



Osteosarkom nedeniyle tedavi edilen hastalarda sağkalım analizi ve prognostik faktörlerin etkileri

Survival analysis and the effects of prognostic factors in patients treated for osteosarcoma

Harzem ÖZGER,¹ Levent ERALP,¹ Ata Can ATALAR,¹ Berkin TOKER,¹ İnci AYAN,² Rejin KEBUDİ,²
Sevil BAGBEK,³ Mert BAŞARAN,³ Fulya AĞAOĞLU,⁴ Yavuz DİZDAR,⁴ Bilge BİLGİÇ⁵

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, ¹Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, ²Patoloji Anabilim Dalı,
³İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, ⁴Pediyatrik Onkoloji Bilim Dalı, ⁵Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı,*

Amaç: Primer osteosarkomlu hastaların uzun vadeli tedavi sonuçları ve çeşitli prognostik faktörlerin sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkileri değerlendirildi.

Çalışma planı: 1991-2005 yılları arasında primer osteosarkom nedeniyle tedavi edilen 180 hasta (111 erkek, 69 kadın; ort. yaş 21±10; dağılım 7-64) çalışmaya alındı. Yüksek dereceli tümörü olan 165 hastada genel ve hastalıksız sağkalım oranları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, tümör büyüklüğü, başvuruda metastaz varlığı, patolojik kırık, nekroz oranı, enfeksiyon gibi faktörlerin prognoz üzerine etkisi araştırıldı. Cerrahi tedaviden önce ve sonra hastalara kemoterapi uygulandı. Ortalama takip süresi 49.7 ay (dağılım 6-185 ay) idi.

Sonuçlar: Altmış dokuz hasta 16 yaşından küçük idi. Tümörler en sık femur distali (%47.2) ve tibia proksimalinde (%25) görüldü. On altı hasta patolojik kırıkla, 12 hasta metastaz ile başvurmuştu. Ortanca tümör büyüklüğü 10 cm idi. Genel sağkalım beş yıl için %68, 10 yıl için %60 olarak belirlendi. Hastalıksız sağkalım beş yıl için %50, 10 yıl için %44 bulundu. İncelenen faktörlerden sadece patolojik kırık ve başvuruda metastaz varlığının prognozu olumsuz etkilediği belirlendi.

Çıkarımlar: Çalışmamızda, en önemli prognostik faktörler olarak belirlenen metastazla başvuru ve patolojik kırık oluşumu genellikle geç başvuru ile ilişkilidir. Her türlü habis hastalıkta olduğu gibi osteosarkomda da erken başvurunun sağlanması ile daha yüksek sağkalım oranları elde edilebilir.

Anahtar sözcükler: Kemik neoplazileri/cerrahi; kemoterapi, adjuvan; tümör metastazı; osteosarkom/cerrahi; prognoz; sağkalım oranı.

Objectives: We evaluated long-term treatment results of patients with primary osteosarcoma and the effect of prognostic factors on overall survival and disease-free survival.

Methods: Between 1995 and 2005, 180 patients (111 males, 69 females; mean age 21±10 years; range 7 to 64 years) were treated for primary osteosarcoma. Overall and disease-free survival rates were analyzed for 165 patients with high-grade osteosarcoma with the Kaplan-Meier method. The effects of potential prognostic factors were assessed, including age, gender, localization, tumor size, primary metastasis on presentation, the presence of pathologic fractures, necrosis rate, and infection. All the patients received chemotherapy before and after surgery. The mean follow-up period was 49.7 months (range 6 to 185) months.

Results: Sixty-nine patients were below 16 years of age. The most frequent involvement was in the distal femur (47.2%), followed by the proximal tibia (25%). Sixteen patients presented with a pathologic fracture, and 12 patients with metastasis. The median tumor size was 10 cm. The overall five- and 10-year survival rates were 68% and 60%, and disease-free survival rates were 50% and 44%, respectively. Only the presence of a pathologic fracture and primary metastasis on presentation were found to affect prognosis.

Conclusion: The two conditions, primary metastasis and a pathologic fracture, found as the most important prognostic factors in our study are mainly associated with late presentation. As in every malignant disease, early admission would provide better survival rates.

Key words: Bone neoplasms/surgery; chemotherapy, adjuvant; neoplasm metastasis; osteosarcoma/surgery; prognosis; survival rate.

Osteosarkom tedavisinin başarısı, kemoterapi rejimlerinin gelişmesi ile artmıştır. Osteosarkomun lokal kontrolü cerrahiyle sağlansa da, sistemik yayılmadan dolayı kayıpları önlemek için 1980'lerden beri ameliyat öncesi ve sonrasında kemoterapi standart olarak kullanılmaktadır.^[1,2] Geniş ve çokmerkezli çalışmalarda %55-75 arasında hastaliksız sağkalım oranları bildirilmiştir.^[3-6] Hastanemizde de 1990'ların başından itibaren onkoloji grubu ile koordineli olarak standart tedavi protokolü uygulanmaktadır.

Bu çalışmada, hastanemizde cerrahi ve onkolojik yöntemlerle tedavi edilen hastaların uzun süreli klinik ve radyolojik sonuçlarını incelemek, genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım oranlarını belirlemek ve prognostik faktörlerin bu oranlar üzerine etkisini incelemek amaçlandı.

Hastalar ve yöntem

1991-2005 yılları arasında primer osteosarkom (metastatik veya değil) nedeniyle tedavi edilen ve takipleri düzenli yapılan 180 hasta (111 erkek, 69 kadın; ort. yaş 21 ± 10 ; dağılım 7-64) çalışmaya alındı. Tüm hastalarda osteosarkom tanısı hastanemiz patoloji laboratuvarında kesinleştirilmiş ve primer veya sekonder (biyopsi veya uygunsuz cerrahi sonrası) olarak cerrahi ve/veya onkolojik tedavileri tamamen hastanemizde yapılmıştı.

