

Osteosarkomun Neo-Adjuvan Tedavisindeki Deneyimimiz

Our Experience in the Neo-Adjuvant Therapy of Osteogenic Sarcoma

Çiğdem Erten*

Ayşenur Memiş**

Taner Akalın***

Dündar Sabah****

Güven Yüçetürk****

Bülent Karabulut*

Ulus A. Şanlı*

Erdem Göker*

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bornova, İzmir

*Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, **Radyodiagnostik Anabilim Dalı, ***Patoloji Anabilim Dalı, ****Ortopedi Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Adjuvan veya neo-adjuvan kemoterapi rejimleri, tanı anında ekstremiteye sınırlı yüksek gradeli osteosarkom hastalarının prognozunu dramatik şekilde iyileştirmiştir. Çalışmamızda osteosarkomda neo-adjuvan olarak uygulanan sisplatin ve doksorubisin kombinasyonunun etkinliğini ve tolerabilitesini incelemek amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 1999 ve Ocak 2003 arasında, ekstremitte yerleşimli osteosarkom tanılı 15 hasta, neo-adjuvan sisplatin 100 mg/m² 1. gün, 3 haftada bir ve doksorubisin 25 mg/m² 1., 2. ve 3. günler 3 haftada bir uygulanan kombine kemoterapi rejimi sonrası primer tümörü rezeke edilerek ve adjuvan kemoterapi uygulanarak tedavi edildi.

Bulgular: 5 (%33) hastada, tümör nekroz oranlarına göre iyi cevap elde edildi. 5 yıllık hastalısız sağ kalım %66, genel sağ kalım %80 olarak hesaplandı. 11 (%73) hastaya ekstremitte koruyucu cerrahi uygulandı. Neo-adjuvan kemoterapi rejimi hastalar tarafından iyi tolere edildi.

Sonuç: Sisplatin ve doksorubisin kombinasyon rejimi, osteosarkomun neo-adjuvan tedavisinde uygun bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Osteosarkom, neo-adjuvan kemoterapi, Sisplatin, Doksorubisin

SUMMARY

Aim: Effective adjuvant or neo-adjuvant regimens of chemotherapy have dramatically improved the prognosis of patients with high-grade osteosarcoma of the extremity, localized at diagnosis. In this study, the efficacy and tolerability of cisplatin and doxorubicin combination regimen as a neoadjuvant therapy of osteogenic sarcoma were investigated.

Methods: From Jan 1999 to Jan 2003, 15 patients with osteosarcoma of the extremity and non-metastatic at presentation, were treated according to the following scheme: primary chemotherapy with cisplatin 100 mg/m² day 1 at 3-week intervals and doxorubicin 25mg/m² day 1,2,3 at 3-week intervals, resection of primary tumor and adjuvant chemotherapy.

Results: Five (33%) patients achieved good response as a tumor necrosis ratio. Five-year event-free survival (EFS) and overall survival (OS) were 66% and 80%, respectively. 11 (73%) patients were performed limb salvage surgery. Neo-adjuvant chemotherapy regimen was well tolerated.

Conclusion: Cisplatin and doxorubicin combination regimen is considered as a reasonable option for neo-adjuvant treatment of patients with osteogenic sarcoma.

Key Words: Osteogenic sarcoma, neo-adjuvant chemotherapy, Cisplatinum, Doxorubicin

Başvuru tarihi: 15.11.2005

İzmir Tepecik Hast Derg 2005;15(3):187-193

Osteosarkom, en sık görülen primer malign kemik tümörüdür. Agresif tümörler olmalarına karşın, son 20-30 yılda, tedavi modalitelerindeki ilerlemeler nedeni ile, osteosarkom tanılı hastaların sağ kalımlarında önemli iyileşmeler olmuştur (1,2). Osteosarkom tanılı pek çok hastada tanı anında mikroskobik metastatik hastalık mevcuttur. Bu nedenle osteosarkomun tedavisi için sistemik kemoterapi gereklidir. Ancak makroskobik hastalığın kontrolünde kemoterapi, mikroskobik hastalık kadar başarılı değildir. Gerek uzak metastaz gerekse de primer tümör alanı için lokal hastalık kontrol yöntemleri kullanılmalıdır. Osteosarkom, radyoterapiye dirençli bir tümör olduğu için, lokal kontrolde cerrahi tedavi modaliteleri en uygun yaklaşım olarak kabul edilmektedir.

