 |
| Uzun aksı ≤8cm | 34 | 65 | | 43.5 | |
| Patolojik kırık | | | | | |
| Var | 7 | 57.4 | 0.1 | 42.9 | 0.3 |
| Yok | 83 | 83.3 | | 32.2 | |

Hastaların 59'u sisplatin ve doksorubisin ile tedavi edilmişti. Bu grupta 47 hasta (%79) lokalize hastalık, 12 hasta (%20) metastatik hastalık ile tedavi edildi. EURAMOS protokolü alan 17 hastanın (%54) lokalize hastalık ve 14 hastanın (%45) metastatik hastalığı vardı. Olaysız ve genel yaşam hızları iki protokol arasında istatistiksel anlamlı farklı bulunmadı (p=0.6 ve p=0.4). Hastaların aldıkları kemoterapi protokollerine göre yaşam hızları Şekil 4 ve Şekil 5'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Tedavi protokollerine göre 5 yıllık genel yaşam hızları



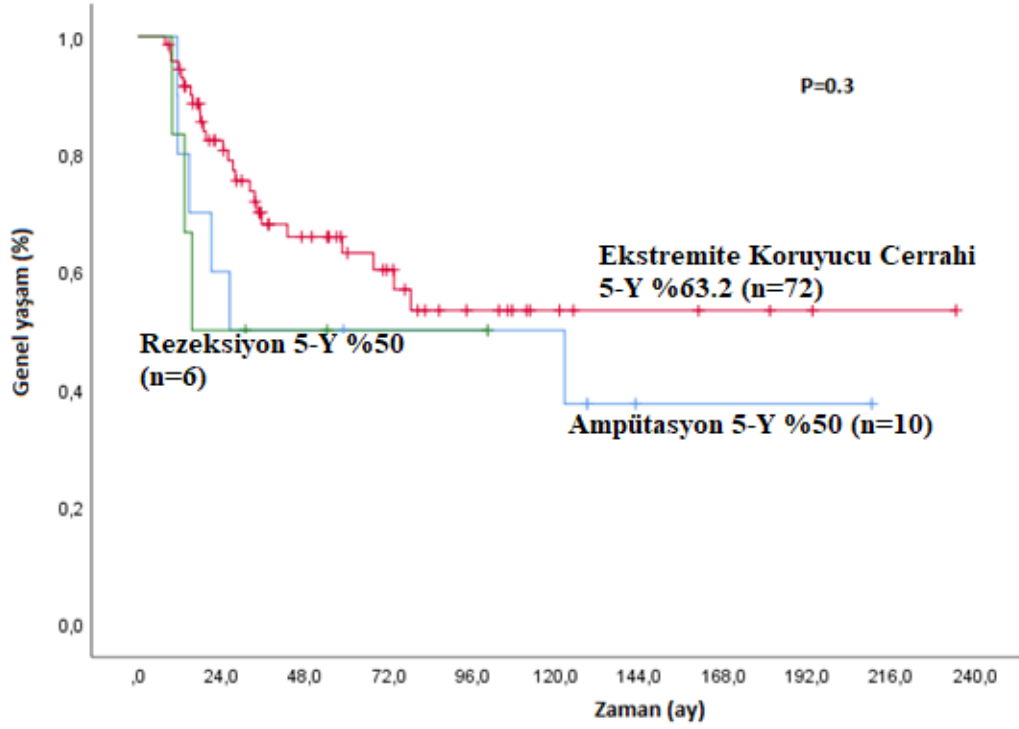
Şekil 5. Tedavi protokollerine göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları

Tüm hasta grubunda 72 hastada ekstremitte koruyucu cerrahi yapılmıştı. Bu hastalarda 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları %63.2 ve %34 bulundu. Ampüte edilen 10 hastada ise aynı yaşam hızları %50 ve %20 olarak bulundu (Tablo 9, Şekil 6 ve 7). Opere edilemeyen 2 hasta ve verisine ulaşılamayan bir hasta hariç tutulduğunda tümör rezeksiyonu yapılabilen 87 hastanın 82'sinde cerrahi sınır negatifti. Bu grubun 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları %63.5 ve %35 bulundu. Cerrahi sınırda tümör varlığında hem olaysız, hem de genel yaşam hızlarının düşük olduğu görüldü. Yaşam hızları Tablo 9'da, Şekil 8 ve 9'da verilmiştir. Preoperatif tedaviye iyi ve kötü histopatolojik yanıtı hastalarda genel yaşam hızları %44.2 ve %26.6 bulundu (Şekil 10 ve Şekil 11). Hastaların takibinde preoperatif son kür tarihinden operasyona kadar geçen süre ortalama 4.6 hafta ortanca 3.8 hafta oldu (1.4-21.3 hf). Operasyondan sonra postoperatif kemoterapi başlanması için geçen ortalama süre 4.1 hafta, ortanca süre ise 2.5 hafta oldu (1-70 hf). Ayrıntılı bilgi Tablo 10'de verilmiştir.

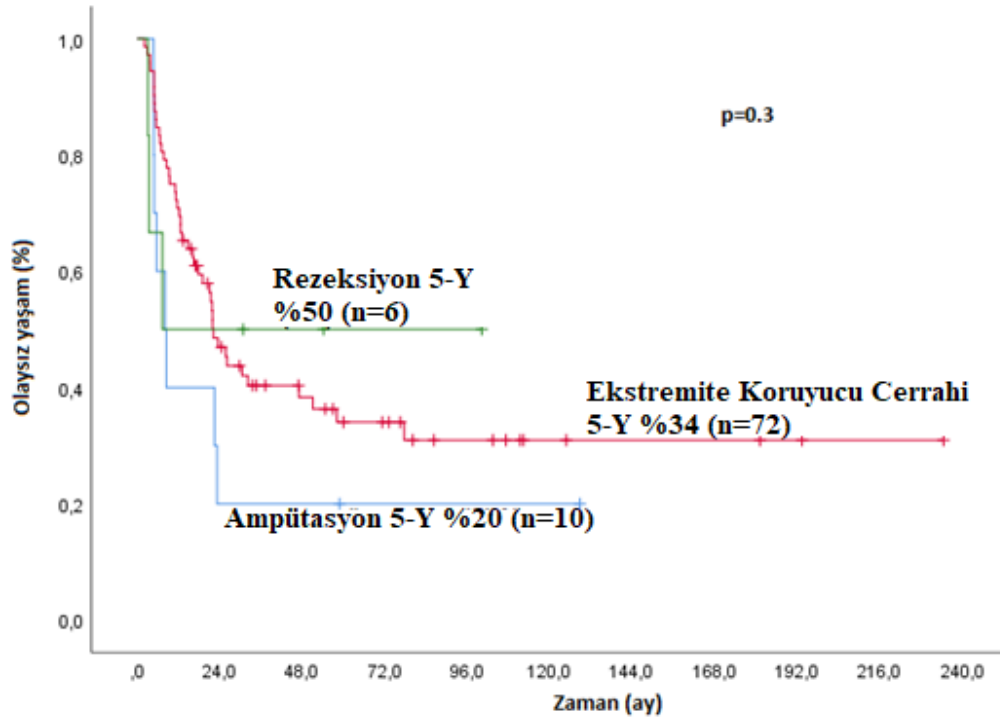
Lokalize hastalık grubunda (64 hasta) operasyon tipi, cerrahi sınır ve nekroz oranı ayrıca incelendiğinde ekstremitte koruyucu cerrahi yapılanlarda (54 hasta, %84) 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları %39.9 ve %66.2 bulundu. Ampütasyon yapılanlarda (5 hasta, %7) ise bu oranlar %20 ve %60 bulundu. Cerrahi sınırı negatif olanların (60 hasta, %95) 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları %40.9 ve %66.9 bulundu (p=0.01). Cerrahi sınırı pozitif saptanan 3 hasta (%4) bu süre içerisinde tekrarlayan veya ilerleyici hastalık ile kaybedildi. Nekroz oranları incelendiğinde %90'ın üzerinde nekroz oranına sahip 16 hastanın (%27) 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları %56.7 ve %76.4 bulundu. Nekroz oranı %90 ve altında olan 43 hastada (%72) ise aynı oranlar %31.7 ve %61.6 bulundu. Operasyon tipi, histopatolojik tedavi yanıtı ve cerrahi sınır özelliklerine göre yaşam hızları Tablo 11'da verilmiştir.

Tablo 9. Operasyon tipi, histopatolojik yanıt ve cerrahi sınırlara göre 5 yıllık yaşam hızları

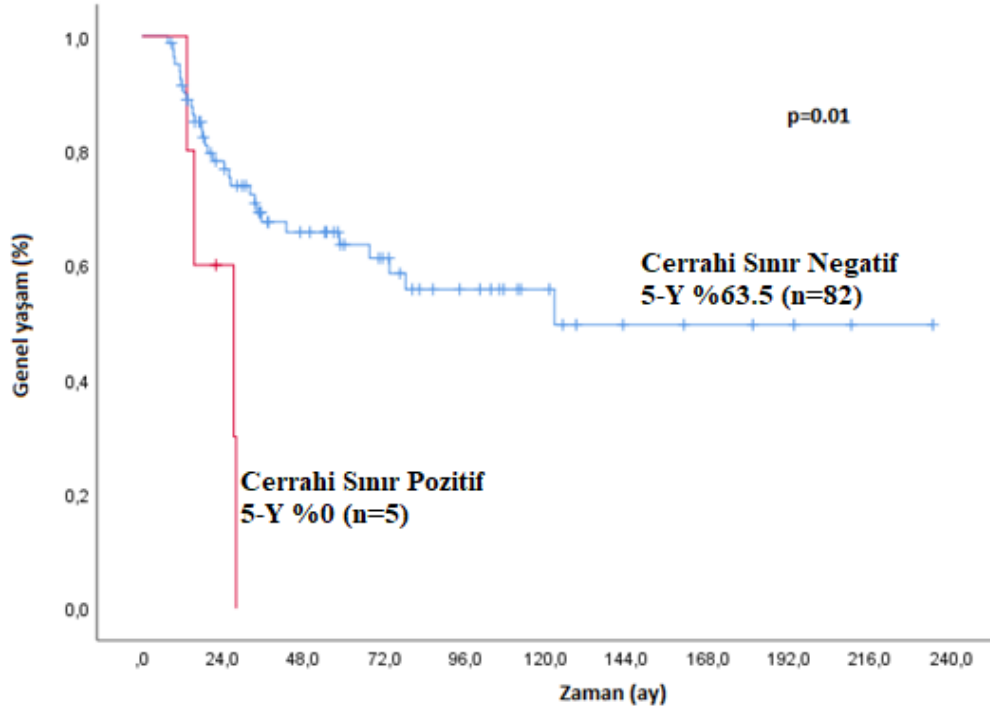
| | n | Genel yaşam | p | Olaysız yaşam | p |
|-----------------------|----------|--------------------|-------------|----------------------|-------------|
| Operasyon tipi | | | | | |
| Ekstremitte koruyucu | 72 | 63.2 | 0.3 | 34 | 0.3 |
| Amputasyon | 10 | 50 | | 20 | |
| Rezeksiyon | 6 | 50 | | 50 | |
| Cerrahi sınır | | | | | |
| Pozitif | 5 | 0 | 0.01 | 0 | 0.01 |
| Negatif | 82 | 63.5 | | 35 | |
| Nekroz oranı | | | | | |
| >%90 | 23 | 66.1 | 0.2 | 44.2 | 0.05 |
| ≤%90 | 58 | 59 | | 26.6 | |



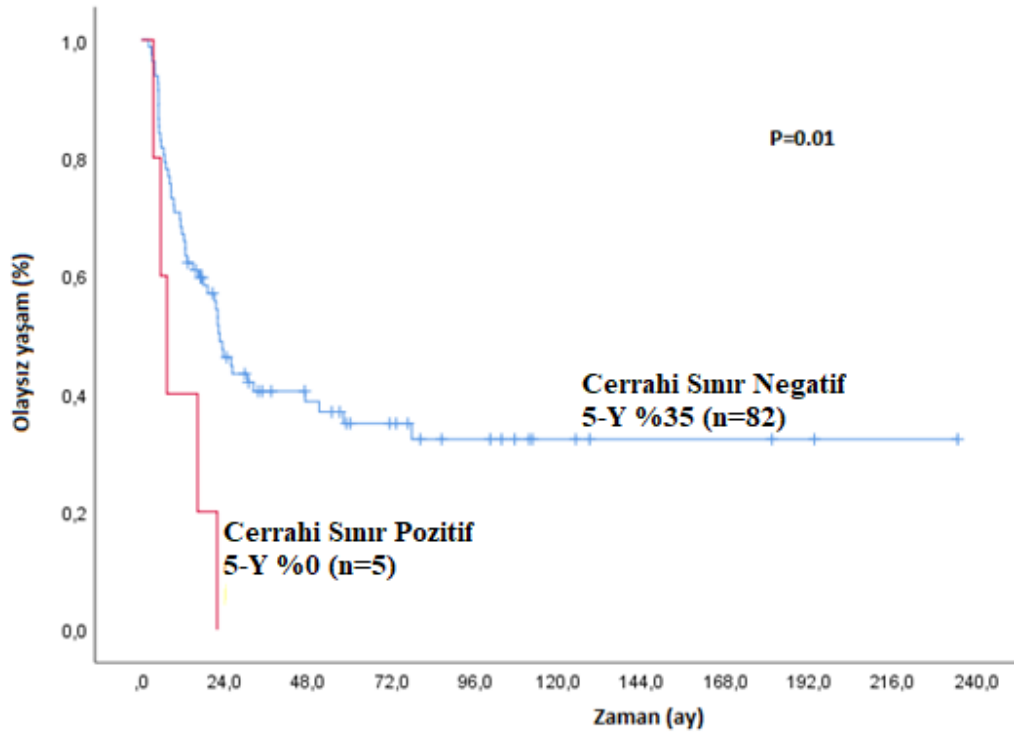
Şekil 6. Operasyon tipine göre 5 yıllık genel yaşam hızları



