

OSTEOSARKOM VE VARYANTLARINA TANISAL YAKLAŞIM MODALİTELERİ

DIAGNOSTIC MODALITIES TO OSTEOSARCOMA AND VARIANTS

Murat OTO*

* Pamukkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Denizli

Özet

Osteosarkom, daha çok genç yaş grubunda görülen kemiğin en sık primer malign tümörüdür. Hastalığın hızlı seyri ve kötü prognozu yanında pek çok varyantının bulunması hasta ve hekimleri iyice zorlamaktadır. Mevcut varyantların kendine has özellikleri yanında hepsinin kemik üretmesi gibi çok önemli bir ortak özellikleri olması, tüm klinik ve radyolojik tetkiklere rağmen tanı konusunda soru işareti olan vakalarda, biopsinin önemini hatırlatmalıdır. (Pam. Tıp Derg, 2008;1:59-64).

Abstract

Osteosarcoma is the most frequent primary malignant tumor of bone and seen mostly in young adults. Having rapidly progress and poor prognosis is some of the characteristics of this disease. Beyond these features having many variants of this disease makes both patients and doctors confused. As we mentioned in the text in details, variants have many different features, but when we take care at the pathogenesis we will see that all of the variants are bone producing tumors. The latter feature must make surgeon not to forget biopsy as a diagnostic method, if he could not manage to put the diagnosis with clinical and radiological studies. (Pamukkale Medical Journal, 2008;1:59-64).

Giriş

Osteosarkom; mezenşimal hücrelerin tümöral osteoid veya immatür kemik ürettiği, yüksek grade'li primer malign tümörüdür. Multiple myelomu ve metastatik kemik malignitelerini hariç tutarsak kemiğin en sık görülen primer malign tümörüdür [1]. Osteosarkom ABD'de tanı alan tüm sarkomların yaklaşık %30'unu oluştururken, primer malign kemik tümörleri içinde %20 ile ilk sırayı alır [2]. Primer osteosarkomun ortalama görülme yaşı 15 iken, sekonder osteosarkomların ortalama görülme yaşı 60 yaştır [1,2,3]. 1970'lerden önce osteosarkom amputasyon ile tedavi edilen, hayatta kalım süresi kısa, hastaların %80'inin metastatik hastalıklardan öldüğü bir hastalıktı. İndüksiyon ve adjuvan kemoterapi protokollerinin gelişmesi, cerrahi teknikler ve radyolojik evreleme çalışmalarındaki ilerlemelerle hastaların %90-95'i artık ekstremitte koruyucu rezeksiyon ve rekonstrüksiyon ile tedavi görmektedir ve bu hastaların uzun dönem yaşama şansı ve kür oranı, lokalize (metastaz olmayan) hastalıklarda, %60-80'e yükselmiştir [4].

Osteosarkom histolojik kompozisyonuna göre (osteoblastik, kondroblastik, fibroblastik) gibi alt gruplara bölünebilirken; kemikte köken aldığı lokalizasyona göre (intramedüller, yüzeysel, intrakortikal), diferansiyasyon derecesine göre ('yüksek dereceli' veya 'düşük dereceli'), tutulan bölge sayısına göre (tek ya da multisentrik), tutulan kemiğin durumuna göre (normal kemik,

paget hastalığı, radyasyon harabiyeti ya da başka neoplazm bulunan kemik) gibi başlıklar altında veya tüm diğer tümörler gibi primer ve sekonder olarak iki başlık altında incelenebilir. Literatürde en kapsamlı sınıflamanın osteosarkom varyantlarının farklılığını ve köken aldığı lokalizasyonu yansıtan bir sınıflama olacağı belirtilmiştir [5,6] (Tablo 1).

Pıhtılaşma mekanizmasındaki bozuklukların herhangi bir cerrahi girişim ve hasta sağkalımı üzerine büyük bir etkisi vardır [1]. Acil cerrahi hastalarında görülebilecek hematolojik bozukluklarla ilgili konuya pıhtılaşma mekanizmasına genel bir bakış ile başlamak yararlı olacaktır. Klasik osteosarkom ve varyantlarının yaş, cinsiyet, lokalizasyon özelliklerini Tablo 2 göstermektedir.

