



Retrospective Analysis of 119 Osteosarcomas in a Single Centre Experience

Osteosarkom Tanılı 119 Hastanın Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi: Tek Merkez Verisi

Osteosarkomların Retrospektif Değerlendirmesi / Retrospective Analysis of Osteosarcomas

Meral Günaldı¹, Berna Bozkurt Duman², Vehbi Erçolak³, Çiğdem Usul Afşar⁴, Semra Paydaş⁴, Melek Erkişi⁴, İsmail Oğuz Kara⁴, Berksoy Şahin⁴, Gülfiliz Gönülüşen⁵
¹Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Birimi, İstanbul, ²Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Adana, ³Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Şanlıurfa, ⁴Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, ⁵Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Giriş: Osteosarkomlar patolog, radyolog, ortopedist, radyasyon onkoloğu ve medikal onkolog tarafından multidisipliner olarak yönetilmesi gereken bir hastalıktır. Biz bu çalışmada merkezimizdeki osteosarkom tanılı hastaların demografik özellikleri ve tedavi modalitelerini incelemeyi amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Cukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda 1999-2010 tarihlerinde osteosarkom tanısıyla tedavi almış ve takip edilmiş hastaların verileri retrospektif olarak araştırıldı. **Bulgular:** Osteosarkom tanılı 119 hastanın %74 ü erkek, %26 sı kadın hastadan oluşmaktaydı. Median yaş 19, median takip süresi 37 ay dı. En sık görülen patolojik alt tip, %82.4 osteoblastik osteosarkomdu. Hastalığın lokalizasyonu %55 alt ekstremite, %14.1 i üst ekstremitte, %13 baş-b boyun bölgesi, %6.6 torakal bölge, %4.1 pelvik bölge idi. Hastaların %6.41 lokal, %25.64 lokal-ileri, %15.8 metastatik evre ve %14.10 nüks hastalığı. 119 hastanın 77 si kemoterapi aldı. Hastaların %23.1 i preoperatif, %16.67 si postoperatif, %9.52 si palyatif, %33.33 ü preoperatif+postoperatif, %2.38 postoperatif+palliative, %9.52 si preoperatif+postoperatif+palliative kemoterapi ve %4.76 hast ise kemoterapi almadı. Cerrahi yaklaşımlar radikal ve konservatif olarak yapıldı. En sık metastaz yeri %18.1 oranla akciğerdi. Genel sağ kalım süresi 65 ay dı (95%CI 30-59). Preoperatif, postoperatif, preoperatif+postoperatif kemoterapi alanlar ve diğer grup arasında sağ kalım süreleri açısından fark izlenmedi (sırasıyla 23ay, 36 ay, 28 ay 44 ay) (p=0.8). Radyoterapi uygulanan ve uygulanmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı sağkalım farkı gözlenmedi (p=0.06). **Tartışma:** Osteosarkom cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi yöntemleriyle tedavi edilebilen bir hastalıktır. Çalışmamızda hastalara uygulanan kemoterapi yöntemleri arasında sağ kalım farkı izlenmemiştir. Bu sonuçlar cerrahi, kemoterapi ve radyoterapiyi içeren multidisipliner tedavinin önemini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler

Osteosarkom; Cerrahi; Kemoterapi; Radyoterapi

Abstract

Aim: Osteosarcomas must be managed by a team which includes pathologists, radiologists, surgeons, radiation therapists, and medical oncologists. Treatment modalities and demographic characteristics of osteosarcomas were analysed in this study. **Material and Method:** Primary osteosarcomas treated between 1999-2010 in Cukurova University Medical Faculty Department of Medical Oncology were analysed retrospectively. **Results:** Of the total 119 patients, 74% were male and 26% female. The median age was 19. The median follow up time was 37 months. The most frequently seen sarcomas were osteoblastic at 82.4%. Localization of the disease was found to be 55% in the lower extremity, 14.1% in the upper extremity, 13% in the head-neck, 6.6% in the thoracic area, and 4.1 % in the pelvic region. Some 6.41% were local stage, 25.64% locally advanced, 15.8% metastatic, and 14.10% were diagnosed with nüks disease. Chemotherapy was administered in 77 of 119 patients. Patients received different treatments: 23.1% were treated with preoperative chemotherapy, 16.67% postoperative, 9.52% palliative, 33.33% preoperative+postoperative, 2.38% postoperative+palliative, 9.52% preoperative+postoperative+palliative chemotherapy, and 4.76% of the patients did not receive chemotherapy. Both radical and conservative surgery was performed. The most common metastatic site was the lungs. The overall length of survival was 65 months (95%CI 30-59). The survival rates did not vary between the groups of preoperative, postoperative, preoperative+postoperative chemotherapy and other groups (respectively 23 versus 36 versus 28 versus 44 months) (p=0.8). No differences were evident for radiotherapy (p=0.06). **Discussion:** Osteosarcomas can be treated successfully with surgery, chemotherapy, and radiotherapy. There was no cumulative survival difference in results based on the types of chemotherapy used in this study. These results show the importance of a multimodality treatment approach including surgery, chemotherapy, and radiotherapy.