1970 yıllarına kadar osteosarkomun temel tedavisi cerrahi tedavi idi. Ancak sadece cerrahi tedavi ile elde edilen sonuçlar oldukça kötü idi (3). 1970 yıllarından sonra, kemoterapötik ajanlarının, osteosarkom tedavisinde önemi anlaşılmasına başlanmıştır. Sisplatin, yüksek doz metotreksat, ifosfamid ve doksorubisinin etkin ajanlar olduğu gösterilmiştir (4-7). Özellikle bu ajanların kombinasyon şeklinde veya ardışık uygulandığı multi-ajan adjuvan tedavi protokolleri ile, sadece cerrahi tedavi uygulanan hastalarda elde edilen %20'lik 5 yıllık hastaliksız sağ kalım sonuçları belirgin derecede iyileşmiştir. Primer tümör cerrahisi sonrası adjuvan multi-ajan kemoterapi alan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım sonuçları değişik serilerde %42-77 olarak bildirilmiştir (8-11). Adjuvan kemoterapinin osteosarkomda etkinliği gösterildikten sonra, cerrahi öncesi kemoterapinin etkinliği araştırılmaya başlanmıştır. Preoperatif kemoterapi veya indüksiyon kemoterapisi olarak da adlandırılan neo-adjuvan kemoterapinin, mikroskobik metastatik hastalığın erken dönemde tedavi edilmesi ve ekstremitte koruyucu cerrahi uygulamalarına

daha çok olanak sağlayabileceği düşüncesi ile 1980'li yıllarda osteosarkomda neo-adjuvan kemoterapi ile ilgili ilk çalışmalar yapılmıştır (12,13). Rosen ve ark. (12)'nin yaptıkları çalışmada, neo-adjuvan tedavi sonrası elde edilen tümör nekroz oranının, tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu ve hastaliksız sağ kalımı belirlediği gösterilmiştir. Bu önemli prognostik gösterge, daha sonra yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (14). Tüm bu çalışmaların sonucunda neo-adjuvan kemoterapiye yetersiz yanıt, tümör dokusundan %10'dan fazla canlı hücre bulunması şeklinde tanımlanmıştır. Neo-adjuvan tedavi konusunda en önemli endişe, kemoterapiye dirençli tümörlerin, kemoterapi sürecinde metastaz yapabilecekleri olmuştur. Bu amaçla Pediatrik Onkoloji Grubu'un yaptığı prospektif, randomize çalışmada, erken cerrahi tedavi sonrası adjuvan kemoterapi uygulanan hastalar ile neo-adjuvan kemoterapi sonrası cerrahi tedavi uygulanan hastalar karşılaştırılmış ve erken cerrahinin sağ kalım avantajı sağlamadığı gösterilmiştir (15). Dahası, bu çalışmada neo-adjuvan kemoterapi alan grupta ekstremitte koruyucu cerrahi oranları, erken cerrahi grubuna göre çok daha iyi bulunmuştur. Bu verileri destekleyen diğer çalışmaların da yayınlanmasından sonra, neo-adjuvan kemoterapi osteosarkomun standart tedavisi haline gelmiştir. Ancak neo-adjuvan kemoterapiye yetersiz yanıt veren hastalarda, cerrahi tedavi sonrası adjuvan kemoterapide ilaç tercihi konusunda tartışmalar ortaya çıkmıştır. Günümüzde neo-adjuvan tedaviye yetersiz yanıt olan hastaların adjuvan tedavilerinde farklı ajanlardan oluşan kemoterapi programlarının, hastaliksız sağ kalım avantajı sağladığı kabul edilmektedir.

