SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ METİN SABANCI BALTALİMANI KEMİK HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

ALT EKSTREMİTE UZUN KEMİKLERİNİN TÜMÖRAL DEFEKTLERİNDE SIVI AZOTLA GERİ KAZANILMIŞ KEMİK VE VASKÜLERİZE FİBULA (FROZEN HOTDOG) YÖNTEMİNİN KULLANIMI

Dr. Berksu POLAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ METİN SABANCI BALTALİMANI KEMİK HASTALIKLARI SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

ORTOPEDİ VE TRAVMATOLOJİ KLİNİĞİ

ALT EKSTREMİTE UZUN KEMİKLERİNİN TÜMÖRAL DEFEKTLERİNDE SIVI AZOTLA GERİ KAZANILMIŞ KEMİK VE VASKÜLERİZE FİBULA(FROZEN HOTDOG) YÖNTEMİNİN KULLANIMI

Dr. Berksu POLAT

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Osman Emre AYCAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2025

TEŞEKKÜRLER

Önce iyi bir hekim, sonra iyi bir cerrah olmak konusunda desteğini benden hiç esirgemeyen, her zaman arkamda duran; bilgisi ve tecrübesiyle bizlere vizyon gösteren, desteklerini esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Doç. Dr. Osman Emre Aycan'a en içten saygı ve şükranlarımı sunarım.

Asistanlık sürecinde klinik şefimiz olarak bana emek veren, cerrahi disiplini kazanmamı sağlayan değerli hocam, ağabeyim Doç. Dr. Deniz Kargın'a sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bana cerrahi becerilerimi geliştirme imkânı sağlayan, hasta iletişimi konusunda her zaman en iyi örnek olan değerli büyüğüm Doç. Dr. Ferdi Dırvar'a sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Bu tez çalışmasının ortaya çıkmasında bana yalnızca bilimsel değil, mesleki duruş ve vizyon açısından da yol gösteren, kemik ve yumuşak doku tümörleri alanında ülkemizde öncü çalışmalarıyla ilham kaynağı olan çok değerli hocam Prof. Dr. Harzem Özger'e en içten teşekkürlerimi sunarım. Meslek yaşamım boyunca örnek aldığım hekimlik anlayışı, disiplinli yaklaşımı ve bilimsel üretkenliği ile bana hem akademik hem de kişisel gelişim anlamında yol göstermiştir. Bilgi ve deneyimlerini büyük bir özveriyle paylaşması, bu çalışmanın her aşamasında ufkumu açan katkıları ve daima cesaretlendiren yaklaşımı için kendisine sonsuz şükranlarımı sunarım.

Asistanlık sürecinin tüm güzel ve zorlu zamanlarında her zaman yanımda olan değerli dostum Dr. Melih Erdem Çaha'ya ve tez yazarken de desteklerini sunan kıdemli asistan abim Dr. Yener Solak'a, Dr. Abdulbaki Kurt ve Onur Canıgüroğlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde emeği olan, usta-çırak, abi-kardeş samimiyetiyle tüm bildiklerini aktaran ve yolumu aydınlatan; şu an birlikte çalıştığım ve geçmişte beraber çalışma fırsatı bulduğum, tüm öğretim üyeleri ve uzman abilerime yetişmemde gösterdikleri özen ve tarifsiz katkıları nedeniyle ayrı ayrı teşekkür ederim.

Ortopedi ve travmatoloji uzman doktoru olma sürecinin tüm zorluklarını ve güçlüklerini ve ayrıca tüm keyfini ve heyecanını, bir aile olarak birlikte paylaştığım, aynı klinikte birlikte çalışmaktan gurur duyduğum tüm asistan abilerime ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında bana koşulsuz destek olan, sabırları, sevgileri ve emekleriyle bugünlere gelmemi sağlayan en büyük güç kaynağım sevgili babam Necip Polat, annem Zümral Polat ve abim Ömer Erkan Polat'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu zorlu asistanlık ve tez yazım sürecinde gösterdiği sonsuz sabır, anlayış ve sevgiyle her zaman en büyük destekçim olan, hayatımın en büyük şansı sevgili eşim Güler Aktaş Polat'a en içten teşekkürlerimi sunarım. Varlığıyla bana her daim güç verdiği, her koşulda yanımda olduğu ve desteğini bir an bile esirgemediği için kendisine sonsuz minnettarım.

Dr.Berksu POLAT

İÇİNDEKİLER TABLOSU

TEŞEKKÜRLER i
KISALTMALAR DİZİNİ iv
ŞELİLLER DİZİNİ vi
TABLOLAR DİZİNİ vii
RESİMLER DİZİNİ viii
ÖZET ix
ABSTRACT xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 3
2.1 KEMİK TÜMÖRLERİ VE TEDAVİLERİ 3
2.1.1 KEMİK SARKOMLARININ KLİNİK YÖNETİMİ VE TEDAVİ PRENSİPLERİ 4
2.2 SEGMENTER KEMİK DEFEKTİ 6
2.2.1ALLOGREFTLER 7
2.2.2 GERİ KAZANILMIŞ KEMİK OTOGREFTLERİ 9
2.2.2.1 OTOKLAVİZASYON 10
2.2.2.2 PASTÖRİZASYON 11
2.2.2.3EKSTRAKORPORAL İRRADİYASYON 12
2.2.2.4 SIVI AZOT 13
2.2.2.5 GERİ KAZANILMIŞ OTOGREFTLERİN VASKÜLARİZE OTOGREFTLERLE KOMBİNASYONU 16
3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER 18
3.1 HASTALAR 18
3.2 CERRAHİ YÖNTEM 20
3.3 AMELİYAT SONRASI TAKİP 27
3.4 RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME 30
3.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME 31
4.BULGULAR 33
4.1KAYNAMA SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER 35
4.2MSTS VE ISOLS SKORLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER 38
4.3ONKOLOJİK SONUÇLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER 41
5.TARTIŞMA 50
6.SONUÇ 55

7.KAYNAKLAR 57
8.EKLER 65
9.ÖZGEÇMİŞ 74

KISALTMALAR DİZİNİ

Kısaltma	Açılımı
AUC	Area Under Curve (Eğri Altındaki Alan)
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BMP	Bone Morphogenetic Protein (Kemik Morfogenetik Proteini)
COL2A1	Collagen Type II Alpha 1 Gene
CT	Computed Tomography (Bilgisayarlı Tomografi)
EKG	Elektrokardiyografi
FH	Frozen Hotdog
FVFG	Free Vascularized Fibular Graft (Serbest Vaskülarize Fibula Grefti)
GA	Güven Aralığı
Gy	Gray (Radyasyon Dozu Birimi)
H3F3B	H3 Histone Family Member 3B Gene
HCV	Hepatit C Virüsü
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IDH1/IDH2	Isocitrate Dehydrogenase 1/2 Genes
ISOLS	International Society of Limb Salvage
LINAC	Linear Accelerator (Doğrusal Hızlandırıcı)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (Manyetik Rezonans Görüntüleme)
MSTS	Musculoskeletal Tumor Society (Kas-İskelet Sistemi Tümör Derneği)
MDM2	Mouse Double Minute 2 Gene

Kısaltma	Açılımı
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OR	Odds Ratio
PBS	Phosphate Buffered Saline
PTC	Patolojik Toraks BT
RANK	Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B
ROC	Receiver Operating Characteristic
SD	Standard Deviation (Standart Sapma)
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TGF-β	Transforming Growth Factor Beta
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞELİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Enneking cerrahi rezeksiyon kavramları [19] 6
Şekil 2: Rezeksiyon uzunluğu ve gecikmiş kaynama arasındaki ROC eğrisi..... 36
Şekil 3: Henderson Tip3A Kaplan-Meier eğrisi 47
Şekil 4: Henderson Tip3A log survival eğrisi..... 47
Şekil 5: Henderson Tip6A Kaplan-Meier eğrisi 48
Şekil 6: Henderson Tip6A log survival eğrisi..... 49

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Enneking Evreleme Sistemi 4
Tablo 2: Segmenter Kemik Defektlerinde Kullanılan Biyolojik Rekonstrüksiyon Yöntemleri, Avantaj ve Dezavantajları 7
Tablo 3: Geri Kazanılmış Masif Otogreft Yöntemlerinin Karşılaştırılması 18
Tablo 4: MSTS Formu 29
Tablo 5: Henderson Komplikasyon Sınıflaması..... 30
Tablo 6: ISOLS Radyolojik Greft Değerlendirme Skoru..... 32
Tablo 7: Hastalara Ait Kategorik Değişkenlerin Dağılımı 34
Tablo 8: Hastalara Ait Sürekli Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri 35
Tablo 9: Rezeksiyon uzunluğunun gecikmiş kaynamayı öngörme gücü..... 36
Tablo 10: Gecikmiş Kaynamayı Öngören Faktörler: Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi..... 37
Tablo 11: Kemik Kaynama Süresini Etkileyen Faktörler: Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi 38
Tablo 12: Proksimal Tibia ve Distal Femur Olgularında MSTS Skorlarının Karşılaştırılması 39
Tablo 13: MSTS Skoru ile ISOLS Greft Skoru Arasındaki Korelasyon 40
Tablo 14: MSTS Skorunu Etkileyen Faktörler: Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi 40
Tablo 15: Rezeksiyon Uzunluğu ile Metastaz Arasındaki İlişki..... 41
Tablo 16: Rezeksiyon Uzunluğu Gruplarına Göre Metastazsız Sağkalım Karşılaştırması ... 42
Tablo 17: Patolojik Kırık ile Henderson Tip 1B Komplikasyonu Arasındaki İlişki..... 43
Tablo 18: Tanı ile Henderson Tip 3A Mekanik Komplikasyonu Arasındaki İlişki 43
Tablo 19: Preoperatif Radyoterapi ile Henderson Tip 3A Mekanik Komplikasyonu Arasındaki İlişki..... 44
Tablo 20: Gecikmiş Kaynama ile Henderson Tip 3A Mekanik Komplikasyonu Arasındaki İlişki 45
Tablo 21: Henderson Tip 3A Mekanik Komplikasyonu İçin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi..... 46

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 21
Resim 2 22
Resim 3 23
Resim 4 24
Resim 5 24
Resim 6 25
Resim 7 26
Resim 8 27

ÖZET

Amaç:

Bu çalışmanın amacı, alt ekstremite malign kemik tümörlerinin rezeksiyonu sonrası oluşan segmenter kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda kullanılan *frozen hotdog (FH)* yönteminin fonksiyonel, radyolojik ve onkolojik sonuçlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem:

Bu retrospektif gözlemsel çalışma, 01.12.2016–01.12.2023 tarihleri arasında *frozen hotdog (sıvı azotla devitalize otogreft + serbest vaskülarize fibula grefti)* tekniği ile interkalar rekonstrüksiyon uygulanan 31 hastayı kapsamaktadır. Hastaların demografik verileri, tümör tipi ve lokalizasyonu, rezeksiyon uzunluğu, kullanılan fibula grefti uzunluğu, kemoterapi, radyoterapi öyküleri, histopatolojik nekroz oranı ve cerrahi sınır durumu kaydedildi. Radyolojik değerlendirme ISOLS kriterleri ile, fonksiyonel değerlendirme MSTS skorlama sistemi ile gerçekleştirildi. Onkolojik sonuçlar lokal rekürrens, metastaz ve sağkalım parametreleri üzerinden analiz edildi.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen 31 hastanın yaş ortalaması 11,0±3,8 yıl olup, 18'i osteosarkom (%58,1) ve 13'ü Ewing sarkom (%41,9) tanılıydı. Lezyonların %61,3'ü distal femur, %38,7'si proksimal tibia yerleşimliydi. Tüm hastalarda cerrahi sınırlar negatifti. Kemik kaynaması tüm hastalarda sağlandı ve ortalama kaynama süresi 15,0±7,2 ay (5–35) olarak ölçüldü. Ortalama ISOLS skoru 20,4±4,0, ortalama MSTS skoru 24,7±4,0 idi. Takip süresi ortalama 46,3±22,6 ay olup, 6 hastada metastaz (%19,4) ve 1 hastada lokal rekürrens (%3,2) izlendi. Rekürrens, yalnızca yumuşak doku komponentinde görülmüş olup sıvı azot ile geri kazanılmış otogreft segmentinde görülmemiştir.

Sonuç:

Frozen hotdog yöntemi, alt ekstremite malign kemik tümörlerinin rekonstrüksiyonunda; yüksek kaynama oranı, tatmin edici fonksiyonel skorlar, uzun dönem greft bütünlüğü ve düşük lokal rekürrens oranları ile etkili ve güvenilir bir biyolojik rekonstrüksiyon yöntemidir. Bu teknik, özellikle genç ve aktif hasta

grubunda uzun dönem ekstremite koruma başarısı ve maliyet avantajı ile güçlü bir rekonstrüksiyon alternatifi olarak öne çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler:
Frozen hotdog, kriyodestrüksiyon, serbest vaskülarize fibula grefti, biyolojik rekonstrüksiyon, malign kemik tümörü, ISOLS, MSTS.