Keywords

Osteosarcoma; Surgery; Chemotherapy; Radiotherapy

DOI: 10.4328/JCAM.2689

Received: 20.07.2014 Accepted: 09.08.2014 Published Online: 09.08.2014

Corresponding Author: Meral Günaldı, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Birimi, Bakırköy, İstanbul, Türkiye.

GSM: +905052180300 E-Mail: meralgunaldı@gmail.com

Giriş

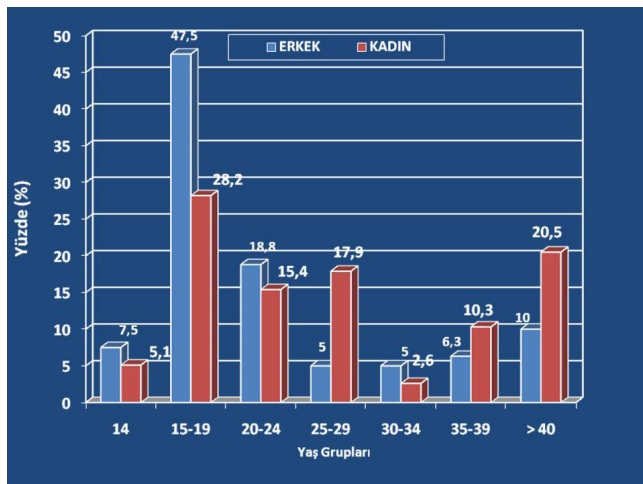
Osteosarkomlar tüm sarkomların %20 ni oluşturmaktadırlar. Mezenkimal dokudan köken alan, nadir görülen, yüksek gradeli tümörlerdir. Histolojik olarak sarkomatoid hücrelerin malign osteoid üretimi ile karakterlidir [1,2]. Kemikğin en sık görülen primer kemik tümörüdür ve yaşın ilerlemesiyle görülme sıklığı azalmaktadır. Adolesanlarda 20 yaş altı yaş grubunun yaklaşık %60 nı, 60 yaş üstünde ise %10 sıklıkta görülmektedir [3]. Lokalizasyon olarak en sık tutulum yeri diz eklemidir. Sıklıkla izlendiği bölgeler femur distali, tibia ve humerus proksimalidir [1,2,4]. Radyorezistan olarak kabul edilen osteosarkomun tedavisinde kemoterapi, neoadjuvan (cerrahi öncesi), adjuvan (cerrahi sonrası) ve palyatif uygulanır. Osteosarkom tedavisine neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapinin eklenmesi sonucu dramatik tedavi olan amputasyonun yerini ekstremitte kurtarıcı cerrahi almış ve var olan mikro-metastazlar da kemoterapi ile ortadan kaldırdığı rapor edilmiştir [5]. Metastatik olmayan ekstremitte osteosarkom için, 5 yıllık sağ kalım süresi %75-77 dir [6,7]. Bu çalışmanın amacı; merkezimizde osteosarkom tanısıyla takip edilen hastaların yaş, cinsiyet, lokal tutulum yerleri, klinik-patolojik özelliklerini belirlemek, radyoterapi ve kemoterapi uygulama zamanları ile sağ kalım sürelerini istatistiksel olarak değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem

Merkezimizde 1999-2010 yılları arasında osteosarkom tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri tarandı. Klinik veriler hastaların yaş, cinsiyet, anatomik yerleşim, histopatolojik alt tip, evre (lokal, lokal-ileri, metastatik, nüks hastalık olarak ayrıldı), hastalar tedavi protokollerine göre sınıflandırıldı (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi). Histopatolojik çalışma, parafin bloklar rutin olarak hematoksilin-eozin ile hazırlandı. Enfeksiyon ve diğer benign kemik lezyonları dışlandı.