Osteosarkom kemoterapinin tedaviye girmesinden önce yalnız cerrahi yapılan hastalarda 5 yıllık yaşam yüzdesi %10-20 olan en agresif ve ölümcül kemik tümörleri grubunda yer alıyordu [7,8,9]. Kemoterapinin tedaviye dahil olması ve tedavi protokollerinin gelişmesi ile prognozda iyileşmeler gözlenmiştir. Metastaz yapmamış, cerrahi olarak tüm lezyonu çıkartılmış hastada 5 yıllık yaşam yüzdesi %60-70'e yükselmiştir [7].

Klasik osteosarkomda genel tedavi planı preoperatif (neoadjuvan) kemoterapi, bazı durumlarda (nüks ile gelen vakalar ve inoperatif kabul edilecek kadar yaygın metastazları olan

vakalar gibi) radyoterapi, mümkünse ekstremiteler koruyucu cerrahi ve tümör nekrozunun genişliğine dayalı yapılan postoperatif kemoterapi rejimi şeklindedir [10,11,12]. Tümör nekroz oranının %90 ve daha fazla olduğu vakalarda, 5 yıl nüks olmaksızın yaşam oranı %90 civarındadır [11]. Diğer taraftan tümör nekroz oranının %90'dan az olduğu durumlarda 5 yıl nüks olmaksızın yaşam oranı %14'dür. İlk grupta 5 yıllık yaşam oranı %64 iken ikinci grupta 5 yıllık yaşam oranı %58'dir. Osteosarkomlar sıkça metastaz yaparlar ve bu durum sadece cerrahi tedavi gören hastaların %80'inde ortaya çıkar. En sık metastaz akciğere olur [13,14]. İskelet metastazlarında kemoterapiyi takiben artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [14,15]. Metastazların rezeksiyonu ve adjuvan kemoterapinin yaşam süresini uzatmaya katkısı vardır [16].

Osteosarkomda prognozu etkileyen faktörlerden biri de tutulum bölgesidir [17,18]. Apendiküler iskelet sistemindeki lezyonların 5 yıllık yaşam oranı yaklaşık %60 iken, gövde kemiklerini tutan lezyonlarda yaşam oranı daha düşüktür (ör: pelvik osteosarkomlarda bu oran sadece %20'dir) [18,19]. Skip lezyonların varlığı lokal rekürrens ana sebebi olarak düşünülmüştür [20,21]. Osteosarkom hastalarında MRG'nin sık olarak kullanılmaya başlamasıyla 'skip metastaz' denen odakların tespiti daha kolay bir hal almıştır [22].

Özetleyecek olursak osteosarkomun seyri; tutulum yeri, tümörün büyüklüğü, tümörün çıkarılabilirliği, metastazların varlığı ve bir orana kadar histolojik evresi, hastanın yaşı ve hatta kemoterapiye tolerabilitesi ile ilişkilidir [9,23]. Osteosarkom hastanın yaşından bağımsız olarak iskelet sisteminin her yerinde görülebilir. Ancak genç ve yaşlı hastaların tutulum bölgeleri arasında belirgin farklar vardır. İleri yaş grubunda tümör uzun kemiklerden ziyade aksiyel iskelet sistemine eğilim gösterir [7,24].

Evreleme

Kemik tümörlerinin evrelendirilmesinde 3 temel kriter ele alınır. Bunlar histolojik grade, lezyonun lokal yayılımı ve metastaz varlığı veya yokluğudur. Histolojik grade metastaz gelişim riskini en iyi gösteren kriterdir. Kemik tümörleri metastaz riski taşımayan (histolojik grade 0 veya benign), metastaz riski %15'den düşük (histolojik grade 1), metastaz riski %15'ten yüksek (histolojik grade 2) diye üç gruba ayrılır. Bu ayırım hem tümörün hücresel özelliklerine hem de tümörün tipine bağlıdır [7].

