



TC.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İSKELET OSTEOSARKOMU TANISI ALAN HASTALARIN  
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Abdullah Özdemir**

**UZMANLIK TEZİ**

**Bursa-2022**



TC.

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İSKELET OSTEOSARKOMU TANISI ALAN HASTALARIN  
KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN RETROSPEKTİF  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Abdullah Özdemir**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Erdem ÇUBUKÇU**

**Bursa-2022**

## İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar .....	ii
Tablolar Listesi .....	iii
Figürler listesi .....	iv
Özet .....	vi
İngilizce özet .....	vii
1.Giriş ve amaç .....	1
2. Genel bilgiler .....	3
2.1. Epidemiyoloji .....	3
2.2. Etyoloji .....	4
2.3. Histopatoloji .....	6
2.4. Risk faktörler .....	8
2.5. Genetik .....	10
2.6. Histolojik sınıflandırma .....	17
2.7. Tanı ve klinik .....	20
2.7.1. Laboratuvar .....	21
2.7.2. Görüntüleme .....	22
2.8. Evreleme .....	25
2.9. Tedavi .....	28
2.9.1. Kemoterapi .....	28
2.9.2. Metastatik hastalık ve nüks tedavisi .....	34
2.9.3. Cerrahi .....	34
2.9.4. Radyoterapi .....	38
2.10. Tedavi takibi ve geç etkileri .....	38
2.11. Prognoz .....	39
3. Gereç ve yöntem .....	40
4. Bulgular .....	42
5. Tartışma .....	63
6. Sonuç .....	74
7. Kaynak .....	75
8. Teşekkür .....	84
9. Özgeçmiş.....	85

## KISALTMALAR

<b>ABD</b>	:Anabilim dalı
<b>A.B.D</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>AJCC</b>	:American Joint Committee on Cancer
<b>ALP</b>	:Alkale fosfataz
<b>APC</b>	:Adenomatöz Polipozis Koli
<b>ARF</b>	:Adp- ribosylation factor1
<b>Ark</b>	:Arkadaşları
<b>BT</b>	:Bilgisayarlı tomografi
<b>BLM</b>	:Bloom sendromu proteini
<b>BKI</b>	:Body mass index
<b>cAMP</b>	:Siklik adenozin monofosfat
<b>DNA</b>	:Deoksiribo nükleik asit
<b>DCE-MRI</b>	:Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging
<b>CDK 4</b>	:Cyclin -dependent kinase 4
<b>DM</b>	:Diyabetes mellitus
<b>DSÖ</b>	:Dünya sağlık örgütü
<b>ECOG</b>	:Eastren Cooperative Oncology Group
<b>EPC</b>	:Endotelial progenitor hücre
<b>EURAMOS</b>	:European and American Osteosarcoma Study Group
<b>FDG</b>	:Florodeoksiglukoz
<b>FDA</b>	:Food and drug administration
<b>FGF</b>	:Fibroblast growth factor
<b>HIF</b>	:Hipoksi ile indüklenen faktör
<b>HT</b>	:Hipertansiyon
<b>İKH</b>	:İskelmik kalp hastalığı
<b>KKY</b>	:Konjestif kalp yetmezliği
<b>KT</b>	:Kemoterapi
<b>LDH</b>	:Laktat dehidrogenaz
<b>LSD1</b>	:Lizin spesifik demetilaz 1
<b>MDM2</b>	:Mouse double minute 2

<b>MAP</b>	:Metotreksat + Dokxorubicin + Sisplatin
<b>MRG</b>	:Manyetik rezonans görüntüleme
<b>MSTS</b>	:Musculoskeletal Tumour Society
<b>MTX</b>	:Metotreksat
<b>PDGFR</b>	:Platelet derived -growth factor receptor
<b>PET-BT</b>	:Pozitron emisyon tomografi bilgisayarlı tomografi
<b>PGF</b>	:Plasental büyüme faktörünün
<b>PFS</b>	:Progression -fre survival
<b>RANKL</b>	:Receptor activator of nuclear factor kappa -b ligand
<b>RB1</b>	:Retinoblastom
<b>RNA</b>	:Ribonükleik asid
<b>RECQL4</b>	:Recq like helikase 4
<b>SEER</b>	:The Surveillance, Epidemiology, and End Results
<b>SNP</b>	:Single nucleotide polymorphism
<b>TGF –BETA</b>	:Transforming growht factor –b
<b>TNM</b>	:Tümör, Lenf Nodu, Metastaz
<b>VEGF</b>	:Vasculer endothelial growth factor

## TABLULAR LİSTESİ

**Tablo 1:** Enneking evreleme sistemi

**Tablo 2:** AJCC Evreleme Sistemi

**Tablo 3:** Osteosarkomda en sık kullanılan kemoterapikler, etki mekanizmaları ve yan etkileri

**Tablo 4:** Osteosarkom tanısı alan hastaların temel özellikleri

**Tablo 5:** Hastaların aldıkları tedavi çeşitleri

**Tablo 6:** Tanı anında metastaz gözlenmeyen (n=20) hastaların nüks özellikleri ve metastazektomi durumu

**Tablo 7:** Metastatik olan veya olmayan tüm hastalarımızın neoadjuvan rejimlerine göre kt yan etkileri

**Tablo 8:** Metastatik olan veya olmayan tüm hastaların adjuvan kt rejimlerine göre yan etkileri

**Tablo 9:** Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

**Tablo 10:** Mortalite üzerine etki eden risk faktörleri

## ŐEKİLLER LİSTESİ

**Şekil-1:** Tanı anında metastaz gözlenmeyen hasta grubu içerisinde adjuvan ve neoadjuvan tedavi verilen hastaların sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

**Şekil-2:** Tanı anında metastaz görülen ve görülmeyen hastaların sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

**Şekil-3:** AJCC evrelemesine göre hastaların sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

## ÖZET

Osteosarkomlar, mezenkimal kaynaklı hücrelerden, kemikten veya nadiren yumuşak dokudan köken alırlar. Kemiğin en sık görülen primer kemik malignitesi olan osteosarkom, osteoid ve/veya matürleşmemiş kemik üreten hücrelerin varlığı ile tanımlanır. Tedavi edilmediğinde, lokal ve sıklıkla metastatik hastalık progresyonu ile hastalar için ölümcül sonuçlar ortaya çıkarır. Tanı anında metastazları olmayanlar için, büyük kanser merkezlerinde 5 yıllık sağ kalım %20 idi. Ciddi mortalite oranı ile seyreden kemik tümörüdür.

Çalışmaya aldığımız hastalarımızın 14'ü(%29,80) kadın ve 33'ü (%70,20) erkektir. Tanı hastalarımızın medyan yaşı 41 yıl idi. Hastalar ECOG evrelemesine göre değerlendirildiğinde ise en sık, %70,20'sinin evresi, 0'dır. Hastaların en sık semptomu %63,80' ile ağrıdır. AJCC evrelemesine göre değerlendirildiğinde ise en sık görülen evre %29,80'i 4A, histolojik tipe göre incelendiğinde ise hastaların %85,10'u non-osteoblastiktir. Yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde ise hastaların %61,70'inde ise ekstremiteler olarak saptanmıştır. Tümör boyutuna göre incelendiğinde ise hastaların %67,40'ında ise >10 cm olduğu saptanmıştır.

Yaş gruplarının ve cinsiyetin erkek/kadın oranı 2:35 olup genel sağ kalım üzerine etkisi bulunmamıştır. Tanı anında evre 4A olan hastaların genel sağkalım üzerine etkisine bakıldığında mortalite riskinin 8.23 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. AJCC evreleme sistemine göre 2A olarak sınıflanan hastaların medyan sağkalım süresi 68,44 ay, 2B evresindekilerin 38,36 ay, 4A evresindeki hastaların 12,59 ay ve 4B evresindeki hastaların ise 41, 03 ay olduğu saptanmıştır. 4B evresinde ki hastaların da yine 4A evresindeki hastalara göre genel sağkalım sürelerinin daha yüksek (41,03 ay & 12,59 ay; p=0,007) olduğu saptanmıştır.

Tanı anında akciğer metastazı olan hastaların akciğer dışı metastaz olanlara göre genel sağkalımının daha düşük olduğu saptanmıştır.

Osteosarkom histolojik alt tiplerinin osteoblastik ve non ve osteoblastik tipleri arasında genel sağkalım üzerine anlamlı farklılığını saptanmamıştır.



Hastaların aldıkları tedavi rejimlerinde neo-adjuvan ve adjuvan tedavi modaliteleri arasında genel sağ kalım üzerine iki tedavinin de birbirine üstünlüğünü saptanmamıştır. Tedavi modaliteri arasında non metastatik ve metastatik hastalarda en sık sisplatin +doxorubicin rejiminin verildiği ve bunların neo adjuvan kt sin de %41,20 sinde febril nötropeni geliştiği adjuvan kt de ise %43.5 febril nötropeni geliştiğini saptanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** İskelet osteosarkom, kemoterapi, sağ kalım

## SUMMARY

Osteosarcomas arise from cells of mesenchymal origin, bone or, rarely, soft tissue. Osteosarcoma, the most common primary bone malignancy of bone, is defined by the presence of osteoid and/or immature bone-producing cells. Left untreated, it has fatal consequences for patients with local and often metastatic disease progression. For those without metastases at diagnosis, 5-year survival in major cancer centers was 20%. It is a bone tumor with a serious mortality rate.

Of the 47 patients included in the study, 14 (29.80%) were female and 33 (70.20%) were male. The median age of our diagnosed patients was 41 years. When the patients are evaluated according to ECOG staging, the most common 70.20% of them are stage 0. The most common symptom of the patients is pain with 63.80%. When evaluated according to AJCC staging, 29.80% of the most common stage is 4A, and when analyzed according to histological type, 85.10% of the patients are non-osteoblastic. When evaluated according to the location, it was found to be extremity in 61.70% of the patients. When examined according to tumor size, it was found to be >10 cm in 67.40% of the patients.

The male/female ratio of age groups and gender was:2.35 and had no effect on overall survival. Considering the effect on overall survival of patients with stage 4A at the time of diagnosis, the risk of mortality was found to be 8.23 times higher. The median survival time of patients classified as 2A according to the AJCC staging system was 68.44 months, patients in stage 2B 38.36 months, patients in stage 4A 12.59 months, and patients in stage 4B 41.03 months.

It was determined that the patients in stage 4B had higher overall survival times (41.03 months & 12.59 months;  $p=0.007$ ) compared to patients in stage 4A.

It was determined that the overall survival of patients with lung metastases at the time of diagnosis was lower than those with extrapulmonary metastases.

There was no significant difference in overall survival of osteosarcoma histological subtypes between osteoblastic and non-osteoblastic types.

In the treatment regimens of the patients, no superiority was found between the neo-adjuvant and adjuvant treatment modalities on overall survival. Among the treatment modalities, it was determined that cisplatin + doxorubicin regimen was given most frequently in non-metastatic and metastatic patients, and febrile neutropenia developed in 41.20% of them in neo adjuvant kt, and febrile neutropenia developed in 43.5% in adjuvant kt.

**Key words:** Skeletal osteosarcoma, chemotherapy, survival

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Osteosarkomlar mezenkimal kaynaklı hücrelerden, kemikten veya nadiren yumuşak dokudan köken alırlar. Kemiğin en sık görülen primer kemik malignitesi olan osteosarkom osteoid ve/veya matürleşmemiş kemik üreten malign mezenkimal hücrelerin varlığı ile tanımlanır. Tedavi edilmediğinde, lokal ve sıklıkla metastatik hastalık progresyonu ile hastalar için ölümcül sonuçlar ortaya çıkarır (1).

Osteosarkom herhangi bir kemikte ortaya çıkabilmesine rağmen, en sık uzun kemiklerin metafizlerinde ortaya çıkar. En sık tutulum gösterdiği bölgeler distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerus olup, yaklaşık %50'si diz çevresinden köken alır. Osteosarkomların çoğu yüksek dereceli tümörler olarak kategorize edilir ve kötü prognozudur. Hastaların yaklaşık %15'i en sık akciğere olmak üzere radyografik metastazlarla başvurur ancak metastazlar kemikte ve nadiren lenf düğümlerinde de gelişebilir (2).

Osteosarkom terimi ilk kez 1805 yılında Fransız cerrah Alexis Boyer tarafından tanımlanmıştır (3). Bir süre sonra 1854'te Hermann Lebert, kemik tümörlerinin ilk histolojik tanımını yaptı ve bu Rudolf Virchow'un kemik tümörlerinin histolojiye dayalı bir sınıflandırma oluşturmasının temeli oluşturdu (4).

1970'lerden önce, osteosarkom tanısı konan hastaların prognozu ve sağ kalımı oldukça kötüydü. Tanı anında metastazları olmayanlar için, büyük kanser merkezlerinde 5 yıllık sağ kalım tutarlı bir şekilde %20 idi. Erken tanı ve agresif cerrahi rezeksiyonlara rağmen, çoğu hastada amputasyondan sonraki 6-12 ay içinde pulmoner metastaz geliştirdi (5). Bu durum klinik olarak hiçbir lezyon gösterilmemesine rağmen, vakaların %80'inde osteosarkomun zaten metastaz yapmış olduğunu düşündürdü. Bu nedenle, birincil tümörün basitçe çıkarılmasının etkisiz olduğu kanıtlandı. Hastalığın sistemik yayılımını önlemek için sistemik bir tedaviye ihtiyaç vardı. Kemoterapinin daha önce lösemi dahil diğer çocukluk kanserlerinde etkili olduğu gösterilmişti ve osteosarkom tedavisinde yardımcı olabilmesi için kullanılmaya başlandı. İlk

kullanılan kemoterapiler başarısız olsa da daha sonra geliştirilen kemoterapik ilaçlar ile birlikte sağ kalım yüzde 20 den yüzde 65 e kadar yükseldi (6).

Günümüzde teknolojinin gelişmesi ve artan görüntüleme yöntemleri ile osteosarkoma daha hızlı ve daha erken tanı konulmaktadır. Osteosarkom tedavisinin esas bileşenlerini kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi oluşturmaktadır. Cerrahi olarak tümör çıkarıldıktan sonra histopatolojik inceleme sonucuna göre hastaya adjuvan kemoterapi verilmektedir.

Bizim bu çalışmamızda tek merkezli iskelet osteosarkomu tanısı alan hastalarımızın verileri analiz edilmiştir. İskelet osteosarkomu tanısı alan hastaların kemik tutulum bölgelerini, aldığı neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi çeşitlerini, kemoterapilerin yan etkilerini ve sağkalım üzerine etkileri araştırılmıştır. İskelet osteosarkomu tanısı alan hastaları retrospektif olarak incelenip, literatüre ışık tutması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Epidemiyoloji

Radyasyona maruz kalma, genetik anormallikler ve çevresel maruziyetler, insanlarda olduğu kadar, laboratuvar modellerinde de osteosarkom gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7).

İlginç bir şekilde, tek bir tekrarlayan genetik olay bu kanseri tanımlamakta yetersiz kalmaktadır. Bu çoklu genetik risk faktörlerini epidemiyolojik ve ilişkilendirme verileriyle bir araya getirmek için birleştirici bir yaklaşım, gen veya gen ailelerini iki kategoride gruplandırmayı içerir: çoğalmayı (büyümeyi) yönlendirenler ve hücre döngüsü düzenleyici kontrolünün kaybıyla ilişkili DNA hasarını tamir edememe ile ilişkili olanlar. Hem büyüme hem de düzenleyici kontrolün kaybı, tüm kanserlerin içsel özellikleri olduğundan, çoğu osteosarkom özelliğinin bu şekilde kategorize edilebilmesi şaşırtıcı değildir. Gerçekten de, ilişkili genetik anormallikler listesi gözden geçirildiğinde, osteosarkomla ilişkili dengesiz onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin büyük çoğunluğunun, en yaygın kanserlerin etyolojisinden sorumlu olduğu açıktır. Aynı sonucun doğal bir değerlendirmesi, ayırt edici ve osteosarkoma özgü bir genetik düzensizliğin bulunmadığıdır ve bu nedenle, osteosarkomun altında yatan ve birincil nedeninin bu temel süreçlerden birinde, yani hücre proliferasyonu ve hücre onarımında hasar olmasıdır.

Örnek olarak, adenomatöz polipozis koli (APC) geninin kaybından kaynaklanan anormal b-katenin sinyalinin kolon adenomlarının oluşumunu tetiklediğine inanılır ve sonuçta Birleşik Devletler'de yılda 200000'den fazla kolon kanseri vakası görülür (8).

Buna karşılık, osteosarkom yılda 1000'den az hastada ortaya çıkar. Bu nedenle, bu onkojenik olaylar osteosarkomu benzersiz bir şekilde tanımlamaz ve bu bozuklukların meydana gelme sıklığı bu hastalığın görülme sıklığını tanımlaması muhtemel değildir. Osteosarkomu diğerlerinden büyük oranda ayıran özellikler, orijin organı ve pik başlangıç yaşıdır.

Osteosarkom Amerika Birleşik Devletleri'nde teşhis edilen kanserlerin %1'inden azını oluştursa da, kemiğin en sık görülen primer malignitesidir. Kemik, olağandışı bir kanser oluşum bölgesidir ve bu hastalığın benzersiz özelliklerinin çoğu, ya menşeye hücreyle ya da o ortamla ilgili benzersiz özelliklerle ilgili olabilir. Osteosarkom, yaşamın ikinci on yılında en yüksek insidansına sahiptir. Osteosarkomların büyük çoğunluğunu çocuklar, ergenler ve genç yetişkinler oluşturmaktadır. Genellikle alt ekstremitenin uzun kemiklerinde, metafiz yerleşimlerinin intramedüller boşluğunda başlar, bu da genişleyen büyüme plakaları ile bir ilişki olduğunu düşündürmektedir

25 ila 59 yaşlarındaki bireylerde daha düşük bir insidandan sonra osteosarkom insidansı 60 yaşın üzerindeki bireylerde bir kez daha ergenlikteki insidansa yaklaşır. Yaşlı bireylerdeki osteosarkomla, adolönsel osteosarkomu karşılaştığımızda, yaşlı bireylerdeki osteosarkomun aksiyal bölge, düşük dereceli tümör ve yüzeysel bölge tutulumunun daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni olarak, yaşlı hastalara özgü risk faktörleri olan Paget hastalığı ve önceden radyasyona maruz kalma gibi nedenlerdir. Osteosarkom, osteoid üretme kapasitesine sahip olan veya kazanabilen mezenkimal bir hücreden kaynaklanır

Osteosarkomların çoğu, yüksek histolojik dereceli olarak tanımlanır. Bu tümörler en sık olarak intramedüller boşluktan kaynaklanır; bununla birlikte, düşük dereceli intramedüller osteosarkomlar nadiren görülür (9).

## **2.2. Etyoloji**

Osteosarkomun etyolojisinde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynasa da nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ewing sarkomu gibi sarkomlarda kromozomal translokasyonlar ve anormallikler gösterse de, osteosarkomların çoğu anöploiddir. Bununla birlikte, tümör baskılayıcı genlerin bilinen mutasyonlarına sahip bazı genetik hastalıkların insidansı arttığından ve kardeşlerde osteosarkom geliştiğine dair raporlar bulunduğundan, osteosarkom gelişimi için moleküler bir temel var gibi görünmektedir. Buna rağmen, çoğu vaka sporadik mutasyonların sonucu gibi görünmektedir.

MDM2, p14ART ve CDK4 gibi p53 yolunda yer alan genlerdeki mutasyonun, osteosarkom gelişimine yatkınlık oluşturabileceğide gösterilmiştir (10).

Kalıtsal retinoblastom, kromozom 13q14.2 üzerinde bulunan RB1 geninin genetik bir hatanın sonucudur. Bu, ağırlıklı olarak küçük çocuklarda retina tümörlerine neden olur. RB geninin rolü, hücre siklusunun G0/G1 ve S fazı arasındaki geçişi düzenlemeye yardımcı olmaktır. Mutasyona uğradığında, hücre büyümesi kontrolsüz bir şekilde devam ederek tümör gelişimine yol açar. Bu hastaların, sağlıklı insanlara göre 500 kat artmış osteosarkom riskine sahip oldukları gösterilmiştir. Bununla birlikte sporadik osteosarkom vakalarında da RB1 genindeki mutasyonlar tespit edilmiştir.

Li-Fraumeni sendromunda osteosarkom insidansı yüksek olarak gösterilmiştir. Li-Fraumeni sendromu meme, sarkomlar, adrenokortikal, beyin ve lösemiler dahil olmak üzere çeşitli farklı kanser türleri ile ilişkili bir sendromdur (3).

DNA helikaz mutasyonlarında osteosarkomlarla ilişkisi gösterilmiştir, cilt lezyonları, boy kısalığı, alopesi, katarakt ve osteosarkom ile ilişkili otozomal resesif geçişli bir hastalık olan Rothman-Thomas sendromunda, bir DNA helikazını kodlayan RECQL4 geninde bir hata vardır. Benzer DNA sarmal anormallikleri, WRN veya RECQL2 geninin kusurlu olduğu ve yumuşak doku sarkomlarına, melanomlara ve osteosarkomlara neden olduğu Werner sendromunda ve BLM veya RECQL3 gen kusurlarının hastaların genç yaşta birçok kanser türüne yatkın olmasına yol açan Bloom sendromunda bulunur (11).

Yetişkin popülasyondaki osteosarkom, çocuklarda ve genç erişkinlerde olduğundan farklı bir davranışa sahip gibi görünmektedir. Daha önce bahsedildiği gibi, Paget hastalığı olan hastalarda sekonder osteosarkom gelişme riski yüksektir. Paget'lerle genetik bir ilişki, kemik döngüsü sırasında TNF ve RANKL yolaklarında yer alan SQSTM1 geninin mutasyonuna dayalı olarak gösterilmiştir ve bu, daha sonra osteosarkom geliştiren hasta alt grubunda potansiyel olarak bir role sahip olabilir. Paget hastalığına ikincil osteosarkom, 40 yaş üzerindeki hastalarda, vakaların neredeyse %20'sini



oluşturur ve genelde kötü prognozludur. Paget hastalığına benzer şekilde, kemik enfarktüslerinin, enkondromlar, fibröz displazi ve osteomyelit gibi hastalıklarında osteosarkoma neden olabileceği gösterilmiştir.

Osteosarkomun en sık ve kanıtlanmış çevresel nedeni iyonlaştırıcı radyasyondur. Yüksek doz terapötik radyasyonun, özellikle yüksek doz radyasyonla tedavi edilen Ewing sarkom gibi hastalarda sekonder osteosarkoma neden olduğu gösterilmiştir (12).

### **2.3. Histopatoloji**

Tümör hücrelerinin büyümesi yayılması oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması kanser hücrelerinin intravazasyon ve ekstravazasyonun gerçekleşmesi vaskülarizasyonla mümkündür. Tümör hücrelerinin temel özelliklerinden biri vaskülarizasyondur. Kanser hücrelerinin vasküler ağının oluşumu, esas olarak var olan damarlardan fizyolojik olarak filizlenen neo-anjiyogenez mekanizmalarının gelişimi ile meydana gelir (13).

Kanser hücrelerinin damar oluşumu hipoksi ile indüklenen faktör (HIF) ve VEGF gibi pro-anjiyojenik faktörlerin yüksek oranda salgılanmasına yol açan çevresel stresler (hipoksi, asidoz) tarafından başlatılır. Osteosarkomlar hipoksik ve asidik bir kemik mikro-ortamında yatan yüksek oranda vaskülarize kemik tümörleridir. Osteosarkomlarda neovaskülarizasyonun ne şekilde olduğu net olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, OS'lar genellikle kemikte, anjiyogenez destekleyen H tipi endotel hücrelerinin bulunduğu metafiz bölgesine yakın yerde görülmektedir (14).

Osteosarkom 'da, neovaskülarizasyonda EPC (endotelyal progenitör hücrelerin) lerin rolü de yakın zamanda bir in vitro sıçan araştırmasında vurgulanmıştır, burada kapsüllenmiş OS hücrelerinin EPC'lerin enjeksiyonu tümör vaskülarizasyonunu arttırmıştır.

Bu durumda, OS sıçan tümör hücreleri, anjiyogenez ile ilgili faktörlerin TGF –beta 1, VEGF, MCP-1, Activin A ve OPN EPC'lerin göçünü ve anjiyojenik özelliklerini artırdığı indükte ettiği gösterilmiştir (2).

Yapılan bazı çalışmalar, osteosarkom hastalarında neovaskülarizasyon belirteçlerinin önemini ortaya koymuştur. VEGF yolundaki

genlerin, özellikle *VEGF-A'nın* amplifikasyonu yüksek VEGF ekspresyonu, tümör evreleri ve metastaz ile yakından ve pozitif ilişkilidir. Vaskülarite yoğunluğundaki artış, metastatik ve metastatik olmayan hastalarda primer OS tümörünün bir özelliği gibi görünmektedir. Birkaç klinik çalışma biyopsilerde yüksek VEGF yoğunluğunun, tedavi edilme şansını azalttığı ve sağ kalım surveyini düşürdüğü bildirilmiştir. VEGF'ye ilave olarak VEGFR-2 reseptörü ekspresyonu, sağlam kemik dokularına kıyasla OS'da daha yüksek oranda görülmüştür ve yüksek VEGFR-2 ekspresyonu, kötü prognoz ile ilişkilidir. Anjiyojenik dolaşım faktörleri özellikle VEGF nin serum yoğunluğu osteosarkoma ilave olarak Ewing sarkomu ve kondrosarkomunda da sağlıklı numunelere göre daha yüksek oranda görülmüştür (15).