Tanı yöntemleri

Bütün hastalar, yakınma olan bölgenin düz radyografisi, lezyonun bulunduğu kemiğin tamamının manyetik rezonans görüntülemesi veya ilk dönemlerde bilgisayarlı tomografi incelemesi, metastaz incelemesi için akciğer bilgisayarlı tomografisi, tüm vücut Tc99 kemik sintigrafisi ile değerlendirildi. Bu görüntüleme yöntemleri yardımıyla hastaların evrelelendirmesi yapıldı ve ilk başvurularda biyopsi yapılarak tanı kesinleştirildi. Dış merkezlerde biyopsi yapılan olguların da patolojik incelemesi hastanemizin patolojileri tarafından tekrar edildi, şüpheli olgularda biyopsi tekrarlandı. Biyopsi için ilk yıllarda çoğunlukla açık yöntem kullanılırken, son yıllarda *tru-cut* yöntem tercih edildi.

Tanı kesinleştirildikten sonra hastalar neoadjuvan kemoterapi için onkoloji bölümüne sevk edildi; üç kür tedavinin tamamlanması ve kan tablolarının cerrahiye izin verecek düzeye erişmesi üzerine yatırılarak cerrahi tedavileri yapıldı; daha sonra hastalar

bu kez adjuvan kemoterapi için onkoloji kliniğine sevk edildi.

Kemoterapi rejimi

Erişkin hastalar (≥ 16 yaş): Bu grupta iki ayrı tedavi protokolü uygulandı. 1991-1999 yılları arasında, ameliyat öncesi neoadjuvan kemoterapi üç siklus olarak sisplatin 100 mg/m^2 , epirubisin 90 mg/m^2 ilk gün ve ifosfamid üç güne bölünmüş dozlarda toplam 6 gr/m^2 dozunda üç hafta aralarla uygulandı. İfosfamid tedavisinin toksisitesinden korunma amaçlı mesna tedaviye katıldı. Ameliyat sonrası aynı tedavi şeması dört hafta ara ile üç kez daha tekrarlandı. Toplam tedavi altı siklus oldu.

1999-2005 tarihleri arasında ise erişkin hastalara ameliyat öncesi üç siklus kemoterapi alterne ilaçlarla verildi. İlk siklusta sisplatin 120 mg/m^2 24 saat infüzyon, adriablastin 60 mg/m^2 48 saat infüzyon; ikinci siklusta ifosfamid 6 gr/m^2 iki güne bölünmüş, mesna koruyucu dozu ve sisplatin 120 mg/m^2 24 saatlik infüzyon ve üçüncü siklusta ifosfamid 6 gr/m^2 iki güne bölünmüş, mesna koruyucu dozu ve adriablastin 60 mg/m^2 48 saat sürekli infüzyonu ile uygulandı. Tüm tedaviler üç hafta ara ile verildi. Ameliyat sonrası kemoterapide ise sisplatin 120 mg/m^2 24 saat infüzyon, adriablastin 60 mg/m^2 48 saat infüzyon ve ifosfamid 10 gr/m^2 mesna koruması ile alterne olarak toplam altı siklus verildi. Tüm tedavi dokuz siklus olarak uygulandı. Tedaviler üç hafta ara ile yapıldı. Neoadjuvan kemoterapi ile istenilen nekroz oranları alınamadığında, tedaviye ameliyat sonrası dönemde metotreksat da eklendi. Metotreksat 12 gr/m^2 dozunda folinik asit kurtarması ile birlikte uygulandı.

Çocuk hastalar (< 16 yaş grubu): Bu hastalar evreleme çalışmaları ve biyopsi sonuçları elde edildikten sonra en kısa zamanda pediatrik onkoloji bölümüne kemoterapi için yönlendirildi. Üç hafta ara ile dört gün süresince üç kez ameliyat öncesi ve üç kez de ameliyat sonrası kemoterapi uygulandı. Kemoterapi için şu şartlar arandı: Hemoglobün $\geq 10 \text{ gr/dl}$, mutlak nötrofil sayısı $\geq 1000/\text{mm}^3$, trombosit sayısı $\geq 100.000/\text{mm}^3$, ekokardiyografi normal, ejeksiyon fraksiyonu ≥ 60 . Tedavi aralarında $\leq 7 \text{ gr/dl}$ hemoglobün düzeylerinde eritrosit transfüzyonu, $\leq 30.000 \text{ mm}^3$ trombosit düzeylerinde trombosit transfüzyonu yapıldı. Transfüzyon gerektiren olgularda her bir ünite kan ürünü $1500-2000 \text{ cGy}$ ışınlandı. Febril nötropeni hastaları protokol algoritmasına göre yatarak tedavi edildi. Protokol gereği hiçbir hastada pri-

mer G-CSF/GM-CSF profilaksisi uygulanmadı; ancak, 1993-1997 yılları arasında bazı hastalarda sekonder profilaksi uygulandı. 1990-2005 yılları arasında pediyatrik yaş grubu primer hastalarda kemoterapi protokolü olarak epirubusin 90 µg/m²/1 gün, ifosfamid 1.8 gr/m²/1 gün ve sisplatin 100 µg/m²/1 gün dördüncü gün uygulandı, kemoterapi süresince antiemetik ve mesane koruyucu ürometaksan uygun dozlarda kullanıldı.

Zaman içinde nüks gösteren hastalarda ise, dönüşümlü yüksek doz metotreksat 12 gr/m²/1 gün ve yüksek doz ifosfamid 14 gr/m²/1 gün 2-4 hafta aralarla kullanıldı.