Evrelemede ikinci kriter olan lezyonun lokal yayılımı tümörün köken aldığı kompartmanın

dışına çıkıp çıkmadığını inceler. Kemik tümörlerinin çoğu kemiğin medullasından başlar ve progresyon göstererek kortekse doğru ilerler. Tümör eğer periosteum ile sınırlıysa intrakompartmantal (A grubu), tümör periostu aşıyorsa ekstra-kompartmantal (B grubu) olarak kabul edilir. Ancak diğer taraftan parosteal osteosarkom gibi kemiğin yüzeyinden köken alan tümörlerde vardır ve bu durumda medulla tutulumu ekstra-kompartmantal olarak kabul edilir [7].

Evrelemedeki üçüncü kriter metastaz olup olmamasıdır ki bu riski taşıyan tüm malign kemik tümörlerinde detaylı bir hikaye alınır ve fizik muayene yapılır. Kan testlerine, osteosarkom için özellikle ALP ve LDH sonuçlarına bakılır [25]. Tutulan kemiğin ve akciğerin direkt grafisi yanında tüm vücut taraması ve akciğer tomografisi ve tutulan kemiğin bütününe içine alacak bir MRI yapılması gerekir. Kemiğin bütününe gösteren radyografi ve MRI, prognozu kötüleştiren skip metastazları yakalamak açısından değerli yöntemlerdir [26,27]. İnce iğne aspirasyon biopsisi, tru-cut biopsi ve gereğinde açık biopsi öntanımızı doğrulamak ve patolojik tanıyı kesinleştirmek için yapılabilecek diğer tetkiklerdir.

Enneking ve arkadaşlarının [28] kemik tümörlerinin evrelendirilmesi konusunda pek çok çalışmaları vardır. Günümüzde malign kemik tümörlerinde en sık kullanılan bu sınıflandırma sisteminde evrelendirme histolojik derece (G), tümör yerleşimi (T) ve lokal veya uzak metastaz (M) olup olmamasına göre yapılmaktadır. Histolojik olarak düşük dereceli olanlar G1, yüksek dereceli olanlar ise G2 olarak kabul edilir. Kemik içerisinde sınırlı olan intrakompartmantal lezyonlar T1, yumuşak doku bileşeni olan ekstrakompartmantal lezyonlar ise T2 olarak kabul edilir. Enneking sınıflandırması bu üç kategoriye dayanarak malign kemik tümörlerini 3 evreye ayırmaktadır.

Metastaz olmayan olgular düşük dereceli ise evre I, yüksek dereceli ise evre II, lokal ya da uzak metastaz olan olgular derece ne olursa olsun evre III olarak sınıflandırılırlar. Her üç evre de lezyonun intrakompartmantal (T1) veya ekstrakompartmantal (T2) olmasına göre sırasıyla A veya B evresi olarak sınıflandırılmaktadır. Malign kemik tümörlerinin sınıflandırılması Tablo 3'de görülmektedir [28].

Bu evrelendirme sistemi hastalığın yaygınlığını ortaya koymak ve tedavi şemasına yön göstermek açısından faydalıdır. Örnek vermek gerekirse stage 0 lezyonlar basit rezeksiyon ve kemiğin rekonstrüksiyonunu gerektirirken; stage

1 lezyonlar lokal nüksü ve geç metastazları engellemek için geniş rezeksiyon gerektirir. Stage 2 lezyonlar genellikle cerrahi ve kemoterapi kombinasyonu gerektirirken, stage 3 lezyonlar kemoterapi ve hem lezyonun hem metastazların rezeksiyonunu gerektirir. Stage 3 lezyonların agresif tedaviye rağmen prognozları kötüdür [7].

Enneking sınıflandırmasını esas alarak osteosarkomları sınıflandıracak olursak; low-grade santral osteosarkom, periosteal ve parosteal osteosarkom evre 2A kabul edilebilirken diğer varyantlar evre 2B ve evre 3 kabul edilebilir.

