



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ

ANABİLİM DALI

**EKSTREMİTE VE PELVİS YERLEŞİMLİ PRİMER KEMİK
SARKOMLARINDA SAĞKALIM ORANLARINI ETKİLEYEN
FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ÖMER SOFULU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2015



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ

ANABİLİM DALI

**EKSTREMİTE VE PELVİS YERLEŞİMLİ PRİMER
KEMİK SARKOMLARINDA SAĞKALIM ORANLARINI
ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. ÖMER SOFULU

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç.Dr. BÜLENT EROL

İSTANBUL 2015

İÇİNDEKİLER

Önsöz	i
Özet	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	2
Tarihçe	2
Spesifik malign kemik tümörleri	7
Osteosarkom	7
Ewing sarkomu	16
Kondrosarkom	20
Materyal ve Metod	27
Hastalar	27
Yöntem	27
Osteosarkom	30
Ewing sarkomu	34
Kondrosarkom	38
Bulgular	41
Sağkalım Analizleri	42
Tartışma	64
Sonuç	72
Kaynaklar	73

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini esirgemeyen, başta tez danışmanım Doç. Dr. Bülent Erol'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. Murat Bezer ve Prof. Dr. Yakup Yıldırım'a sonsuz teşekkür ederim. Tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulduğum emekli hocalarımız Prof. Dr. Cihangir Tetik, Prof. Dr. Mustafa Karahan ve Prof. Dr. Selim Yalçın'a eğitimime olan katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım ve samimane desteklerini hep hissettiğim Doç. Dr. Nuri Aydın, Yard. Doç. Dr. Eren Cansü, Uzm. Dr. Ahmet Hamdi Akgülle, Uzm. Dr. Ahmet Nadir Aydemir, Uzm.Dr. Tolga Onay, Uzm.Dr.Abbas Tokyay ve Uzm.Dr. Osman Mert Topkar'a teşekkür ederim. Asistanlığımda beraber çalıştığım kıdemlilerim Uzm. Dr. Hakan Başar, Uzm. Dr. Görkem Kıyak Uzm. Dr. Onur Başçı, Uzm. Dr. Motasım Bawaneh, Uzm. Dr. Barış Çaypınar, Uzm. Dr. Tefvik Balıkçı, Uzm. Dr. Rıza Erbölükbaş, Uzm. Dr. Serdar Şirazi, Uzm. Dr. Mustafa Akif Aşansu, Uzm. Dr. Ahmed Heydar'a teşekkürü bir borç bilirim.Uzmanlık eğitimimin ilk gününden beri iyi veya kötü her anı beraber yaşadığımız eş kıdemim Dr. Anar Alakberov'a ve klinikteki çalışma arkadaşlarım Dr. Emrah Çalışkan, Dr. Selim Ergün, Dr. Ali Erkan Yenigül, Dr. Erhan Okay, Dr. Ceyhun Farzullayev, Dr. Onur Paşa, Dr. Samir Zeynalov, Dr. Tural Khalilov, Dr. Servet İğrek, Dr. Seçkin Bilgin ve Dr. Said Baykan 'a, uyum içerisinde çalıştığım servis ve ameliyathane hemşire, sağlık memuru ve personel arkadaşlarıma, klinik sekreterlerimize teşekkür ederim.

Tezimin hazırlığı süresince her türlü destek ve yardımı sağlayan tezimin fikir sahibi Doç. Dr. Bülent Erol'a, farklı aşamalarda katkıları nedeni ile Uzm.Dr.Osman Mert Topkar'a ve asistan arkadaşlarım Dr. Emrah Çalışkan ve Dr. Erhan Okay'a ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan sevgili annem, babam, kardeşlerim, eşim ve biricik kızım Nur Emsal'e fedakarlıkları için sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Ömer SOFULU

ÖZET

Çalışmamızda; ülkemizde tersiyer tümör merkezi olarak hizmet veren kliniğimizin primer kemik sarkomlarındaki genel sağkalım oranlarını, sağkalıma etki edebilecek bazı faktörleri ortaya koyarak, multidisipliner yaklaşımın önemini göstermek amaçlanmıştır. Malign kemik tümörlerinin hem erken tanısı hem de tedavisinin tecrübeli merkezlerce yapılması sağkalım oranlarını daha da artıracaktır.

Bu çalışmaya Osteosarkom, Kondrosarkom ve Ewing sarkomu tanısıyla Marmara Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne 2005- 2013 tarihleri arasında başvuran 50'si kadın, 64'ü erkek 114 hasta dahil edildi. Hastalara ait takip formlarından cinsiyet, yaş, tümörün boyut ve lokalizasyonu, histopatolojik tip, grad, uygulanan cerrahi tedavi, adjuvan tedaviler, hastalığın relapsı ve postoperatif komplikasyon verileri elde edildi. Preoperatif dönemle ilişkili, hasta ilişkili, tümör ilişkili, tedavi ilişkili ve postoperatif dönem ilişkili faktörler ile sağkalım arasındaki korelasyon SPSS 22.0 programı kullanılarak analiz edildi. Yıllara göre sağkalım oranları değerlendirildi. Sağkalım analizini için Kaplan-Meier testi, sağkalım oranlarını karşılaştırmak için log-rank istatistiksel yöntemlerinden faydalanıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ortalama sağkalım süresi 72 ay idi. Hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %90, 5yıllık sağkalım oranı %56, hastalısız sağkalım oranı %53 olarak hesaplandı. Osteosarkom tanılı hastalarda prodromal dönemin 12 haftadan önce veya sonra olmasının sağkalıma etkisi istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Ewing sarkomu tanılı hastaların 12 haftadan önce tanı konulanlarında sağkalım oranı yüksekti. Tedavi sürecinin tümünün kendi merkezimizde yapılmış olmasının sağkalım oranını artırmadığı görüldü. Tanı esnasında metastazı olan hastaların sağkalım süresi, metastaz olmayanlara göre düşüktü. Postoperatif erken dönemde komplikasyon oluşmasının hastalarda sağkalım oranında anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı görüldü. Osteosarkom tanılı hastalarımızdan 2010 - 2013 yılları arasında opere olanlarının sağkalımı anlamlı olarak yüksek bulundu.

Anahtar Sözcükler: Primer malign tümör, Sağkalım oranı

ABSTRACT

The purpose of our study is to delineate the importance of multidisciplinary approach of our clinic as oncologic referral center in the country reporting general survival rates and some possible factors affecting survival rate in primary bone sarcomas. Establishment of early diagnosis and treatment of malign tumors in experienced centres will increase general survival rates.

114 patients, referred to the Orthopaedics and Traumatology Clinic at Marmara University between 2005 and 2013 with primary diagnosis of Osteosarcoma, Chondrosarcoma and Ewing sarcoma were included. Data was obtained from our orthopedic oncology files which include clinical and demographic evaluations (gender, age, size, type of surgery, adjuvan chemotherapy, relapse of disease and postoperative complications). Statistical analysis are performed using SPSS 22.0 program to compare the preoperative, patient-related, tumour-related, treatment-related and postoperative factors with survival rates. Survival rates are also evaluated comparing year-to-year differences. Survival analysis was made using Kaplan-Meier curves and log-rank statistical method was performed to compare survival rates .

The mean duration of patient survival included in the study was 72 months. 1-year, 5-year and disease-free survival rates of the patients were %90, %56 and %53 respectively. Osteosarcoma survival effect in patients with prodromal period of 12 weeks before or after that was not statistically significant. The survival rate of the patient group with Ewing sarcoma diagnosed early than 12 weeks were higher. The status of entire treatment to have been performed only in our clinic has been found to have no increasing effect to overall survival rate. Survival rates of patients having metastasis at the time of diagnosis are lower than non-metastatic patients at the time of diagnosis. The presence of early postoperative complications does not cause significant differences in survival rates. Survival rates of the patients with osteosarcoma, who have been treated between 2010-2013, were found higher.

Key Words: Primary bone tumours, Survival rate

SİMGELER VE KISALTMALAR

AC: Akciğer

AFO: Ankle foot ortez

BT: Bilgisayarlı tomografi

DG: Düşük gradlı

EKC: Ekstremitte koruyucu cerrahi

EPR: Endoprotetik rekonstrüksiyon

GCR: Geniş sınırlarla cerrahi rezeksiyon

KT: Kemoterapi

LDH: Laktik dehidrogenaz

MHE: Multiple herediter egzozitoz

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MSTS: Musculoskeletal Tumor Society

MÜPEAH: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim Araştırma Hastanesi

PET: Pozitron emisyon tomografi

PNET: Primitif nöroektodermal tümör

PMMA: Poli metil metakrilat

ROM: Range of motion

RT: Radyoterapi

YG: Yüksek gradlı

GİRİŞ VE AMAÇ

Ülkemizde her yıl 150.000 civarında yeni erişkin kanser vakası tanıılırken, 15 yaş altındaki hasta sayısı 2500-3000 civarındadır [1]. Primer malign kemik tümörlerinin görülme sıklığı ise daha nadirdir (senede 8-10 yeni vaka / 1 milyon kişi). Amerika Birleşik Devletleri ve gelişmiş birçok ülkede çocukluk çağı en sık ikinci ölüm nedeni kanserdir. Ülkemizde ise ölüm oranı infektif hastalıklar, kalp hastalıkları ve kazalardan sonra 4. sırada gelmektedir [2].

1970’li yıllardan önce metastaz yapma eğilimlerinden dolayı sarkomlar için tedavi yöntemi olarak amputasyon uygulanmaktaydı. Metastaz oranlarının yüksek olması sağkalım oranlarını düşürmekteydi. Yeni kemoteropatik tedavi ajanlarının ve radyoterapinin efektif kullanımı ve gelişen yeni radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tümörlerin ekstremitelere koruyucu cerrahi ile güvenli olarak çıkartılabilmesine olanak sağlandı [3,4]. Böylece uzak metastazlara bağlı ölüm oranlarında da azalmalar görüldü. 1980’li yıllarda yeni geliştirilen neoadjuvan kemoterapi ajanlarının da etkisi ile primer habis kemik tümörlerinde 5 yıllık sağkalım oranları %15-20’den %50-60’lara kadar yükseldi [5,6].

Bu çalışmada primer kemik sarkomlarında sağkalıma etki edebilecek faktörler tek bir merkezin tecrübesi doğrultusunda değerlendirilmiş ve literatür ile kıyaslanmıştır. Literatürde çalışılmamış ilave parametrelerin sağkalıma etkisi incelenmiştir. Tersiyer bir tümör merkezi olarak çalışan kliniğimizin primer kemik sarkomlarındaki genel sağkalım oranları ve sağkalıma etki edebilecek faktörler araştırılmış; preoperatif dönem ilişkili, hasta ilişkili, tümör ilişkili, tedavi ilişkili ve postoperatif dönem ilişkili faktörlerin sağkalıma etkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Tarihçe

Sarkomların makroskopik olarak ilk sınıflandırılması 1804 yılında John Abernethy tarafından yapıldı [5,7]. Histolojik olarak kemik tümörlerinin ilk sınıflandırması ise 1867'de Rudolf Virchow tarafından yapıldı [5,8]. 1870'li yıllardan 20. yüzyıl ortalarına kadar lokal eksizyon sonrası mortalitenin çok yüksek olması nedeniyle, amputasyon malign kemik tümörlerinde standart tedavi olarak kullanıldı [5].

1972 yılında yeni bir kemoteropatik ajan olan adriamisin'in Cortes ve ark. tarafından metastatik osteosarkomlar üzerinde etkili olduğunu gösterildi [3,9]. 1970'lerde bilgisayarlı tomografi, 1980'li yıllarda manyetik rezonans görüntülemesinin geliştirilmesi ile cerrahi öncesi planlama ve rezeksiyon materyalinin miktarını hesaplamada milimetrik düzeylerde hesaplamalar mümkün olmuş ve bu hastaların morbiditesini önemli oranda azalmasına katkı sağlamıştır [5,10]. Neoadjuvan kemoterapi 1980 başlarında uygulamaya girmesi ile cerrahi öncesi lezyon üzerine etkisi farkedilebilir oranda gösterildi [4,11]. Neoadjuvan ajanlar ile osteosarkom ve Ewing sarkom hastalarında lokal rekürrens oranları %18'e kadar düştü ve 5 yıllık sağ kalım %65-70'lere kadar ulaştı. Böylece ekstremitte koruyucu cerrahi bir kez daha önem kazandı [5].

Rezeksiyon sonrası defektler için rekonstrüksiyon amaçlı 1900'lü yılların başlarında ilk olarak otojen greftler kullanıldı. Yine aynı yıllarda Lexer allojenik greftleri tanımladı [5,12]. Rezeksiyon sonrası protez ile rekonstrüksiyon 1940 yılında Moore ve Bohlman tarafından uygulandı [5,13]. 1980'li yıllarda modüler implantların geliştirilmesi ile ekstremitte koruyucu cerrahinin büyük çoğunluğu endoprostetik rekonstrüksiyonlar ile yapılır hale geldi [5].

Enneking benign ve malign tümörler için cerrahi sınırları ve doğal bariyerleri tanımladı. Bu evreleme sistemi bugün hala kullanılmaktadır [14].

Sınıflandırma

Kemik ve yumuşak doku tümörleri histogenetik temellere dayanır. Tümörler hücresel orjinine göre ayrılır. Yumuşak doku sarkomları benzedikleri dokuya göre sınıflandırılırken, kemik sarkomları ürettikleri matriks türüne göre sınıflandırılırlar (Tablo 1).

Tablo 1: Kas-iskelet sistemi tümörleri histopatolojik sınıflandırması

<p>A. Benign kemik tümörleri</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kemik yapan tümörler<ol style="list-style-type: none">a. Osteomab. Osteoid osteomac. Osteblastoma2. Kıkırdak yapan tümörler<ol style="list-style-type: none">a. Kondromab. Osteokondromac. Kondromiksoid fibromad. Kondroblastom3. Histiyositik tümörler<ol style="list-style-type: none">a. Dev hücreli tümör4. Vasküler tümörler<ol style="list-style-type: none">a. Hemanjiomb. Lenfanjiomc. Glomus tümörü5. Bağdokusu tümörleri<ol style="list-style-type: none">a. Dezmozplastik fibromb. Fibröz histiyositomc. Lipomd. Nörofibrom	<p>B. Malign kemik tümörleri</p> <ol style="list-style-type: none">1. Osteosarkom2. Kondrosarkom3. Ewing sarkom4. Multipl myelom5. Malign fibröz histiyositom6. Metastazlar
	<p>C. Tümör benzeri lezyonlar</p> <ol style="list-style-type: none">1. Basit kemik kisti2. Anevrizmal kemik kisti3. Eozinofilik granülom4. Metafizler fibröz defekt5. Fibröz displazi6. Osteofibröz displazi7. Myositis ossifikans8. Brown tümör (Hiperparatiroidizm)9. İntraosseöz epidermoid kist

Tanı

Doğru tanıyı koyabilmek için fizik muayene ve radyolojik tetkiklerin birarada değerlendirmek gerekir. Tümörlerde spesifik şikayetler ve fizik muayene bulguları tam net değildir. Hastalar başka kas iskelet sistemi hastalıkları ile benzer semptomlarla başvurabilir. İlk şikayet genellikle ağrıdır. Bazen şişlik, patolojik kırık ilk bulgu olabilir. Ağrı karakteri çok dikkatli sorgulanmalıdır. Keskin veya künt karakterde mi?, devamlı veya gelip geçici mi?, yansıyan bir ağrı mı?, aktivite ile ilişkili mi?, gece ağrısı oluyor mu?, analjezik ilaca cevap nasıl? önemlidir. Şişlik ikinci en sık bulgudur [15]. Fizik

muayene ile ele gelen kitle ne zamandan beri farkedildiği, kitlenin boyutları, hareketliliği, kıvamı, hassasiyeti ve ısı artışı değerlendirilmelidir.

Laboratuar tetkiklerinde bazı tümöre özgü bulgular da bulunmaktadır. Örneğin osteosarkomlarda kemik hücre siklusu hızının yüksek olduğundan alkalen fosfataz; Ewing sarkomunda hücre yıkımı çok artacağı için laktat dehidrogenaz yüksekliği tespit edilebilir.

Radyolojik görüntüleme de gelişmelere rağmen konvansiyonel (direkt) radyografi ilk seçenek olarak vazgeçilmez bir seçenektir. Her merkezde ulaşılabilen ucuz bir yöntem olması ilk tercih olarak direkt grafinin seçilmesini sağlar. Lezyonun kemik ve yumuşak dokuya olan etkisi, lokalizasyonu ve boyutu direkt radyoloji ile değerlendirilebilir [16].

Konvansiyonel radyografiden sonra lezyonu daha iyi anlayabilmek için manyetik rezonans görüntüleme ve bazı lezyonlarda bölgesel bilgisayarlı tomografi faydalıdır. Bilgisayarlı tomografi akciğerler ve batin için evreleme amacıyla kullanılan en yaygın tetkiktir. Lezyonun kemik korteksi ile olan ilişkisini de göstermeye yardımcı olur. Manyetik rezonans görüntüleme ile lezyonun yumuşak doku ile olan ilişkisi ve ekstramedüller yayılımı ve etrafındaki damar sinirlere yakınlığı da daha iyi değerlendirilebilir.

Anjiyografi iyi kanlanan tümörlerde embolizasyon amaçlı preoperatif kanama riskini azaltması için kullanılmaktadır. Bazı tümörlerde de tedavi amaçlı embolizasyon yapılabilmektedir. Kemik sintigrafisi tümörler için spesifik bir yöntemdir. Sensitivitesinin yüksek olması nedeni ile metastaz aramada sıklıkla kullanılır. Günümüzde pozitron emisyon tomografisi (PET) de metastatik kemik hastalıklarının tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır.

Evreleme

1980 yılında Enneking ve arkadaşları tarafından kemik ve yumuşak doku sarkomlarının rezeksiyon öncesi cerrahi sınırlarının planlanması, vücuda yayılımlarının belirlenmesi ve multidisipliner iletişimin daha iyi sağlanması için MSTS (Musculoskeletal Tumor Society) cerrahi evreleme sistemini tanımlamışlardır [14,17].

MSTS evreleme sisteminde üç kriter ortaya konulur. Tümörün histopatolojik derecesi (Grad-G), cerrahi alan (T) ve metastaz (M) varlığı.

Tümör derecesi (G): Histolojik, klinik ve radyolojik bulguların sentezidir. Mitotik aktivitesi, hücre atipisi ve diferensiyasyon gibi histopatolojik kriterlere bakılır ve tümörün metastaz eğilimi ile doğru orantılıdır. Biyolojik aktivitenin bir göstergesidir.

G₀: Benign sitolojik bulgular vardır. Yavaş seyirli tümörlerdir, uzak metastaz görülmez.

G₁: Orta derecede diferansiye matrikse sahiptirler. Az sayıda mitoz görülür. Metastaz eğilimi <25%'tir. Düşük gradlı tümörlerdir.

G₂: Az diferansiye hücreler, anaplazi, pleomorfizm ve hiperkromazi gibi yüksek gradlı tümör özelliğindedirler. Sıklıkla uzak metastaz yapan tümörlerdir

Lokalizasyon (T):

Tümörün lokal yayılımını gösterir. Ayrımı klinik ve radyolojik olarak yapılır.

T₀: İntrakapsüldür. Kapsül deforme olsa bile invaze olmamıştır.

T₁: Ekstrakapsüler, intrakompartmantaldır.

T₂: Ekstrakapsüler, ekstrakompartmantaldır.

Metastaz (M):

Sarkomlar en sık hematogen yolla akciğer metastazı yaparlar. Takiben kemik ve çok nadir olarak lenf nodu metastazı yapabilirler.

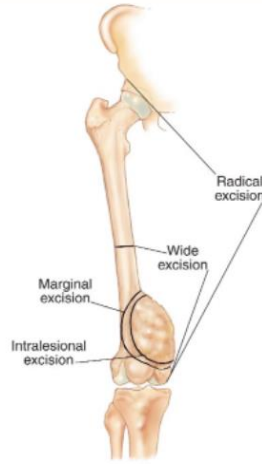
M₀: Metastaz yokluğudur.

M₁: Metastaz varlığıdır.

Tedavi

1. Rezeksiyonlar ve sınır kavramı

1980 yılında Enneking ve arkadaşları tümöre ve tümörün psödokapsülü veya reaktif alanına göre 4 adet cerrahi sınır tanımladı [17] (Şekil 1).



Şekil 1: Rezeksiyon ve sınır kavramı

- I. İntralezyonel eksizyon:** Bu cerrahi disseksiyon planı tümörün psödokapsülünü geçerek lezyonun içerisine girilerek yapılır. Makroskopik olarak geride rezidü tümör kalır ve tüm alan kontamine kabul edilir.
- II. Marjinal eksizyon:** Tümör tek parça olarak çıkartılır. Cerrahi plan lezyonun etrafındaki psödokapsülden geçer. Benign düşünülen bir lezyonun marjinal eksizyonu, eksizyonel biyopsi olarak tanımlanır.
- III. Geniş cerrahi sınırlarla eksizyon (en-blok rezeksiyon):** Lezyonun tümör, psödokapsül ve reaktif alan ile bunların üzerinde normal bir kas tabakası bırakarak çıkarılmasıdır.
- IV. Radikal eksizyon :** Lezyonun bulunduğu kemik ve kemik etrafındaki yumuşak doku kompartmanının tamamının çıkartıldığı durumlardır.

Rezeksiyon sonrasında geride kalan dokuya göre bir rekonstrüksiyon uygulanır. Bu seçenekler arasında otogreftler, allogreftler, segmenter kemik defekti varsa otogreft-

allogreft kombinasyonu, Van Nes rotasyonplastisi, ilizarov yardımı ile segment transferi yapılarak biyolojik rekonstrüksiyonlar, endoprotetik rekonstrüksiyon ve endoprotez-kemik grefti kompozitleri sayılabilir [15].

2. Radyoterapi ve Kemoterapi

Ewing sarkomunda özellikle büyük tümörlerde cerrahi sınırları güvene almak için preoperatif RT, kontamine/yakın sınırlı rezeksiyonlarda lokal nüks ihtimalini azaltmak için postoperatif RT verilebilir. Ewing sarkomunda eğer geniş sınırları sağlamak güçse veya cerrahiye bağlı ciddi fonksiyonel defisit gelişecekse (ör. pelvis tümörleri) definitif radyoterapi uygulanabilir. Radyoterapinin en sık görülen akut yan etkisi radyasyon dermatitidir. Postradyasyon sarkomlar da uzun dönemde gözlenen diğer bir yan etkidir.

