

نتایج درمان استئوسارکوم

(بررسی ۱۵ ساله در بیمارستان امید مشهد)

دکتر محمدرضا قوام نصیری، دکتر محمد قره‌داغی، دکتر فاطمه همائی، دکتر پروین بازوبندی
«دانشگاه علوم پزشکی مشهد»

The Results of Treatment in Osteosarcoma

(A 15-year follow-up in Omid Mashad Hospital)

Mohammad Reza Ghavamnasiri, MD., Mohammad Gharedaghi, MD., Fatemeh Homaie, MD., and Parvin Bazobandi, MD.
Mashad University of Medical Sciences

خلاصه

پیش‌زمینه: استئوسارکوم تومور اولیه و بدخیم استخوان است که در حال حاضر با استفاده از شیمی درمانی Neo adjuvant و جراحی مناسب می‌توان بقای عمر ۵ ساله بیش از ۷۰٪ برای آن انتظار داشت و شانس حفظ اندام را تا ۱۰۰٪ افزایش داد.
مواد و روش‌ها: در این مطالعه از مجموع ۸۳ بیمار که به دلیل استئوسارکوم طی سال‌های ۸۰-۱۳۶۶ مراجعه کرده بودند، ۷۴ بیمار از نظر سن، جنس، نوع پاتولوژی، محل گرفتاری، روش درمان و بقای عمر مورد مطالعه قرار گرفتند.
یافته‌ها: بهترین نتایج درمانی در بیمارانی است که شیمی درمانی به صورت نئوآجوانت (Neo adjuvant) و سپس جراحی دریافت کرده‌اند. ۲۳ بیمار بقای عمر بدون بیماری دو ساله و ۱۱ بیمار بقای عمر بدون بیماری ۵ ساله داشتند. ۵۴٪ بیمارانی که بقا عمر ۵ ساله بدون بیماری داشتند شیمی درمانی همراه با جراحی دریافت کرده بودند.
نتیجه‌گیری: تشخیص زودرس و درمان مناسب به صورت جراحی همراه با نئوآجوانت (Neo-adjuvant) با برداشتن حاشیه مناسب برای این تومور پیشنهاد می‌گردد.

Abstract

Background: The current treatment of osteosarcoma, a primary malignant bone tumor, is wide or radical surgical excision. With neo-adjuvant chemotherapy such a treatment would bring about five-year survival of 70 percent with chance of limb preservation in almost all cases.

Materials and Methods: In a retrospective review of cases treated at oncology clinics of Omid Hospital, 83 patients with primary or secondary osteosarcoma were identified. The demographic information, overall therapeutic modalities and disease free survival were collected. The data were statistically analyzed.

Results: The cases who received neo-adjuvant chemotherapy before surgery had the best results: 23 patients were disease free in 2 years and 11 cases up to 5 years. In 54 percent of cases with 5 year disease free survival neoadjuvant chemotherapy had been used.

Conclusion: The best management for osteosarcoma after early diagnosis is neo-adjuvant chemotherapy combined with free margin surgical excision.

مقدمه

استئوسارکوم توموری است بدخیم، متشکل از سلول‌های دوکی شکل که از استخوان یا بافت نرم که استئوئید بدخیم تولید می‌کنند، منشا می‌گیرد^{۱-۳}.
این تومور شایع‌ترین بدخیمی اولیه استخوان پس از

بدخیمی‌های هماتوپوئیتیک است. بیشتر در استخوان‌هایی که رشد بیشتری دارند به‌ویژه در دهه دوم عمر ایجاد می‌شود^{۴-۸}.
قبل از کاربرد شیمی‌درمانی در اوایل سال‌های ۱۹۷۰ پیش‌آگهی این بیماری بسیار بد بود، به‌طوری‌که میزان بقای