ABSTRACT

Objective:

The aim of this study is to evaluate the functional, radiological, and oncological outcomes of the frozen hotdog (FH) method used in the reconstruction of segmental bone defects following resection of malignant bone tumors of the lower extremity.

Materials and Methods:

This retrospective observational study includes 31 patients who underwent intercalary reconstruction using the frozen hotdog technique (devitalized autograft with liquid nitrogen + free vascularized fibular graft) between 01.12.2016 and 01.12.2023. Recorded data included patients' demographic information, tumor type and location, resection length, length of fibular graft used, history of chemotherapy–radiotherapy, histopathological necrosis rate, and surgical margin status. Radiological evaluation was conducted using the ISOLS criteria, and functional evaluation was performed with the MSTS scoring system. Oncological outcomes were analyzed based on local recurrence, metastasis, and survival parameters.

Results:

The mean age of the 31 patients included in the study was 11.0±3.8 years; 18 had osteosarcoma (58.1%) and 13 had Ewing sarcoma (41.9%). Of the lesions, 61.3% were located in the distal femur and 38.7% in the proximal tibia. All patients had negative surgical margins. Bone union was achieved in all cases, with a mean union time of 15.0±7.2 months (range: 5–35). The mean ISOLS score was 20.4±4.0, and the mean MSTS score was 24.7±4.0. The mean follow-up period was 46.3±22.6 months, during which metastasis was observed in 6 patients (19.4%) and local recurrence in 1 patient (3.2%). Recurrence was observed only in the soft tissue component and was not detected in the autograft segment salvaged with liquid nitrogen.

Conclusion:

The frozen hotdog method is an effective and reliable biological reconstruction technique for malignant bone tumor reconstruction in the lower extremity, offering high union rates, satisfactory functional scores, long-term graft integrity, and low local recurrence rates. Especially in young and active patients, this technique stands out as a strong reconstruction alternative due to its long-term limb preservation success and cost advantage.

Keywords:

Frozen hotdog, cryodestruction, free vascularized fibular graft, biological reconstruction, malignant bone tumor, ISOLS, MSTS.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kemik ve yumuşak doku sarkomları, tüm malignitelerin yaklaşık %1-10'unu oluşturan nadir tümörlerdir[1]. Bu malignitelerin büyük bir kısmı ekstremitelerde yerleşir ve yüksek derecede invaziv karakterleri nedeniyle nörovasküler yapılara sıkça invazyon gösterirler. Bu özelliklerinden dolayı, özellikle nörovasküler yapıların tutulduğu olgularda amputasyon hala geçerli bir tedavi seçeneği olabilmektedir [2]. Ancak son 30 yılda medikal onkolojideki gelişmeler, özellikle neoadjuvan ve adjuvan kemoterapi protokollerinin etkinliğinin artması ile birlikte, kas iskelet sistemi sarkomlarına sağ kalım oranları belirgin biçimde yükselmiştir[3]. Bu durum ortopedik onkoloji cerrahisini uzuv koruyucu cerrahiye yönlendirmiştir ve artık günümüzde amputasyon oranları giderek azalmaktadır. Uzuv koruyucu cerrahi sonrası ortaya çıkan kemik defektlerinin rekonstrüksiyonu için kullanılan yöntemler genel olarak biyolojik, non-biyolojik (endoprotez) ve kombine teknikler olarak üçe ayrılmaktadır[4].

Non-biyolojik yöntemlere baktığımızda karşımıza endoprotezler çıkmaktadır. Endoprotezler, biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerine kıyasla daha kolay uygulanabilir olmaları, hemen yük verilebilmesi ve iyi fonksiyonel sonuçlar sağlamaları nedeniyle sıkça tercih edilmektedir. Ancak, maliyetlerinin yüksek olması, uzun vadeli takiplerde gevşeme, enfeksiyon, komponent aşınması ve kırılması gibi komplikasyonlara açık olmaları gibi dezavantajları bulunmaktadır [5], [6]. Ayrıca, büyüme plağı kapanmamış çocuk hastalarda ilerleyen dönemde gelişecek olan uzunluk farkı da bir diğer sorundur [7].

Biyolojik rekonstrüksiyon, bir ekstremitede tümör varlığında, hastanın uygun prognozu olduğunda ve eklemi koruyan rezeksiyon mümkün olduğunda tercih edilen uzuv kurtarıcı cerrahidir. Biyolojik rekonstrüksiyon yöntemleri, defektin boyutuna ve lokalizasyonuna, cerrahın tecrübesine ve tercihine, aynı zamanda sosyokültürel/sosyoekonomik durumlara göre değişebilmektedir[3], [8], [9].

Rezeksiyon sonrası oluşan defektlerin biyolojik yöntemlerle doldurulması, kemik geri kazanım yöntemleri ve masif allogreft (kemik bankası) kullanılması ile sağlanabilmektedir. Defektin geri kazanılmış kemik ile doldurulması, hastanın kendi

kemiği olması nedeniyle immün reaksiyon göstermemesi, hastalık geçiş riskinin olmaması, gevşeme ve enfeksiyon riskinin endoprotezlere oranla daha az görünmesi ve rezeke edilen dokuya anatomik uyumunun yüksek olması nedeniyle öne çıkan yöntemlerdir. Bu amaçla otoklavizasyon, pastörizasyon, sıvı azot ve ekstrakorporal irradiyasyon yöntemleri tanımlanmıştır[4], [10], [11].

Geri kazanılmış kemikler, mekanik olarak güçlü bir iskelet yapısı sunmalarına rağmen, devitalize olmaları nedeniyle biyolojik olarak zayıf bir yapıdadır [12], [13].

Bu nedenle, mekanik olarak sağlam fakat biyolojik olarak inert olan geri kazanılmış kemiklere canlı biyolojiyi taşıma fikri ortaya çıkmıştır. Capanna ve arkadaşlarının 1993 yılında tanımladığı teknikle, vaskülarize fibula grefti, devitalize edilmiş büyük kemik segmentinin içine yerleştirilmiş; böylece canlı kemik ile mekanik dayanıklılığı yüksek yapı birleştirilmiştir[8], [14]. Bu konsept zamanla geliştirilmiş ve Harzem Özger ve arkadaşları tarafından 'frozen hotdog' olarak adlandırılan yöntemle kendi kemiğinin sıvı azotla kriyodestrükte edilmesi ile serbest vaskülarize fibula greftinin kombinasyonu şeklinde uygulanmaya başlamıştır.

Rekonstrüksiyon yöntemlerini ele aldığımızda, zamanın biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerinin lehine, non-biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerinin ise aleyhine çalıştığını söylemek mümkündür.

Bu çalışmamızdaki amacımız ekstremite koruyucu cerrahi uygulanan alt ekstremite malign kemik tümörlerinde kullanılan frozen hotdog (FH) yönteminin fonksiyonel, radyolojik ve onkolojik sonuçlarını değerlendirmektir.

Bu kapsamda, FH yönteminin;

1. Fonksiyonel olarak hastaların ekstremite kullanımı ve günlük yaşam aktiviteleri üzerine etkisi (MSTS skorları),
2. Radyolojik olarak greft kaynaması, greft bütünlüğü, ISOLS skorları ve uzun dönem greft sağkalımı,
3. Onkolojik olarak lokal nüks oranları, metastaz sıklığı ve genel sağkalım üzerine etkisini,
4. Komplikasyon profili açısından sonuçlarını analiz etmek hedeflenmiştir.

Bu veriler doğrultusunda çalışma, FH yönteminin diğer biyolojik ve non-biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerine alternatif olarak uzun dönem güvenli ve etkin bir yöntem olup olmadığını ortaya koymayı amaçlamaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KEMİK TÜMÖRLERİ VE TEDAVİLERİ

Kemik tümörleri genel olarak iki sınıfta incelenir;

1- Primer kemik tümörleri

2-Metastatik kemik tümörleri

Primer kemik tümörleri, metastatik kemik tümörlerine kıyasla daha nadir görülmekle birlikte tüm malignitelerin yaklaşık %0.02'sini oluşturmaktadır. Buna karşılık, metastatik kemik tümörleri, erişkin yaş grubunda en sık görülen kemik maligniteleridir. Primer malign kemik tümörleri bimodal bir yaş dağılımı sergilemektedir; ilk pik 2. dekadda, ikinci pik ise 6. dekadda gözlemlenmektedir. Osteosarkom ve Ewing sarkom genellikle ilk iki dekadda sık görülürken, kondrosarkom, kordoma ve sekonder osteosarkom genellikle 4. dekaddan sonra ortaya çıkmaktadır. Bazı kemik tümörleri, genetik sendromlara sekonder olarak görülebilir. Bilinen sendromlar arasında Ollier hastalığı, Maffucci sendromu ve familiyal retinoblastoma sendromu bulunmaktadır [15].

Kemik tümörleri, davranışlarına göre benign, intermediyer (lokal agresif) ve malign olarak sınıflandırılırken, köken aldığı dokuya göre ise osteojenik, kondrojenik, fibrojenik, vasküler, dev hücrelerden zengin, hematopoetik ve mezenkimal olarak sınıflandırılmaktadır [16]

2020 yılı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması, kemik ve yumuşak doku tümörlerinin tanısında moleküler patolojideki gelişmelerle birlikte önemli revizyonlar getirmiştir. Yeni sınıflamada, birçok tümör alt grubunun genetik temelleri aydınlatılmış, IDH1/2,MDM2,COL2A1,H3F3B,EWSR1 VE BCOR gibi genlerdeki değişiklikler tanısal ve prognostik açıdan klinik uygulamaya dahil edilmiştir[16]. Bu gelişmeler hem histopatolojik tanının doğruluğunu arttırmış hem de kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına zemin hazırlamıştır.

2.1.1 KEMİK SARKOMLARININ KLİNİK YÖNETİMİ VE TEDAVİ PRENSİPLERİ

Kemik sarkomlarının klinik başvuru şikayetleri genellikle ağrı ve şişlik şeklinde olup, bu maligniteler tanı öncesinde veya tanı sırasında patolojik kırık ile de başvurabilmektedir. Primer kemik sarkomları en sık akciğere metastaz yapmaktadır. Tanı aşamasındaki zorlukları, sistemik etkileri ve yüksek metastaz potansiyelleri nedeniyle tanı ve tedavi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedirler. Tanı sürecinde radyoloji, patoloji, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi ve ortopedik onkoloji ekiplerinin koordinasyonu büyük önem taşımaktadır. Tedavi yaklaşımı ise tümörün tipi, lokalizasyonu, evresi, hastanın yaşı ve eşlik eden sistemik faktörlere göre belirlenmektedir.

Tanıda ilk aşama biyopsidir ve doğru biyopsi tekniği, tedavi başarısını doğrudan etkilemektedir. Şüpheli her kemik lezyonu, aksi kanıtlanana kadar malign kabul edilmelidir. Uygulanacak biyopsi yerinin cerrahi planı bozmayacak şekilde yapılması, yeterli miktarda örnek alınması ve mümkünse aynı cerrah tarafından uygulanması önerilir[17].

Kemik tümörlerinin evrelemesinde 1980'lerde Enneking'in tanımladığı evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1). Primer kemik tümörlerinin biyolojik davranışını histolojik derece (G), lokal tümör yayılımı (T) ve metastaz durumu (M) temelinde sınıflandıran cerrahi evreleme sistemidir.[17].

Tablo 1: Enneking Evreleme Sistemi

EVRE	DERECE (G)	LOKAL YAYILIM (T)	METASTAZ (M)
IA	**Düşük (G1)**	**İntrakompartmantal (T1)**	**Yok (M0)**
IB	**Düşük (G1)**	**Ekstrakompartmantal (T2)**	**Yok (M0)**
IIA	**Yüksek (G2)**	**İntrakompartmantal (T1)**	**Yok (M0)**
IIB	**Yüksek (G2)**	**Ekstrakompartmantal (T2)**	**Yok (M0)**
III	**Herhangi bir (G)**	**Herhangi bir (T)**	**Var (M1)**

Kemik tümörlerinin tedavi seçenekleri incelendiğinde, birçok faktör tedavi tercihlerini etkilemektedir. Bu bağlamda, tanının ve son tedavinin ilk aşaması olan biyopsi tekniği büyük önem taşımaktadır. Aksi ispatlanana kadar, biyopsi alınacak kitle malign kabul edilmeli ve bu varsayıma uygun şekilde tüm biyopsi kurallarına uyulmalıdır. Kemik sarkomlarının sistemik bir hastalık olduğu bilinmeli ve hasta tedavisi multidisipliner bir yaklaşımla yönetilmeli, takibi de bu doğrultuda gerçekleştirilmelidir.

