

# OSTEOSARKOM

Mehmet KANTAR\*

Osteosarkom, osteokondrom ve Ewing ailesi tümörleri ile birlikte 20 yaş altında görülen en sık 3 tümördür (Tablo 1). Bunlar içinde en sık görüleni osteosarkomdur. Osteokondrom ise 2. sıklıkta görülür, ancak benign bir tümördür. Ewing ailesi tümörleri de osteosarkom gibi malign olup, ikisi beraber tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını oluşturur. Ülkemizde 15 yaş altında her yıl yaklaşık 150 yeni osteosarkom olgusu beklenmektedir. Pediatrik onkolojideki tüm gelişmelere karşın, osteosarkomdaki sağkalım hızlarında son 10 yılda belirgin değişiklik yoktur. Bu konudaki ilerleme cerrahi alanda daha fazla olmuş, geçen zamanla birlikte daha fazla sayıda hastaya ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanmakta ve uzayabilen protezler gibi daha ideal protezler kullanılmaktadır. Tümörlü kemiğin ekstrakorporeal ışınlanarak tekrar yerine konulması gibi yeni yöntemler ise denenmektedir. Hastalık halen çocuk ve ergenlik yaş grubu içinde önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir.

resesif onkogen olan 17. kromozomdaki p53 geninin germline mutasyon sonucu inaktivasyonu (% 25) hastalığın gelişmesinden ve ilerlemesinden sorumlu tutulmuştur. Osteosarkom, ailesel kanser sendromu da denilen Li-Fraumeni sendromunda p53'ün etkilenmesine bağlı görülebilmektedir. Bu sendromda ailede değişik bireylerde menapoz öncesi meme kanseri, beyin tümörü, yumuşak doku sarkomları, adrenokortikal karsinom, lösemi ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında non-germ p53 ve Rb mutasyonları da gözlenebilmektedir.

Çevresel etmenlerin osteosarkoma yol açabildiğine dair güçlü kanıtlar yoktur. Ancak kemiği ışınlanmış hastalarda ileri dönemde ikincil osteosarkomlar görülebilmektedir. Alkilleyici ilaçlar da nadiren osteosarkoma yol açabilmektedir. Paget hastalığı, osteokondrom, enkondrom, ekzozoz, fibröz displazi gibi bazı kemik lezyonlarında da osteosarkom insidansı artmış olarak bildirilmekle beraber pratikte ender rastlanan bir durumdur. Ülkemizde pediatrik

Tablo 1. Yaşamın ilk 20 yılında sık görülen kemik tümörleri (Dahlin, MayoKlinik)

	Olgu sayısı (n=2408)	%
1-Osteosarkom	835	34.6
2-Osteokondrom	520	21.6
3-Ewing tümörleri	388	16.1
4-Osteoid osteoma	215	8.9
5-Kondrom	109	4.5
6-Dev hücreli tümör	89	3.7
7-Lenfoma	81	3.3
8-Kondroblastom	73	3
9-Kondrosarkom	56	2.3
10-Osteoblastom	42	1.7

## EPİDEMİYOLOJİ

Ergenlik döneminde görülme sıklığı doruğa ulaşan bu tümör, iskelet büyümesinin hızlı olduğu yaşlarda sıktır. Doğal olarak ergenlik öncesi osteosarkom olguları daha az beklenmektedir. Hastalar genelde erkek çocuklar olup uzun boyludurlar.

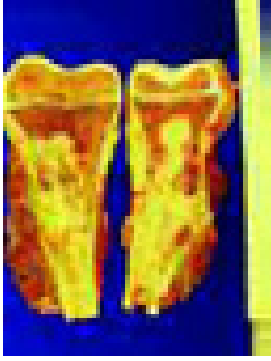
Osteosarkom, bilateral retinoblastomlu hastalarda da gözlenmektedir. Onüçüncü kromozomdaki Rb genindeki (tümör supresör gen, resesif onkogen) delesyonlar ve yeniden gen düzenlenmeleri osteosarkoma yol açabilir. Bir diğer

onkoloji merkezlerince izlenen 443 osteosarkom olgusunun sadece % 1.5'u radyoterapi sonrası, %0.6'sı retinoblastom sonrası, % 0.2'si akut lenfoblastik lösemi sağaltımı sonrası görülmüştür.