۱۳/۸ درصد تاریخچه‌ای از ضایعات خوش‌خیمی چون کیست استخوان، دیسپلازی فیبرو، استئومیلیت، آدامانتیوما داشتند و ۲۲/۸ درصد نیز تاریخچه فامیلی بدخیمی را در افراد درجه اول فامیل ذکر کرده‌اند (سرطان رحم، خون، پستان و تیروئید)، ۲۷/۸ درصد بیماران سابقه ضربه قبلی را ذکر کرده ولی اکثر آنها (۷۲/۲ درصد) هیچگونه سابقه‌ای از ضربه را ذکر نکرده‌اند. سابقه پرتوتابی فقط در ۲ مورد از ۸۳ بیمار وجود داشت که یکی ۱۸ ساله و دیگری ۴۷ ساله بودند و مدت زمان متوسط شروع ضایعات استئوسارکوم پس از پرتوتابی (۹/۵ سال، ۱۱ سال و ۱۳ سال) بوده است. تشخیص‌های پاتولوژیک بیشتر در سایر مراکز انجام شده بود و در ۴۹ درصد بیماران نوع تشخیص پاتولوژیک در پرونده موجود نبود. طبق بررسی مجدد گزارشات آسیب‌شناسی این موارد اکثراً فرم کلاسیک استئوسارکوم بودند ولی ۵۱ درصد دارای تشخیص پاتولوژیک دقیق شامل تقسیم‌بندی نوع استئوسارکوم بودند که این گروه اکثراً از نوع کندروبلاستیک (۲۲ درصد) بودند. شایع‌ترین محل ابتلا همچنان که از مطالعات گذشته به دست آمده است، اطراف زانو بود (۵۷ درصد)^۲. بروز ضایعات بدخیم در اندام‌ها شایع‌تر (۸۶ درصد بیماران) و غالباً اولین محل ابتلا ناحیه متافیز (۹۲ درصد) بوده است و تنها ۷ بیمار در بدو ورود، ابتلا در ناحیه دیافیز داشته‌اند که تماماً از نوع استئوبلاستیک بود. تصاویر رادیوگرافیک ضایعات بدخیم اکثراً از نوع mixed (۵۴ درصد)، استئولیتیک (۲۵ درصد) و نوع استئوبلاستیک (۲۱ درصد) بود. علائم آزمایشگاهی درج شده در پرونده‌ها بسیار متنوع و شامل اسمیر خون محیطی، هماتوکریت، الکالین فسفاتاز ALP و لاکتات دهیدروژناز LDH بود که به علت اهمیت موضوع فقط موارد ALP و LDH بررسی و ذکر شد و بیماران بر این اساس به ۴ گروه تقسیم شدند: گروه اول فقط افزایش ALP داشته‌اند (۱۵ نفر)، گروه دوم افزایش ALP و LDH داشته‌اند (۲۴ نفر)، گروه سوم افزایش LDH (۱۱ نفر) و گروه چهارم حد طبیعی ALP و LDH (۲۳ نفر) را داشتند.

بیشتر جمعیت مورد مطالعه (۳۲/۸٪) افزایش همزمان ALP و LDH در سرم را نشان دادند که ۱۸ نفر آنان (۷۵٪) فوت نموده‌اند و ۳۱/۵٪ جمعیت دارای ALP و LDH نرمال بوده‌اند که از این میان تنها ۴ نفرشان فوت شده‌اند (۱۹/۳ درصد). بیماران براساس اطلاعات موجود در پرونده‌ها اکثراً (۳۰ درصد) مرحله IIB، ۲۷ درصد مرحله III و مرحله IA و IB کمترین جمعیت را

۵ ساله با جراحی تنها ۲۰ درصد بود^{۸-۱۰}. در حال حاضر با انجام اقدامات وسیع و مدرن شیمی‌درمانی اجوانت نتایج درمان این بدخیمی به نحو مطلوبی تغییر کرده است. به طوری که میزان بقای ۵ ساله بدون عود ۶۰-۷۰ درصد است^{۸-۱۰}. مطالعه اخیر نیز با توجه به اثر شیمی‌درمانی نئو-اجوانت، در بیماران با تشخیص استئوسارکوم که به بخش انکولوژی بیمارستان امید مشهد مراجعه کرده‌اند، به طور گذشته‌نگر در طی ۱۵ سال انجام شده است.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه گذشته‌نگر از میان ۱۲۹۱۶ بیمار مراجعه کننده به درمانگاه انکولوژی بیمارستان امید مشهد، طی سال‌های ۱۳۸۰-۱۳۶۶ (۱۵ سال)، پرونده ۸۳ بیمار با ابتلا به استئوسارکوم اولیه و ثانویه، تفکیک و براساس فرم تهیه شده مورد مطالعه قرار گرفت.

