



Çocukluk Çağı Osteosarkomu: Tek Merkez Deneyimi

Childhood Osteosarcoma: The Experience of A Single Center

^{ID}Sema Yılmaz¹, ^BBuket Kara², ^BBahattin Kerem Aydın³, ^ZZeliha Esin Çelik⁴,
^{ID}Yavuz Köksal²

¹Selçuk University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Konya, Turkey

²Selçuk University Faculty of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Konya, Turkey

³Selçuk University Faculty of Medicine Department of Orthopaedics and Traumatology, Konya, Turkey

⁴Selçuk University Faculty of Medicine Department of Pathology, Konya, Turkey

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada, çocukluk çağı osteosarkomlu hastaların klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2006-2022 yılları arasında Selçuk Üniversitesi hastanelerinde 2006-2022 yılları arasında teşhis ve tedavi edilen osteosarkomlu hastaların onkoloji dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Bulgular: Bu dönemde osteosarkomlu 24 çocuk çalışmaya dâhil edildi. Erkek/kız oranı 1/1'di. Hastaların yaşı 7,8 ile 17,2 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 13,9 yıl). Tümörün yerleşim yerleri, 18 hastada apendiküler kemiklerde (%75), aksiyal kemik yerleşimi beş hastada (%20,8) ve bir hastada ektraosseöz yerleşimliydi (%4,2) idi. En çok yerleşim yeri femur idi (n: 14, %58,3). Hastaların izlem süreleri 9 ay ile 16,2 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 3,15 yıl). Sekiz hasta (%33,4) progresif hastalıkla kaybedildi. Genel ve olaysız sağ kalım oranları sırasıyla %58,6±11,7 ve %61±10,2 idi. Genel sağ kalım oranı üzerine tanın anındaki laktat dehidrogenaz enzim yüksekliğinin olumsuz bir etkisi gözlemlendi (p=0,021). Tanı anında metastatik hastalığı olan hastalarda genel sağ kalım oranı her ne kadar düşük olsa da istatistiksel olarak aradaki fark anlamlı değildi (p=0,059). Yaşa göre lenfosit sayısı değerlendirildiğinde lenfopeni 10 hastada (%41,7) vardı. Platelet/lenfosit oranı yüksekliği (>150), 12 hastada (%50) ve NLR yüksekliği (>2) 17 hastada (%70,8) olduğu görüldü.

Sonuç: Lokalize hastalığı olan osteosarkomlarda sağ kalım oranlarına benzer sağ kalım oranlarının ne yazık ki halen metastatik osteosarkomlarda elde edilememesi ciddi bir sorun olarak devam etmektedir. Bu yüzden metastatik osteosarkomlu hastalarda yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Osteosarkom, çocuk, prognoz

ABSTRACT

Aim: In this study, it was aimed to evaluate the clinical features, treatment approaches and outcomes of patients with childhood osteosarcoma.

Material and Method: From 2006 to 2022, the oncology files of patients with osteosarcoma diagnosed and treated at Selçuk University hospitals between 2006 and 2022 were retrospectively reviewed.

Results: In this period, 24 children with osteosarcoma were included in the study. The male/female ratio was 1/1. The patients' age ranged from 7.8 to 17.2 years (median, 13.9 years). The most common site was the femur (n: 14, 58.3%). The follow-up period of the patients ranged from 9 months to 16.2 years (median, 3.15 years). Eight patients (33.4%) died with progressive disease. Overall and event-free survival rates were 58.6%±11.7% and 61%±10.2%, respectively. A negative effect of lactate dehydrogenase enzyme elevation at the time of diagnosis was observed on the overall survival rate (p=0.021). Although the overall survival rate was low in patients with metastatic disease at the time of diagnosis, the difference was not statistically significant (p=0.059). When the lymphocyte count according to age was evaluated, lymphopenia was present in 10 patients (41.7%). High platelet/lymphocyte ratio (>150) was observed in 12 patients (50%) and increased NLR (>2) in 17 patients (70.8%).

Conclusion: Survival rates similar to those in osteosarcomas with localized disease, unfortunately, still cannot be achieved in metastatic osteosarcomas, which remains a serious problem. Therefore, new treatment approaches are needed in patients with metastatic osteosarcoma.