Bulgular

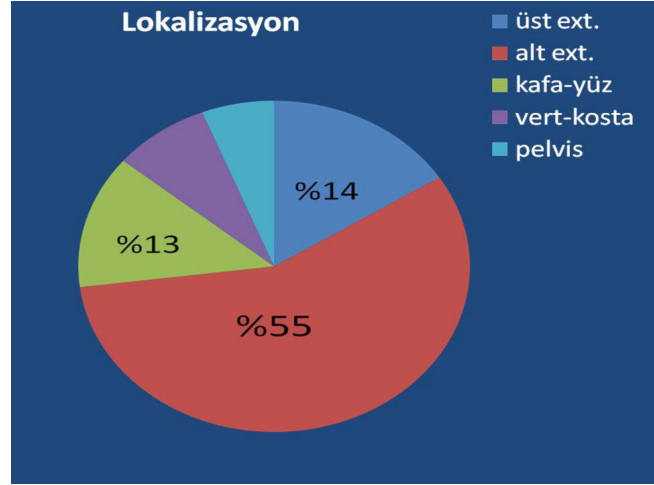
Toplamda 626 Sarkom tanılı hasta arasından 507 yumuşak doku sarkomu (%81), 119 osteosarkom (%19) tanılı hasta olduğu saptandı. Median takip süresi 37 ay (17-106 ay), median yaş 19 (14-65) olup yaş dağılımı 15-19 yaşta pik yapmış ve bunların %47.2 sini erkek, %28.2 sini kadın cinsiyet oluşturmuştur (Şekil 1).



Resim 1. Osteosarkomların cinsiyet ve yaş dağılımı

Patolojik alt tip olarak; en sık osteoblastom %83, kondroblastom %11, diğerleri parosteal, telenjektatik ve küçük hücreli olarak sıralanmıştır.

Hastalarda osteosarkomun en sık lokalizasyonu %55 alt ekstremitte, %14 üst ekstremitte, %13 baş-boyun, vertebra-kosta ve pelvis takip etmiştir (Şekil 2).



Resim 2. Osteosarkomların lokalizasyon dağılımı

Hastaların %6.41 i lokal, %25.64 lokal-ileri, %15.18 i metastatik hastalık olup, %14.10 u lokal nüks ile başvuran hastalardı. Metastatik hastaların %18.1 nin akciğere, %11 i karaciğere metastaz yaptığı izlendi.

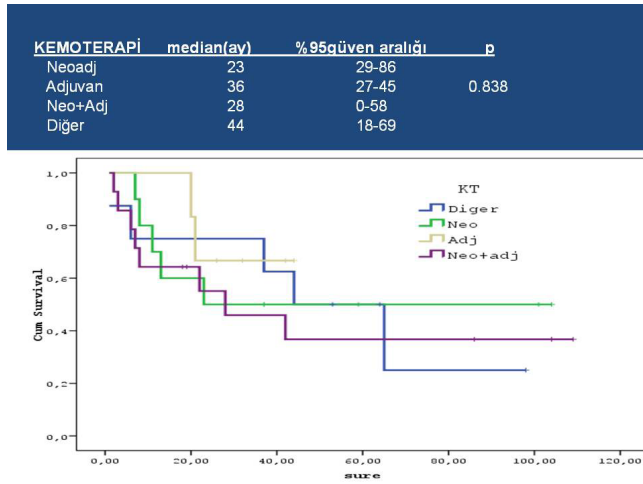
Osteosarkom tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların genel sağkalımı 65 ay (95%CI 30-59) dı (Tablo 1).