با همکاری مرکز بهداشت استان و واحد ثبت سرطان و با مراجعه مستقیم به خانواده بیماران تا فروردین ۱۳۸۱ اطلاعات مربوط به بقای عمر فقط برای ۷۴ نفر از آنها به دست آمد. در مورد بقیه بیماران به علت تغییر مکان و یا مشخص نبودن آدرس، امکان پیگیری وجود نداشت.

بنابراین اطلاعات کلی در ۸۳ نفر بر طبق نمودارهای ضمیمه، محاسبه شد و اطلاعات مربوط به بقا کلی (Overall Survival) و بقای بدون بیماری (Disease Free Survival) و فاکتورهای پیش‌آگهی، تنها در ۷۴ بیماری که امکان پیگیری داشتند، محاسبه گردید.

این اطلاعات با استفاده از آزمون Tukey و ANOVA و نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج

میزان شیوع کلی استئوسارکوم در مدت ۱۵ سال (در فاصله سال‌های ۱۳۶۶ الی ۱۳۸۰) نزد بیمارانی که به درمانگاه انکولوژی بیمارستان امید مشهد مراجعه کرده‌اند (۸۳ نفر از ۱۲۹۱۶ نفر) ۰/۶۴۲ درصد بوده است یعنی به طور متوسط از هر ۱۰۰۰ بیمار مراجعه‌کننده به درمانگاه ۶ نفر به استئوسارکوم مبتلا بوده‌اند. در این بررسی استئوسارکوم بیشتر در محدوده سنی ۱۹-۱۱ سال (۶۱ درصد)، نسبت مرد به زن برابر با ۲۶ به ۱ و متوسط قد ۱۶۰ سانتی‌متر، بود. از این تعداد بیمار مبتلا،

جدول ۲. بقای بیماران در رابطه با اندازه تومور

متوسط بقا، کلی به ماه	متوسط بقا، بدون بیماری به ماه
اندازه ≥ 10 سانتی متر = ۲۷/۴۳ (mo) بقای کلی	بقای بدون بیماری = ۲۳/۸ (mo)
اندازه < ۱۰ سانتی متر = ۱۹/۴ (mo) بقای کلی	بقای بدون بیماری = ۸/۸ (mo)
p -value = ۰/۰۱۹	p -value = ۰/۱۶۱

بودند (جدول ۳). شیمی درمانی پیش مکمل (نئوآجوانت) در ۵۵ نفر از ۸۳ بیمار صورت گرفته که (۲۰/۷٪) به روش T10 و (۴۶/۳٪) به روش‌های دیگر و اکثراً نامنظم درمان شده‌اند. به علت نامنظمی در پیگیری و مراجعه بیماران و عدم امکانات کافی مرکز درمانی، بررسی سطح سرمی متوترکسات و اثرات و عوارض دارویی نیز بررسی نشده است. در این مطالعه بیماران به پنج گروه درمانی تقسیم شده‌اند:

گروه اول: فقط تحت درمان جراحی واقع شد (۳ نفر)، گروه دوم: تحت درمان جراحی و شیمی درمانی و رادیوتراپی قرار گرفت (۲۲ نفر)، گروه سوم: تحت درمان شیمی درمانی پیش مکمل، رادیوتراپی، جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی قرار گرفت (۳۲ نفر)، گروه چهارم: فقط تحت درمان شیمی درمانی قرار گرفته بود (۲۰ نفر) و گروه پنجم: به طور کاملاً نامنظم درمان شده و مراجعه ایشان به درمانگاه نیز بسیار نامنظم بود (۶ نفر).