## PATOLOJİ

Osteosarkom, osteoid üreten bir tümördür. Anaplastik stromal hücrelerin ve onların ürettiği osteoid üretiminin gösterilmesi tanı koydurur (Resim 1). Klasik tip osteosarkom, osteoblastik (%50-78), kondroblastik (%4-25), fib-

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Bornova İzmir



Resim 1: Osteosarkomda osteoid doku ve kitlenin ekspansiyonu (Prof.Dr.Fikri Öztıp arşivi).

roblastik (%4) olarak görülür. Bunun dışında telenjektazik (%1-4), küçük hücreli (<%1), osteoklasttan zengin (<%1), periosteal ve parosteal (%2) tipler de gözlenebilir (Resim 2).

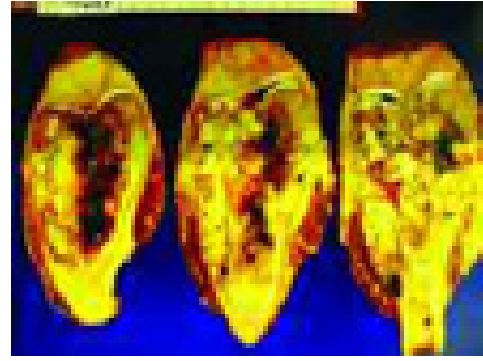
### KLİNİK BULGULAR

Hastalar ortalama 3 aylık belirti ve bulgularla doktora başvururlar. En sık olarak ağrı (%90), kemikte şişlik (%50), hareket kısıtlılığı (%45) ve patolojik kırık (%8) görülür. Bazen uzun kemiklerin hızlı büyümesi ve eklem efüzyonu nedeniyle eklem şişliği de görülebilir. En önemli tutulan alanlar yük binen eklem yakın tübüler kemiklerin metafizleridir: Femur distali (%50), tibia proksimali (%25) ve humerus proksimali (%10), fibula proksimali (%5). Nadiren diafizlerden de tümör başlayabilir. Ülkemizde hastaların çoğunda (%91) osteosarkom ekstremitelere yerleşmektedir. Nadiren pelvis, vertebra gibi aksiyel kemiklerde de gelişebilir (%5).

### TANI ve AYIRICI TANI

Her hastadan iyi bir anamnez alınmalı ve mutlaka bir sistemik fizik bakı yapılmalıdır. Bu fizik bakıda peteşi, ekimoz, deride nodül, jeneralize lenfadenopati veya hepatosplenomegali varlığı, osteosarkom dışında başka patolojileri düşündürür. Olay sadece lokal ise bunun bir ekstremitelere veya eklem patolojisi olup olmadığı ayırtedilmelidir. Ağrı ve şişlik, artrit gibi eklem patolojilerinde de sık görüldüğünden ikisi ayırt edilmelidir. Lezyon palpe edildiğinde sert bir şişlik ele gelir. Tümörün üzerindeki deri hiperemik olabilir. Lezyon ısı artışı nedeniyle sıcaktır. Eklem hareketleri kısıtlanmış olabilir. Kullanılmaya bağlı kas atrofileri nedeniyle lezyonun distali, diğer tarafa göre küçük görülebilir. Çocuk genelde tümörlü ekstremitelerini korumaya çalışır. Akciğer oskültasyonunda metastaz (%15-20) nedeniyle ronküs gibi bulgular alınabilirse de genelde klinik bulgu vermezler.

Ateş ve diğer sistemik bulgular, genelde Ewing ailesi tümörlerinde ve küçük çocuklarda da nöroblastomda gözlenir. Nöroblastomlu çocuklarda kemik ve kemik iliği tutuluşuna bağlı ağrı, topallama ve irritabiliteye (Hutchinson sendromu) yol açabilir. Ewing ailesi tümörleri bazen çok odaklı olabilir. Bu durum, nadiren osteosarkomda da görülebilir (osteosarkomatozis). Kemik ve eklem ağrıları, bazen tek başına veya diğer sistemik bulgularla beraber akut lenfoblastik lösemisinin bir bulgusu olabilir. Bu durum milyarlarca lenfoblastın, kemiğin



Resim 2. Telenjektazik tip osteosarkom (Prof.Dr.Fikri Öztıp arşivi)

vasküler dolaşımını bozmasına bağlıdır. Osteokondrom, benign bir tümör olup tübüler kemiklerin metafizine yerleşir. Tendonların yapışma yerinde gelişen ve yana doğru büyüyen lezyonlardır. Bu durumda hastanın öyküsü uzun olup genelde şişlik dışında bulgu yoktur. Direk grafi ile tanı diagnostik olup geniş tabanlı kaviter lezyon ve krater ağızı görünümü tipiktir.