Serumdaki VEGF'nin prognostik değeri tanı anında veya tanıdan sonraki bir yıl içinde metastazı olan hastalarda, metastazı olmayan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Dolaşımdaki VEGF seviyesi, tümör boyutundan bağımsızdı, tümör buyutu ile doğru orantılı olmayıp değişkenlik göstermekteydi. Bununla birlikte iki anjiyojenik faktör olan FGF2 ve plasental büyüme faktörünün (PGF) serum değerleri metastatik ve metastatik olmayan hastalarda birbirine benzer bulunmuştur. Bu konuda ki çalışmalar hala tam olarak tamamlanabilmiş değildir. Doku veya serumdaki anjiyojenik faktörlerin tam olarak kanıtlanmış prognostik faktörler olarak ele alınmasının daha büyük prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (16).

Osteosarkomda tedavide hedef olarak neo-vaskülarizasyonun çalışmaları ve son birkaç yılda özellikle ileri evre OS'de yürütülen birkaç Faz I/II klinik çalışması yapılmıştır. Bu konuda yapılan klinik deneylerde, sorafenib veya bir mTOR2 inhibitörü olan everolimus ile ilişkili olan VEGF leri hedef alan anti –anjiyojenik ajanlardır (17).

Yapılan tedavi çalışmalarında, iyi tanımlanmış anti-VEGF antikoru olan bevacizumabın, rezektabl ve lokalize OS hastalarında ameliyat öncesi ve sonrasında neo-adjuvan tedaviye iyi yanıt verenlerin oranında anlamlı değişiklik saptanmadı. Bevacizumabla tedavi edilen hastalarda, ameliyat

sonrası yara iyileşme sorunlarına neden olabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (18).

Bir spinal osteosarkom hastasında, tedavide verilen sorafenibin, osteoid matriksinde bulunan RANKL'ı hedef alan denosumab antikoru ile ilişkisi, anlamlı şekilde tümörün regresyonuna yol açmıştır (19).

Yine tedavi de kullanılan bir diğer ajan olan apatinibin VEGFR-2 inhibitörü etkisiyle VEGFR2/STAT3/BCL2 sinyalleme yoluyla doğrudan anti-tümöral etki gösterdiği bildirilmiştir (20).

Yapılan çalışmalarda monoklonal antikor olan ramucirumab VEGFR-2'yi hedef alarak in vitro olarak da anti-anjiyogenik aktivite gösterdiği gösterilmiştir (21).

## **2.4. Risk faktörleri**

### **2.4.1. Yaş**

Osteosarkom, bimodal yaş dağılımı ile karakterizedir. İlk tanı zirvesi küçük çocuklar ve adölesanlarla karakterizedir ve ikinci zirve geriatric hasta gruplarıdır. Hastanın yaşının osteosarkom için risk faktörlerinden biri ve potansiyel bir prognostik belirteç olduğu genel varsayım olarak kabul edilsede yanlış veya mevcut olmayan demografik veriler nedeniyle Afrika nüfusundaki bu alandaki çalışmalar ve istatistiksel veriler yeterli değildir. Araştırmaların çoğu, yaşlı hastalar için insidans gösterir, ancak çoğu 60+ yıllık bir oran gösterir. Avustralya, Kanada ve Birleşik Krallık gibi bazı ülkelerde dünya genelinde 75 yaş üstü erkeklerde 1-7 arasında ortalama insidans oranları saptanmıştır (22).

### **2.4.2. Cinsiyet**

Yapılan çok sayıda çalışmada, cinsiyetle osteosarkom arasındaki ilişki araştırılmıştır, bu ilişki erkeklerde kadınlardan daha belirgindir. Bununla birlikte 15 yaşın altındaki kadınların, aynı yaş grubundaki erkeklerden biraz daha yüksek oranda kanser insidansına sahip olduğu bildirilmiştir. Kemik büyümesinin, hormonal değişikliklerin veya puberte ile ilişkili gelişimin osteosarkom etiyolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (23).

### **2.4.3. Sosyo-ekonomik durum**

Daha düşük sosyoekonomik statüye sahip hastalarda osteosarkom insidansı ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu görülmektedir. Eğitim, gelir, yaptığı iş ve sosyoekonomik durumun morbidite ve mortalitenin üzerinde güçlü bir etkisi olduğu gösterildi. Eğitim seviyesi düşük veya eksik olan bireyler ve bakıcılar, hastalığın tam ciddiyetini kavramakta zorluk çekebilirler. Yerel kemik yapıcılar gibi alternatif yöntemler lehine tıbbi yardım aramada veya reddetmede gecikmelere neden olabilir (24).

### **2.4.4. Hasta boyu**

Hastanın boyu ile osteosarkom riski arasındaki pozitif korelasyon gözlemi 60'lı yıllarda Fraumeni tarafından yayınlandı. Meta-analiz, "ortalamadan uzun" ve "çok uzun" bireylerin osteosarkom geliştirme riskinin arttığını göstermiştir. Aynı çalışma, yüksek doğum ağırlığına sahip bireylerde de osteosarkoma yakalanma oranında artış tespit edildi (25).

### **2.4.5. Genetik**

Osteosarkom ile genetik arasındaki bağı araştırmak için yapılan çalışmalarda, kalıtsal retinoblastom (Rb) Rothmund-Thomson sendromu ve Li Fraumeni sendromu dahil olmak üzere birçok genetik risk belirteci tanımlanmıştır (26).

Rb genindeki mutasyonların olumsuz hastalık sonucuna neden olabileceği osteosarkoma yatkınlıklarla güçlü bir ilişkisi vardır (27).

### **2.4.6. Çevresel faktörler**

Radrasyonun osteosarkoma neden olduğu hakkında yapılan çalışmalar vardır. Radyasyonu 1.200 rad/birkaç hafta ile 24.000 rad/2 yıl arasında değişen bölgelerde yaşayanların osteosarkom geliştirme olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yine radrasyona ilave olarak radyum arama çalışanları arasında radyasyona maruz kalma ile osteosarkom arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir (28).

Ayrıca florürlü suyun osteosarkom için bir risk faktörü olduğunu öne sürdü. Benzer gözlemler Gandhi ve diğerleri tarafından yayınlanmıştır (29).

Yapılan çalışmalarda; krom tuzları metilkolantren, berilyum oksit, çinko, berilyum silikat, asbest ve anilin boyalarının da risk faktörleri arasında olup osteosarkoma neden olabileceği gösterilmiştir (30).

## 2.5. Genetik

Genomla ilgili geçtiğimiz son yıllarda, genetik değişkenliğin osteosarkoma nasıl ve ne şekilde katkıda bulunduğunu anlamaya çalışan çok sayıda araştırma yapıldı. Genom çalışmaları olarak bilinen bu popülasyona dayalı analizler popülasyonlardaki karmaşık özelliklerin örn,30 osteosarkomlu insanlar ve köpekler üzerinde yapılan son çalışmalar, osteosarkom gelişimi için risk teşkil eden çoklu SNP'leri ortaya çıkardı. Bu çalışmalarda risk SNP'leri, osteosarkomojenez ile ilgisi olduğu bilinen biyolojik yollarla ilişkilendirilmiş olsa da, bu kanser türünün ender görülmesi nedeniyle istatistiksel veriler küçük bir örneklem büyüklüğü ile sınırlandırılmıştır. Son zamanlarda, yayınlanan bir çalışma, 941 insan osteosarkom vakasının genotiplerini 3291 kontrolünkiyle karşılaştıran uluslararası bir işbirliği çabasıyla genom üzerine daha kapsamlı bir şekilde yapıldı. Bu çalışmadan elde edilen veriler, 3 SNP ile osteosarkom riski arasında anlamlı ve kayda değer bir ilişki olduğunu göstermiştir. İlki (rs1906953;  $P = 8.1 \times 10^{-9}$ ), glutamat reseptörü metabotropik 4'ün intron 7'sinde bulunur (6p21.3'te GRM4).

GRM4, yapılan çalışmalarda osteosarkomla bağlantılı olan siklik AMP sinyalleşmesinde rol oynar. Bu durum osteosarkom gelişme riski üzerine anlamlı katkı sunar. Lokus, DNA Elementleri Ansiklopedisi veri setindeki bir DNase I aşırı duyarlılık bölgesiyle eşleşir ve bu bölgenin aktif düzenleyici elementler içerebileceğini düşündürür. İkinci ve üçüncü SNP'ler (rs7591996 ve rs10208273;  $P = 1.0 \times 10^{-8}$  ve  $2.9 \times 10^{-7}$ , sırasıyla) 2p25.2'de gen çölünde bulunur. Bu öncü SNP'lerin hiçbiri, DNA Elementleri Ansiklopedisi veri setinde düzenleyici elementler veya transkripsiyon faktörü bağlanma bölgeleri ile ilişkili olmasa da, transkripsiyon faktörü bağlama bölgelerinde veya değiştirilmiş bilinen düzenleyici motiflerde birkaç vekil SNP meydana geldi (31).

Son zamanlarda yayınlanan bir genom çalışmasında, osteosarkom için yüksek risk teşkil eden 3 köpek ırkında osteosarkom için risk lokuslarını

belirlemeye çalıştı. Çalışmaya 286 tazi, 135 Rottweiler ve 141 İrlanda kurt köpeği dahil edildi ve her cins için nispeten eşit sayıda vaka ve kontrol vardı. Çalışma, bir cins içindeki fenotip varyansının %55-85'ini oluşturan 33 kalıtsal risk lokusunu tanımladı. Tazılarda osteosarkom gelişimi ile en güçlü ilişkiye sahip olan ve anahtar rol oynayan gen bölgeleri SNP, CDKN2A/B'nin 150 kilobaz yukarısında bulunuyordu. Rottweiler ve İrlandalı kurt köpeklerindeki en yüksek SNP, insan osteosarkom hücrelerinde aktif olan evrimsel olarak kısıtlı bir güçlendirici elementi değiştirir. Tüm ırklar arasındaki lokuslar, kemik farklılaşması ve gelişiminde anahtar işlevlere sahip genler için zenginleştirilmiştir (32).

### **2.5.1. Osteosarkomla İlişkili Genetik Sendromlar**

Osteosarkom riskinin çeşitli genetik sendromlarda anlamı derecede artmış olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur, bu sendromlardan bazılarına ve en bilinenlerine örnek vermek gerekirse, Li-Fraumeni sendromu ( p53 geninin germline mutasyonu), Werner sendromu (RECQL3 geninin germ hattı mutasyonu) kalıtsal retinoblastom (Rb geninin germline mutasyonu), Bloom sendromu (RECQL2 geninin germline mutasyonu) ve Rothmund-Thomson sendromu (RECQL4 geninin germ hattı mutasyonu)dur. Bu genlerin ve yolakların çoğunda, mutasyon mekanizması genellikle bu germ hattı mutasyonlarından farklı olmasına rağmen, osteosarkom tümörlerindeki somatik mutasyonlar tarafından yaygın olarak değiştirilir (33).

Osteosarkomda diğer birçok tümör ve sarkomdan farklı olarak, otoriterilerce kanıtlanmış bir translokasyon veya genetik mutasyon yoktur, aksine osteosarkom, kromozom sayısı ve alt yapısındaki yaygın ve heterojen anormallikler ile karakterize edilen bir kanserdir. Osteosarkom ploidiisi haploididen heksaploidiye kadar farklılık göstermektedir. Sayısız kromozomal kayıp veya kazanç tespit edilmiş olsa da, en sık kazanılan kromozom 1 dir ve yine en sık kaybedilen koromozlar ise kromozom 9, 10, 13 ve 17dir (34).

En yaygın kopya numarası değişiklikleri, 3, 6, 9, 10, 13, 17 ve 18 numaralı kromozomların bölümlerinin silinmesi ve 1, 6, 8 ve 17 numaralı

kromozomların bölümlerinin büyütülmesidir. Bu bölgeler bir dizi tümör baskılayıcılarını kodlamaktadır (35).

G1'den S'ye hücre siklus geçişinin önemli bir düzenleyicisi Rb dir. Rb mitojenik uyarıların yokluğunda, defosforile olur ve E2F ailesi transkripsiyon faktörlerine bağlanarak hücre döngüsü progresyonunun aktivasyonunu önler. Normal mitoz sırasında bu, CDK4 tarafından Rb fosforilasyonu yoluyla tersine çevrilir Rb, mutasyona uğrarsa görevini yapamaz ve bu hücre döngüsü kontrol noktası mekanizması görevini ortadan kaldırır (36).

Yapılan çalışmalarda osteosarkom vakalarının %70 kadarında Rb mutasyonları ile fonksiyon kaybı meydana gelir. En yaygın fonksiyon kaybı ise, heterozigotluk kaybıdır. Diğer Rb mutasyon türleri arasında yapısal yeniden düzenlemeler ve nokta mutasyonları bulunur. Yine yapılan bir çalışmada hastaların %70'inde CDKN2A geninde p16 INK4a'nın ekspresyonunu veya fonksiyonunu azaltma potansiyeli olan delesyonlar veya yeniden düzenlemeler olduğu gözlemlenmiştir. TP53 mutasyonları, osteosarkom vakalarının dörtte üçünde meydana gelir. Bu mutasyonlar alellik kaybı (%75-80), yeniden düzenlemeler (%10-20) ve nokta mutasyonlarını (%20-30) içermektedir. Yakın tarihli bir çalışma, sporadik osteosarkomlu genç hastaların (< 30 yaş) %9.5'inin ya nadir bir germline TP53 eksonik varyantı veya kanonik Li-Fraumeni mutasyonu taşıdığını göstermiştir. Yine yapılan bir çalışmada osteosarkom tümörlerinin %70 kadarı, p14 ARF'yi etkileme potansiyeli olan mutasyonları barındırmaktadır (37).

Osteosarkomda delesyonlar veya heterozigotluk kaybı ile bağlantılı olan tümör baskılayıcılar arasında APC, BUB3, FGFR2, LSAMP, RECQL4 ve WWOX bulunmaktadır (38).

MDM2, p53'ün negatif düzenleyicisi olarak işlev gören bir E3 ubiquitin ligazdır. MDM2 geni, osteosarkom tümörlerinin %3-25'inde amplifiye edilir. COPS3, p53'ün proteozomal bozulmasını destekler ve osteosarkomların %20-80'inde, fonksiyon kazanımı mutasyonlarına neden olabileceği tahmin edilmektedir (39).

C-Myc, belirli bir hücrede aktif promotörlere sahip tüm genlerin transkripsiyonunu artıran, gen ekspresyonunun genel bir yükselticisi olarak vazife gören anahtar bir transkripsiyon faktörüdür ve çoğu tümör tipinde kazanılmış fonksiyona sahip iyi tanımlanmış bir onkogendir. c-Myc, osteosarkom tümörlerinin %7-67'sinde amplifiye edilir ve tümörlerin en az %34'ünde aşırı eksprese edilir (40).

CDC5L, MAPK7, MET, PIM1, PMP22, PRIM1, RUNX2 ve VEGFA onkogenleri osteosarkomdaki amplifikasyonlarla ilişkili olarak görev alan genlerdir. Toplu olarak, Rb ve p53 yolundaki hemen hemen her yerde bulunan değişikliklerin, hem kazanç hem de fonksiyon kaybı mutasyonları yoluyla osteosarkomda işlev gördüğü bulgusu, hücre döngüsü kontrolünün kaybının ve uygunsuz DNA hasar yanıtının osteosarkom gelişiminin temel itici güçleri olduğunu gösterir. Bununla birlikte, bu genetik değişikliklerin tümör ilerlemesinde ve metastazında oynadığı rol ve mekanizmalar üzerine daha çok araştırma ve verilerle gelecekte daha çok aydınlatılacaktır (41).

Rb'nin diğer kanserlerde promotör hipermetilasyonu tarafından epigenetik olarak susturulduğu gösterilmiş olsa da, epigenetik susturmanın osteosarkomda kayıp Rb fonksiyonunun doğrudan bir mekanizması olduğuna dair kuvvetli bir kanıt yoktur. Bununla birlikte, Rb yolunun diğer üyeleri bu düzensizlik moduna tabidir. Spesifik olarak, promotör hipermetilasyonu ve bunun sonucunda azalmış gen ekspresyonu, p16 INK4a lokusunda gösterilmiştir. Promoter hipermetilasyonu, p16 INK4a'yı geliştirmek için hareket eden bir geni kodlayan CREG1 lokusunda da tespit edildi. Şaşırtıcı bir şekilde, CREG1 ekspresyonu, DNA demetilasyon ajanı 5-aza-2'-deoksisitidin (desitabin) ile işlenerek restore edildi (42).

P53 yolu, Rb'ye benzer şekilde, p53 fonksiyon kaybının osteosarkomla yakından ilişkili ve temel mekanizması gibi görünmektedir. Bununla birlikte, p53 yolunun çoklu üyelerinin ekspresyon seviyeleri, promotör hipermetilasyonuna bağlıdır. Yapılan çalışmalarda p14 ARF'nin hem osteosarkom hücre dizilerinde hem de tümör numunelerinin %47'sinde promotör hipermetilasyonu yoluyla susturulduğu gösterilmiştir.



Yapılan bir çalışmada, p14 ARF ekspresyonunun desitabin ile tedavi edilerek anlamlı iyileşmeler elde edilebileceği gösterilmiştir (43).

GADD45 geni, p 53 ün diğer bir gen hedefidir ve bu gen DNA hasarına yanıt olarak apoptoz indüksiyonunda önemli bir rol üstlenir, bu genin temel vazifesi ise osteosarkom hücre dizilerinde ve ksenograftlarda hipermetile bir promotöre sahip olmasıdır (44).

Tümör baskılayıcı genlerin osteosarkom hücre dizilerinde somatik promotör hipermetilasyonu yoluyla down regüle edildiği gösterilmiştir. Bu genlere örnek olarak RASSF1A, TIMP3, MGMT, DAPK1 ve WIF-1 verilebilir (45).

RASSF1A geni, hücre siklusunun durmasında, mikrotübül stabilizasyonunda ve hücre apoptozunda da görev alır. RASSF1A'nın promotör metilasyonu, osteosarkomlu hastalarda klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda promoter hipermetilasyonu tarafından susturulan diğer birçok gen gibi, RASSF1A seviyeleri desitabin tedavisi ile geri dönebileceği gösterilmiştir (46).

Son zamanda yapılan çalışmalarda, bir histon demetilaz olan lizin spesifik demetilaz 1'in (LSD1) osteosarkom tümörlerinden aşırı salgılandığı ve osteosarkom hücrelerinin LSD1 inhibitörü tranilspromin ile tedavisinin tümör hücrelerinin büyümesini azalttığı gösterildi. LSD1'in hücre gelişim/farklılaşma sırasında kilit süreçleri düzenlediği ve fonksiyonunun az da olsa p53'e bağlı olduğu gösterilmiştir (47).

Uzun zamandır yapılan, süregelen çalışmalarda, genomik DNA'nın büyük bir bölümünün kopyalandığı ancak proteine dönüştürülemediği (yani, kodlama yapılmadığını) ortaya konmuştur. Yakın tarihli yayınlanan bir çalışmada, insan genomunun %75'inin kopyalanabildiğini, fakat genomun sadece %1-2'sinin protein kodlayan genler içerdiği ortaya konmuştur. Kodlamayan RNA'lar, boyutlarına sınıflandırılmıştır. Uzunluğu 200 baz çiftini aşan transkriptler "uzun" olarak kabul edilirken, bu uzunluk eşliğinin altındaki transkriptler "küçük" olarak kabul edilmektedir. Uzun kodlamayan RNA'lar

(lncRNA'lar), uzunluğu 200 baz çiftinin üzerinde olan herhangi bir proteini kodlamayan transkript olarak tanımlanır (48).

lncRNA'ların temel görevi, hücrenin kromatin durumunu kritik olarak etkileyen ribonükleoprotein komplekslerinin oluşumu yoluyla gen ekspresyonunu düzenlemektir (49).

Yakın zamanlı yapılan bir çalışmada, lncRNA'ları LOC285194 ve BC040587 içeren bir bölge olan chr3q13.31'in, osteosarkomların %80'inde kopya numarası değışikliği ile ilişkili olduğunu göstermiştir. En yaygın mutasyon türü, osteosarkom numuneleri boyunca ilişkili lncRNA'ların ekspresyonunun azalmasıyla sonuçlanan gen bölgesinde gösterilmiştir. Ayrıca LOC285194'ün down regülasyonunun normal osteoblastların proliferasyonunu desteklediği ve bu lncRNA'nın osteosarkomda bir tümör baskılayıcı olarak rolünü desteklediği gösterilmiştir. LOC285194 yıkımı ayrıca apoptotik ve hücre döngüsü ilerleme yollarında yer alan genlerin ekspresyonunu ve vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 1'i de etkilediği gösterilmiştir (50).

LOC285194 geninin p53 ün hedefi olduğunu ve LOC285194'ün ektojik ekspresyonunun in vitro ve in vivo olarak osteosarkom hücresi büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca yapılan çalışmada LOC285194 etkilerine en azından kısmen miR-211 ile etkileşimi yoluyla aracılık edildiğini göstermiştir, miR-211 ekspresyon seviyeleri, LOC285194'ünkilerle ters orantılıdır ve miR-211'in hücre büyümesini desteklediği gösterilmiştir. Yine yapılan başka bir çalışmada 9 osteosarkom örneğinde ve bitişik normal dokuda global lncRNA ekspresyon değışikliklerine bakılmıştır. Yazarlar, osteosarkomda sürekli olarak up regüle edilen 403 lncRNA ve tutarlı bir şekilde down regüle edilen 798 lncRNA tanımlamışlardır. Bu lncRNA'lar ve osteosarkoma etkileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (51).

MiRNA'lar, çok sayıda geni transkripsiyon sonrası durdurmak için görevli kilit role sahip epigenetik düzenleyicilerdir. Osteosarkomda eksprese edilen miRNA'ların hedef genleri, Ras, Wnt, mitojenle aktive olan protein kinaz

ve Notch dahil olmak üzere osteosarkom patogenezinde anahtar rol oynayan sinyal yollarının üyelerini içerir (52).

Yapılan çalışmalar, düzensiz miRNA ekspresyonunun, tümör gen ve ilerlemede kritik görevler üstlenen osteosarkom genlerinin anormal ekspresyonu ile sonuçlandığını ortaya koymuştur (53).

Osteosarkomda aşağı regüle edilen miRNA'lar arasında miR-16, miR-34, miR-133a, miR-143, miR-199a-3p, miR-335 ve miR-340 bulunur. 10, 189, 196, 200 Bu miRNA'ların çoğu, özellikle osteosarkomdaki veya diğer tümör tiplerindeki epigenetik olaylar yoluyla aşağı regüle edilir. Osteosarkomda yukarı regüle edilen 196, 201, 202 miRNA'lar arasında miR-20a, miR-29a, miR-140 ve miR-181 bulunur (54).

Osteosarkom sinyal yollarındaki kritik önemdeki genleri hedeflemeye ek olarak, osteosarkomda yukarı regüle edilen bir dizi miRNA, epigenetik düzenleyici genleri etkiler. miR-140'ın histon deasetilaz 4'ü hedeflediği gösterilmiştir. miR-20a'nın, Fas'ın epigenetik aracılı down regülasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Yukarıda değindiğimiz diğer onkogenler gibi, epigenetik değişikliklerin miRNA aşırı ekspresyonunun temel rol oynadığını gösteren çok az kanıt vardır veya hiç yoktur. Bununla birlikte, bu muhtemelen bugüne kadar tamamlanmış osteosarkom epigenetik çalışmalarının çoğunun, gen aktivasyonunun bir aracı olarak sadece hipometilasyonu tespit etme fırsatı sağlayan ve epigenetik olarak aracılık edilen diğer iyi tanımlanmış mekanizmaları tespit etmeyen DNA metilasyonuna odaklanmış olması teziyle açıklanabilir (55).

## 2.6. Histolojik Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü osteosarkomu sınıflarken yüzeysel, intramedüller ve intrakortikal olarak klasifiye etmiş olup her grubun altında farklı alt tip sınıflamalar yapmıştır, sınıflama aşağıda yapılmıştır (56).

### Intramedüller osteosarkom

#### A-Konvansiyonel Osteosarkom (high –grade intramedüller)

- Osteoplastik
- Kondroplastik
- Fibroplastik
- Malign fibröz histiositom benzeri
- Osteoplastom benzeri
- Dev hücreden zengin

#### B-Telenjiektatik osteosarkom

#### C- Low-grade intramedüller (iyi diferansiye ) osteosarkom

#### D –Small cell osteosarkom

### Yüzeysel osteosarkom

#### A-Parosteal (jokstrakortikal )osteosarkom

#### B-Periosteal osteosarkom

#### C-High –yüzeysel osteosarkom

### Sekonder osteosarkom

- a) Paget hastalığına
- b) Radyoterapiye
- c) Kemik infarktı
- d) Fibröz displazi
- e) Metalik implanta
- f) Kronik osteomyelit

### Intrakortikal osteosarkom

#### Eksraskeletal (yumuşak doku ) osteosarkom

#### Multisentrik osteosarkom

#### Gnathic (çeneyi tutan ) osteosarkom

### **2.6.1. Konvansiyonel osteosarkom**

Konvansiyonel osteosarkom en yaygın osteosarkom çeşididir ve yaşamın birinci ve ikinci on yılındaki bireyleri etkileyen tüm osteosarkom vakalarının %80'ini oluşturur. Tümör hücrelerin belirgin özelliklerine göre osteoblastik, kondroblastik ve fibroblastik gruplara ayrılabilir; bu kategoriler arasında klinik sonuçlar açısından bariz farklılıklar yoktur ve benzer özellikler taşımaktadır (57). Osteosarkom tipik olarak yüksek derecelidir ve intramedüller boşluktan köken almaktadır. Çekilen radyografilerde osteosarkom osteolitik veya osteoblastik veya her ikisi de olabilir. Vakaların yüzde sekseni uzun kemiklerin metafizinde yer alır, ancak Osteosarkom uzun kemiklerin diyafizinde ve aksiyel iskelette de ortaya çıkabilir Histolojide, tümör hücreleri tarafından kemik veya osteoid üretiminin kanıtı tanı için bir gerekliliktir (56).