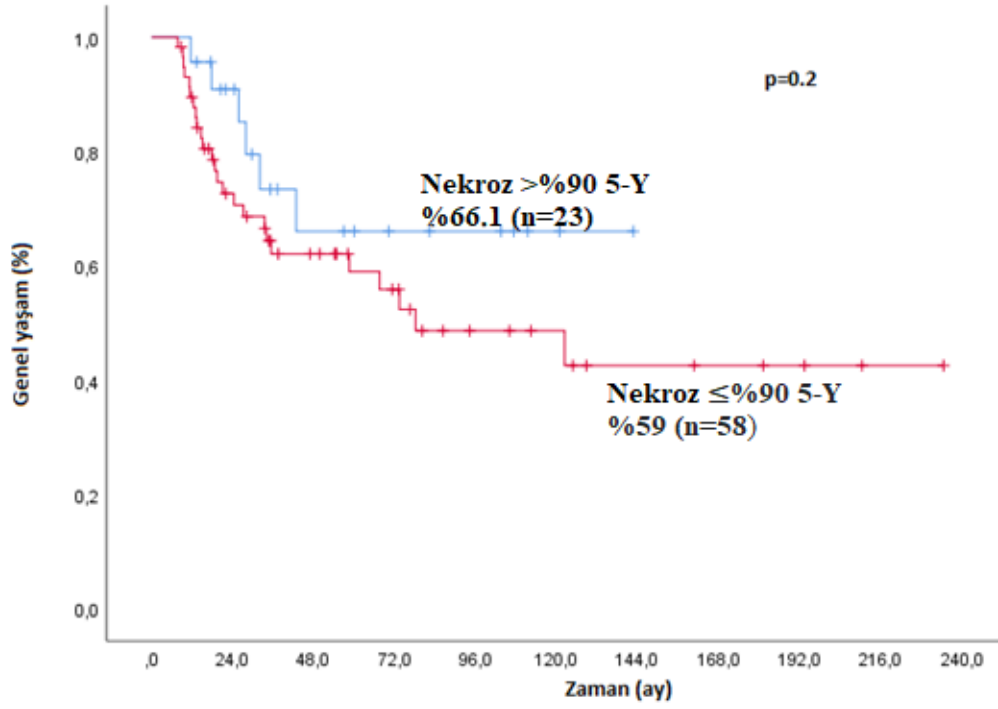
Şekil 7. Operasyon tipine göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları



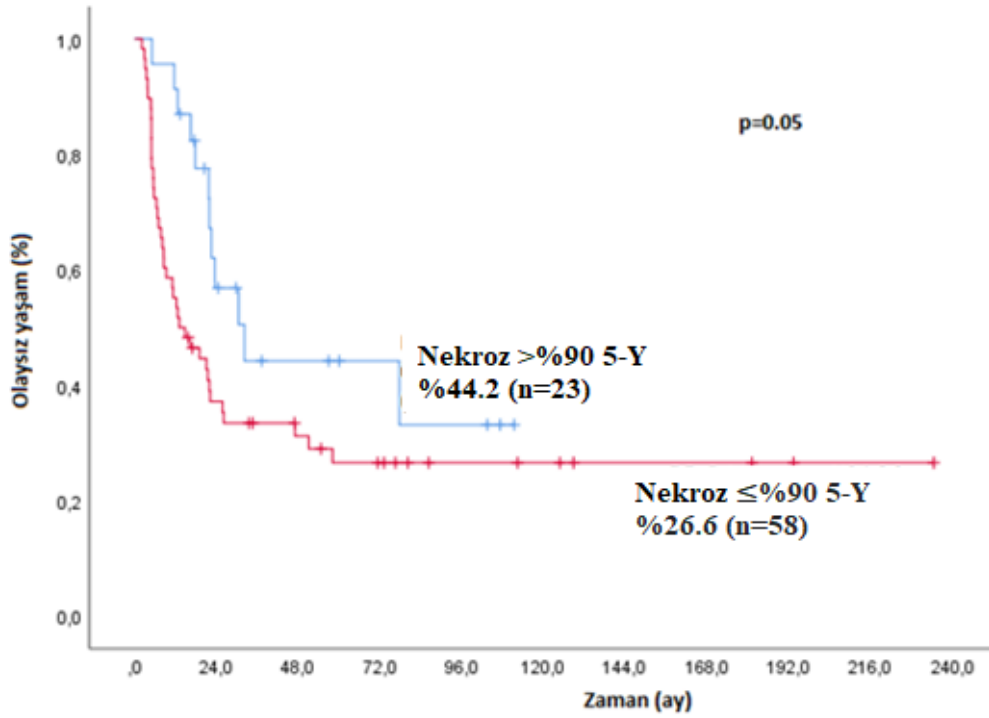
Şekil 8. Cerrahi sınırda tümör varlığına göre 5 yıllık genel yaşam hızları



Şekil 9. Cerrahi sınırda tümör varlığına göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları



Şekil 10. Histopatolojik yanıtı göre 5 yıllık genel yaşam hızları



Şekil 11. Histopatolojik yanıtı göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları

Tablo 10. Operasyon tarihinde ve postoperatif tedavi başlanmasında gecikmenin yaşam hızlarına etkisi

| | n | Genel yaşam | p | Olaysız yaşam | p |
|--|----|-------------|------|---------------|------|
| Operasyon gecikmesi | | | | | |
| ≤2 hafta | 22 | 71.7 | 0.28 | 47.7 | 0.13 |
| >2 hafta | 61 | 56.7 | | 26.7 | |
| Postoperatif kemoterapi gecikmesi | | | | | |
| ≤2 hafta | 37 | 49.7 | 0.48 | 24.8 | 0.67 |
| >2 hafta | 48 | 66.8 | | 37.8 | |

Tablo 11. Lokalize osteosarkomda operasyon tipi, histopatolojik yanıt ve cerrahi sınırdaki tümör varlığına göre yaşam hızları

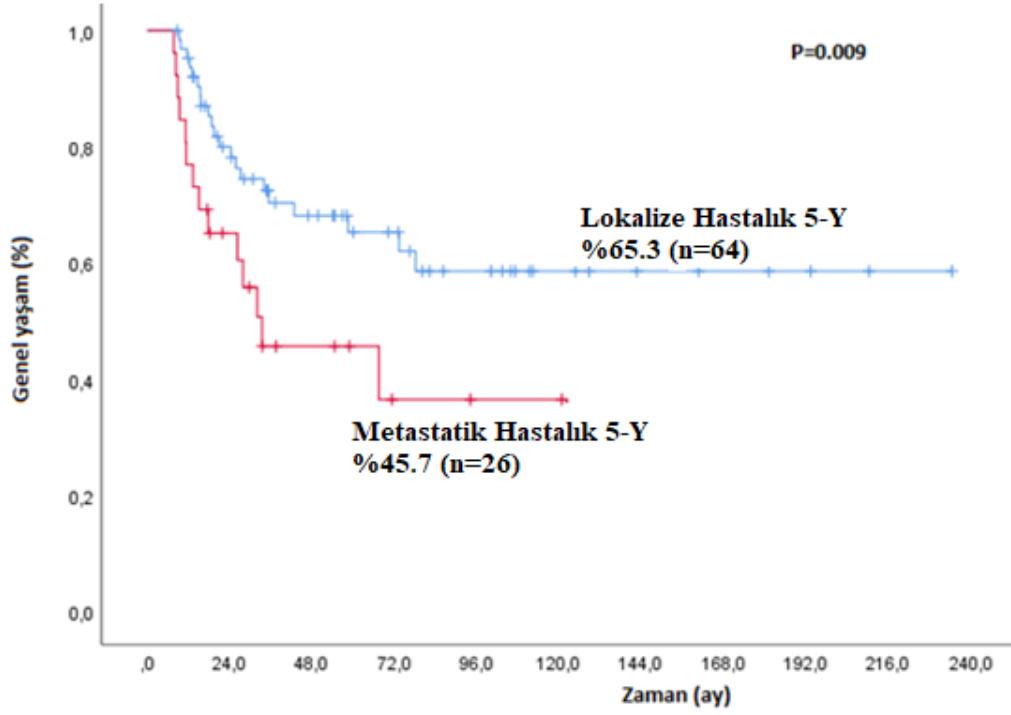
| | n | Genel yaşam | p | Olaysız yaşam | p |
|-----------------------|----|-------------|------|---------------|-------------|
| Operasyon tipi | | | | | |
| Ekstremitte koruyucu | 54 | 66.2 | 0.8 | 39.9 | 0.3 |
| Ampütasyon | 5 | 60 | | 20 | |
| Rezeksiyon | 5 | 60 | | 60 | |
| Cerrahi sınır | | | | | |
| Pozitif | 3 | 0 | 0.08 | 0 | 0.03 |
| Negatif | 60 | 66.9 | | 40.9 | |
| Nekroz oranı | | | | | |
| >%90 | 16 | 76.4 | 0.19 | 56.7 | 0.09 |
| ≤%90 | 43 | 61.6 | | 31.7 | |

Tanı anında 26 hastada (%28.8) metastaz mevcuttu. Bunların 18'inde (%69.2) akciğer parankim metastazı, 11'inde (%30.5) kemik metastazı (7 atlama metastazı, iki uzak kemik metastazı, ikisinde de hem atlama hem uzak kemik metastazı) ve 2 hastada lenf nodu metastazı olduğu görüldü. Beş hastada hem akciğer hem kemik metastazı mevcuttu. Ayrıntılı bilgiler Tablo 12'de gösterilmiştir. Tanı anında akciğer metastazı olan 18 hastanın 6'sına pulmoner metastatektomi yapıldı. Bunların beşinde canlı tümör izlendi. Canlı tümör saptanan hastaların dördünde daha sonraki izlemde akciğer parankiminde rölaps veya progresyon bulguları saptandı. Canlı tümör saptanmayan hastada izlemde primer tümör bölgesinde progresyon gözlemlendi. Tanı anında pulmoner metastazı olan ancak cerrahiye uygun görülmemesi veya metastazların kaybolması nedeniyle metastatektomi yapılamayan 12 hastanın üçünün pulmoner metastazlarının boyut olarak stabil kaldığı, üçünün boyut olarak küçüldüğü veya kaybolduğu görülürken, altısında metastaz boyutlarında artış saptandı. Boyut olarak metastazın küçüldüğü veya kaybolduğu 3 hasta hastaliksız olarak remisyonda izlenmektedir.

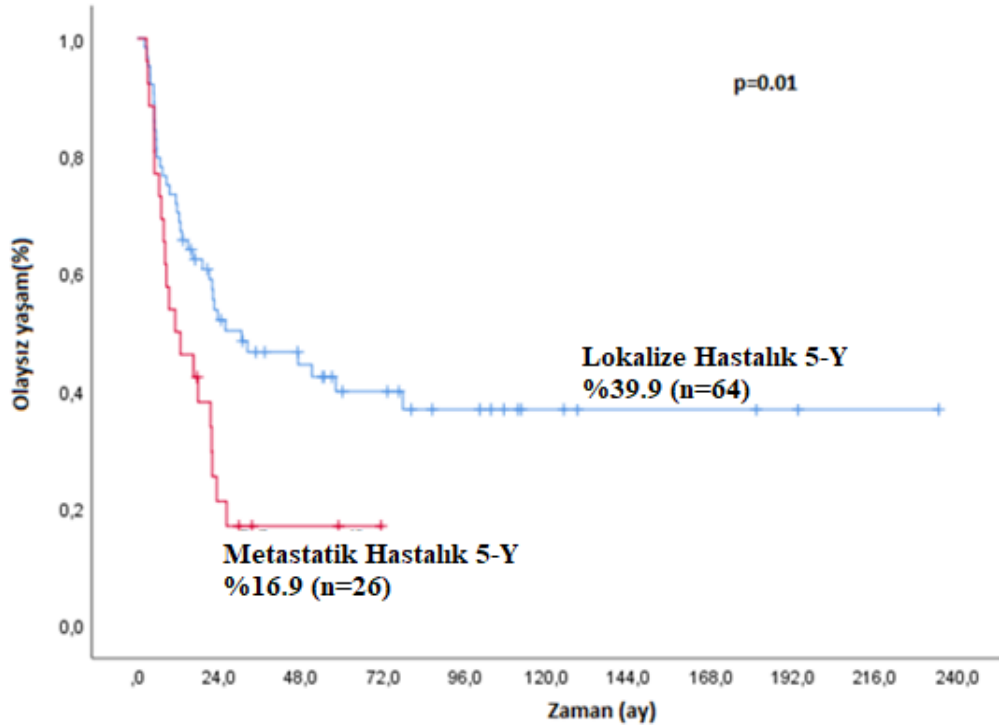
Tanı sırasında metastatik tümörü olan hastaların 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırasıyla %16.9 ve %45.7 idi. Metastazı olmayan hastalarda bu oranlar sırasıyla %39.9 ve %65.3 bulundu (Şekil 12 ve Şekil 13). Bu iki grubun genel yaşam hızları arasında fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p= 0.009$). Doksorubisin-sisplatin ve EURAMOS protokolü alan hastaların metastatik hastalık durumuna göre yaşam hızları Şekil 14,15,16 ve 17’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Metastatik hastalıkta 5 yıllık yaşam hızları