### LABORATUAR

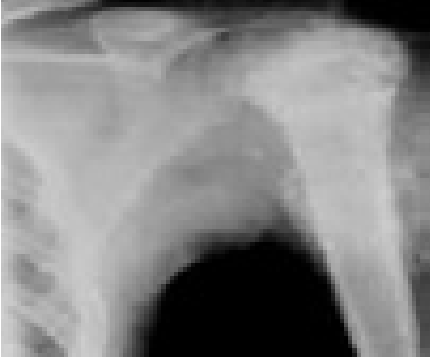
Maliyite düşünülen her hastada mutlaka hemogram ve periferik yayma görülmelidir. Lösemiler ve nöroblastom açısından ipuçları yakalanabilir. İdrar analizi yapılmalıdır. Kansele özgül olmayan LDH, ferritin ve eritrosit sedimentasyon hızında artışlar gözlenebilir. Artış olmaması, kanser tanısını dışlamaz. Hastanın biyokimya profili görülmelidir. Alkalen fosfataz artışı olabilir (%50). Bu kemikte artmış yapım ve yıkımı gösterir.

Lezyon grafisinde maliy kemik tümörlerine özgü bulgular elde edilir (Resim 3,4). Bunlar, daha çok metafizlerde, epifize veya diafize veya laterale doğru ilerleyen sklerotik lezyonlar, ışınal tarzda kalsifiye alanlar, korteks bütünlüğünün bozulması, periostun parçalanması veya elevasyonu, Codman üçgenidir. Nadiren litik lezyon görülebilir. Tümör yumuşak dokuyu %75 uzanır. Fraktür varsa grafide seçilebilir.

Osteosarkom olgularında bilgisayarlı tomografi (BT) yararlı olmakla birlikte, hastaların ayrıntılı değerlendirilmesinde (yumuşak doku uzanımı, eklem uzanımı, sinir-damar



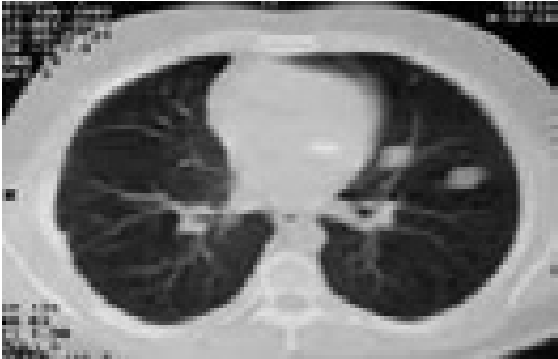
Resim 3. Sklerotik kemik lezyonu ve ışınal tarzda kalsifikasyonlar (bunlar Havers kanalları içinde ilerleyen osteoid dokuyu gösterir).



Resim 4. Periost elevasyonu, sklerotik kemik lezyonu ve epifiz tutulduğu gösteren bir osteosarkom olgusu.

komşuluğu vs) manyetik rezonans görüntüleme (MRG), özellikle dinamik MRG çok değerlidir.

Gerçekte mikrometastazlar dahil, metastaz oranı yüksek olmakla birlikte, akciğer grafisi ve özellikle BT'si ancak %15-20 olguda lezyonu gösterir (Resim 5). Osteosarkomda genel olarak başka metastaz odakları aranmaz. Hastalık neredeyse akciğerle özdeşleşmiştir ve ileride reküranslar buradan olur. Ülkemizde de metastatik osteosarkom oranı %21'dir. Kemik sintigrafisi (99mTc-MDP) de kemikteki lezyonu gösteren nükleer tıp yöntemleridir. 201Th sintigrafisinde de tutuluşlar görülebilir, ancak sık başvurulan bir yöntem değildir.



Resim 5. Osteosarkom ve akciğer parenkim metastazi.

Bu şekilde tüm değerlendirmeleri yapılan hastaya osteosarkom ön tanısıyla tru-cut biyopsi yapılır. Açık biyopsi günümüzde sıklıkla başvurulan bir yöntem değildir.