Keywords: Osteosarcoma, child, prognosis

Corresponding Author: Yavuz Köksal

Address: Selçuk University School of Medicine Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology and Oncology, Konya, Turkey

E-mail: yavuzkoksals@yahoo.com

Başvuru Tarihi/Received: 15.12.2022

Kabul Tarihi/Accepted: 03.01.2023



GİRİŞ

Çocuklarda, malign kemik tümörleri tüm çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır. Ülkemizde ise, kemiğin primer tümörleri tüm çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %6,5 olarak bildirilmiştir (1, 2). Çocukluk çağı primer kemik tümörlerinin önemli kısmını osteosarkomlar (%56), Ewing sarkom ailesi tümörler (%34) ve diğerleri oluşturmaktadır (1). Diğer primer kemik tümörleri gibi osteosarkomlarda görülme sıklığı genellikle onlu yaşlılarda görülme sıklığı artmaktadır (1, 3). Osteosarkomun sıklığı erkek cinsiyette hafif yüksektir.

Osteosarkomlu hastalarda en sık görülen başvuru şikâyeti tümör bölgesinde ağrıdır (%90). Bunu tümör bölgesinde şişlik, harekette kısıtlılık ve patolojik kırıklar saptanabilir. Daha nadiren etkilenen bölgeye yakın kısımda eklemde efüzyonlar gözlelenebilir (1, 3). Patolojik olarak osteosarkomlar beş ana gruba ayrılırlar. Bunlar, klasik (osteoblastik, kondroblastik ve fibroblastik), telanjektazik, küçük hücreli, periosteal ve parosteal osteosarkomlardır (1).

Günümüzde osteosarkomlu hastaların tedavi yaklaşımlarının neoadjuvan kemoterapi, ağırsif cerrahi ve adjuvan kemoterapidir. En çok tercih edilen kemoterapi rejimleri sisplatin+adriamisin/yüksek doz metoteraksattır. Yine benzer şekilde sisplatin+adriamisin/ifosfamid + sodyum-2-mercaptoethanesulfonate (MESNA) tedavileri de özellikle yetişkin yaşlardaki osteosarkomlarda tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır (1, 3). Cerrahi yaklaşımda ise üç ana temel amaç elde edilmeye çalışılmalıdır. Bunlar: (i) mutlaka güvenli bir cerrahi sınır ile tümörün tam olarak çıkarılması, (ii) mümkün olduğunca fonksiyonların korunması ve (iii) ve kosmetik görüntünün sağlanabilmesidir (3). Tüm bu tedavi yaklaşımları ile beraber metastatik olmayan osteosarkomlu hastalarda yaşam oranları yaklaşık %70'ler civarında iken metastatik olan hastalarda bu oranlar ne yazık ki %10-30'lara düşmektedir.

Bu çalışmada, çocukluk çağı osteosarkomlu hastalarının klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurul'undan 26.10.2021 tarihli 2021/479 sayılı ile izin alınmıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta ve hasta yakınlarından onam alınmamıştır. Selçuk Üniversitesi hastanelerinde 2006 ile 2022 yılları arasında osteosarkom tanısı alan veya izlenen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların dosyalarından:

1. Demografik özellikleri,
2. Başvuru anındaki klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları (tam kan sayımı, laktat dehidrogenaz enzim düzeyi). Tam kan sayımlarından nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve platelet/lenfosit oranları hesaplandı.

Hem NLR hem de PLR için Vasquez ve arkadaşlarının (4) çalışmasında değerler referans değer olarak alınmıştır.