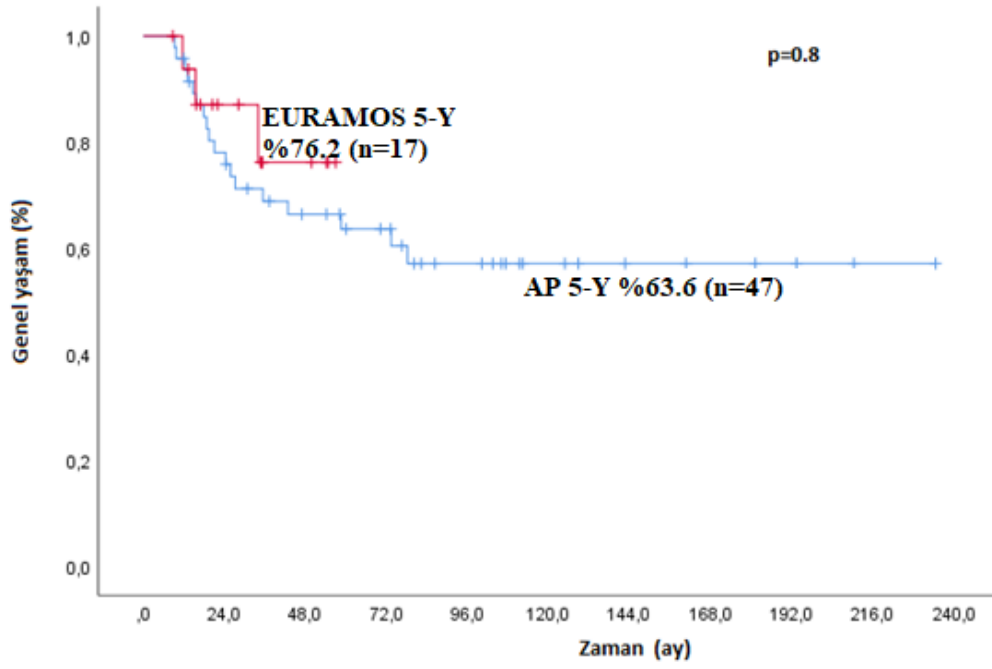
| | n | Genel yaşam | p | Olaysız yaşam | p |
|-----------------------|----|-------------|--------------|---------------|-------------|
| Metastaz | | | | | |
| Yok | 64 | 65.3 | 0.009 | 39.9 | 0.01 |
| Var | 26 | 45.7 | | 16.9 | |
| Metastaz yeri | | | | | |
| Akciğer | 13 | 15.4 | 0.004 | 0 | 0.15 |
| Kemik | 6 | 0 | | 25 | |
| Akciğer ve kemik | 5 | 60 | | 40 | |
| Lenf nodu | 2 | - | | 50 | |
| Metastatektomi | | | | | |
| Yapılmış | 6 | 25 | 0.1 | 0 | 0.4 |
| Yapılmamış | 12 | 12.5 | | 16.7 | |



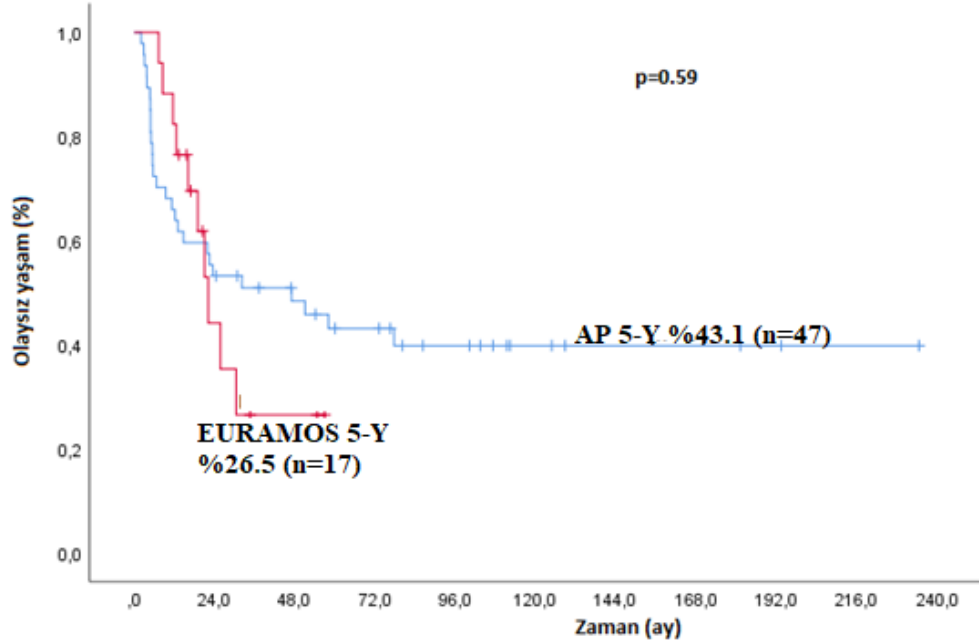
Şekil 12. Metastazı olan ve olmayan hastaların 5 yıllık genel yaşam hızları



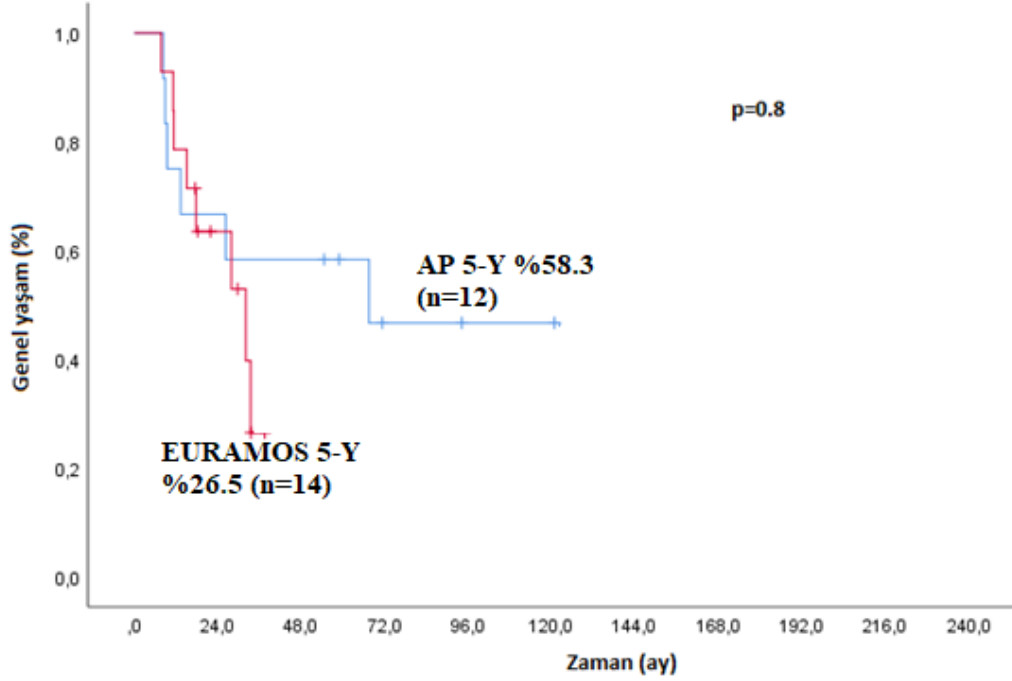
Şekil 13. Metastazı olan ve olmayan hastaların 5 yıllık olaysız yaşam hızları



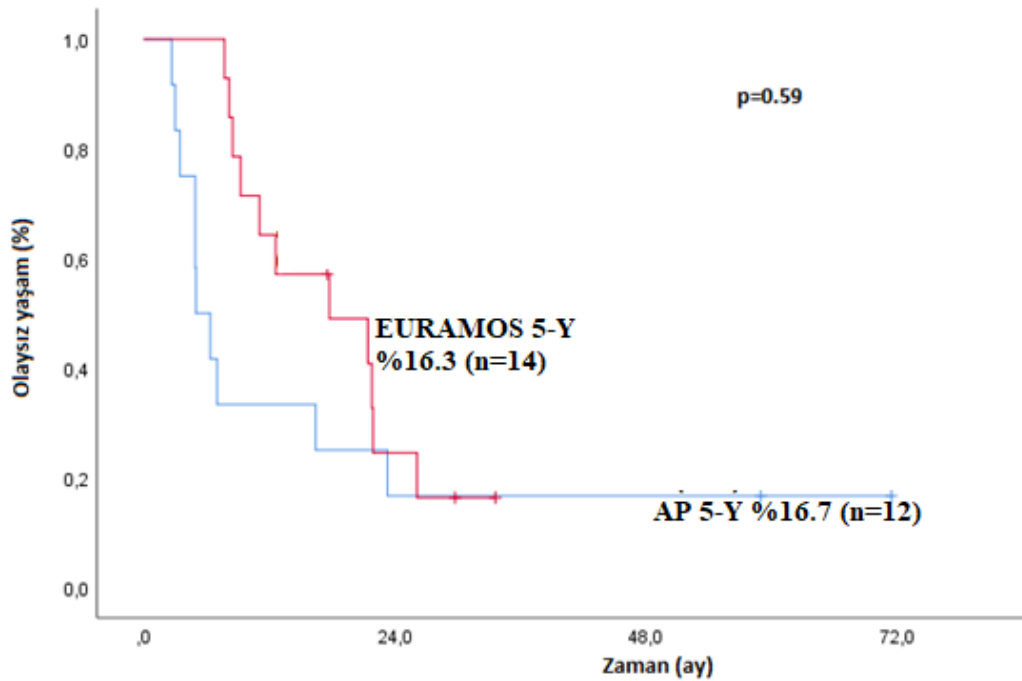
Şekil 14. Lokalize hastalıkta kemoterapi protokollerine göre 5 yıllık genel yaşam hızları



Şekil 15. Lokalize hastalıkta kemoterapi protokollerine göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları



Şekil 16. Metastatik hastalıkta kemoterapi protokollerine göre 5 yıllık genel yaşam hızları



Şekil 17. Metastatik hastalıkta kemoterapi protokollerine göre 5 yıllık olaysız yaşam hızları

4.3. Regresyon Analizleri

Çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde genel yaşam hızı üzerinde metastatik hastalık varlığının istatistiksel açıdan fark yarattığı görüldü (RR=2.12 %95 CI=1.03-4.37 p=0.04). Olaysız yaşam hızı üzerine istatistiksel açıdan etkili parametreler ise metastaz varlığı ve kemoterapi sonrası histopatolojik yanıt (nekroz oranı) idi (RR=1.97 %95 CI=1.10-3.53 p=0.022 ve RR=2.29 %95 CI=1.22-4.33 p=0.010). Ayrıntılı bilgi Tablo 13'te verilmiştir.

Tablo 13. Olaysız ve genel yaşam hızlarında çok değişkenli Cox regresyon analizleri

| | RR | %95 CI | p |
|---------------------------|------|-----------|--------------|
| Genel yaşam hızı | | | |
| Metastaz varlığı | 2.12 | 1.03-4.37 | 0.04 |
| Olaysız yaşam hızı | | | |
| Metastaz varlığı | 1.97 | 1.10-3.53 | 0.022 |
| Nekroz oranı | 2.29 | 1.22-4.33 | 0.010 |
| Cerrahi Sınır | 2.78 | 0.98-7.92 | 0.054 |

EURAMOS tedavi protokolü verilen hastaların izlem süresinin kısa olduğu göz önüne alınarak AP protokolü alan hastaların izlemi aynı süre (5 yıl) ile sınırlandırıldığında kullanılan kemoterapi protokolünün çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde hastaların genel ve olaysız yaşam hızlarına etkili olduğu görülmüştür (RR=2.76 %95 CI=1.20-6.36 p=0.016 ve RR=3.11 %95 CI=1.48-6.57 p=0.003).

Ayrıntılı bilgi Tablo 14’te verilmiştir. Tek değişkenli analizlerde yaş genel yaşam hızı üzerine istatistiksel açıdan etkili bulunurken ($p=0.02$) çok değişkenli regresyon analizlerinde bu etkinin azaldığı saptanmıştır ($p=0.07$). Ayrıntılı bilgi Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. İzlem süresi 5 yıl ile sınırlandırıldığında olaysız ve genel yaşam hızlarında çok değişkenli Cox regresyon analizleri

| | RR | %95 CI | p |
|---------------------------|------|-----------|--------------|
| Genel yaşam hızı | | | |
| Metastaz varlığı | 2.30 | 1.01-5.25 | 0.047 |
| Yaş | 2.64 | 0.90-7.72 | 0.07 |
| Kemoterapi protokolü | 2.76 | 1.20-6.36 | 0.016 |
| Olaysız yaşam hızı | | | |
| Metastaz varlığı | 2.56 | 1.16-5.66 | 0.020 |
| Nekroz oranı | 2.32 | 1.09-4.91 | 0.027 |
| Kemoterapi protokolü | 3.11 | 1.48-6.57 | 0.003 |

4.4. Tekrarlayan ve Dirençli Hastalık

Takipteki 90 osteosarkomlu hastanın 44'ünde (%48.8) ortalama 10.2 ayda (2.1-77.7 ay) rölaps veya progresyon gözlemlendi. Bu hastaların 2 yıllık ve 3 yıllık genel yaşam hızları %61.5 ve %41.8 idi. Yalnız primer tümör bölgesinde lokal rölaps veya progresyon gösteren hastaların 3 yıllık genel yaşam hızı %72.9 olurken, yalnızca akciğerde rölaps veya progresyon gösterenlerde bu oran % 32.8 idi. Hastaların rölaps veya progresyon gösterdikleri bölgeler Tablo 15'te gösterilmiştir. Rölaps sonrası ortalama izlem süresi 9.6 ay olmuştur (4 gün-139 ay).