### SAĞALTIM

Osteosarkom, cerrahi ve kemoterapi ile sağaltılır. İkisi de mutlaka yapılmak zorundadır. Parosteal ve periosteal tümörlerde bazen cerrahi yeterli olabilir. Günümüzde izlenen sıra önce kemoterapi (neoadjuvan veya pre-operatif), cerrahi ve sonra tekrar kemoterapi şeklindedir (adjuvan veya post-operatif). Osteosarkomda radyoterapinin sağaltıcı özelliği yoktur. Olabilmesi için 80 Gy ve üzeri dozlar gerekir ki, bu da olası değildir. Onun için osteosarkom radyo-rezistan kabul edilir. Preoperatif kemoterapi uygulanan bir hastada, patolojik yanıtın önce klinik, radyolojik ve radyonüklid yanıt değerlendirilir. Akciğerde metastazların

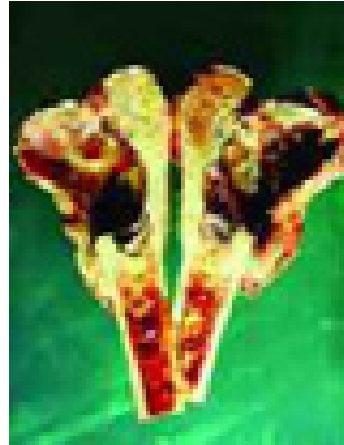
kaybolmuş olması beklenir. Kemoterapiye yanıt veren tümörde ağrı kaybolur, şişlik küçülür (genelde 4-8 hafta içinde). Dinamik MRG'de tümörün kanlanma paterni ve çevreyle ilişkisi değerlendirilir. 201Th, MIBI sintigrafileri de yararlı olabilir. Daha sonra hasta, her protokolda farklı olmak üzere 9-12 haftalar arasında cerrahiye verilir.

### CERRAHİ

Hastada ilk preoperatif kemoterapiye alınan yanıt iyi değilse amputasyon düşünülür. Progresyon varsa amputasyon öne çekilebilir. Ancak cerrahinin tipi günümüzde genelde "ekstremitte koruyucu cerrahi"dir. Ekstremitte koruyucu cerrahi oranı dünyada % 75-90 arasında değişmektedir. Bu tür cerrahi ancak deneyimli ortopedik tümör cerrahları ile yüz güldürücü sonuçlar verebilir.

Preoperatif kemoterapi sonrası eksize edilen kemik yerine genelde bio-uyumlu metal protezler konmaktadır. Bunların ülkemizde imal edilen cinsleri de vardır. Bunun dışında "büyüyen" protezler de önemlidir. Epifizleri kapanmamış çocuklarda düşünülebilir. Bazen kemik greftleri veya hastanın kendi kemiği de, dış ortamda yüksek doz iradiye edilip tekrar kullanılabilir.

Operasyonla çıkarılan kemik patolojide değerlendirilir ve Huvos sistemine göre derecelendirilir: Kemoterapiden etkilenmişse "1. derece", > % 10 canlı tümör varsa "2. derece", <%10 canlı tümör varsa "3. derece" ve canlı tümör yoksa "4. derece" denilir (Resim 6). Üçüncü ve 4. dereceler "iyi yanıt", 1. ve 2. dereceler "kötü yanıt" olarak adlandırılır.



Resim 6. Eksize edilen kemikte % 100 nekroz (tam yanıt) elde edilen osteosarkom olgusu (Prof.Dr.Fikri Öztıp arşivi).

Günümüzde preoperatif kemoterapi ve arkasında cerrahi uygulamasıyla 3 amaç gerçekleştirilmiş olur: 1) Tümörlü kemik küçültülüp çıkarılabilir hale gelmiştir ve ekstremitte koruyucu cerrahi daha rahat uygulanabilir, 2) Histopatolojik yanıt değerlendirilebilmektedir, ve 3) Prognoz belirlenebilmektedir. Huvos'a göre 3. ve 4. derece yanıtı olan çocukların sağkalım hızları % 70'lerin üzerine çıkmaktadır. Yanıtı kötü olanlarda ise % 40'ların altındadır.

## KEMOTERAPİ

İlk kemoterapi uygulamaları, 1972-1985 yılları arasında "adjuvan" olarak, cerrahi sonrası verilmiştir. 1972'de doksorubisin, 1973'te metotreksat ve folinik asit, 1978'de sisp-latin ve 1985'te ifosfamid kullanılmaya başlanmıştır. Link ve Eilber, adjuvan olarak uygulanan kombine kemoterapilerin (bleomisin, yüksek doz metotreksat, doksorubisin, sisp-latin veya vinkristin) relapsız sağkalım hızını %12-20'lerden % 55-63'lere çıkardığını kanıtlamıştır. Meyers 2001'de ilk randomize çalışmada preoperatif dönemde sisp-latin, dokso-rubisin, yüksek doz metotreksat- kombinasyonuna ifosfamid eklemenin fark yaratmadığını gözlemiştir.