Tanı anında mikroskobik metastazların olduğu kabul edilen osteosarkom, ewing sarkomu gibi tümörlere karşı etkili kemoterapinin uzun süreli sağkalımı artırdığı bilinmektedir. Kemoterapi preoperatif ve postoperatif verilebilir. Preoperatif kemoterapide ajanlara verilen nekroz oranı tümörün evresini hatta uygulanacak cerrahinin şeklini bile değiştirebilir. Postoperatif dönemde uygulanan kemoterapinin amacı lokal rekürenslerin oluşmasını engelleyerek metastatik yayılmayı önlemektir. Osteosarkom ve Ewing sarkomlarında lokal kontrol ile beraber uygulanan neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi ile uzun süreli yaşam beklentisi %20'lerden %70 seviyelerine kadar çıkmıştır.

Spesifik malign kemik tümörleri

1. Osteosarkom

Primer habis kemik tümörleri içerisinde multipl myelomdan sonra en sık görülen ikinci kemik tümörüdür. Primer kemik tümörlerinin %20'sini oluşturur. İnsidansı 1/1.000.000'dur. Mezenşimal hücrelerin immatür kemik matriksi veya tümör osteoidi yapımı ile tanınır. Primer yüksek gradlı osteosarkom (konvansiyonel) en sık 2. dekatta görülürken parosteal osteosarkom 30'lu ve 40'lı yaşlarda görülür. Radyasyon maruziyeti veya Paget hastalığı gibi altta yatan sebeplerle ilişkili olan sekonder osteosarkomlar kırk

yaşının üzerinde görülür. Konvansiyonel osteosarkom erkeklerde daha sık görülürken, parosteal osteosarkom kadınlarda daha sık rastlanır. Etiyolojide bazı virüsler, iyonize radyasyon, alkali özellikli bazı ilaçlar, paget hastalığı ve bazı genetik hastalıklar etyolojide sorumlu tutulmuştur. Benign kemik lezyonlarının malign transformasyonuna bağlı olarak sekonder osteosarkom gelişebilir (Paget hastalığı, osteonekroz, fibröz displazi, kronik enfeksiyon).

Osteosarkomun histolojik ve anatomik sınıflandırması

Osteosarkomun patolojik tanısı anaplastik stromal hücreli osteoid tümöral dokunun gösterilmesi ile olur [18]. Lezyonlar hem blastik hem de litik olduğundan kemik yapımı ve kemik yıkım alanları birlikte görülebilir.

Osteosarkomlar anatomik lokasyonuna, ekstrasellüler matriks üretimine, histolojik derecesine, histolojik paternine göre alt gruplara ayrılır (Tablo 2).

Tablo 2:Osteosarkomun histolojik ve anatomik sınıflandırması

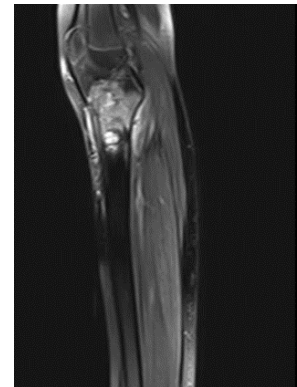
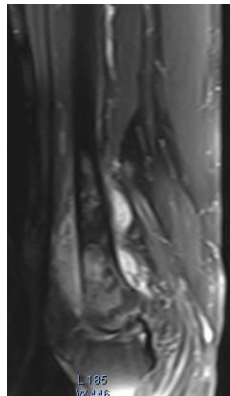
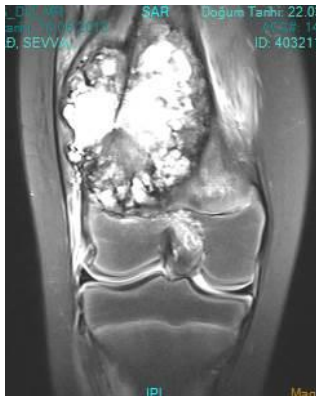
İntramedüller	Yüzeyel
Yüksek-dereceli (gradlı)	Düşük-dereceli (gradlı)
Konvansiyonel	Parosteal
Telenjektazik	Orta-dereceli (gradlı)
Küçük hücreli	Periosteal
Epiteloid	Yüksek-dereceli (gradlı)
Osteoblastoma benzeri	Dediferansiye parosteal
Kondroblastoma benzeri	Yüksek dereceli (gradlı)
Fibrohistiositik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

- **Klasik (Konvansiyonel) Osteosarkom**

Her yıl yaklaşık bir milyonda 4-5 kişide tanı konulur. En sık ikinci dekatta görülür, 15 yaş civarı pik çizer. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür(3/2 oranında). Uzun kemikler en sık tutulum bölgesidir. Yaş ilerledikçe pelvis ve aksiyel iskelette de görülebilir. Hastaların küçük bir kısmında çene ve kranyum kemiklerine yerleşebilir. Kemik lokalizasyonu %85-90 metafizyel, % 10-15 diafizyel, <%1 epifizyeldir. Ağrı en sık başvuru sebebidir. Kortikal dekstrüksiyon ilerleyip mikrokırıklar oluştuğunda ağrı semptomu çıkar. Tanı öncesi semptomatik dönem ortalama üç aydır. Laboratuarda laktat dehidrogenaz (LDH), sedimantasyon ve alkalen fosfataz genellikle yüksektir.

Histolojik tanı esnasında osteoid etrafını çevreleyen sarkomatöz hücreler tanı koydurur ancak hakim olan hücreler farklı olabilir. Osteoblastik tipte fazlasıyla osteoid üretimi vardır. Kondroblastik tipte kıkırdak üretimi belirginleşmiştir. Fibroblastik tipte iğsi hücreler belirgin olup x-rayde litik bir görünüm verir [19] (Şekil 2).

Konvansiyonel osteosarkomun radyolojik görüntüsü uzun kemiğin metafizinde intramedüller yerleşimli, korteks dekstrüksiyonu yapan, Codman üçgeni veya spiküler periost reaksiyonu yapan lezyon şeklindedir. Osteosarkomların % 90 'ı başvuru esnasında yumuşak doku tutulumu (evre IIB) ile birlikte olduğu için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile tümörün yumuşak dokuya yayılımı incelenmelidir. En sık metastazı venöz yolla akciğere yapar.



Osteoblastik osteosarkom

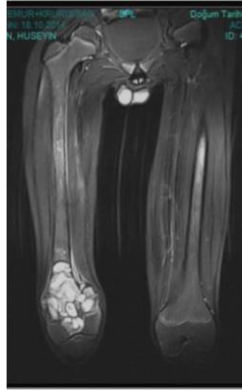
Kondroblastik osteosarkom

Fibroblastik osteosarkom

Şekil 2: Histolojik tanılarına göre osteosarkom

- **Talenjektazik Osteosarkom**

Lokalizasyon, yaş ve klinik olarak klasik osteosarkoma benzer fakat radyolojik ve gross görünümü anevrizmal kemik kistine benzer. X-rayde litik bir lezyon olarak görülür (Şekil 3). Tümörün kan ile dolu balonsu bir görünümü vardır. Mikroskopta küçük büyütmede anevrizmal kemik kisti ile ayrımı zordur ama büyük büyütmede septalar arası malign görünümlü hücreler tanı koydurucudur. Tedavisi klasik osteosarkom ile benzerdir.



Şekil 3: Talenjektazik osteosarkom

- **Küçük Hücreli Osteosarkom**

Nadir görülen bir formdur. Yüksek gradeli bir lezyon olmakla birlikte Ewing sarkomu veya lenfomayı anımsatan küçük mavi hücreler içerir.

- **Düşük Dereceli İntramedüller Osteosarkom**

Tüm osteosarkomların % 1'i bu tiptedir. 10-50 yaş arası en sık görülür, 3. dekada pik yapar. Kadın erkek aynı oranda izlenir. İgisi hücre ve matür kemik oluşumu ile karakterize osteosarkom grubudur (Şekil 4). Fibröz displazi, dezmoid tümör, osteoblastom, kondromiksoid fibrom ve non ossifiye fibrom benzeri çeşitleri bulunur [20,21].

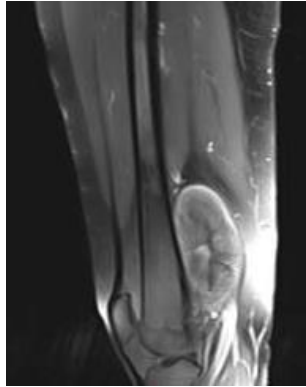


Şekil 4: Düşük dereceli intramedüller osteosarkom

- **Yüzey Osteosarkomları**

- Parosteal Osteosarkom**

Nadir görülen düşük gradeli bir malignitedir. Tüm osteosarkomların %5-7 sini oluşturur. 15-40 yaş arası görülür 25-30'lu yaşlarda pik yapar. Kadınlarda daha sık görülür. Kemik yüzeyinde yerleşir ama geç dönemde medüllaya ilerleyebilir (Şekil 5). Genellikle femur posteriorunda lobule ossifiye kitle şeklinde gözlenir. Tibia ve humerus proksimalinde de görülebilir. Başvuru esnasında hastada ağrı her zaman olmayabilir uzun sürede büyüyen, sert palpe edilebilen bir kitle ilk şikayet olabilir. Hastaların yarısında tanı esnasında korteks normal görünümde iken, ileri evrelerde kemiği çepeçevre sarar. Kıkırdak üretebildiğinden en çok osteokondrom ile karışır. % 10 'luk bir kısmında dedifferensiasyon görülebilir bunlar yüksek derecelidir.



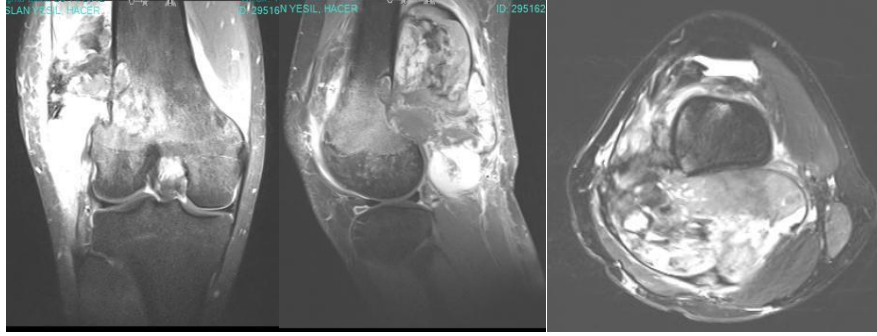
Şekil 5: Parosteal osteosarkom

Periosteal Osteosarkom

Kemik yüzeyinde bulunan intermediate gradeli tümörlerdir. En sık lokalizasyon femur ve tibiannın diafizidir. Çene kemiklerini de sık tutar. En sık 10-35 yaş arası ve kadınlarda daha sık görülür. Karakteristik histolojik bulgusu kıkırdak lobülleri arasında osteoid üretimi yapan işsi hücrelerin ışınsal uzanımıdır. Kıkırdaktan zengin olduğu için içerisinde kalsifikasyonlar görülebilir. Periost reaksiyonu lamellar tarzdadır. İntramedüller tutulum görülmez. Tümörün en aktif kısmı periferdeki kalsifiye olmamış kısmıdır [20].

Yüksek Dereceli Yüzey Osteosarkomu

En az görülen osteosarkom türüdür. Korteksin dışında görüntü verir ancak agresif tümör özelliğine sahiptir. En çok 2. ve 3. dekatta görülür, erkeklerde iki kat daha sıktır. Radyolojik görünümü altındaki kemiğe geniş bir tabanla tutunmuş, kortese sınırları belirsiz infiltre olabilen, yer yer minerilizasyon alanları görülebilen ve bazı vakalarda medullaya da invaze olabilen kitlesel lezyon şeklindedir (Şekil 6). Periost reaksiyonu nadir görülür.



Şekil 6: Yüksek dereceli yüzey osteosarkomu

- **Ekstraskletal (yumuşak doku) Osteosarkomu**

Nadir görülür. 40-60 yaş arası sıktır. Erkeklerde iki kat daha fazla görülür. Uyluk ve glutea derin dokularına yerleşir. İskelet dışındaki yumuşak dokularda osteoid veya kemik matriksi üreten neoplazik hücreler tanı koydurucudur. Sık metastaz yapması nedeniyle prognozu kötüdür.

Sekonder Osteosarkom

Başka bir hastalık veya bening bir tümör zemininde gelişen osteosarkom türüdür. Genellikle hastalar 50 yaş üzeridir. En sık etken Paget hastalığı ve iyonize radyasyondur. Işınlanmış bir kemikte osteosarkom gelişme ihtimali %0.03-0.8 arasındadır [22]. Radyasyon dozu yükseldikçe risk artar. Pagete sekonder osteosarkom sıklıkla pelvis lokalizasyonunda çıkar. Radyolojik olarak permeatif, destrüktif, sklerotik sınırları olmayan lezyon görülür. Sekonder osteosarkoma sebep olabilecek diğer durumlar; kronik osteomyelit, fibröz displazi, osteokondromatozis ve osteogenesis imperfektadır.

Osteosarkomda Klinik

Tanı öncesi semptomların ortalama süresi üç aydır. En sık semptom lokalize ağrıdır. Lokalize şişlik, hareket kısıtlılığı, patolojik kırık, eklem sıvısında artış (tümörün eklem sıvısına yayıldığını gösterir) gözlenen diğer bulgulardır. Kilo kaybı, ateş, halsizlik gibi genel neoplastik belirtiler klasik olarak görülmemektedir. Tanı esnasında hastaların %15-20 sinde gözle görülür makrometastazı vardır ve bu metastazın en sık yerleşim yeri akciğerdir [23].

Osteosarkom Ewing sarkomundan farklı olarak uzun kemiklerin metafizini tutar, %10'dan az vakada diafiz tutulumu gözlenebilir.

Osteosarkomda Tanı

Radyografide uzun kemiklerin uç kısmında, çoğunlukla diz çevresinde, dekstrüktif karakterde radyolusent alan tipik bulgusudur. Normal trabeküler yapıda dekstrüksiyon, endosteal yeni kemik oluşumu ve korteks yükselmesi ile birlikte 'Codman' üçgeni formasyonu izlenir. Medüller kaviteden kortekse doğru ilerlerken tümörün kortekse penetre olup periostu ittiği yerlerde 'güneş ışını' denen periost reaksiyonu oluşur. Osteosarkomların % 90'ı ilk başvuru esnasında yumuşak doku tutulumu ile birlikte (evre IIB). Bu yüzden yumuşak doku tutulumu ve intramedüller yayılım manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile belirlenmelidir. Tanı esnasında hem primer lezyon hemde skip metastazı değerlendirmek için en yararlı tetkik sintigrafidir. Evreleme için akciğer metastazını belirlemede spesitifitesi en yüksek tetkik akciğer BT dir. Akciğer dışı metastazları teknesyum-99 kemik sintigrafisi veya PET ile

değerlendirilebilir. Labarotuvarda Laktat dehidrojenaz (LDH), sedimentasyon ve alkalin fosfataz genellikle yüksek tespit edilir. Tanıda en son ve en kesin aşama lezyondan alınan biyopsidir.

Osteosarkomda Evre ve Prognoz

Osteosarkom hastalarının %90'dan fazlasında metastaz olmadan kemik korteksine yayılan yüksek-grade (Evre IIB) lezyon şeklinde, daha az kısmı ise Evre IIA olarak tanı alır.

En önemli prognostik faktör tanı esnasında hastalığın yayılımıdır. Metastatik hastalığı olanlarda prognoz kötüdür. Parosteal ve intraosseöz iyi diferansiye osteosarkom prognozu iyi iken, periosteal osteosarkomlarda sonuçlar orta derecedir. Konvansiyonel osteosarkom tipleri (osteoblastik, kondroblastik, fibroblastik) arasında sağkalım açısından önemli fark olmamasına rağmen, kondroblastik tip tümörün kemoterapiye verdiği yanıt daha kötü olduğu bilinmektedir [25].

Telenjektatik osteosarkom prognozu konvansiyonel osteosarkom gibi kötüdür ama bu iki tip kemoterapiye benzer cevap verir [24]. Paget sonrası osteosarkomların prognozları da kötüdür [24]. Aksiyel kemiklerde yerleşen lezyonlar sağlam cerrahi sınırla çıkarılması zor bölgedeyse ve tam çıkarılamamışsa prognozu kötüdür. Distal yerleşimli tümörlerin sonuçları proksimal yerleşimlilere göre daha iyidir. Tümör büyüklüğünün de prognozda etkisi vardı. 5 cm den küçük lezyonlar daha iyi, 15 cm den büyük lezyonların daha kötü sonuca sahip olduğu düşünülmektedir [24]. Başvuru esnasında skip lezyon varsa bunların metastaz gibi düşünülerek kötü prognoz belirtisi olduğu ispatlanmıştır [25]. Tanı anında artmış LDH ve alkalin fosfataz seviyesi metastaz gelişmesi ile doğru orantılı bulunarak kötü prognostik faktör olduğu bulunmuştur. Genetik çalışmalarda osteosarkomda RB(retinoblastom) geni kötü prognoz belirteçidir. Preop neoadjuvan kemoterapiye tümöral dokunun verdiği cevap da prognostik faktörlerdendir. % 90dan fazla nekroz iyi prognoz göstergesidir.

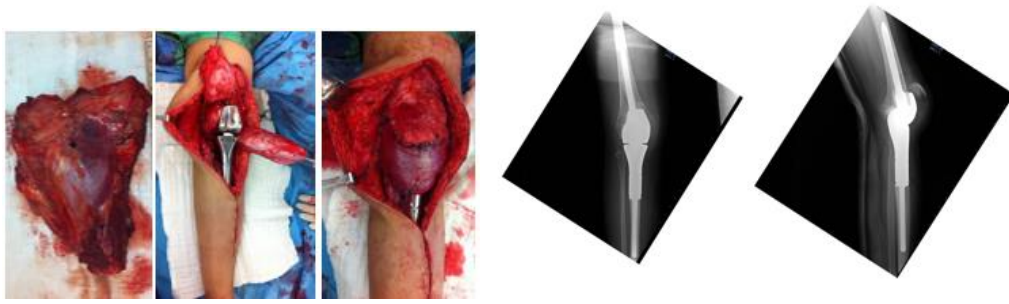
Osteosarkomda Tedavi

Osteosarkom tedavisi multidisipliner bir yaklaşımla yapılmalıdır. Cerrahide amaç tümörün geniş bir sınırla çıkarılması ve geride kalan kısmında canlı tümör hücrelerinin kalmamasıdır. Öncelikli olarak ekstremitte koruyucu cerrahi uygulama tercih edilmelidir. Bu amaçla endoprotez, allogreft, kemiğin sterilizasyonu ve yeniden yerine konulması, vaskülerize fibula grefti, kemik uzatma prosedürleri kullanılabilir (Şekil 7). Hasta tanı aldıktan sonra 3 kür halinde yaklaşık 8-12 hafta süren neoadjuvan kemoterapi başlanır. Postop idame tedavisi 6 aydan 1 yıla kadar sürebilir. Günümüzde osteosarkom tedavisinde kesin yeri olan dört ana ilaç vardır; cisplatin, doksorubicin, ifosfamid ve yüksek doz metotreksat'tır [26].

Hastaların %10'u tanı esnasında metastatik olup, %30-50'si ise takipler esnasında relaps gelişir. En sık akciğere metastaz görülür. Metastatik hastalığın tedavisinde amaç primer hastalık tedavisindeki gibi lezyonun geniş çevre doku ile birlikte çıkarılmasıdır. Metastazektomi yetersiz kalırsa segmentektomi, lobektomi hatta pnömonektomiye kadar gidilebilir.

Osteosarkom radyorezistans bir tümördür. Radyoterapinin tedavide primer rolü yoktur. Sonuç olarak osteosarkom kemiğin çok agresif seyirli öldürücü bir tümörüdür. Gelişmiş tedavi protokollerine rağmen 5 yıllık hastalıksız sağkalım metastazsız osteosarkomlarda %70'in üzerine çıkmamaktadır [19].





Şekil 7: 13 y kız hasta, proksimal tibiada osteosarkom geniş cerrahi rezeksiyon + endoprotetik rekonstrüksiyon uygulandı

2. Ewing Sarkomu

Ewing sarkomu çocukluk çağı ve adölesan dönemin en sık görülen ikinci primer habis kemik tümörüdür ve kemiğin tüm habis tümörleri içinde dördüncü sırada yer alır [27]. Hastalık ikinci dekatta zirve yapar ve olguların yaklaşık %90'ı 5 ila 25 yaş arasındadır. Ewing sarkomu siyah ırkta son derece az rastlanır. Erkeklerde kızlara oranla daha sık görülmektedir (E:K=3/2). Ewing sarkomu sinsi başlangıçlı bir tümördür; bulguların başlangıcı ile tanı arasındaki ortalama süre yaklaşık 34 haftadır [27]. Hastaların %25'inde tanı anında metastatik hastalığı vardır. Genelde uzun kemiklerin diafizinde ya da metafizo-diafizer kısımlarında, daha nadiren ise epifizde görülür [28].

Ewing Sarkomunda Tanı

Genellikle ağrı ilk semptomdur. Başlangıçta hafifken daha sonra özellikle vertebra ve pelvis yerleşimli lezyonlarda ağrı daha yaygın görülebilmektedir. Şişlik sıklıkla 2. semptomdur ve tümöral lezyonun yumuşak dokuya yayıldığı habercisidir. Mayo Klinikte Ewing sarkomu tanısıyla tedavi edilen hastaların %96'sının ağrı, %61'inin palpe edilebilen kitle, %16'sının patolojik kırık ve %2'sinin ise ateş ile prezente olduğu bildirilmiştir [29].

Sistemik bulguların varlığı ve lokalize şişliğe ısı artışının eşlik etmesi Ewing sarkomu ve osteomyelitin klinik açıdan sıklıkla birbirleriyle karıştırılmalarına neden olur. Görüntüleme çalışmalarında kemiğin geniş bir segmentinin tutulması da bu iki patolojinin

ayrımını zorlaştırır. Kemik biyopsileri esnasında mikrobiyolojik inceleme için de örnek alınması önemlidir.