بیشترین جمعیت مورد مطالعه در گروه‌های ۲ و ۳ درمانی قرار داشت و بیشترین بقا نیز مربوط به این دو گروه است. ۱۲ نفر از گروه دوم درمانی و ۱۶ نفر نیز از گروه سوم درمانی دچار متاستاز شده‌اند.

از ۸۳ بیماری که مورد بررسی واقع شده‌اند ۴۰ نفر ضمن پیگیری فوت شده‌اند و ۹ نفر سرنوشت نامعلوم داشته و ۳۴ نفر زنده‌اند. از بین ۳۴ نفری که زنده هستند ۳۳ نفر بقای بدون بیماری ۲ ساله و ۱۱ نفر بقای بدون بیماری ۵ ساله دارند. در این

جدول ۱. بقای بیماران و رابطه آن با محل تومور

Tumor Location	DFS	OS
Proximal of tibia	DFS=24.86 (mon)	OS = 34.25 (mo)
Distal of femur	DFS=16.91 (mo)	OS = 25 (mo)
p -value = 0.004		p -value = 0.001
OS = overall survival, DFS = disease free survival		

تشکیل می‌دهند. این امر نشان‌دهنده این امر است که متأسفانه اکثر بیماران در مراحل پیشرفته مراجعه می‌کنند.

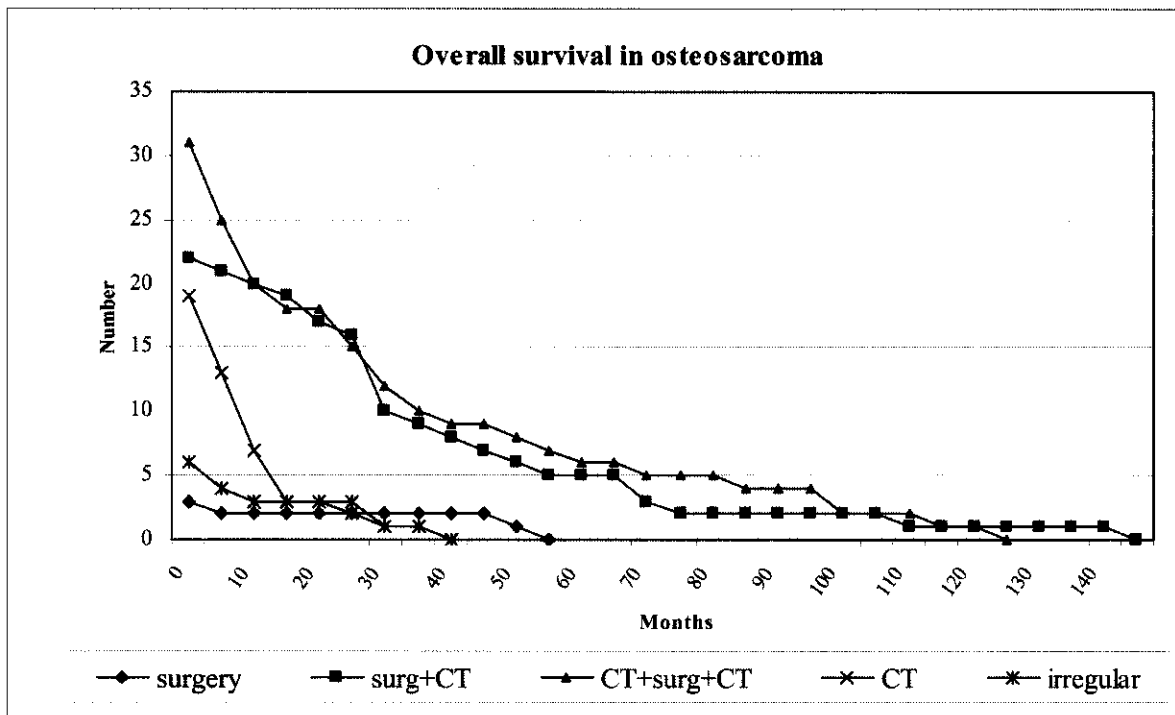
متاستاز ضایعه بدخیم در حین بیماری و همچنین در طی پیگیری‌های بعدی در ۲۰ نفر مشاهده نشد (۳۶/۱٪) و ۴۸ بیمار در بدو مراجعه و یا در طی درمان و پیگیری دچار متاستاز شدند (۵۹/۷٪). ۴/۲٪ نیز متاستاز Skip داشتند. شایع‌ترین محل متاستاز خونی، ریه‌ها (۶۶٪) بودند.