Tablo 15. Hastaların rölaps veya progresyon bölgeleri

| Rölaps veya progresyon yeri | n | % |
|---|----|------|
| Akciğer | 25 | 56.9 |
| Primer tümör bölgesi | 9 | 20.5 |
| Primer tümör bölgesi ve akciğer | 3 | 6.9 |
| Akciğer ve uzak kemik metastazı | 3 | 6.9 |
| Beyin | 1 | 2.2 |
| Uzak kemik metastazı | 1 | 2.2 |
| Primer tümör bölgesi, akciğer ve uzak kemik metastazı | 1 | 2.2 |
| Lenf nodu | 1 | 2.2 |

4.5. Geç Dönem Yan Etkiler

Çalışmamızdaki hastalardan nde doksorubisine bağlı kardiyotoksisite geliştiği, bunlardan birinin kalp yetmezliği sebebiyle eksitus olduğu görüldü. Dört hastada kemoterapi aldıkları dönemde nefropati ve böbrek yetmezliği gelişti. Destekleyici tedavi ile hiçbirinde kalıcı böbrek hasarı gelişmedi. İki hastada sisplatin yan etkisine bağlı işitme kaybı gelişti. Sekonder kanser gelişen bir hastamız tedavi kesiminden 1.5 yıl sonra akut lenfoblastik lösemi tanısı aldı. Diğerinde ise tedavi kesiminden 4 yıl sonra adrenokortikal karsinom gelişti. Lösemi tanısı alan hasta bu tanıdan yaklaşık 1 yıl sonra, adrenokortikal karsinom tanısı alan hasta ise 7 ay sonra ilerleyici tümörleri nedeniyle eksitus oldular.

5. TARTIŞMA

Osteosarkom çocuk ve ergenlerde en sık görülen primer malign kemik tümörüdür (143) (23). Yüçetürk ve arkadaşlarının 2011 yılındaki 5658 hastalık değerlendirmesinde ülkemizde kayda giren kas ve iskelet tümörlerinin %33.6'sını osteosarkomun oluşturduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada osteosarkomda erkek:kadın oranı 1.08 olarak verilmiştir (144). Dünya Sağlık Örgütü verileri erkek:kadın oranını 1.5 olarak göstermektedir (145). Dabak ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı kemik tümörlerinin dağılımı ile ilgili benzer bir çalışmada en sık görülen kemik tümörünün osteosarkom olduğu ve cinsiyete göre dağılımda erkek:kadın oranı 1.32 saptanmıştır (146). Kliniğimizde 2007 yılında 69 hastadan oluşan çalışmada ise oranın 0.9 olduğu görülmektedir (147). Tüm dünyadan bildirilen sonuçlar farklılık göstermekle birlikte; çalışmamızda kızlara kıyasla erkeklerde tanı 1.5 kat fazla görülmektedir.

Yaş dağılımına bakıldığında osteosarkom özellikle 13-16 yaşlarda ergenlik döneminde ve 6. dekatta bimodal dağılım gösterir (24). Ülkemizde 2009-2020 tarihleri arasındaki çocuk kanserlerinin epidemiyolojik verilerde kemik sarkomlarında ortanca yaşın 12.5 yıl olduğu göze çarpmaktadır. Çalışmamızda hastalarımızın ortanca yaşı 12.9'dur. Erkek ve kızlarda tanı yaşları da ergenlik dönemine paralel olarak 13.4 yıl ve 11.9 yıl bulunmuştur. Çalışma grubumuzun yaş dağılımı ülke verileri ile benzerdir. Rojas ve arkadaşlarının yaptığı uluslararası çalışmada yaş alt gruplarına göre dağılımda en çok hastanın 10-19 yaşları arasında görüldüğü saptanmıştır (148). Yine Whelan ve arkadaşlarının EURAMOS-1 kohortu üzerinden yaptığı çalışmada da hastalığın en sık 10-19 yaş grupları arasında yığılma gösterdiği dikkati çekmektedir (55). Kliniğimizde daha önceki çalışmada yaş dağılımına bakıldığında ise hastaların 5.3-18.6 yaşları arasında dağıldığı ortanca yaşın 13.3 olduğu gösterilmiştir (147). Smeland ve arkadaşları yaptıkları çalışmada erkeklerde 12 kızlarda ise 11 yaşın altında prognoz daha iyi olduğunu gözlemlemiştir (50). Çalışmamızda da 10 yaşın altındaki hastalarda daha yüksek yaşam hızları gösterilmiştir. Genel yaşam 10 yaşından küçüklerde 5 yılda %79 iken 10 yaş ve üzerindeki grupta %52.7'ye düşmektedir. Fark istatistiksel açıdan anlam oluşturmuştur ($p=0.02$).

Osteosarkom büyük çoğunlukta ekstremitelerde ve uzun kemiklerin metafizyal bölümlerinde yerleşimlidir. Çalışmamızda hastaların 85 tanesinde (%94.4) tümör ekstremitelere yerleşimliken yalnızca beş hastada aksiyal kemiklerde idi. Aksiyal iskelet yerleşimli tümör genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızın pediatrik popülasyonda yapıldığı dikkate alınırsa aksiyal iskelet kaynaklı tümöre sahip hasta sayısının azlığı beklenen bir sonuç olmuştur (149). Ottaviani ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada osteosarkomun daha çok ekstremitelere kaynaklı olduğu ve sırasıyla femur (%42), tibia (%19), humerusta (%10) görüldüğü ifade edilmiştir (150). Çalışmamızda da buna benzer biçimde tümörün en sık femurda görüldüğü, bunu tibia ve humerusun izlediği görülmüştür. Literatürde aksiyal iskelet kaynaklı tümöre sahip hastaların prognozunun daha kötü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiş olsa da aksiyal iskelet kaynaklı tümöre sahip beş hastamızın üçü tedaviye tam yanıt vermiş, ikisi ise progresif hastalık sebebiyle eksitus olmuştur (50, 151). Mankin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lomber vertebra, pelvis ve proksimal femur kaynaklı tümörlerin distal femur ve proksimal tibia tümörlerinden daha düşük yaşam hızlarına sahip olduğu bildirilmiştir (152). Çalışmamızda tibia ve femur primerli tümörlerde yaşam hızları daha yüksek bulunmuştur.

Tümörün boyutlarının hastalığın prognozunu belirlemedeki rolü konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bieling ve arkadaşları metastazsız yaşam hızının tümörün uzun aksının 10 cm'nin altında olduğu hastalarda %84, 10 cm ve üzerinde olanlarda %62 olarak bildirmiştir (153). Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin kemik sarkomları için 2017 yılında yayınladığı TNM evreleme sisteminde tümörün uzun aksı için sınır değer 8 cm olarak belirlenmiştir. Buna göre tümörün uzun aksı 8 cm ve altında olan T1, 8 cm'nin üzerinde olanlar daha kötü prognoz beklentisi ile T2 olarak sınıflandırılmıştır (64). Çalışmamızda hastalarımızın çoğunda (%62.2) tümörün uzun aksı 8cm'nin üzerinde idi. Yaşam hızlarına bakıldığında büyük ve küçük tümörler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Osteosarkom tanı aşamasında patolojik kırıklara neden olabilir. Bu durumun prognoz üzerine etkisi tartışmalıdır. Kelley ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada patolojik kırıkların erişkin popülasyonda genel yaşam hızını düşürdüğü ancak pediatrik grupta değiştirmediği gösterilmiştir (154). Lee ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise tanı anında patolojik kırığa sahip hastaların 5 yıllık genel yaşam

hızlarının daha anlamlı düşük olduğu ve bu hastaların tanı anında akciğer ve kemik metastazları ile başvurma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (155). Çalışmamızda patolojik kırığa sahip hastaların tanı anında metastazlarla başvurma ihtimali patolojik kırığa sahip olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksekliğe sahip değildi ($p=0.18$). Chung ve arkadaşlarının yaptığı 268 hastanın dahil edildiği bir araştırmada ise patolojik kırığın genel ve olaysız yaşam hızları arasında anlamlı bir fark yaratmadığı vurgulanmıştır (156). Bizim çalışmamızda da toplam yedi hasta tanı anında patolojik kırığa sahip olup bunlardan üçünün tanı anında metastazı vardı. Patolojik kırığı olmayanlarla yaşam hızları farklı bulunmadı, bu durumun patolojik kırığı olan hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği düşünüldü.

Dünya Sağlık Örgütü'nün osteosarkom histolojik sınıflamasına göre en sık görülen tipi konvansiyonel osteosarkomlardır (145). Konvansiyonel osteosarkomlar da baskın hücresel elemana göre osteoblastik, kondroblastik ve fibroblastik tiplere ayrılmaktadır. Çalışmamızda 24 hastanın histolojik tiplendirmesi mevcuttu. Histolojik alt tiplendirmesi yapılan hasta sayısı az olmasına rağmen literatürle benzer olarak en sık konvansiyonel tip mevcuttu, kondroblastik tip sayısı da görece fazla bulundu (50, 147). Literatüre bakıldığında daha çok osteoblastik tip görüldüğü gözönüne alınırsa bu farklılığın histolojik tiplendirmesi yapılmış hasta sayısındaki azlıkla açıklanabileceği düşünüldü.

Osteosarkomda yaşam hızları 1970 yılına kadar düşüktü. Bu tarihten itibaren tedavide çoklu ajan kemoterapilerin kullanılmaya başlanması hastalığın prognozunu iyileştiren en önemli etken olmuştur. Öncesinde cerrahi olarak etkilenen ekstremitenin amputasyonu tedavinin temelini oluştururken günümüzde gelişen cerrahi teknikler ve yeni kemoterapi ajanları ile birlikte tedavi yaklaşımı değişmiştir (5, 18, 24, 50, 94, 147, 157-159). Tedavide birçok ajan denenmiş olsa da osteosarkomun kemosensitif bir tümör olmaması sebebiyle ideal bir tedavi rejimi oluşturmak halen araştırmaların odak noktası olmaktadır.

Tanı anında birçok hastanın mikrometastatik hastalığa sahip olduğu varsayıldığından operasyon önce verilen kemoterapilerin hastaların yaşam hızlarına olumlu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (5, 93-95). Zhu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada neoadjuvan kemoterapinin hastalığın kontrolü konusunda fayda sağladığını

ve genel yaşam hızını iyileştirdiğini vurgulamışlardır (91). Çalışmamızda 83 hasta neoadjuvan kemoterapi almıştır. Neoadjuvan kemoterapi alan bu hastaların 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %59.8 ve %30.8 olarak gösterilmiştir. Smeland ve arkadaşlarının neoadjuvan kemoterapi almış olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %71 ve %54 olarak bulunmuştur (50). Çalışmamızda neoadjuvan tedavi alan hastaların %62.6'sına sisplatin ve doksorubisin (AP) prokotonü verilirken yalnızca %37.3'ü metotreksat, sisplatin ve doksorubisin (EURAMOS) prokotonü verilmiştir. Smeland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre yaşam hızlarının daha düşük bulunmasında EURAMOS prokotonü gibi daha intensif bir kemoterapi prokotonü verilen hasta sayısının görece azlığı gösterilebilir.

Kliniğimizde 2000-2015 tarihleri arasında 59 hastaya sisplatin ve doksorubisin ile tedavi verilmiştir. Bu hastaların 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları literatürle benzer olarak sırasıyla %62.7, %37.8 bulunmuştur. Varan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %65'i preoperatif kemoterapi almıştır ve bunların 27'sine sisplatin ve doksorubisin verilmiştir. Preoperatif kemoterapi verilen bu hastaların genel yaşam hızı %62 bulunmuştur (147). Souhami ve arkadaşlarının sisplatin-doksorubisin içeren ikili kemoterapi prokotonü ile çoklu ilaç kemoterapi prokotonü kıyasladığı çalışmada ikili kemoterapi prokotonü alan hastaların 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %55 ve %43.7 bulunmuştur (159).

Yakın dönemde kliniğimizde tercih edilen kemoterapi rejimi EURAMOS prokotonü olmuştur. Kullanılmaya başlandıktan sonra prokotonü 31 hastaya verilmiş; bu hastaların 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %52.4 ve %20.7 bulunmuştur. Smeland ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı 2186 hastanın dahil edildiği kapsamlı çalışmada 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %71 ve %54 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada metastatik hastalığı olanların alt analizinde 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %45 ve %28 iken metastatik olmayan hastalarda bu oranlar %76 ve %60 olarak bildirilmiştir (50). Kliniğimizde EURAMOS prokotonü ile yaşam hızlarının düşük bulunmasının nedeni hasta sayısının görece azlığı, AP prokotonüne kıyasla hastaların izlem süresinin belirgin ölçüde daha kısa olması ve bu hastaların neredeyse yarısında (%45) metastatik hastalık olması gösterilebilir. Çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde AP prokotonü alan

hastaların izlem süresi 5 yıl ile sınırlandırıldığında EURAMOS protokolünün hem genel yaşam hem de olaysız yaşam hızına katkısı belirginleşmiştir.