Ewing Sarkomunda Radyolojik Bulgular

Ewing sarkomu vakalarının rutin radyografilerinde permeatif veya güve-yeniği tarzında destrüksiyon oluşturan, sınırları düzensiz medüller lezyonlara genellikle lamellar tarzda periosteal reaksiyon ve büyük bir yumuşak doku kitlesi eşlik eder (Şekil 8). Bazı vakalarda lezyon kemik içinde net belli olmaz ve tek belirgin radyografik bulgu yumuşak doku kitlesinin gölgesi olabilir. Ewing sarkomlu bazı olgularda görülen oldukça tipik bir özellik ise korteksin dıştan yenikliği, ‘çay tabağı’ görünümüdür. Bu görünüm, kemiğin periosteal yüzeyinin tümör tarafından destrüksiyonu ve eşlik eden büyük yumuşak doku kitlesinin ekstrinsik basınç etkisi sonucu meydana gelir. Bu bulgu diğer bazı tümörlere ve osteomyelite de eşlik edebilir, fakat permeatif destrüksiyon ve yumuşak doku kitlesi ile beraber görüldüğünde Ewing sarkomu tanısını destekler (Şekil 9) [30].

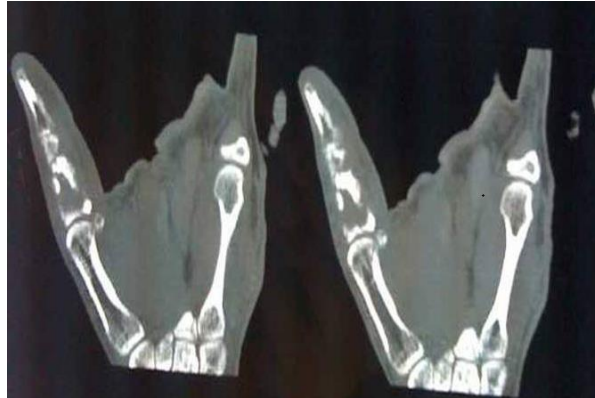


Şekil 8: 10 yaşında kız proksimal tibiada Ewing sarkomu; permeatif destrüksiyon yapan medüller lezyon, lameller periost reaksiyonu ve yumuşak doku kitle gölgesi



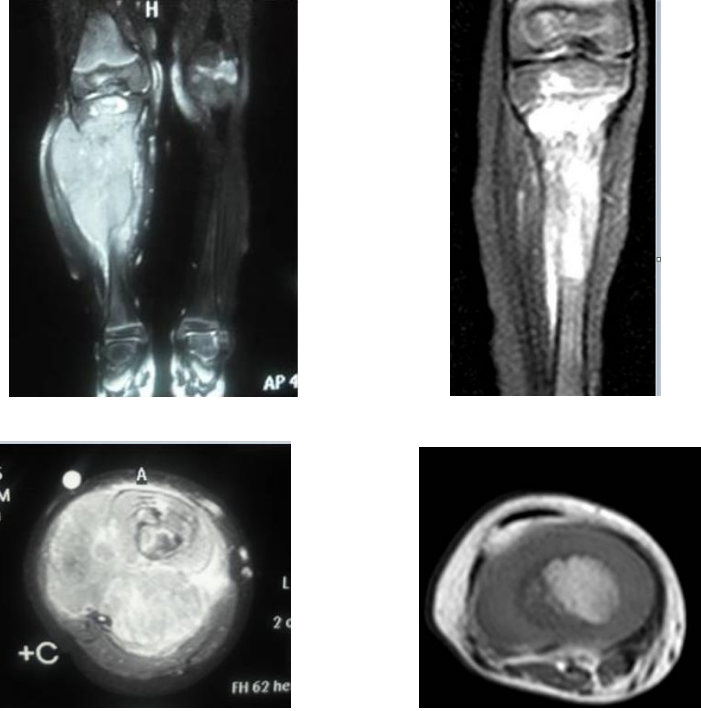
Şekil 9: 12 yaş erkek femur diafizde Ewing sarkomu periosteal yüzeyin tümör tarafında destrüksiyonu, yumuşak doku basıncı ile oluşan korteks dış yüzeyde yeniklik (çay tabağı bulgusu)

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile kemikte destrüktif patern izlenir (Şekil 10). Bazı durumlarda düz grafide gözlenemeyen tümör çevresindeki kemik sklerozunu BT çok net gösterebilir. Ayrıca medüller yayılım ve ekstra-osseöz tutulum hakkında bilgi verir. Özellikle vertebra ve pelvis gibi kompleks anatomik yerleşimlerde lezyonun yayılımını göstermede BT'den yararlanılabilir.



Şekil 10: 40 y erkek hasta 1. parmak proksimal falanks Ewing sarkomu BT'de destrüktif patern

Ewing sarkomunda lezyonun yumuşak dokuya yayılımını ve intramedüller uzanımını en iyi magnetik rezonans (MR) görüntüleme ortaya koyar. Preoperatif kemoterapi sonrası yapılan MR görüntüleme, tümör boyutlarındaki ve peritümöral ödem miktarındaki değişikliklere bakılarak kemoterapi cevabı hakkında radyolojik değerlendirme yapılabilir (Şekil 11).



Şekil 11: Preoperatif KT öncesi (soldaki) MRG ile KT sonrası (sağdaki) tümör boyut ve peritümöral ödem miktarının azaldığı görülmekte

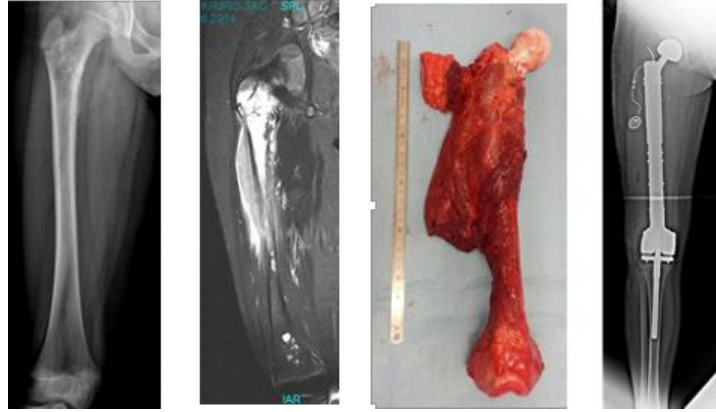
Kemik sintigrafisi tümör aktivitesi hakkında bilgi veren bir yöntemdir. En çok teknetium-99m metilen difosfonat ($^{99m}\text{Tc-MDP}$) tutulumu görülür. Bu görüntüleme ile iskelet metastazları hakkında güvenli bilgi elde edilebilir. Sintigrafi ile selim-habis lezyon, tümör-enfeksiyon, tümör-yeni kırık ayrımı tam yapılamadığı için son yıllarda PET(positron emission tomography) görüntüleme yönteminin kullanım alanı artmıştır.

Ewing Sarkomunda Prognoz

Ekstremitte proksimal yerleşimi, santral (pelvis, sakrum) lokalizasyon, tümör (başlangıç) boyutunun/hacminin büyük olması ($> 8-10\text{ cm} / > 100\text{mL}$), tanıda metastaz varlığı, neoadjuvan kemoterapiye histolojik yanıtın kötü olması (nekroz oranı $< \%90$), hastalığın relapsı Ewing sarkomu için kötü prognostik faktörlerdir.

Ewing Sarkomunda Tedavi Basamakları

Tanı koyma aşamasından sonra pre-operatif neoadjuvan kemoterapi (multi-ajan kemoterapi)(VAC-IT→ vinkristin, doksorubisin, siklofosomid, ifosomid, etopozid) ajanları başlanır. Kemoterapi sonrası yumuşak doku tutulumunda azalma var mı incelemek için MRG istenir. Sonrasında geniş cerrahi sınırlarla rezeksiyonu ve rekonstrüksiyon işlemi yapılır (Şekil 12). Eğer tümörün neoadjuvan kemoterapiye cevabı iyi ise aynı protokol postop dönemde de uygulanır (>%90 tümör nekrozu iyi cevabı gösterir). Sonrasında 1. yıl 3 ayda bir sonrasında 6 ayda bir kontrollere çağrılır. Adjuvan RT gerekli durumlarda pre-operatif veya post-operatif olarak uygulanabilir. Rezeksiyonu zor hastalarda definitif RT uygulanabilir.



Şekil 12: 11 y k Ewing sarkomu proksimal femurda tutulum+distalde skip metastaz
Radikal sınırla rezeksiyon ve endoprotez uygulanmış

3. Kondrosarkom

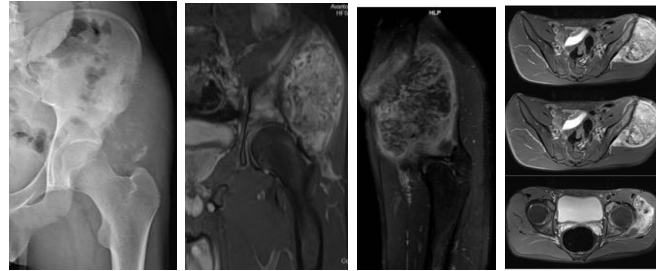
Mezenşimal hücreler tarafından kıkırdak matriks üreten, kıkırdağın en sık malign tümörüdür. Multipl myelom ve osteosarkomu takiben 3. en sık malign kemik tümörüdür. Erkeklerde kadınlara göre 2 kat sık rastlanır. Pelvis bölgesi ve femur en sık tutulan bölgelerdir. Omuz bölgesi, sternum ve kostalarda da görülebilir. Uzun kemiklerde

metafizer yerleşim gösterir (Şekil 13,14). Histolojik derecesine, primer veya sekonder olmasına ve periferik veya santral lokalizasyonuna göre alt gruplara ayrılır.

Primer kondrosarkomun (%75) aksine sekonder kondrosarkom (%25), kondroblastom, enkondrom, osteokondrom, kondromiksofibrom, periosteal kondrom ve sinovyal kondromatozis gibi önceden var olan kondroid lezyonlardan gelişir. Santral kondrosarkom medüller kanaldan, periferik kondrosarkom ise kemik yüzeyinden gelişir. Primer kondrosarkom genellikle santral, sekonder kondrosarkomlar genellikle periferik yerleşimlidir.



Şekil 13: Uzun tübüler kemiklerin proksimal kısımlarında yerleşim gösteren kondrosarkom



Şekil 14: Yassı kemik yerleşimli kondrosarkom (pelvis, omuz kuşağı)

Kondrosarkomda Klinik

En sık bulgu ağrıdır. Primer kondrosarkomların yaklaşık %95'inde ağrı görülür. Ağrının şiddeti gittikçe artar ve geceleri daha belirginleşir. İkinci en sık bulgu şişliktir ve

sekonder kondrosarkomlar başlıca bununla başvurur. Pelvis yerleşimli kondrosarkomlar ağrı ve şişlik bulgusu vermeden pelvis içine doğru büyüyebilir.

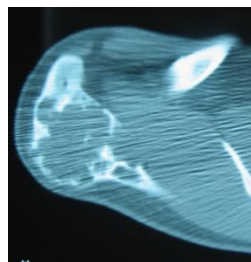
Klasik kondrosarkom orta-düşük grade li olup çok yavaş büyür. Periferal kondroarkom büyümesi ise 10-20 yıl sürebilir. Genelde metastazdan ziyade lokal nüks görülür. Benign karakterli enkondrom ve osteokondrom 6 cm'den büyük olursa malign olma ihtimali artmaktadır.

Kondrosarkomda Radyoloji

Direk grafide kortekste destrüksiyon, tümör içine kalsifikasyon, patlamış mısır görünümü ve atılmış pamuk görünümlü kalsifiye matriks santral kondrosarkom için karakteristiktir. Periferal kondrosarkomlar genelde osteokondromdan gelişir. Osteokondrom sapında destrüksiyon, lobüler yapıda karnıbahar görünümü ve içerisinde kalsifikasyonlar görülünce periferal kondrosarkomlar akla gelmelidir.

Özellikle pelvis, toraks ve omuz kuşağı gibi bölgelerde bilgisayarlı tomografi faydalıdır. Matriks kalsifikasyonu, kortikal değişiklik ve periost reaksiyonlarını değerlendirmede faydalıdır (Şekil 15).

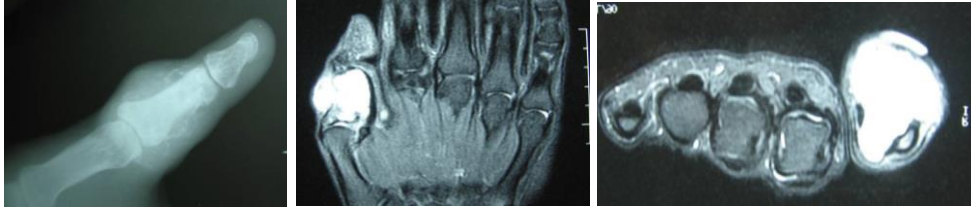
Magnetik rezonans görüntüleme tümörün medüller ve yumuşak doku yerleşimini en iyi gösteren tetkiktir. Osteokondromdaki hyalin kırıldak şapkanın kalınlığındaki artma kondrosarkom açısından uyarıcıdır. Kırıldak şapkanın çocukluk dönemi 1 cm, erişkinde de 2 cm den büyük olması malinite açısından uyarıcıdır.



endosteal yeniklik, kortikal erozyon



intralezyonel mineralizasyon



yumuşak doku kitlesi (Y-G kondrosarkom)

Şekil 15: Kondrosarkomda radyolojik özellikler

Kondrosarkom Sınıflaması

Tablo 3: Kondrosarkom sınıflaması

Primer Kondrosarkom (%75)	Sekonder Kondrosarkom(%25)
Klasik tip	Enkondrom değişimi
Berrak hücreli tip	Osteokondrom değişimi
Mezenkimal tip	Paget değişimi
Miksoid tip	Sinovyal kondromatozis değişimi
Dedifferansiye tip	Radyasyon
Periosteal tip	

- **Klasik Tip Kondrosarkom**

Konvansiyonel kondrosarkomlar (medüller-santral) tüm kondrosarkomların %90'ını oluşturur. Genellikle 40-60 yaşları arasında erkeklerde sık görülür. Daha çok pelvis, proksimal femur, proksimal humerus ve kostaları tutar. Ayırıcı tanıda enkondrom ile karışabilir. Enkondromda ağrı, şişlik ve direk grafide periost reaksiyonuyla kortikal değişiklik gözlenmez. MRG'de enkondromda periferik kontrast tutulumu izlenirken, kondrosarkomda diffüz homojen kontrast tutulumu izlenir.

- **Berrak hücreli kondrosarkom**

Nadir görülen tipidir. Düşük dereceli ve iyi prognozludur. Erkeklerde ve 3.-5. dekatta siktir. Kemik matüritesinin tamamlanması sonrası uzun kemiklerin epifizlerinden gelişir. Direk grafide keskin düzgün sınırlı sklerotik bir sınır görülür. Kondroblastom ile benzer anatomik dağılıma sahiptir ve histopatolojik ayrımı gerekir.

- **Mezenkimal kondrosarkom**

%80 oranda kemikten, %20 oranda yumuşak dokudan köken alan nadir bir formdur. Kadın erkek eşit sıklıkta tutulur. Uzun süreli ağrı şişlik ve yumuşak doku kitlesi ile semptom verir. Genellikle kötü prognozlu, lokal tekrarlama riski yüksek bir tiptir. En sık maksilla, mandibula, vertebra ve kostalarda görülür.

- **Miksoid kondrosarkom**

Düşük gradelidir, ilk iki dekatta ve erkeklerde sık görülür. Lokal tekrarlama ve uzak metastaz görülebilir. Radyolojik olarak agresif görünümü nedeniyle kondromiksoid fibrom ve desmoplastik fibrom ile karışabilir.

- **Dediferansiye Kondrosarkom**

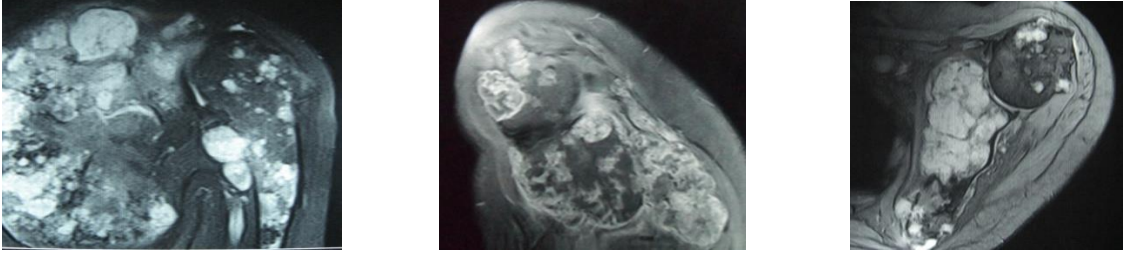
Düşük-dereceli fakat malign transformasyon yapabilen kötü prognozlu tipidir. Beş yıllık sağ kalım oranı %10 ile %15 arasındadır. En sık 3.-5. dekatta pelvis femur ve humerusta görülür. Patolojik kırık ve uzak metastaz sık görülür. Tanı konduktan iki yıl sonra genelde hastalar kaybedilir. Genellikle ablatif cerrahi veya radyoterapi gibi palyatif tedavi uygulanır.

- **Periosteal Kondrosarkom**

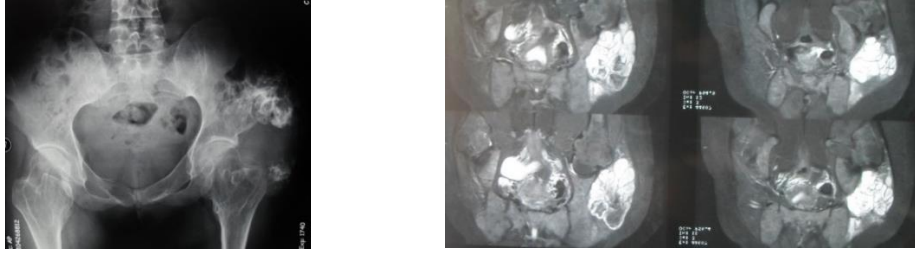
Primer kondrosarkomlar genellikle santral yerleşirken bu tip yüzeysel yerleşim gösterir. Erkeklerde ve 3.-4. Dekatta sık görülür. Genelde grade 1-2 şeklinde görülürler. Uzak metastaz görülmez.

Sekonder Kondrosarkom

Bilinen benign kemik lezyonunun malign dönüşümü ile meydana gelir. Ollier hastalığı (%20-25), multiple herediter egzozitos (%5-10), enkondrom, osteokondrom, paget hastalığı ,fibröz displazi, kondromiksoid fibrom, teratom, kondroblastom ve basit kemik kisti zemininde oluşabilirler (Şekil 16). Genelde periferik yerleşimlidirler.



Ollier hastalığı (%20-25) → sekonder kondrosarkom



MHE (%5-10)→ sekonder kondrosarkom

Şekil 16: Sekonder kondrosarkom radyolojik görüntüleri

Kondrosarkom Evreleme ve Tedavi:

Tümör intra-kompartmantal veya ekstra-kompartmantal olmasına göre A ve B olarak alt gruplara ayrılır. IA ve IB düşük grad (D-G), IIA ve IIB yüksek grad (Y-G), IIIA-B ise metastatik olarak tanımlanır (Şekil 17,18).

D-G (Grad 1) KS → 10 yıllık sağkalım %90→ İNTRALEZYONEL KÜRETAJ
(veya geniş cerrahi rezeksiyon)

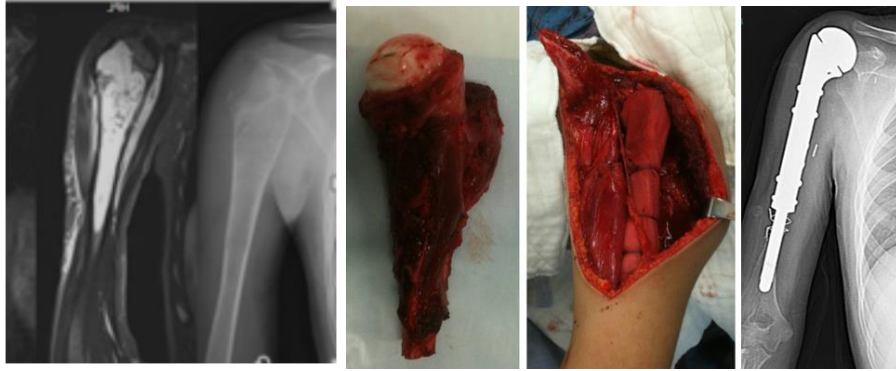
Y-G (Grad 2-3) KS → 10 yıllık sağkalım %20-40→ GENİŞ CERRAHİ REZEKSİYON



D-G İntralezyonel

D-G Geniş cerrahi rezeksiyon

Şekil 17: D-G kondrosarkomda tedavi



Şekil 18: 17 yaş erkek Y-G kondrosarkom geniş cerrahi rezeksiyon+endoprotetik rekonstrüksiyon

Kondrosarkomlar genellikle kemoterapi ve radyoterapiye dirençlidirler. Adjuvan tedavilerin yeri çok yoktur. Grade 1 de 5 yıllık sağkalım % 80-90 , grade 2 de % 50-80, grade 3 de ise % 40'ın altındadır. Cerrahi müdahale yapılamayacak hastalara lokal kontrol ve ağrı amaçlı yüksek doz radyoterapi yapılabilir. 40 yaş üzeri ve lokal hassasiyeti olması, 6 aydan fazla süren derinden sinsi gece uykudan uyandırabilen ağrı olması, ele gelen sert immobil ve yüzeysel partiküllü kitle, büyüklüğünün 6 cm'den fazla olması, ağrısız bir osteokondrom veya enkondromda ağrı başlaması, kıkırdak şapkanın 2 cm'den büyük olması kıkırdak tümörlerinde malignite riskini artıran etkenlerdir.

MATERYAL VE METOD

Hastalar:

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'ne 2005 – 2013 yılları arasında başvuran, Osteosarkom, Kondrosarkom ve Ewing sarkomu tanısı ile tedavi ve takibi yapılan 114 hasta retrospektif olarak çalışma grubuna dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen 50 kadın, 64 erkek hastanın yaş ortalaması 27.2'dir (3-78).

Bu tez çalışması Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 03.04.2015 tarihinde "09.2015 055" protokol kodu ile onaylanmıştır.

