

Metastazsız osteosarkomların tedavisi

(İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deneyimi)

Nil Molinas Mandel⁽¹⁾, Murat Hız⁽²⁾, Sergülen Dervişoğlu⁽³⁾, Macit Uzel⁽⁴⁾, Uğur Derman⁽⁵⁾, Sait Okkan⁽⁶⁾, Fazilet Öner⁽⁷⁾, Günay Girişken⁽⁸⁾, Muharrem Babacan⁽²⁾, Bülent Berkarda⁽⁵⁾

İnoperabl olan ve metastaz yapmamış 19 ekstremitte yerleşimli osteosarkom olgusu, sisplatin ve epirubinden oluşan kombine kemoterapi ile ameliyat öncesi dönemde tedavi edildi. 13 yaşın üzerindeki olgulara ilk iki tedavi arasında radyoterapi de uygulandı. Bütün olgulara ekstremitte koruyucu cerrahi uygulandı. Ameliyat sonrası, tümördeki nekroz oranı dikkate alınarak, kemoterapiye devam edildi. Nekroz oranı %90'ın altında olanlara ek olarak, ifosfamid verildi. Toplam 6 kemoterapi alan hastalar, izlemeye alındı. Nekroz oranı 9 olguda %90 ve üzerinde, 9 olguda %60-90 arasında, 1 olguda ise %60'ın altında bulundu. Bir hasta septisemi nedeniyle, iki hasta da metastatik hastalık nedeniyle kaybedildi. Bir hasta ameliyat sonrası tedaviyi kabul etmediği için, iki tanesi, ameliyatı çok geciktirdiği için değerlendirmeye alınamadı. Toplam 4 hastada metastaz gelişti, hiçbirinde lokal nüks görülmedi. 13 hasta (olguların %76'sı), 5-33 aydır izlenmektedir, iki olgunun kemoterapisi sürmektedir. Uygulamakta olduğumuz tedavinin etkili olduğunu, neoadjuvant tedavi sırasında tedaviye ifosfamidin de eklenmesiyle, daha iyi sonuçlar elde edebileceğimizi düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Osteosarkom, sisplatin ve epirubisin, ekstremitte koruyucu cerrahi

Treatment of nonmetastatic osteosarcoma: Experience of I. U. Cerrahpaşa Medical School.

19 nonmetastatic, nonresectable and extremity localised osteosarcoma patients were treated with cisplatin and epirubicin combination in preoperative period. Patients above 13 years old also received radiation therapy between the first two cycles. All patients had a limb salvage operation. At the post operative periode they continued to receive adjuvant chemotherapy according to their tumor necrosis rate. To patients whom tumor necrosis rate was < %90 we added ifosphamide for three consecutive days. In totally they received 6 courses. After the primary treatment, necrosis rate was ≥ %90 in 9 patients, between %60-90 in 9 patients and, < %60 in 1 patient. One patient died with febrile neutropenia, 2 more patients died with metastatic disease. 1 patient refused the adjuvant chemotherapy. 2 patients received ≥ 5 courses of chemotherapy and they were accepted as a protocol violation and, excluded from the study. In 4 patients metastatic disease was experienced within 12-20 months. 2 patients are still continuing to receive their adjuvant chemotherapy. We think that this is an effective and well tolerated regimen. Better results can be obtained with addition of ifosphamide to primary (neoadjuvant) chemotherapy.