3. Tümörün yerleşim yerleri: aksiyal kemikler (pelvis, kosta, vertebra, skapula, kafa kemikleri, klavikula), apendiküler kemikler (femur, fibula, tibia, humerus, ayak kemikleri, radius, ulna, el kemikleri), diğer kemikler, ekstraosseöz olarak sınıflandırıldı.
4. Tedavi yaklaşımları
 - a. Kemoterapi
 - i. 2006-2015 yılları arasında modifiye EURAMOS-1 (5) uygulandı. Metotreksat dozları 6-8 gr/m² dozunda ve 24 saat sonrasında Ca-folinat (15 mg/m²/doz, 6 saat ara ile 20 doz uygulandı) ile beraber uygulandı.
 - ii. Nekroz oranlarındaki düşüklük nedeniyle 2015 yılından sonra ise sisplatin+adriamisin (EURAMOS-1 dozlarının aynısı) / ifosfamid (2 gr/m²/gün, 1-8 gün) şeklinde uygulandı.
 - b. Cerrahi yaklaşım
 - i. Ekstremitte koruyucu cerrahi
 - ii. Amputasyon
5. Tedavi sonuçları
 - a. Genel sağ kalım oranları
 - b. Olaysız sağ kalım oranları hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için, GraphPad Prism 9 (GraphPad, San Diego, USA) ve SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde, kategorik veriler (nominal ya da ordinal veriler) için frekans ve yüzde değerleri kullanılırken numerik verilerde önce dağılımın normal olup olmamasını değerlendirmede D'Agostino & Pearson testi (GraphPad software'in önerisi) kullanıldı. Eğer dağılım normal ise aritmetik ortalama±standart sapma; dağılım normal değilse en düşük ve en yüksek değerle beraber ortanca değer verildi. Genel ve olaysız yaşam oranları için Kaplan Meier Survival analizi kullanıldı. Sağ kalım analizlerinin karşılaştırılmasında Log Rank testi kullanıldı.

BULGULAR

Bu süre içerisinde, osteosarkomlu 24 hasta çalışmaya dâhil edildi. Erkek/kız oranı 1/1'di. Hastaların yaşı 7,8 ile 17,2 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 13,9 yıl).

Şikâyet süresi 15 gün ile 12 ay arasında değişiyordu (ortanca, 2 ay). Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları **Tablo 1**'de görülmektedir. En sık başvuru şikâyeti 23 hastada ağrı (%95,8) idi. Ağrıyı sırasıyla şişlik (n: 20, %83,3) ve hareket kısıtlılığı (n: 11, %45,8) takip ediyordu. Tümörün yerleşim yerleri, 18 hastada apendiküler kemiklerde (%75), aksiyal kemik yerleşimi beş hastada (%20,8) ve bir hastada ekstraosseöz yerleşimliydi (%4,2) idi. En çok yerleşim yeri femur idi (n: 14, %58,3).

Tablo 1. Hastaların klinik ve laboratuvar bulguları

	n, (%)
Başvuru anındaki şikâyetleri	
Ağrı	23, (%95,8)
Şişlik	20, (%83,3)
Hareket kısıtlılığı	11, (%45,8)
Kilo kaybı	1, (%4,2)
Ateş	1, (%4,2)
Yerleşim yeri	
Apendiküler kemikler	18, (%75)
Aksiyal kemikler	5, (20,8)
Ektraosseöz	1, (%4,2)
Yerleştiği kemikler	
Femur	14, (%58,3)
Humerus	3, (%12,5)
Tibia	2, (%8,3)
Mandibula	2, (%8,3)
İskium	1, (%4,2)
Vertebra	1, (%4,2)
Ektraosseöz	1, (4,2)
Hastalığın yaygınlığı	
Lokalize	16, (%66,7)
Metastatik	8, (%33,3)
Laktat dehidrogenaz düzeyi	
Normal	18, (%75)
Yüksek	6, (%25)
Yaşa göre lenfosit sayısı	
Normal	14, (%58,3)
Düşük	10, (%41,7)
Platelet/lenfosit oranı*	
≤150	12, (%50)
>150	12, (%50)
Nötrofil/lenfosit oranı*	
≤2	7, (%29,2)
>2	17, (70,8)
Uygulanan kemoterapi protokolü	
EURAMOS-1	13, (%54,2)
Sisplatin+adriamisin/ifosfamid	11, (%45,8)

* Sınır değerleri Vasquez ve arkadaşlarının (4) çalışmasından alınmıştır.