Yöntem:

Bütün hastaların poliklinik bilgileri retrospektif olarak incelendi. Tüm hastaların patoloji raporları incelenip histolojik tip, tümör büyüklüğü, nekroz oranı ve cerrahi sınır pozitifliği kaydedildi. Hastaların başvuru esnasında yapılan tüm tetkik ve görüntülemeleri Ortopedik Onkoloji Konseyi'nde medikal onkoloji, pediatrik onkoloji, patoloji, radyoloji, radyasyon onkolojisi, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve bazı özel vakalar için plastik cerrahi ve genel cerrahi bölümleri öğretim üyeleri ile istişare edilerek tedavi protokolü üzerinde ortak bir karar alındı. Hastalar kontrole geldiğinde hem radyolojik görüntülemeleri kaydedildi, hem de klinik ve fizik muayene bulguları Microsoft Excel 2010 dosyasına kaydedildi. Her hasta için ayrı tümör takip formu düzenlendi. Postop dönemde de malignite takipleri yine bu bölümlerle multidisipliner bir yaklaşımla takip edildi. İstatistiksel analizler SPSS 22.0 programında yapıldı. Sağkalım analizini yaparken Kaplan-Meier testi ve sağkalım oranlarını karşılaştırmak için log-rank istatistiksel yöntemlerinden faydalanıldı. 0,05'ten küçük p değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Preoperatif Değerlendirme

Başvurudan sonra tüm hastalardan detaylı hikaye alınarak fizik muayene yapıldı. Şikayetin başlangıç tarihi ve niteliği sorgulandı. Özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri alındı. Kitlenin boyutu, kıvamı, yerleşim yeri, ağrısı ve hareket kısıtlılığı değerlendirildi. Tüm hastalara direkt grafi, posteroanterior akciğer grafisi, tümör bölgesine yönelik bir üst ve bir alt eklemi içine alan MRG ve/veya BT, malign lezyon düşünülen hastalara evreleme amacı ile akciğer ve batin BT ve/veya PET, tüm vücut kemik sintigrafisi tetkikleri yapıldı. Radyolojik değerlendirme sonrası kapalı trokar biyopsi ya da insizyonel biyopsi uygulanarak patolojik tanı kondu. Takiben tüm hastalar her hafta yapılan Ortopedik Onkoloji konseyine sunuldu. Neoadjuvan tedavi gerektiren hastalara tıbbi onkoloji ve radyasyon onkolojisi konsültasyonu yapıldı. Neoadjuvan tedavi sonrası elde edilen başarıyı görmek için hastalara tekrar direk grafi ve MRG istendi. MRG'de tümör boyları, yumuşak doku ile ilişkisi, skip metastaz olup olmadığı değerlendirildi.

Hasta Takibi

Opere edilen hastalar operasyon sonrası ilk iki yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir ve takibinde yıllık olarak kontrole çağırıldı. Kontrol muayenelerinde klinik muayene ile birlikte radyolojik tetkikler istendi. Hastalara ait tüm veriler onkolojik ortopedi takip formuna ve Microsoft Excel programına kaydedildi.

Tablo 4: Genel demografik veriler, hasta, tümör ve tedavi ile ilişkili faktörler

(Tablo 4) Genel demografik ve klinik veriler		Osteosarkom (n)	Ewing Sarkomu (n)	Kondrosarkom (n)	Toplam (n)
Yaş Ort ()	<15	16	17	2	35
	16-30	20	5	11	36
	≥30	8	8	27	43
Cinsiyet	Kadın/Erkek	23/21	10/20	17/23	50/64
Tümör boyutu	< 5cm	3	4	10	17
	5≤ 10 cm	27	18	22	67
	10≤ 20 cm	13	8	8	29
	20cm<	1	0	0	1
Yerleşim	Femur	26D-M / 6D	2D-M/8D	5D-M/3D/3M	53
	Tibia	2D-M/2M/1D	2D-M/4D	1D-M/3M	15
	Fibula	4D-M	0	1M	5
	Humerus	2D-M	1D-M/5D	8D-M/2D/1M	19
	İliak	1	4	4	9
	Metatars-Falanks	0	3	6	9
	Kalkaneus	0	1	0	1
	Skapula	0	0	2	2
	Radius	0	0	1	1
Cerrahi	EKC	40	27	39	106
	Amputasyon	4	3	1	8
Evre	Evre 1B	1	0		1
	Evre 2B	38	28		66
	Evre 3B	5	2		7
Cerrahi sınır	Pozitif	3	1	0	4
	Negatif	41	29	40	110
Adjuvan tedavi	Preoperatif KT	42	29	0	71
	Preoperatif RT	0	2	0	2
	Postoperatif KT	43	30	2	75
	Postoperatif RT	0	6	2	8
Lokal nüks		4	6	4	14
Metastaz		20	11	4	35
Exitus		17	9	5	31
D: Diafizer, M: Metafizer, D-M: metafizodiafizer, EKC:Ekstremitte koruyucu cerrahi					

OSTEOSARKOM

Osteosarkom tanılı 44 hasta 23(%52.3) kadın, 21(%47.7) erkek yaş ortalaması 21.8 (8-58) idi. 15 yaş altı 16 hasta, 16-20 yaş arası 20 hasta, 30 yaşından büyük 8 hasta bulunmaktaydı. Ortalama takip süresi 30.6 (6-94) idi. Osteosarkom tanılı hastalardan 26 si femur metafizodiafizer bölgesi, 6 sı femur diafizer bölgesi, 2 si tibia metafizodiafizer bölge, 2 si tibia metafizer bölge, 1 i tibia diafizer bölge, 4 ü fibula metafizodiafizer bölge, 2 si humerus metafizodiafizer bölge ve 1 hasta da iliak kanatta yerleşim gösterdi. Hastaların 37'sine tüm tanı ve tedavi aşamalarını MÜPEAH' nde yapıldı. 7 hastada biyopsi ve/veya adjuvan tedavilerinin bir bölümü dışmerkezde uygulandı. 38 hasta başvuru esnasında evre 2B, 1 hasta evre 1B, 5 hasta da evre 3 olarak sınıflandırıldı. 41 hastanın cerrahi sınırı negatif 3 hastanın cerrahi sınırı pozitif olarak raporlandı. Rezeksiyon materyalindeki tümör boyutu 3 hastada 5 cm altında, 27 hastada 5-10 cm arası, 13 hastada 10-20 cm arası, 1 hastada da 20 cm üzerinde olarak ölçüldü.

Osteosarkom tanılı 18 yaş altı 19 hasta için Marmara Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Bölümü tarafından neoadjuvan ve adjuvan tedavi olarak 3'lü kür halinde ECI (epirubicin, cisplatin, iophosphamid) protokolü uygulandı. 4 pediatrik hastanın neoadjuvan ve adjuvan kemoterapisi dışmerkezde uygulandı. 18 yaş üstü 15 osteosarkom tanılı hastaya Marmara Üniversitesi Medikal Onkoloji Bölümü tarafından neoadjuvan olarak 3 kür cisplatin, doksorubicin, 16 hastaya da postop dönemde adjuvan olarak 3 kür cisplatin, doksorubicin uygulaması yapıldı. 3 erişkin osteosarkom tanılı hastanın neoadjuvan ve adjuvan tedavisi dışmerkezde uygulandı.

Histopatolojik alt tip olarak 4 hasta osteoblastik tip, 7 hasta kondroblastik tip, 2 hastada fibroblastik tip gözlendi. Parosteal osteosarkom tanılı iki hastada da medullaya invazyon patoloji piyesinde gösterildi.

4 hastada lokal nüks saptandı. Lokal nüks görülen 1 hastaya dizüstü amputasyon, 2 hastaya da eksternal hemipelvektomi uygulandı. Lokal nüks ortalama çıkış süresi 14.6 aydır (12-23).

20 hastada metastaz saptandı. Metastaz saptanan hastaların 16 si sadece akciğere, 3 tanesi akciğer ve kranyal metastaz, 1 tanesi iliak kanata oldu. Metastaz ortalama çıkış

süreci 14.9 aydır(0-60). 17 hasta postoperatif takiplerinde ortalama 25.1 ayda (6-65) kaybedildi.

Osteosarkom Cerrahi müdahale

Tablo 5: Osteosarkomda cerrahi müdahale

Osteosarkom Cerrahi müdahale	n
Geniş sınırlarla Cerrahi Rezeksiyon (GCR)+ EPR	27
Radikal cerrahi rezeksiyon+Total femur protezi ile EPR	4
Geniş sınırlarla Cerrahi Rezeksiyon (GCR)	3
Biyolojik Rekonstrüksiyon	6
Amputasyon	4
Lokal kas flebi uygulanan	16
Cilt grefti uygulanan	2
Sentetik damar grefti ile damar rekonstrüksiyonu	1
EPR:Endoprostetik rekonstrüksiyon	

Osteosarkom Komplikasyonlar

Erken dönem: Postop ilk 4 haftada en sık gelişen komplikasyon yara problemi oldu. 3 hastada ilk 4 hafta içinde ortalama 12.günde (6-20) yara problemi gelişti. 2 hastada cilt nekrozu gelişti. 1 hastanın seröz akıntısı sadece İV antibiyotik ile düzeldi. 1 hastanın postop 1. gününde distal nabazanlar alınamaması nedeniyle embolektomi uygulaması yapıldı. 1 hastada peroneal sinir sakrifiye edilmesi sonucu düşük ayak gelişti. Postop erken dönemde AFO tedavisi başlandı

Geç dönem: 3 hastada implant enfeksiyonu düşünülerek tüm implantlar çıkarılıp antibiyotikli spacer uygulaması yapıldı. Bu hastalara iki aşamalı revizyon cerrahisi ve antibiyoterapi uygulandı. 1 hastanın 30. ayında aseptik gevşeme meydana geldi ve

revizyon endoprotez yapıldı. 1 hastanın postop 12. ayında diz eklem hareket açıklığında azalma olması nedeniyle genel anestezi altında manipülasyon yapıldı ve eklem hareket açıklığı artırıldı. Biyolojik rekonstrüksiyon yapılan bir hastada postop 24. ayında nonunion nedeniyle greft ve plak çıkarılıp büyüyen endoprotez uygulaması yapıldı. 1 hastada da implant yetmezliği nedeniyle plak revizyonu yapıldı.

Osteosarkomda Postop Hasta Takibi

20 hastada metastaz saptandı. Metastaz saptanan hastaların 16 si sadece akciğere, 3 tanesi akciğer ve kranyal metastaz, 1 tanesi iliak kanata oldu. Akciğer metastazı saptanan 10 hastaya metastazektomi + kemoterapi, 3 hastaya ise wide resection + kemoterapi uygulandı. Distal femur yerleşimli 3 hastada lokal nüks gelişmesi üzerine 2 sine hemipelvektomi, 1 ine de yüksek femoral amputasyon uygulandı.

Tablo 6: Osteosarkomda hasta, tümör ve tedavi ile ilişkili faktörler

OSTEOSARKOM										
Y/C	Lokalizasyon	Evre	Boyut	Sınır	Nekroz	Takip	Nüks	Mets.	EX	Cerrahi
	Konvansiyonel (Klasik) Tip Osteosarkom									
22/E	Sol femur dist D-M	2B	7	Sağlam	%20	36	(-)	18.ay AC	(+)	İntraartiküler GCR+EPR
51/K	Sol femur dist D-M	2B	7	Sağlam	%1 osteoblastik	65	(-)	60.ay AC	(+)	İntraartiküler GCR+EPR
10/K	Sol femur dist D-M	2B	14	Sağlam	%90	16	(-)	(-)	(-)	GCR+büyüyen protez
14/E	Sağ tibia prok D-M	2B	8	Sağlam	%95	9	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR
9/E	Sağ femur prok D-M	2B	8	Sağlam	%92	8	(-)	(-)	(-)	GCR+Ekstrorirrad+VFG+plak
18/E	Sol tibia prok D-M	2B	9,5	Sağlam	%80	30	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR
26/E	Sol femur distal D	3B	12	S/1mm	%70kondroblastik	19	12.ayda	0.ay AC	(+)	İntraartiküler GCR+EPR
41/K	Sağ femur dist D-M	3B	14	S/1mm	%65	11	(-)	0.ay AC	(+)	İntraartiküler GCR+EPR
21/E	Sağ fibula prok D-M	2B	6	Sağlam	%40	37	(-)	(-)	(-)	GCR
10/K	Sağ femur dist D-M	2B	10	Sağlam	%99	44	(-)	(-)	(-)	GCR+VFG+plak
19/E	Sol femur dist D-M	2B	12	Sağlam	%34	12	(-)	12.ay AC+kran	(+)	Extraartiküler GCR+EPR
14/K	Sol femur dist D-M	2B	7.5	Sağlam	%99	12	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR
14/K	Sol fibula prok D-M	2B	5	Sağlam	%75kondroblastik	10	(-)	(-)	(-)	GCR
8/K	Sol femur dist D-M	2B	8	Sağlam	%97	22	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR
17/K	Sağ femur dist D-M	2B	15	Sağlam	%25fibroblastik	30	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR
11/K	Sol femur dist D	3B	6	Sağlam	%97	32	(-)	0.ay AC	(-)	GCR+büyüyen protez
29/E	Sol femur dist D-M	2B	11	Sağlam	%65	20	14.ayda	12.ay AC	(+)	İntraartiküler GCR+EPR/nüks sonrası hemipelvektomi
15/E	Sağ tibia proks M	2B	3.5	Sağlam	%10	44	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR

18/K	Sol femur dist D-M	2B	5	Sağlam	%60	34	23.ayda	24.ay AC	(+)	İntraartiküler GCR+EPR
27/E	Sol femur dist D-M	2B	7	Sağlam	%90	94	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR /implant failure revizyon
17/E	Sol femur dist D-M	3	6	Sağlam	%75osteoblstk	46	(-)	0.ay AC	(-)	Extraartiküler GCR+EPR
25/E	Sol femur dist D-M	2B	13	S/1mm	%10osteoblstk	36	(-)	14.ay AC+kran	(+)	Extraartiküler GCR+EPR
10/K	Sağ tibia D	2B	13	Sağlam	%50kondroblstk	12	(-)	(-)	(-)	Transfemoral amputasyon
31/K	Sol femur dist D-M	2B	7.5	Sağlam	%60kondroblstk	46	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR
21/E	Sol femur diafiz	2B	8	Sağlam	%45fibroblstk	26	(-)	24.ay AC	(+)	Yüksek femoral amputasyon
16/K	Sol fibula prok D-M	2B	8.4	Sağlam	%97kondroblstk	26	(-)	(-)	(-)	GCR
37/E	Sol femur dist D-M	2B	6	Sağlam	%75	90	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
14/K	Sağ femur distal D	2B	9.5	Sağlam	%98	44	(-)	24.ay AC	(+)	GCR+VGF+femur allgrft+plak
11/K	Sağ femur dist D-M	2B	9	Sağlam	%90	24	(-)	18.ay AC	(+)	İntraartiküler GCR+EPR
8/E	Sol femur dist D-M	2B	4	Pozitif	%95	49	(-)	24.ay AC	(-)	GCR+VGF+plak→nonunion→ Büyüyen endoprotez
24/K	Sol femur dist D-M	2B	5	Sağlam	%75	34	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR →aseptik gevşeme→revizyon
12/E	Sol femur dist D-M	2B	7	Sağlam	%50 osteoblstk	44	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR
58/K	Sol femur dist D-M	2B	13	Sağlam	%5kondroblstk	14	(-)	12.ay AC +kran	(+)	Extraartiküler GCR+EPR
17/E	Sol fibula prok D-M	2B	8	Sağlam	%97kondroblstk	38	12.aylokl	12.ay AC	(+)	GCR+strut allogrft→nüks dizüstü amputasyon
Telanjiektatik Tip Osteosarkom										
17/K	Sağ femur dist D-M	2B	10	Sağlam	%90	12	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR
12/E	Sağ femur dist D-M	2B	10	Sağlam	%95	14	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR
Parosteal Osteosarom										
20/K	Sağ femur dist D-M	2B	9.5	Sağlam	Medulla invazyonu 2cm	16	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR
29/E	Sağ humrs prokD-M	2B	8	Sağlam	Medullaya invaze	70	(-)	(-)	(-)	Omuz dezartikülasyonu
Yüksek Dereceli Yüzeysel Osteosarkom										
15/E	Sol femur dist D	2B	8	S/2mm	%30	6	(-)	(-)	(+)	GCR+VFG+plak
26/K	Sağ femur dist D-M	2B	11	Pozitif	% 0	12	(-)	10.ay AC	(+)	Extraartiküler GCR+EPR
39/K	Sağ femur D	2B	28	Sağlam	%20	22	(-)	6.ay AC	(+)	Radikal rez+total fem protezi
19/E	Sol humersprokD-M	2B	9,5	Sağlam	%85	18	(-)	(-)	(-)	GCR+VFG(interkalar)+plak
Düşük Dereceli İntramedüllerl Osteosarkom										
37/K	Sol tibia distali M	1B	2	Pozitif	%10	56	(-)	24. ay iliak	(-)	Rez+fibula+iliak otogreft+plak Met-iliak rezks+EPR
Sekonder Osteosarkom										
54/K	Sağ iliak	3B	8	Sağlam	(Paget zemininde)	8	(-)	0.ay AC	(+)	Hemipelvektomi
D: Diafiz, M: Metafiz, D-M: metafizodiafiz, VGF:Vaskülerize fibula grefti. EPR:Endoprotetik rekonstrüksiyon, AC: Akciğer, Kran: Kranyum										

EWING SARKOMU

Ewing Sarkomu tanılı 30 hasta 10(%33.3) kadın, 20(%66.7) erkek yaş ortalaması 18.5 (3-43) idi. 15 yaş altı 17 hasta, 16-20 yaş arası 5 hasta, 30 yaşından büyük 8 hasta bulunmaktaydı. Hastaların ortalama takip süresi 30.7 (6-108) idi. Ewing Sarkomu tanılı hastalardan 2'si femur metafizodiafizer bölgesi, 8'i femur diafizer bölgesi, 2'si tibia metafizodiafizer bölge, 4'ü tibia diafizer bölge, 1'i humerus metafizodiafizer bölge, 5'i humerus diafizer bölge, 4 hasta iliak kanatta, 3 hasta metatars ve falanks yerleşimli ve 1 hastada ise kalkaneus yerleşimi mevcuttu. Hastaların 27'sine tüm tanı ve tedavi aşamalarını MÜPEAH' nde yapıldı. 3 hastada biyopsi ve/veya adjuvan tedavilerinin bir bölümü dışmerkezde uygulandı. 28 hasta başvuru esnasında evre 2, 2 hasta da evre 3 olarak sınıflandırıldı. 29 hastanın cerrahi sınırı negatif, 1 hastanın cerrahi sınırı pozitif olarak raporlandı. Rezeksiyon materyalindeki tümör boyutu 4 hastada 5 cm altında, 18 hastada 5-10 cm arası, 8 hastada 10-20 cm arası olarak ölçüldü.

Ewing Sarkomu tanılı 18 yaş altı 19 hasta için Marmara Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Bölümü tarafından neoadjuvan ve adjuvan tedavi olarak IE-VAC (ioposphamid, epirubicin, vincristin, adriamisin, cisplatin) protokolü uygulandı. 2 pediatrik hastanın neoadjuvan ve adjuvan kemoterapisi dışmerkezde uygulandı. 18 yaş üstü 8 Ewing Sarkom tanılı hastaya Marmara Üniversitesi Medikal Onkoloji Bölümü tarafından neoadjuvan olarak 4 kür IE (ifosfamid+mesna+etoposid) ve VAC(vincristin+doksorubicin+siklofosfamid), 9 hastaya da postop dönemde adjuvan olarak yine aynı protokol 13 kür olacak şekilde uygulandı. 1 erişkin Ewing Sarkomu tanılı hastanın neoadjuvan ve adjuvan tedavisi dışmerkezde uygulandı. Ewing Sarkomu tanılı preop 2 hastaya ve postop dönemde de 6 hastaya radyoterapi uygulandı.

Neoadjuvan kemoterapiye cevap patoloji piyesindeki nekroz oranı ile değerlendirildi. 11 (%36.6) hasta iyi cevap (>90% tümör nekroz oranı), 19 (%63.4) hasta kötü cevap (<90% tümör nekroz oranı) olarak gösterildi.

6 hastada lokal nüks saptandı. Lokal nüks ortalama çıkış süreci 12.6 aydır(8-24). 11 hastada metastaz saptandı. Metastaz saptanan hastaların 6 si sadece akciğere, 4 tanesi akciğer ve kranyal metastaz, 1 tanesi akciğer, kranyal, iliak kanat ve vertebra metastazı

olarak tespit edildi. Metastaz ortalama çıkış süreci 14.6 aydır(0-26). 9 hasta postoperatif takiplerinde ortalama 22.1 ayda (6-49) kaybedildi.

Ewing Sarkom Cerrahi müdahale

Tablo 7: Ewing sarkomunda cerrahi müdahale

Ewing Sarkom Cerrahi müdahale	n
Geniş sınırlarla Cerrahi Rezeksiyon (GCR)+ EPR	10
Radikal cerrahi rezeksiyon+Total protez ile EPR	3
Geniş sınırlarla Cerrahi Rezeksiyon (GCR)	0
Biyolojik Rekonstrüksiyon	14
Amputasyon	3
Lokal kas flebi uygulanan	4
Cilt grefti uygulanan	5
Sentetik damar grefti ile damar rekonstrüksiyonu	0
EPR:Endoprostetik rekonstrüksiyon	

Ewing Sarkom Komplikasyonlar

Erken dönem: Postop ilk 4 haftada en sık gelişen komplikasyon yara problemi oldu. 3 hastada ilk 4 hafta içinde ortalama 12.gün (6-18) yara problemi gelişti. 1 hasta da seröz akıntı nedeniyle sadece İV antibiyotik ile tablo düzeldi. 2 hastada cilt nekrozu gelişti. 1 hastanın postop 1. gününde distal nabazanlar alınamaması nedeniyle embolektomi uygulaması yapıldı

Geç dönem: 3 hastada implant enfeksiyonu düşünülerek tüm implantlar çıkarılıp antibiyotikli spacer uygulaması yapıldı. Bu hastalara iki aşamalı revizyon cerrahisi ve antibiyoterapi uygulandı. 2 hastada implant yetmezliği nedeniyle revizyon cerrahisi

uygulandı. 1 hastanın 30. ayında aseptik gevşeme meydana geldi ve revizyon endoprotez yapıldı. 1 hastada periprotetik kırık, 2 hastada da vida problemi yaşandı. Biyolojik rekonstrüksiyon yapılan bir hastada postop 24. ayında nonunion nedeniyle greft ve plak çıkarılıp büyüyen endoprotez uygulaması yapıldı. 1 hastada vaskülerize fibula greftinde oluşan stres kırığı immobilayzer tedavisi ile takip edildi. Bu iki hastada da tam radyolojik iyileşme gerçekleşti.