İlk başvuru ve takipte aşağıdaki bulgular kaydedildi, bu bulguların sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerine etkileri tek değişkenli ve çokdeğişkenli istatistiksel analizlerle incelendi.

Hastanın yaşı: Hastaların başvuru anındaki yaşları kaydedildi ve istatistiksel analiz için 16 yaş sınırı kabul edilerek iki gruba ayrıldı.

Tümör yerleşimi: Öncelikle alt, üst ekstremitelere ve gövde olarak gruplandırılmıştı; daha sonra hangi kemik hangi bölgesine yerleştiği ayrıntılı olarak kaydedildi. Çok odaklı osteosarkom olgularında klinik olarak önemli olan lezyon esas alındı.

Tümör büyüklüğü: Büyüklük sadece ekstremitelerde değerlendirilebildi. Tümör çapında her üç plandaki en büyük çap dikkate alındı.

Başvuruda metastaz: Hastaya patoloji laboratuvarınca osteosarkom tanısı konduğu anda vücudun herhangi bir bölgesinde radyolojik ya da patoloji yoluyla kanıtlanmış metastaz odağının gösterilmesi.

Evre: Hastalar Enneking sınıflamasına göre tümör derecesi, yerleşim yeri ve metastaz esas alınarak evrelendirildi.^[7] Evre I düşük dereceli, evre II yüksek dereceli, evre III ise metastatik lezyonları kapsıyordu. Bu evrelemede, A terimi intrakompartmantal, B ise ekstrakompartmantal yayılımı temsil etmektedir.

Radyoterapi: Ameliyat öncesi ve sonrası radyoterapi eklenen olgular ve nedenleri kaydedildi. 1996 öncesinde ve patolojik kırıkla başvuran hastalarda lokal kontrolü artırmak için ameliyat öncesinde radyoterapi uygulandığı belirlendi. Lokal nüks gelişen olgularda ameliyat sonrası dönemde radyoterapi uygulaması yapıldı.

Kemoterapi programından sapma: Ameliyat öncesi dönemde kemoterapi programından herhangi bir nedenle sapma oluşan (üç kürden fazla neoadjuvan tedavi alan) olgular kaydedildi.

Cerrahi tipi: Hastalara uygulanan ilk cerrahi girişim esas alındı. İlk önce ekstremitelere koruyucu cerrahi yapılan, daha sonra nüks nedeniyle amputasyon uygulanan hastalarda ilk girişim esas alındı. Tedavilerin ekstremitelere koruyucu/amputasyon, protez/biyolojik rekonstrüksiyon gibi özellikleri kaydedildi.

Cerrahi komplikasyon: Komplikasyonlar erken, orta ve geç dönem olarak üçe ayrıldı. Erken dönem ameliyat sonrası bir aylık dönemi, orta dönem 1-12 aylık dönemi, geç dönem ise bir yıldan sonraki dönem kapsıyordu.

Nekroz oranı: Cerrahi sonrası gönderilen ana tümör piyesinde yapılan patolojik incelemede rapor edilen yüzdeler nekroz oranları kaydedildi. 1996 ve öncesinde genellikle oran değil kalitatif terimler, yani az-orta-çok kullanıldı veya hiç belirtilmedi. Bu nedenle, nekroz oranı rakamsal olarak belirtilen olgularda bu özellik prognostik faktör olarak değerlendirildi. Oranlar Huvos ölçütlerine göre birinci derece (<%50 nekroz), ikinci derece (%50-90), üçüncü derece (%91-99) ve dördüncü derece (%100) olarak sınıflandırıldı.^[5]

Metastaz: Ameliyat sonrası dönemdeki takipleri sırasında akciğer veya diğer organlarda metastaz belirlenen olgular ve metastaz tarihleri kaydedildi. Soliter akciğer metastazları bulunan olgularda göğüs cerrahisi tarafından metastazektomi uygulandı.

İstatistiksel analizler

Çalışmaya alınan 180 hastanın 15'i düşük dereceli sınıfına dahil edilen, histopatolojik tanısı parosteal tip osteosarkom olduğundan toplam sağkalım ve hastalısız sağkalım analizlerine dahil edilmedi. Geri kalan 165 hastada yaş, cinsiyet, yerleşim yeri, evre, başvuruda metastaz, patolojik kırık, enfeksiyon, cerrahi tipi ve nekroz gibi faktörlerin toplam sağkalım ve hastalısız sağkalım üzerine etkileri SPSS 13.0 istatistik programı ile Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak incelendi. Toplam sağkalım tanısı biyopsi tarihinden herhangi bir nedenle ölüm tarihine kadar; hastalısız sağkalım ise hastalığın tekrarı (lokal nüks veya metastaz) ya da ölüm (hangisi önce olmuş ise) tarihine kadar geçen süreler esas alınarak hesaplandı. İstatistiksel de-

ğerlendirmelerde %95 güven aralığı içinde $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Altmış dokuz hasta 16 yaşından küçük iken, 111 hasta 16 yaş veya üstündeydi. Ortalama takip süresi 49.7 ay (dağılım 6-185 ay) olarak belirlendi.

Başvuru yakınması: Uzun süren ve aktiviteye bağlı olmayan ağrı ve şişlik hastaların büyük çoğunluğunda (n=164, %91.1) ilk başvuru yakınmasıydı. On altı hastada (%8.9) ise ilk başvuru anında patolojik kırık vardı.

Tümör yerleşimi: Osteosarkom 158 hastada alt ekstremitede, 20 hastada üst ekstremitede, iki hastada ise aksiyal sistemde yerleşmişti. En sık görülen yerler sırasıyla femur distali (n=85, %47.2), tibia proksimali (n=45, %25) olarak belirlendi (Tablo 1).