Osteosarkomlarda radyolojik algoritma

Benign lezyonlarda da olduğu gibi tüm kemik tümörlerinde lezyonun natürünü belirlemek için öncelikle ilgili bölgenin iki yönlü direkt grafisi çekilmelidir. Direkt grafi bulguları lezyonun tuttuğu kemik, yerleşimi, hastanın yaşı ve cinsiyeti birlikte değerlendirildiğinde olguların çoğunda (%80'den fazlasında) doğru tanı konulabilmektedir [3].

Osteosarkomların çoğu hastalığın malign natürünün direkt grafilerde açık bir şekilde görüldüğü nisbeten ilerlemiş safhalarda tanı alır. Nadiren 'low-grade' ve telenjiyektatik osteosarkomda ya da intrakortikal osteosarkom gibi radyolojik olarak agresif bulgular izlenmeyen olgularda lezyon yanlışlıkla benign tanısı alabilmektedir. Bu nedenle genç bir hastada bir kemik lezyonunun natürü hakkında en küçük bir kuşku duyulduğunda BT ve/veya MRG yapılmalıdır. Bu inceleme yöntemleriyle maligniteye işaret edebilecek yeni kemik oluşumu, kortikal destrüksiyon ya da yumuşak doku bileşeni ortaya çıkarılabilir [29].

Direkt grafiyle malign tümör tanısı konduğunda ikinci aşama tümörün lokal evrelendirilmesi amacıyla MRG yapılmasıdır. MRG belli bazı olgularda spesifik doku içeriğine bağlı olarak ayırıcı tanıya yardımcı olabilmesine karşın asıl amacı ve görevi spesifik tanı koymak değil tümörün intra-osseöz ve ekstraosseöz uzanımını, komşu eklemlerle ve nörovasküler yapılarla ilişkisini ortaya koymaktır [26,29]. MRG incelemesinin herhangi bir biyopsi girişimi yapılmadan önce uygulanması [30], biyopsiye bağlı reaktif değişiklikler evrelemede doğruluğu düşürdüğünden hayati önem taşımaktadır [3].

Üçüncü aşama tanının histopatolojik olarak doğrulanmasıdır. Son aşama ise genel evreleme amacıyla Tc-MDP tüm vücut sintigrafisi [31] ve histopatolojik tanıya göre gerekli olgularda (klasik, telenjiyektatik, küçük hücreli osteosarkom

gibi akciğer metastaz olasılığı yüksek olanlarda) toraks BT incelemesidir [3,26].

Osteosarkomlarda lokal evrelendirmede MRG'nin önemi

MRG malign kemik iliği tutulumunu değerlendirmede ve lokal evrelendirmede seçilecek ilk inceleme yöntemidir [3,26,32,33]. MRG'nin ana avantajları yumuşak doku kontrastının BT'den iyi olması, farklı düzlemlerde görüntüleme yapılabilmesi, BT'de kortikal kemiğe bağlı olarak oluşan artefaktların olmaması ve belli dokuları karakterize edebilmesidir [29]. Bunların dışında spektroskopik uygulamaları, dinamik kontrast madde kullanımı ve yeni görüntüleme sekanslarının gündeme gelmesiyle evreleme, tedavi ve takipte yeni avantajları ortaya çıkmıştır [26,34-40].

Kemik tümörlerinin değerlendirilmesinde klasik T1ve T2 ağırlıklı spin eko (SE), "short tau inversion recovery" (STIR), gradient eko (GE), hızlı T2 veya yağ supresyonlu T2 sekansları gibi bir dizi sekans kullanılabilmektedir. T1ya da T2 (klasik veya yağ supresyonlu) ağırlıklı SE sekanslar kemik tümörlerinin evrelendirilmesinde genellikle yeterli olmaktadır. Patolojik dokuların T1ve T2 relaksasyon zamanları genel olarak normal dokulara göre artmış olduğundan, T1ağırlıklı görüntülerde kas dokusuna göre hipov veya izointens, T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens olarak izlenir. T1ağırlıklı görüntüler kemik iliği ve yağ için en iyi kontrast rezolüsyonunu sağlarken, T2 ağırlıklı görüntüler kas, ligament, tendon gibi yumuşak dokuların ve kortikal kemik ve periost patolojilerinin değerlendirilmesinde daha yararlıdır [26].