Genelde sağaltım protokollerinde, preoperatif kemoterapiye "iyi yanıt" varsa, post-operatif dönemde de aynı ilaçlarla devam edilmektedir. "Kötü yanıt" durumunda, postope-ratif kemoterapiye aynı ilaçlarla devam edilebilir (Winkler). Ancak yeni ilaçların eklenmesi de önerilmektedir. Bu konuda pediatrik onkoloji merkezleri arasında fikir birliği yoktur. Meyers, Rosen'in T10 rejimine (yüksek doz metot-reksat, vinkristin, bleomisin, doksorubisin) sisp-latin eklenmenin daha iyi relapsız sağkalım hızları sağladığını gözlerken, Provisor aynı rejimde sisp-latin vermenin fazla etki sağlamadığını gözlemiştir. Rizzoli Enstitüsü'nden Avella bleomisin eklemenin yararlı olmadığını bildirirken, aynı enstitüden Bacci, preoperatif metotreksat, sisp-latin, dok-sorubisin alanlarda, post-operatif dönemde ifosfamid ve VP-16 eklemenin yararlı olacağını ileri sürmüşlerdir.

Günümüzde "hangi preoperatif kemoterapi rejimiyle, han-gi sürede ve hangi dozlarda daha iyi tümör nekroz oranı elde edilebilir" sorusu tam yanıtlanmış değildir. Ancak Me-yers 1998 bildirdiği T12 çalışmasında, T10 rejimine 2 kür sisp-latin-doksorubisin eklemenin daha fazla tümör nekroz oranı yarattığını göstermiştir (Huvos 4. derece: %13'e karşı %33). Ancak olaysız sağkalım hızları eskisinden farksız bulunmuştur. Souhami 1997'de E10 çalışmasında T10 ile sisp-latin-doksorubisini (3 kür-cerrahi-3 kür) ran-domize etmiş ve arada fark bulamamıştır. Bu çalışmada her iki kolda da amputasyon oranı % 25'tir. Ülkemizde de Ege Üniversitesi'nde Mayo Pilot II protokolü (yüksek doz metotreksat, sisp-latin, doksorubisin, ifosfamid) ile olaysız sağkalım hızları literatürle benzer olup ekstremitte koruyucu cerrahi oranı % 90 üzerindedir.

Yakın zamanda ilaç dozlarını artırmaya yönelik olarak planlanan A.B.D. COG 9754 çalışmalarında dexrazoxane kullanarak doksorubisin dozunu artırmanın, ifosfamid do-zunu artırmanın veya ifosfamid + VP-16 eklemenin yarar-ı sorgulanmaktadır. İlk sonuçlar umut verici değildir. EURAMOS çalışmasında ise sisp-latin, doksorubisin ve me-totreksat alan ve kötü yanıtı olan hastalara ifosfamid/VP-16 eklemenin; veya iyi yanıtı olana da interferon ekleme-nin potansiyel yararı araştırılmaktadır.

Günümüzde MTP (muramil tripeptid), interferon, GM-CSF ile de değişik sonuçlar bildirilmekle beraber, bu konu-da fikir birliği yoktur. Metastatik osteosarkomda ise prognoz, ne yazık ki kötüdür. COSS çalışmalarında Kager, 5-yıllık-tüm sağkalım hızını %29 olarak bildirmektedir. Mul-

tivariate analizlerde tanıda multipl metastaz bulunması ve metastazların tam olmayan rezeksiyonu olumsuz etmen olarak tanımlanmıştır.