Cerrahi rezeksiyon osteosarkom tedavisinin temel basamağıdır. Tümörün yeri, büyüklüğü veya çevre yapılar ile ilişkisine göre farklı teknikler ile yapılabilir. Neoadjuvan kemoterapi kullanımından önce amputasyon en yaygın tedavi seçeneği iken günümüzde cerrahi tekniklerin gelişmesi ile birlikte ekstremitte koruyucu cerrahi teknikler kullanılmaktadır. Kliniğimizde de hastalarımızın %80'ine ekstremitte koruyucu cerrahi yapılmıştır. Amputasyon oranı ise %11.1'dir. Ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan hastaların 5 yıllık genel yaşam hızları %63.2, amputasyon yapılan hastalarda %50'dir; yaşam hızları literatüre benzerdir. Literatürde cerrahi tekniklerin prognoz üzerine etkileri halen araştırma konusu olup birçok çalışmadan çıkan ortak sonuç artmış lokal rölaps riskine rağmen ekstremitte koruyucu cerrahinin yaşam hızlarını iyileştirdiği yönündedir (86-88). Reddy ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada ekstremitte koruyucu cerrahi ve amputasyon yapılan hastaların 5 yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %46 ve %36.3 bildirilmiştir (160). Aynı oranlar Deng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sırasıyla %66, %46.8 olarak gösterilmiştir (161). Grimer ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı 202 hastalık çalışmada ise yaşam hızları ekstremitte koruyucu cerrahi ve amputasyon için %63.7, %32.3 olarak rapor edilmiştir (162). Cerrahi deneyim ve merkezin gördüğü hasta sayısı hem tedavinin uzun dönemde başarısına hem de uzvun korunmasına katkı yapmaktadır.

Operasyon sonrası hastaların prognozunu belirleyen önemli parametrelerden biri cerrahi sınırdaki tümör varlığıdır. Literatürde cerrahi sınır yetersizliğinin lokal rölaps riskini artırdığını gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (163-168). Ancak cerrahi sınır durumunun lokal rölaps riskini artırmada istatistiksel açıdan fark yaratmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (169, 170). Çalışmamızda yalnızca beş hastada cerrahi sınır pozitifliği. Cerrahi sınırdaki tümörü olan beş hastadan ikisinde lokal rölaps olmuştu. Çalışmamızda regresyon analizleri incelendiğinde cerrahi sınır durumunun istatistiksel açıdan fark yaratmasa da olaysız yaşam hızına etkili olduğu görüldü.

Hastalığın prognozunu belirlemedeki önemli diğer bulgu ise hastaların operasyon sonrası çıkan tümörde tedavi etkileri, yani nekroz oranıdır. Literatürde

geçmişten günümüze kadar çok sayıda çalışma ile bu durum desteklenmektedir (15-17, 101, 171-174). Hastalar operasyon sonrası nekroz oranlarına göre iyi ve kötü yanıt gösterenler olarak ikiye ayrılırlar ve tedavi yaklaşımları değişkenlik gösterir. Bu konuda birçok çalışma farklı nekroz oranı değerleri belirlemiştir (17, 101, 173, 175-178). Ancak günümüzde en yaygın kullanılan nekroz miktarı %90 olarak kabul edilmektedir (50, 173, 174, 178, 179). Bacci ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada iyi histolojik yanıt gösterenlerin yaşam hızlarının belirgin iyi olduğunu göstermektedir (102). Çalışmamızda nekroz oranı %90'ın üzerinde olan %31.8 hastanın 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %67.2 ve %47.8 bulunmuştur. Kötü histolojik yanıtı olan hastaların (%68.2) yaşam hızları ise sırasıyla %57.2 ve %23.6'dır. İki grup arasında olaysız yaşam hızına etkisi belirgin ölçülmüştür. Genel yaşamın farklı olmaması lokal rölaps görülen hastalarda daha sonra yeni bir cerrahi ile lokal tümör kontrolünün sağlanmasına bağlı olabilir.

Metastatik hastalık osteosarkomda en kötü prognostik işarettir. Başvuru anında genellikle hastaların %10-20'si metastatik hastalığa sahiptir. Bunların da çoğunluğunda metastaz bölgesi akciğerlerdir. Tanı anında metastatik hastalık varlığı sağ kalımı belirgin ölçüde düşürmekte olup lokalize hastalıkta %70'lere varan 5 yıllık genel yaşam hızlarının bu durumda %20'lere kadar düştüğü bir çok çalışmada gösterilmiştir (50, 151, 180, 181). Literatürde metastatik hastaların yaşam hızları ile ilgili farklı veriler mevcuttur. Tsuchiya ve arkadaşları 2 yıllık ve 5 yıllık genel yaşam hızlarını sırasıyla %31 ve %20 olarak rapor etmiştir (182). Huang ve arkadaşları ise aynı oranları sırasıyla %49 ve %20 olarak göstermişlerdir (183). Ahmed ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları sırasıyla %38.1 ve %25 olarak rapor edilmiştir (184). Çalışma grubumuzda metastazlar en fazla akciğerde saptanmıştı. Metastatik hastalıkta 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırasıyla %16.9 ve %45.7 idi. Metastatik olmayan hastalardan belirgin düşüktü (%39.9 ve %65.3). Çok değişkenli regresyon analizlerinde de bu fark belirgindi.

Metastatik hastalıkta prognozu etkileyen en önemli faktör metastazların cerrahi olarak çıkartılmasıdır (121, 185-188). Çalışmamızda tanı anında akciğer metastazı olan ve metastatektomi yapılan hastaların 2 yıllık ve 3 yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %60 ve %40 bulundu. Metastatektomi yapılamayan grupta bu oranlar sırasıyla %33.3 ve %0 idi. Ancak hasta sayılarının az olması nedeniyle fark istatistiksel

anlamli bulunmadı. Gelecekte metastatik hastalıkta daha etkin kullanılabilcek yeni kemoterapötik ajanlar geliştirilmeye şu an için devam ediliyor olsa da metastatik hastalıkta sağ kalımı artırmanın en iyi yolu olarak mevcut metastazların cerrahi olarak çıkartılması gerektiği unutulmamalıdır.

Osteosarkom tedavisinde kullanılan kemoterapötik ajanların birçok yan etkisi mevcuttur (189). Adriamisin çocukluk çağı kanserlerinin özellikle de osteosarkomun tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan biridir. Bilinen doz kısıtlayıcı yan etkisi kardiyak toksisitedir. Literatürde uzun dönem takipte kardiyomyopati ve kalp yetmezliği geliştiği gözlenen hastalarla ilgili veriler sıkça bahsedilmektedir (190-192). Bu hastaların kardiyak açıdan yakın takip altında tutulmaları gerektiği özellikle vurgulanmaktadır. Yine tedavide kullanılan diğer bir ajan olan sisplatinin nörolojik, nefrolojik ve gastrointestinal yan etkileri iyi bilinmektedir. Kalıcı işitme kaybı ve böbrek fonksiyonlarında bozulma sık görülen yan etkileridir. Çalışmamızda da benzer bazı yan etkileri gözlemledik. Ancak verilerin geriye dönük olarak toplanmış olması bu çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Sistemik kemoterapi ve cerrahi osteosarkomda prognozu iyileştirmiş olsa da tanı anında metastazı olmayan hastaların %30-50'sinde rölaps gelişebilmektedir (98, 193-195). Rölapsın yeri çoğu zaman akciğerlerdir ve genellikle tedavi başlangıcından sonra 2-3 yıl içinde ortaya çıkarlar. Daha az oranlarda primer tümör bölgesinde ve uzak kemiklerde de ortaya çıkabilmektedir (196-198). Çalışmamızda da rölaps veya progresyon gösteren 44 hasta (%48.9) mevcuttu. Bunların yarıdan fazlasında (%56.9) rölaps yeri yalnız akciğer, %20.5'inde primer tümör bölgesi idi. Literatür incelendiğinde Kempf-Bielack ve arkadaşlarının rölaps gelişen 576 hasta üzerinde yürüttükleri çalışmada yalnızca akciğer tutulumu %64'tür (197). Osteosarkomda lokal veya uzak rölaps riskini artıran faktörler arasında tümörün aksiyal iskelet kaynaklı olması, büyük hacimde bir tümör olması, preoperatif kemoterapiye histolojik kötü yanıt göstermesi gösterilebilmektedir (122, 151, 186, 197, 199). Hazewinkel ve arkadaşları aksiyal bölgede tümöre sahip hastalarda primer tümör bölgesinde rölaps görülmesi riskinin arttığını göstermiştir (200). Primer tümör bölgesinde rölaps veya progresyon oluşturan faktörler arasında ekstremitte koruyucu cerrahi teknikler, yeterli cerrahi sınırın sağlanamaması, preoperatif kemoterapiye kötü histolojik yanıt gösterilmiştir (151, 194, 201-203). Ekstremitte koruyucu cerrahi vücut bütünlüğünü

koruması nedeniyle tercih edilmekte, yaşam hızlarını da artırmaktadır. Ancak bu yöntemin primer tümör bölgesinde rölaps riskini artırdığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13, 201, 204, 205). Çalışmamızda da primer tümör bölgesinde rölaps veya progresyon gösteren 9 hastanın tamamı ekstremite koruyucu cerrahi geçirmişti; ikisinde cerrahi sınırdaki tümör devamlılığı vardı. Primer tümör bölgesinde rölaps riskini artıran en önemli faktör cerrahi sınır pozitifliğidir. He ve arkadaşları yaptıkları çalışmada cerrahi sınırı negatif olan hastalarda primer tümör bölgesinde rölaps riskinin azaldığını ortaya koymuşlardır (206).

Çalışmamızda rölaps veya progresyon gösteren hastaların 2 yıllık ve 3 yıllık genel yaşam hızları %61.5 ve %41.8 bulundu. Sadece primer tümör bölgesinde rölaps veya progresyon gösteren hastaların 2 yıllık ve 3 yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %87.5 ve %72.9 idi. Sadece akciğerde rölaps veya progresyon gösterenlerde bu oranlar sırasıyla %64 ve %32.8 bulundu. Takeuchi ve arkadaşları primer tümör bölgesinde rölaps gösteren hastaların 5 yıllık genel yaşam hızlarını %30 saptamış, tekrarlayan rölapsların prognozu daha da kötüleştirdiğini göstermiştir (207). Gelderblom ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada rölaps gelişen hastalarda ortanca yaşam süresinin 14 ay saptandığını ve 5 yıllık rölaps sonrası yaşam hızını %18 olarak bildirmişlerdir. Ayrıca sadece akciğer rölapsı olanların 5 yıllık rölaps sonrası yaşam hızını %19 olarak saptarken yalnızca primer tümör bölgesinde rölaps saptananlarda aynı oranın %39 olduğunu göstermişlerdir (122).

Rölapsta temel tedavi yaklaşımı cerrahi olarak tümörün çıkartılmasıdır (122, 197, 208-211). Diğer tedavi yaklaşımları içinde kemoterapi, radyoterapi, özel biyolojik ajanlar ve immünoterapi bulunmaktadır (123). Literatürde kemoterapi kullanımı ve seçilecek ajanlar konusunda kesin öneriler yoktur (197, 208, 209, 212, 213). Çalışma grubumuzda rölapsta en sık tercih edilen kemoterapi rejimi ifosfamid-karboplatin-etoposid (ICE) olmuştur. Rölaps veya progresyon gösteren 22 hastamızda (%50) ICE kemoterapi protokolü kullanılmıştır. Bu hastaların ortanca izlem süresi 9.7 ay (0-69.5 ay) idi. İki yıllık genel yaşam hızı %72.4 oldu. Yalnızca akciğerde rölaps veya progresyonu olan 25 hastamızın 19'u, primer tümör bölgesinde rölaps gösteren 9 hastamızın üçü eksitus olmuştur. Kliniğimizde rölaps kemik ve yumuşak doku sarkomu hastalarındaki ICE kemoterapi protokolünün kullanımı ile ilgili (kemoterapi sonrası ortanca takip süresi 16.3 ay) çalışmada 11 osteosarkom tanılı hastanın 2 yıllık

genel yaşam hızı %46 olarak bulunmuş ve rölaps gösteren hastaların özellikle de tanı anında lokalize hastalığa sahip olguların bu protokolden fayda görebilecekleri vurgulanmıştır (127). Bielack ve arkadaşları da karboplatin-etoposid kombinasyonun genel yaşam hızını artırdığını göstermişlerdir (197). Chou ve arkadaşları ise rölaps gösteren olgularda ifosfamid-etoposid kombinasyonunun cerrahi ile birlikte kullanımının rölaps tekrarı riskini azalttığını ifade etmişlerdir (212).