عوامل دخیل در پیش‌آگهی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفته‌اند شامل، زیر گروه آسیب‌شناسی، اندازه تومور، محل آناتومیک و روش درمان که در این بین محل آناتومیک ضایعه به علت تنوع، به دو قسمت تقسیم شد، به علت شیوع ضایعات پری پاتالار ضایعات به دو گروه دیستال فمور و پروگزیمال تیبیا تقسیم و با هم مقایسه شدند که به طور مشخص ضایعات بالای تیبیا نسبت به دیستال فمور دارای عاقبت بهتری بوده‌اند (جدول ۱).

میزان متوسط بقا کلی و بقا بدون بیماری در تومورهای با اندازه بزرگتر از ۱۰ سانتی متر نسبت به موارد کمتر یا مساوی ۱۰ سانتی متر بدتر بود اما از نظر آماری این اختلاف معنی‌دار نبود (جدول ۲). در روش‌های مختلف درمانی نیز به طور مشخص بیمارانی که شیمی درمانی چه به صورت اجوانت و چه به صورت نئوآجوانت دریافت کرده بودند دارای میزان بقای عمر بالاتری

جدول ۳. میزان بقای بیماران در رابطه با درمان‌های دریافتی

متوسط بقا، کلی به ماه	متوسط بقا، بدون بیماری به ماه
جراحی = ۱۶ (mo) بقای کلی	بقای بدون بیماری = ۴ (mo)
جراحی شیمی‌درمانی = ۴۰/۵ (mo) بقای کلی	بقای بدون بیماری = ۸/۸ (mo)
شیمی‌درمانی و جراحی و شیمی‌درمانی = ۳۴/۳ (mo) بقای کلی	بقای بدون بیماری = ۳۷/۲ (mo)
شیمی‌درمانی و رادیوتراپی = ۷/۱ (mo) بقای کلی	بقای بدون بیماری = ۰ (mo)
درمان بدون نظم = ۱۵/۳ (mo) بقای کلی	بقای بدون بیماری = ۱۲/۵ (mo)
p -value = ۰/۰۰۳	p -value = ۰/۰۰۵



شکل ۱. نمودار بقای بیماران مبتلا به استئوسارکوم در رابطه با نوع درمان

(نوع Osteolytic و Osteoblastic و Mixed) را در پیش‌آگهی بیماران تأیید نمود^{۳،۵}.

گرچه تاکنون درمان قاطعی برای این تومور یافت نشده است ولی از محدوده سال‌های ۱۹۷۵-۱۹۷۰ میلادی تغییر روش‌های درمان جراحی و شیمی‌درمانی (با عوامل مؤثرتر و به شکل چند دارویی و با عوارض کمتر) و ایمونوتراپی جهت بهبود در پیش‌آگهی بیماری با نتایج نسبتاً امیدوارکننده پیشنهاد و اجرا شده‌اند. شیمی‌درمانی مکمل در استئوسارکوم غیرمتاستاتیک کلاسیک ارزشمند است^{۳،۶،۷}. داروهای فعال در اکثر منابع عبارت از آدریامایسین، سیس پلاتین، متوترکسات به‌ویژه با مقدار بالا و ایفوسفامید می‌باشند^{۱۵-۵،۷،۹-۲}.