### **2.6.2. Telenjektatik osteosarkom**

Telenjektatik osteosarkom, osteosarkomların %4'ünü oluşturur. Telenjektatik osteosarkomun mikroskopik incelenmesinde, karakteristik özelliği histolojik olarak, genişlemiş kanla dolu boşluklar, septa ve periferik kenardaki yüksek dereceli sarkomatöz hücrelerdir. Radyografik olarak, coğrafik kemik yıkımı paternleri ve geniş bir geçiş bölgesi ile metafizyaldir. Güve yemiş kemik görünümü yaygın görülen radyolojik bulgularındandır(58). Telenjektatik osteosarkomu görüntülemeye anevrizmal kemik kistlerinden ayırt etmek önemlidir. Anevrizmal kemik kistleri, radyografik olarak kemikte "patlamış" bir boşluk bulunan eksantrik bir litik lezyon olarak görülür. İki lezyonun radyografik olarak benzer görüldüğü bilinmektedir ve bazen ikisinin birbirine karıştığı vakalar bildirilmiştir(59). Telenjektatik osteosarkomun prognoz olarak konvansiyonel tipten daha kötü olduğu düşünülsede son çalışmalar iki tip arasında belirgin fark olmadığını ortaya koymuştur (60).

### **2.6.3. Küçük hücreli osteosarkom**

Küçük hücreli osteosarkom, tüm osteosarkomların %1-2'sini oluşturur. Mikroskopik olarak bakıldığında, Ewing sarkomuna benzer şekilde küçük ve küçük nükleer polimorfizmi olan yuvarlak hipokromatik çekirdeklere sahip hücreleri içerir. Çekilen radyografilerde litik alanlar ve skleroz görülmektedir.

Bununla birlikte, tümör hücreleri tarafından osteoid üretimi osteosarkom tanısını doğrularken, Ewing sarkomunun karakteristik bir özelliği değildir (61).

#### **2.6.4. Düşük dereceli osteosarkom**

Düşük dereceli osteosarkom, tüm osteosarkomların %1-2'sini oluşturur. Bu osteosarkom tipi genellikle kişilerin yaşamlarındaki otuz ve kırklı yaşlarda daha sık görülmektedir (62). Düşük dereceli osteosarkom sıklıkla fibröz displazi, parosteal osteosarkom veya desmoplastik fibromla mikroskopik olarak benzer özellikler taşımakla birlikte bazen tanıda bunlarla karışabilir. Bu tipin konvansiyonel osteosarkoma dönüşme riski olsa da prognozu daha iyidir (63).

#### **2.6.5. Parosteal osteosarkom**

Parosteal osteosarkom, periosttan kaynaklanan düşük dereceli bir osteosarkomdur. Klasik osteosarkoma oranla daha geç yaşta gözlenir Bu osteosarkom, tüm osteosarkom çeşitlerinin yaklaşık %4-6'sını oluşturur ve en sık tutulum yeri distal femurun posteriorudur. Femurdan sonra sıklıkla proksimal humerus ve proksimal tibia başta olmak üzere diğer bölgeleri de tutar (64). Çekilen radyografilerde altındaki kemiğe geniş bir yüzey ile tutunan, yoğun kemikleşmiş ve lobüle büyük bir kitle görünümü varken, medüller kaviteler korunmuştur (65).

#### **2.6.6. Periost osteosarkomu**

Periosteal osteosarkom, periostun iç germinatif tabakasından kaynaklanan belirgin kartilaj komponenti olan ve parosteal osteosarkomdan daha az matris bileşenine sahiptir. Kemik yüzeyinde orta diferansiye malign kemik oluşturan tümörlerdir ve genel olarak osteosarkomların % 2'sinden daha azını teşkil ederler. Konvansiyonel osteosarkoma göre prognozu daha iyidir fakat bazen rekürrens ve metastaz yapabilirler (66).

#### **2.6.7. Yüksek dereceli yüzey osteosarkomu**

Yüksek dereceli yüzey osteosarkomu, osteosarkomlar içinde nadir görülen bir grup olmakla birlikte tüm osteosarkomların %1'inden azını oluşturur ve histolojik olarak yüksek dereceli görünüme sahip bir yüzey lezyonu olarak ortaya çıkar. Bu osteosarkomda lokal büyüme, parosteal osteosarkomdan

daha hızlıdır bu nedenle korteks ve endosteumun bir dereceye kadar lokalize invazyonu görülebilir (67).

## 2.7. Tanı ve klinik

Osteosarkomun en sık görülen belirti ve semptomu lokal ağrı sonrasında gelişen bölgesel şişlik ve eklem hareketinde azalmadır. Bu belirtiler dışında özellikle osteolitik tümörlü hastalarda, patolojik bir kırık hastalığının ilk semptomu olabilir. Hastaların yaklaşık %15'i en sık akciğere olmak üzere radyografik metastazlarla hastaneye başvurabilirler. Ancak metastazlar kemikte ve nadiren lenf düğümlerinde de ortaya çıkabilir. Osteosarkom tüm kemik çeşitlerinde ortaya çıkabilmesine rağmen, en sık uzun kemiklerin metafizlerinde görülür. En sık görülen primer bölgeler distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerus olup, yaklaşık %50'si diz çevresinden kaynaklanır. Bunların dışında tutulan kemiklerden yaklaşık %10'u aksiyal iskeletten orjin alıp en sık olarak pelviste görülür (56). Osteosarkom şüphesi olan bir kişiye tanı koymak için detaylı bir öykü, fizik muayene ve direk radyografi çektikten sonra hepsi ile beraber değerlendirmek lazımdır. Fakat bu tetkikler tanıya yardımcı olsa da kesin tanı yöntemi biyopsidir. Radyografi, kemik değişikliklerinin tanımlanmasına yardımcı olur, osteosarkomlar osteoblastik, osteolitik veya karışık görünümle ortaya çıkabilir. Genellikle, yeni kemik oluşumundan veya spikulalardan kaynaklanan yamalı kalsifikasyonların görülebildiği bir yumuşak doku bileşenine sahiptirler. Tümörün ve sağlıklı dokunun sınır bölgesindeki periosteal kalsifikasyondan oluşan osteosarkom için tipik görünüme codman üçgeni denir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yumuşak doku bileşenini, çevresindeki dokular, damarlar ve sinirlerle ilişkisini ve güvenli kesin cerrahi için gerekli olan intramedüller uzantısını değerlendirmek için en iyi yöntemdir. MRG ile çekimlerde tümör hücrelerini atlamamak için tüm ilgili kemiği ve komşu yapıları kapsmalıdır (68).

Yukarıda da belirttiğimiz gibi osteosarkom hastalarının en yaygın semptomu tümör bölgesinde ağrıdır. Küçük olduğunda, tümörlerin çoğu ağrısızdır. Ancak, büyüdükçe ve kemik mimarisini bozdukça ağrı daha

hissedilir hale gelir. Çoğu hasta bunu donuk, ağrıyan, kalıcı bir ağrı olarak tanımlar. Ağrı hareket ile şiddetlenebilir, ancak istirahatte veya gece hasta uyumaya çalışırken de mevcuttur. Tipik olarak travma ile ilişkili olmasa da, birçok hasta ağrıyı geçmişten gelen bazı alakasız küçük travmatik olaylarla ilişkilendirebilir. Yeterince büyük bir yumuşak doku kitlesi varsa, hastalar bir kitle fark ettiklerini de bildirebilirler. Sonuç olarak pelviste bulunanlar gibi derin tümörleri olan hastalarda tanı diğer bölge tutulumlarına göre daha geç tanı almaktadır.

### **2.7.1 Laboratuvar**

Laboratuvar değerlerinin osteosarkom tanısı konmasına anlamlı derecede katkısı olduğu gösterilmemiştir. Osteosarkom tümörleri için spesifik kemik tümör belirtici de yoktur. Bununla birlikte, özellikle tam kan sayımı, metabolik profil, eritrosit sedimentasyon hızı, alkalen fosfataz ve serum laktat dehidrojenaz bakmak akıllıca olacaktır. Buna ilaveten, bazı hastalarda serumda laktat dehidrojenaz veya daha sık olarak alkalen fosfataz seviyeleri yüksek çıkabilir (69). Hâlâ tartışmalı olmakla birlikte, ALP osteosarkom hastalarının prognozunu etkileyen önemli bir laboratuvar değeridir ve vakaların yaklaşık %40'ında yükselir. Birçok araştırmacı ALP'yi osteosarkom hastalarında prognostik bir göstergesi ve kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde kullanmışlardır (70). Osteosarkomlu hastalarda kemik ALP değerinin benign kemik tümörüne göre daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterildi. Ayrıca kemik ALP değerindeki düşüş ile tedaviye yanıt arasında bağlantı olduğu gösterildi. Osteosarkom hastalarında tedavi öncesi normal ALP değeri, yüksek ALP (%67'ye karşı %54) göre daha iyi 5 yıllık sağ kalım oranlarına sahiptir. Yapılan çalışmalarda yüksek ALP seviyesi, osteosarkom malignitesi ve kötü klinik sonuçlarla ilgilidir. Başlangıçta yüksek ALP'si olan hastaların çoğunda, kemoterapi sonrası değerlerin normal seviyelere düştüğü gösterilmiştir. Tanı anındaki ALP düzeyleri dışında, tedavi sonrası ALP değerleri de prognostik rolleri nedeniyle araştırmacılarca ilgi çekmektedir. Kemoterapi ve cerrahi sonrası azalan ALP, daha iyi klinikle ve sağkalım süresinin daha uzun olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş (71).



### 2.7.2. Görüntüleme

Osteosarkom tümörlerinin tanı, tedavi ve ileriye yönelik izleminde görüntüleme önemli yer tutmaktadır. Görüntüleme, metastatik hastalığın tanısında, kemik ve yumuşak doku tümör sınırlarının kapsamını belirlemede önemli yer tutar. Düz radyografiler ise tespit ve gözlemde ilk sıra olmaya devam ediyor. İlk başvuru anında, osteosarkomların çoğu düz radyografilerde farkedilir. Girişte belirttiğimiz gibi, tümörlerin çoğu uzun kemiklerin metafiz bölgelerinde, özellikle distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerusta bulunur (72). Konvansiyonel osteosarkomlar, normal kemiği tahrip ettiğinden ve osteoid oluşturduğundan, hem lüsent hem de sklerotik özellikler ortaya çıkacaktır. X-ışını üzerinde yükselmiş periosteum ve geniş bir geçiş bölgesi gibi hızlı büyüme kanıtları göstereceklerdir. Periosteum yükseldikçe, kemiğin şaftına dik olarak yeni kemik oluşacak ve spiküller oluşturacak ve bu da güneş patlaması görünümü ortaya çıkaracaktır. Tanı anında birçok osteosarkom korteksi kırdığından, genellikle büyük bir yumuşak doku kitlesi vardır. İlginç bir şekilde kemoterapiden sonra bu yumuşak doku kitlesi genellikle artmış kemikleşme gösterir (73).

Direk radyografilerde osteosarkomu değerlendirmek için bir takım görüntüler olsa da tümörün kendisini daha iyi değerlendirmek ve diğer metastaz bölgelerini detaylı taramak için gelişmiş nükleer görüntüleme tekniklerini kullanmak elzemdir. Asgari olarak, osteosarkomlu her hastada ilgili kemiğin tamamının MRG'sine, tüm vücut kemik taramasına ve torax BT'sine bakılmak lazımdır. MRG, tümörün intramedüller yayılımını, yumuşak doku kütlelerinin boyutunu ve komşu yapıları doğru bir şekilde gösterdiği için osteosarkomun evrelemesinde ve cerrahi yönetiminde anahtar bir görev üstlenir. Görüntüleme sayesinde cerrahlar için kemik rezeksiyon seviyelerini planlamada ve rezeksiyon sırasında yeterli örnek almada çok önemlidir. Atlama metastazlarının varlığını değerlendirmek için ilgili kemiğin tamamını MRG ile görüntülemek önemlidir. Atlama metastazları, genellikle ilgili kemiğin proksimal intramedüller kanalı içinde yer alan küçük bitişik olmayan tümör

odaklarıdır. Düz radyografilerde büyük lezyonlar görülebilirken, MRG'nin direk grafi ile görülemeyen daha küçük lezyonları göstermede en hassas yöntem olduğu ortaya konmuştur (74).

Osteosarkomda en sık uzak metastaz bölgesi akciğerdir. Tanı anında hastaların %80'inde metastatik hastalık varken, mevcut görüntüleme yöntemleriyle hastaların yalnızca yaklaşık %20'sinde metastatik lezyonları yakalayabilmiştir (75). Bunun nedeni, hastaların büyük çoğunluğunun başvuru anında mikro metastazlara sahip olmasıdır. Akciğer metastatik hastalığın en sık görüldüğü bölge olduğundan, tanı anında ve takipte göğüs tomografisinin çekilmesi önemlidir. Torakotomi sırasında manuel muayenede palpe edilebilen birçok lezyon, ameliyat öncesi BT'de görülmez ve aynı şekilde BT'de kaydedilen birçok nodülün metastatik olmadığı gösterilmiştir. Buna rağmen, BT taraması akciğerler için altın standart görüntüleme tekniği olmaya devam etmektedir (76).

Osteosarkomlu bireylerdeki taramanın son tekniği, tüm vücut teknesyum kemik taramasıdır. Bu yöntem diğer kemikli ve kemiksiz hastalık bölgelerini taramak için tüm vücudu görüntüleme yöntemidir. Kemik taraması, yüksek kemik döngüsü bölgelerini görmemizi sağlar ve çoğu osteosarkomun osteoblastik yapısı düşünüldüğünde tümör bölgelerinde tutulum artmıştır. Pozitron emisyon teknolojisi (PET) taramaları ve dinamik kontrastlı MRI'lar (DCE-MRI) gibi ek görüntüleme teknikleri vardır. Osteosarkom için halihazırda rutin görüntüleme protokolünün temel parçası olmasalarda, araştırmacılar şu anda teşhis, tedavi yanıtını izleme veya nüksü belirleme konusunda gelecekte rolü daha belirgin olacaktır PET taramasında en yaygın olarak kullanılan radyo-etiket (18F) florodeoksiglukozdur (FDG). Tümörlerin glikozu yüksek oranda tükettiği metabolik aktivitenin arttığı alanlarda sinyali artar. Tüm vücut CT veya MRI taramaları ile birleştirildiğinde, bu yalnızca kanserleri tespit etmek için hassas bir yöntem sağlamakla kalmaz, aynı zamanda tümör büyümesini veya tedaviye yanıtı belirlemek için sinyal yoğunluğunu karşılaştırılabilir (77).

Son zamanlarda, PET taramaları ile yapılan çalışmalarda artan osteosarkom sinyallerinin, patolojide daha kötü histolojik veriler ile ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Buna ek olarak PET sinyalinde artan tümör nekrozunu ve akabinde iyileştirilmiş prognozu düşündüren bir iyileşme ile hastanın kemoterapiye cevabını izlemek için PET taramaları kullanılabilir (78). Bu umut verici erken verilere rağmen Amerika Birleşik Devletleri'ndeki birçok sağlık sigorta şirketi, yüksek maliyetleri nedeniyle osteosarkom tedavisinde kullanılmak üzere şu anda PET taramalarının maliyetini karşılamamaktadır. Ayrıca, PET taramalarının kemik hastalığı tespitinde tüm vücut kemik taramaları kadar hassas olmadığını gösteren veriler vardır (79). DCE-MRI, osteosarkomu değerlendirmek için kullanılacak başka bir dinamik görüntüleme yöntemidir. Tümörlerin hızlı büyümelerini desteklemek için anjiyogeneze ve artan vaskülariteye bağlı olduğu ilkesine dayanır. Bu damarlanma artışı düzensizdir ve normal dokuya göre daha geçirgendir. Standart bir MRG'de, intravenöz gadolinyum kontrastı enjekte edildiğinde bu durum daha iyi anlaşılır. Bununla birlikte, standart bir MRI, kontrastın yalnızca tek bir anlık görüntüsüdür. Buna karşılık, DCE-MRI dokudaki kontrast alımı ve arınma farkını ölçmek için kontrast enjeksiyonu öncesinde, sırasında ve sonrasında hızlı görüntüler alır. Tümörler, damar sisteminin geçirgenliği nedeniyle yoğun alım ve hızlı arınma gösterirler (80).

PET'e benzer şekilde, DCE-MRI'de artan sinyalin daha kötü histolojik derece ve prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, Kemoterapiye yanıtı ölçmek için de kullanılmış ve kemik taraması kadar etkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, bu yöntemin osteosarkomların tedavisindeki rolü henüz belirlenmemiştir (81).

## **2.8. Evreleme**

Osteosarkom evrelemesi ile tümörün vücuttaki boyutu ve yayılımı tespit edilip, tümörün prognozunu belirlemek için olanak sağlar. Günümüzde osteosarkomlar ve malign kemik sarkomları için en yaygın kullanılan iki cerrahi evreleme sistemi Enneking/MSTS ve AJCC sistemleridir. Enneking'in tanımladığı gibi, iyi bir evreleme sistemi hastalığın prognozu, cerrahi tedaviye

rehberlik etmesine ve uygun adjuvan tedaviler önermesine izin vermelidir. Her iki sisteme görede evreyi belirlemek için öncelikle tümörü ve tümörün yayılımını karakterize etmek gereklidir. Evreleme için önce görüntüleme yapmak gerekir. Osteosarkomda, ilgili kemiğin düz radyografisi ile başlar. Lokal yayılma miktarı ve tümörün boyutu, ilgili kemiğin bütününe içeren bir MRI ile daha iyi tespit edilir. Bu, primer tümörle bitişik olmayan ve olumsuz prognostik etkileri olan atlama metastazlarının değerlendirilmesinde kritik öneme sahiptir. Tümörün uzak yayılımını belirlemek ve kemik metastazını değerlendirmek için tüm vücut teknesyum kemik taramasının yanı sıra pulmoner yayılımını aramak için de torax BT gereklidir.

Enneking ve arkadaşları bugün hala sık olarak kullanılan sarkomlarla kullanım için ilk kapsamlı sistemi, 1980'de Kas İskelet Tümörlerinin Cerrahi Evreleme Sistemini tasarladı, AJCC daha sonra Enneking'in bir uyarlaması şeklinde kendi evreleme sistemini tasarladı. Bu iki evreleme sistemi arasında küçük farklılıklar olmasına rağmen temel kavramların çoğu aynıdır çünkü bu evreleme sistemlerinin her biri tümör derecesini, boyutunu ve metastazlarını baz alır. Tümör derecesi genel olarak histolojik analize dayalıdır, kötü farklılaşma, artmış mitotik aktivite, nekroz, hücresel atipiklik, mikrovasküler invazyon ve yüksek hücre/matris oranı varsa, hücrelerin daha yüksek dereceli olduğu ve daha yüksek metastaz riski altında olduğu kabul edilir. Klasik intramedüller osteosarkomların çoğu yüksek dereceli olarak kabul görülürken, bazı yüzey osteosarkomları ise düşük derecelidir. Tümörün büyümesi ve yayılmasında ne kadar agresif olduğunu göstermek için tümör boyutu ve konumu da önemli faktörlerdir. Diğer sarkomlar gibi, osteosarkomlar da fasya, kıkırdak, sinovyum ve başlangıçta periosteum gibi doku bariyerlerine yayılım yapma eğiliminde değiller. Ayrıca, tümör yayıldıkça, çoğu korteks ve periosteumu kırarak yumuşak doku küttlesine neden olur. Tümör, kompartımanın anatomik kısıtlamalarını aştığında, o kompartıman içinde hızla yayılabilir. Enneking sistemi üç farklı sıralamadan oluşmaktadır. Evre I tümörler düşük derecelidir ve hastalığın yayılma riski daha düşüktür. Evre II tümörler yüksek dereceli olarak kabul edilir. Bu evrelerin her biri, A'nın kompartıman içi tümörler olduğu ve B'nin ekstra kompartıman olduğu A veya B

alt kategorilerine ayrılır. Buna ek olarak herhangi bir atlama veya uzak metastaz olan tümörler Evre III olarak kabul edilir. Prognozun evre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, Evre I tümörlerin kompartman içi veya dışı olmasına bakılmaksızın en iyi sağkalıma sahip olduğu bunu giderek daha kötü sağkalım oranlarına sahip olan aşama IIA, ardından IIB ve III takip eder (82).

Diğer evreleme sistem olan AJCC, dört farklı evre olması bakımından Enneking sisteminden biraz farklıdır. T'nin tümörün boyutuyla, N'nin lenf nodu tutulumunun varlığıyla ve M'nin uzak metastazla ilişkili olduğu bir TNM sistemine dayanır. Temel ilkelerinde Enneking sistemine çok benzer. Evre I tümörler daha düşük derecelidir ve Evre II daha yüksek derecelidir. Tümörün 8 cm'den büyük veya küçük olmasına göre A veya B olarak alt kategorilere ayrılırlar. Evre III, metastaz atlamalı yüksek derecelidir. Evre IV, distal metastazları içerir ve ayrıca pulmoner metastazlı A ve lenf nodu veya diğer metastazları içeren B olarak sınıflandırılır (83).

AJCC ve Enneking tabloları sırasıyla Tablo-1 ve Tablo-2 de gösterilmiştir (84).

**Tablo-1:** Enneking evreleme sistemi (84).

<b>Evre</b>	<b>Histolojik grade</b>	<b>Yayılım</b>	<b>Metastaz</b>
<b>1A</b>	G1 düşük derece	T1 intrakompartmantal	M0
<b>1B</b>	G1 düşük derece	T2 ekstrakompartmantal	M0
<b>2A</b>	G2 yüksek derece	T1 intrakompartmantal	M0
<b>2B</b>	G2 yüksek derece	T2 ekstrakompartmantal	M0
<b>3</b>	G1 veya G2	T1 veya T2	M1

**Tablo-2:** AJCC Evreleme Sistemi (84).

<b>Evre</b>	<b>Grade</b>	<b>Boyut</b>	<b>Metastaz</b>
<b>1A</b>	Düşük grade	< 8 cm	M0
<b>1B</b>	Düşük grade	>8 cm	M0
<b>2A</b>	Yüksek grade	< 8 cm	M0
<b>2B</b>	Yüksek grade	>8 cm	M0
<b>3</b>	Herhangi grade	Skip lezyon	M0
<b>4A</b>	Herhangi grade	Herhangi	M1a(Akciğer )
<b>4B</b>	Herhangi grade	Herhangi	M1b (akciğer dışı )

## **2.9. Tedavi**

Osteosarkom hastaları için genel sağkalım, cerrahi rezeksiyon ve rekonstrüksiyon uygulamalarının yanı sıra kemoterapideki büyük ilerlemelere yanıt olarak son 50 yılda çarpıcı biçimde iyileşmiştir. Günümüzde osteosarkom hastalarının genel tedavisi neoadjuvan kemoterapi ve ardından tümörün geniş cerrahi rezeksiyonu ve ardından yüksek dereceli lezyonlar için ek adjuvan kemoterapi uygulamasıdır. Yüzey lezyonları gibi düşük dereceli tümörler genellikle tek başına cerrahi rezeksiyonla tedavi edilir. Rezektabl pulmoner metastatik lezyonları olan hastalara torakotomi ve metastetomi uygulanır. bu uygulanan tedaviler sayesinde, bilinen metastazı olmayan hastalarda sağkalımı 5 yılda %20'den yaklaşık %70'e yükseltmiştir (85).

### **2.9.1. Kemoterapi**

1970'lerden önce, osteosarkom teşhisi konan hastaların prognozu ve sağkalımı oldukça kötü idi. Tanı anında metastazları olmayanlar için, 5 yıllık sağkalım, büyük kanser merkezleri genelinde %20 ler oranındaydı.Hızlı teşhis ve agresif cerrahi rezeksiyonlara rağmen, çoğu hastada amputasyonu takiben

6-12 ay içinde pulmoner metastaz geliştirdi. Klinik olarak hiçbir semptom saptanmamasına rağmen vakaların %80'inde bu hastalarda osteosarkomun zaten metastaz yapmış olduğunu düşündürdü. Bu nedenle, tümörün basitçe çıkarılmasının etkisiz olduğunu kanıtladı. Hastalığın sistemik yayılımını kontrol altına almak için tedaviye ihtiyaç vardı. Daha önce lösemi dahil diğer çocukluk kanserlerinde etkili olduğu gösterilen kemoterapilerin osteosarkom tedavisinde yardımcı olabileceğine dair umut vardı. Fakat vinkristin gibi diğer kanserlerde kullanılan kemoterapötik ajanların osteosarkom tedavisinde göreceli olarak etkisiz olduğu bulunduğundan, ilk girişimler oldukça başarısızdı (6).

Kemoterapötik bir ajan olarak metotreksat (MTX) ilk başlarda kullanılan ilaçlardan biriydi MTX, hücre replikasyonunu baskılamak için bir folik asit antagonisti olarak işlev görür. 1970'lerde Jaffe ve ark. osteosarkom hastalarının MTX ile tedavi edilmesinin pulmoner metastazların miktarını ve boyutunu azalttığını ve postoperatif adjuvan tedavi olarak kullanılabileceğini gösterdi. Metotreksata bağlı miyelosupresyonu engellemek için, lökovorin'in her döngüde infüze edilmesi gerekmektedir, bu kurtarma tedavisi olarak bilinir. Buna ek olarak yapılan çalışmalarda, doksorubisin, sisplatin veya siklofosfamid gibi diğer kemoterapötik ajanların MTX'e eklenmesinin hastalıksız sağkalımı %20'den %65'e kadar artırabildiğini göstermiştir (86).

Link ve arkadaşları tarafından hazırlanan Çok Kurumlu Osteosarkom Çalışması, çoklu ilaç adjuvan kemoterapi rejiminin kullanımının 2 yıllık bir süre içinde sağkalımı %17'den %66'ya yükselttiğini gösterdi (87).