Lokal relaps yapan osteosarkomda ise A.B.D. St.Jude Ço-cuk Araştırma Hastanesi'nden Galindo erken rekürensler-de başarı oranının geç rekürensler-e (? 2 yıl) oranla düşük olduğunu göstermiştir. (%10'a karşı %33). Cerrahi sınırlar temiz ise sağkalım daha fazladır. Relaps osteosarkom-da Alman COSS grubundan Kempf-Bielack, 5-yıllık tüm sağkalım hızını %23 olarak bildirmektedir. Erken relaps olması, akciğerde ? 2 nodül bulunması, çift taraflı akciğer tutuluşu veya plevra tutuluşu olması, cerrahi yapılmaması veya makroskopik olarak tam çıkarılmayan akciğer metas-tazlarında prognozun kötü olduğuna dikkati çekmektedir. Osteosarkom sağaltımında son 30 yılda önemli aşamalar kaydedilmiştir. Ancak son 10 yılda cerrahi tekniklerde ilerlemeler kaydedilmesine rağmen, kemoterapideki geliş-meler daha ağır gitmektedir. Bu sürede protokollerin et-kinliği randomize çalışmalarla daha net bilinir hale gelmiş ve ilaç yan etkileri daha iyi anlaşılmıştır. Tüm bunlara kar-şın yakın zamanlarda ne metastatik hastalık, ne de metas-tatik olmayan hastalığın morbidite ve mortalitesinde de-ğişiklikler olmuştur. Günümüzde artan sayıda süren tümör biyolojisiyle ilgili gelişmeler, osteosarkom sağaltımında önümüzdeki yıllarda yeni ufuklar açabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Akyüz C, İlhan İ, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Pri-mary osteosarcoma presenting in axial bones in child-hood. Turk J Pediatr 1995; 37(4):375-81.
2. Atahan IL, Akyol FH, Gürkaynak M, Büyükpamukçu M, Gököz A, Ünsal M. Post-irradiation osteosarcoma of the iliac bone: A case report. Turk J Pediatr 1989; 31(3):227-31.
3. Avella M, Bacci G, McDonald DJ, et al. Adjuvant che-motherapy with six drugs (adriamycin, methotrexate, cisplatin, bleomycin, cyclophosphamide and dacti-nomycin) for non-metastatic high grade osteosarcoma of the extremities. Results of 32 patients and compa-ri-son to 127 patients concomitantly treated with the same drugs in a neoadjuvant form. Chemioterapia. 1988 Apr;7(2):133-7.
4. Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al. Primary chemothe-rapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosar-coma of the extremities. Results in 164 patients pre-operatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. Cancer. 1993 Dec 1;72(11):3227-38.
5. Berrak SG, Pearson M, Berberoğlu S, İlhan IE, Jaffe N. High-dose ifosfamide in relapsed pediatric osteo-sarcoma:therapeutic effects and renal toxicity. Pedi-atr Blood Cancer 2005; 44(3):215-9.

6. Burak Z, Moretti JL, Ersoy Ö, Şanlı U, Kantar M, Tamgaç F, Başdemir G. Ppm-Tc-MIBI imaging as a predictor of therapy response in osteosarcoma compared with multidrug-resistance-associated protein and p-glycoprotein expression. *J Nucl Med* 2003; 44(9): 1394-401.
7. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol.* 1987 Jan;5(1):21-6.
8. Galindo, CR, Shah N, McCarville MB, et al. Outcome after local recurrence of osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience (1970-2000). *Cancer.* 2004 May 1;100(9):1928-35.
10. Gorlick R. COG 9754 Osteosarcoma (kişisel iletişim)
11. Kager L, Zoubek A, Potschger U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10):2011-8.
12. Kantar M. Türkiye'de çocuk ve ergenlerde osteosarkom sağaltımı sonuçları. XVI. Ulusal Kanser Kongresi 20-24 Nisan 2005, Antalya.
13. Kantar M, Çetingül N, Azarsız S, Kansoy S, Sabah D, Memiş A, Başdemir G, Burak Z. Treatment results of osteosarcoma of the extremity in children and adolescents at Ege University Hospital. *Pediatr Hematol Oncol* 2002; 19: 475-82.
14. Kebudi R, Ayan İ, Darendeliler E, Agaoglu L, Bayındır C, Turantan I, Kinay M, Bilge N. Primary osteosarcoma of the cervical spine: A pediatric case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23(2):162-5.
15. Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jurgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol.* 2005 Jan 20;23(3):559-68.
16. Lanzkowsky P. Malignant bone tumors. In: *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*, 4th ed. San Diego, Elsevier Academic Press, 2005, pp. 585-96.
17. Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA. Osteosarcoma. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology* (Eds. Pizzo PP, Poplack DG), Lippincott, Philadelphia, 2002, pp.1051-89.
18. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med.* 1986 Jun 19;314(25):1600-6.
20. Meyers PA, Schwartz CL, Bernstein M, et al. Addition of ifosfamide and muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin and high-dose methotrexate improves event-free survival in localized osteosarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 2001 (abstr 1463)
21. Meyers PA, Gorlick R, Heler G, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol. *J Clin Oncol.* 1998 Jul;16(7):2452-8.
23. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1997 Jan;15(1):76-84.
24. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet.* 1997 Sep 27;350(9082):911-7.
25. Unni KK. *Dahlin's Bone Tumors*, 5th ed, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996.
26. Winkler K, Beron G, Delling G, 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 Feb;6(2):329-37.