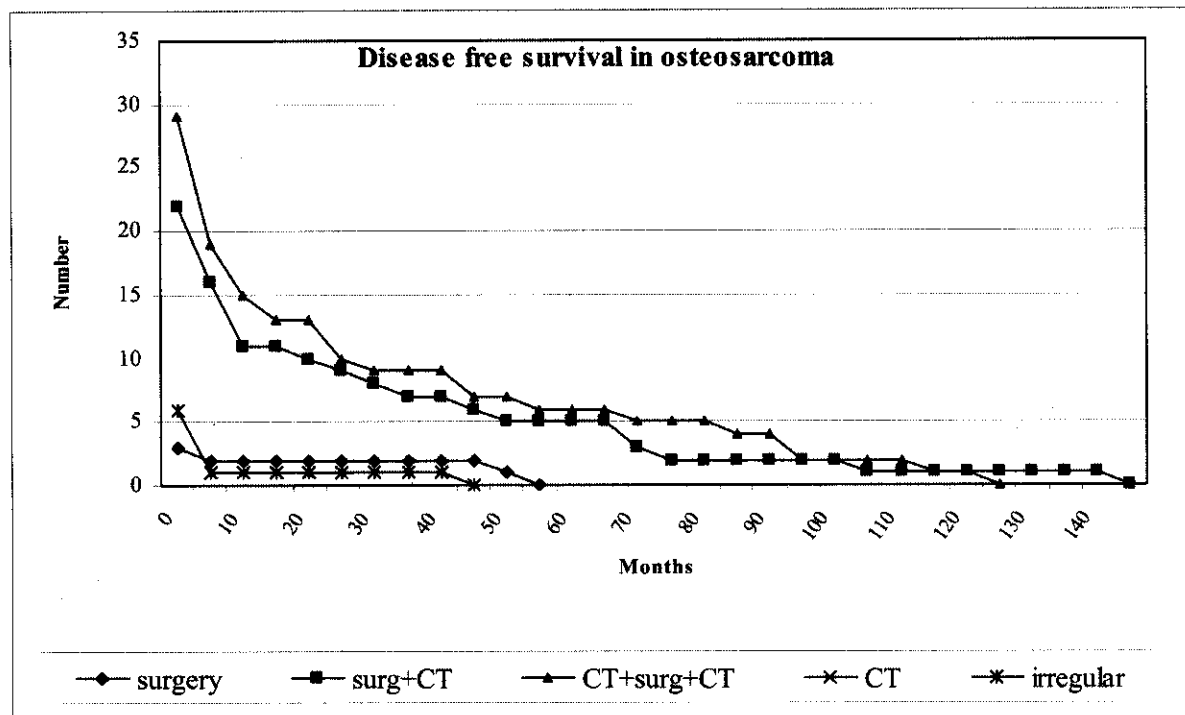
این تومور به رادیوتراپی مقاوم بوده و حتی در دوزهای بالاتر از ۸۰۰۰ CGY پس از قطع عضو هنوز سلول‌های زنده در نمونه وجود داشته است^۷. طبق آمار ارائه شده یکی از مهم‌ترین عوامل پیش‌آگهی در استئوسارکوم روش درمانی به‌کار گرفته شده می‌باشد. به‌طوری‌که بیمارانی که علاوه بر جراحی، شیمی‌درمانی نیز شده‌اند نسبت به سایرین دارای میزان بقا کلی و بقا بدون بیماری بالاتری هستند (با متوسط بقا کلی ۳۶/۹ ماه و متوسط بقا بدون بیماری ۳۴/۲ ماه، با $p < 0.003 \& 0.005$ (شکل ۱ و ۲).

گروه اخیر ۵/۵۴٪ بیماران شیمی‌درمانی نئوجوانت گرفته بودند. از ۴۰ بیماری که مرده‌اند ۱۰ نفر آلکالین فسفاتاز بالا داشته‌اند، ۲۲ نفر آلکالین فسفاتاز (ALP) همراه با LDH بالا داشته‌اند و ۳ نفر مقادیر ALP و LDH نرمال بوده‌اند. فقط در بیمارانی که جراحی و شیمی‌درمانی توأم داشتند بقای عمر ۵ ساله وجود داشت. در بیمارانی که فقط جراحی شده بودند هیچ‌کدام بقای عمر ۵ ساله نداشتند، در بیمارانی که بقای عمر ۵ ساله داشتند ۴/۴۵٪ به روش ۲ (جراحی و سپس شیمی‌درمانی) و ۵/۵۴٪ به روش ۳ (شیمی‌درمانی و جراحی سپس شیمی‌درمانی) درمان شده بودند.