Günümüzde osteosarkom için en iyi kemoterapi rejimi net olarak bilinmemektedir ve kullanılan spesifik ajanlar, hastanın bir klinik deneyde yer alıp almadığına veya tedavi eden kurumun takdirine bağlı olup olmadığına bir şekilde bağlıdır. En yaygın olarak kullanılan ajanlar arasında yüksek doz metotreksat, doksorubisin, sisplatin ve ifosfamid bulunur, ancak bazen vinkristin, bleomisin ve siklofosfamid gibi diğer ajanlar da kullanılır (88).

Şu anda sağkalım oranları, bir rejimin diğerine kesin bir avantajını göstermemektedir. Örneğin, ifosfamidin tekrarlayan hastalık için iyi bir ajan olduğu gösterilmiştir ancak birincil hastalık için standart yüksek doz

metotreksat, doksorubisin ve sisplatin rejimine (MAP rejimi) eklendiğinde açık bir avantaj gösterilmemiştir (89). Buna ek olarak doksorubisin ve sisplatin ile vinkristin, mtx, doksorubisin ve bleomisin arasında veya doksorubisin ile sisplatin arasında, mtx eklenmeli veya eklenmemiş önemli bir sağkalım avantajı bulunmaz (90).

Neoadjuvan tedavisayesinde tümörün kemoterapiye iyi yanıt vermesi ile tümörün boyutlarını küçültmeleri veya onları konsolide ederek cerrahi rezeksiyona yardımcı olmaları ve hastanın ampütasyondan kaçınma şansını artırabilmektedir(91). Neoadjuvan tedavi uygulayarak, rezeksiyon sırasında tümör nekrozunun boyutunu belirlemek mümkündür. Patologlar, tümör nekrozu miktarını belirlemek için rezeke edilen örneği inceleyeceklerdir. %90'dan fazla nekrozu olan tümörler iyi yanıt verenler olarak kabul edilir ve %90'dan az olan tümörler kötü yanıt verenler olarak kabul edilir. İyi yanıt verenlerin uzun vadede iyileştirilmiş bir prognoza sahip oldukları gösterilmiştir. Hastanın yetersiz yanıt verdiği tespit edilirse hekimlerce tedavi rejimi değiştirilecektir (92).

Osteosarkoma karşı en etkili olduğu gösterilen ilaçlar arasında doksorubisin (Adriamisin), sisplatin (Platinol), mesna (Mesnex) ile ifosfamid (Ifex) ve lökovorin kalsiyum kurtarma ile yüksek doz metotreksat bulunur. Bu kemoterapötik ajanların etki mekanizmaları ve yan etkileri Tablo 3 de özetlenmiştir (93).

Mesna, hemorajik sistiti önlemek için kullanılan profilaktik bir ajandır, içsel sitotoksitesi yoktur. Mesna, akrolein (ifosfamidin ürotoksik metaboliti) ile bağlanır ve onu etkisiz hale getirir. Leucovorin, purinlerin ve pirimidinlerin sentezinde karbon transfer reaksiyonları için biyokimyasal bir kofaktör görevi gören bir tetrahidrofolik asit türevidir. Leucovorin enzim dihidrofolat redüktaz gerektirmez; bu nedenle normal hücreleri kurtarabilir ve şiddetli miyelosupresyon ve mukoziti önleyebilir (93).

Çoğu standart protokol, hem indüksiyon hem de adjuvan kemoterapi için yüksek doz metotreksatlı veya metotreksatsız doksorubisin ve sisplatin kullanır. Son çalışmalar protokollerine ifosfamidi ekledi. Bununla birlikte hasta



sağkalımını iyileştirmede ifosfamidin geleneksel rejimlere göre yararı henüz net olarak doğrulanmamıştır.Çoklu ajan, doz yoğun kemoterapi rejimleri, metastatik olmayan hastalığı olan hastalarda yaklaşık yüzde 60 ila 80'lik hastalısız sağkalım oranları ile sonuçlanmıştır (93).

**TABLO-3:** Osteosarkomda en sık kullanılan kemoterapikler, etki mekanizmaları ve yan etkileri (93).

Ajan	Hareket mekanizması	Yan etkiler
Doksorubisin (Adriamisin)	Doksorubisin, DNA çift sarmalının yerel çözülme noktalarında araya girer; ayrıca DNA ve RNA sentezini de engeller	Kardiyomiyopati, geçici elektrokardiyografik anormallikler, kusma, saç dökülmesi, mukozit, miyelosupresyon
Sisplatin	Sisplatin, DNA çapraz bağlarının oluşumu yoluyla DNA sentezini inhibe eder; doğrudan tümör DNA'sına bağlanır ve DNA çift sarmalını denatüre eder.	Akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, periferik nöropati, ototoksisite, kusma, miyelosupresyon, alopesi, hipomagnezemi
İfosfamid	İfosfamid, DNA zincirlerinin çapraz bağlanmasına neden olarak DNA ve protein sentezini inhibe eder.	Hemorajik sistit, böbrek yetmezliği, miyelosupresyon, alopesi, kusma, ensefalopati
Lökovorin kalsiyum kurtarma ile yüksek doz metotreksat (Rheumatrex)	Metotreksat bir folat antimetabolitidir; dihidrofolat redüktaza bağlanarak pürin ve timidilik asit sentezini inhibe eder.	Böbrek yetmezliği, mukozit, hafif miyelosupresyon; nadiren, merkezi sinir sistemi etkileri

Osteosarkomda denenen diğer bir kemoterapik ajan ise monoklonal antikor olan bevacizumaptır. Zhao ve arkadaşları bevacizumabın osteosarkomda anjiyogenezi önemli ölçüde inhibe ederek hücre apoptozisine ve tümör boyutunda bir azalmaya yol açtığını bildirdi. Bevacizumab'ın tümörler üzerinde yapılan çalışmada inhibisyon oranı%32,87'dir ve bu etki radyoterapi

ile sinerjiktir. Bevacizumabın bir osteosarkom simüle edilmiş çıplak fare suşu popülasyonunda güçlü anti-anjiyojenik aktiviteye sahip olduğunu ve bunun tümör büyümesinin inhibisyonu ile sonuçlandığını bildirmiştir. Bevacizumabın hem laboratuvarda hem de diğer kanser türlerine sahip hastalarda tümör vaskülariterisini normalleştirdiği gösterilmiştir. Diğer kemoterapötik ajanlarla kombinasyon halinde tümör yanıtını ve prognozunu artırarak klinik olarak birçok kanserin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bevacizumabın osteosarkom hastalarında etkinliğini göstermek için tek başına veya diğer ajanlarla kombinasyon halinde kullanımına ilişkin daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (94).

Anti-anjiyojenik tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenibin Mei ve diğerleri tarafından, VEGFR2, RET ve MEK/ERK sinyal yollarını etkileyerek osteosarkom hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini bildirdi (95). Ek olarak, Wolfesberger ve ark. sorafenib'in in vitro olarak köpek OS hücrelerine karşı güçlü anti-tümör aktivitesi gösterdiğini ve bunun köpeklerde kemik kanserinin yönetiminde bir araç olarak terapötik potansiyelini ortaya koyduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte sorafenib nispeten yeni bir ilaç olmasına rağmen artık ilerlemiş hepatoselüler karsinom ve renal hücreli karsinom için birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. OS üzerindeki etkisi henüz geniş ölçekte araştırılmamıştır ve özellikle metastatik hastalığı ve dirençli OS'si olan hastalarda olası bir tedavi seçeneği olarak etkinliğini uygun şekilde değerlendirmek için daha fazla klinik veri ve çalışmaya ihtiyaç vardır (96).

Regorafenib, VEGFR1-3, KIT, PDGFRB, RAF, RET ve BRAF'ın aktivitesini inhibe eden ve metastatik kolorektal kanserde kullanım için ABD de FDA onayına sahip hastaların genel sağkalımını arttırdığı gösterilen küçük moleküllü bir multi-kinaz inhibitörüdür (97). Biyokimyasal özellikleri sorafenibe benzer ancak farmakolojik etkileri belirgin şekilde daha güçlüdür. Regorafenibin, osteosarkomun klinik denemelerinde bir kaç anlamlı sonuçları göstermiştir. Bununla birlikte, hastalığıdaki anti-anjiyogenez mekanizması henüz gösterilmemiştir (98).

### 2.9.2. Metastatik hastalık ve nüks tedavisi

Metastatik osteosarkom için küratif tedavi, metastatik olmayan hastalığına göre aynıdır, bilinen tüm metastatik odakların cerrahi olarak çıkarılması ve gereği halinde akciğere torakotomi yapmak lazımdır. Primer metastatik osteosarkomlu tüm hastaların yaklaşık %30'u ve tam cerrahi remisyona ulaşanların > %40'ı uzun süreli sağkalım oranına sahip olurlar (99).

Osteosarkomda lokal veya akciğerlerde nüks tedavisi öncelikle cerrahidir. Prognoz kötüdür, uzun süreli relaps sonrası sağkalım %20'den azdır. Hastalık ölümcül olduğundan tüm metastazların eğer çıkarılabilirse tamamen çıkarılması denemelidir. Buna karşılık, ikinci bir cerrahi remisyona sahip hastaların üçte birinden fazlası 5 yıl veya daha fazla hayatta kalır. Çoklu nüksü olan hastalar bile nüksler rezektabl olduğu sürece tedavi edilebilir ve tekrarlayan torakotomiler sıklıkla uygulanır. Genel olarak, BT taramaları pulmoner metastaz sayısını ve kontralateral metastazları saptayamayabilir. Bu nedenle, her iki akciğerin palpasyonla birlikte açık torakotomi ile bilateral eksplorasyon önerilir (100).

Tekrarlayan osteosarkom için ikinci basamak kemoterapinin etkisi cerrahiden çok daha az tanımlanmıştır ve kabul edilmiş standart bir rejim yoktur. Seçim, önceki serbest aralığı ve hastalık rezektabilitesini hesaba katabilir ve sıklıkla ifosfamid, etoposid ve/veya karboplatini içerir (100).

Apatinib, VEGFR-2'yi yüksek oranda ve seçici olarak hedefleyen ve aynı zamanda VEGFR-1, Kit, c-SRC ve RET'in aktivitelerini inhibe eden küçük moleküllü bir tirozin kinaz inhibitörüdür, endotel hücre göçü ve proliferasyonunu inhibe ederek tümörde küçülmeye yol açar (101).

Zhou ve arkadaşlarının yaptığı klinik deneyler metastatik osteosarkomlu hastalarda yapılan bir denemede umut verici etkinlik ve kabul edilebilir bir güvenlik profili gösterdiğini bildirdi. Bu çalışmada, pulmoner metastazı olan bir hastada, ilaca bağlı herhangi bir ciddi yan etki olmaksızın tedaviden 11 ay sonra anlamlı iyileşme gözlemlendi. Kemoterapiye yanıt vermeyen ileri OS'li hastalar için, apatinib önceki çok merkezli çalışmalarda

PFS'yi uzatmada etkili olduğunu kanıtladı ve sonuç olarak Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı kılavuzlarına ikinci basamak tedavi olarak eklendi. Ancak bu umut verici sonuçların çoğunlukla geriye dönük, küçük popülasyonlu kontrolsüz çalışmalarla sınırlı olduğuna dikkat edilmelidir. Apatinib'in OS tedavisindeki etkinliğini belirlemek için daha çok veri ve çalışmaya ihtiyaç vardır (102).

### **2.9.3 Cerrahi**

Mikrometastazları tedavi etmede kullanılan kemoterapinin, osteosarkomlu hastalarda yaşam süresini önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiş olsa da etkinliği kemiklerde veya başka yerlerde bilinen herhangi bir tümörün cerrahi olarak çıkarılmasına bağlıdır. Ekstremitelerde osteosarkom rezeksiyonu, hem tümörün rezeksiyonu hem de ortaya çıkan anatomik defektin rekonstrüksiyonunu içeren iki aşamalı bir yöntemdir. Önce görüntüleme, ardından biyopsi yaptıktan sonra cerrahi operasyona başvurulur (103).

Osteosarkomda rezeksiyonların çoğu radikal rezeksiyonlardan ziyade geniş rezeksiyondur. Radikal rezeksiyonlar, damar ve sinir paketi gibi ilgili tüm kompartmanın çıkarılmasını içerir, radikal rezeksiyon sıklıkla neoadjuvan tedaviye yanıt vermeyen veya cerrahi dışı tedavilere hassas olmayan tümörlerin tedavisinde kullanılır. Bu yöntemle, sağkalımda kalımda bir iyileşme olmaksızın, önemli ölçüde daha fazla morbitideye neden olur. Geniş rezeksiyonlar ise ortopedik onkologlarca daha sık başvurulan bir yöntemdir tümörün histolojik yapısına göre güvenli bir sağlam doku kılıfı bırakarak, tümörden uzakta mikroskopik satellitleri de ortadan kaldıran ve kontamine olmayan bir cerrahi sınır elde etmeyi amaçlayan eksizyon tipidir. Geniş bir sınır elde edilirse, lokal hastalık zamanının %95'inde kontrol edilir, hem prognozu hem de sağkalımı iyileştirdiği gösterilmiştir (103).

Eskiden, neredeyse tüm ekstremitte osteosarkom vakaları, ekstremitte koruyucu teknikler olmadığı için cerrahi olarak amputasyonla tedavi edilirdi. Bununla birlikte, şu anda hastaların %80'inden fazlası uzuv koruyucu rekonstrüksiyonlarla tedavi edilmektedir. Uzuvlar korunurken nüks riskinin artmasını önlemek için geniş bir rezeksiyon yapılabilmesi önemlidir. Hastada

en azından amputasyona göre dayanıklı ve işlevsel bir uzuv ile bırakılmalıdır. Bunu belirlerken tümörün yerini, nörovasküler yapılar ve yumuşak dokularla ilişkisini, hastanın yaşı ve aktivite düzeyinin incelenmesi önemlidir. Yeterli bir rezeksiyon mümkünse patolojik kırık da ekstremitenin korunması için bir kontrendikasyon değildir. Bu ilkelere göre yapılırsa, uzuv korumanın amputasyonla karşılaştırıldığında sağkalımı azalttığı veya nüksü artırdığı gösterilmemiştir. Uzuv korumasının amputasyona kıyasla dezavantajı daha fazla operasyon ve komplikasyonla gelişme riski olmasıdır (103).

Protez teknolojisi gelişmeye devam ettikçe, fonksiyonel farklılıkların daha da minimal hale gelebileceği unutulmamalıdır. Uzuvların korunmasına karşı amputasyonun psikolojik etkisi ile ilgili olarak, ikisi arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (104).

Uzuvların korunmasında için en sık kullanılan yöntemler endoprotez megaprotezleri, toplu allogreftleri ve ikisinin bir kombinasyonu olan allogreft protez kompozitlerini içerir. Bunların her biri belirli endikasyonlar, avantajlar ve dezavantajları içerir.

Önceden, bir endoprotez rekonstrüksiyonu, her hasta için spesifik bir implant geliştirilmesini elzem kılmıştı. Günümüzde ise çoğu implant modülerdir ve bu nedenle, rekonstrüksiyon sırasında kemik defektinin boyutuna uyacak şekilde stoklanabilir ve yapılabilir. En sık kullanılan endoprotezler distal femur, proksimal femur, proksimal tibia ve proksimal humerus cihazlarını içerir. Tipik olarak eklem yüzeyinin veya eklemin rezeksiyonu gereken metafiz tümörleri için kullanılırlar. Endoprotezlerin olumlu tarafları stabilite için kemik iyileşmesine pek olanak vermedikleri için, anında ağırlık taşımaya ve fonksiyonel hareket açıklığına izin vermeleridir. Dezavantajları ise enfeksiyona duyarlı olmaları, protez bir cihaz olmaları ve zamanla aşınmaya, yorulmaya ve gevşemeye meyilli olmalarıdır. Beklenebileceği gibi, kapsamlı ameliyatlara, bağımsızlığı baskılanmış hastalar ve rekonstrüksiyonun onkolojik temeli göz önüne alındığında, bu implantların komplikasyonları standart bir toplam eklem replasmanından çok daha yüksektir. Henderson ve ark. 2000'den fazla hastayla yapılan bir çalışmada endoprotezlerde yumuşak doku

yetmezliği, aseptik gevşeme, yapısal başarısızlık enfeksiyon ve tümör ilerlemesini içeren beş başarısızlık modunu ilk olarak belirlediler. Bunların içinde enfeksiyon en çok görülen başarısızlık nedeniydi. Total femur ve humerus gibi daha büyük implantlar, daha küçük implantlara kıyasla daha yüksek enfeksiyon oranlarına (sırasıyla %12 ve %19) sahipti. Ayrıca, proksimal femur gibi iyi yumuşak doku kaplamasına sahip implantlar, proksimal tibia gibi yüzeysel implantlara (%15-23) kıyasla çok daha düşük enfeksiyon oranına (%3) sahipti. Başarısızlık süresi de anatomik bölgeye göre değişkenlik göstermekteydi. (105).

Allogreftler, sık olarak kullanılan diğer bir rekonstrüksiyon yöntemidir. Endoprotezlerin bulunmasından önce, büyük kemik defektlerini yeniden yapılandırmanın tek çarelerinden biriydi. Allogreftlerin en önemli özellikleri, tipik olarak 3-5 yıl gibi bir süre sonra teorik olarak vücuda dahil olmalarıdır. Ayrıca, özellikle omuz, dirsek ve diz çevresinde, yumuşak doku zarfını yeniden yapılandırmada etkili bir seçenektir. Buna rağmen enfeksiyon, kırık, kaynamama ve greft rezorpsiyonu gibi allogreftlerle ilişkili birçok komplikasyon vardır. Allogreft protez kompozitleri (APC'ler), hem endoprotezlerin hem de allogreftlerin faydalarını birleştirmeye hizmet eden rekonstrüktif bir seçenektir. Tipik olarak metafiz segmentinin allogreft ve bununla ilişkili yumuşak doku ekleri ile yeniden yapılandırılmasını ve eklem daha standart bir protezle değiştirilmesini içerirler. Bu, bir eklem replasmanının stabilitesi ve dayanıklılığı ile bir miktar kemik birleşmesine izin verir (106).

Çok sayıda komplikasyona rağmen, uzuv koruma cerrahisi osteosarkom hastalarında tedavinin temel bileşenlerinden biridir. Dış protez ve endoprotezlerdeki teknolojik gelişmeler ile endikasyonlar ve fonksiyonel sonuçlar gelişmeye devam edecektir. İlgili çekici bir alan, yumuşak dokuları metal bileşenlere tutturmak için daha iyi bir yöntem geliştirmektir. Ayrıca cerraha daha karmaşık geometrik rezeksiyon kesileri yapmada veya eklem korunabileceği senaryolarda yardımcı olmak için ameliyat sırasında bilgisayar navigasyonunun kullanılması umut vericidir (107).

#### **2.9.4 Radyoterapi**

Yapılan çalışmalar ve uygulamalarla osteosarkomlar uzun süredir radyorezistan bir tümör olarak kabul edilmektedir, bu nedenle osteosarkomların lokal tedavisinde radyoterapi uygulaması kısıtlıdır(108). Yapılan son çalışmalarda, radyoterapi uygulamasının, tam rezeksiyon uygulanamayan veya rezeksiyon girişiminden sonra mikroskopik rezidü tümör odakları olan hastalarda radyoterapi uygulamasının yararlı olabileceğini düşündürmektedir (109). Samarium-153-etilendiamine tetrametilen fosfonat ile hedeflenen radyoterapinin kullanımı da seçilmiş hastalarda düşünülebilir ancak bu tedavi modalitesinin rolü iyi tanımlanmamıştır ve tanımı kontrollü klinik çalışmalarla, daha fazla sayıda hasta üzerinde denemesi gerekmektedir(110). Radyasyon dozları, akciğer metastazları için üç ila sekiz fraksiyon kullanılarak 40 ila 45 Gy arasında değişir. Kemik bölgeleri için, SBRT dozları, daha önce sınırlı yetişkin serilerinde yayınlandığı gibi, üç ila beş fraksiyonda 27 ila 35 Gy arasında değişir. Pozitif sınırlar için en az 66 Gy veya brüt rezidüel hastalık için 70 Gy'lik radyasyon dozları tavsiye edilir ve normal dokuları yüksek doz radyasyon almaktan seçici olarak korumak için partikül tedavisi daha sıkça kullanılmaya başlanmıştır (111).

#### **2.10. Tedavi takibi ve geç etkileri**

Yapılan çalışmalar, önerilen takip aralıkları tanıdan sonraki ilk iki yıl, 6 hafta ila 3 ayda bir, 3. ve 4. yıllarda ise 2-4 ayda bir, 5-10. yıllarda 6 ayda bir ve sonrasında 6-12 ayda birdir. Hasta her kontrole geldiğinde hastaya fizik muayene yapılmalı ve göğüs röntgeni çekilmelidir. Geç metastazlar tanıdan >10 sene sonra ortaya çıkabileceğinden, tümör surveyanı için genel olarak kabul edilmiş bir bitiş noktası yoktur. Osteosarkom da diğer kanserlerde olduğu gibi iyileşen hastaların yaşam boyu takip edilmesi gerekir. Hasta her takibe geldiğinde tam kan istemek akıllıca olacaktır. Nedeni bulunamayan ağrı veya şişlik olan her bölgeyi tiziklikle değerlendirmek gerekmektedir. Göğüs tomografisi isteğe bağlıdır fakat göğüs röntgeni metastazı gösterir veya sonuç vermezse tomografi her zaman yapılmalıdır. Hastaya 1-2 yılda bir

ekokardiyogram çekilmeli. Odyogram yapılmalı ve karaciğer, böbrek fonksiyon testlerine bakılmalıdır (112).

### **2.11. Prognoz**

Klasik yüksek dereceli osteosarkomlar için klinik olarak belirgin metastatik hastalığı olmayan hastalarda kemoterapi kullanımının %20'den az sağkalımdan %70-80'e kadar öncülük etmesi nedeniyle prognoz önemli ölçüde iyileşmiştir. Parosteal veya periosteal yüzey lezyonları gibi düşük dereceli tümörleri olan ve bu lezyonlarla metastaz eğiliminin düşük olması nedeniyle 5 yılda yaklaşık %90 sağkalım olan hastalar için sonuçlar daha da iyidir. Metastaz ile başvuran hastaların prognozu beklendiği gibi daha olumsuzdur. Bu hastalar için 5 yıllık sağkalım %20-40 arasında değişmektedir. Primer tümör rezeksiyonu sonrası nüks geliştirecek kadar talihsiz olanlar için, genel sağkalım 5 yılda yaklaşık %15'e düşer ve çoğu hasta sonunda metastazlardan kaynaklanan pulmoner yetmezlik nedeniyle kaybedilir (113).

Patolojik kırık gelişen hastalar, aynı zamanda, kırığı olmayanlara kıyasla, lokal nüks açısından yüksek risk altındadır ve 5 yılda genel olarak %55'lik daha düşük bir sağkalım oranına sahiptir (114).

Pozitif prognoza etki eden etki eden sağkalımı artıran faktörler arasında düşük dereceli tümörler, negatif marjlı rezeksiyonlar ve kemoterapi sonrası %90'dan fazla nekroz bulunur(115). Negatif prognostik faktörler arasında iri tümörler, aksiyel iskelettekiler, metastazların varlığı, ilerlemiş hasta yaşı ve Paget hastalığı durumunda olduğu gibi sekonder osteosarkomlar bulunmaktadır (116).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1.Çalışmanın Şekli

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi kararlarına Hasta Hakları Yönetmenliğine ve etik kurallara uygun olarak yapıldı Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 23 Şubat 2022 tarih ve 2022-4/35 nolu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlanmıştır.

#### 3.2. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde 2003 ile 2021 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalı poliklinik ve kliniğinde kayıtlı osteosarkom tanısı ile takip ve tedavi edilen 47 hastanın hastane kayıtlarından ve bilgi sisteminde olan dosyalarından elde edilen veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgular cinsiyet, yaş, tümör büyüklüğü, tümör yerleşim yeri, tümör histolojik alt tipi, evreleme, tanı anı metastaz durumu, aldığı kemortapiler ve tedavilerin yan etkileri, cerrahi tedavi tipleri ve bunların overall survivale etkileri değerlendirildi.

#### 3.3. İstatistik yöntemi

Çalışmada sürekli değişkenleri normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Sürekli değişkenler çalışmada normal dağılıma uygunluk göstermemesi durumunda medyan (minimum: maksimum) ve normal dağılıma uygunlu göstermesi durumunda ise ortalama  $\pm$  standart sapma değerleriyle ifade edilmiş olup kategorik değişkenler ise sayı ve ilgili yüzde değerleri ile ifade edilmişlerdir. Genel sağ kalım ve eğrilerinin karşılaştırmasına yönelik analizler Kaplan-Meier analizi kullanılarak yapılmış olup, sağ kalım sürelerinin karşılaştırması ise Log-rank testi kullanılarak yapılmıştır. Mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörleri Cox regresyon analizi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmanın analizleri SPSS (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0.