Ewing Sarkomda Postop Hasta Takibi

11 hastada metastaz saptandı. Metastaz saptanan hastaların 6 si sadece akciğere, 4 tanesi akciğer ve kranyal metastaz, 1 tanesi akciğer, kranyal, iliak kanat ve vertebra metastazı olarak tespit edildi. Metastaz ortalama çıkış süreci 14.6 aydır(0-26) Akciğer metastazı olan 5 hastaya metastazektomi ve kemoterapi tedavisi başlandı. 9 hasta postoperatif takiplerinde ortalama 22.1 ayda (6-49) kaybedildi.

Tablo 8: Ewing sarkomda hasta, tümör ve tedavi ile ilişkili faktörler

EWİNG SARKOMU										
Y/C	Lokalizasyon	Evre	Boyut	Sınır	Nekroz	Takip	Nüks	Mets.	EX	Cerrahi
EWİNG SARKOMU										
3/K	Sol tibia proks D-M	2B	5	Sağlam	%30	9	(-)	(-)	(-)	GCR+ECİ+VGF+plak
7/E	Sol femur prok D-M	2B	7	Sağlam	%70	9	(-)	(-)	(-)	GCR+ECİ+VGF+plak
16/E	Sol humer prokD-M	2B	12	Sağlam	%100	16	(-)	(-)	(-)	Extraartiküler GCR +EPR (reverse omuz protezi)
11/K	Sağ femur prok D	2B	12	Sağlam	%65	18	(-)	(-)	(-)	Radikal rez+büyüyen total fem protezi
32/K	Sağ femur prokD	2B	9	Sağlam	%40	20	8.ayda	(-)	(+)	GCR(dışmerkez)→8.aynüks→G CR+EPR(MÜH)
11/E	Sağ ramus superior	2B	4	Sağlam	%10	22	(-)	8.ay AC	(-)	GCR+ECİ+plak
10/E	Sağ tibia D	2B	7.5	Sağlam	%45	76	(-)	(-)	(-)	GCR+VGF+vida→3aysonra ex- fiks→7.yıl ex-fiks çıkarma
15/E	Sağ femur distal D	2B	6	Sağlam	%1	40	24.ay lokal	24.ay AC	(+)	GCR+VGF+plak→nüks→ GCR+EPR
12/E	Sol humerus D	2B	10	Sağlam	%10	34	(-)	18.ay AC,pelvs vert,kran	(+)	Radikal rez+büyüyen total humerus protezi
20/E	Sol tibia prok D	2B	17	Sağlam	%65	30	(-)	15ay AC+kran	(-)	GCR+VGF+plak
12/K	Sol humerus D	2B	7.5	Sağlam	%70	8	(-)	(-)	(+)	GCR+VGF+plak
16/E	Sol femur prok D	2B	9.5	Sağlam	%95	52	(-)	26.ay AC	(-)	GCR+EPR
3/E	Sağ tibia prok D	2B	6	Sağlam	%99	58	(-)	(-)	(-)	GCR+VGF+plak
37/K	Sol humerus prokD	2B	10	Sağlam	%90	6	(-)	(-)	(+)	GCR+EPR
35/E	Sol el1.parm prok D	2B	1	Sağlam	%0	54	(-)	(-)	(-)	Parmak amput+falangizasyon
15/E	Sol femur D	3	19	Sağlam	%99	14	(-)	0.ay AC	(+)	İntraartiküler total femur rezeksiyonu+EPR
12/E	Sağ femur prokD-M	2B	6	Sağlam	%50	34	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
16/E	Sol iliak kanat→ Met sağ proks femur	3	5	Sağlam	iliak%75 femur%60	16	8.ayda femur	0ayAC 8Verkran	(+)	GCR GCR+EPR
14/E	Sol femur D	2B	9	Sağlam	%100	12	(-)	(-)	(-)	GCR+VGF+plak
14/E	Sağ iliak kanat	2B	3.5	Sağlam	%99	12	(-)	(-)	(-)	GCR+VGF+rod vida
6/E	Sağ humerus prok D	2B	4	Sağlam	%95	28	(-)	14.ay AC+kran	(-)	GCR+VGF+plak
16/E	Sol tibia distal D	2B	5	Sağlam	%40	29	(-)	(-)	(-)	GCR+VGF+plak(tibiotalar artrodez)
43/K	Sağ 5. Metatars D	2B	9	Sağlam	%60	46	12.ay	(-)	(-)	5.metatars ray amputasyon
39/E	Sol femur prok D	2B	8	Pozitif	%0	12	(-)	6.ay AC kran	(+)	GCR+EPR
11/K	Sağ humer prok D	2B	8.5	Sağlam	%95	108	(-)	(-)	(-)	GCR+VGF→distal humerus rez+büyüyen protez
9/K	Sol femur D	2B	13.5	Sağlam	%30	49	18.ay	26.ay AC	(+)	GCR+VGF+plak→dezartiklsyn
11/K	Solayak4.MetatarsD	2B	6	Sağlam	%70	18	(-)	(-)	(-)	3-4-5.metatars ray amputasyon
35/E	Sağ tibia prok D-M	2B	18	Sağlam	%90	34	16.ay	24.ay AC	(-)	GCR+EPR
38/E	Sol iliak kanat	2B	8.5	Sağlam	%70	18	(-)	(-)	(-)	GCR+rod vida
38/K	Sağ kalkaneus	2B	8.5	Sağlam	%95	39	(-)	(-)	(-)	GCR+VGF+k teli

D: Diafizer, M: Metafizer, D-M: metafizodiafizer, VGF: Vaskülerize fibula grefti, AC: Akciğer, Kran: Kranyum, Vert:Vertebra

KONDROSARKOM

Kondrosarkom tanılı 40 hasta 17(%42.5) kadın, 23(%57.5) erkek yaş ortalaması 39.8 (12-78) idi. 15 yaş altı 2 hasta, 16-20 yaş arası 11 hasta, 30 yaşından büyük 27 hasta bulunmaktaydı. Hastaların ortalama takip süresi 34.8 (2-96) idi. Kondrosarkom tanılı hastalardan 5 si femur metafizodiafizer bölgesi,3'ü femur diafizer bölgesi, 3'ü femur metafizer bölge, 1'i tibia metafizodiafizer bölge, 3'ü tibia metafizer bölge, 1'i fibula metafizer bölge, 8'i humerus metafizodiafizer bölge, 2'si humerus diafizer bölge, 1'i humerus metafizer bölge, 4 hasta iliak kanatta, 6 hasta metatars ve falanksta, 2 hasta skapula ve 1 hasta radiusta yerleşim gösterdi. Hastaların 37'sinin tüm tanı ve tedavi aşamaları MÜPEAH' nde yapıldı. 3 hastada biyopsi ve/veya adjuvan tedavilerinin bir bölümü dışmerkezde uygulandı. 23 hasta başvuru esnasında L-G, 17 hasta da H-G olarak sınıflandırıldı. Rezeksiyon materyalindeki tümör boyutu 10 hastada 5 cm altında, 22 hastada 5-10 cm arası, 8 hastada 10-20 cm arası olarak ölçüldü.

Proksimal humerus yerleşimli H-G kondrosarkom tanılı akciğer metastazı gerçekleşen bir hastaya postop kemoterapi uygulandı. Skapula yerleşimli H-G kondrosarkom tanılı bir hastaya postop radyoterapi uygulandı. Yine skapula yerleşimli H-G kondrosarkom tanılı akciğer metastazı gerçekleşen bir hastaya postop radyoterapi ve kemoterapi uygulandı.

4 hastada lokal nüks saptandı. Lokal nüks ortalama çıkış süreci 15.5 aydır(12-24). 4 hastada metastaz saptandı. Metastaz saptanan hastaların 4'ünde de sadece akciğerde odak gözlendi. Metastaz ortalama çıkış süreci 18.5 aydır(12-30). 5 hasta postoperatif takiplerinde ortalama 23.2 ayda (2-64) kaybedildi.

Kondrosarkom Cerrahi müdahale

Tablo 9: Kondrosarkomda cerrahi müdahale

Kondrosarkom Cerrahi müdahale	n
Geniş sınırlarla Cerrahi Rezeksiyon (GCR)+ EPR	25
Radikal cerrahi rezeksiyon+Total protez ile EPR	1
Geniş sınırlarla Cerrahi Rezeksiyon (GCR)	10
Biyolojik Rekonstrüksiyon	3
Amputasyon	1
Lokal kas flebi uygulanan	4
Cilt grefti uygulanan	5
Sentetik damar grefti ile damar rekonstrüksiyonu	0
EPR:Endoprostetik rekonstrüksiyon	

Kondrosarkom Komplikasyonlar

Erken dönem: postop ilk 4 haftada en sık gelişen komplikasyon yara problemi oldu. 2 hastada ilk 4 hafta içinde ortalama 10.günde (6-14) yara problemi gelişti. 2 hastada cilt nekrozu gelişti.

Geç dönem: 1 hastada aseptik gevşeme saptandı. 2 hastada geç dönemde enfeksiyon gelişti. Bu hastaya iki aşamalı revizyon cerrahisi ve antibiyoterapi uygulandı. 1 hastada vida problemi vida değiştirilerek düzeltildi. Distal femur yerleşimli bir hastada 10. ayda hareket kısıtlılığı gelişmesi üzerine genel anestezi altında manipülasyon yapıldı.

Kondrosarkomda Postop Hasta Takibi

4 hastada metastaz saptandı. Metastaz saptanan hastaların 4'ü de sadece akciğere idi. Akciğer metastazı saptanan 2 hastaya metastazektomi uygulandı. Nüks gelişen 4 hastaya da tekrar GCR uygulandı.

Tablo 10: Kondrosarkomda hasta, tümör ve tedavi ile ilişkili faktörler

KONDROSARKOM										
Y/C	Lokalizasyon	Evre	Boyut	Sınır	KT/RT	Takip	Nüks	Mets.	EX	Cerrahi
KONDROSARKOM										
57/E	Sol tibia prok M	D-G	12	Sağlam	Yok	24	(-)	(-)	(-)	İntraartiküler GCR+EPR
29/E	Sağ tibia prokM	D-G	7	Sağlam	Yok	58	50.ay	(-)	(-)	GCR
44/K	Sağ femur prok D	D-G	10	Sağlam	Yok	26	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
35/K	Sağ humerus D	Y-G	7	Sağlam	Yok	76	(-)	(-)	(-)	GCR+VFG+plak
37/E	Sağ tibia prok M	Y-G	8	Sağlam	Yok	37	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
34/K	Sol skapul/humerus proks	L-G	6	Sağlam	Yok	80	24.ay lokal	(-)	(-)	Totl skapula+prok humers rez→nüks GCR
37/E	Sol humerus prok D	L-G	6	Sağlam	Yok	14	(-)	(-)	(-)	GCR+VFG+plak
49/K	Sağ femur dist M	L-G	6	Sağlam	Yok	26	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
37/K	Sağ fibula dist M	Y-G	8	Sağlam	Yok	37	(-)	(-)	(-)	GCR
33/E	Sağ ayak 2.parm proks falanks	D-G	1	Sağlam	Yok	34	(-)	(-)	(-)	Küretaj+Greftleme
36/E	Sol el 1.parm prok	D-G	1.5	Sağlam	Yok	96	(-)	(-)	(-)	Proks falanks amptsyon
25/E	Sol humerus prok D-M	Y-G	8	Sağlam	KT	44	14.ay Sakrum	16.ay AC	(-)	GCR+EPR→nüks GCR+VGF+rodvida
12/E	Sağ el 2. Prok falanks	D-G	1	Sağlam	Yok	39	(-)	(-)	(-)	İntralezyonel eksizyon+greft+fiksasyon
75/K	Sol humerusproksM	Y-G	8.5	Sağlam	Yok	12	(-)	(-)	(+)	GCR+EPR
40/K	Sol el 4. parm proks falanks	D-G	1	Sağlam	Yok	30	(-)	(-)	(-)	Küretaj+Greftleme
53/K	Sol femur dist D	D-G	7.5	Sağlam	Yok	34	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
21/E	Sol el 5.parm midfalanks	D-G	1	Sağlam	Yok	30	(-)	(-)	(-)	İntralezyonel eksizyon+greft+fiksasyon
40/E	Sol iliak kanat	D-G	5.5	Sağlam	Yok	46	(-)	(-)	(-)	GCR
57/E	Sol skapula	Y-G	6.5	Sağlam	RT	34	(-)	(-)	(-)	GCR+latis flebi
18/E	Sol iliak kanat	Y-G	12	Sağlam	Yok	14	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR(lumic)
66/K	Sağ femur dist D-M	D-Ğ	11	Sağlam	Yok	16	(-)	(-)	(-)	İntraartikülerGCR+EPR
78/E	Sol femur prok M	D-G	8	Sağlam	Yok	26	(-)	(-)	(+)	GCR+EPR
14/E	Sağ humer prokD-M	Y-G	6	Sağlam	Yok	28	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
26/E	Sağ humer prokD-M	D-G	7.5	Sağlam	Yok	24	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
34/K	Sağ humer prokD-M	Y-G	8	Sağlam	Yok	26	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
47/K	Sağ humer prokD-M	D-G	8.5	Sağlam	Yok	18	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
76/K	Sol femur prok D-M	Y-G	10.5	Sağlam	Yok	2	(-)	(-)	(+)	GCR+EPR(lumic)
37/E	Sol femur dist D-M	D-G	6	Sağlam	Yok	24	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
24/K	Sol humer prokD-M	Y-G	7.5	Sağlam	Yok	40	(-)	(-)	(-)	GCR+EPR
27/E	Sol ramus pubis	Y-G	9	Sağlam	Yok	24	(-)	(-)	(-)	İnternal hemipelvektomi
32/K	Sol 3.metakarp dist	D-G	1	Sağlam	Yok	39	(-)	(-)	(-)	Küretaj+Greftleme
48/K	Sol tibia prok D-M	D-G	4	Sağlam	Yok	49	(-)	(-)	(-)	İntralezyonel eksizyon +çimento+plak
18/E	Sağ femur dist D	D-G	2	Sağlam	Yok	24	(-)	(-)	(-)	Küretaj+Greftleme
65/K	Sağ femur dist D-M	Y-G	10	Sağlam	Yok	14	(-)	12.ay AC	(-)	İntraartikülerGCR+EPR
56/E	Sol femur prok D-M	Y-G	15	Sağlam	Yok	12	(-)	16.ay AC	(+)	GCR+EPR(total femur)
40/E	Sol skapula →nüks sol prok humerus	Y-G	10	Sağlam	KT/RT	64	24.ay	30.ay AC	(+)	Rezek+PFE GCR+EPR
25/E	Sağ dist Radius M	D-G	4	Sağlam	Yok	39	(-)	(-)	(-)	GCR+VFG+plak
62/K	Sol femur dist M	Y-G	7	Sağlam	Yok	36	(-)	(-)	(-)	İntraartikülerGCR+EPR
22/E	Sol akromion	D-G	3.5	Sağlam	Yok	76	(-)	(-)	(-)	GCR
27/E	Sol sakroiliak	Y-G	8	Sağlam	Yok	20	(-)	(-)	(-)	GCR+rod vida

D: Diafizler, M: Metafizler, D-M: metafizodiafizler, VGF:Vaskülerize fibula grefti. EPR:Endoprostetik rekonstrüksiyon, AC: Akciğer

BULGULAR

A- Tüm hastaların genel sağkalımı

B- Preoperatif dönemle ilişkilendirilen sağkalım oranları

1. Tanıya göre sağkalım
2. Şikayet – tanı arası geçen süre (prodromal dönem) - sağkalım
3. Tedavinin tümünün merkezimizde uygulanması - sağkalım

C- Hasta ile ilişkili faktörler

1. Cinsiyete göre sağkalım
2. Yaşa göre sağkalım

D- Tümörle ilişkili sağkalım oranları

1. Lokalizasyona göre sağkalım
2. Tümörün evresine göre sağkalım
3. Tümörün boyutuna göre sağkalım

E- Tedavi ile ilişkili sağkalım oranları

1. Cerrahi sınır pozitifliği – sağkalım
2. Tümör nekroz oranı – sağkalım

F- Postoperatif dönemle ilişkilendirilen sağkalım oranları

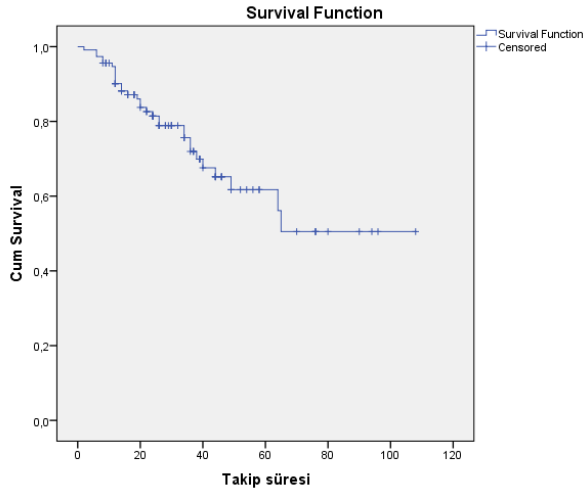
1. Komplikasyon – sağkalım
2. Lokal nüks – sağkalım
3. Metastaz – sağkalım

G- Yıllar ile ilişkili sağkalım

SAĞKALIM ANALİZLERİ

A. TÜM HASTALARIN GENEL SAĞKALIMI

Şekil 19: Genel sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 11: Genel sağkalımda ortalama ve ortanca

Means and Medians for Survival Time							
Mean ^a				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
71,889	5,434	61,239	82,539

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Tablo 12: Genel sağkalım hasta dağılımı

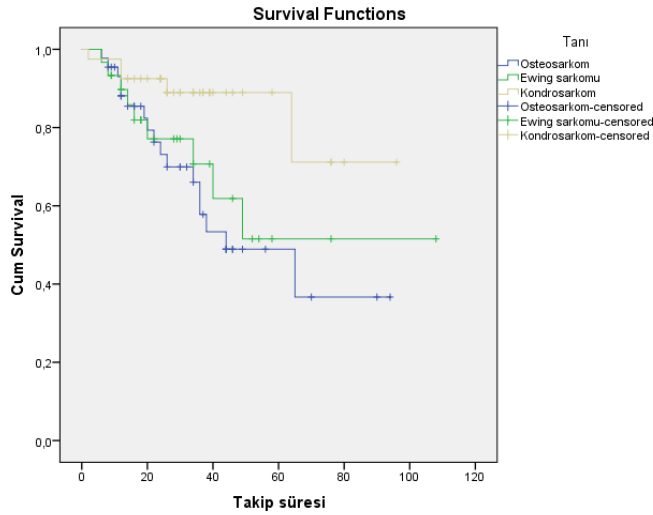
		Frekans(n)	Yüzde (%)
Mortalite	Yaşadı	83	72,8
	Exoldu	31	27,2
	Toplam	114	100,0

Malign kemik tümörü ile opere ettiğimiz tüm hastalar dikkate alındığında ortalama sağkalım süresi 72 ay idi. Hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %90; 2 yıllık sağkalım oranı %81; 3 yıllık sağkalım oranı %72; 5 yıllık sağkalım oranı %56 idi.

B. PREOPERATİF DÖNEMLE İLİŞKİLENDİRİLEN SAĞKALIM ORANLARI

1. TANIYA GÖRE SAĞKALIM

Şekil 20: Tanıya göre sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 13: Tanıya göre 1, 2, 3, ve 5 yıllık sağkalım oranları

Tanı	1 yıllık sağkalım	2 yıllık sağkalım	3 yıllık sağkalım	5 yıllık sağkalım
Osteosarkom	% 88	% 73	% 57	% 46
Ewing sarkomu	% 89	% 70	% 61	% 60
Kondrosarkom	% 92	% 88	% 71	% 71

Tablo 14: Tanıya göre sağkalımda ortalama ve ortanca

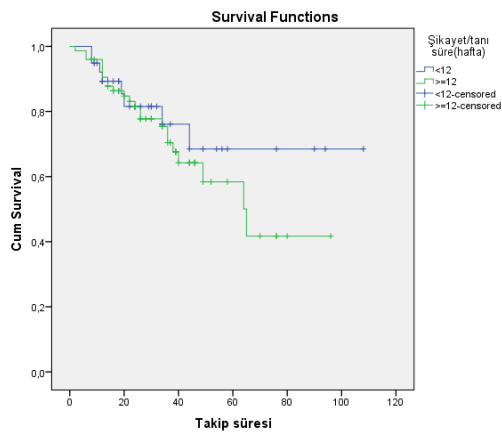
Tanı	Means and Medians for Survival Time							
	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Osteosarkom	55,357	6,524	42,570	68,145	44,000	13,164	18,199	69,801
Ewing sarkomu	69,474	10,139	49,603	89,346
Kondrosarkom	81,267	6,448	68,630	93,904
Overall	71,889	5,434	61,239	82,539

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Osteosarkom için 5 yıllık sağkalım %46, Ewing sarkomu için 5 yıllık sağkalım %60, kondrosarkom için %71 olarak bulundu. Kondrosarkom tanılı hastalarımızın sağkalımı osteosarkom ve Ewing sarkomlu hastalarımızdan yüksek bulundu ($p=0,029<0,05$).