Sonuç olarak osteosarkom birkaç dekat öncesine kadar tedavisi konusunda çeşitli zorluklar yaşanan, multidisipliner yaklaşım, yoğun kemoterapi protokolleri ve ekstremitte koruyucu cerrahi sayesinde yüz güldürücü sonuçlara ulaşılabilen bir çocukluk çağı kanseridir. Kliniğimizde bu hastaların tanı, tedavi ve takipleri multidisipliner bir yaklaşımla yapılmaktadır. Bu durum hastaların yaşam hızlarına da yansımaktadır. Gelişen cerrahi teknikler ve uluslararası katılımlı güçlü protokoller ile her geçen dönem yaşam hızlarında iyileşmeler belirginleşmektedir. Ancak metastatik veya takipte rölaps veya progresyon gösteren olguların tedavi başarısı düşük olmaktadır. Bu amaçla gelecekte yeni tedavilerin denenmesi ve bunların randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmesi yanında, ülke ve merkez sonuçlarının da belirlenmesi önem arz etmektedir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Tüm hasta grubunda 10 yaş altında 5 yıllık genel yaşam hızı %79, 10 yaş ve üzerinde %52.7 bulundu, fark istatistiksel açıdan anlamlı saptandı ($p=0.02$). 10 yaşın üzerindeki hastaların yakın takibi ve gerektiğinde kemoterapinin intensif hale getirilmesi gerekebilir.
2. Olaysız ve genel yaşam hızları iki protokol arasında benzerdir. Ancak izlem süresi 5 yıl ile sınırlandırıldığında yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizlerinde verilen kemoterapinin yaşam hızlarına etkili olduğu görüldü. Sisplatin-doksorubisine YDMTX eklenmesinin yaşam hızlarını artırdığı göze çarpmaktadır.
3. Tüm hasta grubunda 72 hastada ekstremitte koruyucu cerrahi yapılmıştı. Bu hastalarda 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızı %63.2 ve %34 bulundu. Hastaların yaşam kalitesini iyileştirmek için mümkün olduğu kadar ekstremitteyi korumak birincil öncelik olmalı ancak hastalar lokal nüks için yakın izlenmelidir.
4. Cerrahi sınır negatif olanlarda 5 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları %63.5 ve %35 bulundu. Cerrahi sınırda tümör varlığında hem olaysız, hem de genel sağ kalım düşüktür.
5. Preoperatif tedaviye iyi ve kötü histopatolojik yanıtı hastalarda genel yaşam hızları %44.2 ve %26.6 bulundu.
6. Tanı anında akciğer metastazı olan ve metastatektomi yapılan hastalarda canlı tümör varlığı rölaps veya progresyon ihtimalini artırır. Metastazların yakın takibi ve cerrahi olarak çıkarılması hastalığın her aşamasında önem arz etmektedir.
7. Tanı sırasında metastatik tümörü olan hastaların 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırasıyla %16.9 ve %45.7 idi. Metastazı olmayan hastalarda bu oranlar sırasıyla %39.9 ve %65.3 bulundu. Bu iki grubun genel yaşam hızları arasında fark istatistiksel açıdan anlamlıydı ($p= 0.009$). Metastatik hastalık prognozu olumsuz etkiler.
8. Rölaps ortanca 10.2 ayda (2.1-77.7 ay) gözlemlendi. Rölaps sonrası ortanca izlem süresi 9.6 ay olmuştur (4 gün-139 ay). Rölaps veya progresyon

hastalığın prognozunu olumsuz etkilediğinden hastaların tedavi kesiminden sonra yakın takibi son derece önemlidir.

9. Osteosarkomun tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiğinden, pediatrik onkoloji, radyoloji, cerrahi, patoloji, radyasyon onkolojisi disiplinlerinin ve diğer tüm alt branşların bulunduğu, destek tedavi imkânlarının yeterli olduğu, deneyimli, tam kapsamlı pediatrik kanser merkezlerinde tedavilerinin yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

Uncategorized References

1. Malcolm A. Smith JGG, Lynn A. Gloeckler Ries. Cancer Among Adolescents 15-19 Years Old. Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995 (Pub #99-4649), Ries LA, Smith MAS, Gurney JG, et al (Eds), SEER program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999. p. 157.
2. 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(13):2124-35.
3. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2020 (TPOG & TPHD). *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(15_suppl):e22519-e.
4. James G. Gurney ARS, Marc Bulterys. Malignant Bone Tumors. Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995 (Pub #99-4649), Ries LA, Smith MAS, Gurney JG, et al (Eds), SEER program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999. p. 99.
5. Allison DC, Carney SC, Ahlmann ER, Hendifar A, Chawla S, Fedenko A, et al. A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. *Sarcoma*. 2012;2012:704872.
6. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Bernstein ML, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*. 2005;23(9):2004-11.
7. Meyers PA, Heller G, Healey JH, Huvos A, Applewhite A, Sun M, et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol*. 1993;11(3):449-53.
8. Kager L, Zoubek A, Pötschger U, Kastner U, Flege S, Kempf-Bielack B, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):2011-8.
9. Smeland S, Müller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Björk O, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer*. 2003;39(4):488-94.
10. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: a joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8845-52.
11. Harvei S, Solheim O. The prognosis in osteosarcoma: Norwegian National Data. *Cancer*. 1981;48(8):1719-23.
12. Springfield DS, Schmidt R, Graham-Pole J, Marcus RB, Jr., Spanier SS, Enneking WF. Surgical treatment for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1988;70(8):1124-30.
13. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Manfrini M, et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma: 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand*. 1998;69(3):230-6.
14. Gherlinzoni F, Picci P, Bacci G, Campanacci D. Limb sparing versus amputation in osteosarcoma. Correlation between local control, surgical margins and tumor necrosis: Istituto Rizzoli experience. *Ann Oncol*. 1992;3 Suppl 2:S23-7.

15. Bacci G, Picci P, Ferrari S, Ruggieri P, Casadei R, Tienghi A, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer*. 1993;72(11):3227-38.
16. Rosen G, Caparros B, Huvos AG, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer*. 1982;49(6):1221-30.
17. Wunder JS, Paulian G, Huvos AG, Heller G, Meyers PA, Healey JH. The histological response to chemotherapy as a predictor of the oncological outcome of operative treatment of Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am*. 1998;80(7):1020-33.
18. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):3029-35.
19. Kager L, Tamamyran G, Bielack S. Novel insights and therapeutic interventions for pediatric osteosarcoma. *Future Oncol*. 2017;13(4):357-68.
20. Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. *Ann Oncol*. 2010;21 Suppl 7:vii320-5.
21. Eaton BR, Schwarz R, Vatner R, Yeh B, Claude L, Indelicato DJ, et al. Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68 Suppl 2:e28352.
22. Harrison DJ, Geller DS, Gill JD, Lewis VO, Gorlick R. Current and future therapeutic approaches for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018;18(1):39-50.
23. Jafari F, Javdansirat S, Sanaie S, Naseri A, Shamekh A, Rostamzadeh D, et al. Osteosarcoma: A comprehensive review of management and treatment strategies. *Ann Diagn Pathol*. 2020;49:151654.
24. 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(7):1531-43.
25. Ries LAG. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program, 1975-1995*: National Cancer Institute; 1999.
26. Ward ZJ, Yeh JM, Bhakta N, Frazier AL, Atun R. Estimating the total incidence of global childhood cancer: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol*. 2019;20(4):483-93.
27. Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. *Int J Cancer*. 2009;125(1):229-34.
28. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Edmonson MN, Gruber TA, Easton J, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015;373(24):2336-46.
29. Nellissery MJ, Padalecki SS, Brkanac Z, Singer FR, Roodman GD, Unni KK, et al. Evidence for a novel osteosarcoma tumor-suppressor gene in the chromosome 18 region genetically linked with Paget disease of bone. *American journal of human genetics*. 1998;63(3):817-24.
30. Kruzlock RP, Murphy EC, Strong LC, Naylor SL, Hansen MF. Localization of a novel tumor suppressor locus on human chromosome 3q important in osteosarcoma tumorigenesis. *Cancer research*. 1997;57(1):106-9.
31. Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE. Incidence of second primary tumours among childhood cancer survivors. *British journal of cancer*. 1987;56(3):339-47.
32. Hansen MF, Koufos A, Gallie BL, Phillips RA, Fodstad O, Brøgger A, et al. Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1985;82(18):6216-20.
33. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer research*. 1988;48(18):5358-62.

34. Toguchida J, Yamaguchi T, Dayton SH, Beauchamp RL, Herrera GE, Ishizaki K, et al. Prevalence and spectrum of germline mutations of the p53 gene among patients with sarcoma. *The New England journal of medicine*. 1992;326(20):1301-8.
35. Mirabello L, Yeager M, Mai PL, Gastier-Foster JM, Gorlick R, Khanna C, et al. Germline TP53 variants and susceptibility to osteosarcoma. *Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(7).
36. Wang LL, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, Lev D, Rogers M, et al. Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *American journal of medical genetics*. 2001;102(1):11-7.
37. Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, Levy ML, Lewis RA, Chintagumpala MM, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003;95(9):669-74.
38. Lipton JM, Federman N, Khabbaze Y, Schwartz CL, Hilliard LM, Clark JI, et al. Osteogenic sarcoma associated with Diamond-Blackfan anemia: a report from the Diamond-Blackfan Anemia Registry. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2001;23(1):39-44.
39. de Araújo PI, Soares VY, Queiroz AL, dos Santos AM, Nascimento LA. Sarcomatous transformation in the McCune-Albright syndrome. *Oral and maxillofacial surgery*. 2012;16(2):217-20.
40. Gorlick R, Khanna C. Osteosarcoma. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2010;25(4):683-91.
41. Sayles LC, Breese MR, Koehne AL, Leung SG, Lee AG, Liu HY, et al. Genome-Informed Targeted Therapy for Osteosarcoma. *Cancer discovery*. 2019;9(1):46-63.
42. Zhang C, Morimoto LM, de Smith AJ, Hansen HM, Gonzalez-Maya J, Endicott AA, et al. Genetic determinants of childhood and adult height associated with osteosarcoma risk. *Cancer*. 2018;124(18):3742-52.
43. Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, Jr., Strong LC, Li FP, Stovall M, et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med*. 1987;317(10):588-93.
44. Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, Potok MH, Winter DL, Marsden HB, et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(5):270-8.
45. Ferrari S, Bacci G, Picci P, Mercuri M, Briccoli A, Pinto D, et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1997;8(8):765-71.
46. Thorpe WP, Reilly JJ, Rosenberg SA. Prognostic significance of alkaline phosphatase measurements in patients with osteogenic sarcoma receiving chemotherapy. *Cancer*. 1979;43(6):2178-81.
47. Mialou V, Philip T, Kalifa C, Perol D, Gentet JC, Marec-Berard P, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer*. 2005;104(5):1100-9.
48. Sajadi KR, Heck RK, Neel MD, Rao BN, Daw N, Rodriguez-Galindo C, et al. The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clinical orthopaedics and related research*. 2004(426):92-6.
49. Kager L, Zoubek A, Kastner U, Kempf-Bielack B, Potratz J, Kotz R, et al. Skip metastases in osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(10):1535-41.
50. Smeland S, Bielack SS, Whelan J, Bernstein M, Hogendoorn P, Krailo MD, et al. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *Eur J Cancer*. 2019;109:36-50.

51. Wyers MR. Evaluation of pediatric bone lesions. *Pediatr Radiol*. 2010;40(4):468-73.
52. Panicek DM, Gatsonis C, Rosenthal DI, Seeger LL, Huvos AG, Moore SG, et al. CT and MR imaging in the local staging of primary malignant musculoskeletal neoplasms: Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1997;202(1):237-46.
53. Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer investigation*. 2001;19(3):292-315.
54. Kayton ML, Huvos AG, Casher J, Abramson SJ, Rosen NS, Wexler LH, et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg*. 2006;41(1):200-6; discussion -6.
55. Whelan JS, Bielack SS, Marina N, Smeland S, Jovic G, Hook JM, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol*. 2015;26(2):407-14.
56. Liu F, Zhang Q, Zhu D, Liu F, Li Z, Li J, et al. Performance of Positron Emission Tomography and Positron Emission Tomography/Computed Tomography Using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose for the Diagnosis, Staging, and Recurrence Assessment of Bone Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2015;94(36):e1462.
57. Hurley C, McCarville MB, Shulkin BL, Mao S, Wu J, Navid F, et al. Comparison of (18) F-FDG-PET-CT and Bone Scintigraphy for Evaluation of Osseous Metastases in Newly Diagnosed and Recurrent Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(8):1381-6.
58. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN clinical practice guidelines in oncology; [Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls.
59. Strauss SJ, AMF, NA. Bone sarcomas: ESMOeEURACANeGENTURISERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2021;32(12):1522.
60. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, Womer RB, Brown KL, Eary JF, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(2):163-70.
61. Peabody TD, Simon MA. Making the diagnosis: keys to a successful biopsy in children with bone and soft-tissue tumors. *The Orthopedic clinics of North America*. 1996;27(3):453-9.
62. Mankin HJ, Mankin CJ, Simon MA. The hazards of the biopsy, revisited. Members of the Musculoskeletal Tumor Society. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78(5):656-63.
63. Simon MA, Biermann JS. Biopsy of bone and soft-tissue lesions. *J Bone Joint Surg Am*. 1993;75(4):616-21.
64. Kundu ZS. Classification, imaging, biopsy and staging of osteosarcoma. *Indian J Orthop*. 2014;48(3):238-46.
65. Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clinical orthopaedics and related research*. 1986(204):9-24.
66. Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*. 2014;46(2):95-104.
67. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(4):555-81.
68. Suresh S, Saifuddin A. Radiological appearances of appendicular osteosarcoma: a comprehensive pictorial review. *Clin Radiol*. 2007;62(4):314-23.
69. World Health Organization, classification of tumours: Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. In: Fletcher CDM BJ, Hogendoorn PCW, Mertens F, editor. Lyon: IARC Press; 2013.
70. Borba MA FT, Sá RM, Dias FL, Freitas EQ, Lima RA. Osteosarcoma of the jaw: Prognosis factors. *Rev Bras Cir*

Cabeça Pescoço. 2004;33.