Bu çalışmada, osteosarkomda, neo-adjuvan olarak uygulanan sisplatin – doksorubisin kombinasyon kemoterapisinin etkinliği ve tolerabilitesi incelenmiştir.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastalar

Çalışmaya Ocak 1999 – Ocak 2003 arasında Ege Üniveristesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine başvuran, ekstremitelerde orijinal, uzak metastazı olmayan hastalar dahil edildi. Hastalara tedavi öncesi tru-cut biyopsi yapıldı ve histopatolojik tanıları konuldu ve patolojik alt tipleri belirlendi. Tüm hastaların primer tümör alanları Dinamik Manyetik rezonans Görüntüleme (MRG) yöntemi ile değerlendirildi. Ayrıca uzak organ taramaları Toraks Bilgisayarlı Tomografi (BT), tüm vücut kemik sintigrafisi ve tüm batin ultrasonografisi (USG) ile yapıldı. Uzak metastazı olmayan hastalar neo-adjuvan kemoterapi programına alındı. Tedavi programına alınan hastaların kemik iliği rezervi, renal ve hepatik fonksiyonları tedavi öncesi değerlendirildi.

Tedavi Planı

Neo-adjuvan tedavi programına uygun hastalara Sisplatin – Doksorubisin'den oluşan kombinasyon tedavisi uygulandı. Bu amaçla sisplatin 100 mg/m², 1. gün, 21 gün arayla ve doksorubisin 25 mg/m², 1., 2., 3., günler, 21 gün arayla olacak şekilde uygulandı. Her kemoterapi öncesi tüm hastaların hematolojik ve biyokimyasal testleri yapıldı ve değerlendirildi. Hastalara toplam 4 kür neo-adjuvan kemoterapi planlandı. Ancak her tedavi öncesinde, hastalara klinik progresyon açısından tümör çapları ölçülerek ve tümör ile ilişkili yakınmaları değerlendirilerek klinik değerlendirmeler yapıldı. Stabil seyreden veya yanıt elde edilen hastalara 4 kür kemoterapi sonrası tümör alanının radyolojik değerlendirmeleri için dinamik MRG ve uzak organ taramaları yapıldı. Uzak metastazı olmayan hastalara organ koruyucu cerrahi veya amputasyon yöntemleri ile cerrahi tedavi uygulandı. Dinamik MRG ve patolojik yanıtlara göre, cerrahi tedavi sonrası dönemde adjuvan kemoterapi uygulandı. İyi yanıt elde edilen hastalara 3 kür daha sisplatin – doksorubisin tedavisi uygulandı. Yanıtı yetersiz olan hastalara ise kemoterapi ajanları değiştirilerek farklı adjuvan tedavi programları uygulandı.

Etkinlik Analizleri

Neo-adjuvan kemoterapide tümör nekroz oranları ile etkinlik analizleri yapıldı. Ayrıca primer tümör alanının Dinamik MRG ile nekroz açısından değerlendirmeleri yanı sıra tümörün radyolojik boyutları da takip edildi. Cerrahi sonrası dönemde de operasyon materyalindeki nekroz oranları belirlendi. Tümörde nekroz oranı ≥ 90 olan hastalar iyi yanıtlı, < 90 olan hastalar ise yetersiz yanıtlı olarak kabul edildi.

Sağ Kalım Analizleri

Nüks ve sağ kalım hesaplamalarında neo-adjuvan kemoterapinin başlangıç zamanı esas alındı. Hastalısız sağ kalım (DFS) and genel sağ kalım (OS) değerlendirmeleri için Kaplan-Meier analiz yöntemi ve istatistik analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v.11.5 software programı kullanıldı.

Toksosite Değerlendirmeleri

Toksosite değerlendirmeleri için Who-Zubrod toksosite skalası kullanıldı. Grade 3/4 hematolojik ve non-hematolojik toksosite saptanan hastaların kemoterapötik ilaç dozları %25 azaltıldı. Nötrofil sayısı $< 1500 \text{ mm}^3$ ve trombosit sayısı $< 125000 \text{ mm}^3$, transaminaz ve renal fonksiyon testleri, normalin 2.5 kat ve üzeri olan hastaların tedavileri laboratuvar değerleri kabul edilebilir sınırlara gerileyinceye kadar ertelendi.