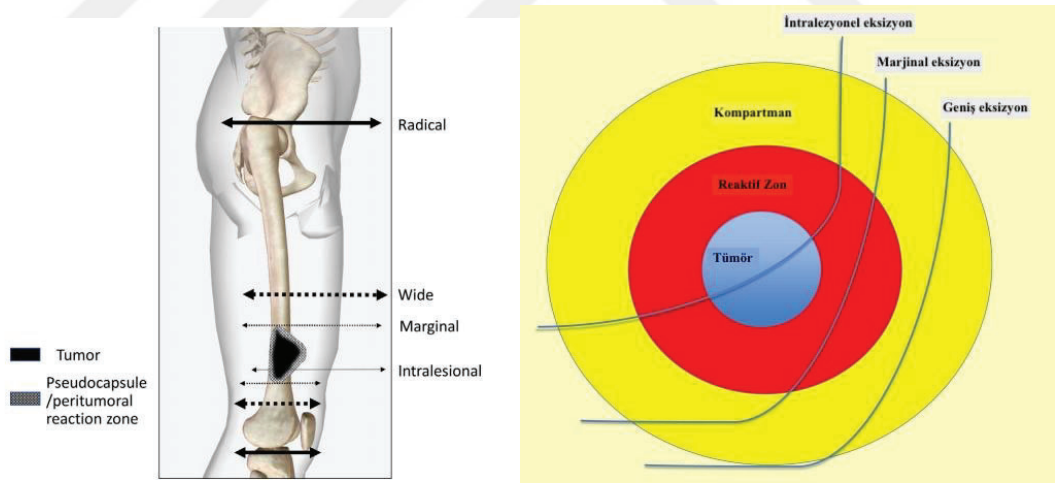
Cerrahi, kemik sarkomlarının tedavisinde lokal kontrolün temelini oluşturmaktadır. Enneking tarafından tanımlanan geniş rezeksiyon prensiplerine uyulmalıdır. Enneking tarafından tanımlanan cerrahi rezeksiyon ve cerrahi sınır kavramları, kas-iskelet sistemi tümörlerinin tedavisinde lokal nüks riskini azaltmayı amaçlamaktadır ve tümörü çevreleyen dokuların kalitesine ve miktarına göre sınıflandırılır. Enneking, elde edilen sınıra göre dört temel cerrahi sınır tanımlamıştır: İntralezyonel sınır (küretaj), diseksiyon düzleminin doğrudan tümör kitlesinin içine girdiği durumdur; bu, tümörün kapsülünün veya psödokapsülünün soyulması veya kırılması anlamına gelir. Marjinal sınır, tümörün tek parça *(en bloc)* olarak çıkarıldığı, ancak diseksiyon düzleminin tümörü çevreleyen reaktif bölge (ödem, fibröz doku ve tümör hücreleri içeren kapsül) içinden geçtiği durumdur. Geniş sınır ise, tümörün etrafındaki bir manşet normal doku ile birlikte *en bloc* çıkarılmasıdır; bu sınır, anatomik bir kompartman bariyerini (kemik korteksi, fasya gibi) içerdiğinde daha etkili kabul edilir. En güvenli sınır olan radikal sınır ise, tümörün içinde bulunduğu tüm anatomik kompartmanın (doğal bariyerlerle sınırlanmış tüm yapının) tamamen çıkarılmasıyla elde edilir (Şekil 1). Bu sınır tanımları, cerrahi prosedürün uzuv koruyucu veya ablatif (amputasyon) olmasından bağımsızdır. Lokal kontrol oranları, cerrahi sınırın yeterliliğiyle yakından ilişkilidir. Özellikle osteosarkom ve Ewing sarkomlarında, negatif cerrahi sınır elde edilmesi sağkalımın en önemli belirleyicisidir [17].

Radyoterapi, özellikle Ewing sarkomu gibi radyosensitif tümörlerde cerrahiye alternatif veya tamamlayıcı tedavi olarak kullanılabilir. Yetersiz cerrahi rezeksiyonun kompansatuarı mantığıyla asla kullanılmamalıdır. Osteosarkom ve kondrosarkom gibi radyorezistan tümörlerde ise radyoterapi genellikle palyatif amaçlıdır. Kemoterapi,

osteosarkom ve Ewing sarkomu gibi yüksek dereceli tümörlerde hem neoadjuvan hem adjuvan dönemde uygulanarak mikrometastatik hastalığın kontrolünü sağlar [15].

2.2 SEGMENTER KEMİK DEFEKTİ

Segmental kemik defektleri, kemik kaybının; etkilenen kemiğin çapının 2–2,5 katı olduğu ve cerrahi müdahale olmadan doldurulamayacağı durumlar olarak tanımlanır. Bu tür defektler genellikle travma, enfeksiyon, konjenital anomaliler veya tümör rezeksiyonu sonrasında ortaya çıkar. Ortopedik onkoloji cerrahisinde, yaygın tümör rezeksiyonları sonrası oluşan segmental kemik kayıpları hem fonksiyonel hem de yapısal rekonstrüksiyon açısından önemli zorluklar oluşturur. Segmental kemik defektlerinin cerrahi tedavisi; hasta odaklı faktörlere (yaş, eşlik eden hastalıklar, dolaşım durumu, prognoz vb.) ve cerrah odaklı faktörlere (deneyim, mevcut teknik olanaklar, rekonstrüksiyon tercihi) bağlı olarak çeşitli seçenekler sunar [18]. Segmenter kemik defektlerin doldurulduğu biyolojik yöntemler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 2).



Şekil 1: Enneking cerrahi rezeksiyon kavramları [19]

Tablo 2: Segmenter Kemik Defektlerinde Kullanılan Biyolojik Rekonstrüksiyon Yöntemleri, Avantaj ve Dezavantajları

Yöntem Grubu	Alt Tipler / Uygulama Alanları	Avantajlar	Dezavantajlar / Kısıtlılıklar	Klinik Kullanım Alanları
Yapısal Otogreftler	1. Juvara metodu 2. Fibula, iliak kanat, kaburga (serbest non-vaskülarize)	• Hastanın kendi dokusudur, immün reaksiyon riski yoktur. • Anatomik uyum yüksektir. • Enfeksiyon riski düşüktür.	• Hacim sınırlıdır. • Donör saha morbiditesi olabilir. • Büyük defektlerde yetersiz kalır.	Küçük–orta segment defektlerde, iyi vaskülarizasyonlu alanlarda.
Pediküllü Otogreftler (Transpozisyon Greftleri)	1. Fibula → Tibia 2. İliak kanat → Kalça çevresi 3. Klavikula → Humerus 4. Ulna → Radius	• Kendi damar yapısı korunur, greft canlı kalır. • Kaynama süresi kısadır. • Donör saha yakınlığı cerrahiyi kolaylaştırır.	• Komşu bölgeden doku kaybı olabilir. • Uygulama alanı anatomik olarak sınırlıdır.	Komşu kemiklerde lokal defekt onarımları, travmatik kayıplar.
Serbest Vaskülarize Greftler (Flepler)	1. Fibula flebi 2. İliak kanat flebi	• Canlı kemik dokusu taşınır, hızlı kaynama sağlar. • Uzun segment defektlerde yüksek başarı oranı.	• Mikrocerrahi gerektirir. • Operasyon süresi uzundur. • Teknik başarısızlık riski (tromboz, nekroz).	Uzun segment tümör rezeksiyonları, travmatik kemik kayıpları.
Masif Allogreftler	1. Taze dondurulmuş (fresh-frozen) 2. Kurutulmuş-dondurulmuş (freeze-dried)	• Büyük hacimli defektleri kapatabilir. • Yük taşıma kapasitesi yüksektir. • Anatomik uygunluk sağlanabilir.	• İmmün yanıt ve hastalık geçiş riski. • Greft rezorpsiyonu, geç kaynama, kırık riski. • Kemik bankası gerektirir.	Uzun segment defektlerde, eklem çevresi rekonstrüksiyonlarda.
Masif Otogreftler (Yeniden Kazanılmış Otogreftler)	1. Otoklavizasyon 2. Pastörizasyon 3. Ekstrakorporal irradyasyon 4. Sıvı azot (frozen otogreft)	• Hastanın kendi kemiği olduğu için immün reaksiyon yok. • Anatomik uyum mükemmel. • Tümörsüz, güvenli rekonstrüksiyon sağlar.	• Devitalize greft nedeniyle biyolojik zayıflık. • Kaynama süresi uzundur. • Kırık riski mevcuttur.	Onkolojik cerrahilerde interkalar rekonstrüksiyonlar.
Kombine Yöntemler (Hibrit Teknikler)	1. Masif greft + serbest vaskülarize fibula (Frozen hotdog) 2. Masif greft + endoprotez	• Mekanik stabilite + biyolojik canlılık birleşimi. • Greft kırığı ve nonunion riski azalır. • Uzun dönem fonksiyonel skorlar yüksek.	• Teknik olarak karmaşık. • Uzun cerrahi süre. • Donör saha morbiditesi (fibula).	Genç, aktif ve uzun yaşam beklentili hastalarda onkolojik rekonstrüksiyonlar.
Distraksiyon Osteogenezi (Kemik Uzatma / Segment Kaydırma)	1. Uzatma (lengthening) 2. Segment kaydırma (bone transport)	• Yeni kemik dokusu hastanın kendisinden oluşur. • İmmün ve enfeksiyon riski düşüktür.	• Uzun tedavi süresi. • Hasta uyumu gerektirir. • Enfeksiyon ve psödoartroz riski.	Travmatik veya enfeksiyon sonrası defektlerde, nononkolojik olgular.

2.2.1ALLOGREFTLER

Allogreft, bir bireyden alınarak başka bir bireye nakledilen canlı olmayan kemik dokusudur. İlk kez 20. yüzyılın ortalarında kalça artroplastisi sonrası çıkarılan femur başlarının yeniden kullanımıyla gündeme gelmiş ve daha sonra kemik bankalarının kurulmasıyla standardize edilmiştir[20], [21]. Allogreftler;

osteokonduktif (yeni kemik oluşumuna iskelet görevi görür), osteoindüktif (mezenkimal hücreleri osteoblastlara dönüştürür) ve sınırlı düzeyde osteojenik (canlı hücre içerir) özellikler gösterebilirler[21].

Allogreftin başarısı; greftin yapısal özelliklerinin yanında, alıcı yatağın vaskülarizasyonu, mekanik stabilite ve cerrahi teknik gibi faktörlere bağlıdır.

Kemik bankaları, hem canlı donörlerden (ör. kalça artroplastisi sırasında alınan femur başı) hem de kadavra donörlerden kemik toplar. Bu materyallerin kullanımı için sıkı denetim ve test süreçleri uygulanır. Delloye ve ark. (2007), Avrupa Birliği'nin kemik dokusu güvenliği için getirdiği standartların, donör taraması, doku karantinası ve işleme prosedürleri yoluyla enfeksiyon riskini büyük ölçüde azalttığını belirtmiştir [21], [22], [23]. Allogreftlerin sterilizasyonu için kullanılan başlıca yöntemler şunlardır:

- **Gamma irradyasyonu:**25–60 kGy arası dozlarda uygulanmaktadır. Düşük dozlar etkili sterilizasyon sağlarken, yüksek dozlar kemik dayanıklılığını ve elastik modülünü azaltabilmektedir [24].
- **Etilen oksit gazı:** İyi penetrasyon özelliğine sahip olmasına rağmen, rezidüel toksisite ve olası karsinojenik etkileri nedeniyle günümüzde sınırlı kullanılmaktadır [24].
- **Kimyasal dezenfeksiyon (ör. rifampisin, dimetil sülfoksit, hipoklorit):** Özellikle tendon ve küçük kemik greftlerinde uygulanır[23].

Allogreftlerin en önemli dezavantajı, enfeksiyon ve hastalık geçişi riskidir. Delloye ve arkadaşlarının derlemesine göre, HIV veya HCV bulaşı allogreftlerle çok nadir de olsa belgelenmiştir; bu risk, sıkı tarama ve karantina uygulamaları sayesinde milyarda bir düzeyine düşmüştür[21]. Bununla birlikte, bakteriyel kontaminasyon hâlâ klinik açıdan önem taşımaktadır. Schubert ve ark. (2012), 22 yıllık bir doku bankası deneyiminde %10.1 oranında kontaminasyon saptamış, dezenfeksiyon sonrası bu oranın %3.6'ya düştüğünü raporlamıştır[23]. Benzer şekilde Terzaghi ve ark. (2014), 2.778 kemik ve tendon allografti değerlendirdikleri serilerinde kontaminasyon oranını %23 olarak bildirmiş ve cerrahi ekipteki kişi sayısının artmasının kontaminasyon riskini anlamlı olarak yükselttiğini göstermiştir[22].