Tablo 1. Osteosarkom tanılı hastaların özellikleri

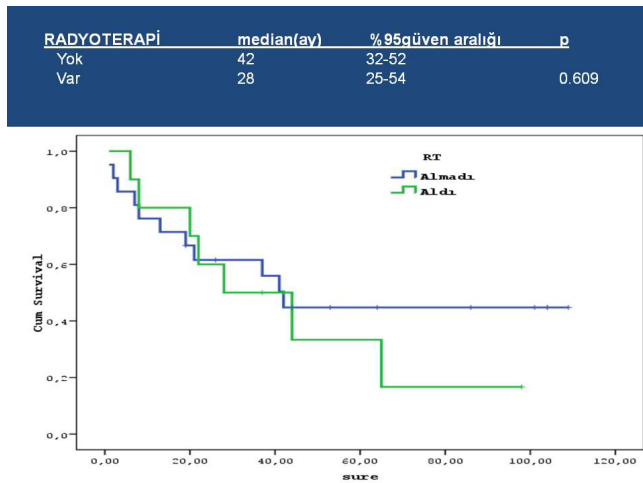
Özellikler	(%)	(n)	Süre
Tüm sarkom tanılı hastalar		626	
Yumuşak doku sarkomu	81	507	
Osteosarkom	19	119	
Ortalama takip süresi (ay)	-	-	37 (17-106)
Ortalama yaş (yıl)	-	-	19 (14-65)
Cinsiyet			
Erkek	74	88	
Kadın	26	31	
Histolojik tip			
Osteoblastom	83	98	
Kondroblastom	11	13	
Diğer	6	7	
Lokalizasyon			
Alt ekstremitte	55	65	
Üst ekstremitte	14	16	
Baş-boyun	13	15	
Diğer	18	21	
Evre			
Lokal	6.4	7	
Lokal-ileri	25.64	30	
Metastatik	15.18	18	
Lokal nüks	14.10	16	
Toplam sağkalım süresi (ay)	-	-	65 ay (30-59)

Osteosarkom tanılı 119 hastanın 77 sinin kemoterapi verilerine ulaşılmıştır. >18 grubunda kemoterapi ajanı olarak antrasiklinli rejimler, MAID rejimi, platinli, taksanli ve gemitabinli rejimler, <18 yaş hastalarda yüksek doz metotrexatlı kombinasyonlar postoperatif ve preoperatif protokolde kullanılmıştır. Bu hastaların %23.8 i preoperatif, %16.6 sı postoperatif, %9.5 i palyatif, %33.3 ü preoperatif+postoperatif, %2.3 postoperatif+palyatif, %9.5 i preoperatif+postoperatif+palyatif kemoterapi almıştır. %4.7 sine kemoterapi uygulanmamıştır. kemoterapi yi preoperatif, postoperatif, preoperatif+postoperatif, preoperatif+postoperatif+palyatif, postoperatif+palyatif, palyatif alan gruplar arasında istatistiksel olarak sağkalım farkı izlenmedi (p=0.83) (Şekil 3).

Radyoterapi alan ve almayan gruplar karşılaştırıldığında sağkalım farkı olmadığı izlendi (28 ay a 42 ay)(p=0.6) (Şekil 4).



Resim 3. Osteosarkomlarda kemoterapinin sağkalım eğrisi



Resim 4. Osteosarkomlarda radyoterapinin sağkalım eğrisi

Tartışma

Osteosarkomlar nadir görülmelerine rağmen çocuk ve adolesanlarda kemiğin en sık primer tümörüdür. 15-19 yaş arasındaki adolesanlarda tüm tümörler arasında 5. sırada görülmektedir [8]. Geniş popülasyon çalışmalarına dayanarak çocuklarda en sık tutulum yeri proksimal tibia ve distal femur gibi uzun kemiklerin metafizleri (%75), erişkinlerde ise aksiyal kemikler tu-

tulumu daha fazla görülmektedir. Hem çocuklarda hem adultlarda erkeklerde osteosarkom, kadınlardan daha sık görülmektedir [9]. Bizim çalışmamızda; median yaş 19 (14-65) olup yaş dağılımı 15-19 yaşta pik yapmış ve bunların %47.2 sini erkek, %28.2 sini kadın cinsiyet oluşturmuştur. 25 yaşından önce erkeklerde osteosarkom görülme oranı fazla iken, 25 yaşından sonra kadınlarda daha yüksek oranda görüldüğü izlenmiştir. En sık lokalizasyon %55 alt extremite, %14 üst extremite, %13 baş-boyun, vertebra-kosta ve pelvis olarak sıralanmıştır.