2. ŞİKAYET-TANI ARASI GEÇEN SÜRE (PRODROMAL DÖNEM)

Şekil 21: Prodromal dönem - sağkalım tüm hastalar için (Kaplan-Meier)



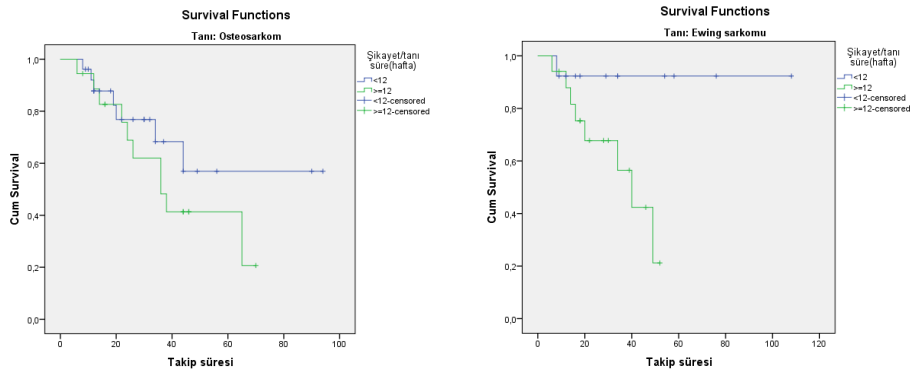
Tablo 15: Prodromal dönem - sağkalım ortalama ve ortanca

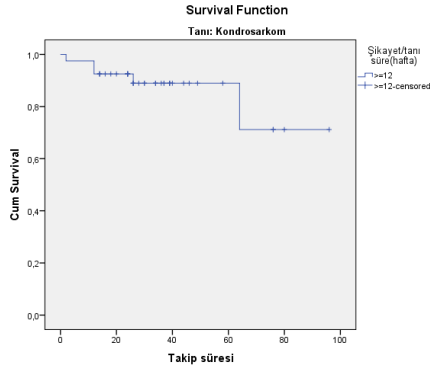
Şikayet/tanı süre(hafta)	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<12	81,723	8,195	65,661	97,785
>=12	62,168	5,509	51,371	72,965	65,000	11,185	43,078	86,922
Overall	71,889	5,434	61,239	82,539

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Tüm hastalar için şikayetlerinin başlamasından itibaren 12 hafta içinde başvuran hastalar ile 12 haftadan sonra başvuran hastaların sağkalıma etkisi araştırıldı. Şikayet ile tanı arasında geçen sürenin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Şekil 22: Osteosarkom, Ewing sarkomu ve kondrosarkomda ayrı ayrı prodromal dönem - sağkalım incelemesi (Kaplan-Meier)





Tablo 16: Osteosarkom, Ewing sarkomu ve kondrosarkom için prodromal dönem - sağkalım ortalama ve ortanca

		Mean ^a				Median			
Tanı	Şikayet/tanı süre(hafta)	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Osteosarkom	<12	64,807	8,961	47,243	82,371
	>=12	42,292	5,793	30,938	53,646	36,000	7,499	21,303	50,697
	Overall	55,357	6,524	42,570	68,145	44,000	13,164	18,199	69,801
Ewing sarkomu	<12	100,308	7,391	85,822	114,793
	>=12	35,369	4,288	26,966	43,773	40,000	6,928	26,422	53,578
	Overall	69,474	10,139	49,603	89,346
Kondrosarkom	>=12	81,267	6,448	68,630	93,904
	Overall	81,267	6,448	68,630	93,904

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Tablo 17: Osteosarkom, Ewing sarkomu prodromal dönem karşılaştırılması

		Overall Comparisons		
Tanı		Chi-Square	df	Sig.
Osteosarkom	Log Rank (Mantel-Cox)	1,063	1	,302
Ewing sarkomu	Log Rank (Mantel-Cox)	4,646	1	,031

Test of equality of survival distributions for the different levels of Şikayet/tanı süre(hafta).

Osteosarkom tanılı hastalara 12 haftadan önce veya sonra tanı koymanın sağkalıma etkisi istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

Ewing sarkomu tanılı hastalara 12 haftadan önce veya sonra tanı koymanın sağkalıma etkisi anlamlıydı ($p=0,031$). 12 haftadan önce tanı konulan hastalarda sağkalım yüksekti.

Kondrosarkom hastalarının şikayetinin başlaması ile tanı koyma süresi genellikle osteosarkom ve ewing hastalarından daha geçtir. Kondrosarkom için 12 haftadan önce doktora başvurup tanı koyulabilen hastası yoktu.

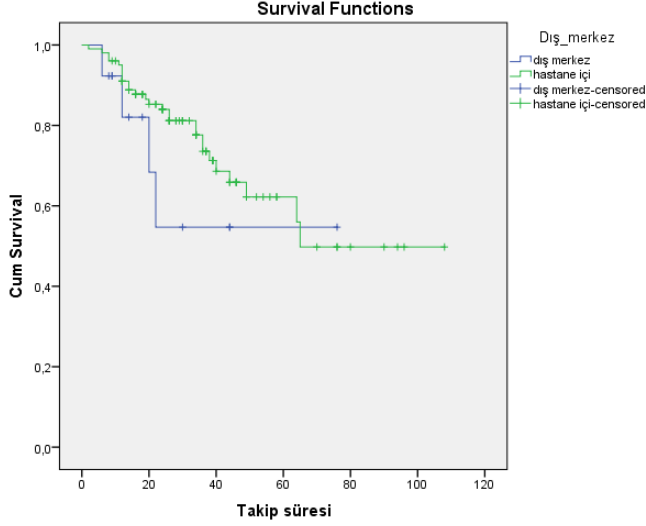
3. TEDAVİNİN TÜMÜNÜN MERKEZİMİZDE UYGULANMASI

Tablo 18: Tedavinin tümünün aynı merkezde uygulanmış olması

		Yaşadı		Ex oldu		p
		n	%	n	%	
Tedavi Merkezi	Dış Merkez	9	%10,8	4	%12,9	$X^2=0,095$ $p=0,493$
	MÜPEAH	74	%89,2	27	%87,1	

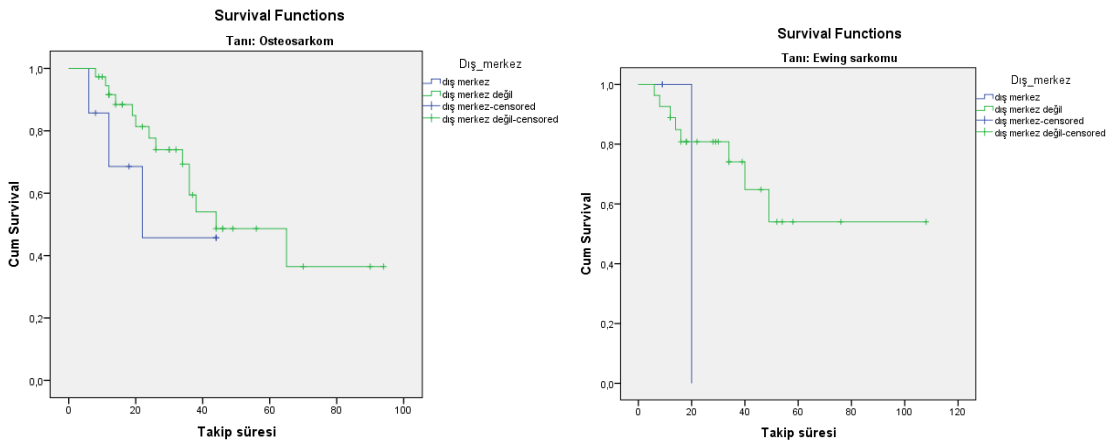
Hastaların 101'inin (%88,6) biyopsi, neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi basamaklarının hepsi MÜPEAH'nde yapılmış, 13'ünün (%11,4) bunların herhangi bir aşamasını dışmerkezde aldığı görülmekte.

Şekil 23: Tedavinin tüm basamaklarının aynı merkezde uygulanmasının sağkalımla ilişkisi tüm hastalar için (Kaplan-Meier)



Tedavi aşamasının tümünün kendi merkezimizde yapılmış olmasının sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Şekil 24: Osteosarkom, Ewing sarkomu ve kondrosarkomlu hastaların tedavilerinin tümünün MÜPEAH'de uygulanmış olması ile sağkalım oranları ayrı ayrı incelendi.



Kondrosarkom hastaları için tedavi basamaklarının bir kısmının dış merkezde uygulandığı hastaların sayısı kaplan-meier sağkalım testini yapmak için yeterli değildi.

Tablo 19: Osteosarkom ve Ewing sarkomu hastalarında tedavilerinin tümünün MÜPEAH’de uygulanması ile sağkalım ilişkisi ortalama ve ortanca

		Mean ^a				Median			
Tanı	Dış merkez	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
				Osteosarkom	dış merkez			28,057	6,538
	MÜPEAH	56,287	6,896	42,772	69,803	44,000	13,471	17,597	70,403
	Overall	55,357	6,524	42,570	68,145	44,000	13,164	18,199	69,801
Ewing sarkomu	dış merkez	20,000	,000	20,000	20,000	20,000	.	.	.
	MÜPEAH	71,795	10,305	51,597	91,993
	Overall	69,474	10,139	49,603	89,346

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Tablo 20: Osteosarkom ve Ewing sarkomu hastalarında tedavilerinin tümünün MÜPEAH’de uygulanması ile sağkalım ilişkisinin karşılaştırılması

		Chi-Square	df	Sig.
Osteosarkom	Log Rank (Mantel-Cox)	,586	1	,444
Ewing sarkomu	Log Rank (Mantel-Cox)	1,035	1	,309

Test of equality of survival distributions for the different levels of Dış_merkez.

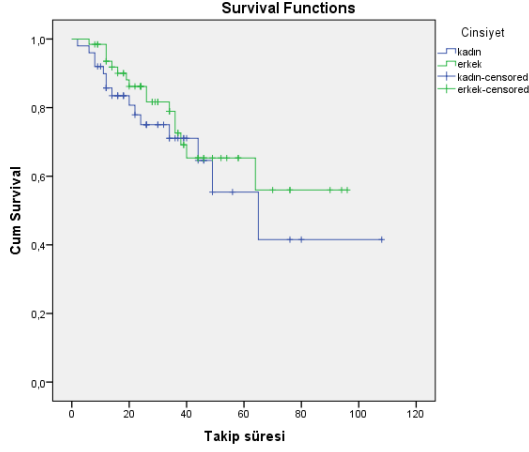
Osteosarkom hastalarında dış merkezde tedavinin bir bölümünü almış olmanın sağkalıma etkisi anlamlı değildi.

Ewing sarkomu hastalarında dış merkezde tedavinin bir bölümünü almış olmanın sağkalıma etkisi anlamlı değildi.

C. HASTA İLE İLİŞKİLİ FAKTÖRLER

1. CİNSİYETE GÖRE SAĞKALIM

Şekil 25: Cinsiyete göre sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 21: Cinsiyete göre sağkalım karşılaştırılması

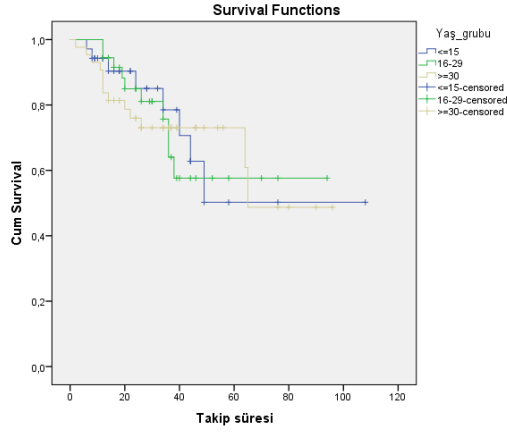
Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,803	1	,370
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,229	1	,268
Tarone-Ware	,991	1	,319

Test of equality of survival distributions for the different levels of Cinsiyet.

Çalışmamızdaki hastaların 50'si (%43,9) kadın, 64'ü (%56,1) erkek olarak dağılmaktadır. Cinsiyetin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

2. YAŞA GÖRE SAĞKALIM

Şekil 26: Yaşa göre sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 22: Yaşa göre sağkalım karşılaştırılması

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,037	2	,982
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,844	2	,656
Tarone-Ware	,337	2	,845

Test of equality of survival distributions for the different levels of Yaş_grubu.

Tablo 23: Yaşa göre hastaların dağılımı

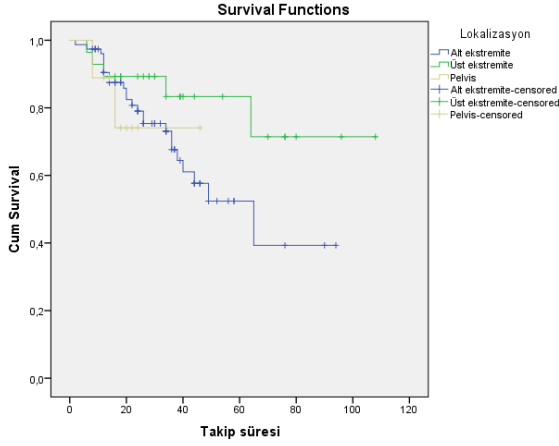
		Yaşadı		Ex oldu		p
		n	%	n	%	
Yaş Grubu	<=15	27	%32,5	8	%25,8	X ² =0,539 p=0,764
	16-29	26	%31,3	10	%32,3	
	>=30	30	%36,1	13	%41,9	

Yaşın sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

D. TÜMÖRLE İLİŞKİLİ SAĞKALIM ORANLARI

1- LOKALİZASYONA GÖRE SAĞKALIM

Şekil 27: Lokalizasyona göre sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 24: Lokalizasyona göre sağkalım karşılaştırılması

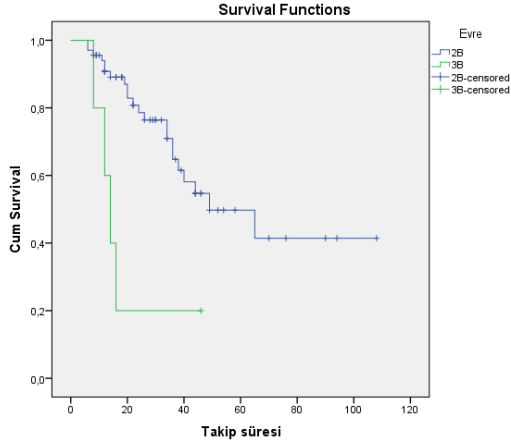
Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,288	2	,193
Breslow (Generalized Wilcoxon)	1,575	2	,455
Tarone-Ware	2,336	2	,311

Test of equality of survival distributions for the different levels of Lokalizasyon.

Hastalar lokalizasyonlarına göre 77'si (%67,5) alt ekstremite, 28'i (%24,6) üst ekstremite, 9'u (%7,9) pelvis olarak dağılmaktadır. Lokalizasyonun sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

2- TÜMÖRÜN EVRESİNE GÖRE SAĞKALIM

Şekil 28: Osteosarkom ve Ewing sarkomda evreye göre sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 25: Tümör evresine göre sağkalım karşılaştırılması

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	7,790	1	,005
Breslow (Generalized Wilcoxon)	11,124	1	,001
Tarone-Ware	10,134	1	,001

Test of equality of survival distributions for the different levels of Evre.

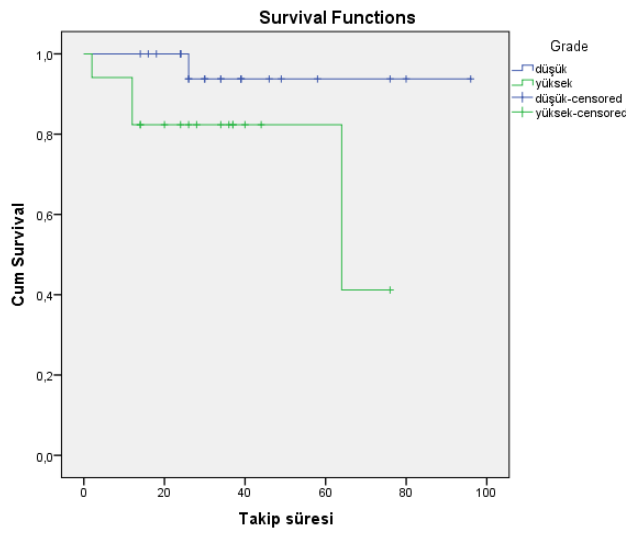
Tablo 26: Tümör evresine göre ortalama ve ortanca

Evre	Means and Medians for Survival Time							
	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
Lower Bound			Upper Bound	Lower Bound			Upper Bound	
2B	64,629	6,836	51,231	78,028	49,000	13,211	23,106	74,894
3B	19,200	6,108	7,228	31,172	14,000	2,191	9,706	18,294
Overall	62,167	6,587	49,256	75,078	49,000	13,206	23,117	74,883

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Osteosarkom ve Ewing Sarkomu grubundaki hastalarda; Evresi 3B olan hastaların sağkalım süresi, Evresi 2B olan hastaların sağkalım süresinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0,005<0,05$).

Şekil 29: Kondrosarkom hastaları için grad - sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 27: Grada göre sağkalım karşılaştırılması

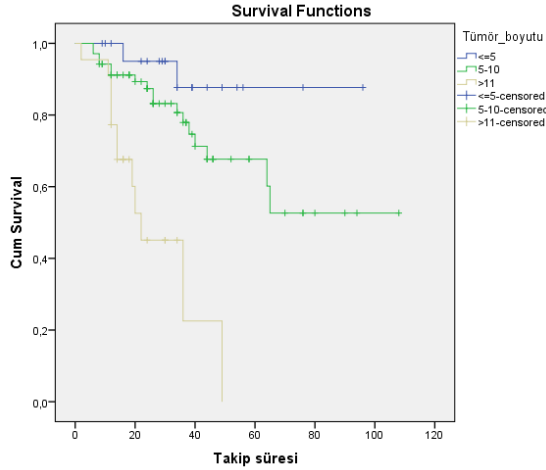
Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3,255	1	,071
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3,018	1	,082
Tarone-Ware	3,036	1	,081

Test of equality of survival distributions for the different levels of Grade.

Kondrosarkom grubundaki hastalarda; tümörün gradının sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

3- TÜMÖR BOYUTUNA GÖRE SAĞKALIM

Şekil 30: Tümör boyutu - sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 28: Tümör boyutu sağkalım karşılaştırılması

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	24,794	2	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	18,060	2	,000
Tarone-Ware	20,924	2	,000

Test of equality of survival distributions for the different levels of Tümör_boyutu.

Tablo 29: Tümör boyutu hastaların dağılımı

		Yaşadı		Ex oldu		p
		n	%	n	%	
Tümör Boyutu	<=5	21	%25,3	2	%6,5	X²=12,516 p=0,002
	5-10	52	%62,7	17	%54,8	
	>11	10	%12,0	12	%38,7	

Tablo 30: Tümör boyutuna göre hastaların ortalama ve ortancası

Tümör boyutu	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
<=5	87,469	5,691	76,314	98,624
5-10	75,276	6,549	62,439	88,112
>11	27,319	4,171	19,145	35,494	22,000	5,692	10,844	33,156
Overall	71,889	5,434	61,239	82,539

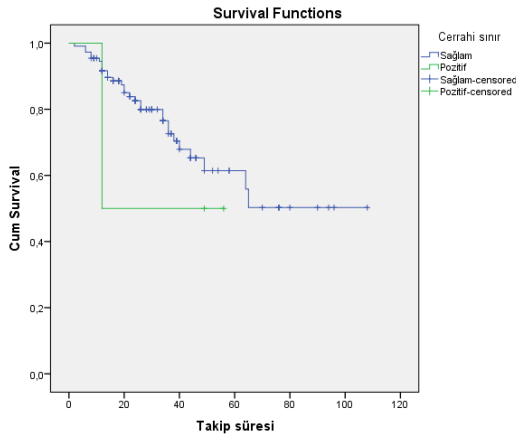
a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Tümör boyutu >11 cm olan hastaların sağkalım süresi, tümör boyutu 10'dan küçük olan hastaların sağkalım süresinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0,000<0,05$).

E. TEDAVİ İLE İLİŞKİLİ SAĞKALIM ORANLARI

1. CERRAHİ SINIR POZİTİFLİĞİ – SAĞKALIM

Şekil 31: Cerrahi sınır pozitifliği - sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 31: Cerrahi sınır pozitifliği sağkalım karşılaştırılması

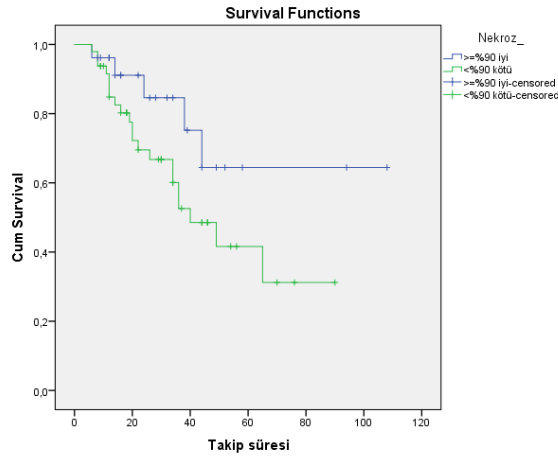
Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,661	1	,416
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,445	1	,118
Tarone-Ware	1,606	1	,205

Test of equality of survival distributions for the different levels of Cerrahi sınır.

Cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

2. TÜMÖR NEKROZ ORANI – SAĞKALIM

Şekil 32: Tümör nekroz oranı - sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 32: Tümör nekroz oranı sağkalım karşılaştırılması

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,974	1	,085
Breslow (Generalized Wilcoxon)	2,717	1	,099
Tarone-Ware	2,923	1	,087

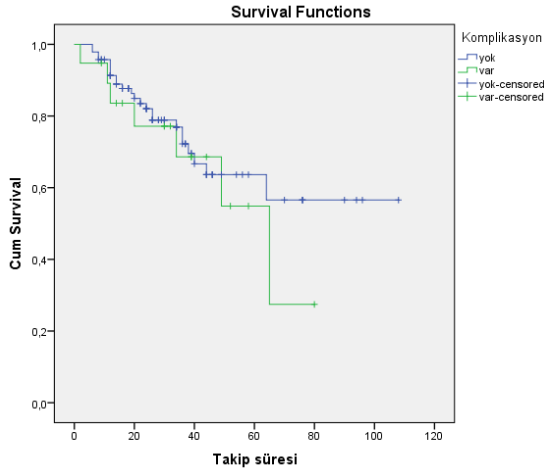
Test of equality of survival distributions for the different levels of Nekroz_.