Ülkemizde kemik bankasının bulunmaması nedeniyle segmenter rezeksiyonlarda masif allogreftlerin kullanımı sık değildir.

2.2.2 GERİ KAZANILMIŞ KEMİK OTOGREFTLERİ

Bazı ülkelerde kemik bankası organizasyonunun bulunmaması nedeniyle, tümör rezeksiyonu sonrası oluşan segmenter kemik defektlerinin rekonstrüksiyonunda allogreftlere alternatif olarak sıklıkla geri kazanılmış kemik otogreftleri tercih edilmektedir. Bu tekniklerde, rezeke edilen tümörlü kemiğin tümör hücrelerinden arındırılarak yeniden hastaya reimplante edilmesi amaçlanmaktadır. Bu amaçla kullanılan yöntemler;

1-Ekstrakorporal irradiyasyon

2-Otoklavizasyon

3-Pastörizasyon

4-Sıvı azot kullanımıdır[25], [26], [27].

Kemik geri kazanım yöntemlerinin birbirlerine göre avantaj ve dezavantajları bulunmaktadır. Kemik geri kazanım yöntemlerinin ortak avantajları; rezeke edilen kemik segmentinin hastanın kendi anatomisine tam uyum sağlayabilmesi, immün reaksiyon riskinin olmaması, bulaşıcı hastalık geçişi riskinin bulunmaması ve allogreft veya endoprotezlere kıyasla daha düşük maliyetli olmalarıdır. Ayrıca, endoprotezlerde görülebilen septik gevşeme, mekanik aşınma veya komponent kırılması gibi implant ile ilişkili komplikasyonlar biyolojik geri kazanım yöntemlerinde daha nadir karşılaşılmaktadır. Ancak kemik geri kazanım yöntemleriyle ilgili en önemli tartışma konularından biri, rezeke edilen kemikte canlı tümör hücrelerinin kalma olasılığıdır. Bu konudaki deneysel ve klinik çalışmalar, gerek yüksek ısı, gerekse kriyojenik yöntemlerle işlenen kemiklerde canlı tümör hücresi kalmadığını gösterebilmiştir[28]. Özellikle Tsuchiya ve ark. (2003) tarafından sıvı azot yöntemiyle yapılan kemik geri kazanım çalışmasında, osteosarkom hücrelerinin −196°C'de 20 dakikalık dondurma ve ardından 15 dakikalık oda ısısında çözme işleminden sonra tamamen nekroze

olduğu gösterilebilmiştir [28]. Benzer şekilde, Xu ve ark. (2019) tarafından hayvan modellerinde yapılan histolojik çalışmalarda, donmuş kemiklerde 8. haftaya kadar canlı hücre saptanmadığı, 12. haftadan itibaren ise periostal reaksiyon ve yeni kemik matriksi invazyonu ile canlı dokuların yeniden oluşmaya başladığı gösterilmiştir [29].

Bir diğer tartışma konusu ise, rezeke edilen ve geri kazanım yöntemiyle reimplante edilen kemik dokusunun histopatolojik incelemesinin mümkün olmaması üzerinedir. Bu sorunu aşmak amacıyla; rezeke edilen kemik segmentinin medüller kanalı, çevre yumuşak dokular ve cerrahi sınır bölgelerinden alınan örnekler, ayrı olarak patoloji laboratuvarına gönderilmekte ve mikroskopik inceleme bu şekilde sağlanmaktadır [28], [29]. Bu yaklaşım hem tümörsüzlük teyidini hem de cerrahi güvenliği garanti altına almayı amaçlar.

Sonuç olarak, geri kazanılan kemik otogreftleri biyomekanik dayanıklılığını koruyan, immün reaksiyon riski taşımayan ve yüksek anatomik uyum sağlayan güvenli bir biyolojik rekonstrüksiyon seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntemler, uygun cerrahi sınır sağlanan olgularda hem uzun dönem onkolojik güvenlik hem de tatmin edici fonksiyonel sonuçlar sunabilmektedir.

2.2.2.1 OTOKLAVİZASYON

Otoklavizasyon, tümörlü kemik segmentinin yüksek sıcaklıkta steril edilmesi esasına dayanan devitalize otogreft yöntemidir. Bu teknikte amaç, tümör hücrelerini tamamen ortadan kaldırmak ve aynı zamanda kemik greftinin yapısal bütünlüğünü olabildiğince korumaktır. Otoklavizasyonun en önemli avantajları arasında bulaşıcı hastalık geçişi riskinin olmaması ve immünolojik reaksiyonlara yol açmaması bulunmaktadır[27].

Klasik uygulamada rezeke edilen kemik parçası 121°C'de 20 dakika boyunca otoklavlanır. Bununla birlikte, literatürde 110–131°C arasında değişen farklı sıcaklık–süre kombinasyonları da denenmiştir [30], [31].

Köhler ve ark. tarafından yapılan deneysel çalışmada; 121°C/20 dk otoklavizasyon ile torsiyon dayanımında %23 azalma**,** 110°C/255 dk uzun süreli ısıl işlemde %35 azalma**,** 131°C/2 dk kısa süreli otoklavizasyonda yalnızca %9 mekanik

kayıp bildirilmiş ve kısa süreli, yüksek sıcaklıklı protokolün mekanik açıdan daha avantajlı olduğu vurgulanmıştır[32].

Bu bulgular, otoklavizasyonun sterilizasyon gücünün yüksek olduğunu, ancak ısı ve sürenin artmasına bağlı olarak kolajen yapıda denatürasyon ve mineral matris bütünlüğünde bozulma meydana gelebileceğini göstermektedir. Bu nedenle yöntem seçimi yapılırken mekanik dayanımın korunması açısından parametrelerin dikkatle ayarlanması önemlidir.

2.2.2.2 PASTÖRİZASYON

Pastörizasyon, devitalize kemik otogrefti hazırlamada daha düşük sıcaklık kullanılan bir diğer biyolojik termal sterilizasyon yöntemidir. Yaklaşık 60°C'de 30 dakika uygulanan bu teknik, otoklavizasyona göre kemik biyolojisini ve mekanik yapıyı daha fazla korumasıyla dikkat çeker. Pastörizasyon 1990'lı yıllardan itibaren klinik kullanıma girmiş ve özellikle kemik bankası olmayan merkezlerde tercih edilen bir seçenek olmuştur.

Ahmed ve ark. (2003) tarafından yapılan 31 hastalık geniş seride; %68 tam kaynama**,** %26 kısmi kaynama**,** %16 enfeksiyon ve %10 greft kırığı oranları bildirilmiş; ayrıca hiçbir hastada lokal nüks izlenmediği rapor edilmiştir [29]. Aynı çalışmada, pastörize otogreftlerde genel radyolojik başarı oranı %81 olarak verilmiştir. Bu sonuçlar, pastörizasyonun özellikle mekanik bütünlük ve biyolojik potansiyelin korunması açısından tatmin edici bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Pastörizasyonun temel sınırlılığı ise sterilizasyon etkinliğinin otoklavizasyon kadar yüksek olmamasıdır. Bu nedenle yöntem seçimi yapılırken tümör tipi, hastanın yaşı, lokalizasyon ve cerrahi maruziyet gibi klinik faktörler göz önünde bulundurulmalıdır.

2.2.2.3EKSTRAKORPORAL İRRADİYASYON

Ekstrakorporal irradyasyon, malign kemik tümörlerinin rezeksiyonu sonrasında kemik bütünlüğünü korumayı amaçlayan biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerinden biridir. Bu teknik ilk olarak Uyttendaele ve arkadaşları tarafından 1988 yılında tanımlanmış ve 17 primer kemik tümörü olgusunda uygulanmıştır[33]. Yöntemin temel prensibi, rezeke edilen tümörlü kemik segmentinin vücut dışında yüksek doz radyasyonla sterilize edilerek aynı anatomik konuma yeniden implante edilmesidir. Böylece hastanın kendi kemiği kullanıldığı için bulaşıcı hastalık geçişi**,** donör reddi**,** immünolojik reaksiyon **ve** kemik bankası ihtiyacı ortadan kalkar.

Bu yöntem; otoklavizasyon ve pastörizasyon gibi termal devitalizasyon yöntemlerine kıyasla kollajen matriksin, mineral yapının ve osteoindüktif proteinlerin (BMP, TGF-β vb.) daha iyi korunması açısından belirgin bir avantaja sahiptir[34]. Bu biyolojik avantaj, yeniden implant edilen kemiğin uzun dönem mekanik dayanımının ve osteojenik potansiyelinin daha iyi sürdürülmesini sağlar.

Ekstrakorporal irradiyasyonun en kritik aşamalarından biri uygulanacak radyasyon dozunun belirlenmesidir. Literatürde iki temel yaklaşım bulunmaktadır: Düşük doz (50–70 Gy) tek seans**ı**n tümör hücrelerinin eradikasyonu için yeterli olabileceği bildirilmekle birlikte, yüksek dozun (200–300 Gy) tam devitalizasyon ve düşük nüks oranları sağlayabildiği ancak biyolojik toleransı azalttığı bildirilmiştir [34],[35], [36].]. Hatano ve ark. (2005) benzeri şekilde 60 Gy tek dozun tümör hücrelerini ortadan kaldırmak için yeterli olduğunu, 250 Gy üzerindeki dozlarda ise revaskülarizasyonun belirgin şekilde azaldığını göstermiştir [37].

Yüksek doz radyasyonun bir diğer dezavantajı; kollajen fibrillerde çapraz bağ kaybı**,** proteoglikan ve osteoindüktif proteinlerde (BMP'ler) doz bağımlı denatürasyon**,** kemik elastikiyetinin azalması**,** mikrokırık oluşumunun artması gibi biyomekanik olarak olumsuz etkilere yol açabilmesidir. Bu etkiler özellikle 200 Gy üzerindeki uygulamalarda belirgin olup, greftin iyileşme kapasitesini azaltabilmektedir [36].

Ekstrakorporal irradiyasyonun klinik uygulamasında göz ardı edilmemesi gereken iki önemli pratik dezavantaj bulunmaktadır. Bu yöntemin uygulanabilmesi için ameliyat anında erişilebilir bir lineer akseleratör (LINAC) cihazı bulunması gerekir. Her merkezde uygun cihaz olmayabileceğinden, rekonstrüksiyon seçenekleri bu teknikle sınırlanabilir. Sterilizasyon amacıyla çıkarılan kemik segmenti ameliyat sahasından radyoterapi ünitesine taşınırken sterilite korunmalı**,** radyasyon izolasyonuna uygun kaplar kullanılmalı**, z**aman kaybı olmamalı ve personelin çevresel bulaşından korunması sağlanmalıdır. Bu süreç hem lojistik hem enfeksiyon kontrolü açısından önemli bir dezavantajdır. Literatürde bu lojistik sürecin, özellikle yüksek doz uygulanan merkezlerde, gecikme ve kontaminasyon risklerini artırabileceği rapor edilmiştir[34].

Ekstrakorporal irradyasyon sonrası yeniden kanlanmanın gecikmesi nedeniyle kaynama süresinin sıklıkla 12–24 aya kadar uzayabildiği, özellikle yüksek doz (>250 Gy) uygulamalarında revaskülarizasyonun belirgin azaldığı bildirilmektedir [35],[36]. Ayrıca eş zamanlı kemoterapi alan hastalarda kaynama süresinin daha da uzadığı çeşitli serilerde vurgulanmıştır [35].

Tüm bu sınırlamalara rağmen ekstrakorporal irradyasyon; düşük nüks oranı, iyi uzun dönem fonksiyonel sonuçları ve anatomik uyum avantajı nedeniyle, özellikle tümörsüz sınırla rezeke edilebilen uzun kemik tümörlerinde etkili bir biyolojik rekonstrüksiyon yöntemidir. Termal devitalizasyon yöntemlerine kıyasla biyomekanik bütünlüğü ve osteojenik potansiyeli daha iyi koruması, bu tekniğin en önemli üstünlüğüdür.

2.2.2.4 SIVI AZOT

Sıvı azot kullanılarak gerçekleştirilen devitalize otogreft yöntemi, ilk olarak Japonya'da Hiroyuki Tsuchiya ve çalışma arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, kriyodestrüksiyon prensibine dayanan bir biyolojik rekonstrüksiyon tekniğidir. Bu yöntemde, tümörlü kemik segmenti yüksek ısı veya iyonizan radyasyonla değil,

–196°C’de ani dondurma işlemine tabi tutularak devitalize edilir. Yöntemin özel ve maliyetli ekipman gerektirmemesi**,** ameliyathane ortamında uygulanabilir olması ve düşük maliyeti nedeniyle diğer kemik geri kazanım yöntemleri ile mukayese edildiğinde avantajlı olduğu düşünülebilir. Ayrıca ani dondurma işlemi sırasında mineral matriks ve osteojenik proteinlerin büyük ölçüde korunması nedeniyle greft, osteokonduktif özelliklerini devam ettirebilmekte ve yeniden canlı doku kolonizasyonuna uygun bir biyolojik iskele işlevi görebilmektedir[28].