Normal kemik iliği sinyal intensitesi yağ içeriği nedeniyle yüksektir. Yağ süpresyonlu sekanslar yağın baskılanması nedeniyle tümör sinyalini belirginleştirdikleri için önerilmelerine karşın, bazı araştırmacılar bu teknikle neoplastik doku ile, ödem gibi fazla miktarda sıvı içeren non-neoplastik dokuların ayırtılmasında sınırlamalar olduğunu bildirmişlerdir [33,41]. Onikil ve arkadaşları osteosarkomlarda KT öncesi ve sonrası elde edilen T1ağırlıklı ve yağ süpresyonlu MRG kesitlerinde T1ağırlıklı görüntülerin, bazı olgularda tümör uzanımını olduğundan az göstermekle birlikte genel olarak STIR görüntülere göre daha doğru sonuç verdiğini, yağ süpresyonlu görüntülerde ise daha sık olarak tümörün olduğundan büyük ölçüldüğünü ortaya koymuşlardır [33].

Statik çalışmalarda gadolinyum kullanımının faydaları hala tartışmalıdır. Schima ve arkadaşları intraartiküler uzanımına işaret eden eklem içi solid kitlenin sadece kontrastlı T1ağırlıklı görüntülerle ortaya konabildiğini, kla-

sik T1ve T2 ağırlıklı görüntülerde eklemde efüzyonla birlikte solid kitle olup olmadığının ayırt edilmesinin çok güç olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada intraartiküler tümör tutulumunda MRG'nin duyarlılığı %100, özgüllüğü %69 olarak bulunmuş ve yalancı pozitif tanılarının tümör çevresi inflamatuvar değişiklikler ya da sinovit olduğunda görülen kontrast tutulumlarının tümörden ayırt edilememesine bağlı olduğu öne sürülmüştür [32].

MRG tümörün intramedüller uzanımını ve komşu nörovasküler yapılarla ilişkisini göstermede diğer inceleme yöntemlerinden daha doğru olmasına karşın, statik çalışmalarda kontrast madde kullanılsa bile ekstraosseöz tümörle perineoplastik ödem ve reaktif değişikliklerin ayırt edilmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Ekstraosseöz tümör dokusu, tümörün infiltrate ettiği kas dokusu ve non-neoplastik inflamatuvar değişiklikler T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sıvı içeriğine bağlı olarak hiperintens görülürler ve kontrast maddeli statik incelemelerde bu dokuların hepsi benzer şekilde kontrast tutulumu gösterebilir [32,34]. Ancak gadolinyumlu dinamik çalışmalarda, injeksiyonu takiben sinyal intensitesindeki dinamik değişikliklerin kaydedilmesiyle malign ve benign lezyon ayırt edilmesinde olduğu gibi, KT veya RT sonrası canlı tümör dokusu, perineoplastik ödem ve nekrotik dokunun ayırt edilmesinde de önemli gelişmeler sağlanmıştır [37-40].

Kapanmamış büyüme plağının tümör büyümesine karşı bir bariyer oluşturduğu yaygın olarak kabul edilmesine karşın son yıllarda yapılan çalışmalarda epifiz tutulumunun sık olduğu ve MRG'nin transfizyal tümör yayılımını göstermede duyarlılığının çok yüksek olduğu bildirilmişlerdir [32,33,42-44]. Ayrıca, son yıllarda yapılan çalışmalarda spektroskopik incelemelerle MRG kombine edildiğinde kemik tümörlerinin hem tedavi öncesi, hem tedavi sonrası değerlendirilmesinde özgüllüğün arttığı öne sürülmektedir [26].