71. Martin SE, Dwyer A, Kissane JM, Costa J. Small-cell osteosarcoma. *Cancer*. 1982;50(5):990-6.
72. Yin JQ, Fu YW, Xie XB, Cheng XY, Yang XY, Liu WH, et al. Telangiectatic osteosarcoma: Outcome analyses and a diagnostic model for differentiation from aneurysmal bone cyst. *Journal of bone oncology*. 2018;11:10-6.
73. 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. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 1997;8(11):1107-15.
74. Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, Ayala AG, Carrasco CH, Benjamin RS, et al. Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer*. 1996;78(10):2136-45.
75. Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FH. High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer*. 1999;85(5):1044-54.
76. Cesari M, Alberghini M, Vanel D, Palmerini E, Staals EL, Longhi A, et al. Periosteal osteosarcoma: a single-institution experience. *Cancer*. 2011;117(8):1731-5.
77. Deng Z, Huang Z, Ding Y, Su Y, Chan CM, Niu X. High-Grade Surface Osteosarcoma: Clinical Features and Oncologic Outcome. *J Bone Oncol*. 2020;23:100288-.
78. Kirby EJ, Zhou HH, Morales L, Jr. Primary pediatric osteosarcoma of the skull. *J Craniofac Surg*. 2011;22(6):2399-405.
79. Liang L, Zhang T, You Y, He Q, Fan Y, Liao G. An individual patient data meta-analysis on the effect of chemotherapy on survival in patients with craniofacial osteosarcoma. *Head & neck*. 2019;41(6):2016-23.
80. Guadagnolo BA, Zagars GK, Raymond AK, Benjamin RS, Sturgis EM. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment. *Cancer*. 2009;115(14):3262-70.
81. Bane BL, Evans HL, Ro JY, Carrasco CH, Grignon DJ, Benjamin RS, et al. Extraskeletal osteosarcoma. A clinicopathologic review of 26 cases. *Cancer*. 1990;65(12):2762-70.
82. Ahmad SA, Patel SR, Ballo MT, Baker TP, Yasko AW, Wang X, et al. Extrasosseous osteosarcoma: response to treatment and long-term outcome. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):521-7.
83. Longhi A, Bielack SS, Grimer R, Whelan J, Windhager R, Leithner A, et al. Extraskeletal osteosarcoma: A European Musculoskeletal Oncology Society study on 266 patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;74:9-16.
84. Ferrari S, Palmerini E. Adjuvant and neoadjuvant combination chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Curr Opin Oncol*. 2007;19(4):341-6.
85. Anderson ME. Update on Survival in Osteosarcoma. *Orthop Clin North Am*. 2016;47(1):283-92.
86. Tan PX, Yong BC, Wang J, Huang G, Yin JQ, Zou CY, et al. Analysis of the efficacy and prognosis of limb-salvage surgery for osteosarcoma around the knee. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(12):1171-7.
87. Ferrari S, Palmerini E, Staals EL, Mercuri M, Franco B, Picci P, et al. The treatment of nonmetastatic high grade osteosarcoma of the extremity: review of the Italian Rizzoli experience. Impact on the future. *Cancer Treat Res*. 2009;152:275-87.
88. Aksnes LH, Bauer HC, Jebsen NL, Follerås G, Allert C, Haugen GS, et al. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: a Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. *J Bone Joint Surg Br*. 2008;90(6):786-94.
89. Bishop MW, Chang YC, Krailo MD, Meyers PA, Provisor AJ, Schwartz CL, et al. Assessing the Prognostic Significance of Histologic Response in Osteosarcoma: A Comparison

of Outcomes on CCG-782 and INT0133-A Report From the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(10):1737-43.

90. Hanafy E, Al Jabri A, Gadelkarim G, Dasaq A, Nazim F, Al Pakrah M. Tumor histopathological response to neoadjuvant chemotherapy in childhood solid malignancies: is it still impressive? *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2018;66(2):289-97.

91. Zhu W, Zhu L, Bao Y, Zhong X, Chen Y, Wu Q. Clinical evaluation of neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J buon*. 2019;24(3):1181-5.

92. Prabowo Y, Setiawan I, Kamal AF, Kodrat E, Labib Zufar ML. Correlation between Prognostic Factors and the Histopathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Osteosarcoma: A Retrospective Study. *Int J Surg Oncol*. 2021;2021:8843325.

93. Han G, Wang Y, Bi WZ, Wang DJ, Lu SB, Zhang L, et al. Magnetic resonance imaging is appropriate for determining the osteotomy plane for appendicular osteosarcoma after neoadjuvant chemotherapy. *Med Oncol*. 2012;29(2):1347-53.

94. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Donati D, Manfrini M, Giacomini S, et al. Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation: local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy. *Acta Orthop Scand*. 2003;74(4):449-54.

95. Whelan J, Seddon B, Perisoglou M. Management of osteosarcoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2006;7(6):444-55.

96. Ferrari S, Bielack SS, Smeland S, Longhi A, Egerer G, Sundby Hall K, et al. EURO-B.O.S.S.: A European study on chemotherapy in bone-sarcoma patients aged over 40: Outcome in primary high-grade osteosarcoma. *Tumori*. 2018;104(1):30-6.

97. Clark JC, Dass CR, Choong PF. A review of clinical and molecular prognostic factors in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2008;134(3):281-97.

98. Fuchs N, Bielack SS, Epler D, Bieling P, Delling G, Körholz D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol*. 1998;9(8):893-9.

99. Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos A, Lane J, Marcove R, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):5-15.

100. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, Ferrari S, Forni C, Biagini R, et al. 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):3068-75.

101. Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U, Kabisch H, Purfürst C, et al. Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol*. 1988;6(2):329-37.

102. Bacci G, Mercuri M, Longhi A, Ferrari S, Bertoni F, Versari M, et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer*. 2005;41(14):2079-85.

103. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, Krailo MD, Makley JT, Yunis EJ, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):76-84.

104. Daw NC, Neel MD, Rao BN, Billups CA, Wu J, Jenkins JJ, et al. Frontline treatment of localized osteosarcoma without methotrexate: results of the St. Jude Children's Research Hospital OS99 trial. *Cancer*. 2011;117(12):2770-8.

105. Schwartz CL, Wexler LH, Krailo MD, Teot LA, Devidas M, Steinherz LJ, et al. Intensified Chemotherapy With Dexrazoxane Cardioprotection in Newly Diagnosed Nonmetastatic Osteosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(1):54-61.
106. Wexler LH, Andrich MP, Venzon D, Berg SL, Weaver-McClure L, Chen CC, et al. Randomized trial of the cardioprotective agent ICRF-187 in pediatric sarcoma patients treated with doxorubicin. *J Clin Oncol*. 1996;14(2):362-72.
107. Paiva MG, Petrilli AS, Moisés VA, Macedo CR, Tanaka C, Campos O. Cardioprotective effect of dexrazoxane during treatment with doxorubicin: a study using low-dose dobutamine stress echocardiography. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(7):902-8.
108. Kopp LM, Womer RB, Schwartz CL, Ebb DH, Franco VI, Hall D, et al. Effects of dexrazoxane on doxorubicin-related cardiotoxicity and second malignant neoplasms in children with osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cardiooncology*. 2019;5:15.
109. Chow EJ, Aplenc R, Vrooman LM, Doody DR, Huang YV, Aggarwal S, et al. Late health outcomes after dexrazoxane treatment: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2022;128(4):788-96.
110. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, Bernstein M, Jovic G, Krailo MD, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):1396-408.
111. Marec-Berard P, Laurence V, Occean BV, Ray-Coquard I, Linassier C, Corradini N, et al. Methotrexate-Etoposide-Ifosfamide Compared with Doxorubicin-Cisplatin-Ifosfamide Chemotherapy in Osteosarcoma Treatment, Patients Aged 18-25 Years. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2020;9(2):172-82.
112. Gaspar N, Occean BV, Pacquement H, Bompas E, Bouvier C, Brisse HJ, et al. Results of methotrexate-etoposide-ifosfamide based regimen (M-EI) in osteosarcoma patients included in the French OS2006/sarcome-09 study. *Eur J Cancer*. 2018;88:57-66.
113. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, Marina N, Jovic G, Hook JM, et al. Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin (MAP) Plus Maintenance Pegylated Interferon Alfa-2b Versus MAP Alone in Patients With Resectable High-Grade Osteosarcoma and Good Histologic Response to Preoperative MAP: First Results of the EURAMOS-1 Good Response Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(20):2279-87.
114. Kleinerman ES, Erickson KL, Schroit AJ, Fogler WE, Fidler IJ. Activation of tumoricidal properties in human blood monocytes by liposomes containing lipophilic muramyl tripeptide. *Cancer research*. 1983;43(5):2010-4.
115. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):633-8.
116. Chou AJ, Kleinerman ES, Krailo MD, Chen Z, Betcher DL, Healey JH, et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2009;115(22):5339-48.
117. Grimer RJ, Bielack S, Flege S, Cannon SR, Foleas G, Andreeff I, et al. Periosteal osteosarcoma--a European review of outcome. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005;41(18):2806-11.
118. Marko TA, Diessner BJ, Spector LG. Prevalence of Metastasis at Diagnosis of Osteosarcoma: An International Comparison. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(6):1006-11.
119. Salah S, Ahmad R, Sultan I, Yaser S, Shehadeh A. Osteosarcoma with metastasis at initial diagnosis: Current outcomes and prognostic factors in the context of a comprehensive cancer center. *Molecular and clinical oncology*. 2014;2(5):811-6.

120. Bacci G, Mercuri M, Briccoli A, Ferrari S, Bertoni F, Donati D, et al. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *Cancer*. 1997;79(2):245-54.
121. Aljubran AH, Griffin A, Pintilie M, Blackstein M. Osteosarcoma in adolescents and adults: survival analysis with and without lung metastases. *Ann Oncol*. 2009;20(6):1136-41.
122. Gelderblom H, Jinks RC, Sydes M, Bramwell VH, van Glabbeke M, Grimer RJ, et al. Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *Eur J Cancer*. 2011;47(6):895-902.
123. Meazza C, Bastoni S, Scanagatta P. What is the best clinical approach to recurrent/refractory osteosarcoma? *Expert Rev Anticancer Ther*. 2020;20(5):415-28.
124. Gentet JC, Brunat-Mentigny M, Demaille MC, Pein F, Avet-Loiseau H, Berger C, et al. Ifosfamide and etoposide in childhood osteosarcoma. A phase II study of the French Society of Paediatric Oncology. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1997;33(2):232-7.
125. Palmerini E, Jones RL, Marchesi E, Paioli A, Cesari M, Longhi A, et al. Gemcitabine and docetaxel in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma and spindle cell sarcoma of bone. *BMC cancer*. 2016;16:280.
126. Berger M, Grignani G, Ferrari S, Biasin E, Brach del Prever A, Aliberti S, et al. Phase 2 trial of two courses of cyclophosphamide and etoposide for relapsed high-risk osteosarcoma patients. *Cancer*. 2009;115(13):2980-7.
127. Aydin B, Akyuz C, Varan A, Yalcin B, Kurucu N, Kutluk T. ICE Regimen for Relapsed/Refractory Bone and Soft Tissue Sarcomas in Children. *Rev Recent Clin Trials*. 2018;13(2):126-31.
128. Chen EL, Yoo CH, Gutkin PM, Merriott DJ, Avedian RS, Steffner RJ, et al. Outcomes for pediatric patients with osteosarcoma treated with palliative radiotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67(1):e27967.
129. Loeb DM, Garrett-Mayer E, Hobbs RF, Prideaux AR, Sgouros G, Shokek O, et al. Dose-finding study of ¹⁵³Sm-EDTMP in patients with poor-prognosis osteosarcoma. *Cancer*. 2009;115(11):2514-22.
130. Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, et al. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(12):4451-9.
131. Grignani G, Palmerini E, Dileo P, Asaftei SD, D'Ambrosio L, Pignochino Y, et al. A phase II trial of sorafenib in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma after failure of standard multimodal therapy: an Italian Sarcoma Group study. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23(2):508-16.
132. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, Piperno-Neumann S, Penel N, Bompas E, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(1):120-33.
133. Sun Y, Niu W, Du F, Du C, Li S, Wang J, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumor properties of anlotinib, an oral multi-target tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced refractory solid tumors. *J Hematol Oncol*. 2016;9(1):105.
134. Wang G, Sun M, Jiang Y, Zhang T, Sun W, Wang H, et al. Anlotinib, a novel small molecular tyrosine kinase inhibitor, suppresses growth and metastasis via dual blockade of VEGFR2 and MET in osteosarcoma. *Int J Cancer*. 2019;145(4):979-93.
135. Diaz-Montero CM, Finke J, Montero AJ. Myeloid-derived suppressor cells in cancer: therapeutic, predictive, and prognostic implications. *Semin Oncol*. 2014;41(2):174-84.