بحث

استئوسارکوم تومور اولیه و بدخیم استخوانی با حداکثر بروز در سنین قبل از بلوغ است^{۳،۴،۵،۷}. بروز این تومور در بررسی ما تفاوتی با گزارشات قبلی ندارد. گرچه در ۲۷/۸ درصد بیماران ما سابقه ضربه قبلی به اندام مبتلا وجود داشت. ولی در گزارشات دیگر ارتباط بین پیدایش این تومور و سابقه ضربه یافت نشده است. مشابه گزارشات دیگر در ۸۰ درصد بیماران ما گرفتاری متافیز وجود داشت.

بررسی بیماران ما عدم تأثیر تصویر رادیولوژیک این تومور



شکل ۲. بقای «زندگانی بدون وجود تومور» در رابطه با نوع درمان

پیش آگهی بد-متوسط و یا بهتر استئوسارکوم بکار گرفته شوند. تفکیک پاتولوژیک هر چه دقیق تر استئوسارکوم از سایر پاتولوژی‌هایی چون بیماری‌های خوش خیم و بدخیم استخوان (استئوئید استئوما، استئوبلاستوما، شکستگی ناشی از استرس، دیسپلازی فیروز استخوانی، آبسه‌های داخل کورتکس) لازم است. اتخاذ روش‌های درمانی بهتر با تکنیک‌های مناسب‌تر به‌ویژه شیمی درمانی قبل از عمل جراحی و اقدام به موقع جراحی و پیگیری ممتد توسط خود بیمار و همکاری نزدیک تیم معالج مشکل از ارتوپد، انکولوژیست، رادیولوژیست، مشاور اجتماعی و روانشناس جهت ارائه نتایج درمانی خوب، باید شناسایی و مورد استفاده قرار گیرند. مراجعه زودهنگام و تشخیص به موقع بیماری در استئوسارکوم‌هایی که به اندام دست‌اندازی نکرده‌اند، شیمی درمانی نوجوانان و جراحی با حاشیه مناسب، بقای عمر ۵ ساله را می‌تواند به بیش از ۷۰ درصد ارتقا دهد.

با توجه به طولانی بودن مدت زمان مطالعه (۱۵ سال)، انواع مختلف درمان و میزان دارو و اینکه امکانات مرکز متفاوت بوده است، لذا روش‌های مختلف شیمی‌درمانی از درمان‌های ساده و با میزان کم دارو تا شیمی‌درمانی پیش مکمل یا مقادیر متوسط Methotrexate در بیماران استفاده شده و نتایج نسبت به نتایج سایر مراکز پائین‌تر می‌باشد ۳،۱۱،۱۲،۱۵-۱۸.

این بیماری اکثراً در سنین جوانی و نوجوانی دیده شد که از نظر مسائل عاطفی و خانوادگی و روحی برای پدر و مادر و همچنین خود فرد نگرانی‌های عمیقی را ایجاد می‌کند که در سایر سرطان‌های بالغین و افراد مسن شایع نیست. ضمناً روش‌های درمانی نظیر جراحی‌های رادیکال همراه با قطع عضو هنوز در اکثر مراکز درمانی ما بدون مشورت قبلی با انکولوژیست برای بیمار در نظر گرفته شده و اجرا می‌شوند که تحمل آن برای بیمار و والدین او به راحتی میسر نیست و نیز با انجام روش‌های جراحی معمول به‌صورت قطع عضو و استفاده از شیمی‌درمانی غیراستاندارد بقا و مدت زمان زندگی بیماران درمان شده کوتاه است.