Osteosarkomlarda tedaviye yanıt takibinde radyolojinin önemi

Histopatolojik tanıya göre değişmekle birlikte osteosarkomların büyük bir kısmında primer tümörün tedavisi ve mikrometastazların önlenmesi amacıyla preoperatif kemoterapi (KT) yapılmaktadır. İlk KT'nin tamamlanmasından sonra yapılan görüntüleme ise tedaviye yanıtın de-

ğerlendirilmesi hem seçilecek cerrahi yöntemin son şeklini belirler, hem de tutulum göstermeyen alanlar histolojik olarak nekrotik dokuya, belirginleşen alanlar ise canlı tümör dokusu veya vaskülarize granülasyon dokusuna işaret edebilir. KT sonrası kontrastlı MRG'nin canlı tümör dokusunu saptamada duyarlılığı çok yüksek olmasına karşın özgüllüğü düşüktür, çünkü non-neoplastik reaktif dokular da belirginleşme gösterebilmektedir. Statik MRG'de analiz edilen tümör hacminde küçülme, peritümöral ödemde azalma ve tümör sınırlarının belirginleşmesi parametreleri iyi yanıt gösteren olgularda daha sıklıkla gözlenmesine karşın hiçbir iyi yanıtı kötü yanıtı ayırt etmede yeterli değildir [37].

Verstraete ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla, kemik tümörlerinde KT sonunda yapılan dinamik MRG'de görüntüde hiperintens alan izlenmemesinin KT'ye iyi yanıtı (%90'ın üzerinde nekroz) işaret ettiğini, ancak KT sonrası elde edilen görüntüde hiperintens alan saptandığında ise kötü yanıtı (%10'dan fazla canlı tümör dokusu) işaret edebileceğini öne sürmüşlerdir [39].

Lang ve arkadaşları ise tümörü perineoplastik ödemden ayırmaya yönelik yaptıkları dinamik MRG çalışmasında kontrast madde injeksiyonundan sonra nekrotik dokunun, ödemli kas dokusunun ve perineoplastik ödemin canlı tümör dokusuna ve infiltrate kas dokusuna göre daha düşük ve daha geç fazda kontrastlanma gösterdiğini bulmuşlar, neoplastik ve non-neoplastik dokular arasında yaptıkları tüm karşılaştırmalarda başlangıç değerlerindeki farkın istatistiksel olarak önemli olduğunu bildirmişlerdir [40].

Dinamik çalışmaların önemli bir sınırlaması genellikle tümörün önceden belirlenen bir veya iki longitudinal kesitinin değerlendirilmesi ve bu kesit veya kesitlerdeki opaklaşma paterninin tümörün tümünün kontrastlanma paternini yansıttığının varsayılmasıdır. Histolojik değerlendirmeler de aynı kesitlerde yapılmaktadır, inceleme yapılmadan önce kontrastsız T1ve T2 ağırlıklı görüntüler değerlendirilerek tümör bileşenlerinin çoğunu içeren düzlemler belirlenmekte ve dinamik inceleme bu kesitlerde yapılmaktadır [37-39]. İdeal olanı, daha hızlı 3-boyutlu sekansların geliştirilmesiyle tüm tümör hacmini içeren görüntülerin elde edilerek dinamik değerlendirme yapılmasıdır [39].

Tablo 1. Yerleşime göre osteosarkom sınıflandırması

Intramedüller osteosarkom
A- Konvansiyonel osteosarkom (high- grade intramedüller)
- osteoblastik
- kondroblastik
- fibroblastik
- malign fibröz histiositom benzeri
- osteoblastom benzeri
- dev hücreden zengin
B- Telenjektatik osteosarkom
C- Low- grade intramedüller (iyi diferansiye) osteosarkom
D- Small cell osteosarkom
Yüzey osteosarkomları
A- Parosteal (juktakortikal) osteosarkom
B- Periosteal osteosarkom
C- 'high- grade' yüzeyel osteosarkom
Sekonder osteosarkomlar
a- paget hastalığına
b- radyoterapiye
c- kemik enfarktına
d- fibröz displaziye
e- metalik implanta
f- kronik osteomyelite
Intrakortikal osteosarkom
Ekstraskeletal (yumuşak doku)
Osteosarkom
Multisentrik osteosarkom
Gnathic (çeneyi tutan) osteosarkom