Takip

Tedavi sonrası dönemde, ilk 2 yıl 3 ay aralarla Toraks BT ve primer tümör alanı için Dinamik MRG ve 6 ay aralarla tüm vücut kemik sintigrafisi, sonraki 2 yılda tetkikler 6 ay aralarla ve daha sonraki dönemlerde de yıllık olarak yapıldı.

BULGULAR

Hastalar

Çalışmaya, Ocak 1999 – Ocak 2003 arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji polikliniğine osteosarkom tanısı ile başvuran yaş ortalaması 25.8 (17-44) yıl olan, 4 (%27)'ü kadın ve 11 (%73)'ü erkek 15 hasta dahil edildi. Hastaların histopatolojik alt tip, tümör lokalite-

zasyonu ve tanı evrelerine ait karakteristik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Etkinlik Analizleri

Neo-adjuvan kemoterapi sonrasında, 5 (%33) hastada Dinamik MRG ile ≥ 90 nekroz tespit edildi. Operasyon materyallerinde de (%33) hastada Dinamik MRG ile ≥ 90 nekroz tespit edildi. Dinamik MRG ve patolojik nekroz değerlendirmelerinin birbirleri ile uyumlu olduğu görüldü. Tedavi sonrası elde edilen nekroz oranları Tablo 2'de özetlenmiştir. 11 (%73) hastaya ekstremitte koruyucu cerrahi, 4 (%27) hastaya da amputasyon uygulandı. Cerrahi tedavi sonrası 14 (%93) hastaya adjuvan kemoterapi uygulandı. İyi yanıt elde edilen 5 hastaya, cerrahi tedavi sonrası 3 kür daha Sisplatin – doksorubisin uygulandı. Tedavi yanıtı yetersiz olan 6 (%42) hastaya İfosfamid – Etoposid toplam 3 kür ve

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri.

Hasta sayısı	15
Yaş ortalaması	25.8 (17-44)
Cinsiyet	
Erkek	11 (%73)
Kadın	4 (%27)
Histopatolojik alt tip	
Osteoblastik	4 (%26)
Pleomorfik	4 (%26)
Kondroblastik	3 (%20)
Telenjiektazik	2 (%14)
Perosteal	2 (%15)
Tümör lokalizasyonu	
Femur distal	3 (%20)
Femur proksimal	2 (%14)
Tibia proksimal	6 (%40)
Humerus proksimal	4 (%26)
Tanı evresi	
Evre IIB	12 (%80)
Evre IIIB	3 (%20)

Tablo 2. Neo-adjuvan kemoterapi sonrası tümör nekroz oranlarına göre elde edilen yanıtlar.

Tümör Nekroz Oranları	Dinamik MRI (n,%)	Patoloji (n,%)
≥ 90	5 (33)	5 (33)
<90 (yetersiz yanıt)	10 (67)	10 (67)

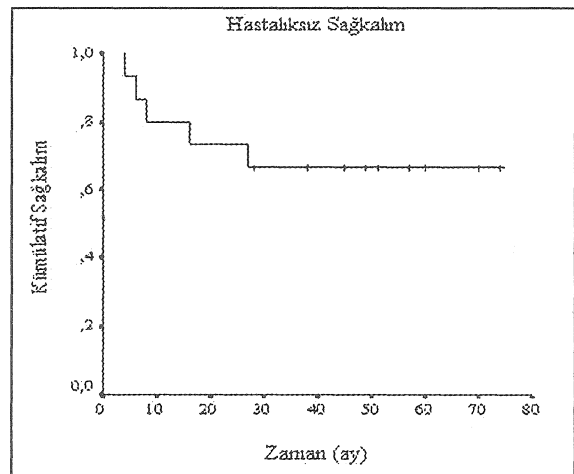
Tablo 3. Neo-adjuvan tedavi sonrası hastalara uygulanan lokal ve sistemik tedaviler.