Armonk, NY: IBM Corp.) programında yapılmış olup, istatistiksel karşılaştırmalarda tip I hata oranı %5 olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

**Tablo-4:** Osteosarkom tanısı alan hastaların temel özellikleri

<b>Yaş (Yıl) (n=47)</b>	41(18:77)
• 18 yıl – 45 yıl	26(%55,30)
• >45 yıl	21(%44,70)
<b>Cinsiyet (n=47)</b>	
• Kadın	14(%29,80)
• Erkek	33(%70,20)
<b>ECOG (n=47)</b>	
• Evre0	33(%70,20)
• Evre 1	7(%14,90)
• Evre 2	7(%14,90)
<b>DM (n=47)</b>	2(%4,30)
<b>HT (n=47)</b>	8(%17)
<b>İKH (n=47)</b>	2(%4,30)
<b>KKY (n=47)</b>	3(%6,40)
<b>Sigara Kullanımı (n=47)</b>	16(%34)
<b>Alkol Kullanımı (n=47)</b>	4(%8,50)
<b>BKI (kg/m<sup>2</sup>) (n=37)</b>	24,40±3,14
<b>Ek Hastalık (n=45)</b>	
• Meme CA	2(%4,40)
• Endometrium CA	1(%2,20)
• Paget	1(%2,20)
• Akut Romatizmal Ateş	1(%2,20)
• Nonhodking Lenfoma	1(%2,20)
• Talesemi	1(%2,20)
• KOAH	1(%2,20)
• Yok	37(%82,20)
<b>Ağrı (n=47)</b>	30(%63,80)
<b>Ele Gelen Kitle (n=47)</b>	22(%46,80)
<b>GÖR SR RAS (n=47)</b>	1(%2,10)
<b>AJCC Evrelemesi (n=47)</b>	
• 2A	11(%23,40)
• 2B	10(%21,30)
• 4A	14(%29,80)
• 4B	12(%25,50)
<b>Histolojik Tip (n=47)</b>	
• Non-osteoblastik	40(%85,10)

• Osteoblastik	7(%14,90)
<b>Yerleşim Yeri (n=47)</b>	
• Axial	18(%38,30)
• Ekstremitte	29(%61,70)

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan (minimum – maksimum) ve n(%) olarak ifade edilmiştir.

**Tablo-4:** (Devam): Osteosarkom tanısı alan hastaların temel özellikleri

<b>Tümör Boyutu (n=46)</b>	
• 0 – 5 cm	2(%4,30)
• >5 cm – 10 cm	13(%28,30)
• >10 cm	31(%67,40)
<b>Histolojik Grade (n=40)</b>	
• G1	4(%10)
• G2	8(%20)
• G3	27(%67,50)
• Yeterli Veri Yok	1(%2,50)
<b>Lenf Nodu Tutulumu (n=28)</b>	5(%17,90)
<b>Tanı Anında Metastaz (n=47)</b>	27(%57,40)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan yaşı 41 yıl idi. Hastaların %55,30 18– 45 yaş aralığında ve %44,70' i ise 45 yaş üzeri olup, %29,80'i kadın ve %70,20' si erkek idi (Tablo-4).

Hastalar ECOG evrelemesine göre değerlendirildiğinde ise %70,20' sinin evre 0, %14,90' ı evre 1 ve %14,90'ı ise evre 2 idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %4,30' unda DM, %17'sinde HT, %4,30'unda İKH ve %6,40'ında ise KKY mevcuttu. Hastaların %34' ünün sigara, %8,50' sinin ise alkol kullandığı saptandı (Tablo-4).

Ortalama BKI düzeyi 24,40 kg/m<sup>2</sup> idi (Tablo-4).

Ek hastalıklara göre incelendiğinde ise 2 hastada meme ca saptanmış olup, birer kişide ise endometrium ca, paget, akut romatizmal ateş, nonhodking

lenfoma, talesemi ve KOAH saptanmış olup, ek hastalık saptanmayan hasta oranı ise %82,20 olarak saptandı (Tablo-4).

Hastaların %63,80' inde ağrı saptanmış olup, %46,80' inde ise ele gelen kitle varlığı tespit edildi. Bir hastada ise görüntüleme sırasında rastgele kitle saptandı (Tablo-4).

AJCC evrelemesine göre değerlendirildiğinde ise hastaların %23,40'ı 2A, %21,30'u 2B, %29,80'i 4A ve %25,50'si 4B idi. Histolojik tipe göre incelendiğinde ise hastaların %85,10'u non-osteoblastik, %14,90'ı ise osteoblastik idi. Yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde ise çalışmaya kattığımız hastaların %38,30'unda tümörün axial ve %61,70'inde ise ekstremiteler olarak saptandı (Tablo-4).

Tümör boyutuna göre incelendiğinde ise hastaların %4,30'ün de tümör boyutunun 0 – 5 cm arası, %28,30' unda >5 cm – 10 cm arasında ve %67,40' ında ise >10 cm olduğu saptandı. 1 hastanın ise tümör boyut verilerine ulaşılamadı (Tablo-4).

Histolojik grade açısından değerlendirildiğinde ise hastaların %10'u G1, %20'si G2 ve %67,50'si G3 olup, 1 hasta ise yeterli veri olmadığı için değerlendirilemedi (Tablo-4).

Lenf nodu tutulumu gözlenen hasta oranı %17,90 iken, tanı anında metastaz gözlenen hasta oranı ise %57,40 idi (Tablo-4).

Çalışmaya dahil edilen hastaların aldıkları tedavi çeşitleri Tablo-5 de verilmiştir.

**Tablo-5:** Hastaların aldıkları tedavi çeşitleri

<b>Tanı Anında Metastaz (n=47)</b>	
• Metastatik	27(%57,40)
○ 1. Basamakta Verilen Tedavi (n=27)	
▪ Sispilatin + doxorubicin	20(%74,10)
▪ İfosfamid + etoposid	1(%3,70)
▪ Sisplatin + epirubicin	1(%3,70)
▪ Sisplatin + etoposid	1(%3,70)
▪ Tedavi ret	1(%3,70)
▪ Ex nedenli tedavi almadı	3(%11,10)
○ 2. Basamakta Verilen Tedavi (n=9)	
▪ İfosfamid+ etoposid	4(%44,20)
▪ Gemsitabin + docataxel	2(%22,20)
▪ Yüksek doz mtx	2(%22,20)
▪ Pazopanip	1(%11,20)
○ 3. Basamakta Verilen Tedavi (n=4)	
▪ Sorafenib	2(%50)
▪ Regorafenib	1(%25)

▪ Yüksek doz mtx	1(%25)
• Non-metastatik	20(%42,60)
○ Neoadjuvan Tedavi	11/19(%57,90)
○ Sisplatin +doxorubicin	9/11(%81,8)
○ Mtx+adriamisin+sisplatin (map rejimi)	1/11(%9,1)
○ Adjuvan Tedavi	8/19(%42,10)
○ Sisplatin +doxorubicin	8/8 (%100)
<b>Cerrahi Tedavi Tipi (n=47)</b>	
• Ekstremitte Koruyucu	34(%72,30)
• Salvage	8(%17)
• Amputasyon	4(%8,50)
• Opere Değil	1(%2,10)
<b>Postop Adjuvan RT (n=47)</b>	
• Aldı	21(%44,70)
• Almadı	26(%55,30)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Tanı anında metastazı olan hasta oranı %57,40 olarak saptandı. Bu hastaların birinci basamakta aldıkları tedaviler incelendiğinde %74,10'una sisplatin + doxorubicin, %3,70'ine ifosfamid + etoposid %3,70'ine sisplatin + epirubicin, %3,70'ine sisplatin + etoposid verildiği saptanmış olup, 1 hastanın tedaviyi reddettiği ve hastaların %11,10'unun ise ex nedeni verilmediği belirlendi (Tablo-5).

Metastatik hastaların ikinci basamak tedavileri incelendiğinde ise 9 hastanın tedavi bilgisine ulaşılmış olup, bu hastaların ise %44,20'sine ifosfamid+ etoposid, %22,20'sine gemcitabin + docataxel, %22,20'sine yüksek doz mtx ve %11,20'sine ise pazopanib uygulandığı saptandı (Tablo-5).

Üçüncü basamak tedavi bilgisine ulaşılan hasta sayısı 4 idi. bu hastaların ise 2 tanesine sorafenib, 1 tanesine regorafenib ve 1 tanesine ise yüksek doz mtx uygulandığı saptandı (Tablo-5).

Non-metastatik hasta grubunda ise hastalar aldıkları adjuvan ve neoadjuvan tedaviye göre incelenmiş ve 20 hastadan 19'unun bilgisine

ulaşmıştır. Bu hastalar içerisinde %57,90'ının neoadjuvan tedavi ve %42,10'unun ise adjuvan tedavi aldığı saptandı. Neoadjuvan tedavi alan 11 hastamızdan 9 u (%81.8)sisplatin +doxorubiisn tedavisi 1 hastamız(%9.1) ise mtx+adriamisin +sisplatin (map rejimi) almış olup 1 hastamızın ise neoadjuvan protokolüne ulaşılammıştır. Adjuvan kemoterapisi alan 8 hastamızın hepsi(%100) sisplatin +doxorubisin tedavisi almıştır (Tablo-5).

Neoadjuvan tedavi alan hastaların Uygulanan cerrahi tedavi tipine göre hastaların dağılımı incelendiğinde hastaların %72,30'una ekstremitte koruyucu cerrahi, %17'sine salvage ve %8,50'sine ise ampütasyona yönelik cerrahi uygulanmış olup, bu hasta grubunda 1 hastanın opere edilmediği saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan postop adjuvan tedavi alan hasta oranı %44,70 idi (Tablo-5).

Tanı anında metastaz gözlenmeyen (n=20) hastaların nüks özellikleri ve metastazektomi durumu Tablo-6 de raporlanmıştır.

**Tablo-6:** Tanı anında metastaz gözlenmeyen (n=20) hastaların nüks özellikleri ve metastazektomi durumu

<b>Nüks (n=20)</b>	
• Var	14/20(%70)
○ <b>Nüks Türü (n=14)</b>	



▪ Lokal	8/14(%57,10)
▪ Distant	6/14(%42,90)
• <b>Distant Nüks Yeri (n=6)</b>	
○ Akciğer	4/6(%66,70)
○ Maxilla	1/6(%16,65)
○ Radius	1/6(%16,65)
• Yok	6/14(%30)
<b>Metastezektomi (n=12)</b>	
• Var	9/12(%75)
○ <b>Metastezektomi Yeri (n=9)</b>	
▪ Akciğer	9/9(%100)
• Yok	3/12(%25)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

Tablo-6 incelendiğinde tanı anında metastaz gözlenmeyen hastaların %70' inde nüks olduğu görülmektedir. Nüks gözlenen hastalar değerlendirildiğinde lokal nüks gözlenenlerin oranı %57,10 ve distant nüks gözlenenlerin oranı ise %42,90 idi. Distant nüks gözlenen hastaların nüks yerine göre dağılımları incelendiğinde ise akciğerinde nüks gözlenen hasta oranı %66,70, maxillada nüks gözlenen hasta oranı %16,65 ve radiusta nüks gözlenen hasta oranı ise %16,65 idi. Dokuz hastaya metastezektomi uygulanmış olup bu hastaların tamamının metastezektomi yeri akciğerdi.

Metastatik olan veya olmayan tüm hastalarımızın neoadjuvan rejimlerine göre kt yan etkileri Tablo 7 de verilmiştir.

**Tablo-7:** Metastatik olan veya olmayan tüm hastaların neoadjuvan kt yan etkileri

	n	KT Rejim I	n	KT Rejim II	n	KT Rejim III
<b>Febril Nötropeni</b>						
• Var	17	7(%41,20)	1	0	1	0
<b>Nötropeni</b>						
• Normal	17	6(%35,30)	1	0	1	0
• Grade I		3(%17,60)		1(%100)		0
• Grade II		0		0		1(%100)
• Grade III		1(%5,90)		0		0
• Grade IV		7(%41,20)		0		0
<b>Anemi</b>						
• Normal	16	2(%12,50)	1	0	1	0
• Grade I		9(%56,30)		1(%100)		0
• Grade II		3(%18,80)		0		1(%100)
• Grade III		1(%6,20)		0		0
• Grade IV		1(%6,20)		0		0
<b>Trombositopeni</b>						
• Normal	16	6(%37,50)	1	1(%100)	1	0
• Grade I		5(%31,30)		0		0
• Grade II		3(%18,80)		0		1(%100)
• Grade III		1(%6,20)		0		0
• Grade IV		1(%6,20)		0		0
<b>Mukozit</b>						
• Normal	16	15(%93,80)	1	1(%100)	1	1(%100)
• Grade II		1(%6,20)		0		0
<b>Halsizlik</b>						
• Normal	16	2(%12,50)	1		1	0
• Grade I		6(%37,50)		1(%100)		0
• Grade II		6(%37,50)		0		1(%100)
• Grade III		2(%12,50)		0		0
<b>Diare</b>						
• Normal	16	12(%75)	1	1(%100)	1	1(%100)
• Grade I		2(%12,50)		0		0
• Grade II		1(%6,20)		0		0
• Grade III		1(%6,20)		0		0
<b>KKY</b>						

• Var	16	0	1	0	1	0
-------	----	---	---	---	---	---

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir. KT Rejim I: Doxorubicin + sislatin, KT Rejim II: Sislatin + epirubicin, KT Rejim III: Metotrexat + adriamisin + sislatin (MAP REJİMİ)

**Tablo-7:** (Devam): Metastatik olan veya olmayan tüm hastaların neoadjuvan kt yan etkileri

	n	KT Rejim I	n	KT Rejim II	n	KT Rejim III
<b>Böbrek Yetmezliği</b>						
• Normal	16	10(%62,50)	1	1(%100)	1	1(%100)
• Grade I		3(%18,80)		0		0
• Grade II		1(%6,20)		0		0
• Grade III		1(%6,20)		0		0
• Grade IV		1(%6,20)		0		0
<b>Karaciğer Toksikitesi</b>						
• Normal	16	11(%68,80)	1	1(%100)	1	0
• Grade I		2(%12,50)		0		1(%100)
• Grade II		3(%18,80)		0		0
<b>Bulantı</b>						
• Normal	16	3(%18,80)	1	0	1	0
• Grade I		3(%18,80)		1(%100)		0
• Grade II		6(%37,50)		0		0
• Grade III		4(%25)		0		1(%100)
<b>Kusma</b>						
• Normal	16	4(%25)	1	0	1	0
• Grade I		4(%25)		1(%100)		0
• Grade II		6(%37,50)		0		0
• Grade III		2(%12,50)		0		1(%100)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

KT Rejim I: Doxorubicin + sisplatin, KT Rejim II: Sisplatin + epirubicin, KT Rejim III: Metotrexat + adriamisin + sisplatin (MAP REJİMİ)

Doxorubicin + sisplatin verilen hastaların %41,20 sinde febril nötropeni geliştiği saptanmış olup; sisplatin + epirubicin ve MAP rejimi verilen birer hasta da ise febril nötropeni gelişmediği görüldü (Tablo-7).

Nötropeni gelişimi açısından incelendiğinde ise doxorubicin + sisplatin rejimi uygulanan hastaların %35,60'sının normal, %17,60'ının grade I, %5,90'ının grade III ve %41,20'sinin ise grade IV olduğu görüldü. Buna karşın sisplatin + epirubicin rejimi verilen 1 hasta grade I ve MAP rejimi verilen 1 hasta ise grade II idi (Tablo-7).

Anemi açısından incelendiğinde doxorubicin + sisplatin rejimi uygulanan hastaların %12,50'sinin normal, %56,20'unun grade I, %18,80'inin grade II, %6,20'unun grade III ve %6,20'unun ise grade IV olduğu belirlendi (Tablo-7).

Buna karşın sisplatin + epirubicin rejimi verilen 1 hasta grade I ve MAP rejimi verilen 1 hasta ise grade II idi (Tablo-7).

Trombositopeni açısından değerlendirildiğinde doxorubicin + sisplatin rejimi uygulanan hastaların %37,50'sinin normal, %31,30'unun grade I, %18,80'inin grade II, %6,20'unun grade III ve %6,20'unun ise grade IV olduğu belirlendi. Buna karşın sisplatin + epirubicin rejimi verilen 1 hasta normal ve MAP rejimi verilen 1 hasta ise grade II idi (Tablo-7).

Mukozit açısından değerlendirildiğinde doxorubicin + sisplatin rejimi uygulanan hastaların %93,80'inin normal ve %6,20'sinin ise grade II olduğu belirlendi. Buna karşın sisplatin + epirubicin rejimi verilen 1 hasta ve MAP rejimi verilen 1 hasta normal idi (Tablo-7).

Halsizlik açısından incelendiğinde doxorubicin + sisplatin rejimi uygulanan hastaların %12,50'sinin normal, %37,50'sinin grade I, %37,50'inin grade II ve %12,50'sinin grade III olduğu belirlendi. Buna karşın sisplatin + epirubicin rejimi verilen 1 hasta grade I ve MAP rejimi verilen 1 hasta ise grade II idi (Tablo-7).

Diare açısından değerlendirildiğinde doxorubicin + sisplatin rejimi uygulanan hastaların %75'inin normal, %12,50'sinin grade I, %6,20'sinin grade

II ve %6,20'sinin grade III olduğu belirlendi. Buna karşın sisplatin + epirubicin rejimi verilen 1 hasta ve MAP rejimi verilen 1 hasta ise normaldi (Tablo-7).

KKY gelişimi gözlenmedi (Tablo-7).

Böbrek yetmezliğine yönelik gerçekleştirilen inceleme sonucunda doxorubicin + sisplatin rejimi uygulanan hastaların %62,50'sinin normal, %18,80'inin grade I, %6,20'sinin grade II, %6,20'sinin grade III ve %6,20'sinin ise grade IV olduğu belirlendi. Buna karşın sisplatin + epirubicin rejimi verilen 1 hasta ve MAP rejimi verilen 1 hasta ise normaldi (Tablo-7).

Karaciğer toksisitesi açısından incelendiğinde ise doxorubicin + sisplatin rejimi uygulanan hastaların %68,80'inin normal, %12,50'sinin grade I ve %18,80'inin ise grade III olduğu belirlendi. Buna karşın sisplatin + epirubicin rejimi verilen 1 hasta normal ve MAP rejimi verilen 1 hasta ise grade I idi (Tablo-7).

Bulantı açısından değerlendirildiğinde ise doxorubicin + sisplatin rejimi uygulanan hastaların %18,80'inin normal, %18,80'inin grade I, %37,50'sinin grade II ve %25'inin ise grade III olduğu belirlendi. Buna karşın sisplatin + epirubicin rejimi verilen 1 hasta grade I ve MAP rejimi verilen 1 hasta ise grade III idi (Tablo-7).

Kusma açısından değerlendirildiğinde ise doxorubicin + sisplatin rejimi uygulanan hastaların %25'inin normal, %25'inin grade I, %37,50'sinin grade II ve %12,50'inin ise grade III olduğu belirlendi. Buna karşın sisplatin + epirubicin rejimi verilen 1 hasta grade I ve MAP rejimi verilen 1 hasta ise grade III idi (Tablo-7).

Metastatik olan veya olmayan hastaların aldıkları adjuvan kemoterapi rejimlerine göre kemoterapi yan etkileri özellikleri Tablo-8 de verilmiştir.

**Tablo-8:Metastatik olan veya olmayan tüm hastaların adjuvan kt yan etkileri**

	n	KT Rejim I	n	KT Rejim II	n	KT Rejim III	n	KT Rejim IV	n	KT Rejim V	n	KT Rejim VI	n	KT Rejim VII
<b>Febril Nötropeni</b>														
Var	23	10(%43,50)	8	4(%50)	1	0	2	1(%50)	1	1(%100)	1	0	1	1(%100)
<b>Nötropeni</b>														
Normal		8(%34,80)		1(%12,50)		1(%100)		0		0		1(%100)		0
Grade I		4(%17,40)		3(%37,50)		0		0		0		0		0
Grade II	23	1(%4,30)	8	2(%25)	1	0	2	1(%50)	1	0	1	0	1	0
Grade III		2(%8,70)		0		0		0		0		0		0
Grade IV		8(%34,80)		2(%25)		0		1(%50)		1(%100)		0		1(%100)
<b>Anemi</b>														
Normal		4(%17,40)		1(%12,50)		0		0		1(%100)		0		0
Grade I		11(%47,80)		2(%25)		1(%100)		0		0		1(%100)		0
Grade II	23	3(%13)	8	3(%37,50)	1	0	1	1(%100)	1	0	1	0	1	1(%100)
Grade III		3(%13)		0		0		0		0		0		0
Grade IV		2(%8,70)		2(%25)		0		0		0		0		0
<b>Trombo-sitopeni</b>														
Normal		10(%43,50)		3(%37,50)		0		0		1(%100)		1(%100)		0
Grade I		5(%21,70)		1(%12,50)		0		0		0		0		0
Grade II	23	1(%4,30)	8	2(%25)	1	1(%100)	1	1(%100)	1	0	1	0	1	1(%100)
Grade III		3(%13)		0		0		0		0		0		0
Grade IV		4(%17,40)		2(%25)		0		0		0		0		0
<b>Mukozit</b>														
Normal		19(%90,50)		7(%87,50)		1(%100)		1(%100)		1(%100)		1(%100)		1(%100)
Grade II	21	2(%9,50)	8	1(%12,50)	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

KT Rejim I: sisplatin + adriamisin, KT Rejim II: ifosamid +etoposid, KT Rejim III: ifosamid, KT Rejim IV: docataksel +gemsita bin, KT Rejim V: t10 rejimi, KT Rejim VI: sisplatin +etoposide, KT Rejim VII: etoposid +karboplatin +ifosamid

**Tablo-8:** (Devam) Metastatik olan veya olmayan tüm hastaların adjuvan kt yan etkileri

	n	KT Rejim I	n	KT Rejim II	n	KT Rejim III	n	KT Rejim IV	n	KT Rejim V	n	KT Rejim VI	n	KT Rejim VII	
<b>Halsizlik</b>															
Normal	22	2(%9,10)	8	1(%12,50)	1	0	2	0	1	0	1	0	1	0	
Grade I		6(%27,30)		2(%25)		1(%100)		1(%100)		1(%100)		0		0	
Grade II		7(%31,80)		4(%50)		0		1(%100)		0		1(%100)		1	1(%100)
Grade III		7(%31,80)		1(%12,50)		0		0		0		0		0	
<b>Diare</b>															
Normal	23	15(%65,20)	8	5(%62,50)	1	1(%100)	1	1(%100)	1	1(%100)	1	1(%100)	1	0	
Grade I		7(%30,40)		3(%37,50)		0		0		0		0		0	
Grade II		1(%4,30)		0		0		0		0		0		1(%100)	
<b>KKY</b>															
Var	22	1(%4,50)	8	1(%12,50)	1	0	1	0	1	0	1	1(%100)	1	0	
<b>Böbrek Yetmezliği</b>															
Normal	23	13(%56,50)	8	6(%75)	1	1(%100)	2	0	1	1(%100)	1	1(%100)	1	0	
Grade I		6(%26,10)		0		0		1(%50)		0		0		1(%100)	
Grade II		2(%8,70)		0		0		0		0		0		0	
Grade III		2(%8,70)		0		0		0		0		0		0	
Grade IV		0		2(%25)		0		1(%50)		0		0		0	
<b>Karaciğer Toksikitesi</b>															
Normal	23	14(%60,90)	8	5(%62,50)	1	1(%100)	1	0	1	0	1	1(%100)	1	1(%100)	
Grade I		7(%30,40)		1(%12,50)		0		1(%100)		0		0			
Grade II		1(%4,30)		2(%25)		0		0		0		0		0	
Grade III		1(%4,30)		0		0		0		0		0		0	
Grade IV		0		0		0		0		1(%100)		0		0	

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

KT Rejim I: sisplatin + adriamisin, KT Rejim II: ifosamid +etoposid, KT Rejim III: ifosamid, KT Rejim IV: docataksel +gemsitabin  
KT Rejim V: t10 rejimi, KT Rejim VI: sisplatin +etoposide, KT Rejim VII: etoposid +karboplatin +ifosamid

**Tablo-8:** (Devam) Metastatik olan veya olmayan tüm hastaların adjuvan kt yan etkileri

	n	KT Rejim I	n	KT Rejim II	n	KT Rejim III	n	KT Rejim IV	n	KT Rejim V	n	KT Rejim VI	n	KT Rejim VII
<b>Bulantı</b>														
Normal		4(%18,20)		1(%12,50)		0		0		0		0		0
Grade I		6(%27,30)		1(%12,50)		1(%100)		1(%50)		0		0		0
Grade II	22	8(%36,40)	8	5(%62,50)	1	0	2	1(%50)	1	1(%100)	1	1(%100)	1	0
Grade III		4(%18,20)		1(%12,50)		0		0		0		0		1(%100)
<b>Kusma</b>														
Normal		4(%18,20)		1(%12,50)		1(%100)		0		0		0		0
Grade I		8(%36,40)		3(%37,50)		0		1(%50)		1(%100)		0		0
Grade II	22	8(%36,40)	8	4(%50)	1	0	2	1(%50)	1	0	1	1(%100)	1	0
Grade III		2(%9,10)		0		0		0		0		0		1(%100)

Veriler n(%) olarak ifade edilmiştir.

KT Rejim I: sisplatin + adriamisin, KT Rejim II: ifosamid +etoposid, KT Rejim III: ifosamid, KT Rejim IV: docataksel +gemsita bin, KT Rejim V: t10 rejimi, KT Rejim VI: sisplatin +etoposide, KT Rejim VII: etoposid +karboplatin +ifosamid



Tablo-8 incelendiğinde adjuvan tedavi olarak sisplatin + adriamisin verilen hastaların %43,50'sinde ve ifosfamid +etoposid verilen hastaların ise %50 sinde febril nötropeni geliştiği saptanmıştır. Ek olarak docataksel +gemsitabin verilen 1 hasta da, t10 rejimi uygulanan 1 hastada ve etoposid +karboplatin +ifosamid verilen 1 hastada da febril nötropeni geliştiği saptandı.

Nötropeni gelişimi açısından değerlendirildiğinde sisplatin + adriamisin verilen hastaların %34,80'inin normal, %17,40'ının grade I, %4,30'unun grade II, %8,70'inin grade III ve %34,80'inin ise grade IV olduğu görüldü. İfosamid +etoposid verilen hastaların ise %12,50'si normal, %37,50'si grade I, %25'i grade II ve %25'i ise grade IV idi. Ek olarak ifosamid verilen 1 hasta normal, docataksel +gemsitabin uygulanan 2 hastadan 1 tanesi grade II ve 1 tanesi grade IV, t10 rejim, uygulanan 1 hasta grade IV, sisplatin +etoposide verilen 1 hasta normal ve etoposid +karboplatin +ifosamid uygulanan 1 hasta ise grade IV idi (Tablo-8).