Başvuruda metastaz: On iki hastada (%6.7) başvuru anında metastaz bulunmaktaydı. Bu hastaların 10'unda tutulum sadece akciğerdeydi. Bir hastada torakal 12. vertebrada, bir diğer hastada da akciğer ve beyinde metastaz vardı.

Biyopsi: Yirmi dokuz hastaya (%16.1) başka merkezde biyopsi, beş hastaya (%2.8) ise yetersiz cerrahi uygulanmış ve daha sonra hastanemize sevk edilmişti. Yüz kırk dört hasta (%80) ise başlangıçtan itibaren tarafımızdan tedavi edildi.

Patolojik incelemelere göre, 112 hastada klasik osteosarkom, 24'ünde kondroblastik, 13'ünde ple-

omorfik tipte, altısında fibroblastik, beşinde telenjiyektatik, ikisinde küçük hücreli, üçünde sekonder tümör (1 metale bağlı, 1 Paget hastalığına bağlı, 1 Ewing sarkomu tedavisi sonrası radyasyona bağlı) vardı. Diğer 15 hastada ise düşük dereceli parosteal osteosarkom olduğu belirlendi.

Evre: Enneking sınıflamasına göre başlangıçta 148 hasta evre IIB, beş hasta evre IIA, 13 hasta evre IB, 12 hasta evre IIIB, iki hasta evre IA olarak değerlendirildi.

Radyoterapi: Toplam 10 hastada (sekizi 1996 ve öncesinde) tedaviye ameliyat öncesi radyoterapi eklendi. Beş hastada ise kontamine sınır veya lokal nüks nedeniyle ameliyat sonrası dönemde radyoterapi uygulandı.

Kemoterapi programından sapma: Üç kürden fazla neoadjuvan kemoterapi alan 30 hasta (%16.7) sapma olarak kabul edildi.

Cerrahi tipi: Ekstremitte koruyucu cerrahi 158 hastada (%87.8) uygulandı. On dört hastada (%7.8) amputasyon yapıldı. Sekiz hasta ise cerrahiye reddetti. Korunan ekstremitelerin 108'inde endoprotez ile, 50'sinde biyolojik yöntemlerle rekonstrüksiyon yapıldı.

Tümör büyüklüğü: Tümörlerin en büyük çaplarının incelenmesi sonucunda ortanca çapın 10 cm (dağılım 2-26 cm) olduğu görüldü. Doksan beş hastanın (%52.8) tümörü 10 cm'den büyüktü.

Nekroz oranı: Çıkarılan tümörlerin kemoterapiye yanıtını araştırmak için nekroz oranları belirlendi. Rakamsal olarak nekroz oranları patoloji raporlarında kaydedilen 109 hasta bu açıdan incelendi. Huvos ölçütlerine göre, hastaların %12'sinde birinci derece (<%50 nekroz), %41'inde ikinci derece (%50-90), %38'inde üçüncü derece (%91-99), %9'unda dördüncü derece (%100) nekroz saptandı. İstatistiksel açıdan değerlendirmek için hastalar %95'in altı (n=32) ve üstü (n=77) olarak iki gruba ayrıldı.

Cerrahi tedavi komplikasyonları: Erken, orta dönem ve geç komplikasyonlar olarak üç grupta incelendi. Erken dönemde gelişen 28 komplikasyondan dokuzu geçici nöropraksi, altısı yüzeysel yara sorunu, 11'i enfeksiyon, biri krusta kompartman sendromu, biri de kısalıktı. Enfeksiyon, yara sorunları ve nöropraksiler uygun medikal tedavi ve pansuman ile kontrol altına alındı. Kompartman sendromu gelişen hastaya fasyotomi uygulandı. On yedi hastada orta

Tablo 1. Osteosarkomun görüldüğü kemiklere göre dağılımı

	Sayı	Yüzde
Üst ekstremitte (n=20)		
Humerus	13	7.2
Ulna	2	1.1
Radius	1	0.6
Skapula	2	1.1
Klavikula	2	1.1
Alt ekstremitte (n=158)		
Femur üst uç	2	1.1
Femur diyafiz	3	1.7
Femur alt uç	85	47.2
Tibia üst uç	45	25.0
Tibia diyafiz	3	1.7
Tibia alt uç	4	2.2
Fibula	7	3.9
Pelvis	9	5.0

dönemde komplikasyon görüldü. Bunların dokuzunda protez sorunları (erken gevşeme, periprostetik kırık), sekizinde derin enfeksiyon belirlendi. Geç dönemde görülen komplikasyon sayısı 46 idi. On dört hastada aseptik protez gevşemesi, 11 hastada derin enfeksiyon, 13 hastada 2 cm'den fazla kısalık, iki hastada ekstermite deformitesi, dört hastada eklem kontraktürü, iki hastada biyolojik rekonstrüksiyona bağlı sorunlar (greft rezorbsiyonu ve kaynamama) saptandı.

Lokal kontrol: On dört hastada takipler sırasında nüks gelişti. Ortalama nüks gelişme süresi 8.1 aydı. Sekiz hastaya uygun seviyeden amputasyon-dezartikülasyon, dört hastaya rezeksiyon cerrahisi uygulandı, iki hasta önerilen tedaviyi kabul etmedi.

Metastaz: Takip döneminde 77 hastada (%42.8) sistemik metastaz izlendi. Altmış üç hastada akciğer metastazı saptandı. Yedi hastada multipl metastaz, yedi hastada da diğer bölge, organ (karaciğer, beyin) metastazları görüldü. Akciğer metastazı eğer tek odaklı ise hastalara metastezektomi yapıldı. Akciğer metastazlı hastaların 52'sine göğüs cerrahisi tarafından girişim uygulandı. Bu hastaların 35'i kaybedildi. Metastazların ortaya çıkışı ortalama 23 aydı.