Cerrahi Tedavi	n (%)
Ekstremitte Koruyucu Cerrahi	11 (73)
Amputasyon	4 (27)
Adjuvan Kemoterapi	14 (93)
Adriablastina/Sisplatin	5 (37)
İfosfamid/Etoposid	6 (42)
Yüksek Doz Metotreksat (T10)	3 (21)

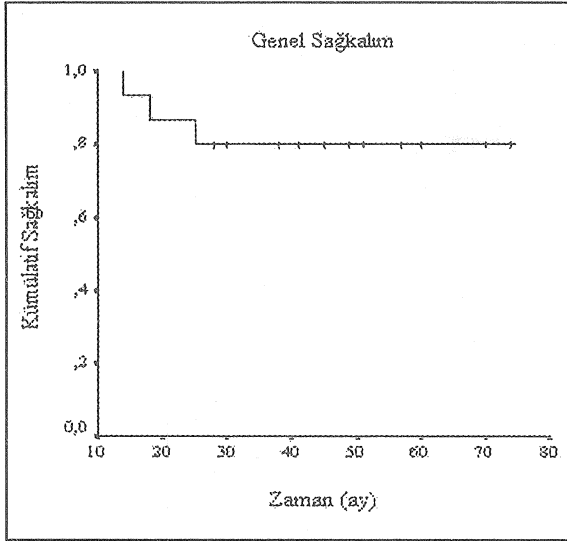
3 (%21) hastaya da yüksek doz metotreksat (T10) şeması uygulandı. Neo-adjuvan kemoterapi sonrası uygulanan tedaviler Tablo 3'te özetlenmiştir.

Sağ Kalım Analizleri

Medyan 57 (28-76) aylık izlem döneminde, hastalıksız sağ kalım (DFS) 53 (4-74) [CI 95% 38.45; 68.35] ay, genel sağ kalım (OS) 63 (14-70) [CI 95% 51.82; 74.18] ay olarak hesaplandı. İzlem döneminde medyan sağ kalım sonuçlarına ulaşamadı. 5 yıllık DFS oranı %66, OS oranı %80 olarak hesaplandı (Grafik 1 ve Grafik 2). İzlem döneminde 5 hastada uzak metastaz, 1 hastada bölgesel nüks saptandı. Metastaz yeri tüm hastalarda akciğer idi. Lokal nüks, ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanan bir hastada gelişti. Ancak beraberinde yaygın akciğer metastazları da mevcuttu. Metastaz gelişen 5 hastanın 2'sine metastazektomi uygulandı.



Grafik 1. Hastalıksız sağ kalım eğrisi (Kaplan-Meier). DFS 53 (4-74) [CI 95% 38.45; 68.35] ay olarak hesaplandı. 5 yıllık sağ kalım %66 olarak belirlendi.



Grafik 2. Genel sağ kalım eğrisi (Kaplan-Meier). OS 63 (14-70) [CI 95% 51.82; 74.18] ay olarak hesaplandı. 5 yıllık sağ kalım %80 olarak belirlendi.

Bu hastalarda nüksler 16. ve 27. aylarda tespit edildi. Metastazektomi sonrası sistemik kemoterapi uygulanan hastaların 30. ay ve 41. ay hastaliksız izlemelerine devam edilmektedir. Metastazektomi uygulanamayan 3 hastaya sistemik kemoterapi uygulandı. Bu hastalarda 4., 6., ve 8. aylarda akciğer metastazları saptandı. Hastalar 18., 25. ve 14. aylarda hastalık progresyonu nedeni ile kaybedilmiştir. Bu hastalarda neo-adjuvan kemoterapi sonrası nekroz oranı %10'un altındaydı.

Toksiste Değerlendirmeleri

Hastalara toplam 51 kür neo-adjuvan kemoterapi uygulandı. Tüm hastalarda alopesi gelişti. En sık görülen yan etkiler bulantı-kusma (%79), iştahsızlık (%53) ve halsizlik (%33) idi. Hematolojik toksisite açısından tedavi oldukça tolerabl idi. 2 (%13) hastada nötropenik ateş gelişti. 3 (%20) hastanın tedavileri, neupogen desteğinde uygulandı. 1 hastada ilaç dozları hematolojik toksisite nedeni ile %25 oranında azaltıldı. 3 hastaya eritrosit desteği uygulandı. Tedavi ile ilişkili ölüm görülmedi. Tüm yan etkiler geri dönüşümlüydü ve semptomlar tıbbi tedaviler ile kontrol altına alınabildi. Tedavi ile ilişkili toksisite Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Tedavi ile ilişkili toksisite.