Key words: Osteosarcoma, cisplatin and epirubicin, limb salvage surgery

Son 10-15 yıl içinde osteosarkom tedavisinde büyük gelişmeler olmuş ve hastalığın klinik gidişi değişmiştir. Adjuvant ve neoadjuvant tedavinin önemi anlaşıldıktan ve etkili kemoterapötik ilaçların uygulamaya girmesinden sonra, hastaların yaşam süresi uzamıştır. İlaç desteğinin yanı sıra, görüntüleme yöntemlerindeki ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler sayesinde, ekstremitte korumaya yönelik girişimler hız kazanmıştır (2, 6, 16). Preoperatif (neoadjuvant) kemoterapi ile, tümör boyutları küçültülüp, mikrometastazlar yok edilebilmekte ve ekstremitte koruyucu cerrahi, %60-80 olguda mümkün olabilmektedir. Kemoterapiye kullanılan ilaçlar için, henüz standart bir kombinasyon üzerinde karar kılınamamıştır. Üzerinde en çok çalışılan ilaç "Metotreksat"tır. Ayrıca, antrasiklin grubu ilaçlardan olan adriamisin ve sisplatinin de, osteosarkoma tedavisinde çok etkili oldukları anlaşılmıştır. Bu son iki ilacın birlikte kullanıldığı hastalarda, en yüksek nekroz oranları elde edilmiştir (3, 6, 8, 17). European Osteosarcoma Intergroup'un yaptığı çalışmalarda, bu ikili ile yüksek doz metotreksat eklenmesinin veya

çok ilaçlı tedavi şekillerinin (T-10 protokolu) karşılaştırılması yapılmış ve en iyi sonuçların ikili kombinasyonla elde edildiği bildirilmiştir (5).

Adriamisin analogu olan epirubisin daha az kardiyotoksik bir ilaç olup son yıllarda yumuşak doku ve kemik sarkomlarında kullanılmaktadır. Ekimolar dozlarda uygulanan adriamisin ve epirubisinin etkileri arasında anlamlı bir fark görülmemiş, ancak alınan cevap açısından adriamisin lehine hafif bir artış bulunmuştur (1, 14).

Bu çalışmada, nonmetastatik osteosarkom olgularında preoperatif uygulanan sisplatin ve epirubisinin, radyoterapi ile veya radyoterapisiz olarak etkinliği araştırılmıştır.

Hastalar ve yöntem

Nisan 1990 ile Ekim 1993 tarihleri arasında, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Medikal Onkoloji polikliniğine başvuran 19 hasta, ne-

(1) İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji, Doç. Dr.

(2) İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

(3) İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Doç. Dr.

(4) İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Prof. Dr.

(5) İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji, Prof. Dr.

(6) İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

(7) İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Yard. Doç. Dr.

oadjuvant tedavi uygulamak üzere çalışmaya alındı. Aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar, çalışmaya uygun bulundu: 1) Histolojik olarak tipik osteosarkom tanısı konulmalı, 2) Tümörün ekstremitelerde yerleşmiş olması, 3) Metastaz bulunmaması, 4) 45 yaşın altında olunması, 5) Daha önceden tedavi görmemiş olması, 6) Daha önceden başka bir kanser tanısı konulmamış olması, 7) Kardiyak, renal, pulmoner, hepatik ve hematolojik fonksiyonların normal olması. Tanı, klinik ve radyolojik muayenelerden sonra, açık biyopsi ya da iğne biyopsisi ile, histolojik olarak konuldu. Başlangıçta, tüm hastaların değerlendirilmesi için, direkt radyografiler, teknesyum-99 ile tüm vücut sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi bazı vakalarda anjiyografi ve manyetik rezonans ile görüntüleme yapıldı. Ayrıca metastaz varlığını değerlendirmek amacıyla, akciğer grafisi ve bilgisayarlı tomografisi yapıldı. Preoperatif devrede hastalara, üç haftada bir olmak üzere sisplatin 100 mg/m² ile Epirubisin 90 mg/m² verildi. Tedavi tek günlük olup, sisplatin verilirken intravenöz hidrasyon ve mannitol ile diürez yapıldı. Her kemoterapi öncesinde kreatinin klirensine bakıldı. Epirubisin ise bolus olarak uygulandı. Hastaların protezinin hazırlanmasına bağlı olarak preoperatif tedavi, 2-5 kez uygulandı.

13 yaş üzerindeki hastalara, ek olarak ilk 2 kemoterapi arasında radyoterapi uygulandı. Bu tedavi, 10 gün süreyle günde 350 cGY olarak planlandı.