Kemik geri kazanım yöntemlerinde uygulanan sıvı azotun histolojik etkisi, kriyodestrüksiyon olarak tanımlanmaktadır. Ani dondurma sırasında oluşan buz kristallerinin hücre membranlarında mekanik yırtılmaya yol açması ve uzamış erime sırasında ise etkilediği hücrenin matriksini tamamen hücre dışına taşımasıdır. Bu süreç, tümör hücrelerinde canlılığı ortadan kaldırırken, skafold yapısının büyük ölçüde korunmasını sağlar.[37], [38] Böylece devitalize edilen kemik segmenti hem mekanik olarak stabil kalmakta hem de osteojenik hücrelerin yeniden yerleşimine izin vermektedir.

Deneysel çalışmalar, sıvı azot ile işlenen kemiklerin biyomekanik özelliklerinin çoğunu koruduklarını bildirmektedir. Yamamoto ve ark., sıvı azotla dondurulmuş kemiklerde basınç dayanımı açısından otoklavizasyon yöntemine göre anlamlı bir fark saptamamış; ayrıca tümör hücre proliferasyonunun tamamen ortadan kaldırıldığını göstermiştir.[25], [27].

Çalışmada kullanılan protokolde kemik segmenti 20 dakika sıvı azot içinde dondurulmuş**,** ardından 15 dakika oda ısısında çözülmüş ve 15 dakika serum fizyolojik içinde bekletilmiştir. Bu prosedür tümör hücrelerinde %100 nekroz sağlayabilmiştir. Tsuchiya ve ark., 28 hastalık serilerinde sıvı azotla devitalize edilen otogreftlerde ortalama kaynama süresini 6,7 ay, nüks oranını **%7**, greft kırığı oranını ise **%7** olarak bildirmiş; hastaların %71’inde mükemmel, %10’unda ise iyi fonksiyonel sonuç elde edildiğini rapor etmiştir.[25] Bu bulgular, yöntemin yüksek fonksiyonel başarı oranı ve düşük komplikasyon profili ile biyolojik rekonstrüksiyon için uygun bir seçenek olduğunu göstermektedir.

Sıvı azotla devitalize kemik uygulamasında iki farklı teknik tanımlanmıştır:

- **Serbest dondurma metodu (free freezing method):** Bu yöntemde rezeke edilen kemik segmenti vücut dışına alınarak sıvı azot ile işlenir. Cerraha geniş manipülasyon imkânı sağlaması ve tümörlü kemiğin tamamen dış ortamda kontrol edilebilmesi nedeniyle sık tercih edilir.

- **Pediküllü dondurma metodu (pedicle freezing method):** Bu teknikte tümörlü kemik segmentinin proksimalinden osteotomi yapılır; distal pedikül korunarak kemik vücutla bağlantısı devam ederken sıvı azotla dondurulur[26], [38].

Pediküllü yöntemin en önemli avantajı, greftin anatomik damarlanmasının kısmen korunması nedeniyle revaskülarizasyonun hızlanması ve potansiyel olarak daha hızlı kaynama sağlamasıdır. Bununla birlikte sıvı azotun çevre yumuşak dokulara temas etmesi halinde nörovasküler yapılarda donma hasarı gelişebileceğinden teknik dikkat gerektirir.

Sıvı azot uygulamasının standart hızlı dondurma-yavaş çözdürme protokolü şu basamaklardan oluşmaktadır:

- Rezeksiyon sonrası kemik iliğinin temizlenmesi,
- Gerektiğinde kortikal kanalların açılarak sıvı azot penetrasyonunun artırılması,
- Kemik segmentinin 20 dakika sıvı azot içinde bekletilmesi,
- 15 dakika oda sıcaklığında çözülmesi**,**
- 10 dakika distile su içinde ısı dengelenmesinin sağlanması,
- Hazırlanan greftin uygun fiksasyon materyali ile (intramedüller çivi veya plak) implantasyonu.

Sonuç olarak, sıvı azot yöntemi düşük maliyeti, teknik olarak uygulanabilirliği ve kaynama ile fonksiyonel sonuçlar açısından başarı düzeyi yüksek klinik çıktıları nedeniyle, özellikle kemik bankası bulunmayan merkezlerde biyolojik

rekonstrüksiyon için uygun ve etkili bir seçenektir. Ayrıca bu yöntem, devitalize edilen otogreftin mekanik dayanımını büyük ölçüde koruması sayesinde, dondurulmuş otogreft ile vaskülarize fibula kombinasyonuna dayanan "frozen hotdog" gibi ileri rekonstrüksiyon tekniklerinin uygulanabilmesine de olanak sağlayabilmektedir.

2.2.2.5 GERİ KAZANILMIŞ OTOGREFTLERİN VASKÜLARİZE OTOGREFTLERLE KOMBİNASYONU

Devitalize otogreft ile vaskülarize fibula kombinasyonu yöntemi, ekstremite rekonstrüksiyon tekniklerinde sağlam yapısal destekle birlikte vaskülarizasyon sayesinde artan biyolojik entegrasyon ve iyileşmeyi bir araya getiren sofistike bir evrimi temsil etmektedir[14]. Bu kombinasyon yöntemi, kemik rekonstrüksiyonunda karşılaşılan zorlukları ele alarak hem mekanik destek sağlamakta hem de canlı vaskülarize dokunun entegrasyonu sayesinde biyolojik iyileşmeyi desteklemektedir.

Masif kemik defektlerinin biyolojik rekonstrüksiyonunda kombine tekniklerin gelişimi, ilk olarak Capanna ve arkadaşlarının tanımladığı masif allogreft kabuğu + serbest vaskülarize fibula grefti yaklaşımıyla başlamıştır[39]. Bu yöntem, mekanik olarak güçlü ancak biyolojik aktivitesi sınırlı allogreft kabuğunu; biyolojik potansiyeli yüksek fakat mekanik olarak zayıf olan vaskülarize fibula ile birleştirerek iki dokunun avantajlarını aynı yapı içinde toplamayı amaçlamaktadır. Özellikle uzun kemiklerde interkalar defektlerin rekonstrüksiyonunda güçlü mekanik stabilite, hızlı revaskülarizasyon ve düşük nonunion riski sağlaması nedeniyle uzun yıllar boyunca "kombine biyolojik rekonstrüksiyonun" temelini oluşturmuştur[40].

Masif defektlerde allogreft yerine devitalize otogreft kullanımını gündeme getiren ilk kapsamlı klinik seri Muramatsu ve arkadaşları tarafından yayımlanmıştır[41]. Çalışmalarında, tümörlü segment ekstrakorporal olarak 60–70 Gy bolus doz radyasyonla sterilize edilmiş, ardından defekte serbest vaskülarize fibula grefti ile kombine edilerek yeniden implante edilmiştir. Bu yaklaşım, mekanik olarak güçlü "irradiye otogreft" ile yüksek biyolojik aktivite sunan FVFG'nin avantajlarını birleştirmiştir. Tibia cisim tümörlerinin baskın olduğu sekiz olguluk seride, hastaların büyük çoğunluğunda sağlam bir kaynama paterni, iyi fonksiyonel skorlar (MSTS ortalama 94/100) ve kabul edilebilir komplikasyon oranları

bildirilmiştir. Muramatsu serisi, bu kombinasyon tekniğinin özellikle interkalar tibia defektlerinde etkin bir seçenek olduğunu göstermiştir[41].

Sıvı azotla geri kazanılmış kemik otogreftin mekanik dayanımını büyük ölçüde koruması, kollajen matriks ve BMP/TGF-β gibi osteojenik proteinlerin ısı ile zarar görmemesi, onu kombine rekonstrüksiyon için ideal bir "biyolojik kabuk" hâline getirmiştir[26]. Dondurulmuş otogreft kabuğunun içine longitudinal olarak yerleştirilen serbest vaskülarize fibula grefti hem erken revaskülarizasyon sağlar hem de kabuk greftin zaman içinde yeniden canlı kemikle yer değiştirmesine olanak tanır. Bu kombinasyon hem mekanik hem biyolojik açıdan tamamlayıcı etki oluşturduğu için rekonstrüksiyon literatüründe giderek daha yaygın kabul görmektedir.

Literatürdeki en geniş modern seri, Özger ve arkadaşlarının 66 olgudan oluşan Frozen Hotdog kohortudur. Bu çalışmada, *sıvı nitrojen ile geri kazanılmış kemik otogreft* içine FVFG yerleştirilmiş, greft uçları medüller kanal dışına taşacak şekilde interkalasyon sağlanmış ve tüm yapı uzun plak ile tespit edilmiştir. Bu yöntemin literatürde "frozen hotdog" olarak adlandırılmasının nedeni, sıvı azotla dondurularak devitalize edilmiş uzun kemik segmentinin, içine yerleştirilen uzun vaskülarize fibula greftini çevreleyen bir kabuk gibi davranması ve makroskopik görünümünün bir 'hotdog'u andırmasıdır. Frozen Hotdog tekniğinin klinik ve fonksiyonel sonuçları değerlendirildiğinde, ISOLS skorlarının ortalama 22.6, MSTS skorlarının ise ortalama 25.4 olduğu bildirilmiştir. Beş yıllık ekstremite koruma oranı %96,3'e ulaşmış; *geri kazanılmış kemik otogreft* nonunion oranı %31,8, vaskülarize fibula greftinde kırık oranı %9,1 olarak saptanmıştır. Redüksiyon kalitesinin klinik iyileşme üzerine etkisi incelendiğinde, greft ile kabuk arasında tam temas sağlanan olgularda yük vermenin ortalama 13,7 ayda gerçekleştiği, temasın yetersiz olduğu olgularda ise bu sürenin 17.9 aya kadar uzadığı görülmüştür. Bu veriler, Frozen Hotdog yönteminin özellikle femur ve tibia tümörlerinde biyolojik uyum, mekanik dayanım ve uzun dönem ekstremite koruma açısından güvenilir, etkili ve maliyet açısından avantaj sağlayan bir rekonstrüksiyon seçeneği olduğunu göstermektedir[14].

Geri kazanım yöntemleri aşağıda özetlenmiştir (Tablo 3)

Tablo 3: Geri Kazanılmış Masif Otogreft Yöntemlerinin Karşılaştırılması

Yöntem	Prensip	Uygulama Sıcaklığı / Dozu	Biyolojik Özelliklerin Korunumu	Mekanik Dayanıklılık	Onkolojik Güvenlik	Avantajlar	Dezavantajlar / Kısıtlılıklar	Literatürde Bildirilen Başarı / Komplikasyon Oranları
Otoklavizasyon	Yüksek ısı ile devitalizasyon	121 °C / 20 dk	Düşük – kolajen ve BMP denatüre olur	Orta – ısıya bağlı kırılganlık artar	Yüksek – canlı hücre kalmaz	Basit, hızlı, düşük maliyetli, yüksek sterilizasyon gücü	Biyolojik reaktivite kaybı, geç kaynama, psödoartroz	Köhler (1986): %35 mekanik kayıp, geç kaynama, %20 psödoartroz
Pastörizasyon	Orta ısı ile devitalizasyon	60 °C / 30 dk	Orta – osteoindüktif proteinler kısmen korunur	İyi – mekanik dayanım korunur	Yüksek	Biyomekanik bütünlüğü korur, kolay uygulanır	Sterilizasyon gücü sınırlı, enfeksiyon riski otoklavdan fazla	Ahmed (2003): %68 tam kaynama, %16 enfeksiyon, %10 kırık
Ekstrakorporal İrradyasyon	Yüksek doz radyasyonla devitalizasyon	50–300 Gy	Yüksek – kolajen ve osteoindüktif proteinler korunur	İyi	Yüksek – 60 Gy üzeri yeterli	Anatomik uyum, iyi biyolojik denge	Revaskülarizasyon geç, yüksek dozda greft zayıflar	Hatano (2005): 60 Gy yeterli, 250 Gy üzeri revaskülarizasyon azalır
Sıvı Azot (Frozen Autograft)	Kriyodestrüksiyon (hızlı dondurma–yavaş çözülme)	−196 °C / 20 dk	Yüksek – protein ve enzim yapısı korunur	İyi – kortikal bütünlük korunur	Yüksek – tümör hücresi kalmaz	Ucuz, ekipman gerektirmez, biyolojik skafold sağlar	Dondurma sırasında kırık riski, pediküllü yöntemde yumuşak doku hasarı	Tsuchiya (2005): %85 kaynama, %7 nüks, %7 kırık

3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER

3.1 HASTALAR

Bu çalışma, alt ekstremite uzun kemik tümörlerinde **"frozen hotdog (FH)"** olarak adlandırılan sıvı azotla dondurulmuş otogreft ile serbest vaskülarize fibula grefti kombinasyonu ile yapılan biyolojik rekonstrüksiyonun klinik, radyolojik ve onkolojik sonuçlarını değerlendirmek üzere planlanmış retrospektif bir gözlemsel çalışmadır.