	Grade 1	Grade 2	Grade 3-4
Nötropeni	0	1 (7)	2 (13)
Anemi	0	1 (7)	1 (7)
Trombositopeni	1 (7)	0	0
Renal Toksikite	1 (7)	0	1 (7)
Bulantı-Kusma	4 (26)	5 (33)	2 (20)
Halsizlik	2 (13)	2 (13)	1 (7)
İştahsızlık	2 (13)	5 (33)	1 (7)
Alopesi	0	3 (20)	12 (80)

TARTIŞMA

Osteosarkomda, neo-adjuvan kemoterapi günümüzde standart yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Preoperatif kemoterapi ile, erken cerrahi uygulanan hastalara oranla hastaliksız sağ kalım sonuçlarının daha iyi olduğunun gösterilmesine karşın, genel sağ kalım avantajı gösterilememiştir (15). Ancak neo-adjuvan kemoterapi ile hastalara ekstremitte koruyucu cerrahi uygulama olasılığı artmaktadır. Bu da, genel sağ kalım avantajı olmasa bile, hastaların yaşam sürelerini daha konforlu geçirme olanağı sağlamaktadır. Ancak uygulanacak kemoterapi şekli ve yoğunluğu konusunda tartışmalar devam etmektedir. Memorial Sloan-Kettering kanser merkezinin T10 protokolünün ilk sonuçlarına bakıldığında, indüksiyon tedavisinde kötü cevap elde edilen hastalara uygulanan intensif rejimlerle daha iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir. Ancak takip periyodu uzatıldığında, intensif tedavinin sağ kalım avantajı sağlamadığı gösterilmiştir (16,17). Bu çalışma dışında pek çok kanser grubunda ve enstitüde, doz intensifikasyonu çalışmaları yapılmış ve benzer sonuçlar rapor edilmiştir (18-20). Çalışmamızda, adjuvan tedavi olarak, tedavi yanıtı kötü olan hastalara, cerrahi tedavi sonrası, kemoterapi ajanları değiştirilerek ve tedavi yanıtı iyi olan hastalara ise aynı rejim 3 kür daha uygulanmıştır. Serimizde, 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %66 ve genel sağ kalım %80 olarak hesaplanmıştır. Onkoloji gruplarının veya enstitülerin yaptıkları büyük çalışmalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %65, genel sağ kalım ise %78 olarak bildirilmiştir (8,

11-13,16,19). Serimiz küçük olmakla birlikte, elde ettiğimiz sağ kalım sonuçları, literatür ile büyük benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda, neo-adjuvan sisplatin – doksorubisin tedavisi sonrası %90 ve üzerinde nekroz oranı %33 olarak bulunmuştur. İntensif neo-adjuvan tedavilerde bu oran yaklaşık %60 civarında bildirilmektedir (15). Serimizde nekroz oranı diğer çalışmalara göre daha düşük olarak görülmesine ve neo-adjuvan tedavilerin intensifikasyonu ile daha yüksek nekroz oranları bildirilmesine karşın intensif neo-adjuvan kemoterapilerin sağ kalım sonuçlarını iyileştirmediği gösterilmiştir (20,21). Tümör nekroz oranı %90'ın altında olan hastaların hastalısız sağ kalım sonuçlarının, %90 ve üzerinde nekrozu olan hastalara göre daha kötü olduğu bilinmektedir. Bu avantaj genel sağ kalımda gösterilememiştir (15). Ancak, serimizde, takip döneminde kaybedilen 3 hastada neo-adjuvan tedavi sonrası nekroz oranı %10'un altındaydı. Nekroz oranı ve sağ kalım arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara bakıldığında, %90 nekroz oranı sınır olarak kabul edilerek analizler yapılmıştır. Nekroz oranına göre sub-grupların yeniden gözden geçirildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Serimizde ekstremitte koruyucu cerrahi oranları, nekroz oranımızın düşük olmasına karşın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Sisplatin - doksorubisin tedavisinin oldukça tolerabl olduğu izlenmiştir. Hematolojik toksisite insidansının oldukça düşük olduğu görülmüştür. Non-hematolojik toksisitelerin ise, geri dönüşümlü olduğu ve tıbbi tedaviler ile kontrol altına alınabildiği izlenmiştir.