Tüm hastalar, her tedavi öncesinde klinik olarak değerlendirildi. Neoadjuvant tedavi tamamlandığında ise, operasyonun cinsine karar vermek için (ekstremiteyi korumak veya amputasyon), klinik ve radyolojik olarak, tam değerlendirilmesi yapıldı. Kemoterapinin tamamlanmasından yaklaşık iki hafta sonra cerrahi girişim uygulandı. Bütün hastalarda cerrahi materyel patolojik olarak incelendi. Tümörün yayılımı, yumuşak doku invazyonu, kortikal penetrasyon, rezeksiyon sınırları, biyopsi hattı ve eklem kıkırdak yüzeyi incelendi. Tümörün büyüklüğüne ve nekroz durumuna göre, yaklaşık 15-30 doku örneği incelemeye alındı.

Canlı hücrelerin hiç görülmemesi halinde nekroz oranı %90'ın üzerinde kabul edilmiştir. Tek görülen canlı hücre varlığında nekroz oranı: %90, canlı hücre grupları varlığında ise %90'ın altında olarak değerlendirilmiştir. %90 ve üzerindeki cevaplar, kemoterapiye "çok iyi" yanıt olarak kabul edilmiştir. %90'ın altında olan nekroz oranlarında kemoterapiye yanıt "orta derece" olarak, cevabın çok az olduğu veya hiç bulunmadığı olgularda nekroz oranı %50'nin altındadır; bu grup "kötü" yanıt olarak değerlendirilmiştir (5, 18).

Ameliyat sonrası tedaviyi, tümördeki cevap oranı belirlemiştir. Çok iyi yanıt sağlandığında, preoperatif uygulanan kemoterapi değiştirilmeden, tedaviye devam edildi. Orta ve kötü yanıt alınan hastalara, sisplatin ve epirubisine ek olarak 3 gün süreyle mesna koruması altında, ifosfamid 1.5 gr/m² eklendi. Hastalara toplam 6 kez kemoterapi uygulandı.

Postoperatif tedavinin tamamlanmasından sonra, lokal nüks ve uzak metastaz yönünden hastalar izlemeye alındı. İlk yıl için her ay, ikinci yıl için 3 ayda bir kontrolleri yapıldı.

Sonuçlar

Çalışmaya 19 hasta girdi; hastaların 10 tanesi kadın, 9 tanesi erkekti. Yaş ortalaması 19 olup, en genç ve en yaşlı hastalar sırasıyla 11 ve 38 yaşında idi. Preoperatif tedavi ile tüm hastalarda ağrı palyasyonu sağlandı. 10 olguda tümör femur alt ucunda yer almaktaydı (%52.7). 4 olguda (%21) tibia üst uç, 3 olguda (%15.7) humerus üst uç, 1 olguda (%5.3) fibula üst uç ve 1 olguda (%5.3) da tibia üst ve femur alt uçlarında tümör vardı. Tüm olgulara ekstremitelere koruyucu cerrahi uygulandı; 2 olguya rotasyon plastisi, 1 olguya otoklavize kemik replasmanı, 16 olguya da custom-made protez ile replasman yapıldı. Nekroz oranları ise şöyle oldu: >%90 olan 5 hasta (%26.3); %90 olan 4 hasta (21); %50-90 arası olan 9 hasta (%47.4); %50'nin altında olan 1 hasta (%5.3). %90 ve üzerinde yanıt sağlanmış olan tüm hastalara, radyoterapinin de uygulanmış olduğu görüldü. Toplam 14 olguya radyoterapi uygulandı.

11 hastaya preoperatif dönemde 2 kemoterapi uygulandı; 6 hastaya 3, 1 hastaya 5, 1 tanesine de 6 tedavi verildi. 2 veya 3 tedavi alan hastalar arasında bir fark görülmedi. 5 tedavi alanda nekroz oranı >%90 bulundu. 6 tedavi alanda ise, <%90 idi. Tedavinin uzaması, protez teminindeki zorluklara bağlı oldu. Hastalardan bir tanesi ameliyat sonrası tedaviyi kabul etmedi. Bir hasta ameliyat sonrası aldığı kemoterapiden sonra, febril nötropaniye bağlı sepsisemiyile kaybedildi. Tedavisi çok uzayan iki hasta protokol sapması olarak kabul edildi, değerlendirmeye alınmadı. Kalan 15 hastadan iki tanesinin tedavisi henüz tamamlanmadı. 13 hasta, protokole uygun olarak tedavisini tamamladı.