Osteosarkomların yaklaşık %90 nı intramedüller osteosarkomlar oluşturur. Hücresel yapılanmanın predominantlığına göre osteosarkomlar osteoblastik (%50), kondroblastik (%25) ve fibroblastik (%25) olarak alt sınıflara ayrılır. Histolojik farklılıklara rağmen klinik davranış ve yönetim aynıdır. Ayrıca osteosarkomun alt kategorilerine bakıldığında küçük hücreli, telenjiektatik, multifokal, malign fibröz histiositoma ve yüzeysel (parosteal ve periosteal) osteosarkomlar olarak birkaç tipe ayrılmaktadır [10]. Osteosarkom verilerimizin %83 nü osteoblastom, %11 kondroblastom ve diğerlerini parosteal, telenjiektatik ve küçük hücreli oluşturmuştur.

Osteosarkomda uzak organ metastazları en sık akciğer ve kemikte görülmektedir [11]. Bizim çalışmamızda ise; metastatik hastaların %18.1 i akciğere, %14.10 nda lokal nüks, %11 nde karaciğere metastaz yaptığı izlendi.

Kemoterapi hem çocuk hem adultlarda osteosarkomun standart tedavisidir. Postoperatif kemoterapi nin 1970 lerde 5 yıllık genel sağ kalım oranlarını %20 den %40-60 a yükselttiği literatürde belirtilmiştir [12]. Güncel bir meta-analizde ise, metastatik olmayan, kemoterapi verilmeksizin sadece lokal tümör kontrolü yapılan osteosarkomlarda sağ kalım %16 iken iki ya da daha fazla ajanlı sistemik kemoterapi verilen olgularda 5 yıllık sağ kalım süresinin %70 e çıktığı rapor edilmiştir [13]. Merkezimizde takip edilen ve kemoterapileri verilen osteosarkomlu hastaların GSK süresi 65 ay olarak belirlenmiştir.

Kemoterapi nin preoperatif yada postoperatif seçimi tartışmalıdır. Ancak extremite koruyucu cerrahi düşünülüyorsa preoperatif kemoterapi uygulanmaktadır [14]. Preoperatif kemoterapi ile postoperatif kemoterapi arasındaki sağkalım oranlarını karşılaştıran bir çalışmada sağkalım yararı arasında fark olmadığı gözlenmiştir, olaysız SK süresi %65 saptanmıştır [15]. Büyük Onkoloji grup çalışmalarında preoperatif kemoterapi ile tam yanıt sağlanamayan hastalarda postoperatif kemoterapi ile sağkalım oranlarının arttığı gösterilmiştir [16,17]. Bizim hastalarımızda; preoperatif, postoperatif, preoperatif+postoperatif, preoperatif+postoperatif+palyatif, postoperatif+palyatif, palyatif alan gruplar arasında istatistiksel değerlendirme yapıldığında sağkalım farkı olmadığı görüldü (p=0.83).

Osteosarkom tedavisinde özellikle >40 yaş hastalarda dünyada kemoterapi rejimi hakkında belirlenmiş bir konsensus yoktur. Yüksek-doz metotrexatlı rejimler (HDMTX, 6-12 g/m²+lökoverin) ve non-Mtx içeren rejimlerle (karboplatin+ifosfamid+doksorubisin) yapılmış çalışmalar mevcuttur[18,19]. Non-mtx li bir çalışmada sonuçlar iyi bulunmuştur, 5 yıllık olaysız sağ kalım oranı ve genel sağ kalım oranı %66 ve %75 olarak hesaplanmıştır [19]. Çalışmalara 40 yaşına kadar hasta dahil edilmesine rağmen yüksek-doz Mtx in genellikle çocuklarda yapılmış faz II çalışmaları mevcuttur [20]. İleri yaş hastalarda doksorubisin+sisplatin en çok tercih edilen rejimlerdir, (doxor-

bicin 25 mg/m²/gün 1-3, sisplatin 100 mg/m²/gün, her 3 haftada bir 6 kür) [21,22]. Doksorubisin+sisplatin e metotreksat eklenen sadece bir tane çalışma vardır, sonuçlar Mtx in eklenmesinin yararının olmadığını göstermiştir [22]. Çalışmamızdaki osteosarkomlu hastaların kemoterapisinde antrasiklinli rejimler, MAID rejimi, platinli, taksanlı ve gemsitabinli rejimler olup, <18 yaş hastalarda yüksek doz metotreksatlı kombinasyonlar kullanılmıştır. Kemoterapi rejimleri arasında heterojen grup sayısının fazla olması nedeniyle istatistiksel olarak karşılaştırılma yapılamamıştır.