Çalışma, Sağlık Bilimler Üniversitesi Baltalimanı Kemik Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği'nde 01.12.2016-01.12.2023 tarihleri arasında alt ekstremitede mevcut olan tümörlerin rezeksiyonu sonrası oluşan

defektlerin frozen hotdog yöntemi ile rekonstrüksiyonu yapılan hastaların arşiv kayıtlarının incelenmesiyle gerçekleştirilmiştir.

Çalışma,26.06.2024 tarihinde 23/151 no'lu toplantı ile etik kurul tarafından onaylanmıştır. Tüm işlemler, Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Çalışmaya, kemik gelişimi tamamlanmamış pediatrik yaş grubunda yer alan, primer malign kemik tümörü bulunan ve tümör rezeksiyonu sonrasında oluşan segmental defektin frozen hotdog yöntemiyle rekonstrükte edildiği, en az 24 aylık düzenli klinik ve radyolojik takip verisi mevcut olan hastalar dahil edilmiştir. Pediatrik yaş grubu dışında kalan ve büyüme kıkırdakları kapanmış olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma yalnızca alt ekstremite tümörlerini kapsamakta olup rekonstrüksiyon lokalizasyonu distal femur ve proksimal tibia ile sınırlandırılmıştır. Benign veya metastatik kemik tümörü tanısı bulunanlar, allogreft, endoprotez veya farklı rekonstrüksiyon yöntemleri uygulanan olgular ile yeterli tıbbi kaydı bulunmayan veya 24 aydan kısa takip edilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Malign tümörlerin rezeksiyonu sonrası oluşan defektlerin frozen hotdog yöntemi ile rekonstrüksiyonu yapılan 42 hasta incelenmiştir. Bunlardan 5 tanesi yetersiz takip süresi nedeniyle, 3 tanesi ise pediyatrik yaş grubuna ait olmaması nedeniyle ve 3 tanesi üst ekstremite yerleşimli olması nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya 31 hasta ile devam edilmiştir.

Hastaların yaşı, cinsiyeti ve tıbbi özgeçmişi incelenmiş; tümör tanısı, anatomik lokalizasyonu (femur veya tibia) ve alt lokalizasyonu (proksimal metafiz, diyafiz, distal metafiz) kaydedilmiştir. Tüm olgular, tümörün histolojik derecesi, lokal yayılımı ve metastaz durumunu esas alan Enneking Evreleme Sistemi'ne göre sınıflandırılmıştır. Hastaların preoperatif ve postoperatif dönemde kemoterapi veya radyoterapi alıp almadığı da kayıt altına alınmıştır.

Radyolojik değerlendirmelerde greft–host füzyonu, rezorpsiyon, greft kırığı, greft kısalması, fiksasyon materyalinin durumu ve fibula hipertrofisi International Society of Limb Salvage (ISOLS) greft değerlendirme kriterlerine göre puanlanmıştır.

Fonksiyonel sonuçlar Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) skorlama sistemi ile değerlendirilmiş olup bu sistem ağrı, fonksiyon, emosyonel kabul, destek ihtiyacı, yürüme kapasitesi ve yürüme mesafesi parametrelerinden oluşmaktadır.

Cerrahi kayıtlar incelenerek rezeksiyon uzunluğu, kriyodestrüksiyon sonrası elde edilen dondurulmuş otogreftin uzunluğu, kullanılan serbest vaskülarize fibula greftinin uzunluğu ve greftin fiksasyon yöntemi kaydedilmiştir. Postoperatif döneme ilişkin olarak patoloji raporlarında rezeksiyon sınırlarının durumu ve tümör nekroz oranı değerlendirilmiştir. Hastaların ameliyat sonrası görüntülemeleri ilk üç ay boyunca aylık, sonraki iki yıl boyunca üç ayda bir ve beşinci yıla kadar altı ayda bir çekilen direkt grafiler ile toraks bilgisayarlı tomografilerinden oluşmaktadır.

Rekonstrüksiyonla ilişkili komplikasyonlar arasında kısalık, yumuşak doku sorunları, kaynama problemleri, greft kırığı, deformite, implant yetmezliği, derin enfeksiyon, eklem hareket kısıtlılığı ve vaskülarize fibula donör sahasına ilişkin sorunlar yer almakta olup bu komplikasyonlara yönelik uygulanan tüm cerrahi ve konservatif tedavi girişimleri kaydedilmiştir. Onkolojik sonuçlar lokal nüks, uzak metastaz, herhangi bir onkolojik olay ve mortalite olarak değerlendirilmiştir.

3.2 CERRAHİ YÖNTEM

Tüm olgular operasyon öncesinde klinik, radyolojik ve onkolojik olarak multidisipliner bir yaklaşımla değerlendirilmiş, cerrahi endikasyonlar hastanenin tümör konseyinde tartışılarak belirlenmiştir. Rekonstrüksiyon planlanan hastalarda preoperatif dönemde etkilenen kemik segmentinin tahmini rezeksiyon uzunluğu ile fibula donör saha planlaması yapılmış; gerekli durumlarda hastanın büyüme potansiyeli dikkate alınarak ek artrodez seçenekleri veya epifiz koruyucu stratejiler göz önünde bulundurulmuştur.

Rezeksiyonun proksimal ve distal sınırları preoperatif radyografik planlama doğrultusunda belirlenmiş ve intraoperatif olarak skopi eşliğinde işaretlenmiştir. Cerrahi insizyon hattı steril kalem ile çizilmiş ve belgeleme amacıyla fotoğraflanmıştır (Resim 1).



Resim 1*:* Tibia proksimalde gelişen osteosarkom nedeniyle yapılan rezeksiyon öncesi insizyon çizimi ve insizyon

Anestezi esnasında hastanın vital parametreleri sürekli olarak takip edilmiş; kan basıncı invaziv arteriyel yöntemle monitörize edilmiş, EKG ve ventilasyon sistemi ile hemodinamik stabilite sağlanmıştır. Kanama miktarına göre arteriyel kan gazı analizleri yapılarak hemoglobin düzeyi ve metabolik parametreler kontrol edilmiştir. Erişkin hastalara cerrahi başlamadan 15 dakika önce 1000 mg sefazolin sodyum, pediatrik olgularda ise 20 mg/kg dozunda profilaktik antibiyotik uygulanmış ve ameliyat süresince her dört saatte bir ek doz verilmiştir. Cerrahi alan %10'luk povidon-iyodür solüsyonu ile sterilize edilmiştir. Distal femur ve tibia cerrahilerinde uygun olgularda turnike uygulanmıştır. Rezeksiyon işlemi ortopedik onkoloji cerrahı tarafından plan doğrultusunda gerçekleştirilmiş, sakrifiye edilecek ve korunacak yapılar ameliyat öncesinde netleştirilerek mikrocerrahi ekibiyle paylaşılmıştır. Enneking'in tanımladığı şekilde geniş rezeksiyon prensipleri uygulanmıştır[17].

Rezeksiyon sırasında kullanılan cerrahi setler “kontamine” kabul edilmiş; tümörlü segment çıkarıldıktan sonra set ve örtü değişimi yapılmıştır. Rezektatın çıkarılmasının ardından çevre dokulardan cerrahi sınır örnekleri alınarak numaralandırılmış ve patolojiye gönderilmiştir. Rezektatın uzunluğu ölçülmüş ve defektin boyutu kayıt altına alınmıştır (Resim 2).



Resim 2*:* Rezektatın boy ölçümü ve defektin büyüklüğünün ölçümü

Daha sonra rezektat ameliyat sahasından uzaklaştırılarak medüller kanalı kürete edilmiş, çevre yumuşak dokulardan tamamen temizlenmiştir (Resim 3). Bu dokulardan alınan örnekler, tümör nekroz oranının belirlenmesi amacıyla patoloji laboratuvarına gönderilmiştir.



Resim 3*:* Rezektatın çevre dokulardan ayrılması

Devitalize edilecek kemik greftin ortasına yüksek hızlı burr kullanılarak ileride vaskülarize fibula greftinin yerleştirileceği bir oluk hazırlanmıştır (Resim 4).

Hazırlanan kemik, Tsuchiya'nın tarif ettiği protokole uygun şekilde -196 °C'deki sıvı azotun bulunduğu kaba daldırılmıştır [26], [38]. Rezektat 20 dakika sıvı azotta bekletilmiş, ardından steril koşullarda çıkarılarak 15 dakika oda sıcaklığında çözülmeye bırakılmış ve son olarak 15 dakika distile su içerisinde ısı dengesi sağlanmıştır (Resim 5).



Resim 4*:* Rezektat üzerine SVFG için yapılan oluk



Resim 5*:* Çevre yumuşak dokulardan temizlendikten sonra sıvı azot dolu tanka rezektatın yerleştirilmesi

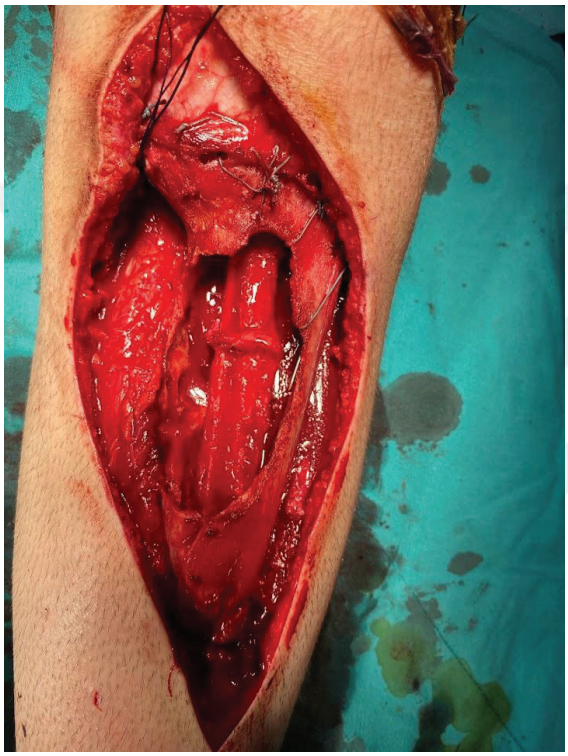
Bu işlem, kriyodestrüksiyon yoluyla kemikteki canlı hücrelerin devitalize edilmesini sağlarken mineral matriksin, osteokonduktif yapının ve mekanik dayanımın korunmasını amaçlamaktadır.

Sıvı azot işlemine paralel olarak mikrocerrahi ekibi vaskülarize fibula greftinin diseksiyonuna başlamış ve fibula grefti mikrocerrahi prensiplere uygun şekilde hazırlanmıştır (Resim 6).



Resim 6*:* Mikrocerrahi ekibi tarafından hazırlanmış serbest vaskülarize fibula grefti

Ardından uygun damar uçları arasında 8/0, 9/0 ve 10/0 poliamid sütürler kullanılarak arteriyel ve venöz anastomozlar gerçekleştirilmiştir. Vaskülarize fibula grefti, oluk açılmış devitalize kemik kabuğu içerisine yerleştirilmiş ve osteotomi hatlarına uygun şekilde pozisyonlanmıştır (Resim 7).

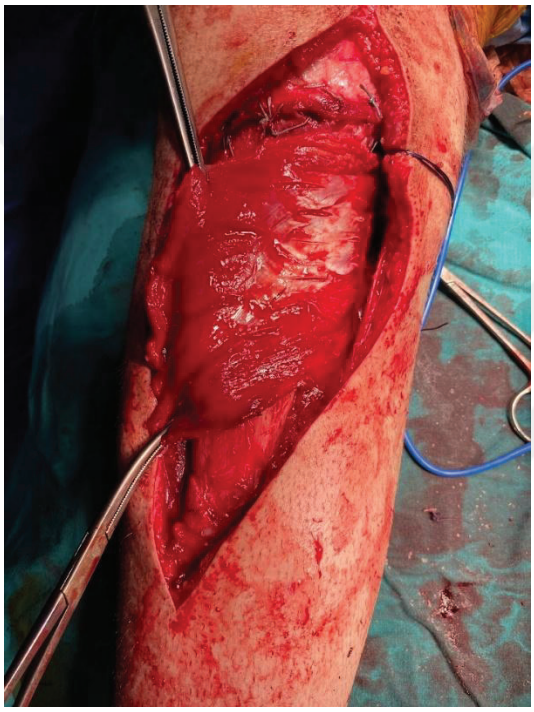


Resim 7*:* Geri kazanılmış proksimal tibianın içine yerleştirilmiş ve anastomozları yapılmış serbest vaskülarize fibula

Osteotomi bölgelerinin fiksasyonu amacıyla köprüleme plakları, transkortikal vidalar ve gerek görüldüğünde kompresyon vidaları kullanılmış; fiksasyonun uygunluğu skopi ile kontrol edilmiştir.