Anemi gelişimi açısından değerlendirildiğinde sisplatin + adriamisin verilen hastaların %17,40'ının normal, %47,80'inin grade I, %13'ünün grade II, %13'ünün grade III ve %8,70'inin ise grade IV olduğu görüldü. İfosamid +etoposid verilen hastaların ise %12,50'si normal, %25'i grade I, %37,50'si grade II ve %25'i ise grade IV idi. Ek olarak ifosamid verilen 1 hasta grade I, docataksel +gemsitabin uygulanan 1 hasta grade II, t10 rejimi uygulanan 1 hasta normal, sisplatin +etoposide verilen 1 hasta grade I ve etoposid +karboplatin +ifosamid uygulanan 1 hasta ise grade II olarak sınıflandı (Tablo-8).

Trombositopeni gelişimi açısından değerlendirildiğinde ise sisplatin + adriamisin verilen hastaların %43,50'sinin normal, %21,70'inin grade I, %4,30'unun grade II, %13'ünün grade III ve %17,40'ının ise grade IV olduğu görüldü. İfosamid +etoposid verilen hastaların ise %37,50'si normal, %12,50'si grade I, %25'i grade II ve %25'i ise grade IV idi. Ek olarak ifosamid verilen 1 hasta grade II, docataksel +gemsitabin uygulanan 1 hasta grade II, t10 rejimi uygulanan 1 hasta normal, sisplatin +etoposide verilen 1 hasta normal ve

etoposid +karboplatin +ifosamid uygulanan 1 hasta ise grade II olarak sınıflandı (Tablo-8).

Mukozit gelişimi açısından değerlendirildiğinde ise sisplatin + adriamisin verilen hastaların %90,50'si normal ve %9,50'si ise grade II idi. İfosamid +etoposid verilen hastaların ise %87,50'si normal, %12,50'si ise grade II idi. Ek diğer rejimlerin uygulandığı hastalar ise normal olarak sınıflandı (Tablo-8).

Halsizlik açısından değerlendirildiğinde sisplatin + adriamisin verilen hastaların %9,10'u normal, %27,30'unun grade I, %31,80'inin grade II ve %31,80'inin ise grade III olduğu saptandı. İfosamid +etoposid verilen hastaların ise %12,50'si normal, %25'i grade I, %50'si m grade II ve %12,50'si ise grade III idi. Ek olarak ifosamid verilen 1 hasta grade I, docataksel +gemsitabin uygulanan 2 hastadan 1 tanesi grade I ve 1 tanesi grade II, t10 rejimi uygulanan 1 hasta grade I ve sisplatin +etoposide ile etoposid +karboplatin +ifosamid uygulanan birer hasta ise grade II olarak sınıflandı (Tablo-8).

Diyare açısından değerlendirildiğinde ise sisplatin + adriamisin verilen hastaların %65,20'si normal, %30,40'ı grade I ve %4,30'u grade II idi. İfosamid +etoposid verilen hastaların ise %62,50'si normal ve %37,50'si grade II idi. Ek olarak ifosamid verilen, docataksel + gemsitabin, t10 rejimi ve sisplatin +etoposide uygulanan hastalar normal buna karşın etoposid +karboplatin +ifosamid uygulanan 1 hasta ise grade III olarak sınıflandı (Tablo-8).

KKY gelişimine göre hastalar değerlendirildiğinde sisplatin + adriamisin verilen hastaların %4,50'sinde, ifosamid +etoposid verilen hastaların %12,50'sinde ve sisplatin +etoposide verilen 1 hastada KKY geliştiği saptandı (Tablo-8).

Böbrek yetmezliği gelişimi açısından değerlendirildiğinde sisplatin + adriamisin verilen hastaların %56,50'sinin normal, %26,10'unun grade I, %8,70'inin grade II ve %8,70'inin ise grade III olduğu görüldü. İfosamid +etoposid verilen hastaların ise %75'i normal ve %25'i grade IV idi. Ek olarak ifosamid verilen 1 hasta normal, docataksel +gemsitabin uygulanan 2

hastadan 1 tanesi grade I ve 1 tanesi grade IV, t10 rejimi ve sisplatin +etoposide verilen birer hasta normal ve etoposid +karboplatin +ifosamid uygulanan 1 hasta ise grade I idi (Tablo-8).

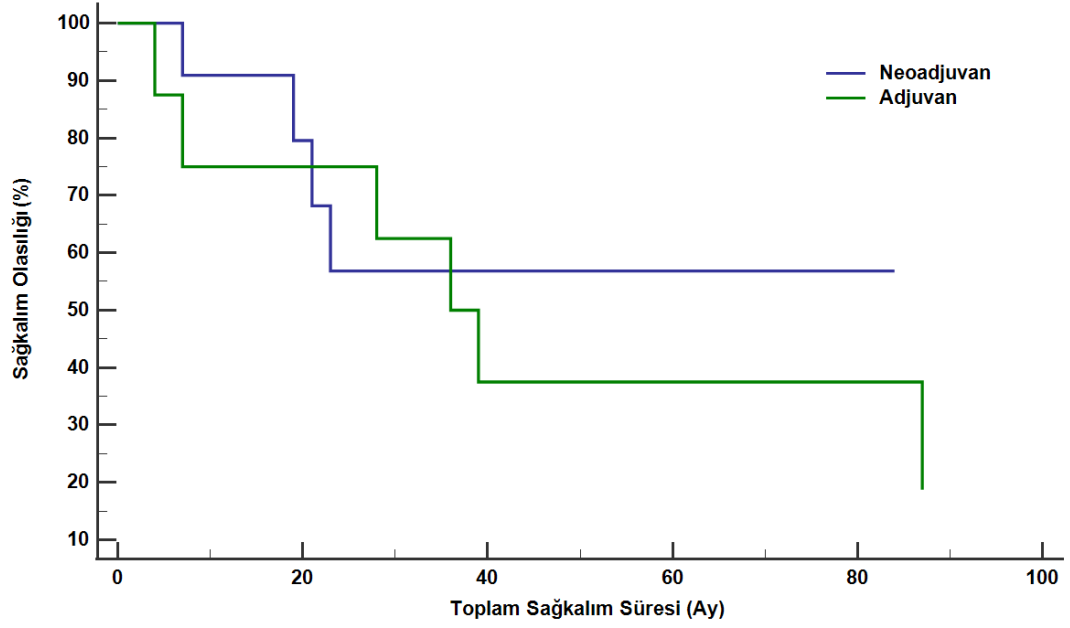
Karaciğer toksisitesine göre değerlendirildiğinde sisplatin + adriamisin verilen hastaların %60,90'ının normal, %30,40'ının grade I, %4,30'unun grade II ve %4,30'unun ise grade III olduğu görüldü. İfosamid +etoposid verilen hastaların ise %62,50'si normal, %12,50'si grade I ve %25'i grade II idi. Ek olarak ifosamid verilen 1 hasta normal, docataksel +gemsitabin uygulanan 1 hasta grade I, t10 rejimi uygulanan 1 hasta grade IV, sisplatin +etoposide ve etoposid +karboplatin +ifosamid uygulanan bir hasta ise normal olarak sınıflandı (Tablo-8).

Bulantı açısından değerlendirildiğinde ise sisplatin + adriamisin verilen hastaların %18,20'si normal, %27,30'u grade I, %36,40'ı grade II ve %18,20'si grade III idi. İfosamid +etoposid verilen hastaların ise %12,50'si normal, %12,50'si grade I, %62,50'si grade II ve %12,50'si grade III idi. Ek olarak ifosamid verilen 1 hasta grade I, docataksel + gemsitabin verilen 2 hastadan 1 tanesi grade I ve 1 tanesi grade II, t10 rejimi ve sisplatin +etoposide uygulanan birer hasta grade II, buna karşın etoposid +karboplatin +ifosamid uygulanan 1 hasta ise grade III olarak sınıflandı (Tablo-8).

Kusma açısından değerlendirildiğinde ise sisplatin + adriamisin verilen hastaların %18,20'si normal, %36,40'ı grade I, %36,40'ı grade II ve %9,10'u grade III idi. İfosamid +etoposid verilen hastaların ise %12,50'si normal, %37,50'si grade I ve %50'si grade III idi. Ek olarak ifosamid verilen 1 hasta normal, docataksel +gemsitabin verilen 2 hastadan 1 tanesi grade I ve 1 tanesi grade II, t10 rejimi verilen 1 hasta grade I, sisplatin +etoposide uygulanan 1 hasta grade II, buna karşın etoposid +karboplatin +ifosamid uygulanan 1 hasta ise grade III olarak sınıflandı (Tablo-8).

Tanı anında metastaz gözlenmeyen ve neoadjuvan tedavi alan (n=11) hastaların(sedece neo-adjuvan alan ve neoadjuvan +adjuvan alanlardaki neoadjuvan alan hastalar dahil edilmiştir ) medyan yaşam süresi  $55,82 \pm 10,85$  ay ve adjuvan(sedece adjuvan tedavi alanlar dahil edilmiştir) tedavi alan

hastaların (n=7) ise  $46,88 \pm 12,84$  ay olarak hesaplanmış olup yaşam süreleri arasında farklılık olmadığı saptandı (Şekil-1;  $p=0,608$ ).



**Şekil-1:** Tanı anında metastaz gözlenmeyen hasta grubu içerisinde adjuvan ve neoadjuvan tedavi verilen hastaların sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

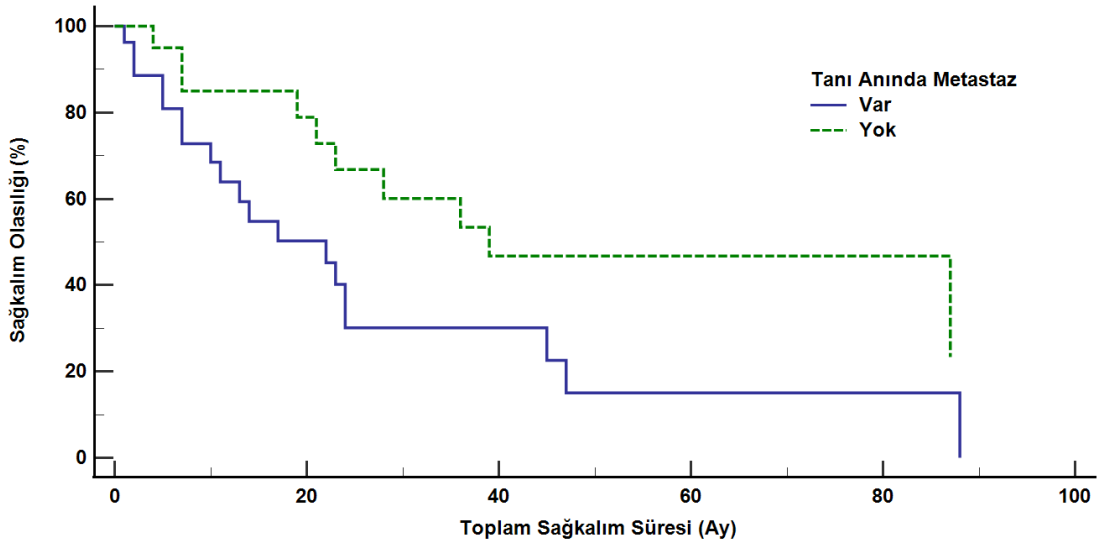
Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analiz sonuçlarını içeren bulgular Tablo-9 da sunulmuştur.

**Tablo-9:** Genel sağkalım süresinin karşılaştırılmasına yönelik analizler

n=47	Risk altındaki hasta sayısı (%) <sup>l</sup>	Ölüm Sayısı (%) <sup>j</sup>	Genel Sağkalım Süresi (Ay)	p-değeri <sup>e</sup>
<b>Yaş (yıl)</b>				
• 18 – 45 yıl	26(%55,30)	14(%53,80)	36±13,97	0,134
• >45 yıl	21(%44,70)	15(%71,40)	22±2,89	
<b>Cinsiyet</b>				
• Kadın	14(%29,80)	7(%50)	87±49,72	0,504
• Erkek	33(%70,20)	22(%66,70)	24±1,26	
<b>Tanı Anında Metastaz</b>				
• Var	27(%57,40)	19(%70,40)	22±5,46	<b>0,047</b>
• Yok	20(%42,60)	10(%50)	39±20,03	
<b>Yerleşim Yeri</b>				
• Axial	18(%38,30)	11(%61,10)	24±9,89	0,312
• Ekstremitte	29(%61,70)	18(%62,10)	24±3,59	
<b>Histolojik Tıp</b>				
• Nonosteoblastik	40(%85,10)	27(%67,50)	37,20±5,62	0,303
• Osteoblastik	7(%14,90)	2(%28,60)	42,57±9,82	
<b>Tümör Boyutu</b>				
• ≤10 cm	15(%32,60)	7(%46,70)	39±13,51	0,077
• >10 cm	31(%67,40)	21(%67,70)	23±2,35	
<b>AJCC Evrelemesi</b>				
• 2A	11(%23,40)	4(%36,40)	68,44±10,29	<b>&lt;0,001</b>
• 2B	10(%21,30)	6(%60)	38,36±11,77	
• 4A	14(%29,80)	12(%85,70)	12,59±3,87	
• 4B	12(%25,50)	7(%58,30)	41,03±11,42	
<b>Lenf Nodu Tutulumu</b>				
• Var	5(%17,90)	3(%60)	24±12,61	0,970
• Yok	23(%82,10)	15(%65,20)	22±6,22	
<b>Cerrahi Sınır</b>				
• Temiz	5(%19,20)	3(%60)	28±12	0,701
• Mikroskopik cerrahi sınır pozitif	16(%61,50)	11(%68,80)	21±6,54	
• Tam Çıkarılmamış	5(%19,20)	2(%40)	24±14,83	
<b>Postop Adjuvan RT</b>				
• Aldı	21(%44,70)	15(%71,40)	24±3,95	0,882
• Almadı	26(%47,30)	14(%53,80)	23±18,80	
<b>Hipertansiyon</b>				
• Var	8(%17)	5(%62,50)	7±14,14	0,738
• Yok	39(%83)	24(%61,50)	24±4,16	
<b>Cerrahi Tedavi Tipi</b>				
• Ekstremitte Koruyucu	35(%74,50)	22(%62,90)	39,90±6,40	0,784
• Amputasyon	4(%8,50)	2(%50)	31±9,80	
• Salvage	8(%17)	5(%62,50)	49±14,30	

n=47 kişi içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir, <sup>l</sup>: risk altındaki hasta sayısı içerisindeki sayı ve oran olarak verilmiştir Genel sağkalım süresi medyan ± standart hata ya da ortalama ± standart hata olarak verilmiştir. a:Log-rank testi

Tablo-9 incelendiğinde yaş gruplarına göre genel sağkalım süresinin farklılık göstermediği görülmektedir ( $p=0,134$ ). Hastaların cinsiyetine göre de sağkalım süresinin farklılık göstermediği saptanmış olup, tanı anında metastaz gözlenen hastalar ile tanı anında metastaz gözlenmeyen hasta grupları arasında ise genel sağkalım süresinin farklılık gösterdiği saptandı (Şekil-2;  $p=0,047$ ). Tanı anında metastaz gözlenen hastalarda medyan sağ kalım süresi 22 ay ve metastaz gözlenmeyen hasta grubunda ise 39 ay idi.

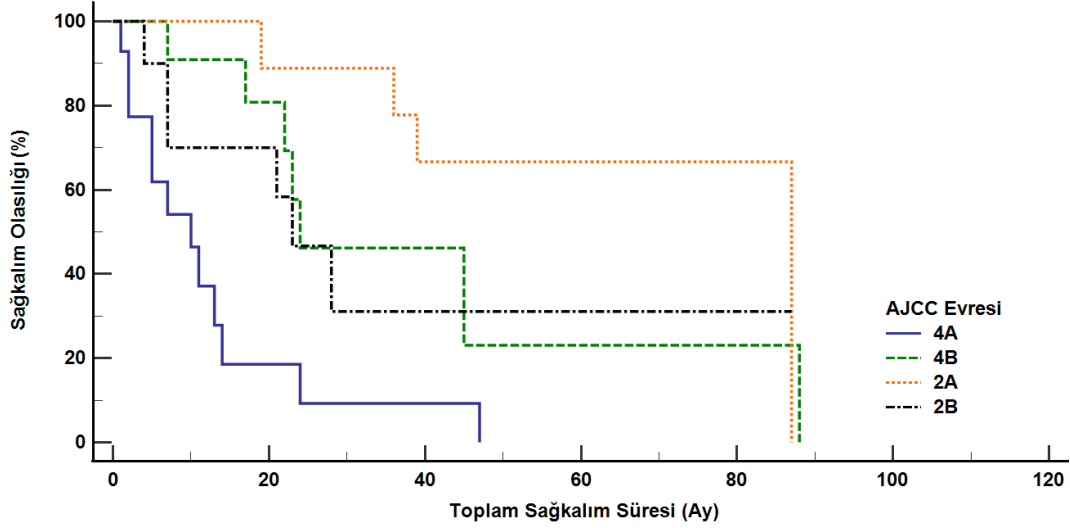


**Şekil-2:** Tanı anında metastaz görülen ve görülmeyen hastaların sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Tümörün yerleşim yerine göre de sağkalım süresi farklılık göstermemekte idi ( $p=0,312$ ). Histopatolojik tip ve tümör boyutuna göre de sağkalım süreleri arasında farklılık belirlenmedi ( $p=0,303$  ve  $p=0,077$ )

AJCC evrelemesine göre sağkalım süresinin farklılık gösterdiği saptandı. (Şekil-3;  $p<0,001$ ). AJCC evreleme sistemine göre 2A olarak sınıflanan hastaların medyan sağkalım süresi 68,44 ay, 2B evresindekilerin 38,36 ay, 4A evresindeki hastaların 12,59 ay ve 4B evresindeki hastaların ise 41,03 ay idi. Sağkalım sürelerindeki farklılaşmayı meydana getiren evre grubunu belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen alt grup analizler kapsamında ise 2A evresindeki hastaların 4A evresindeki hastalara göre genel sağkalım sürelerinin daha yüksek (68,44 ay & 12,59 ay;  $p<0,001$ ), 2B evresindeki hastaların 4A evresindeki hastalara göre genel sağkalım

sürelerinin daha yüksek (38,36 ay & 12,59 ay;  $p=0,031$ ) ve 4B evresindeki hastaların da yine 4A evresindeki hastalara göre genel sağkalım sürelerinin daha yüksek (41,03 ay & 12,59 ay;  $p=0,007$ ) olduğu saptandı.



**Şekil-3:** AJCC evrelemesine göre hastaların sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Cerrahi sınır türü, postop adjuvan RT alınıp alınmaması, hastalarda HT gözlenmesi ve cerrahi tedavi türüne göre de sağkalım süresinin farklılık göstermediği saptandı ( $p>0,05$ ).

Mortalite üzerinde etkili olduğu düşünülen risk faktörlerini belirlemek amacıyla yaş (17 – 45 yıl, >45 yıl), cinsiyet, tanı anında metastaz varlığı, histolojik tip, tümör boyutu, AJCC evrelemesi, lenf nodu tutulumu, cerrahi sınır, postop adjuvan RT alınması, cerrahi tedavi tip değişkenleri öncelikle tek değişkenli Cox regresyon analizi ile incelenmiş ve analiz sonrasında  $p<0.25$  kriterini sağlayan değişkenler ise çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edilmiştir. İlgili değişkenlerin Cox regresyon analizi ile analizi sonrasında  $p<0.25$  kriterini sağlayan değişkenler yaş (17 – 45 yıl, >45 yıl), AJCC evrelemesi, tümör boyutu ve tanı anında metastaz varlığı olarak belirlenmiş ve değişken seçim yöntemi olarak ileriye doğru seçim yöntemi benimsenmiş olup, final adımına ait analiz sonuçları Tablo-10 da raporlanmıştır.

**Tablo-10:** Mortalite üzerine etki eden risk faktörleri

Faktör	Wald	p-değeri	HR	%95 (GA)	
				Alt	Üst
<b>AJCC Evrelemesi</b>					
• 2A (Referans Kategori)	-	-	1	-	-
• 2B	2,01	0,157	2,51	0,70	8,99
• 4A	12,31	<b>&lt;0,001</b>	8,23	2,54	26,72
• 4B	1,28	0,259	2,09	0,58	7,49

HR: Hazard Oranı, GA: Güven aralığı, Cox regresyon modeli anlamlıdır (p<0,001)

Analiz sonucunda elde edilen final modeli anlamlı olarak bulunmuş olup (p<0,001), final modelinde AJCC evrelemesinin bulunduğu görülmektedir. 2A evresi referans kategori olarak kabul edildiğinde 4A evresinde bulunan hastalarının mortalite riskinin 8,23 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.



## 5. TARTIŞMA

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji polikliniği/kliniğine başvuran, hastanemizde ya da dış merkezde yapılan biyopsi sonucu iskelet osteosarkom tanısı alan 47 erişkin hastamızın demografik yapısı, komorbid hastalıkları, tümör morfolojileri, histopatolojik özellikleri aldığı tedavi rejimleri, tedavilerin yan etkileri, tedavi rejimlerinin, demografik yapılarının ve histopatolojik özelliklerin genel sağ kalıma etkisi analiz edilerek 7 ana kategoriye ayrılmıştır. Bu kategorize edilen başlıkların analizi literatürde bulunan farklı çalışmalar ile karşılaştırılmıştır.

Ottaviani ve Jaffe'nin 2009 yılında yaptığı ABD de yaptığı osteosarkom epidemiyolojisi ile ilgili çalışmada sene başına erkeklerde milyonda 5,4 ve kadınlarda ise sene başına milyonda 4 hasta tespit edilmiş ve erkek/kadın oranı 1,35 saptanmış olup erkeklerde daha fazla görülmüştür (117). DSÖ'nün yaptığı bir çalışmadaki erkek/kadın oranı ise (3:2) şeklindedir (118). Xin ve arkadaşlarının son on yılda yayınlanan ilgili makaleler için PubMed, Embase ve Web of Science'da elektronik veri tabanı araştırmaları yapmıştır.(erkek ve kadın:1.21). Heterojenlik testi, her iki karşılaştırma grubunda da heterojenliğin olmadığını göstermiştir ( $I^2 = \%0$ ), bu nedenle veri havuzu için bir sabit etkiler modeli uygulanmıştır. Birleştirilmiş HR, kadınlar referans olduğunda 1.21 (%95 GA, 1.11-1.32;  $P < 0,0001$ ) ve erkekler referans olduğunda 0.85 (%95 GA, 0.75-0.98;  $P = 0,023$ ) olmuştur. Her iki sonuç da osteosarkom hastalarında erkek cinsiyetinin daha kötü bir OS ile anlamlı şekilde korele olduğunu göstermektedir (119). Bizim çalışmamızda ise hastaların 14 'ü (%29,80)'i kadın ve 33'ü (%70,20) erkek olup erkek /kadın oranı 2,35 dir. Literatüre benzer şekilde erkeklerde daha sık görülmüştür. Bizim çalışmamızda cinsiyetin genel sağkalım üzerine etkisine baktığımızda kadınlarda  $87 \pm 49,72$  ay erkeklerde ise  $24 \pm 1,26$  ay bulunmuştur. Literatüre benzer şekilde erkeklerde daha kısa sağ kalım oranları olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Kim ve arkadaşlarının 365 hasta üzerinde yaptığı çalışmada Amerikan Ortak Kanseri Komitesi (AJCC) evreleme sistemine göre 141 hasta (%38.6) evre IIA ve 224 (%61.4) evre IIB idi (120). Mirabello ve arkadaşlarının, 3482

hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışmada tümörün evresinin sağkalım üzerine etkisinin olduğunu ve evre arttıkça sağ kalımda anlamlı derecede azalma olduğunu analiz etmişlerdir. Evre 2B ve evre 3 grubunu oluşturan hastaların 5 yıllık sağkalım oranının diğer hastalara göre daha düşük olduğunu raporlamıştır (121). Bizim çalışmamızda ise AJCC evreleme sistemine göre hastalarımızın evrelemesi %23,40'ı 2A, %21,30'u 2B, %29,80'i 4A ve %25,50'si ise 4B den oluşmaktadır. AJCC evreleme sistemine göre 2A olarak sınıflanan hastaların medyan sağkalım süresi 68,44 ay, 2B evresindekilerin 38,36 ay, 4A evresindeki hastaların 12,59 ay ve 4B evresindeki hastaların ise 41,03 ay idi. Sağkalım sürelerindeki farklılaşmayı meydana getiren evre grubunu belirlemeye yönelik olarak gerçekleştirilen alt grup analizler kapsamında ise 2A evresindeki hastaların 4A evresindeki hastalara göre genel sağkalım sürelerinin daha yüksek (68,44 ay & 12,59 ay;  $p<0,001$ ), 2B evresindeki hastaların 4A evresindeki hastalara göre genel sağkalım sürelerinin daha yüksek (38,36 ay & 12,59 ay;  $p=0,031$ ) ve 4B evresindeki hastaların da yine 4A evresindeki hastalara göre genel sağkalım sürelerinin daha yüksek (41,03 ay & 12,59 ay;  $p=0,007$ ) olduğu saptandı. Analiz sonucunda elde edilen final modeli anlamlı olarak bulunmuş olup ( $p<0,001$ ), final modelinde AJCC evrelemesinin bulunduğu görülmektedir. 2A evresi referans kategori olarak kabul edildiğinde 4A evresinde bulunana hastalarının mortalite riskinin 8,23 kat daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Mika sampo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, Finlandiya Kanser Kayıt Defteri kayıtlarından elde edilen 1991-2005 yılları arasındaki 144 osteosarkom teşhisli hastaların, histolojik alt tiplendirmesinde de hastaların 86'sinin osteoblastik olduğu 58'i nin ise non osteoblastik olduğu görüldü osteoblastik/nonosteoblastik oranı 1.48 idi (122). Hauben ve arkadaşlarının 570 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada histolojik alt tipleri, 404'ü (%71) osteoblastik, 54'ü (%10) kondroblastik, 53'ü (%9) fibroblastik tümöre sahipti ve geri kalanı nadir görülen alt tiplerden(telenjektazik, küçük hücre, anaplastik osteoklast açısından zengin sklerotik ) oluşuyordu. Osteoblastik tiplerde 5 yıllık sağ kalım 54 ay, kondroblastikte ise 70 aydır. Osteoblastik tip ve kondroblastik tümörler arasında hayatta kalmada %15'lik bir fark saptanmıştır

(123). Bizim yaptığımız çalışmada ise histolojik tipe göre incelendiğinde ise hastaların 40 ı %85,10'u non-osteoblastik, 7'si ise %14,90'ı ise osteoblastik idi. Osteoblastik/nonosteoblastik oranı 0.175, literatüre göre bizim çalışmamızda osteoblastik hasta sayısı daha düşük çıkmıştır. Bir hastamız paget sekonder ostseosarkom ve iki hastamız ise postradrasyonel osteosarkom, 5 hastamız kondroblastik osteosarkom, 2 hastamız osteomyelit zeminde gelişen osteosarkom diğer hastalarımız ise fibroblastik, dev hücreden zengin küçük hücreli, kemiğin dev hücreli tümörü malign transforme osteosarkom ve sınıflandırılmayan osteosarkom hastalarından oluşmaktaydı. Maalesef ki hasta sayımız az olduğu için sınıflandırılmayan 13 hastamızı non osteoblastik osteosarkom içerisine aldık. Fakat bu sınıflandırılmamış grubu çalışmamıza dahil etmemiş olsaydık osteoblastik oranımız %20,5 olacaktı Literatüre göre yine daha az oranda osteoblastik osteosarkom oranı elde edecektik. Genel sağkalım oranına baktığımızda iki grup arasında osteoblastik tiplerde  $42,57 \pm 9,82$  ay non -osteoblastik ise  $37,20 \pm 5,62$  aydır. Literatürden farklı sağ kalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Spalek ve poleszczuk ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 126 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup bunlardan 34'ü 18 yaş altındadır yapılan çalışmada tanı anında uzak metastaz saptanan 32 hasta %25,4 metastaz olmayan ise 94 hasta (%74,6) saptanmıştır (124).