136. Köksal H, Müller E, Inderberg EM, Bruland Ø, Wälchli S. Treating osteosarcoma with CAR T cells. *Scand J Immunol.* 2019;89(3):e12741.
137. Dillman R, Barth N, Selvan S, Beutel L, de Leon C, DePriest C, et al. Phase I/II trial of autologous tumor cell line-derived vaccines for recurrent or metastatic sarcomas. *Cancer Biother Radiopharm.* 2004;19(5):581-8.
138. He YT, Zhang QM, Kou QC, Tang B. In vitro generation of cytotoxic T lymphocyte response using dendritic cell immunotherapy in osteosarcoma. *Oncol Lett.* 2016;12(2):1101-6.
139. Himoudi N, Wallace R, Parsley KL, Gilmour K, Barrie AU, Howe K, et al. Lack of T-cell responses following autologous tumour lysate pulsed dendritic cell vaccination, in patients with relapsed osteosarcoma. *Clin Transl Oncol.* 2012;14(4):271-9.
140. Kaplan EL MP. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association.* 1958;53(282):457-81.
141. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *British journal of cancer.* 1977;35(1):1-39.
142. DR C. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological).* 34:1972.
143. Longhi A, Errani C, De Paolis M, Mercuri M, Bacci G. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(6):423-36.
144. Yüçetürk G, Sabah D, Keçeci B, Kara AD, Yalçinkaya S. Prevalence of bone and soft tissue tumors. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2011;45(3):135-43.
145. Fletcher CDM UK, Mertens F. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press 2002.
146. Dabak N, Cıraklı A, Gülman B, Selçuk MB, Barış S. Distribution and evaluation of bone and soft tissue tumors in the middle Black Sea Region. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2014;48(1):17-24.
147. Varan A, Yazici N, Aksoy C, Gedikoğlu G, Yalçın B, Akyüz C, et al. Treatment results of pediatric osteosarcoma: twenty-year experience. *J Pediatr Orthop.* 2007;27(2):241-6.
148. Rojas GA, Hubbard AK, Diessner BJ, Ribeiro KB, Spector LG. International trends in incidence of osteosarcoma (1988-2012). *Int J Cancer.* 2021;149(5):1044-53.
149. Hayden JB, Hoang BH. Osteosarcoma: basic science and clinical implications. *Orthop Clin North Am.* 2006;37(1):1-7.
150. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res.* 2009;152:3-13.
151. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):776-90.
152. Mankin HJ, Hornicek FJ, Rosenberg AE, Harmon DC, Gebhardt MC. Survival data for 648 patients with osteosarcoma treated at one institution. *Clin Orthop Relat Res.* 2004(429):286-91.
153. Bieling P, Rehan N, Winkler P, Helmke K, Maas R, Fuchs N, et al. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J Clin Oncol.* 1996;14(3):848-58.
154. Kelley LM, Schlegel M, Hecker-Nolting S, Kevric M, Haller B, Rössig C, et al. Pathological Fracture and Prognosis of High-Grade Osteosarcoma of the Extremities: An Analysis of 2,847 Consecutive Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) Patients. *J Clin Oncol.* 2020;38(8):823-33.

155. Lee RK, Chu WC, Leung JH, Cheng FW, Li CK. Pathological fracture as the presenting feature in pediatric osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):1118-21.
156. Chung LH, Wu PK, Chen CF, Weng HK, Chen TH, Chen WM. Pathological fractures in predicting clinical outcomes for patients with osteosarcoma. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):503.
157. Carter SK. The dilemma of adjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma. *Cancer Clin Trials*. 1980;3(1):29-36.
158. Berner K, Johannesen TB, Berner A, Haugland HK, Bjerkehagen B, Bøhler PJ, et al. Time-trends on incidence and survival in a nationwide and unselected cohort of patients with skeletal osteosarcoma. *Acta Oncol*. 2015;54(1):25-33.
159. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, Nooij M, Spooner D, Bramwell VH, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet*. 1997;350(9082):911-7.
160. Reddy KI, Wafa H, Gaston CL, Grimer RJ, Abudu AT, Jeys LM, et al. Does amputation offer any survival benefit over limb salvage in osteosarcoma patients with poor chemonecrosis and close margins? *Bone Joint J*. 2015;97-b(1):115-20.
161. Deng ZP, Ding Y, Puri A, Wang EH, Gulia A, Durban C, et al. The Surgical Treatment and Outcome of Nonmetastatic Extremity Osteosarcoma with Pathological Fractures. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(19):2605-8.
162. Grimer RJ, Taminiau AM, Cannon SR. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br*. 2002;84(3):395-400.
163. Springfield DS, Schmidt R, Graham-Pole J, Marcus RBJ, Spanier SS, Enneking WF. Surgical treatment for osteosarcoma. *JBJS*. 1988;70(8):1124-30.
164. Abudu A, Sferopoulos NK, Tillman RM, Carter SR, Grimer RJ. THE SURGICAL TREATMENT AND OUTCOME OF PATHOLOGICAL FRACTURES IN LOCALISED OSTEOSARCOMA. *The Journal of Bone and Joint Surgery British volume*. 1996;78-B(5):694-8.
165. Kawai A, Huvos AG, Meyers PA, Healey JH. Osteosarcoma of the pelvis: Oncologic results of 40 patients. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 1998;348:196-207.
166. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Manfrini M, et al. Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neoadjuvant chemotherapy. *Acta Orthopaedica Scandinavica*. 1998;69(3):230-6.
167. Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 1994;12(12):2699-705.
168. Gherlinzoni F, Picci P, Bacci G, Campanacci D. Limb sparing versus amputation in osteosarcoma: Correlation between local control, surgical margins and tumor necrosis: Istituto Rizzoli experience. *Annals of Oncology*. 1992;3:S23-S7.
169. Tsuchiya H, Tomita K, Yamawaki S, Yagi T, Ishi S, Kakizaki H, et al. Prognosis of osteosarcoma treated by limb-salvage surgery: The ten-year intergroup study in Japan. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 1992;22(5):347-53.
170. Donati D, Giacomini S, Gozzi E, Ferrari S, Sangiorgi L, Tienghi A, et al. Osteosarcoma of the pelvis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2004;30(3):332-40.
171. Winkler K, Beron G, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Beck J, Beck W, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a Cooperative German/Austrian study. *J Clin Oncol*. 1984;2(6):617-24.
172. Saeter G, Alvegård TA, Elomaa I, Stenwig AE, Holmström T, Solheim OP. Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: a Scandinavian Sarcoma Group study. *J Clin Oncol*. 1991;9(10):1766-75.

173. Kalifa C, Razafindrakoto H, Vassal G, Contesso G, Vanel D, Edeline V, et al. Chemotherapy in osteogenic sarcoma: the experience of the Pediatric Department of the Gustave Roussy Institute. *Cancer Treat Res.* 1993;62:347-9.
174. Benjamin RS, Chawla SP, Carrasco CH, Raymond AK, Murray JA, Armen T, et al. Preoperative chemotherapy for osteosarcoma with intravenous adriamycin and intra-arterial cis-platinum. *Ann Oncol.* 1992;3 Suppl 2:S3-6.
175. Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med.* 1977;101(1):14-8.
176. Salzer-Kuntschik M, Brand G, Delling G. [Determination of the degree of morphological regression following chemotherapy in malignant bone tumors]. *Pathologe.* 1983;4(3):135-41.
177. Ayala AG, Raymond AK, Jaffe N. The pathologist's role in the diagnosis and treatment of osteosarcoma in children. *Hum Pathol.* 1984;15(3):258-66.
178. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1574-80.
179. Bacci G, Picci P, Ruggieri P, Mercuri M, Avella M, Capanna R, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. The Istituto Rizzoli Experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin. *Cancer.* 1990;65(11):2539-53.
180. Bruland OS, Pihl A. On the current management of osteosarcoma. A critical evaluation and a proposal for a modified treatment strategy. *Eur J Cancer.* 1997;33(11):1725-31.
181. Lamoureux F, Trichet V, Chipoy C, Blanchard F, Gouin F, Redini F. Recent advances in the management of osteosarcoma and forthcoming therapeutic strategies. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007;7(2):169-81.
182. Tsuchiya H, Kanazawa Y, Abdel-Wanis ME, Asada N, Abe S, Isu K, et al. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: the Japanese Musculoskeletal Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3470-7.
183. Huang Y-M, Hou C-H, Hou S-M, Yang R-S. The metastasectomy and timing of pulmonary metastases on the outcome of osteosarcoma patients. *Clinical medicine Oncology.* 2009;3:CMO. S531.
184. Ahmed G, Zamzam M, Kamel A, Ahmed S, Salama A, Zaki I, et al. Effect of timing of pulmonary metastasis occurrence on the outcome of metastasectomy in osteosarcoma patients. *Journal of Pediatric Surgery.* 2019;54(4):775-9.
185. Diemel K-D, Klippe H-J, Branscheid D. Pulmonary Metastasectomy for Osteosarcoma: Is It Justified? In: Tunn P-U, editor. *Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2009. p. 183-208.
186. Harting MT, Blakely ML, Jaffe N, Cox CS, Jr., Hayes-Jordan A, Benjamin RS, et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg.* 2006;41(1):194-9.
187. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Branscheid D, Carrle D, Friedel G, Helmke K, et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. *J Clin Oncol.* 2009;27(4):557-65.
188. Meazza C, Scanagatta P. Metastatic osteosarcoma: a challenging multidisciplinary treatment. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(5):543-56.

189. Hecker-Nolting S, Langer T, Blattmann C, Kager L, Bielack SS. Current Insights into the Management of Late Chemotherapy Toxicities in Pediatric Osteosarcoma Patients. *Cancer Manag Res.* 2021;13:8989-98.
190. Geidel S, Garn M, Grävingshoff L, Hausdorf G, Morf G, Bielack S, et al. [Cardiomyopathy after osteosarcoma treatment: a contribution to the cardiotoxicity of adriamycin]. *Klin Padiatr.* 1991;203(4):257-61.
191. Bhagat A, Kleinerman ES. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity: Causes, Mechanisms, and Prevention. In: Kleinerman ES, Gorlick R, editors. *Current Advances in Osteosarcoma : Clinical Perspectives: Past, Present and Future.* Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 181-92.
192. Armenian S, Bhatia S. Predicting and Preventing Anthracycline-Related Cardiotoxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2018;38:3-12.
193. Strauss SJ, McTiernan A, Whelan JS. Late relapse of osteosarcoma: implications for follow-up and screening. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(6):692-7.
194. Duffaud F, Digue L, Mercier C, Dales JP, Baciuchka-Palmaro M, Volot F, et al. Recurrences following primary osteosarcoma in adolescents and adults previously treated with chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2003;39(14):2050-7.
195. Whelan JS, Jinks RC, McTiernan A, Sydes MR, Hook JM, Trani L, et al. Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomised controlled trials. *Ann Oncol.* 2012;23(6):1607-16.
196. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Cesari M, Longhi A, et al. Late relapse in osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(7):418-22.
197. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, Branscheid D, Berdel WE, Exner GU, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol.* 2005;23(3):559-68.
198. Fujiwara T, Oda M, Yoshida A, Ogura K, Chuman H, Kusumoto M, et al. Atypical manifestation of lung metastasis 17 years after initial diagnosis of low-grade central osteosarcoma. *J Orthop Sci.* 2017;22(2):357-61.
199. Daw NC, Chou AJ, Jaffe N, Rao BN, Billups CA, Rodriguez-Galindo C, et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer.* 2015;112(2):278-82.
200. Hazewinkel A-D, Lancia C, Anninga J, van de Sande M, Whelan J, Gelderblom H, et al. Disease progression in osteosarcoma: a multistate model for the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) randomised clinical trial. *BMJ Open.* 2022;12(3):e053083-e.
201. Bacci G, Forni C, Longhi A, Ferrari S, Mercuri M, Bertoni F, et al. Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution. *J Surg Oncol.* 2007;96(2):118-23.
202. Grimer RJ, Sommerville S, Warnock D, Carter S, Tillman R, Abudu A, et al. Management and outcome after local recurrence of osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 2005;41(4):578-83.
203. Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, Mankin HJ. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68(9):1331-7.
204. Brosjö O. Surgical procedure and local recurrence in 223 patients treated 1982-1997 according to two osteosarcoma chemotherapy protocols. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1999;285:58-61.
205. Picci P, Sangiorgi L, Bahamonde L, Aluigi P, Bibiloni J, Zavatta M, et al. Risk factors for local recurrences after limb-salvage surgery for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Ann Oncol.* 1997;8(9):899-903.

206. He F, Zhang W, Shen Y, Yu P, Bao Q, Wen J, et al. Effects of resection margins on local recurrence of osteosarcoma in extremity and pelvis: Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*. 2016;36(Pt A):283-92.
207. Takeuchi A, Lewis VO, Satcher RL, Moon BS, Lin PP. What are the factors that affect survival and relapse after local recurrence of osteosarcoma? *Clin Orthop Relat Res*. 2014;472(10):3188-95.
208. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, Bertoni F, Picci P, Tienghi A, et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):710-5.
209. Leary SE, Wozniak AW, Billups CA, Wu J, McPherson V, Neel MD, et al. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer*. 2013;119(14):2645-53.
210. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Bacci G, Ferrari S, Balladelli A, et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer*. 2005;104(8):1721-5.
211. Briccoli A, Rocca M, Salone M, Guzzardella GA, Balladelli A, Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985-2005. *Surg Oncol*. 2010;19(4):193-9.
212. Chou AJ, Merola PR, Wexler LH, Gorlick RG, Vyas YM, Healey JH, et al. Treatment of osteosarcoma at first recurrence after contemporary therapy: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Cancer*. 2005;104(10):2214-21.
213. Crompton BD, Goldsby RE, Weinberg VK, Feren R, O'Donnell RJ, Ablin AR. Survival after recurrence of osteosarcoma: a 20-year experience at a single institution. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(3):255-9.