نتیجه‌گیری

با عنایت به مطالب فوق ضروری است که طرق تشخیص بهتر و کاملتر از آنچه وجود دارد برای شناخت و تفکیک انواع با

■ دکتر محمدرضا قوام نصیری، رادیوتراپیست، انکولوژیست

■ دکتر محمد قره‌داغی، ارتوپد

■ دکتر فاطمه همانی، رادیوتراپیست، انکولوژیست

■ دکتر پروین بازویندی، ارتوپد

References

1. **Mohan H.** The musculoskeletal system. In: Mohan H, editor. 4th ed. New Dehli; 2000. p 824-6.
2. **Haskell.** Sarcomas. In: Gerald R, Charles A. Forscher, editors. Cancer treatment. 5th ed. Saunders; 2001. p 1244-56.
3. **Devita VT, Hellman SJ, Rosenberg SA.** Sarcoma of the soft tissue and bone. In: Devita VT, Hellman SJ, Rosenberg SA, editors. Cancer principles & practice of oncology; 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 1891-936.
4. **Dorfman HD.** Bone tumors. In: Dorfman HD, editor. Bone tumors. Mosby. Philadelphia, PA: Mosby; 1997. p 128-253.
5. **Holland JF.** Neoplasms of the bone and soft tissue. Forscher CA, editor. Cancer medicine. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 2503-59.
6. **Chapman MW.** Malignant tumors of bone. In: Weber KL, Sim FH, editors. 5th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2001. p 3417-449.
7. **Pizzo PA.** Osteosarcoma. In: Micheal P Link, editor. Principle and practice of pediatric oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 1051-91.
8. **Calandruccio JH, Jobe MT.** Tumors and tumorous conditions of hand. In: Canale ST, editor. Campbell's operative orthopaedics. 10th ed. Philadelphia, PA: Mosby; 2003. p 3779-3808.
9. **Oda D, Bavisotto LM, Schmidt RA, McNutt M, Bruckner JD, et al.** Head & neck osteosarcoma at the university of Washington. *Head Neck*. 1997;19:513-23.
10. **Trieb K, Lechleitner T, Lang S, Windhager R, et al.** Heat Shock Protein 72 expression in osteosarcoma correlates with good response to neoadjuvant chemotherapy. *Hum Pathol*. 1998;29:1050-55.
11. **Nakano H, Tateish A, Imamura T, Miki H, et al.** Intensive preoperative chemotherapy for osteosarcoma in the lower extremity. *Anti Cancer Res*. 1998;18:2859-2864.
12. **Edmonson JH, Green SJ, Ivins JC, et al.** Methotrexate as adjuvant treatment for primary osteosarcoma. *N Eng J Med*. 1980;303:642-43.
13. **Bacci G, Ferrari S, Mercuri M, et al.** Neo-Adjuvant Chemotherapy for Extremity Osteosarcoma-Preliminary Results of the Rizzoli's 4th Study. *Acta Oncol*. 1998;39:41-8.
14. **Bacci G, Ferrari S, Merari M, Bertoni F, et al.** Predictive factors for local recurrence in osteosarcoma 540 patients with extremity tumors followed for minimum 2.5 years after neo-adjuvant chemotherapy. *Acta Orthop Scand*. 1998;69:230-6.
15. **Bacci G, Ferrari S, Donati D, et al.** Predictive factors of histology response to primary chemotherapy in osteosarcoma of the extremity study of 272 patients preoperatively treated with high-dose methotrexate doxorubicin and cisplatin. *J Clin Oncol*. 1998;15:658-63.
16. **Bramwell VH.** The Role of chemotherapy in the management of non-metastatic operable extremity osteosarcoma. *Semin Oncology*. 1997;24:561-71.
17. **Bacci G, Ferrari S, Donati D, Conghi A, et al.** Neo-adjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity in patients in the 4th & 5th decade life. *Oncol Rep*. 1998;5:1259-63.
18. **Dangprasert S, Pochanugool L, et al.** 7 Year-Survival of 2 cases of multicentric or metastatic osteosarcoma. *J Med Assoc Thai*. 1998;81:723-32.