Protez sağkalımı

Yüz dokuz hastaya protez uygulandı. Ortalama protez sağkalımı 42.4 ay (dağılım 3.4-162 ay) idi.

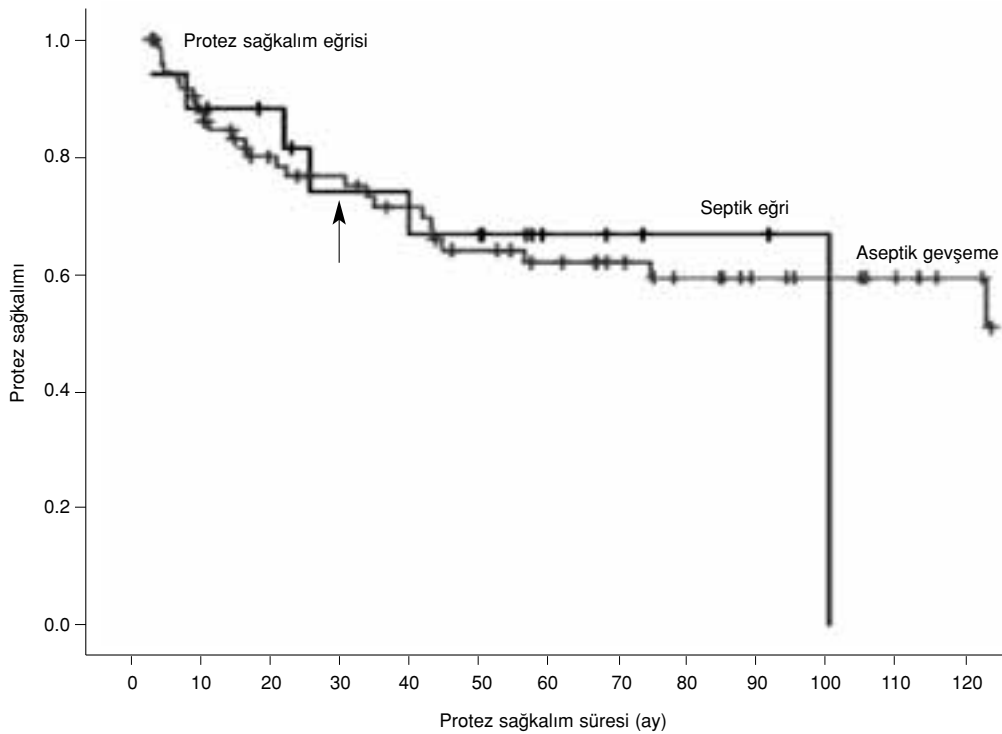
Beş ve on yıllık protez sağkalım oranları sırasıyla %84.1 ve %62.5 bulundu. Protez sağkalım eğrisi septik ve aseptik gevşemelerde 30. aya kadar paralel seyir gösterirken, bu aydan sonra septik gevşeme oranı artmaktaydı. Bu rakamlar değerlendirildiğinde protez enfeksiyonunun ortalama 30. ayda ortaya çıktığı sonucuna varılabilir (Şekil 1).

Sağkalım sonuçları

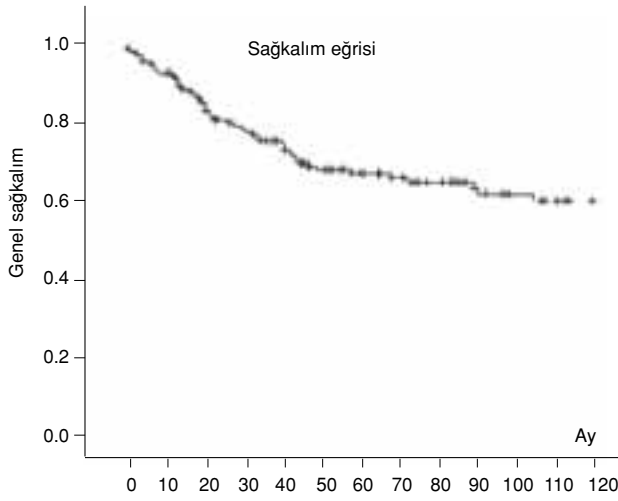
Toplam sağkalım oranı beş yıllık %68, 10 yıllık %60 idi (Şekil 2). Hastalısız sağkalım ise beş yıllık %50, 10 yıllık %44 bulundu (Şekil 3).

Prognostik faktörlerin sağkalım üzerine etkisi Tablo 2'te özetlendi.

Cinsiyet: Yüz beş erkekte toplam sağkalım oranı beş yıl için %69±4, 10 yıl için %65±5 idi. Altmış kadın hastada beş yıllık toplam sağkalım oranı aynı olmasına karşın, 10 yıllık sürede %56±4'e düşüş gösterdi (p=0.44). Hastalısız sağkalım da ise erkeklerde beş yıl için %52±5, on yıl için %47±5; kadınlarda beş yıl için %50±7, 10 yıl için %40±7 bulundu (p=0.9).

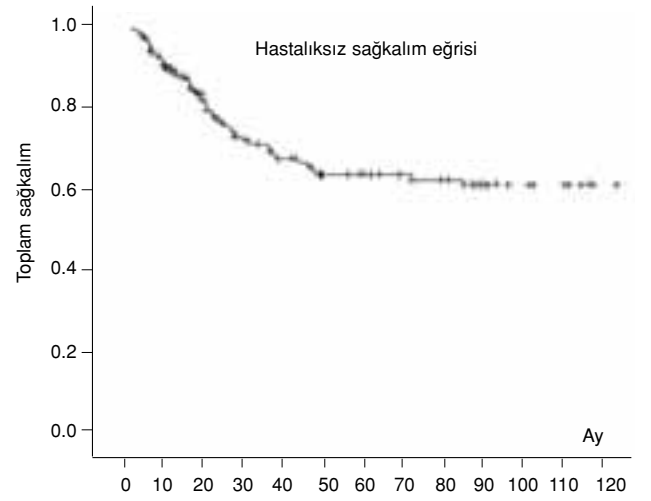


Şekil 1. Tümör protezli hastalarda enfeksiyon ile protez sağkalımı arasındaki ilişki. Protez sağkalım eğrisi septik ve aseptik gevşemelerde 30. aya kadar paralel seyir gösterirken, bu aydan sonra septik gevşeme oranı artmaktadır. Siyah ok 30. ayı göstermektedir.