Yara kapatma aşamasında devitalize kemik ve plak yapılarının yeterli yumuşak doku örtüsü sağlanacak şekilde kapanmasına özen gösterilmiştir. Proksimal tibia

yerleşimli olgularda uygun örtünün sağlanması amacıyla tüm hastalarda gastroknemius kas flebi kullanılmıştır (Resim 8). Derin dokulara aspiratif dren yerleştirilmiş ve özellikle geniş rezeksiyon yapılan hastalarda ölü boşluk oluşumunu azaltmak, kompartman sendromu riskini en aza indirmek ve granülasyon dokusunun olgunlaşmasını desteklemek amacıyla primer kapama tercih edilmemiş; bunun yerine vakum yardımlı aşamalı kapama yöntemi uygulanmıştır. Cerrahi işlemin tamamlanmasının ardından hastalara ameliyathane ortamında immobilizasyon amacıyla atel uygulanmıştır.



Resim 8*:*Proksimal tibianın gastroknemius flebi ile kapatılması

3.3 AMELİYAT SONRASI TAKİP

Ameliyat sonrası tüm hastalar ilk 24 saat boyunca ikinci düzey yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. Bu süre içerisinde ekstremite dolaşımını değerlendirmek amacıyla dört saatte bir kapiller dolum zamanı kontrol edilmiş; posterior tibial ve dorsalis pedis arter akımları el doppleri ile muayene edilerek kayıt altına alınmıştır.

Fasyomiyokütan flep uygulanan olgularda pedikül dolaşımı ve anastomoz bölgesi yine el doppleri ile değerlendirilmiştir.

Pansumanlar ilk 24 saatten itibaren günde bir kez, gerektiğinde daha sık olacak şekilde değiştirilmiş; her pansuman steril set ile yapılmış ve yara alanı düzenli olarak fotoğraflanmıştır.

Hemodinamik olarak stabil olan hastalar 24. saatten itibaren iki koltuk değneği yardımıyla, sağlam taraflarına yük vererek mobilize edilmişlerdir. Aynı dönemde eklem hareket açıklığını korumak amacıyla pasif ve aktif hareket açıklığı egzersizleri başlatılmıştır. Tüm hastalara izometrik egzersizler gösterilmiş ve uygulamaları sağlanmıştır.

Dren çıkışları 24 saatlik aralıklarla takip edilmiş, drenler 50 cc'nin altına düşene kadar yerinde tutulmuştur. Enfeksiyon profilaksisi amacıyla 1 g sefazolin sodyum günde üç kez olacak şekilde vakum yardımlı kapama süresince uygulanmıştır. Vakum destekli kapama sistemi (VAC), 3–5 gün aralıklarla ameliyathanede anestezi altında değiştirilmiş; her değişimde yara dudakları kürete edilerek canlı dokuya ulaşılmış ve alan yıkanmıştır. VAC uygulaması, yeterli granülasyon dokusu oluşuna ve cerrahi alan ödeminin azalmasına kadar sürdürülmüştür. Primer kapatmanın mümkün olmadığı olgularda yara alanı uygun dönemde cilt grefti ile kapatılmıştır.

Yara kapanması sağlanan, pansumanlarında akıntı izlenmeyen ve bağımsız mobilizasyon ile egzersizlerini yapabilen hastalar taburcu edilmiştir. Taburculuk aşamasında medikal onkoloji ekibiyle iletişime geçilerek adjuvan tedavilerin planlaması yapılmıştır.

Hastalar en son cerrahiden iki hafta sonra poliklinik kontrolüne çağrılmış; yara iyileşmesi, eklem hareket açıklığı ve direkt grafiler değerlendirilmiştir. Yara yeri sorunu bulunmayan hastaların dikişleri alınmış; komplikasyon gelişen olgular ayaktan veya yatırılarak takip edilmiştir. Tüm komplikasyonlar hasta dosyasına işlenmiştir.

Ameliyat sonrası ilk üç ay boyunca her ay, sonraki iki yıl boyunca üç ayda bir ve beşinci yılın sonuna kadar altı ayda bir çekilen direkt grafiler ve toraks bilgisayarlı tomografileri değerlendirilmiştir. Bu kontroller sırasında hastaların fonksiyonel değerlendirmesi Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) formu kullanılarak

yapılmıştır (Tablo 4). MSTS formunda 0, 1, 3 ve 5 puanlamaları belirli performans düzeylerini temsil etmekte; 2 ve 4 ise gözlemcinin ara değerlendirmelerde kullanması amacıyla spesifik bir kategoriye karşılık gelmemektedir.

Hastaların rekonstrüksiyonla ilişkili komplikasyonları Henderson sınıflamasına göre değerlendirilmiş ve kaydedilmiştir (Tablo 5).

Puan	**Ağrı**	**İşlev**	**Duygusal Kabullenme**	**Destekler**	**Yürüme**	**Adım**
5	Yok	Kısıtlama yok	Coşkulu	Yok	Sınırsız	Normal
4						
3	Hafif	Eğlenmeyi Engelleyen Kısıtlama Var	Memnun Edici	Cihaz kullanıyor	Sınırlı	Küçük Kozmetik
2						
1	Orta	Kısmi İş Görememe	Kabulleniyor	Bir Koltuk Değneği	Sadece Ev İçinde	Büyük Kozmetik Küçük İşlevsel Yetersizlik
0	Ciddi	Tam İş Görememe	Beğenmiyor	İki Koltuk Değneği	Yardımsız Yürüyemiyor	Büyük İşlevsel Yetersizlik

Tablo 4: MSTS Formu[42]

Tablo 5: Henderson Komplikasyon Sınıflaması

Genel Kategori	Tip	Komplikasyon Başlığı	Alt Kategori	Açıklama
Mekanik	**Tip 1 – Yumuşak doku yetmezliği**	Yumuşak doku disfonksiyonu veya yetersizliği	**A – Fonksiyonel**	Yetersiz kas-ligamentöz tutunmaya bağlı sınırlı fonksiyon
			B – Kapsama	Aseptik yara ayrışması
	Tip 2 – Greft–konak kaynamama	Greft–konak kaynamama lehine klinik ve radyolojik kanıt	**A – Hipertrofik**	Konak tarafında bol kallus oluşumu ile kaynamama
			B – Atrofik	Konak tarafında kallus oluşumu olmadan kaynamama
	Tip 3 – Yapısal yetmezlik	Kırık veya mekanik destek yapısının yetersizliği	**A – Fiksasyon**	Plak/vida kırılması ile konstrüksiyon instabilitesi
			B – Greft	Allogreft içi kırık
Mekanik Olmayan	**Tip 4 – Enfeksiyon**	Rekonstrüksiyon enfeksiyonu	**A – Erken**	Biyolojik implant enfeksiyonu (<6 ay)
			B – Geç	Biyolojik implant enfeksiyonu (> 6 ay)
	Tip 5 – Tümör progresyonu	Tümör rekürrensi veya progresyonu	**A – Yumuşak doku**	Yumuşak doku tümör progresyonu
			B – Kemik	Kemik tümör progresyonu
Pediatrik	**Tip 6 – Pediatrik yetmezlikler**	Büyümeye bağlı komplikasyonlar	**A – Fizyel durma**	Büyüme plağı kapanmasına bağlı uzunluk veya açısal deformite
			B – Eklem displazisi	Greft ile eklem temasına bağlı eklem displazisi

3.4 RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Ameliyat sonrası radyolojik takip protokolü kapsamında hastalardan ilk üç ay boyunca aylık, sonraki iki yıl boyunca üç ayda bir ve beşinci yılın sonuna kadar altı ayda bir direkt grafi çekilmiştir. Ayrıca aynı takip dönemlerinde toraks bilgisayarlı tomografisi değerlendirilmiştir. Elde edilen tüm radyolojik görüntüler, International Society of Limb Salvage (ISOLS) greft değerlendirme kriterlerine göre analiz

edilmiştir. Radyolojik incelemede füzyon, rezorpsiyon, greft kırığı, greft kısalması, fiksasyon durumu ve fibula hipertrofisi ayrı ayrı değerlendirilmiş ve her parametre 1 ile 4 arasında puanlanmıştır (1: kötü, 2: orta, 3: iyi, 4: mükemmel). Böylece toplam ISOLS skoru 6 ile 24 arasında değişmiştir (Tablo 6).

3.5 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen verilerin analizinde SPSS 25.0 yazılımı (IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare testi ve gerektiğinde Fisher's exact testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin grupla ilişkisini incelemek için dağılıma bağlı olarak Student t-testi, Mann–Whitney U testi ve çoklu grup karşılaştırmalarında ANOVA testi kullanıldı. Metastaz, lokal rekürrens ve komplikasyon gelişimini etkileyen faktörler için binary lojistik regresyon analizi uygulandı.

Zamana bağlı sonuçlar için Kaplan–Meier sağkalım analizi kullanıldı ve gruplar arası sağkalım farkları Log-Rank testi ile karşılaştırıldı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Tablo 6: ISOLS Radyolojik Greft Değerlendirme Skoru

Başlık	1 Puan	2 Puan	3 Puan	4 Puan
1. Greft–Host Kemik Kaynaması	Kaynama yok, belirgin radyolüsen hat	Sadece fibrotik birliktelik	Bir uçta tam, diğer uçta kısmi kaynama	Her iki uçta tam kortikal kaynama
2. Greft Bütünlüğü	Ciddi bütünlük kaybı / çökme	Orta düzey zayıflama	Hafif kortikal incelme	Korteks tamamen sağlam
3. Greft Kırığı	Deplase veya yük taşıyamayan kırık	Non-deplase kırık	Küçük stabil çatlak	Kırık yok
4. Greft Rezorpsiyonu	Şiddetli rezorpsiyon (> %50 hacim kaybı)	Orta derecede rezorpsiyon	Hafif rezorpsiyon	Rezorpsiyon yok
5. Kemik Remodelling	Remodelling yok, düzensiz yapı	Minimal / düzensiz remodelling	Orta düzey düzenli remodelling	Normal kortikal kalınlığa yakın düzenli remodelling
6. Medüller Kanalın Yeniden Oluşumu	Medüller kanal izlenmiyor	Minimal kanal oluşumu	Kısmi kanal formasyonu	Medüller kanal tamamen yeniden oluşmuş

4.BULGULAR

Hastalara ait veriler hastane bilgi yönetim sistemi kayıtları ve ilgili hasta dosyalarından elde edildi. Veriler istatistiksel analiz öncesinde düzenlenerek değerlendirmeye alındı ve analizlere tanımlayıcı istatistikler ile başlandı (Tablo 7-8).

Çalışmaya "frozen hot-dog" yöntemi ile interkalar rekonstrüksiyon uygulanan toplam 31 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 11,0±3,8 yıl (4–17) olup, olguların %38,7'si 10 yaş altındaydı (n=12). Tanı dağılımı 13 hastada Ewing sarkomu (%41,9) ve 18 hastada osteosarkom (%58,1) şeklindeydi. Lezyon yerleşimi açısından 12 olgu proksimal tibia (%38,7), 19 olgu ise distal femur (%61,3) kaynaklıydı.

Epifiz tutulumu 12 hastada (%38,7) mevcutken, 19 hastada (%61,3) izlenmedi. Patolojik kırık yalnızca 2 olguda (%6,5) saptandı. Tüm hastalarda cerrahi sınırlar negatifti (%100 geniş rezeksiyon). Histopatolojik nekroz oranı 22 hastada ≥%95 (%71,0), 9 hastada ise <%95 (%29,0) olarak raporlandı. Hastaların büyük çoğunluğu evre IIB (n=29; %93,5), 2 hasta ise evre III olarak sınıflandırıldı.

Kemik kaynaması tüm hastalarda sağlandı (%100). Ortalama kemik kaynama süresi 15,0±7,2 ay (5–35) idi. Gecikmiş kaynama kriterlerini karşılayan 13 hasta (%41,9) mevcuttu.

Ortalama rezeksiyon uzunluğu 164,1±47,7 mm (89–321), kullanılan fibula greft uzunluğu ise 197,6±48,6 mm (115–390) olarak ölçüldü. Tüm hastalarda plak–vida ile internal fiksasyon uygulanmıştı. Ortalama takip süresi 46,3±22,6 ay (24–120) idi.