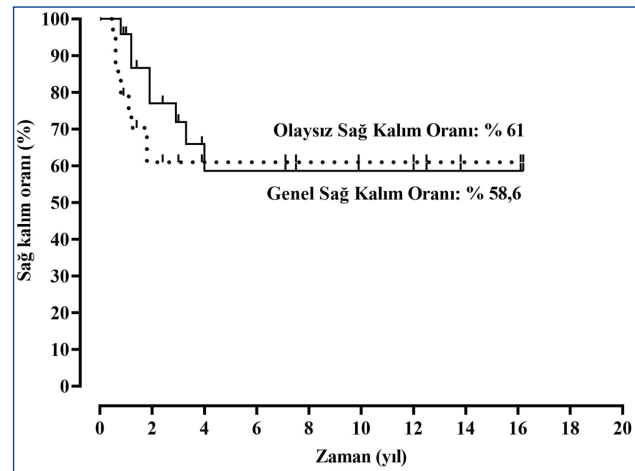
Hastaların tanı anındaki kan sayımları değerlendirildiğinde laktat dehidrogenaz enzim yüksekliği altı hastada (%25) saptandı. Yaşa göre lenfosit sayısı değerlendirildiğinde lenfopeni 10 hastada (%41,7) vardı. Platelet/lenfosit oranı yüksekliği (>150), 12 hastada (%50) ve NLR yüksekliği (>2) 17 hastada (%70,8) olduğu görüldü.

Hastalardan sekizinde (%33,3) tanı anında metastatik hastalık vardı ve hepsinde metastaz yeri akciğerdi.

On üç hastada (%54,2) EURAMOS-1 tedavi protokolü, 11 hastada (%45,8) sisplatin + adriamisin / ifosfamid tedavi protokolü uygulanmıştı. Tüm hastalarda ameliyat edilmişti. Herhangi bir hastada amputasyon ihtiyacı olmamıştı.

Yaşam Analizi

Hastaların izlem süreleri 9 ay ile 16,2 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 3,15 yıl). Sekiz hasta (%33,4) progresif hastalıkla kaybedildi. Genel ve olaysız sağ kalım oranları sırasıyla $58,6 \pm 11,7$ ve $61 \pm 10,2$ idi (**Resim 1**). Genel sağ kalım oranı üzerine tanı anındaki laktat dehidrogenaz enzim yüksekliğinin olumsuz etkisi gözlemlendi ($p=0,021$). Tanı anında metastatik hastalığı olan hastalarda genel sağ kalım oranı her ne kadar düşük olsa da istatistiksel olarak aradaki fark anlamlı değildi ($p=0,059$) (**Tablo 2**).



Resim 1.

TARTIŞMA

Osteosarkomlar, tümör hücreleri tarafından osteoid ya da immatür kemiğin üretildiği kemiğin primer malign hastalığıdır. Tüm osteosarkomlara bakıldığında bimodal yaş dağılımı olduğu görülmektedir. Birinci pik ikinci de-katta ve ikinci pik ise 40 yaş üstü yetişkinlerdir (6). Çocuklarda, en sık görülen kemiğin primer malign hastalığıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde primer kemik tümörleri tüm çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %6'sını oluştururken, ülkemizde bu oran %6,5 civarındadır (1, 2). Erkek cinsiyette hafif bir yükseklik vardır (1,3). Bizim çalışmamızda da hastaların demografik özelliklerine bakıldığında osteosarkomun klasik demografik özelliklerine benzer şekilde ortanca yaşın yaklaşık 14 yıl civarında olduğu görülmektedir. Erkek/kız oranı ise eşit olarak bulunmuştur.

Osteosarkomlu çocuklarda sıklıkla başvuru şikâyetleri tümörün olduğu yerde ağrı ya da şişlik, hareket kısıtlılığı, patolojik kırıklar ve nadiren de tümöre yakın eklemlerde efüzyon görülmesidir. Genellikle hastalıkla ilişkili semptomların ortaya çıkması birkaç aydır (1). Bizim hastalarımızda da semptomlar irdelendiğinde en sık başvuru şikâyeti ağrı iken, ağrıyı şişlik ve hareket kısıtlılığı izliyordu. Şikâyet süreleri ise 15 gün ile 12 ay arasında değişiyordu (ortanca, 2 ay).