Şekil 2. Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi.

Yaş: On altı yaş altı grubu 65 hastanın 18'i, 16 yaş üstü 100 hastanın 34'ü kaybedildi. İki yaş grubu arasında sağkalım dikkate alındığında anlamlı fark bulunmadı ($p=0.89$). On altı yaş altı grupta beş yıllık sağkalım $\%69\pm7$, 10 yıllık $\%58\pm7$; 16 yaş üstü grupta beş yıllık $\%66\pm5$, 10 yıllık $\%59\pm5$ idi.



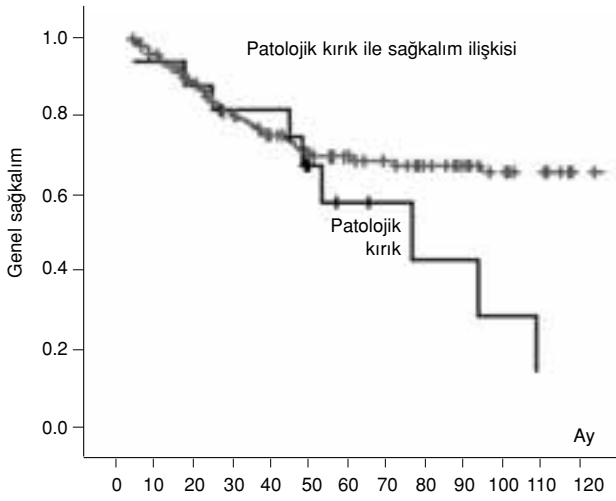
Şekil 3. Tüm hastalarda hastaliksız sağkalım eğrisi.

Yerleşim yeri: Sağkalım analizi yapıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı değildi ($p=0.74$); ancak, uzun dönemde üst ekstremité osteosarkomlarında toplam sağkalım alt ekstremité osteosarkomlarına göre daha fazlaydı. Üst ekstremitéde toplam sağkalım oranları beş yıl için $\%76\pm10$, 10 yıl için

Tablo 2. Prognostik faktörlerin 5 ve 10 yıllık genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine etkileri

	Sayı	Toplam sağkalım (%)			Hastaliksız sağkalım (%)			
		5 yıl	10 yıl	p	5 yıl	10 yıl	p	
Toplam	165*	68±4	60±4		50±4	44±4		
Cinsiyet								
	Erkek	105	69±4	65±5	0.88	52±5	47±5	
	Kadın	60	69±4	56±4		50±7	40±7	
Yaş	<16	65	69±7	58±7		50±6	44±7	
	≥16	100	66±5	59±5	0.89	51±5	44±6	0.67
Yerleşim	Üst ekstremité	20	76±10	48±14	0.74	42±12		
	Alt ekstremité	143	68±4	64±4		52±4	45±4	0.17
	Aksiyal	2						
Patolojik kırık	Yok	149	69±4	65±4	0.08	55±4	48±4	
	Var	16	57±13	14±12		12±8		<0.01
Başvuruda metastaz	Var	12	26±15	13±12	<0.01	12±8		
	Yok	153	70±4	63±4		52±4	46±4	<0.01
Evre	IIA	5						
	IIB	148	71±4	67±4	0.03	55±4	51±4	
	IIIB	12	50±12	28±14		29±11		0.002
Enfeksiyon	Var	139	68±4	58±5		49±4		
	Yok	26	67±9		0.89	54±10	54±10	0.57
Cerahi tipi	Ekstremité koruyucu	146	70±3	62±4		50±4	44±4	
	Amputasyon	13	56±14		0.5	43±14		0.85
	Yok	6						
Nekroz oranı (%)	0-94	77	63±6	60±6		46±6	46±6	
	95-100	32	72±9	66±9	0.39	57±9	57±9	0.2

*180 hastanın 15'inde düşük dereceli sınıfa dahil edilen, histopatolojik tanısı parosteal tip osteosarkom olduğundan sağkalım analizlerine alınmadı.



Şekil 4. Patolojik kırık ile sağkalım ilişkisi.

$\%48\pm14$; hastaliksız sağkalım oranları ise üst ekstremitede beş yıl için $\%42\pm12$, alt ekstremitede beş yıl için $\%52\pm4$, 10 yıl için $\%45\pm4$ idi.

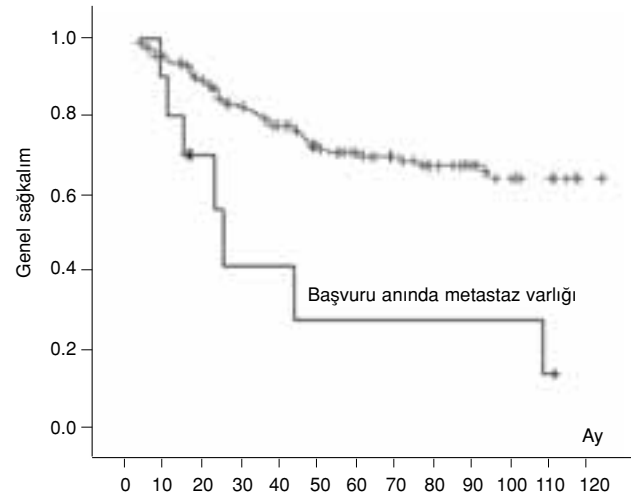
Tümör büyüklüğü: Tümör çapı <10 cm olan grupta beş yıllık genel sağkalım $\%71\pm6$, 10 yıllık $\%67\pm8$ bulunurken; ≥ 10 cm olan diğer grupta beş yıllık $\%73\pm6$, 10 yıllık $\%65\pm8$ idi. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.67$).