Bu hastalar ortalama 18 aydan beri izlenmektedir (5-33 ay arasında değişmekte). 2 hasta metastatik hastalık nedeniyle, 18. ve 13. aylarında kaybedildiler. İlk önce akciğer, daha sonra multipl kemik metastazları gelişti; hasta multipl beyin metastazları ile vefat etti. Diğer hastada ise, perikard effüzyonu gelişti; ancak, teşhis ve tedavi amacıyla önerilen perikardiyosentezi ve kemoterapiyi kabul etmedi, evinde vefat etti. Bir başka olguda, 14. ve 23. aylarda önce sağ sonra da sol akciğerde soliter metastazlar gelişti. Metastazektomi ve ardından kemoterapi uygulandı; halen tedavi altında izlenmektedir. Hem tibia, hem femurda tümörü bulunan hastada da tedavinin başlangıcından 12 ay sonra, bilgisayarlı tomografi ile 3 tane 1 cm çapında, 2 taraflı nodül saptandı ve hastaya tekrar kemoterapi başlandı. 9 hasta, hastalısız olarak, 8-33 aydır izlenmeye devam etmektedir; 4 hasta iki yılı hastalısız olarak doldurmuştur. Tedaviye bağlı olarak bir hasta, febril nötropani ve sepsisemiyile kaybedildi; bir hastada da nekrotoksisite nedeniyle hemodiyalize başlandı. 2 hastada, tedavi kesilmesinin hemen ardından, reversibl ototoksisite gelişti. bulantı ve kusma, hastaları en çok rahatsız eden problem olarak karşımıza çıktı. Miyelotoksisiteye, özellikle ifosfamid uygulamalarından sonra rastlandı. Koloni stimulan faktörlerin (G-CSF) kullanılmaya başlamasıyla, bu sorun eski önemini kaybetti. Tedaviler, G-CSF desteği ile, zamanında ve tam dozlarında uygulanabildi.

Tartışma

Yalnız cerrahi ile tedavi edilen osteosarkomların %80-90'ının ortalama 5 ayda metastatik hastalığa dönüşmesi, araştırmacıları adjuvant kemoterapi çalışmalarına yöneltmiştir. Bu tedavinin sonucunda, pediatrik onkoloji grubu, 2 yıllık hastaliksız yaşam oranı %66 bulmuş ve bunu destekleyen başka çalışmalardan sonra, osteosarkom tedavisinde kemoterapi kesin olarak yerleşmiştir. Bunu izleyen dönemde, preoperatif kemoterapi uygulamaları ve ekstremitte koruyucu cerrahi girişimler önem kazanmağa başlamıştır (3, 7, 15, 17).

Adjuvant ve neoadjuvant kemoterapinin etkinliği belirlendikten sonra, en etkili ve standart tedavinin saptanması için birçok araştırmalara başlanmıştır. Yüksek doz metotreksatin, tek başına ve diğer ilaçlarla uygulanmasında, oldukça iyi sonuçlar alınmıştır. Ancak hala en uygun doz konusunda fikir birliğine varılamamıştır; 8-24 gr / m² arasındaki uygulamaları vardır. Saeter ve arkadaşları, preoperatif kullanımı sırasında, serumdaki MTX değerleri ile histolojik yanıt arasında bağlantı olduğunu göstermiştir. Ferrari ve arkadaşları da, çalışmalarında MTX'in maksimal serum konsantrasyonunda tutulması ve klirensin takibi gerektiğini vurgulamaktadırlar (8, 9, 18). Oldukça pahalı olan ve folinik asit uygulamasında hatalar olduğunda, çok toksik olan bu tedavi, bazı araştırmacıların sonuçlarına göre, sisplatin ile doksorubisin kombinasyonundan üstün değildir (3, 5). Sisplatinin intraarteryel kullanımının daha etkili olduğunu, daha yüksek tümör nekrozu ilde etkilerini bildiren çalışmacılar vardır. Ancak, bu uygulamanın yaşam süresine katkısı olmamaktadır. Tek başına sisplatin verilen metastatik hastalarda yeterli sonuç elde edilemediği için, tedavide bir başka ilaçla, özellikle de antrasiklin grubuyla kombinasyonu uygun bulunmaktadır. Pratt ve arkadaşları, metastatik hastalıkta, adriamisin ile sisplatinin beraber uygulanmasının, tek başına verilen sisplatin tedavisinden üstün olduğunu gözlemişlerdir (11, 15, 19, 20).