Tablo 2: Genel ve olaysız sağ kalım oranları üzerine etki eden faktörler

	GENEL SAĞ KALIM ORANI					OLAYSIZ SAĞ KALIM ORANI				
	Genel sağ kalım oranı (%)	Standart hata (%)	Log Rank Testi (Mantel Cox)			Olaysız sağ kalım oranı	Standart hata	Log Rank Testi (Mantel Cox)		
			X2	df	p			X2	df	p
Cinsiyet			0,972	1	0,373			0,079	1	0,779
Kız, (n: 12)	48,2	17,7				57,1	14,6			
Erkek, (n: 12)	68,6	15,1				65,6	14			
Yerleşim yeri			0,63	1	0,73			0,517	1	0,772
Aksiyel kemik, (n: 5)	60,0	21,9				60	21,9			
Apendiküler kemik, (n: 18)	56,4	13,9				58,7	12,1			
Hastalık yaygınlığı			3,557	1	0,059			2,233	1	0,135
Lokalize, (n: 16)	73	14				74,5	11			
Metastatik, (n: 8)	37,5	17,1				37,5	17,1			
Laktat dehidrogenaz düzeyi			5,357	1	0,021			2,998	1	0,083
Normal, (n: 18)	63,9	13,4				70,1	11,2			
Yüksek, (n: 6)	27,8	23,2				22,2	19,2			
Lenfosit sayısı			1,768	1	0,184			1,456	1	0,228
Normal, (n: 14)	73,3	13,2				68,1	13,3			
Lenfopeni, (n: 10)	28	21,6				50,0	15,8			
Platelet lenfosit oranı*			0,128	1	0,720			0,128	1	0,721
≤150, (n: 12)	58,2	16,3				52,9	15,7			
>150, (n: 12)	53,6	18,8				66,7	13,6			
Nötrofil lenfosit oranı*			0,875	1	0,35			0,212	1	0,645
≤ 2, (n: 7)	31,3	24,5				45,7	22,4			
>2, (n: 17)	67,3	12,2				64,7	11,6			

* Sınır değerleri Vasquez ve arkadaşlarının (4) çalışmasından alınmıştır.

Osteosarkomların yerleşim yerleri alt (yaklaşık %75) ve üst ekstremitelerin uzun kemiklerindedir (yaklaşık %11). Hastaların yaklaşık %60'ının yerleşim diz eklemine yakın olan femur distali ile tibia proksimalidir (1). Bizim hastalarımızda da tümörün yerleşim yerlerinin %80'i femur, humerus ve tibiaydı.

Günümüzde osteosarkomda standart yaklaşım kemoterapi ve cerrahidir. Kemoterapide neoadjuvan veya adjuvan tarzında cisplatin, adriamisin ve yüksek doz metotreksat içeren kemoterapi rejimleri kullanılmaktadır. Diğer etkili ilaçlar ifosfamid ve etoposittir. Cerrahi olarak ise mümkünse özellikle ekstremitte koruyucu cerrahi tercih edildiği agresif cerrahi önerilmektedir. Ekstremitte koruyucu cerrahini mümkün olmadığı durumlarda ise her ne kadar istenirse de amputasyon bir tedavi seçeneğidir (1, 3). Bu tedavi yaklaşımları ile günümüzde metastatik olmayan osteosarkomlu hastalarda beklenen hastaliksiz yaşam oranları %70'lerdedir. Ülkemizden yapılan çalışmalarda da metastatik olmayan hastalarda bu oranlara yakın genel sağ kalım oranları elde edilmiştir (7-10).

Vasquez ve arkadaşlarının (4) çalışmasında, NLR ve mutlak lenfosit sayısındaki iyileşmenin çocukluk çağı sarkomları için bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ilişki saptanmadı. Bu durum hasta sayımızın azlığı ile ilişkili olabilir.

Osteosarkom için iyi bilinen prognostik faktörler, tanı anında metastatik hastalık olması, inkomplet rezeksiyon, neoadjuvan kemoterapiye yanıt olarak nekroz oranları

nın düşük olması (<%90), aksiyel kemik yerleşimli olması, tümör boyutunun büyük olması ve ekstremitelerdeki proksimal yerleşimdir (1, 3). Çalışmamızda, tüm hastalar için genel ve olaysız sağ kalım oranları sırasıyla %58,6 ve %61 idi. Lokalize hastalığı olan hastalarda genel sağ kalım oranı %73'lerde iken, metastatik hastalığı olan hastalarda bu oran %37,5 idi. Lokalize hastalığı olan hastalarda genel yaşam oranlarının metastatik hastalığı olanlara göre daha yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hem tüm hastaların olaysız sağ kalım oranının genel sağ kalım oranından yüksek olması, hem de lokalize/metastatik hastalığı olan hastalar arasında istatistiksel olarak fark olmaması hasta sayısının az olması ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda univaryant analizde genel sağ kalım oranı üzerine tanı anındaki laktat dehidrogenaz enzim yüksekliğinin olumsuz etkisi gözlemlendi. Tanı anında normal laktat dehidrogenaz enzim düzeyi normal olan hastalarda genel sağ kalım oranı %63,9 iken, yüksek olan hastalarda bu oran %27,8 idi. Olaysız sağ kalım oranı üzerine etki eden bir faktör saptamadık. Ekstremitte yerleşimli olan tüm hastalarımıza ekstremitte koruyucu cerrahi yapabildi.