Bielack ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada başvuru sırasında lokalize ve metastatik hastalığı olan hastalar için beş yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %70,1 ve %31,6 ve on yıllık genel sağkalım oranlarını sırasıyla %64,4 ve %26.7 buldu (56). Literatürde erişkin osteosarkom hakkında sınırlı sayıda çalışma olduğu için erişkin sayısı fazla olan çalışma ile karşılaştırdığımızda bizim hastalarımızın 27'sinde (%57,40) tanı anında metastazı saptanmıştır, 20 hastada ise (%42,60) tanı anında metastaz saptanmamıştır. Tanı anında metastaz gözlenen hastalar ile tanı anında metastaz gözlenmeyen hasta grupları arasında ise genel sağkalım süresinin farklılık gösterdiği saptandı (Şekil-2;  $p=0,047$ ). Tanı anında metastaz gözlenen hastalarda medyan sağ kalım süresi 22 ay ve metastaz gözlenmeyen hasta grubunda ise 39 ay idi.

Literatüre benzer şekilde metastaz olan hastalarda genel sağ kalım süresi daha kısa saptanmıştır.

Çalışmamızda benzer yayınlarda bulamadığımız osteosarkom tanılı hastaların %4,30' unda DM, %17'sinde HT, %4,30'unda İKH ve %6,40'ında ise KKY mevcuttu. Hastaların %34' ünün sigara, %8,50' sinin ise alkol kullandığı saptandı. Ortalama BKİ düzeyi 24,40 kg/m<sup>2</sup> idi. Sıkça görülen hastalıklar dışında baktığımızda 2 hastada meme ca saptanmış olup, birer kişide ise endometriyum ca, paget, akut romatizmal ateş, nonhodking lenfoma, talesemive koah hastalığı olduğu saptanmıştır.

Durnalı ve arkadaşlarının yaptığı genç ve yetişkin 240 hastanın klinikopatolojik özelliklerini, prognostik faktörlerini ve tedavi sonuçlarını değerlendiren çalışmada hastaların 204 (%85.4) ekstremitte, 21 hastada (%8.8) gövde ve 14 hastada (%5.9) baş-boyun bölgesi idi. 204 ekstremitte tümörünün 179'u (%87.7) alt ekstremitede, 25'i (%12.3) üst ekstremitede idi. Aksiyel osteosarkomlu 21 hastanın 14'ü (%66.7) pelviste, 3'ü (%14.3) kaburgalardaydı. Baş ve boyun osteosarkomu olan 14 olgunun 6'sı (%42.9) mandibulada, 6'sı (%42.9) maksilladaydı. Primer tümör bölgesi veya üst ve alt ekstremitte tümörleri arasında anlamlı bir sağkalım farkı tespit edilmedi ( p > 0,05). Alt ekstremitte tümörlü hastaların medyan sağkalımı, üst ekstremitte tümörlü hastalardan daha uzundu (62'ye karşı 30 ay), ancak tek değişkenli analizde bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.326) (125).Bizim çalışmamıza ise sadece erişkin hastaları aldığımızdan dolayı hasta sayımız sınırlıdır. Bu yüzden hastaları axial ve ekstremitel tutulum olarak çalışmaya dahil ettik. Hastalarımızın 18'i %38,30'unda tümörün axial, 29 unda %61,70'inde ise ekstremitte tutulumu mevcuttu. Literatüre benzer şekilde ekstremitte tutulumunu fazla saptadık. Bizim çalışmamızda axial tutulumda genel sağkalım süresi 24±9,89 ekstremitte tutulumunda ise 24±3,59 aydır ikisi arasında sağkalım üzerine fark saptanmamıştır.

Arslan ve arkadaşlarının yaptığı erişkin hastaları içeren çalışmada 156 osteosarkom vakası incelenmiş olup bunların 141 (%89.6) yüksek dereceli, 15'i (%10,4) ise düşük dereceli osteosarkom tanısı almıştır (126). Bizim

çalışmamızda ise hastaların patoloji sonuçlarına göre histolojik grade açısından değerlendirdiğimizde ise hastaların %10'u G1 (düşük derece), %20'si G2 (orta derece ) ve %67,50'si G3 (yüksek derece ) olup, 1 hasta ise yeterli veri olmadığı için değerlendirilemedi.

Durnalı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 16 hasta (%34) neoadjuvan kemoterapi alırken, 12 hasta cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan kemoterapi aldı. Neoadjuvan veya adjuvan olsun, kemoterapinin kullanılması, bu çalışmadaki hastaların tüm seri hastaliksız sağkalımları üzerinde önemli bir etkiye sahip değildi (sırasıyla  $p = 0.764$  ve  $p = 0.246$ ) (125). Bizim yaptığımız çalışmada tanı anında metastaz gözlenmeyen 18 hastadan neoadjuvan tedavi alan ( $n=11$ ) hastaların (sadece neo-adjuvan alan ve neoadjuvan +adjuvan alanlardaki neoadjuvan alan hastalar dahil edilmiştir) medyan yaşam süresi  $55,82 \pm 10,85$  ay ve adjuvan(sadece adjuvan alanlar ) tedavi alan hastaların ( $n=7$ ) ise  $46,88 \pm 12,84$  ay olarak hesaplanmış olup yaşam süreleri arasında farklılık olmadığı saptandı (Şekil-1;  $p=0,608$ ). Literatürdeki çalışmaya benzer şekilde neo –adjuvan ve adjuvan kemoterapinin sağkalım üzerine anlamlı etkisini saptamadık.

Miller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SEER kaydı, 2000 ile 2008 yılları arasında teşhis edilen 2101 osteosarkom vakasını içeriyordu.0-24 yaş arası 1153 hasta 25-29 arası 527 hasta 60 ve üstü 337 hasta içermekteydi (erişkin diye sınıflandırmayan bu çalışmada yaş grafiklerinden yaklaşık olarak 930 pediatrik ve 1171 erişkin hasta hesaplandı ) bunların tümör boyutu  $\leq 5$  cm 333 hasta,  $>5$  ile 10 cm 594 hasta,  $>10$  cm 471 saptanmış. Yine aynı çalışmada 60 yaş üstü bakılan hastalardan  $\leq 5$  cm 64 hasta,  $>5$  ile 10 cm arasında 75 hasta,  $>10$  cm 72 hasta saptanmış olup her iki yaş grubunda da 5 cm ile 10 cm arası tümör büyüklüğü daha sık görülmüştü. Tümör boyutu ve tanın anı metastazı karşılaştırdığında 5 cm den küçük tümörlerde metastaz oranı %12.5, 5 ile 10 cm arasındaki hastalarda metastaz oranının %32 ve 10 cm üzerindeki hastalarda metastaz oranının %41,7 olduğunu saptadı. Tümör boyutu arttıkça kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterdi. Bu durumun ilerleyen yaş grupları içinde benzer olduğunu gösterdi (127). Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaları tümör boyutuna göre incelendiğimizde ise hastaların

%4,30'ün de tümör boyutunun 0 – 5 cm arası, %28,30'unda >5 cm – 10 cm arasında ve %67,40'ında ise >10 cm olduğu saptandı. Bir hastanın ise tümör boyut verilerine ulaşamadı. Miller ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak tümörün 10 cm üstünde daha sık görüldüğünü saptadık. Miller ve arkadaşlarından farklı olarak biz tümör boyutu ile metastaz arasındaki ilişki yerine genel sağ kalım üzerine yaptığımız çalışmada anlamlı fark saptamadık.

Yie Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1995 ve 2005 yılları arasında St Vincent Hastanesinde osteosarkom tedavisi gören 59 hastanın başvuru şikayetleri ve semptomları değerlendirilmiş olup ağrı en sık başvuru semptomuydu 17 hastada (% 28,8), 7 hasta (%11,8) asemptomatik kitle lezyonu, 18 hasta (%30,5) ağrılı kitle lezyonu, 3 hasta (%5,1) patolojik kırık, 2 hasta (%3,3) ağrı ve uzuv güçsüzlüğü, 1 hasta (%1,69) ağrılı kanama, 11 hasta (% 18.6)da başvuru şikayeti belirtilmemiştir (128). Yie Tan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 11 ve 84 yaş arası hastaları kapsamaktadır, bizim çalışmamızda ise sadece erişkin hasta grupları vardır. Bizim hasta gruplarımızda, hastaların 30 unda %63,80' inde ağrı saptanmış olup, 22 sinde %46,80' inde ise ele gelen kitle varlığı tespit edildi. Bir hastada ise görüntüleme sırasında rastgele kitle saptandı. Sınırlı sayıda hasta grubunda ise ağrı ve ele gelen beraber saptanmış olup bunlar ağrı ve kitle diye dağıtılmıştır. Literatüre benzer şekilde ağrı en sık semptom olarak saptandı fakat bizim hasta gruplarımızda asemptomatik olan hasta sayısı literatürden daha az çıkmıştır.

Evans ve arkadaşların cerrahi geçiren 2442 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 1855 hastada (%75,2 ) ekstremitte koruyucu cerrahi, 587 hastaya (%24.8) ise amputasyon uygulanmış (129). Papakonstantinou ve ark. 2020 yılında çeşitli ülkelerdeki çalışma verilerini kullanarak yaptığı meta analiz çalışmasında 2884 hastayı çalışmaya dahil etmiştir. 1986 hasta ekstremitte koruyucu cerrahi ve 898 hasta ise amputasyon geçirmiştir. Beş yıllık genel sağkalım, ekstremitte koruyucu cerrahi ile tedavi edilen hastalarda amputasyonla tedavi edilenlere göre neredeyse 2 kat fazla olmuştur (130). He ve ark. yaptığı 10 çalışmada ekstremitte koruyucu veya amputasyon ile tedavi edilen hastaların benzer 5 yıllık sağkalıma sahip olduklarını belirlemişlerdir

fakat heterojeniteye neden olan ve denekleri Asyalı olan üç çalışmada ise ekstremitte koruyucu cerrahi ile tedavi edilen hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranının amputasyon ile tedavi edilenlere göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (131). Bizim yaptığımız çalışmada ise ekstremitte koruyucu 35 hasta (%74.5) amputasyon 4 hasta (%8.5) salvage 8 hasta (%17) yapılmış olup hastalarımızı genel sağ kalım üzerine inceledik en sık bizde de literatüre benzer şekilde ekstremitte koruyucu cerrahi yapılmış olup, istatistiksel olarak sağ kalım üzerine anlamlı fark saptamadık.

Hız ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 1998 ve 2015 yılları arasında 141 hasta retrospektif incelendi. 73 hastaya sadece neoadjuvan kemoterapi verildi, 68 hastaya ise ek preoperatif radyoterapi uygulandı. İki grup arasında 5 yıllık sağkalım arasında anlamlı fark bulunmadı (132).

Wang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 40 yaş üstü osteosarkom tanılı 1162 hasta incelendi. Bu hastalardan 272'sine (%23,4) radyoterapi verildi. 890 hastaya(%76.6) ise radyoterapi verilmedi iki grup arasında 5 yıllık sağkalımda anlamlı fark bulunmadı (133). Bizim yaptığımız çalışmada ise hastaların 21 i (%44,70) post op radyoterapi almış 26 sı ise (%47,30 )post op radyoterapi almamıştır. Bizim hasta grubumuzda pre op radyoterapi alan hasta olmadığı için onları çalışmamıza dahil etmedik. genel sağ kalım üzerine baktığımızda radyoterapi alan ve almayan hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadık literatürle benzer sonuçlar elde ettik.

Thampi ve arkadaşlarının 1973, den 2009'a kadar Surveillance Epidemiology and End Results (SEER )veri tabanı üzerinden 2748 osteosarkom vakası incelenmiş olup bunların 74'ünde (%2,7) tanı anında bölgesel lenf nodu tutulumu varken 2674'ünde (%9,3) bölgesel lenf nodu tutulumu yoktu bölgesel lenf nodu tutulumu olan hastalarda genel sağkalım, bölgesel nodal hastalığı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha kötüydü. Bölgesel düğüm tutulumu olan ve olmayanlarda tahmini 5 yıllık genel sağkalım oranları %10,9 (%95 güven aralığı (4,6–20,4) ve %54,3 (%95 CI 52.2–56,4; p < 0,0001) idi (134). Bizim çalışmaya dahil ettiğimiz toplam 47 hastaların 28 i

nin lenf nodu tutulumu olup –olmadığıyla ilgili verilerine bulduk. Bu yüzden bulduğumuz hastaları çalışmamıza dahil ettik. Hastalarımızın 5 inde (%17,90) lenf nodu tutulumu varken 23 ünde (%82,10 ) lenf nodu tutulumu saptanmadı. Sağ kalım üzerine değerlendirdiğimizde lenf nodu tutulumunun sağ kalıma anlamlı bir fark oluşturmadığını saptadık.

Damron ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Amerikan ulusal veri tabanından 1985'ten 2003'e kadar 11961 osteosarkom hastasını retropektif analiz etti. Tüm tiplerdeki osteosarkom için yaş dağılımı, 10 ila 19 yaş arasında erken bir zirve gösterdi, ancak bu hastaların %38.5'ini temsil ediyordu, hastaların 20 ila 39 yaş aralığının oranı %25.8, 40 ve daha büyük yaşta hastaların oranı %30,6' idi. Özellikle 30 ila 39 yaş grubunda, tipik olarak bimodal dağılımda “vadi”yi oluşturuyordu Osteosarkom hastaları için göreceli 5 yıllık sağkalım oranları 30 yaşından büyük hastalar için %60, 30 ila 49 yaş arası hastalar için %50 ve 50 yaş ve üzeri hastalar için %30 idi (135). Bizim yaptığımız çalışma literatürde az yapılan erişkin osteosarkom hastalarını içeriyordu. Bu yüzden literatürde olan 10 ile 20 yaş arası zirve, bizde yaş sınırı nedeniyle saptanmadı. Bizim hastalarımız 18- 45 yaş arası 26 kişi (%55,30), 45 yaş üstü ise 21 hasta (%44,70) dan oluşmaktaydı. Genel sağkalım üzerine yaptığımız analizde 18- 45 yaş arası  $36 \pm 13,97$  ay, 45 yaş üstü ise  $22 \pm 2,89$  p değişkenlik değerinin 0,134 olduğunu saptadık. Yaşın sağkalım üzerindeki etkisinde anlamlı fark saptamadık. Çalışmaya dahil ettiğimiz erişkin tip hastalarımızın medyan yaşı 41 yıl idi.

Bacci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 789 hastayı çalışmaya dahil ettiler. Hastalardan 313(%39,6) kişide nüks gelişti. Distant nüks gelişenler ise 243 (%77,6) hastada izole akciğer metastazı, 26 (%8,3) hastada izole kemik metastazı, 5 (%1,6) olguda akciğer ve kemik metastazı. 3'ü (%0,9) (böbrek, beyin, kalp), 2'sinde ikiden fazla yerde metastaz, 20'sinde, izole lokal nüks (%6,4), lokal nüks ile kemik metastazları birlikte 8'de (%2,6) ve lokal nüks ile birlikte lokal nüks 6'sında akciğer metastazı (%1.9) gelişti Hastaların toplam 44'ünde (%5.7) lokal nüks gelişti. Akciğer metastazı ile nüksü olan hastalarda metastazektomi oranı 1983 ile 1993 arasında nüks olan 53 hasta için %56.6 ve 1994 ile 2004 arasında nüks geçirenler için %62,2 idi(136). Bizim yaptığımız



çalışmada toplam 47 hastamızdan 20'si (%42,5) tanı anında metastaz göstermemekteydi. Bu hastalarımızdan 14'ünde (%70) nüks geliştiği görülmüştür. Nüks gelişenlerin 8'i (%57,10) lokal nüks, 6'sı (%42,90) ise distant nüksü. Distant nükslerin 4'ü (%66,70) akciğer, 1'i (%16,65 ) maxilla diğeri ise 1 hasta (%16,65 ) radiustu. Tanı anında metastaz göstermeyen hastalarımızdan 12'si ilerleyen safhada 6'sında lokal nüks sonrası metastaz göstermiş olup diğeri 6'sı ise distant nüksü, bunlardan 9'una (%75) metastazektomi yapılmıştır. Literatürden farklı olarak bizim hasta grubumuzda distant nüksü daha fazla oranda saptadık. Literatüre benzer şekilde akciğere metastazı olan hastalarda akciğer metastazektomisini (%75) yüksek oranda saptadık.

Bacci ve arkadaşlarını yaptığı bir çalışmada 789 hasta hasta üzerinde neoadjuvan kt olarak 127 hastaya (%16,2) yüksek doz mtz ve sisplatin verilmiş 164 hastaya (%20,9) mtz -sisplatin -doksorubisin 155 hastaya (%19,7) mtz-sisplatin-doksorubisin, 129 hastaya (%16,4) yüksek doz mtz +sisplatin -doksorubisin -ifosfamid diğeri 208 hastaya ise yüksek doz mtz -sisplatin -doksorubisin -yüksek doz ifosamid proteokolleri verilmiştir. Randomize olmayan beş protokolda, üç ilaçlı rejim (ameliyat öncesi metotreksat, sisplatin, doxorubicin) veya dört ilaçlı rejim (ameliyat öncesi metotreksat, sisplatin, doxorubicin ve ifosfamid ) ile tedavi edilen hastalar, ilk iki ilaca kıyasla daha iyi bir prognoz gösterdi. Osteosarkoma karşı aktif olan dört ilacın tümü arasında, orta ve yüksek doz metotreksat ve ifosfamid kullanan rejimler arasında fark yoktu (136). Bizim çalışmamızda non metastatik olan 20 hastamızın 19'unun bilgisine ulaşıldı. Bu hastalar içerisinde %57,90'ının neoadjuvan tedavi ve %42,10'unun ise adjuvan tedavi aldığı saptandı. Neoadjuvan alan hastalarımızın 9'u (%89,4 ) sisplatin + doksorubisin, 1'i (%9,1) mtz+ adriamisin +sisplatin) diğeri hastamızın ise kt protokülüne ulaşılamadı. Literatüre benzer şekilde sisplatin +doksorubisin en yüksek oranda neo adjuvan protokolü idi. Adjuvan alan 8 hastamızın hepsi (%100) sisplatin +doxorubisin kt si almıştır.

Xiao ve arkadaşlarının yaptığı toplam 20 makeledeki çalışmalar derlenmiş olup metastatik osteosarkomda sıkça kullanılan kt ler ve yanıtları çalışmaya dahil edilmiştir. İfosfamid, etoposid ve yüksek doz metotreksat

tedavisi kombinasyonu için ağırlıklı ortalama genel yanıt oranı %62 idi ve tümör kontrol oranı %92,3 idi; altı rejimin en yükseği. İfosfamid-etoposid tedavisinin ağırlıklı ortalama genel yanıt oranı ve tümör kontrol oranı (sırasıyla %41.7 ve %77.9) iki ilaçlı rejimlerin en yükseğiydi. Geri kalan rejimler için ağırlıklı ortalama genel yanıt oranı ve tümör kontrol oranı, siklofosfamid-etoposid için sırasıyla %20,5 ve %56,8 idi; ifosfamid, karboplatin ve etoposid için %30,0 ve %73,5; siklofosfamid-topotekan için %12,0 ve %40,0 ve gemitabin-dosetaksel için %14,5 ve %36,4tü (137). Biz ise çalışmamızda en sık kullanılan kemoterapi rejimlerine baktık. Tanı anında metastazı olan hasta oranını %57,40 olarak saptadık. Bu hastaların birinci basamakta aldıkları tedaviler incelendiğinde %74,10'una en sık sisplatin + doxorubicin, %3,70'ine ifosfamid + etoposid, %3,70'ine sisplatin + epirubicin, %3,70'ine sisplatin + etoposid verildiği saptanmış olup, 1 hastanın tedaviyi reddettiği ve hastaların %11,10'unun ise ex nedenle verilmediği belirlendi. Metastatik hastaların ikinci basamak tedavileri incelendiğinde ise 9 hastanın tedavi bilgisine ulaşılmış olup, bu hastaların ise %44,20'sine ifosfamid + etoposid, %22,20'sine gemitabin + docataxel, %22,20'sine yüksek doz mtx ve %11,20'sine ise pazopanip uygulandığı saptandı. Üçüncü basamak tedavi bilgisine ulaşılan hasta sayısı 4 idi. Bu hastaların ise 2 tanesine sorafenib, 1 tanesine regorafenib ve 1 tanesine ise yüksek doz mtx uygulandığı saptadık. İkinci ve üçüncü basamakta tedavisi verilen hasta grubu sayımız az olduğu için literatürle karşılaştırma yapmadık.

Assi arkadaşlarının, osteosarkom tanılı erişkin 32 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada sisplatin +doxorubicin ve ifosfamid kt'si verilmiş olup hastaların %35'inde febril nötropeni gelişmiştir (138). Bizim çalışmamızda ise neoadjuvan tedavide doxorubicin + sisplatin verilen hastaların %41,20'sinde febril nötropeni geliştiği saptanmış olup; sisplatin + epirubicin ve MAP rejimi verilen birer hasta da ise febril nötropeni gelişmediği görüldü. Adjuvan tedavide ise sisplatin + doxorubicin verilen hastaların %43,50'sinde ve ifosamid +etoposid verilen hastaların ise %50'sinde febril nötropeni geliştiği saptanmıştır. Ek olarak docataksel +gemitabin verilen 1 hasta da, t10 rejimi uygulanan 1 hastada ve etoposid +karboplatin +ifosamid verilen 1 hastada da

febril n6tropeni geliştiği saptadık. Literat6re benzer oranlarda sispatin +doxorubicin sonrası febril n6tropeni geliştiği g6r6lm6řt6r.

## 6. SONUÇ

Yaş gruplarının ve cinsiyetin erkek/kadın oranı: 2.35 olup genel sağ kalım üzerine etkisi bulunmamıştır. Tanı anında evre 4A olan hastaların genel sağkalım üzerine etkisine bakıldığında mortalite riskinin 8.23 kat daha fazla olduğu saptanmıştır. Tanı anında akciğer metastazı olan hastaların akciğer dışı metastaz olanlara göre genel sağkalımının daha düşük olduğunu saptanmıştır. Akciğer metastazı olanların genel sağkalım süreleri (68,44 ay & 12,59 ay;  $p < 0,001$ ), akciğer dışı metastazı olan hastaların sağkalım ayı (41,03 ay & 12,59 ay;  $p = 0,007$ ) olduğu saptanmıştır.

Osteosarkom histolojik alt tiplerinin osteobastik ve non ve osteblastik tipleri arasında genel sağkalım üzerine anlamlı farklılığını saptamadık. Hasta sayımız az olduğu için non osteoblastik hasta tiplerini kendi içinde sınıflamadık, sınıflanmayan alt tipler içinde 2 hastamız post radsyonel 1 hastamız paget sekonder 2 hastamızın ise osteomyelit zemininde sekonder osteosarkom olduğunu saptanmıştır.

Tümör büyüklüğünün genel sağkalıma etkisini saptamadık. Lenf nodu tutulumunun genel sağ kalıma etkisini saptamadık. Hastalarımıza post-op verilen radyoterapinin genel sağ kalım üzerine etkisi bulunmamıştır. Hastaların aldıkları tedavi rejimlerinde neo-adjüvan ve adjüvan tedavi modaliteleri arasında genel sağ kalım üzerine iki tedavinin de birbirine üstünlüğünü saptanmamıştır. Genel sağkalım üzerine benzer etkilerini saptanmıştır.