Tümör nekroz oranı için parosteal osteosarkom ve sekonder osteosarkom dışındaki tüm osteosarkom ve Ewing sarkomu hastalarının patoloji raporuna bakıldı. Nekroz oranının sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

F. POSTOPERATİF DÖNEMLE İLİŞKİLENDİRİLEN SAĞKALIM ORANLARI

1. KOMPLİKASYON – SAĞKALIM

Şekil 33: Komplikasyon - sağkalım (Kaplan-Meier)



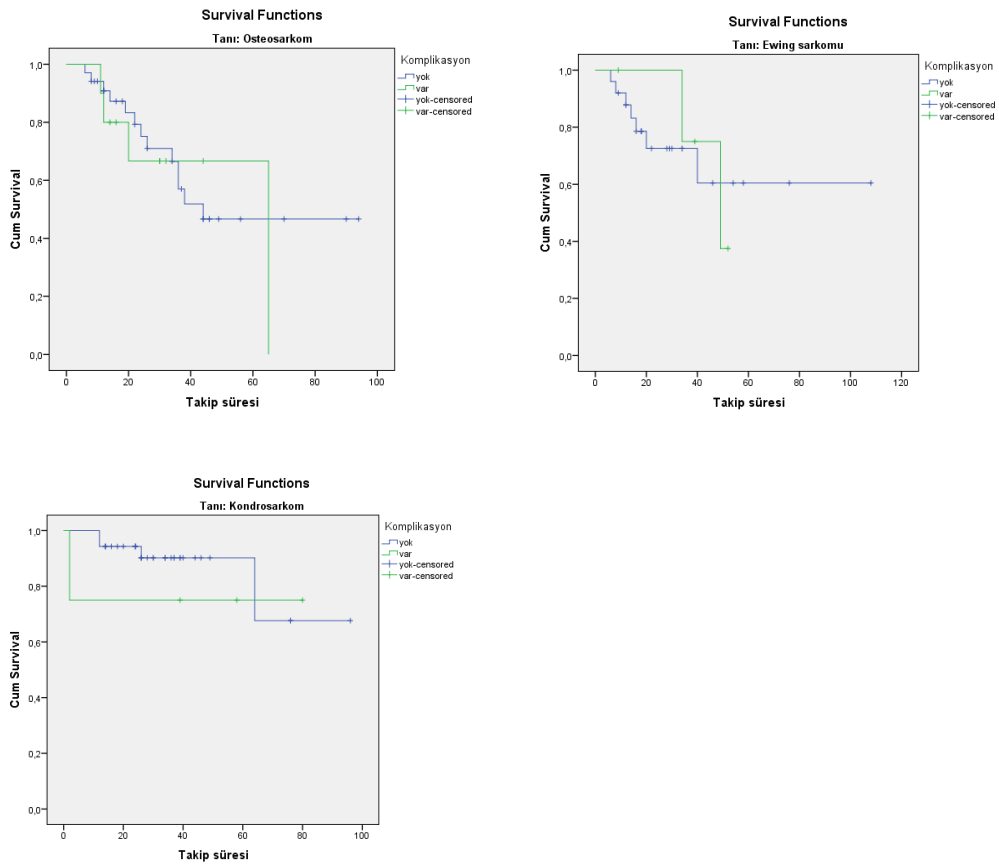
Tablo 33: Komplikasyon sağkalım karşılaştırılması

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,481	1	,488
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,297	1	,586
Tarone-Ware	,309	1	,578

Test of equality of survival distributions for the different levels of komplikasyon.

Erken dönemde komplikasyonun genel sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Şekil 34: Osteosarkom, Ewing sarkomu ve kondrosarkom için ayrı ayrı komplikasyonun sağkalıma etkisi incelendi (Kaplan-Meier).



Tablo 34: Tüm hastalıklar için komplikasyonların ortalama ve ortancası

		Mean ^a				Median			
Tanı	Komplikasyon	Estimate	Std. Error	95% C.I.		Estimate	Std. Error	95% C.I.	
				Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Osteosarkom	yok	58,056	7,090	44,160	71,953	44,000	.	.	.
	var	48,300	9,228	30,214	66,386	65,000	,000	.	.
	Overall	55,357	6,524	42,570	68,145	44,000	13,164	18,199	69,801
Ewing sarkomu	yok	73,770	11,043	52,125	95,415
	var	46,375	3,660	39,202	53,548	49,000	11,456	26,545	71,455
	Overall	69,474	10,139	49,603	89,346
Kondrosarkom	yok	81,116	7,314	66,780	95,451
	var	60,500	16,887	27,401	93,599
	Overall	81,116	6,479	68,418	93,815

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Tablo 35: Tüm hastalıklar için komplikasyonların karşılaştırılması

		Overall Comparisons		
Tanı		Chi-Square	df	Sig.
Osteosarkom	Log Rank (Mantel-Cox)	,127	1	,722
Ewing sarkomu	Log Rank (Mantel-Cox)	,000	1	0,999
Kondrosarkom	Log Rank (Mantel-Cox)	,363	1	,547

Test of equality of survival distributions for the different levels of Komplikasyon.

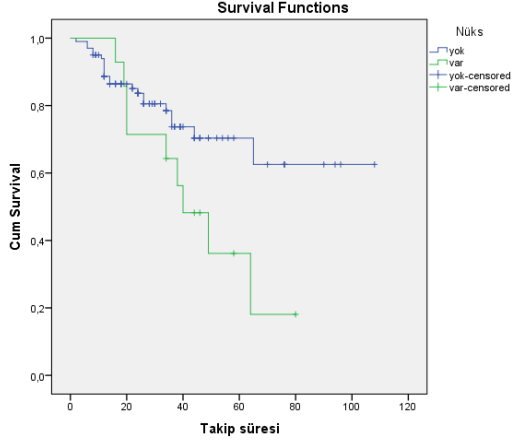
Osteosarkom hastalarında komplikasyon geçirmiş olmanın sağkalıma etkisi anlamlı değildi.

Ewing sarkomu hastalarında komplikasyon geçirmiş olmanın sağkalıma etkisi anlamlı değildi.

Kondrosarkom hastalarında komplikasyon geçirmiş olmanın sağkalıma etkisi anlamlı değildi.

2. LOKAL NÜKSE GÖRE SAĞKALIM

Şekil 35: Lokal nüks - sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 36: Lokal nüks sağkalım karşılaştırılması

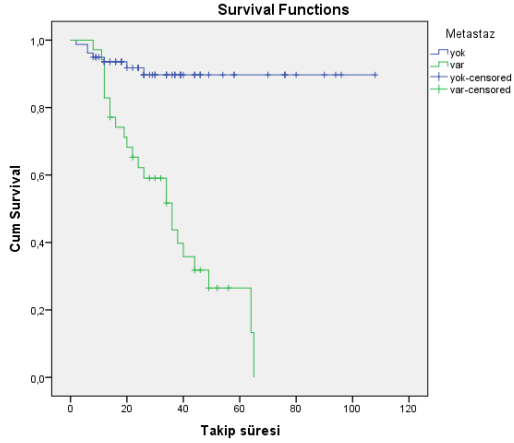
Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,048	1	,044
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,635	1	,425
Tarone-Ware	1,765	1	,184

Test of equality of survival distributions for the different levels of Nüks.

Nüks olan hastaların sağkalım süresi, nüks olmayan hastaların sağkalım süresinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0,044<0,05$).

3. METASTAZA GÖRE SAĞKALIM

Şekil 36: Metastaz - sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 37: Metastaz sağkalım karşılaştırılması

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	32,924	1	,000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	17,509	1	,000
Tarone-Ware	23,802	1	,000

Test of equality of survival distributions for the different levels of Metastaz.

Tablo 38: Metastaz ortalama ve ortanca

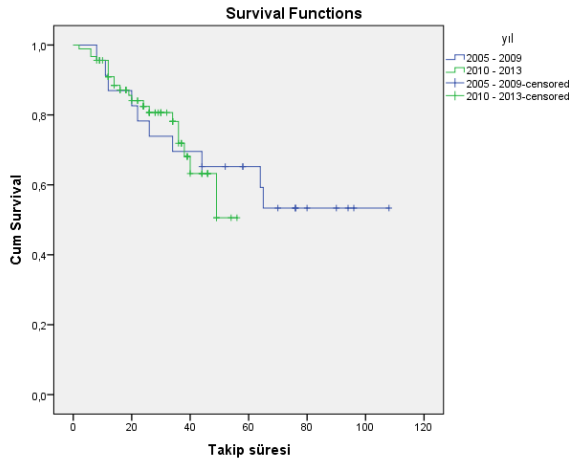
	Means and Medians for Survival Time							
	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
Lower Bound			Upper Bound	Lower Bound			Upper Bound	
Metastaz								
yok	98,214	3,546	91,264	105,164
var	36,464	3,670	29,271	43,658	36,000	5,940	24,357	47,643
Overall	71,889	5,434	61,239	82,539

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Metastazı olan hastaların sağkalım süresi, metastazı olmayan hastaların sağkalım süresinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0,000<0,05$).

G. YILLAR İLE İLİŞKİLİ SAĞKALIM

Şekil 37: Yıllar ile ilişkili sağkalım (Kaplan-Meier)



Tablo 39: Yıllar ile ilişkili sağkalım karşılaştırılması

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,056	1	,813
Breslow (Generalized Wilcoxon)	,059	1	,807
Tarone-Ware	,004	1	,947

Test of equality of survival distributions for the different levels of yıl.

2005 - 2009 ile 2010 - 2013 farklı yıllarda tedavisinin yapılmış olmasının sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yıllara göre sağkalım oranları osteosarkom, Ewing sarkomu ve kondrosarkom için ayrı ayrı incelendi. Ewing sarkomu ve kondrosarkom hastaları için yıllara göre sağkalım anlamlı değildi.

Osteosarkom tanılı hastalarımızdan 2010 - 2013 yılları arasında opere olanlarının sağkalımı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,02$).

TARTIŞMA

Ülkemizde her yıl 150.000 civarında yeni erişkin kanser vakası tanısı konulurken, 15 yaş altında bu 2500-3000 civarındadır [1]. Primer habis kemik tümörlerinin görülme sıklığı ise daha nadirdir (senede 8-10 yeni vaka / 1 milyon kişi). Serlo ve ark. larının 88 hasta ile Finlandiya’da yaptığı çalışmada 0-14 yaş arası çocuklarda 3,8 vaka / 1 milyon kişi [31], Northern England and West Midlands region of United Kingdom çalışma grubunun ortaya koyduğu datada 4,84 yeni vaka / 1 milyon kişi [32], European Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS) datasında 5,5 yeni vaka / 1 milyon kişi olarak belirtilmiştir [33].

Sarkom tedavisinin öncelikli amacı hastanın yaşamını kurtarmak, daha sonra tutulan ekstremitayı kurtarmak ve kurtarılan ekstremitayı en efektif şekilde hastanın kullanabilmesini sağlamaktır. Bu yüzden tümör hastalarının takibinde ve tedavisinde son yıllarda multidisipliner çalışma kavramı önem kazanmıştır. Marmara Üniversitesi Ortopedi ve Travmatoloji A.B.D. öncülüğünde 2005 yılından beri Ortopedik Onkoloji Tümör Konseyi oluşturulmuştur. Bu çalışma grubundaki her bir öğretim üyesi birbiri ile koordineli çalışarak tecrübelerini aktarmakta ve sağkalımı artıracak tedavi algoritması ortak alınan karar çerçevesinde uygulanmaktadır. Çalışmamızda kas-iskelet sistemi tümörleri için tersiyer bir referans merkezi olan kliniğimize başvuran habis kemik tümörlü 114 hastanın genel sağkalım oranını, sağkalıma etki edebilecek; preoperatif dönem, tümör ile ilişkili, hasta ile ilişkili, tedavi ile ilişkili ve postoperatif dönemle ilişkili faktörleri ortaya koyarak multidisipliner yaklaşımın önemini göstermeyi amaçladık.

Malign kemik tümörü ile başvuran hastalarımızın ortalama takip süresi 32,11 aydır (2-108). Hastaların tümü ele alındığında ortalama sağkalım süresi 72 ay idi. Hastaların 1 yıllık sağkalım oranı %90; 2 yıllık sağkalım oranı %81; 3 yıllık sağkalım oranı %72, 5 yıllık sağkalım oranı %56 idi. Hastalısız 5 yıllık sağkalım oranı %53 idi. Literatürde primer kemik sarkomlu 1437 hastayı 1986-2010 yılları arasında analize eden Zaikova ve ark. Scandinavian Sarcoma Grup (SSG) verilerine göre toplam sağkalım oranı %48’dir [34]. Ulusal tek merkezli veya ülke genelini kapsayan, tüm primer kemik sarkomlu hastaların genel sağkalım oranını gösteren ortak bir çalışma bulunmamaktadır. Uluslararası alanda yapılan 24 yıllık çalışma grubu İskandinav ülkelerinin bütünündeki

total sarkomlu hastaların sağkalım oranlarını göstermektedir. Ortopedik onkoloji alanında tersiyer bir merkez olan kliniğimizin 10 yıllık süreçte toplam sağkalım oranı bu çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda Osteosarkom için 1 yıllık sağkalım olasılığı %88 iken, 5 yıllık sağkalım olasılığı %46'dır. Non-metastatik sağkalım olasılığı %43,3'dür. Osteosarkom için yapılan ulusal yayınlarda sağkalım oranları %32,6-58,9 arasında değişmektedir [35,37]. Sevinir ve ark. 31 hasta ile yaptığı çalışmasında 5 yıllık toplam sağkalım ve hastaliksiz sağkalım olasılığı %41 ve %32,3 [36] , Kantar ve ark. 44 hasta ile yaptığı çalışmasında toplam sağkalım ve hastaliksiz sağkalım olasılığı %58,9 ve %49,4 olarak bulunmuştur [37]. Lee ve ark.41 hasta ile yaptığı çalışmasında 5 yıllık toplam sağkalım ve hastaliksiz sağkalım %72,6 ve %55,9 olarak bulunmuştur [38]. Zaikova ve ark (SSG) osteosarkom için 5 yıllık toplam sağkalımı %55 hastaliksiz sağkalım oranı %37'dir [34]. Çalışmamızda osteosarkom için sağkalım oranımız Kantar ve ark. çalışması ile yakın oranlardadır ve bazı merkezlerden biraz düşüktür. Bunu hastalarımızın tanı esnasında metastatik olma oranına ve takiplerde uzak metastaz gelişen hastalarımızın fazla olmasına, tümör nekroz oranının %90 altında olan hasta sayısının fazla olmasına ve bir kısmının tanı esnasında hastanemize tümör boyutu büyük şekilde geç başvurmasına bağlamaktayız.

Çalışmamızda Ewing sarkomu için 1 yıllık sağkalım olasılığı %89, 5 yıllık sağkalım olasılığı %60, hastaliksiz sağkalım olasılığı 56,3 olarak hesaplanmıştır. 105 ± 38 ay ortalama takip süresi ve 98 çalışma hastası olan Sarı ve ark. 5 yıllık toplam sağkalım %47, hastaliksiz sağkalım %40 olarak bulunmuştur [40]. Çalışma hastasının 25 olduğu Özkan ve ark. 4 yıllık toplam sağkalım oranı %31,1 hastaliksiz sağkalım oranı 30,8 olarak bulunmuştur [39]. 308 hastalık Zaikova ve ark.'nın (SSG) 5 yıllık toplam sağkalımı %63'dir [34]. Serlo ve ark. larının Ewing sarkom hastaları için ortalama 10 yıllık sağ kalım oranı %76'dır [31]. Çalışmamızda Ewing sarkomu sağkalım oranı ulusal diğer çalışmalardan daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunu takip süremizin diğer çalışmaların takip sürelerinden daha kısa olmasına bağlıyoruz.

Kondrosarkom için çalışmamızda 1 yıllık sağkalım olasılığı %92, 5 yıllık sağkalım olasılığı %71 olarak hesaplanmıştır. Kondrosarkom için Zaikova ve ark. (SSG)

5 yıllık toplam sağkalımı %50'dir [34]. Serlo ve ark. larının kondrosarkom hastaları için ortalama 10 yıllık sağ kalım oranı %80'dir [31]. Kondrosarkom hastalarımızın sağkalım oranı literatürle karşılaştırıldığında yakın değerlerdedir.

Kemik sarkomlarında başlangıç sinsi olabilmektedir. Bu hastalar diğer kas iskelet sistemi hastalarına benzer şikayetler ile doktora başvurması nedeniyle tanı koyma süresi uzayabilmektedir. Olgularımızın şikayetlerinin başlangıç süresine baktığımızda ortalama $(19,12 \pm 13,74)$ hafta olduğu görüldü. Bunlardan osteosarkom için $(10,59 \pm 4,72)$, Ewing sarkomu için $(12,0 \pm 3,23)$, kondrosarkom için $(33,85 \pm 13,09)$ hafta idi. Ortalama yakınma süresi ulusal yayınlardan Sevinir ve arkadaşlarının çalışmasında osteosarkom için $(3,66 \pm 2,42)$ ay bulunmuştur [36]. Goyal ve arkadaşlarının 68 osteosarkom olgusunu incelediği çalışmada 3,4 (1-15) ay olarak bulunmuştur [41]. Ewing sarkomu için ortalama yakınma süresini Sarı ve ark. çalışmasında olguların %43'ünde 0-3 ay, %57 sinde > 3 ay [40], Kutluk ve ark çalışmasında 3 ay [42], Widhe ve ark çalışmasında 3 ay olarak saptanmıştır [43]. Bu sonuçlar bizim çalışmamız ile yakın değerlerdedir.

Şikayetlerin başlangıcı ile tanı koyma arası geçen sürenin uzun olmasının sağkalımı olumsuz etkileyebileceği düşüncesiyle 12 haftadan önce tanı konan hastalar ile 12 haftadan sonra tanı konan hastalar karşılaştırıldı. Tüm hastalar ele alındığında prodromal sürenin sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Osteosarkom hastaları için 12 haftadan önce veya sonra tanı koymanın sağkalıma etkisi anlamlı değildi. Ewing sarkomu hastalarında 12 haftadan önce tanı koyulan hastalarda sağkalım yüksekti, istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p=0,031$). Kondrosarkom hastalarının tümüne şikayet başlangıcından 12 hafta sonra tanı koyulabildi.

Habis kemik tümörlerinin semptomları başka hastalıklarla sıkça karışabilmektedir. Bazen de hastalar sosyokültürel, sosyoekonomik etkenlerden dolayı hastaneye geç başvurabilmektedir. Hasta sayılarımız ve takip süremiz kısa olmasına rağmen Ewing sarkomlu hastalara 12 haftadan önce tanı koyulabilirse, sağkalım oranlarının artacağı saptandı. Erken tanının sağkalım üzerinde olumlu etkisinin olduğu düşünülerek hastalara şüpheli yaklaşarak; uzun süre geçmeyen hafif-orta düzeyde devam eden ağrılarda, basit bir röntgenogramın sağkalım oranının artmasına katkı sağlayacağı unutulmamalıdır. Tümör boyutu daha küçükken ve olası metastazların oluşmasından önce

erken teşhis edilirse osteosarkom ve Ewing sarkomu gibi sistemik mikrosirkülasyonla yayılabilen tümörlerde başarı oranını artacaktır. Yine tek tedavi şansı cerrahi olan kondrosarkomda lezyon küçükken müdahale edilip cerrahi morbidite oranları azalacaktır.

Uygunsuz yapılan biyopsi veya dışmerkezde alınan farklı kemoterapatik protokollerin sağkalım üzerinde farklı etkileri olabileceğini düşünerek tedavinin tüm aşamalarının tek merkezli MÜPEAH'nde yapıldığı hasta grubu ile, biyopsi ve/veya kemoterapinin başka merkezlerce uygulandığı opere ettiğimiz hastaların sağkalım oranları incelendi. Yapılan istatistiksel analizde tedavisinin bir bölümünü dışmerkezde almış olmanın sağkalım oranına etkisi anlamsızdı.

Osteosarkom, Ewing sarkomu ve kondrosarkomlu hastaların tedavinin tümünü MÜPEAH'de almış olmakla, tedavi aşamalarının herhangi birinin dışmerkezde yapılmış olmasının sağkalımla olan ilişkisi ayrı ayrı incelendi. Kondrosarkom hastalarının dışmerkezde herhangi bir tedavi almış olanlarının sayısı istatistiksel olarak yeterli değildi. Osteosarkom ve Ewing sarkomlu hastalarda dış merkezde tedavinin bir bölümünü almış olmanın sağkalıma etkisi anlamlı değildi. Serimizdeki hastaların çoğunluğu tüm tedavi protokollerini merkezimizde aldığı için çalışmamızda beklenen anlamlı sonuç bulunamamıştır. Bize başvuran hastaların tanı anında ileri evrede ve metastatik olma oranı dışmerkezde herhangi bir tedavi basamağını almış olan hasta grubundan daha fazla idi. Tümör büyüklüğü açısından dışmerkezde tedavisinin bir basamağını alan hastaların, doğrudan bize başvuran hastaların tümör boyutundan daha küçük olduğunu saptandı. Malign kemik tümörlü hastalarda tedavi başarısı için erken tanıdan, rehabilitasyon sürecine kadar tüm aşamalarda ilgili bölümlerin multidisipliner işbirliği içerisinde olması gerekmektedir.

Uluslararası yapılmış bazı çalışmalarda yaşın ileri olması malign kemik sarkomlarının sürvisinde negatif bir faktör olduğu gösterilmektedir. Craft ve ark. 5 yıllık sağkalımı 10 yaş üzerinde % 55 saptarken, daha genç hastalarda %86'olarak bildirmiştir [44]. Ferrari ve ark. 18 yaş altında olmanın prognozda zayıf bir etken olduğunu belirtmiştir [45]. Zaikova ve ark. Scandinavian Sarcoma Grup çalışma grubunda 18 yaşının üzerinde olmayı sağkalım açısından negatif bir faktör olarak değerlendirmiştir [34]. Serlo ve ark. larının çalışmasında ise 18 yaş üzerinde olmanın sağkalıma etkisinin zayıf olduğu iddia edilmektedir [31]. Bizim çalışmamızda yaşın sağkalım üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Farklı yaşlardan ve farklı tümör biyolojisine sahip

hasta grubumuzun ortak bir çalışmanın içinde verilmiş olmasının yaş-sağkalım açısından anlamlı olmadığını düşünüyoruz.

Cinsiyetin sağkalıma etkisi anlamlı değildi. Ulusal ve uluslararası yayınlarda cinsiyetin sağkalıma etkisini anlamlı gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Osteosarkom için kızlarda 15 yaşından önce çıkmış olmanın iyi prognoz, yaşlılarda paget veya radyasyon zemininde çıkmış olmanın da kötü prognoz belirtisi olacağı unutulmamalıdır [46].