Çalışmamızdaki en önemli limitasyonlar hasta sayısının az olması, özellikle eski hastalarda patolojik alt grupların ve neoadjuvan tedaviye nekroz oranlarının verilmemiş/verilememiş olmasıdır. Patolojiye verilemeyen detaylarda en önemli sorunlardan birisi merkezimize değişik merkezlerden de hasta sevk edilmesidir.



SONUÇ

Çocukluk çağı metastatik olmayan osteosarkomlarda hem kemoterapi hem de özellikle ekstremitelerde yerleşimli olanlarda fonksiyonların mümkün olduğunca korunduğu ekstremitelerde koruyucu cerrahi ile istenilen oranlara ulaşılsa da metastatik hastalığı olan hastalarda bu oran maalesef halen bir sorun olmaya devam etmektedir ve yeni tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

ETİK BEYANLAR

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurul'undan 26.10.2021 tarihli 2021/479 sayılı ile izin alınmıştır.

Aydınlatılmış Onam: Çalışma retrospektif olarak dizayn edildiği için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirme Süreci: Harici çift kör hakem değerlendirmesi.

Çıkar Çatışması Durumu: Yazarlar bu çalışmada herhangi bir çıkarıya dayalı ilişki olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmada finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Yazar Katkıları: Yazarların tümü; makalenin tasarımına, yürütülmesine, analizine katıldığını ve son sürümünü onayladıklarını beyan etmişlerdir.

Not: Bu çalışma Dr. Sema Yılmaz'ın tıpta uzmanlık tezinden üretilmiştir.

KAYNAKLAR

- Winsnes K, Federman N. Malignant bone tumors. In: Fish JD, Lipton JM, Lanzkowsky P, editors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. London: Elsevier; 2022. p. 563-82.
- Kutluk M, Yeşilipek M. Pediatric cancer registry in Turkey (Turkish Pediatric Oncology Group & Turkish Pediatric Hematology Association). *JCO Global Oncol* 2018; 4(suppl 2): 67s.
- Bielack S, Paulussen M, Helman L. Bone tumours. In: Caron HN, Biondi A, Boterberg T, Doz F, editors. *Oxford Textbook of Cancer in Children*. Oxford: Oxford University Press; 2020. p. 219-30.
- Vasquez L, León E, Beltran B, Maza I, Oscanoa M, Geronimo J. Pretreatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Lymphocyte Recovery: Independent Prognostic Factors for Survival in Pediatric Sarcomas. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2017;39(7):538-546.
- Whelan JS, Bielack SS, Marina N, et al. EURAMOS-1, an international randomised study for osteosarcoma: results from pre-randomisation treatment. *Ann Oncol*. 2015;26(2):407-14.
- Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009;115(7):1531-43.
- Kantar M, Cetingül N, Azarsız S, et al. Treatment results of osteosarcoma of the extremity in children and adolescents at Ege University Hospital. *Pediatr Hematol Oncol*. 2002;19(7):475-82.
- Varan A, Yazici N, Aksoy C, et al. Treatment results of pediatric osteosarcoma: twenty-year experience. *J Pediatr Orthop*. 2007;27(2):241-6.
- Ayan I, Kebudi R, Ozger H. Childhood osteosarcoma: multimodal therapy in a single-institution Turkish series. *Cancer Treat Res*. 2009; 152: 319-38.

- Eker N, Tokuc AG, Yılmaz B, et al. Outcomes of Osteosarcoma in Children Without High-Dose Methotrexate: Could It Be Less Toxic Without Effecting Survival Rates? *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2022;11(3):252-258.