Sonuç olarak doz intensifikasyonu amacı ile uygulanan protokoller incelendiğinde hem uzun tedavi süreleri hem de ciddi yan etkileri nedeni ile önemli dezavantajları olduğu görülmektedir. Ayrıca, uygulanan doz, intensif tedavilerin daha yüksek nekroz oranları bildirilmesine karşın, genel sağ kalım açısından üstünlüğü de yoktur. Sisplatin – doksorubisin kemoterapi rejimi, hastalar tarafında çok iyi tolere edilmektedir. Sonuç-

lar değerlendirildiğinde, neo-adjuvan sisplatin – doksorubisin kemoterapi rejiminin tolere edilebilen ve etkili bir tedavi rejimi olduğu sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Link MP, Eilber E. Osteosarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. Principles and Practise of Pediatric Oncology. 3rd ed. Philadelphia: PA: Lippincott-Raven; 1997: p. 889-920.
2. Rosen G, Forscher CA, Mankin HJ. In: Hollond JF, Frei E, editors. Cancer Medicine. 5th ed. Hamilton (ON): BC Decker; 2000: p.1870-902.
3. Gehan EA, Sutow WW, Uribe-Botero G. Osteosarcoma: the M.D. Anderson experience, 1950-1974. *Prog Cancer Res Ther* 1978;6:271-82.
4. Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, Sinks LF, Blom J, Senn H, et al. Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. *N Engl J Med* 1974;291:998-1000.
5. Jaffe N, Paed D, Farber S, Traggis D, Geiser C, Kim BS, et al. Favorable response of metastatic osteogenic sarcoma to pulse high-dose methotrexate with citrovorum rescue and radiation therapy. *Cancer* 1973;31:1367-73.
6. Baum ES, Gaynon P, Greenberg L, Krivit W, Hammond D. Phase II study of cis-dichlorodiammine-platinum(III) in childhood osteosarcoma: Children's Cancer Study Group Report. *Cancer Treat Rep* 1979; 63:1621-7.
7. Marti C, Kroner T, Remagen W, Berchtold W, Cserhati M, Varini M. High-dose ifosfamide in advanced osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1985; 69:115-7.
8. 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;19(314):1600-6.
9. Taylor WF, Ivins JC, Pritchard DJ, Dahlin DC, Gilchrist GS, Edmonson JH. Trends and variability in survival among patients with osteosarcoma: a 7-year update. *Mayo Clin Proc* 1985;60:91-104.
10. Carter SK. Adjuvant chemotherapy in osteogenic sarcoma: the triumph that isn't? *J Clin Oncol* 1984; 2:147-8.
11. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987;5:21-6.
12. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, Nirenberg A, Kosloff C, Huvos AG. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979;43:2163-77.

13. 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.
14. Eilber F.C, Rosen G, Eckardt J, Forscher C, Nelson S.D, Selch M, et al. Treatment-induced pathologic necrosis: A predictor of local recurrence and survival in patients receiving neoadjuvant therapy for high-grade extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2001;(1):3203-9.
15. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, et al. Pediatric Oncology Group. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;15(21): 1574-80.
16. Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos A, Lane J, Marcove R, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992;10:5-15.
17. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rosen G. Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer* 1992;69:698-708.
18. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, Krailo MD, Makley JT, Yunis EJ, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *Clin Oncol* 1997;15: 76-84.
19. Winkler K, Beron G, Delling G, Heise U, Kabisch H, Purfurst 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* 1988;6:329-37.
20. Lewis IJ, Weeden S, Machin D, Stark D, Craft AW. Received dose and dose intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic extremity osteosarcoma. *J Clin Oncol* 2000;18:4028-37.
21. 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.

Yazışma adresi:

Dr. Çiğdem ERTEN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı
Tülay Aktaş Onkoloji Hastanesi
35100, Bornova, İzmir
Tel.&Fax: 0 232 374 73 21
E-mail: b_karabulut@yahoo.com