Çalışmamızda tanı esnasında metastatik hastalığı olan (evre 3) osteosarkomlu hasta sayısı 4 (%9,1), Ewing sarkomlu hasta sayısı 2 (%6,7) idi. Tanı esnasında metastazı olan osteosarkomlu hastaların takiplerinde ikisi (%50) hastalıkları nedeniyle kaybedildi, Ewing sarkomlu hastaların da ikisi (%100) takiplerinde kaybedildi. Tanı esnasında metastaz olan hastaların sağkalım süresi, olmayan hastaların sağkalım süresinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0,000<0,05$). Osteosarkom için ulusal ve uluslararası yapılan çalışmalarda tanı esnasında metastatik hastalık oranı %12,4-50 arasında değişmektedir [25,35,38]. Sevinir ve ark. çalışmasında %29, Kantar ve ark. çalışmasında %31,8 olarak saptanmıştır [36,37]. Uluslararası Lee ve ark. yaptığı çalışmada %22 [38], Zaikova ve ark. Scandinavian Sarcoma Grup çalışma grubunda %19 tanı esnasında metastaz saptanmıştır [34]. Serlo ve ark. larının 88 osteosarkomlu hasta ile Finlandiya'da yaptığı çalışmada 17 (%19,3) hastada tanı esnasında metastatik hastalık bulunmakta idi [31].

Ewing sarkomu için ulusal ve uluslararası yapılan çalışmalarda tanı esnasında metastaz varlığı %18,4-50 arasında değişmektedir [39,42]. Özkan ve ark. çalışmasında %36, Sevinir ve ark. çalışmasında 45,2 olarak saptanmıştır [36,39]. Uluslararası 975 olgunun değerlendirildiği Cotteril ve ark. çalışmasında tanı esnasında metastaz %18,4 olarak bulunmuştur [47].

Hem osteosarkom hemde Ewing sarkomlu hastalarımızda tanı esnasındaki metastaz oranı hem ulusal, hem de uluslararası çalışmalara göre düşük oranda bulunmuştur. Bunda hasta sayısı olarak diğer çalışmalardan daha az olgunun değerlendirilmiş olmasının etkili olduğunu düşünüyoruz. Tanı esnasında metastatik hastaların sağkalımla ilişkisini Bülbül ve ark. incelemiş ve metastatik olanların sağkalım oranlarının düşük olduğunu göstermişlerdir [48]. Tanı esnasında metastaz olması malign

kemik tümörlerinde kötü prognoz göstergesidir. Bu hastaların takibinin sıkı aralıklarla ve diğer bölümler ile koordineli bir şekilde yapılması gerektiğini ve metastaz saptanınca yine Ortopedik Onkoloji Konseyinde ortak alınan kararlar çerçevesinde tedavisinin yürütülmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

Habis kemik tümörlerinin lokalizasyon olarak genellikle ekstremitelerin uzun kemiklerinde görüldüğü bilinmektedir. Bazen axial iskelette kafatası, vertebra, kosta yerleşimi de saptanabilmektedir. Serimizdeki tüm hastalar ekstremiteler ve pelvis yerleşimli idi. Uluslararası yayınlarda ülke genelinde tüm malign tümör datasından ortak çalışmalar yapıldığı için axial iskelet ile ekstremiteler yerleşiminin sağkalıma etkisini gösteren yayınlar oluşturulmuştur. Pelvik ve aksiyel tümörler daha erkenden agresif özellik gösterebilmektedir. Craft ve arkadaşlarının hastaliksız sağkalım oranları pelvik yerleşimli hastalar için %41, aksial yerleşim için %55 ve ekstremiteler yerleşimli tümörlerde %73 olarak bildirilmiştir [49]. Serlo ve arkadaşlarının çalışmasında axial iskelet yerleşimli Ewing sarkomu olgularında sağkalım oranı ekstremiteler yerleşimine göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur [31]. Zaikova ve ark. çalışmasında Ewing sarkomu için ekstremiteler veya axial iskelet lokalizasyonunun sağkalıma etkisinin olmadığını göstermişlerdir [34]. Bizim çalışmamızda lokalizasyonun sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sınırlı sayılarla tek merkezli bir çalışma olduğu için ve axial iskelet yerleşimli malign kemik tümörlü hastaları çalışmamıza almadığımız için özellikle ekstremiteler dışı lokalizasyonun sağkalıma etkisini söyleyememekteyiz.

Tümör boyutu büyüdükçe sağlam cerrahi sınır elde etmek için feda edilmesi gereken sağlam doku miktarı artar. Cerrahın tümöral hücrelere yaklaşma riski ve cerrahi sınırda tümör hücresi görülme ihtimali yükselir. Erken tanı ile tümör boyutu daha azken müdahale edilince hem cerrahi komplikasyon oranları azalacak, hem de sağkalım oranlarında istediğimiz artışlar görülecektir. Serlo ve ark.nın yaptığı çalışmada 10 cm'den büyük tümöral dokunun sağkalım üzerine negatif bir etken olduğunu göstermişlerdir [31]. Bizim çalışmamız da bununla uyumlu değerler elde edildi. Tümör boyutu >11 cm olan hastaların sağkalım süresi, tümör boyutu 10'dan küçük olan hastaların sağkalım süresinden anlamlı olarak düşüktü ($p=0,000<0,05$). Tanı aşamasında gecikmenin tümör boyutunda artışa neden olacağı açıktır. Sosyokültürel ve sosyoekonomik sebeplerden hasta popülasyonumuzda prodromal dönemin uzun olduğunu izlemekteyiz. Toplumumuzda yaygın bir halk kanaati tümöre bıçak vurulmaz, vurulursa yayılır

yanılıgıdır. Tanı aşamasında farklı merkezler dolaşarak en son tersiyer bir merkeze başvuru yapılmaktadır. Bu aşamadaki gecikme nedeniyle hem tümör boyutu artmakta, hem de sistemik yayılımla metastatik lezyonlar oluşup hastaların sağkalım oranlarını düşürmektedir.

Cerrahi sınırdaki tümöral doku kalması genel olarak lokal nüks ve metastaz oranlarını artırır. Serimizde cerrahi sınır pozitifliği oranımız %3.5'dir. Bu oran Serlo ve ark. larının 88 hastadaki çalışmasında 4 (%4,6) olarak belirtilmiştir [31]. Çalışmamızda cerrahi sınırın sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Cerrahi sınır pozitifliği olan hastaların lokal nüks ve uzak metastaz ihtimali nedeniyle dolaylı olarak sağkalım oranlarına negatif etkisinin olduğu düşünülebilir. Bu nedenle takiplerinin sık aralıklarla eksiksiz yapılması gerekmektedir.

Patoloji piyesinde tümör nekroz oranı %90 ve üzeri cevap olması hastalığın prognozu açısından iyi olarak değerlendirilmektedir. Serimizde tümör nekroz oranı için parosteal osteosarkom ve sekonder osteosarkom dışındaki tüm osteosarkom ve Ewing hastalarının patoloji raporuna bakıldı. Nekrozun sağkalıma etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tümör biyolojisindeki farklılıklar nedeniyle nekroz oranları değişebilmektedir. Neoadjuvan kemoterapinin başarı göstergesi olan nekroz oranının istenen seviyelerde çıkabilmesi için hastaların tedavisinin klinik tecrübesi olan tersiyer tümör merkezlerinde yapılması daha uygun olacaktır.

Erken dönemde ilk 4 hafta içinde gelişen komplikasyonlar malign kemik tümörlü hastaların rutin neoadjuvan-cerrahi-adjuvan tedavi basamaklarında aksamalara neden olabilmektedir. Örneğin yara problemi olan bir hastanın kemoterapatik ajanları alması veya radyoterapinin uygulanması gecikebilir. Erken dönemde en sık gelişen komplikasyon yara problemidir. Çalışmamızda komplikasyon gelişen hastaların sağkalıma olan etkisini araştırdık. Bazı yeni çalışmalarda enfeksiyon geçiren hastaların sağkalım oranını artırdığı iddia edilmektedir. Yu-Chen ve ark. 125 malign tümörlü hasta ile yaptıkları çalışmada enfeksiyonu olan hastaların 5 yıllık survisini %100 olarak belirtmiştir [50]. Bizim serimizdeki hastalarda komplikasyonun sağkalıma etkisinin anlamlı olmadığını gözlemledik. Osteosarkom, Ewing sarkomu ve kondrosarkom için ayrı ayrı komplikasyonun sağkalıma etkisi incelendi. Her üçü için de komplikasyon

geçirmiş olmanın sağkalıma etkisi anlamlı değildi. Komplikasyon cerrahinin doğasında var olan kaçınılmaz bir sonuçtur. Yıllara göre cerrahi tecrübemizin ve öğrenme eğrimizin artması ile komplikasyon oranlarımızda azalma saptadık. Komplikasyon oluşmuş olsa bile amacımız, hastanın adjuvan tedavisinin aksamaması için uygun zamanlamayı planlayarak ilgili bölümlerle koordinasyon içinde çalışmaktır.

Lokal nüks ile mortalite arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Literatürde osteosarkomlu hastaların %30-40'ının nüks edebileceği ve nüks eden hastalarda prognozun kötü giderek bu hastaların %80'den fazlasının ex olabileceği bildirilmiştir [51]. Lokal nüks olan hastaların prognozu kötü giderek uzak metastaz riski de artmıştır. Çalışmamızda nüks olan hastaların sağkalım süresi, nüks olmayan hastaların sağkalım süresinden anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,044<0,05$). Lokal nüks oluşmasında önemli bir faktörün uygunsuz biyopsi olduğunu düşünmekteyiz. Biyopsi yapılırken asıl cerrahi ameliyatın planına uygun yapılmalıdır. Uygunsuz yapılan biyopsilerde asıl cerrahi sırasında biyopsi traktının tamamı çıkartılmalıdır. Böylelikle lokal nüks ihtimali azaltılmış olacaktır.

Çalışmamızdaki hastaları yıllara göre gruplandırdık. 2005-2009 yılları arasında opere olanlar ile, 2010-2013 yılları arasında opere olanları karşılaştırdığımızda sağkalım açısından anlamlı bir fark görülmedi. Yıllara göre sağkalım oranları osteosarkom, Ewing sarkomu ve kondrosarkom için ayrı ayrı incelendi. Ewing sarkomu ve kondrosarkom hastaları için yıllara göre sağkalım anlamlı değildi. Osteosarkom tanılı hastalarımızdan 2010 - 2013 yılları arasında opere olanlarının sağkalımı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,02$). Kemoterapatik ajanlardaki gelişmelerle 2010 - 2013 yılları arasında % 90 ve üzeri (iyi prognoz) nekroz oranı olarak raporlanan hasta sayımızın, daha önceki yıllara göre artış gösterdiği izlenmektedir. Kemoterapatik ajanlara cevabın osteosarkomlu hastalarda son yıllarda daha olumlu olduğu farkedilmiştir. Bu gruptaki hastalarımızın sağkalım oranları da takip süreleri uzadıkça aynı oranda artacaktır.

SONUÇ

Malign kemik tümörlerinde erken tanı koyulup tedavisinin geç kalınmadan başlanması, sağkalım oranlarını artıracakı bilinmektedir. Çalışmamızda Ewing sarkomu hastalarında 12 haftadan önce tanı koyulanlarda sağkalım oranı yüksek bulunmuştur.

Görüntülemelerde malign bir lezyondan şüphelenilirse biyopsi aşamasından cerrahi, adjuvan tedavi hatta rehabilitasyon aşamasına kadar ortopedik onkolojide tecrübesi olan güvenilir merkezlerde tedavi protokolünün bir bütün olarak yapılmasının sağkalım oranlarını artıracakı öngörülmektedir. Bizim çalışmamızda beklenen bu sonucun çıkmamasının nedeni, serimizdeki hastaların büyük çoğunluğunun tüm tedavilerinin kendi merkezimizde uygulanmış olmasıdır.

Tanı esnasında metastaz olması malign kemik tümörlerinde kötü prognoz göstergesidir. Bu hastaların takip ve tedavisinin sıkı aralıklarla ve eksiksiz bir şekilde yapıp, multidisipliner bir zeminde ortak alınan kararlar çerçevesinde yürütülmesi gerekmektedir.

Erken dönemde gelişen komplikasyonlar adjuvan tedavinin uygulanmasında gecikmelere sebep olabilmektedir. Bu tür bir komplikasyonla karşılaşıldığında adjuvan tedavinin vaktinde aksamadan yapılmasının sistemik mikrometastazları azaltacakı ve sağkalım oranlarını artıracakı açıktır.

Cerrahi tecrübemizin artması ve adjuvan tedavilerdeki uygun tercihlerle multidisipliner yaklaşımın bir sonucu olarak özellikle osteosarkom tanılı hastaların sağkalım oranlarında artışlar görülmüştür.

Primer malign kemik tümörlerinin doğru ve sistematik tedavisinde ülkemizde tersiyer bir merkez olarak hizmet veren kliniğimizin, yeterli altyapı ve bilgi birikimi sağlanmış olup, sağkalım oranlarında da son yıllarda artış gözlenmektedir. Primer malign kemik tümörlerinde genel sağkalım oranlarında artış için hem ortopedistlerin hem de toplumun farkındalığının artırılması yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Kutluk T. Kanser Yüku 2006. Onkoloji 2006. Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yıllık Sempozyumu 23-25 Kasım 2006 Ankara.Bildiri Kitabı 9-11
2. T.C Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. Ölüm İstatistikleri, İl ve İlçe Merkezlerinde , 2002, Ankara
3. Cortes, E.P., et al., Doxorubicin in Disseminated. JAMA: the journal of the American Medical Association, 1972. 221(10): p. 1132-1138.
4. Winkler, K., et al., Adjuvant chemotherapy in osteosarcoma—Effects of cisplatinum, BCD, and fibroblast interferon in sequential combination with HD-MTX and adriamycin. Journal of cancer research and clinical oncology, 1983. 106: p. 1-7.
5. Enneking, W.F., An abbreviated history of orthopaedic oncology in North America. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2000. 374: p. 115-124.
6. Sluga, M., et al., Local and systemic control after ablative and limb sparing surgery in patients with osteosarcoma. Clinical Orthopaedics and Related Research, 1999. 358: p. 120-127.
7. Abernethy, J. Surgical observations containing a classification of tumors. London, TN Longman & O. Rees, 1804.
8. Virchow R., Die krankhaften Geschwülste: 30 Vorlesungen, gehalten während des Wintersemesters 1862-1863 an der Universität zu Berlin1867: Hirschwald
9. Mindell E.R., Pioneers in musculoskeletal oncology: Musculoskeletal tumor society founders lecture. Clinical Orthopaedics and Related Research, 2004. 426: p. 11-22
10. Eilber F.R., J. Eckhardt, and D.L. Morton, Advances in the treatment of sarcomas of the extremity: current status of limb salvage. Cancer, 2006. 54(S2): p. 2695-2701.

11. Rosen G., et al., Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer*, 1976. 37(1): p. 1-11
12. Lexer, E., Die verwendung der freien Knochenplastik nebst Versuchen über Gelenkversteifung und Gelenktransplantation. *Arch Klin Chir*, 1908. 86: p. 939-54.
13. Moore A.T. and H.R. Bohlman, Metal hip joint. A case report. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 1943. 25(3): p. 688-692.
14. Enneking W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, The classic: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2003. 415: p. 4-18.
15. Mergen E. *Ortopedi ve Travmatoloji*. Ankara: Antıp A.Ş. Tıp kitapları ve bilimsel yayınları; 2004
16. Akan B. *Diz Çevresi Tümörlerinde Rezeksiyon Sonrası Endoprotez İle Rekonstrüksiyon Yapılan Hastalarda Fonksiyonel Sonuçlarımız*; 2006.
17. Enneking W.F., S.S. Spanier, and M.A. Goodman, A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 1980.153: p. 106.
18. Redner A. Malignant bone tumors. *Pediatric Hematology and Oncology*, Lanzkowsky P, ed, 4rd ed. California: Academic Press, 2005: 585-603
19. İlhan İE. Osteosarkom. *Pediyatrik Onkoloji*, 2009: 981-994
20. Nielsen GP, Rosenberg AE, Deshpande V. Malignant Bone Forming Tumors. In: Nielsen GP, Rosenberg AE, editors. *Diagnostic Pathology. Bone*. Manitoba: Amirsys; 2013. Section 2, 1-47
21. Mirra JM. Malignant tumors. In: Mirra JM, Picci P, Gold RH, editors. *Bone Tumors: Clinical, Radiologic and Pathologic Correlations*. Philadelphia: Lea and Febiger; 1989. 248-389

22. Mavrogenis AF, Pala E, Guerra G, Ruggieri P. Post-radiation sarcomas. Clinical outcome of 52 patients. *J Surg Oncol* 2012; 105 (6): 570-6.
23. Longhi A, Errani C, De Paolis M. et al. Primary Bone Osteosarcoma in the Pediatric age: State of the art. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 423-436
24. Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA. Osteosarcoma, in *Principles and Practise of Pediatric Oncology*, Pizzo PA and Poplack DG, eds, 4th., Philadelphia:2006: 1074-1115
25. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1702 patients treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776-790
26. Meyers PA, Schwartz CL, Bernstein M. Osteosarcoma: A randomized, prospective trial of the addition of ifosfamid and/or muramyltripeptide to cisplatin, doxorubicin and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23:2004-2011
27. Heck Jr R. Malignant tumors of bone. In Canale ST, Beaty JH (eds) *Campbell's operative orthopaedics*. 11th ed. St Louis: Mosby; 2008. p. 901-938.
28. Erol B, Er T, Rodop O, Olgaç V. Çocuklarda kas-iskelet sistemi tümörleri. Çullu E (ed) *Çocuk ortopedisi*. İstanbul: Bayçınar Tıbbi Yayıncılık; 2012. p. 243-280.
29. Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni KK. Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. *Cancer* 1986;58: 2551.
30. Greenspan A, Jundt G, Remagen W. *Differential diagnosis in orthopaedic oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
31. Serlo J, Tarkkanen M, Sampo M. Incidence, treatment and survival of pediatric with bone sarcomas in Finland from 1991 to 2005. *Acta Paediatrica* 2015. 104, pp. 738-745

32. Eyre R, Feltbower RG, Mubwandarikwa E, Jenkinson HC, Parkes S, Birch JM, et al. Incidence and survival of childhood bone cancer in northern England and the West Midlands, 1981-2002. *Br J Cancer* 2009; 100: 188–93.
33. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2124–35.
34. Zaikova O, Sundby HK, Styring E, Eriksson M. Referral Patterns, Treatment and Outcome of High-Grade Malignant Bone Sarcoma in Scandinavia-SSG Central Register 25 Years Experience. *Journal of Surgical Oncology* 2015; 112: 791-910
35. Varan A, Yazıcı N, Aksoy , Gedikoğlu G, Yalçın B, Akyüz C, Kutluk T M. Treatment Results of Pediatric Osteosarcoma Twenty – Year Experience. *J Pediatr Orthop* 2007; 27(2):241-246
36. Sevinir B, Demirkaya B, Yalçınkaya Ü, Ewing Sarkomunda Klinik Özellikler ve Tedavi Sonuçları. XVI. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Samsun, Kongre Kitabı 2010. 143-145
37. Kantar M, Özdemir Y, Aksoylar S, Keçeci B, Argın M, Yüksek Doz Metotreksat Bazlı Mayo Protokolü İle Osteosarkom Tedavi Sonuçları: Ege Üniversitesi Deneyimi. XVI. TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi, Samsun, Kongre Kitabı 2010. 120-121
38. Lee JW, Kim H, Kang HJ, Kim HS. Clinical Characteristic and Treatment Result of Pediatric Osteosarcoma: The Role of High Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation. 2008;40(4):172-177
39. Özkan A, Celkan T, Apak H, et al., Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ewing Sarkom Deneyimi:1983-2003. Ewing sarcoma: results of a single institute from Turkey,1983-2003. *Türk Pediatri Arşivi*. 2005. 40, 232-234.
40. Sarı N, Toğral G, Çetindağ M.F, Treatment Result Of the Ewing Sarcoma of Bone and Prognostic Factors. *Pediatric Blood Cancer* 2010; 54, 19-24.

41. Goyal S, Roscoe J, Ryder WD, Gattamaneni HR, Eden TO. Symptom interval in young people with bone cancer. *European Journal of Cancer* 2004;40:2280-2286
42. Kutluk M.T, Yalcin B, Akyüz C, Treatment results and prognostic factors in Ewing Sarcoma. *Pediatr. Hematol. Oncol.*2004: 21, 597-610.
43. Widhe B, Widhe T, Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J. Bone Joint Surg. Am* 2000. 82, 667-674.
44. Wexler LH, Delaney TF Tsokos et al. Ifosfamide and etoposide plus vincristine, doxorubicin for newly diagnosed ewing sarcoma family of tumour. *Cancer* 1996;78:901-1011.
45. Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, et al: Predictive factors of diseasefree survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: An analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Annals Oncol* 2001;12:1145–1150.
46. Huvos AG, Woodard HQ, Cahan WG, Higinbotham NL, Stewart FW, Butler A, Bretsky SS. Postradiation osteogenic sarcoma of bone and soft tissues. A clinicopathologic study of 66 patients. *Cancer* 1985 Mar 15;55(6): 1244-55.
47. Cotterill S.J, Ahrens S, Paulussen M, Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2000. 18, 3108-3114.
48. Bülbül B, Elli M, Dağdemir A, Dabak N. Çocukluk çağı ewing saekomlu olguların retrospektif değerlendirilmesi. *J. Exp. Clin. Med.*, 2010; 27: 66-72.
49. Kebudi R, Kaytan E, Ayan İ, et al. Evaluation of Ewing sarcoma family tumors of children. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi* 2001;11/4:178-87.
50. Chen YU, Song-Feng XU, Ming XU. Postoperative infection and survival in osteosarcoma patients: Reconsideration of immunotherapy for osteosarcoma. *Molecular and Clinical Oncology* 3, 2015: 495-500.

51. Bielack S. Treatment of Osteosarcoma. Treatment of Relapsed/Refractory Osteosarcoma.XVI.TPOG Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi 2010.Samsun.Kongre Kitabı 34-35.