Doksorubisinin daha az toksik bir analog olan epirubisin, sarkomların tedavisinde, doksorubisine eş değerde etkili olmaktadır (1, 4, 12). En iyi sonuçlar, epirubisinin ≥ 90 mg / m² dozunda kullanılmasıyla elde edilmektedir (4, 14).

Biz bu çalışmamızda, osteosarkom tedavisinde epirubisin ile sisplatin kombinasyonunun preoperatif kullanımının etkinliğini belirlemeye çalıştık. 19 olgunun 9'unda (%47.4) ≥ 90 yanıt elde edilmiştir. Tüm olgulara aynı zamanda radyoterapi de uygulanmıştır. Radyoterapinin uygulanmasındaki amaç cerrahi sınırları tümörden arındırmak ve böylece daha iyi lokal kontrol sağlamaktır. Hoekstra ve arkadaşları, yumuşak doku sarkomlarını tedavi ederken, neoadjuvant kemoterapi uygulamaları arasında radyoterapiyi de eklemişler ve irrezekektabl tümörlerde, ekstremitayı korumayı başarmışlardır (10). Marangolo ve arkadaşları, pelvik osteosarkomlu olgularının tedavisinde, inoperabl olgularda, cerrahiye alternatif olarak radyoterapiyi kullanmışlardır. Ayrıca, sisplatinin radyoterapiyi güçlendirici etkisinden de yararlanmışlardır (12).

Tedavi süresince karşımıza çıkan yan etkiler, li-

teratür bulgularıyla paralel gitmiştir. Hiçbir hastada kardiyotoksikite görülmemiştir.