Tedavi modaliteri arasında non metastatik ve metastatik hastalarda en sık sisplatin +doxorubicin kemoterapinin kullanıldığını ve bunların neo adjüvan kt sin de %41,20 sinde febril nötropeni geliştiği adjüvan kt de ise %43.5 febril nötropeni geliştiği saptanmıştır.

## 7. Kaynaklar

1. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone - World Health Organization, International Agency for Research on Cancer - Lyon 2002.259-420
2. An R, Schmid R, Klausning A, et al. Proangiogenic effects of tumor cells on endothelial progenitor cells vary with tumor type in an in vitro and in vivo rat model. *Faseb J.* 2018;32(10):5587–601.
3. The Lectures of Boyer Upon Diseases of the Bones - Alexis Boyer, Anthelme Richerand - Paris ;1805.182-189
4. Physiologie pathologique ou recherches cliniques, experimentales et - H. Lebert Paris1845. 219-231
5. Friedman MA, Carter SK. The therapy of osteogenic sarcoma: current status and thoughts for the future. *J Surg Oncol.* 1972;4(5):482–510.
6. Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest.* 2001;19(3):292–315.
7. O'Day K, Gorlick R. Novel therapeutic agents for osteosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009 ;9(4):511–23.
8. Foley PJ, Scheri RP, Smolock CJ et al.Targeted suppression of beta-catenin blocks intestinal adenoma formation in APC Min mice. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(8):1452–8.
9. 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.
10. Kansara M, Thomas DM. Molecular pathogenesis of osteosarcoma. *DNA Cell Biol.* 2007;26(1):1–18.
11. Wang LL. Biology of osteogenic sarcoma. *Cancer J.* 2005;11(4):294–305.
12. Laurin N, Brown JP, Morissette J et al. Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone. *Am J Hum Genet.*2002;70(6):1582–8.
13. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298–307.
14. Kusumbe AP, Ramasamy SK, Adams RH. Coupling of angiogenesis and osteogenesis by a specific vessel subtype in bone. *Nature.* 2014;507(7492):323–8.
15. Lamli J, Fan M, Rosenthal HG et al.Expression of Vascular Endothelial Growth Factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma. *Int Orthop.* 2012;36(11):2307–13.
16. Xie L, Ji T, Guo W. Anti-angiogenesis target therapy for advanced osteosarcoma (Review). *Oncol Rep.* 2017;38(2):625–36.
17. Grignani G, Palmerini E, Dileo P 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. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.*2012;23(2):508–16.
18. Navid F, Santana VM, Neel Met al. A phase II trial evaluating the

- feasibility of adding bevacizumab to standard osteosarcoma therapy. *Int J Cancer*. 2017;141(7):1469–77.
19. Cathomas R, Rothermundt C, Bode B et al. RANK Ligand Blockade with Denosumab in Combination with Sorafenib in Chemorefractory Osteosarcoma: A Possible Step Forward? *Oncology*. 2015;88(4):257–60.
  20. Zheng B, Ren T, Huang Y et al. Guo W. Apatinib inhibits migration and invasion as well as PD-L1 expression in osteosarcoma by targeting STAT3. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;495(2):1695–701.
  21. Lowery CD, Blosser W, Dowless M et al. Anti-VEGFR2 therapy delays growth of preclinical pediatric tumor models and enhances anti-tumor activity of chemotherapy. *Oncotarget*. 2019;10(53):5523–33.
  22. Odimegwu C, Chisumpa VH, Somefun OD. Adult mortality in sub-Saharan Africa using 2001-2009 census data: does estimation method matter. *Genus*. 2018;74(1).
  23. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008;112(2):416–32.
  24. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol*. 1994;12(2):423–31.
  25. Longhi A, Pasini A, Cicognani A et al. Height as a risk factor for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(6):314–8.
  26. Porter DE, Holden ST, Steel CM et al. A significant proportion of patients with osteosarcoma may belong to Li-Fraumeni cancer families. *J Bone Joint Surg Br*. 1992;74(6):883–6.
  27. Thomas L, Mautner VF, Cooper DN, Upadhyaya M. Molecular heterogeneity in malignant peripheral nerve sheath tumors associated with neurofibromatosis type 1. *Hum Genomics*. 2012;6(1).
  28. Polednak AP. Bone cancer among female radium dial workers. Latency periods and incidence rates by time after exposure: brief communication. *J Natl Cancer Inst*. 1978 ;60(1):77–82.
  29. Gandhi D, Naoghare PK, Bafana A et al. Kannan K, Sivanesan S. Fluoride-Induced Oxidative and Inflammatory Stress in Osteosarcoma Cells: Does It Affect Bone Development Pathway? *Biol Trace Elem Res*. 2017;175(1):103–11.
  30. Mei LT, Choong PFM, Dass CR et al. Osteosarcoma – conventional treatment vs. gene therapy. *Cancer Biol Ther*. 2009;8(2):106–17.
  31. Savage SA, Mirabello L, Wang Z, et al. Genome-wide association study identifies two susceptibility loci for osteosarcoma. *Nat Genet* 2013 ;45(7):799–803.
  32. Karlsson EK, Sigurdsson S, Ivansson E, et al. Genome-wide analyses implicate 33 loci in heritable dog osteosarcoma, including regulatory variants near CDKN2A/B. *Genome Biol*. 2013;14(12).
  33. Hauben EI, Arends J, Vandenbroucke et al. Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. Incidence and predictive value of osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma. *Eur J Hum Genet*. 2003;11(8):611–8.
  34. Marina N, Gebhardt M, Teot L, et al. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist*. 2004;9(4):422–41.

35. Martin JW, Squire JA, Zielenska M. The genetics of osteosarcoma. *Sarcoma*. 2012;2012:627254
36. Nevins JR. The Rb/E2F pathway and cancer. *Hum Mol Genet*. 2001;10(7):699–703.
37. Toguchida J, Ishizaki K, Sasaki MS, Ikenaga M, Sugimoto M, Kotoura Y, Yamamuro T. Chromosomal reorganization for the expression of recessive mutation of retinoblastoma susceptibility gene in the development of osteosarcoma. *Cancer Res*. 1988;48(14):3939-43
38. Entz-Werle N, Lavaux T, Metzger N, et al. Involvement of MET/TWIST/APC combination or the potential role of ossification factors in pediatric high-grade osteosarcoma oncogenesis. *Neoplasia*. 2007;9(8):678–88.
39. Zielenska M, Bayani J, Pandita A et al. Comparative genomic hybridization analysis identifies gains of 1p35 approximately p36 and chromosome 19 in osteosarcoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;130(1):14–21.
40. Bayani J, Zielenska M, Pandita A et al. Spectral karyotyping identifies recurrent complex rearrangements of chromosomes 8, 17, and 20 in osteosarcomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 2003 ;36(1):7–16.
41. Lau CC, Harris CP, Lu XY, et al. Frequent amplification and rearrangement of chromosomal bands 6p12-p21 and 17p11.2 in osteosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* . 2004 ;39(1):11–21.
42. Moolmuang B, Tainsky MA. CREG1 enhances p16(INK4a) -induced cellular senescence. *Cell Cycle* .2011;10(3):518–30.
43. Badal V, Menendez S, Coomber D, et al Lane DP. Regulation of the p14ARF promoter by DNA methylation. *Cell Cycle*.2008;7(1):112–9
44. Al-Romaih K, Somers GR, Bayani J, et al. Modulation by decitabine of gene expression and growth of osteosarcoma U2OS cells in vitro and in xenografts: identification of apoptotic genes as targets for demethylation. *Cancer Cell Int*. 2007;10(1):7-14
45. Hou P, Ji M, Yang B, et al Quantitative analysis of promoter hypermethylation in multiple genes in osteosarcoma. *Cancer* 2006;106(7):1602–9.
46. Yang Q, Zage P, Kagan D, et al. Association of epigenetic inactivation of RASSF1A with poor outcome in human neuroblastoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(24):8493–500.
47. Bennani-Baiti IM, MacHado I, Llombart-Bosch A, et a. Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol*. 2012;43(8):1300–7.
48. Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001;409(6822):860–921.
49. Rinn JL, Chang HY. Genome regulation by long noncoding RNAs. *Annu Rev Biochem*. 2012;81:145–66.
50. Pasic I, Shlien A, Durbin AD, et al. Recurrent focal copy-number changes and loss of heterozygosity implicate two noncoding RNAs and one tumor suppressor gene at chromosome 3q13.31 in osteosarcoma.

- Cancer Res. 2010;70(1):160–71.
51. Li J ping, Liu L hong, Li J, et al. Microarray expression profile of long noncoding RNAs in human osteosarcoma. *Biochem Biophys Res Commun* . 2013;433(2):200–6.
  52. Li B, Ye Z. Epigenetic alterations in osteosarcoma: Promising targets. *Mol Biol Rep*. 2014;41(5):3303–15.
  53. Kobayashi E, Hornicek FJ, Duan Z. MicroRNA Involvement in Osteosarcoma. *Sarcoma* . 2012;2012:359739
  54. He C, Xiong J, Xu X, et al. Functional elucidation of MiR-34 in osteosarcoma cells and primary tumor samples. *Biochem Biophys Res Commun* .2009;388(1):35–40.
  55. Song B, Wang Y, Xi Y, et al. Mechanism of chemoresistance mediated by miR-140 in human osteosarcoma and colon cancer cells. *Oncogene* .2009;28(46):4065–74.
  56. Ozaki T, Flege S, Liljenqvist U, et al. Osteosarcoma of the spine: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer*. 2002;94(4):1069–77.
  57. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, 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.
  58. Murphey MD, Wan Jaovisidha S, Temple HT, et al. Telangiectatic Osteosarcoma: Radiologic-Pathologic Comparison1. 2003;229(2):545–53.
  59. Mervak TR, Unni KK, Pritchard DJ, et al. Telangiectatic osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;270(270):135–9.
  60. Weiss A, Khoury JD, Hoffer FA, et al. Telangiectatic osteosarcoma: the St. Jude Children’s Research Hospital’s experience. *Cancer*. 2007;109(8):1627–37.
  61. Nakajima H, Sim F, JB- et al. *IJ of*, 1997 undefined. Small cell osteosarcoma of bone: review of 72 cases. *Wiley Online Libr*. 1997;79:11.
  62. Andresen KJ, Sundaram M, Unni KK, et al. Imaging features of low-grade central osteosarcoma of the long bones and pelvis. *Skeletal Radiol*. 2004;33(7):373–9.
  63. Berfoni F, Bacchini P, Fabbri N et al. Osteosarcoma Low-Grade Intraosseous-Type Osteosarcoma, Histologically Resembling Parosteal Osteosarcoma, Fibrous Dysplasia, and Desmoplastic Fibroma. *Cancer*. 1993;71(2):338-45
  64. Johnson K, Davies AM, Mangham DC et al. Osteosarcoma of a metatarsal with intramedullary invasion. *Skeletal Radiol*. 1999;28(2):111–5.
  65. Okada K, Frassica FJ, Sim FH et al. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76(3):366–78.
  66. Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW. Periosteal, Osteogenic sarcoma. *Cancer*. 1976;37:2476–85.
  67. Wold LE, Unni KK, Beabout JW et al High-grade surface osteosarcomas. *Am J Surg Pathol*. 1984;8(3):181–6.



68. Wuisman P, Enneking WF. Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastasis. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72(1):60–8.
69. Adámková Krákorová D, Veselý K, Zambo I et al. Analysis of prognostic factors in osteosarcoma adult patients, a single institution experience. *Klin Onkol.* 2012;25(5):346–58.
70. Zumárraga jp, Baptista am, de la rosa lp, caiero mt, de camargo op. serum values of alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase in osteosarcoma. *Acta ortop bras.* 2016 ;24(3):142–6.
71. Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2010;8(10):705-18.
72. Bone tumors: General aspects and data on 8,547 cases. 4th Ed (Book) *osti.gov.* 2022
73. Fox M, Trotta B. Osteosarcoma: review of the various types with emphasis on recent advancements in imaging. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2013;17(2):123–36.
74. Kager L, Zoubek A, Kastner U. et al. 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.
75. Kager L, Zoubek A, Pötschger U et al. , 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. 2016:47(16)
76. Kayton ML, Huvos AG, Casher J et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg.* 2006;41(1):200–6.
77. Eary J, Medicine DM-J of N, 1998 undefined. Tumor metabolic rates in sarcoma using FDG PET. *Soc Nucl Med.* 1998;38(21)
78. Eary JF, O’Sullivan F, Powitan Y et al Chandhury K, Vernon C, Bruckner JD, et al. Sarcoma tumor FDG uptake measured by PET and patient outcome: a retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002 ;29(9):1149–54.
79. Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE et al. fdg-pet for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med.* 2000;27(9):1305-11.
80. Choyke PL, Dwyer AJ, Knopp M V. Functional tumor imaging with dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging.* 2003;17(5):509–20.
81. Guo J, Reddick WE, Glass JO et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a prognostic factor in predicting event-free and overall survival in pediatric patients with osteosarcoma. *Cancer.* 2012;118(15):3776–85.
82. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Jt Surg - Ser A.* 1980;62(6):1027–30.
83. Zhu H, Doğan BE. American Joint Committee on Cancer’s Staging System for Breast Cancer, Eighth Edition: Summary for Clinicians. *Eur*

- J Breast Health. 202;17(3):234-238
84. Kundu ZS. Classification, imaging, biopsy and staging of osteosarcoma. *Indian J Orthop.* 2014;48(3):238–46.
  85. Bernthal NM, Federman N, Eilber FR et al. Long-term results (>25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Cancer.* 2012;118(23):5888–93.
  86. Goorin AM, Perez-Atayde A, Gebhardt Met al. Weekly high-dose methotrexate and doxorubicin for osteosarcoma: The Dana-Farber Cancer Institute/The Children’s Hospital - Study III. *J Clin Oncol.* 1987;5(8):1178–84.
  87. Link MP, Goorin AM, Miser AW et al. The Effect of Adjuvant Chemotherapy on Relapse-Free Survival in Patients with Osteosarcoma of the Extremity. *N Engl J Med.* 1986;314(25):1600–6.
  88. Oncology RM-J of C, 2012 undefined. Ifosfamide in the neoadjuvant treatment of osteogenic sarcoma. *Eur J Breast Health.* 2012;59(8)
  89. Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G, Tamburini A, Capanna R, Fagioli F, et al. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian sarcoma. *J Clin Oncol.* 2012;30:2112–8.
  90. Souhami RL, Craft AW, Van Der Eijken JW, 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.
  91. Impact of two cycles of preoperative chemotherapy with intraarterial cisplatin and intravenous doxorubicin on the choice of surgical procedure for high-grade bone sarcomas of the extremities. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;(270):214-22
  92. Meyers PA, Heller G, Healey J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: The memorial sloan-kettering experience. *J Clin Oncol.* 1992;10(1):5–15.
  93. Bacci G, Ferrari S, Mercuri Met al. Longhi A, Capanna R, Tienghi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extremity osteosarcoma--preliminary results of the Rizzoli’s 4th study. *Acta Oncol.* 1998;37(1):41–8.
  94. Zhao Z, Li X, Liu W et al. Inhibition of growth and metastasis of tumor in nude mice after intraperitoneal injection of bevacizumab. *Wiley Online Libr .* 2016;8(2):234–40.
  95. Mei J, Zhu X, Wang Z et al. Wang Z. VEGFR, RET, and RAF/MEK/ERK Pathway Take Part in the Inhibition of Osteosarcoma MG63 Cells with Sorafenib Treatment. *Cell Biochem Biophys.* 2014;69(1):151–6.
  96. Wolfesberger B, Tonar Z, Gerner W. et al., Skalicky M, Heiduschka G, Egerbacher M, et al. The tyrosine kinase inhibitor sorafenib decreases cell number and induces apoptosis in a canine osteosarcoma cell line. *Res Vet Sci.* 2010 ;88(1):94–100.
  97. Mirone G, Perna S, AS-J of cellular, 2016 undefined. Involvement of Notch-1 in resistance to Regorafenib in colon cancer cells. *Wiley Online Libr .* 2016 ;231(5):1097–105.

98. Pan PJ, Liu YC, Hsu FT. Protein Kinase B and Extracellular Signal-Regulated Kinase Inactivation is Associated with Regorafenib-Induced Inhibition of Osteosarcoma Progression In Vitro and In Vivo. *J Clin Med*. 2019;8(6).
99. Kager L, Zoubek A, Pötschger U 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.
100. Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* . 2003;21:710–5.
101. Tian S, Quan H, Xie C et al. YN968D1 is a novel and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase with potent activity in vitro and in vivo. *Cancer Sci*. 2011;102(7):1374–80.
102. Zheng K, Xu M, Wang L et al. Yu X. Efficacy and safety of apatinib in advance osteosarcoma with pulmonary metastases: A single-center observational study. 2018 ;97(31).
103. Bacci G, Longhi A, Cesari M et al. Influence of local recurrence on survival in patients with extremity osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy: the experience of a single institution with 44. *Wiley Online Libr*. 2006;106(12):2701–6.
104. Weddington WW, Segraves KB, Simon MA. Psychological outcome of extremity sarcoma survivors undergoing amputation or limb salvage. *J Clin Oncol*. 1985;3(10):1393–9.
105. Henderson: Failure mode classification for tumor. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(5):17.
106. Van De Sande MAJ, Sander Dijkstra PD, Taminiau AHM. Proximal humerus reconstruction after tumour resection: Biological versus endoprosthesis reconstruction. *Int Orthop*. 2011;35(9):1375–80.
107. Cartiaux O, Banse X, Paul L et al. Computer-assisted planning and navigation improves cutting accuracy during simulated bone tumor surgery of the pelvis. *Taylor Fr*. 2012;18(1–2):19–26.
108. Schwarz R, Bruland O, Cassoni A et al. The Role of Radiotherapy in osteosarcoma. *Cancer Treat Res*. 2009;152:147–64.
109. Ozaki T, Flege S, Kevric M et al. Osteosarcoma of the pelvis: Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):334–41.
110. Franzius C, Schuck A, Bielack SS. High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: Low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J Clin Oncol*. 2002;20(7):1953–4.
111. Yu W, Tang L, Lin F et al. Stereotactic radiosurgery, a potential alternative treatment for pulmonary metastases from osteosarcoma. *Int J Oncol*. 2014;44(4):1091–8.
112. Langer T, Stöhr W, Paulides M et al. Prospective multicenter registration of major late sequelae in sarcoma patients using the Late Effects Surveillance System (LESS). *Klin Padiatr*. 2005;217(3):176–81.
113. Briccoli A, Rocca M, Salone M et al. 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.
114. Scully SP, Ghert MA, Zurakowski D, Thompson RC, Gebhardt MC. Pathologic fracture in osteosarcoma : prognostic importance and treatment implications. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84(1):49-57
  115. Bernthal NM, Federman N, Eilber FR et al. Long-term results (> 25 years) of a randomized, prospective clinical trial evaluating chemotherapy in patients with high-grade, operable osteosarcoma. *Wiley Online Libr.* 2012;118(23):5888–93.
  116. Iwata S, Ishii T, Kawai A et al. Prognostic factors in elderly osteosarcoma patients: A multi-institutional retrospective study of 86 cases. *Ann Surg Oncol.* 2014 ;21(1):263–8.
  117. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res.* 2009;152:3–13.
  118. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. Lyon, France: IARC Press; 2002.
  119. Xin S, Wei G. Prognostic factors in osteosarcoma: A study level meta-analysis and systematic review of current practice. *J bone Oncol.* 2020;21.
  120. Kim MS, Lee SY, Lee TR e al. Prognostic nomogram for predicting the 5-year probability of developing metastasis after neo-adjuvant chemotherapy and definitive surgery for AJCC stage II extremity osteosarcoma. *Ann Oncol.* 2009;20(5):955–60.
  121. 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.
  122. Sampo M, Koivikko M, Taskinen M et al. Incidence, epidemiology and treatment results of osteosarcoma in Finland – a nationwide population-based study. *Acta Oncol.* 2011;50(8):1206–14.
  123. Hauben EI, Weeden S, Pringle J et al. Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer.* 2002;38(9):1218–25.
  124. Spalek MJ, Poleszczuk J, Czarnecka AM et al. Radiotherapy in the Management of Pediatric and Adult Osteosarcomas: A Multi-Institutional Cohort Analysis. *Cells.* 2021;10(2):1–13.
  125. Durnali A, Alkis N, Cangur S et al. Prognostic factors for teenage and adult patients with high-grade osteosarcoma: An analysis of 240 patients. *Med Oncol.* 2013 Sep 1;30(3).
  126. Arslan HS, Aydin O, Dervişoğlu S, Oksüz DC, Kantarci F, Hiz M, Dinçbaç FO, Mandel NM. Low-grade osteosarcoma, review of 15 cases in a series of 156 osteosarcoma cases. *Turk Patoloji Derg.* 2011;27(2):138-43
  127. Miller BJ, Cram P, Lynch CF, Buckwalter JA. Risk factors for metastatic disease at presentation with osteosarcoma: An analysis of the SEER

- database. *J Bone Jt Surg.* 2013 Jul 3;95(13).
128. Tan JZY, Schlicht SM, Powell GJ, Thomas D, Slavin JL, Smith PJ, et al. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of osteosarcoma - A review of the St Vincent's Hospital experience. *Int Semin Surg Oncol.* 2006; 3;3.
  129. Evans DR, Lazarides AL, Visgauss JD, Somarelli JA, Blazer DG, Brigman BE, et al. Limb salvage versus amputation in patients with osteosarcoma of the extremities: an update in the modern era using the National Cancer Database. *BMC Cancer.* 2020 ;20(1).
  130. Papakonstantinou E, Stamatopoulos A, I Athanasiadis D et al. Limb-salvage surgery offers better five-year survival rate than amputation in patients with limb osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy. A systematic review and meta-analysis. *J Bone Oncol.* 2020;25:100319.
  131. He X, Gao Z, Xu H et al. A meta-analysis of randomized control trials of surgical methods with osteosarcoma outcomes. *J Orthop Surg Res.* 2017;12(1).
  132. Hiz M, Karaismailoglu B, Ulutas S et al. The effect of preoperative radiotherapy on local control and prognosis in high-grade non-metastatic intramedullary osteosarcoma of the extremities. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021 ;141(7):1083–9.
  133. Wang Z, Wu B, Zhou Y et al. Predictors of the Survival of Primary and Secondary Older Osteosarcoma Patients. *J Cancer.* 2019;10(19):4614–22.
  134. Thampi S, Matthay KK, Goldsby R et al. Adverse impact of regional lymph node involvement in osteosarcoma. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3471–6.
  135. Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National cancer data base report. *Clin Orthop Relat Res.* 2007;459:40–7.
  136. Bacci G, Longhi A, Versari M et al. Mercuri M, Briccoli A, Picci P. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Wiley Online Libr.* 2006;106(5):1154–61.
  137. Xiao X, Wang W, Wang Z. The Role of Chemotherapy for Metastatic, Relapsed and Refractory Osteosarcoma. *Pediatr Drugs.* 2014;16(6):503–12.
  138. Assi H, Missenard G, Terrier P et al. Intensive Induction Chemotherapy without Methotrexate in Adult Patients with Localized Osteosarcoma: Results of the Institut Gustave-Roussy Phase II Trial. *Curr Oncol.* 2010;17(6):23–31.

## Teşekkürler

Yapmış olduğum tez çalışmasında her zaman desteğini gördüğüm, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum bize hep daha iyi ve doğru olanı öğretmeye çalışan, hastalarına karşı her zaman fedakarca ve güler yüzle yaklaşan saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof Dr.Erdem Çubukçu'ya, anabilim dalı başkanlarımız Prof Dr. Fahir Özkalemkaş'a Prof. Dr. Alparslan Ersoy'a asitanlık dönemim boyunca iyi bir doktor olmamız için uğraşan tüm hocalarıma,

Yine tez çalışmam sırasında bana her zaman yardımcı olan, desteğini esirgemeyen gerek sosyal gerek akademik hayatta kendisinden çok şey öğrendiğim Uzm. Dr. Ahmet Bilgehan Şahin'e, onkolojinin kıymetli uzmanları Uzm. Dr. Birol Ocak, Uzm. Dr. Seda Sali ve Uzm. Dr Alper Coşku'na,

Tezimin istatistiksel değerlendirme aşamasında bilgi ve terübesini paylaşan Doç Dr. Gökhan Ocakoğlu'na,

Ev arkadaşım ve kardeşim Dr.Alper Özdemir'e, beni her zaman motive eden, destekleyen Dr.Esra Kahraman'a, asitanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan ve bana inanan değerli dostum Dr. M. Hakan Mat'a, hemşehrim, arkadaşım Dr. Mete Burtay Yalçın'a, eş kıdemim değerli arkadaşım Dr. Cüneyt Çağatay'a, bilgisini her zaman benimle paylaşan Dr. Mir Mehdi Mehdiyev'e, kıymetli arkadaşlarım Dr. Esranur Güven'e, Dr Bayram Huseynov'a beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, iç hastalıkları personellerimize,

Her türlü fedakarlığı göstererek beni yetiştiren, tüm zorlu süreçlerimde beraber olduğumuz, her zaman yanımda olan ilk öğretmenim babama, beni her zaman destekleyen anneme, tez konusunda beni yönlendiren, tecrübelerini paylaşan ağabeyime, yeğenlerime ve yengeme teşekkürlerimi sunarım.

## Özgeçmiş

4 Mayıs 1989 yılında Ardanuç/Artvin'de dünyaya geldim. İlkokulumu doğduğum şehirde, orta öğrenimimi Sakaryada tamamladım. Konya Meram Tıp Fakültesinden 2016'da mezun oldum. Mecburi hizmetimi Şırnak'ta tamamladım. 1 Ağustos 2018 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım.