Patolojik kırık: On altı hastada patolojik kırık saptandı. Patolojik kırık olmayanlarda beş ve on yıllık toplam sağkalım oranları sırasıyla $\%69\pm4$ ve $\%65\pm4$; patolojik kırık ile başvuranlarda ise $\%57\pm13$ ve $\%14\pm12$ olarak hesaplandı ($p=0.08$). Hastaliksız sağkalım incelendiğinde ise anlamlı fark ortaya çıktı. Patolojik kırık olmayanlarda beş yıllık oran $\%55\pm4$ iken, patolojik kırık olanlarda bu değer $\%12\pm8$ 'e düşmekteydi ($p<0.01$) (Şekil 4).

Başvuru anında metastaz: Başvuru anında metastaz saptanan 12 hastanın beş yıllık toplam sağkalım oranı $\%26\pm15$, 10 yıllık $\%13\pm12$ ($p<0.01$) olarak hesaplandı. Hastaliksız sağkalım analizinde ise beş yıllık oran $\%12\pm8$ idi ($p<0.01$) (Şekil 5).

Enneking evrelendirme sistemine göre 148 hasta IIB grubundaydı; diğer gruplardaki hastaların sayısının az olması istatistiksel analiz yapılmasını mümkün kılmadı.

Cerrahi tipi: Ekstremitte koruyucu cerrahi yapılan grupta genel sağkalım beş yıl için $\%70\pm3$, 10 yıl için $\%62\pm4$; amputasyon yapılan grupta ise beş yıl için $\%56\pm14$ bulundu ($p=0.5$). Hastaliksız sağkalım beş yıl için $\%50\pm4$, 10 yıl için $\%44\pm4$; amputasyon grubunda ise beş yıl için $\%43\pm14$ idi ($p=0.85$).



Şekil 5. Metastaz varlığı ile sağkalım arasındaki ilişki.

Kemoterapiden sapma: Yüz altmış beş hastanın 30'unda kemoterapiden sapma görüldü. Otuz hastanın sekizi kaybedildi. Sapma olmayanlarda genel sağkalım beş yıl için $\%69\pm4$; 10 yıl için $\%60\pm5$ bulunurken; sapma olanlarda beş yıllık genel sağkalım $\%62\pm10$ idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.8$).

Ameliyat öncesi radyoterapi uygulanan yüksek dereceli osteosarkomu olan 10 olguda beş yıllık genel sağkalım $\%50\pm15$ bulundu; fakat gruptaki hasta sayısının azlığından dolayı istatistiksel değerlendirme güvenilir bulunmadı.

Tartışma

Osteosarkom tedavisi tüm dünyada standart bir yaklaşıma ulaşmıştır. Ancak, yaklaşık 10 yıl önce ulaşılan $\%55-75$ arasında değişen hastaliksız sağkalım oranları, birçok çabaya rağmen halen iyileştirilememektedir.^[3-5] Bu konudaki en geniş çalışma olan Alman-Avusturya-İsviçre Osteosarkom Çalışma Grubu'nun 1702 hastalık serisinde 10 yıllık genel sağkalım $\%59.8$, hastaliksız sağkalım $\%48.9$ olarak verilmiştir.^[3] Sadece metastazsız başvuran hastaların değerlendirildiği Rizzoli Ortopedi Enstitüsü'nün çalışmasında 10 yıllık genel sağkalım $\%70$, hastaliksız sağkalım $\%59$ olarak bildirilmiştir.^[4] Bizim daha heterojen hasta grubumuzda elde ettiğimiz sonuçlar bu oranlara yakındır (10 yıllık genel sağkalım $\%60$, hastaliksız sağkalım $\%44$).^[3-5]

Sistemik metastazlar, osteosarkomda kayıpların en önemli nedenidir. Çalışmamızdaki hastalarda, ilk başvuru anında metastaz genel ve hastaliksız sağkalımı anlamlı oranda azaltmıştır. Metastazlı başvuru hastalığın seyrini çok bozduğu önceki birçok ça-

lişmada da gösterilmiştir.^[3,5,6] Bu nedenle, neoadjuvan kemoterapi geliştirme çalışmalarına çoğunlukla metastazsız hastalar dahil edilmektedir.^[4,8,9]

Hastaların semptomlar ortaya çıktıktan sonra hastaneye geç başvurdıklarını gösteren bir başka bulgu da patolojik kırıkla başvuran hastaların çokludur. Tüm yüksek dereceli osteosarkomların %10'unu oluşturan 16 hastanın sağkalım oranları diğer hastalardan anlamlı derecede düşüktür. Patolojik kırığın prognoz üzerine olumsuz etkisi daha önce de bildirilmiş ve ekstremitte kurtarıcı cerrahi ile bu prognoz daha da kötüleşmediği belirtilmiştir.^[10] Çalışmamızda da 16 hastanın 13'üne ekstremitte kurtarıcı cerrahi uygulanmıştır.