Meyers ve arkadaşları, preoperatif kemoterapiyle alınan histolojik cevap ile, hastaliksız yaşam arasında, çok yakın bir bağlantının var olduğunu göstermişlerdir. >90 'ın üzerinde nekroz oranı bulunan hastalarda hastaliksız yaşam oranı %91 olarak bulmuşlardır. Bu nedenle bu araştırmacılar, iyi histolojik cevap sağlayabilmek için, en etkili ilaçların preoperatif dönemde kullanılması gerektiğini vurgulamaktadırlar (13). Bizim elde ettiğimiz %47.4 "çok iyi" ve %47.4 "orta" derecede yanıtın başarılı sayılabileceği düşünüyoruz. Genelde iyi tolere edilmekte olan bu tedaviye, preoperatif devrede iken ifosfamidin eklenmesinin daha da iyi sonuçlar yaratabileceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Bonadonna, G., Gianni, L., Santoro, A., Bonfante, V., Bidoli, P., Demircelli, R., Valagussa, P.: Drugs ten years later: Epirubicin. *Ann of Oncol*, 4: 359-369, 1993.
2. Burgers, JMV., Glabbeke, M., Busson, A., Cohen, P., Mazabraud, AR., Abbattucci, JS., et al.: Osteosarcoma of the limbs. Report of the EORTC-SIOP03 trial 20781 investigating the value of adjuvant treatment with chemotherapy and / or prophylactic lung irradiation. *Cancer* 61: 1024-1031, 1988.
3. Bramwell, V., Burgers, M., Sneath, R., Souhami, R., van Oosterom, A., et al: A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J. Clin Oncol* 10: 1579-1591, 1992.
4. Camaggi, C., Comparsi, R., Strocchi, e., Testoni, F., Angelelli, B., Pannuti, F.: Epirubicin and doxorubicin comparative metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol* 21: 221-228, 1988.
5. Craft AW. European Osteosarcoma Intergroup Studies. *Med. Ped. Oncol.* 19 (5): 436-442, 1991.
6. De Vita, v., Hellman, S., Rosenberg, SA.: *Chemotherapy for bone sarcomas. Cancer Principles and Practice of Oncology*, 4th ed. J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, Vol: 2, p: 1523-1530, 1993.
7. Eilber, F., Giuliano, A., Eckardt, J., Patterson, K., Mosole, S., Goodnight J: Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: A randomized prospective trial. *J. Clin. Oncol* 5: 21-26, 1987.
8. Ferrari, S., Sassoli, V., Orlandi, M., Strazzari, S., Puggioli, C., Battistini, A., Bacci, G.: Serum methotrexate (MTX) concentrations and prognosis in patients with osteosarcoma of the extremities treated with a multidrug neoadjuvant regimen. *J. Chemotherapy* 5: 135-141, 1993.
9. Ferrari, S., Avella, M., Briccoli, A., Ruggieri, P., Casadei, R., La ri, S., Picci, P., Gherlinzoni, F., Monti, C., Bacci, B.: Primary chemotherapy and delayed surgery for osteosarcoma of the extremities with synchronous metastases. *Ann Oncol* 3 (Suppl 2) : S39-S41, 1992.
10. Hoekstra, HJ., Schraffordt, H., Molenaar, W., Mehta, D., Sleijfer, D., Dijkhuis, G., Oldhoff, J.: A combination of intraarterial chemotherapy, preoperative and postoperative radiotherapy, and surgery as limb-saving treatment of primarily unresectable high-grade soft tissue sarcomas of the extremities. *Cancer* 63: 59-62, 1989.
11. Jaffe, N., Raymond, K., Ayala, A., Carrasco, Wallace, Robertson, R., Griffiths, M., Wang, Y.: Effect of cumulative courses of intraarterial cis-diamminedichloroplatin-11 on the primary tumor in osteosarcoma. *Cancer* 63: 63-67, 1989.
12. Marangolo, M., Tienghi, A., Fiorentini, G., Dazzi, C., Graziani, G., Priori, T., Emiliani, E.: Treatment of pelvic osteosarcoma. *Ann Oncol* 3 (Suppl. 2): S19-S21, 1992.
13. Meyers, PA., Heller, G., Healey, J., Huvoos, A., Lane, J., Marco ve, R., Applewhite, A., Vlamis, V., Rosen, G.: Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering experience. *J. Clin. Oncol* 10: 5-15, 1992.
14. Mouridsen, HT., Bastholt, L., Somers, R., Santoro, A., Bramwell, V., et al.: adriamycin versus epirubicin in advanced soft tissue sarcomas. A randomized phase 11/ phase 1.11 study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J. Cancer Clin. Oncol* 23 (10): 1477-1483, 1987.

15. Pratt, CB., Champion, JE., Senzer, N., Green, A., Rao, B., Douglass, e., Meyer, W., Crom, DB.: Treatment of unresectable or metastatic osteosarcoma with cisplatin or cisplatin-doxorubicin. *Cancer* 56: 1930-1933, 1985.
16. Rosen, G., Marcone, AC., Huvos, AG.: Primary osteogenic sarcoma: eight year experience with adjuvant chemotherapy. *J. Cancer Res Clin. Oncol* 106 (Suppl): 55-67, 1985.
17. Simone, JV.: Osteosarcoma: Good news despite crude tools. *J. Clin. Oncol* 10: 1-2, 1992.
18. Staeter, Alvegård, TA., Elomaa, I., Stenwig, A.E., Holmström, Solheim, P.: Treatment of osteosarcoma of the extremities with the T-10 protocol, with emphasis on the effects of preoperative chemotherapy with single-agent high-dose methotrexate: A Scandinavian Sarcoma Group Study. *J. Clin. Oncol* 9: 1766-1775, 1991.
19. Stine, KC., Hockenberry, MJ., Harrelson, J., Miner, D., Falletta, JM.: Systemic doxorubicin and intraarterial cisplatin preoperative chemotherapy plus postoperative adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma. *Cancer* 63: 848-853, 1989.
20. Winkler, K., Beron, G., Delling, G., Heise, U., Kabisch, H., Purfürst, C., Berger, J., et al.: Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J. Clin. Oncol* 6: 329-337, 1988.

Yazışma adresi

*Doç. Dr. Nil Molinas Mandel
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji
Kocamustafapaşa, İstanbul, Türkiye*