Postoperatif radyoterapinin inkomplet rezeksiyonu yapılan osteosarkom ve küçük hücreli osteosarkom dışında rolü yoktur. Sağkalım yararı saptanmamıştır. Radyoterapi, cerrahi yapılamayan olgularda lokal kontrol amaçlı uygulanabilir [23]. Çalışmamızda radyoterapi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında sağkalım farkı olmadığı izlendi (p=0.6).

Sonuç olarak; Cerrahi, sistemik kemoterapi ve radyoterapi metastatik olmayan osteosarkomlarda temel tedavidir. preoperatif kemoterapi ekstremitte koruyucu cerrahi şansını arttırabilir. Kemoterapi de optimal bir rejim net olarak belirlenmemiştir. Sonuçlarımıza göre kemoterapinin cerrahi öncesi yada sonrası verilmesi arasında sağ kalım farkı bulunmamıştır. Hasta grubumuzun yaş, cinsiyet, patolojik alt tip, lokalizasyon bilgileri literatürle uyumlu bulunmuştur.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Rozeman LB, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PC. Pathology of primary malignant bone and cartilage tumours. *Int Orthop* 2006;30(6):437-44.
2. Wittig JC, Bickels J, Priebe D, Jelinek J, Kellar-Graney K, Shmookler B, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2002;65(6):1123-32.
3. Sampo M1, Koivikko M, Taskinen M, Kallio P, Kivioja A, Tarkkanen M, et al. Incidence, epidemiology and treatment results of osteosarcoma in Finland - a nationwide population-based study. *Acta Oncol* 2011;50(8):1206-14.
4. Gadwal SR, Gannon FH, Fanburg-Smith JC, Becoskie EM, Thompson LD. Primary osteosarcoma of the head and neck in pediatric patients: a clinicopathologic study of 22 cases with a review of the literature. *Cancer* 2001;91(3):598-605.
5. Kalifa C, Brugieres L, Le Deley MC. Preoperatif treatment in osteosarcomas *Bulletin du Cancer* 2006;93(11):1115-20.
6. Smeland S, Muller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Bjork O, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: Prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003;39(4):488-94.
7. Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhi A, Ruggieri P, et al. Preoperatif chemotherapy with highdose ifosfamide, high-dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for patients with localized osteosarcoma of the extremity: A joint study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8845-52.
8. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006;42(13):2124-35.
9. 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.
10. Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Vlastou C, Nikiforidis PA, Vlamis JA, Boscainos PJ, et al. Current concepts in the evaluation and treatment of osteosarcoma. *Orthopedics* 2000;23(8):858-67.
11. Mialou V, Philip T, Kalifa C, Perol D, Gentet JC, Marec-Berard P, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome--the French pediatric experience. *Cancer* 2005;104(5):1100-9.
12. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, Caparros BI, Lane JM, Nirenberg A, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with postoperatif chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106(Suppl.):S55-67.
13. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiau AH, Hogendoorn PC, et al. Chemotherapeutic postoperatif treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer* 2011;47(16):2431-45.

14. Rosen G. Preoperative (preoperatif) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopedics* 1985;8(5):659-64.
15. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris MB, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and postoperatif chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1574-80.
16. Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Ruggieri P, Picci P, Longhi A, et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000;18(24):4016-27.
17. 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. *J Clin Oncol* 1997;15(1):76-84.
18. Smeland S, Müller C, Alvegard TA, Wiklund T, Wiebe T, Björk O, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII: prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2003;39(4):488-94.
19. Daw NC, Neel MD, Rao BN, Billups CA, Wu J, Jenkins JJ, et al. Frontline treatment of localized osteosarcoma without methotrexate: results of the St. Jude Children's Research Hospital OS99 trial. *Cancer* 2011;117(12):2770-8.
20. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, Kroep JR, Taminiau AH, Hogendoorn PC, et al. Chemotherapeutic postoperatif treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer* 2011;47(45):2431-45.
21. Bramwell VH, Steward WP, Nooij M, Whelan J, Craft AW, Grimer RJ, et al. Preoperatif chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: A European Osteosarcoma Intergroup study. *J Clin Oncol* 1999;17(10):3260-9.
22. Bramwell VH, Burgers M, Sneath R, Souhami R, van Oosterom AT, Voûte PA, et al. A comparison of two short intensive postoperatif chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1992;10(10):1579-91.
23. DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, Hug EB, Liebsch NJ, Munzenrider JE, et al. Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(2):492-8.