Tümör büyüklüğü, osteosarkomlu hastaların prognozunu olumsuz etkileyen bir başka faktördür.^[3,6] Çalışmamızda ortanca değer olan 10 cm'den büyük ve küçük tümöre sahip hastaların sağkalımlarında anlamlı bir değişikliğe yol açmamıştır. Tümör büyüklüğünün kantitatif olarak değerlendirildiği başka çalışmalarda da bu faktörün prognoza etki etmediği belirlenmiştir.^[4,9] Tümör boyutunun bulunduğu kemiğin büyüklüğüne oranını dikkate alan büyük hasta sayısına sahip bir çalışmada ise olumsuz prognoz etki bildirilmiştir.^[3]

Sağkalım analizlerine dahil etmediğimiz düşük dereceli yüzey osteosarkomlarının tedavi ve prognozları diğer klasik osteosarkomlardan farklıdır. Cerrahi rezeksiyon tek tedavi olarak önerilmekte, kemoterapiye gerek duyulmamaktadır.^[11,12] Çalışmamızdaki hastaların tamamı bu yaklaşıma göre tedavi edilmiştir. Bu gruptan sadece bir hastada tümör, daha sonra yüksek dereceli metastatik osteosarkoma dönüşmüş ve hasta kaybedilmiştir.

Tartışmalı prognostik faktörlerden olan yaş, cinsiyet, tümörün yerleşim yeri çalışmamızda sağkalımı etkilememiştir. Bir çalışmada ise, hastanın başvuru anında 40 yaş altında olması ve üst ekstremitte yerleşiminin daha iyi prognoz göstergesi olduğu bildirilmiştir.^[3]

Kemoterapinin etkinliğini en iyi gösteren yöntem rezeke edilen tümördeki nekroz oranıdır. Çalışmamızda hastaların nekroz oranları geniş bir alanda dağılmıştır. Yapılan istatistiksel analizlerde nekroz oranının sağkalıma anlamlı etkisinin olmadığı görülmüştür. Nekroz oranının prognozu etkilediği birçok çalışmada^[3,5,6] gösterilmişse de, bu faktörün sonuçları etkilemediğini bildiren yayınlar da vardır.^[4,9]

Bazı hastalarda (sosyal güvenlik sistemi ve protez temini konusundaki sorunlar nedeniyle) standart üç kür kemoterapiden sapmalar yaşandı. Dört veya beş kür neoadjuvan kemoterapi alan hastaların sağkalımlarında standart tedavi alanlardan anlamlı farklılık belirlenmedi.

Cerrahi uygulanan bölgede enfeksiyonun osteosarkomlu köpeklerde olumlu prognostik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir.^[13] İnsanda böyle bir veri yoktur. Enfeksiyon görülen hastaların genel sağkalımları diğerlerinden farklı bulunmamıştır. Ancak, bu hastalarda protez sağkalımı enfeksiyon gelişmeyenlere göre daha kısadır.

Bu çalışmanın zayıf tarafları tüm çabalarımıza rağmen olgu sayısının sınırlı olması, veri toplamadaki yetersizlikler ve bu durumun istatistiklerdeki sonuçlara yansımaya olasılığıdır. Güçlü tarafı ise, ülkemizin ortopedi literatüründe ilk kez bu tür bir analizin yapılmış olması ve sonraki çalışmalar için yol gösterici olmasıdır.

Sonuç olarak, hastanemizde güçlü multidisipliner işbirliği ile uluslararası kabul edilmiş oranlara yakın başarıyla osteosarkom tedavisi yapılmaktadır. Çalışmamızda en önemli prognostik faktörler olarak belirlenen, metastaz ile başvuru ve patolojik kırık oluşumu, genellikle geç başvuru ile ilişkilidir. Her türlü habis hastalıkta olduğu gibi osteosarkomda da erken başvurunun sağlanması ile daha yüksek oranlar elde edilebilir.

Kaynaklar

1. Link MP, Goorin AM, Miser AW, Green AA, Pratt CB, Belasco JB, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600-6.
2. Winkler K, Beron G, Kotz R, Salzer-Kuntschik M, Beck J, Beck W, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a Cooperative German/Austrian study. *J Clin Oncol* 1984;2:617-24.
3. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776-90.
4. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Ruggieri P, Picci P, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the Istituto Ortopedico Rizzoli according to the Istituto Ortopedico Rizzoli /osteosarcoma-2 protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000;18:4016-27.
5. Meyers PA, Gorlick R, Heller G, Casper E, Lane J, Huvos AG, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol. *J Clin Oncol* 1998;16:2452-8.

6. Petrilli AS, de Camargo B, Filho VO, Bruniera P, Brunetto AL, Jesus-Garcia R, et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: prognostic factors and impact on survival. *J Clin Oncol* 2006;24: 1161-8.
7. Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993;(286): 241-6.
8. Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, Longhi A, Capanna R, Tienghi A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for extremity osteosarcoma-preliminary results of the Rizzoli's 4th study. *Acta Oncol* 1998;37:41-8.
9. Wilkins RM, Cullen JW, Odom L, Jamroz BA, Cullen PM, Fink K, et al. Superior survival in treatment of primary non-metastatic pediatric osteosarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol* 2003;10:498-507.
10. Scully SP, Ghert MA, Zurakowski D, Thompson RC, Gebhardt MC. Pathologic fracture in osteosarcoma: prognostic importance and treatment implications. *J Bone Joint Surg [Am]* 2002;84:49-57.
11. Kaste SC, Fuller CE, Saharia A, Neel MD, Rao BN, Daw NC. Pediatric surface osteosarcoma: clinical, pathologic, and radiologic features. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47: 152-62.
12. Okada K, Frassica FJ, Sim FH, Beabout JW, Bond JR, Unni KK. Parosteal osteosarcoma. A clinicopathological study. *J Bone Joint Surg [Am]* 1994;76:366-78.
13. Lascelles BD, Dernell WS, Correa MT, Lafferty M, Devitt CM, Kuntz CA, et al. Improved survival associated with postoperative wound infection in dogs treated with limb-salvage surgery for osteosarcoma. *Ann Surg Oncol* 2005;12: 1073-83.