Kaynaklar

- Whelan JS. Osteosarcoma. Eur J Cancer 1997; 33: 1611-8; discussion 1618-9.
- Deitch JC, A. H., , Choudhury S. Osteogenic sarcoma of the rib: a case presentation and literature review. Spine 2003; 28: E74-7.
- Bloem JL, Kroon HM. Osseous lesions. Radiol Clin North Am 1993; 31: 61-78.
- Wittig JC, Bickels J, Priebat D, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2002; 65: 1123-32.
- Unni KK. Osteosarcoma of bone. J Orthop Sci 1998; 3: 287-94.
- Unni KK, Dahlin DC. Osteosarcoma: pathology and classification. Semin Roentgenol 1989; 24: 143-52.
- Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. Cancer 1995; 75: 203-10.
- 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.
- Taylor WF, Ivins JC, Unni KK, Beabout JW, Golenzer HJ, Black LE. Prognostic variables in osteosarcoma: a multi-institutional study. J Natl Cancer Inst 1989; 81: 21-30.
- Philip T, Blay JY, Brunat-Mentigny M, et al. Osteosarcoma. Br J Cancer 2001; 84 Suppl 2:78-80.
- Raymond AK, Chawla SP, Carrasco CH, et al. Osteosarcoma chemotherapy effect: a prognostic factor. Semin Diagn Pathol 1987; 4: 212-36.
- Winkler K, Bielack SS, Delling G, Jurgens H, Kotz R, Salzer-Kuntschik M. Treatment of osteosarcoma: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). Cancer Treat Res 1993; 62:269-77.
- Uribe-Botero G, Russell WO, Sutow WW, Martin RG. Primary osteosarcoma of bone. Clinicopathologic investigation of 243 cases, with necropsy studies in 54. Am J Clin Pathol 1977; 67:427-35.
- Giuliano AE, Feig S, Eilber FR. Changing metastatic patterns of osteosarcoma. Cancer 1984; 54:2160-4.
- San-Julian M, Diaz-de-Rada P, Noain E, Sierrasesumaga L. Bone metastases from osteosarcoma. Int Orthop 2003; 27:117-20.
- Belli L, Scholl S, Livartowski A, et al. Resection of pulmonary metastases in osteosarcoma. A retrospective analysis of 44 patients. Cancer 1989; 63:2546-50.
- Bentzen SM, Poulsen HS, Kaae S, et al. Prognostic factors in osteosarcomas. A regression analysis. Cancer 1988; 62:194-202.
- Brostrom LA, Strander H, Nilsson U. Survival in osteosarcoma in relation to tumor size and location. Clin Orthop 1982:250-4.
- Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. J Clin Oncol 1994; 12:423-31.
- Enneking WF, Kagan A. "Skip" metastases in osteosarcoma. Cancer 1975; 36:2192-205.
- Malawer MM, Dunham WK. Skip metastases in osteosarcoma: recent experience. J Surg Oncol 1983; 22:236-45.
- Leavey PJ, Day MD, Booth T, Maale G. Skip metastasis in osteosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol 2003; 25:806-8.
- Spanier SS, Shuster JJ, Vander Griend RA. The effect of local extent of the tumor on prognosis in osteosarcoma. J Bone Joint Surg Am 1990; 72:643-53.
- Huvos AG. Osteogenic sarcoma of bones and soft tissues in older persons. A clinicopathologic analysis of 117 patients older than 60 years. Cancer 1986; 57:1442-9.
- Thorpe WP, Reilly JJ, Rosenberg SA. Prognostic significance of alkaline phosphatase measurements in patients with osteogenic sarcoma receiving chemotherapy. Cancer 1979; 43:2178-81.
- Berquist TH. Magnetic resonance imaging of primary skeletal neoplasms. Radiol Clin North Am 1993; 31:411-24.
- Rosenberg ZS, Lev S, Schmahmann S, Steiner GC, Beltran J, Present D. Osteosarcoma: subtle, rare, and misleading plain film features. AJR Am J Roentgenol 1995; 165:1209-14.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop 1980: 106-20.
- Yamaguchi H, Minami A, Kaneda K, Isu K, Yamawaki S. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the local assessment of osteosarcoma. Int Orthop 1992; 16: 285-90.
- White VA, Fanning CV, Ayala AG, Raymond AK, Carrasco CH, Murray JA. Osteosarcoma and the role of fine-needle aspiration. A study of 51 cases. Cancer 1988; 62: 1238-46.
- Menendez LR, Fidelel BM, Mirra J. Thallium-201 scanning for the evaluation of osteosarcoma and soft-tissue sarcoma. A study of the evaluation and predictability of the histological response to chemotherapy. J Bone Joint Surg Am 1993; 75: 526-31.
- Schima W, Amann G, Stiglbauer R, et al. Preoperative staging of osteosarcoma: efficacy of MR imaging in detecting joint involvement. AJR Am J Roentgenol 1994; 163: 1171-5.
- Onikul E, Fletcher BD, Parham DM, Chen G. Accuracy of MR imaging for estimating intraosseous extent of osteosarcoma. AJR Am J Roentgenol 1996; 167: 1211-5.
- Seeger LL, Widoff BE, Bassett LW, Rosen G, Eckardt JJ. Preoperative evaluation of osteosarcoma: value of gadopentetate dimeglumine-enhanced MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1991; 157: 347-51.

35. Sanchez RB, Quinn SF, Walling A, Estrada J, Greenberg H. Musculoskeletal neoplasms after intraarterial chemotherapy: correlation of MR images with pathologic specimens. *Radiology* 1990; 174: 237-40.
36. Pan G, Raymond AK, Carrasco CH, et al. Osteosarcoma: MR imaging after preoperative chemotherapy. *Radiology* 1990; 174: 517-26.
37. Erlemann R, Sciuk J, Bosse A, et al. Response of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal scintigraphy. *Radiology* 1990; 175: 791-6.
38. Fletcher BD, Hanna SL, Fairclough DL, Gronemeyer SA. Pediatric musculoskeletal tumors: use of dynamic, contrast-enhanced MR imaging to monitor response to chemotherapy. *Radiology* 1992; 184: 243-8.
39. Verstraete KL, De Deene Y, Roels H, Dierick A, Uyttendaele D, Kunnen M. Benign and malignant musculoskeletal lesions: dynamic contrast-enhanced MR imaging--parametric "first-pass" images depict tissue vascularization and perfusion. *Radiology* 1994; 192: 835-43.
40. Lang P, Honda G, Roberts T, et al. Musculo-skeletal neoplasm: perineoplastic edema versus tumor on dynamic postcontrast MR images with spatial mapping of instantaneous enhancement rates. *Radiology* 1995; 197: 831-9.
41. Dwyer AJ, Frank JA, Sank VJ, Reinig JW, Hickey AM, Doppman JL. Short-Ti inversion-recovery pulse sequence: analysis and initial experience in cancer imaging. *Radiology* 1988; 168: 827-36.
42. Paltiel HJ, Wilkinson RH, Kozakewich HP. Case report 507: Osteosarcoma of the distal femoral epiphysis. *Skeletal Radiol* 1988; 17: 527-30.
43. Paniel M, Gentet JC, Scheiner C, et al. Physeal and epiphyseal extent of primary malignant bone tumors in childhood. Correlation of preoperative MRI and the pathologic examination. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 421-4.
44. Norton KI, Hermann G, Abdelwahab IF, Klein MJ, Granowetter LF, Rabinowitz JG. Epiphyseal involvement in osteosarcoma. *Radiology* 1991; 180: 813-6.