ISOLS greft skoru ortalama 20,4±4,0 (9–24), MSTS skoru ortalama 24,7±4,0 (12–30) olarak hesaplandı. Takip süresince 6 hastada metastaz (%19,4) ve 1 hastada lokal rekürrens (%3,2) gelişti. Lokal rekürrens saptanan olguda rekürrens yalnızca yumuşak doku komponentinde izlenmiş olup, kriyodestrükte otogreft segmenti içerisinde rekürrens saptanmadı.

Pearson ve Spearman korelasyon analizleri sonrasında anlamlı ilişki saptanan değişkenler için ileri analiz yapılmak üzere veriler üç ana grupta değerlendirildi:

1- Kaynama süresini etkileyen faktörler
2- MSTS ve ISOLS skorlarını etkileyen faktörler
3- Onkolojik sonuçları etkileyen faktörler

Tablo 7: Hastalara Ait Sürekli Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri (n=31)

Değişken	Ortalama ± SD	Ortanca (Min–Maks)
Yaş (yıl)	10,97 ± 3,76	12 (4–17)
MSTS skoru	24,77 ± 3,92	26 (12–30)
Rezeksiyon uzunluğu (mm)	164,10 ± 47,68	167 (89–321)
Fibula greft uzunluğu (mm)	197,58 ± 48,63	190 (115–390)
Nekroz oranı (%)	82,42 ± 33,79	100 (0–100)
ISOLS greft skoru	20,35 ± 3,99	21 (9–24)
Kemik kaynama süresi (ay)	15,03 ± 7,22	12 (5–35)
Takip süresi (ay)	46,26 ± 22,63	42 (12–120)
Rekürrenssiz sağkalım (ay)	45,00 ± 23,37	40 (13–117)
Metastazsız sağkalım (ay)	44,23 ± 23,57	37 (16–118)

Dipnot: Veriler ortalama ± standart deviasyon veya ortanca (minimum–maksimum) olarak sunulmuştur.

Tablo 8: Hastalara Ait Kategorik Değişkenlerin Dağılımı (n = 31)

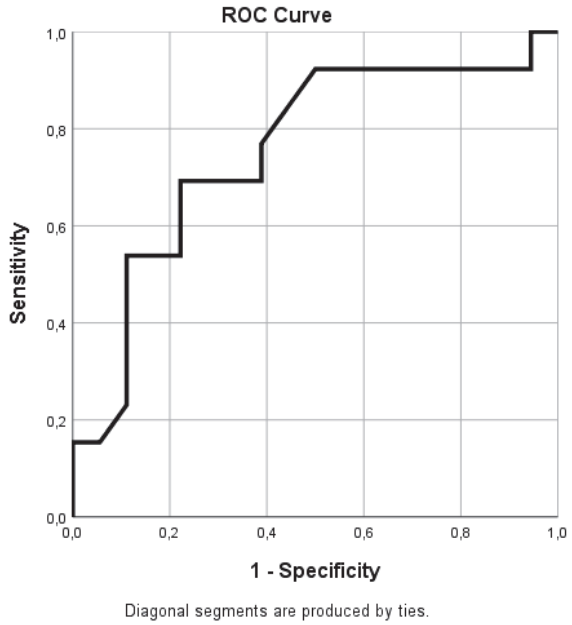
Değişken	Kategori	n	%
Yaş grubu	<10 yaş	12	38,7
	≥ 10 yaş	19	61,3
Tanı	Ewing sarkom	13	41,9
	Osteosarkom	18	58,1
Lokalizasyon	Proksimal tibia	12	38,7
	Distal femur	19	61,3
Epifiz tutulumu	Var	12	38,7
	Yok	19	61,3
Patolojik kırık	Var	2	6,5
	Yok	29	93,5
Cerrahi sınır	Pozitif	0	0
	Negatif	31	100
Nekroz oranı	≥ %95	22	71,0
	<%95	9	29,0
Tümör evresi	IIB	29	93,5
	III	2	6,5

Dipnot: Veriler sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

4.1KAYNAMA SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Öncelikle korelasyon analizlerinde kemik kaynama süresini etkileyebileceği düşünülen klinik ve cerrahi değişkenler değerlendirildi. Anlamlı ilişki saptanan değişkenler için kaynama üzerine etkilerini ortaya koymak amacıyla ileri istatistiksel analizler gerçekleştirildi.

Rezeksiyon uzunluğu ile gecikmiş kaynama arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla ROC analizi yapıldı (Şekil 2).



Şekil 2: Rezeksiyon Uzunluğunun Gecikmiş Kaynamayı Öngörme Gücü: ROC Eğrisi

ROC analizinde rezeksiyon uzunluğunun gecikmiş kaynamayı öngörme gücü istatistiksel olarak anlamlı bulundu (AUC = 0,754; %95 GA: 0,574–0,934; p = 0,017) (Tablo 9). Youden indeksine göre en uygun eşik değeri ≥171 mm olarak belirlendi. Bu eşik değerde duyarlılık %69,2 ve özgüllük %77,8 olarak hesaplandı.

Tablo 9: Rezeksiyon uzunluğunun gecikmiş kaynamayı öngörme gücü (AUC)

Değişken	AUC	%95 Güven Aralığı	p
Rezeksiyon uzunluğu(mm)	0,754	0,574-0,934	**0,017**

Gecikmiş kaynama gelişimini etkileyen bağımsız faktörleri belirlemek amacıyla yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde iki değişkenin bağımsız prediktör olduğu saptandı. Yaş artışı gecikmiş kaynama riskini anlamlı düzeyde artırmaktaydı (OR = 1,49; p = 0,040). Ayrıca osteosarkom tanısı, Ewing sarkomuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük gecikmiş kaynama riski ile ilişkili bulundu (OR

= 0,059; p = 0,037). Rezeksiyon uzunluğu, ISOLS greft skoru ve tümör lokalizasyonu ise çok değişkenli analizde bağımsız prediktör olarak saptanmadı (p> 0,05) (Tablo10).

Tablo 10: Gecikmiş Kaynamayı Öngören Faktörler: Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	OR (Exp(B))	%95 GA	p
Rezeksiyon uzunluğu (mm)	1,02	0,98 – 1,08	0,138
Yaş	1,49	1,02 – 2,19	**0,040**
ISOLS greft skoru	0,88	0,65 – 1,19	0,397
Lokalizasyon	1,69	0,21 – 13,5	0,621
Tanı (OS vs EW)	0,06	0,01 – 0,74	**0,037**

Dipnot: OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı.

Bu sonuçlar, rezeksiyon uzunluğu tek değişkenli analizlerde gecikmiş kaynama ile ilişkili görünmesine rağmen, çok değişkenli modelde bu anlamlılığını kaybettiğini göstermektedir. Bulgular, gecikmiş kaynamayı belirleyen temel klinik faktörlerin yaş ve biyolojik tümör tipi (tanı) olduğunu ortaya koymaktadır.

Kemik kaynama süresini etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amacıyla yapılan çok değişkenli lineer regresyon analizinde ise hiçbir değişkenin bağımsız prediktör olmadığı belirlendi (p> 0,05) (Tablo 11). Rezeksiyon uzunluğu, yaş, ISOLS greft skoru, tümör lokalizasyonu, tanı ve patolojik kırık varlığı kemik kaynama süresine anlamlı katkı göstermedi. Bu bulgu, kemik kaynama süresinin multifaktöriyel bir süreç olduğunu ve ölçülebilir cerrahi ya da klinik parametrelerle doğrusal olarak öngörülemediğini düşündürmektedir. Buna karşın, lojistik regresyon analizleri gecikmiş kaynama gelişimi açısından yaş ve tanının bağımsız belirleyiciler olduğunu ortaya koymuştur.

Tablo 11: Kemik Kaynama Süresini Etkileyen Faktörler: Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

Değişken	B Katsayısı	Standart Hata	β	p
Rezeksiyon uzunluğu (mm)	0,025	0,031	0,166	0,427
ISOLS greft skoru	−0,386	0,353	−0,213	0,285
Yaş	0,376	0,394	0,196	0,349
Lokalizasyon	0,809	2,789	0,055	0,774
Tanı	−0,289	2,843	−0,020	0,920
Patolojik kırık	−1,153	5,822	−0,040	0,845

Soru	Sonuç
"Kaynama süresi kaç ay olacağı hangi faktörlere bağlı?"	❌ Hiçbiri bağımsız değil
"12 aydan uzun sürerek gecikmiş kaynama gelişmesini hangi faktörler etkiliyor?"	✓ **Yaş ve tanı**

4.2MSTS VE ISOLS SKORLARINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

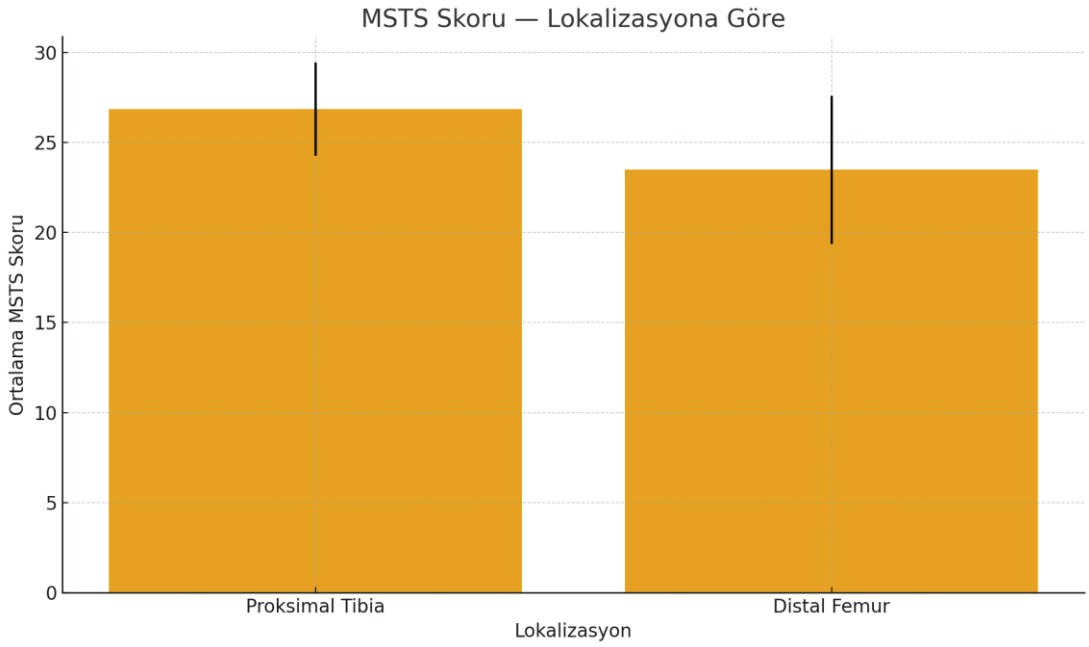
Pearson ve Spearman korelasyon analizlerinde MSTS skoru ile anatomik lokalizasyon arasındaki ilişkinin anlamlı olduğu saptandı. Bu ilişkinin yönünü ve büyüklüğünü değerlendirmek amacıyla bağımsız örneklem *t*-testi uygulandı (Tablo 12).

Tablo 12: Proksimal Tibia ve Distal Femur Olgularında MSTS Skorlarının Karşılaştırılması

Grup	Ortalama MSTS	t	df	p	Ortalama Farkı	%95 GA
Proksimal tibia	26,83 ± 2,59					
Distal femur	23,47 ± 4,12	2,52	29	**0,017**	3,36	0,64 – 6,08

Dipnot: Bağımsız örneklem t-testi; GA: Güven aralığı.
Levene testi p = 0,228 olduğu için eşit varyans varsayımı sağlanmıştır**.**

Proksimal tibia ile distal femur rekonstrüksiyonlarının fonksiyonel sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p = 0,017). Proksimal tibia yerleşimli olgularda ortalama MSTS skoru 26,83 iken, distal femur olgularında bu değer 23,47 idi. Ortalama fark 3,36 puan olup proksimal tibia lehineydi. Etki büyüklüğü Cohen's *d* = 0,93 olarak hesaplandı ve bu değer klinik olarak yüksek düzeyde etkiye işaret etmektedir.



MSTS ve ISOLS skorları arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan bivaryant korelasyon analizinde, MSTS fonksiyonel skorları ile ISOLS greft skorları

arasında orta–güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptandı (Spearman ρ = 0,469; p = 0,008) (Tablo 13)

Tablo 13: MSTS Skoru ile ISOLS Greft Skoru Arasındaki Korelasyon

Değişkenler	Korelasyon Katsayısı (ρ)	p	n
MSTS – ISOLS greft skoru	0,469	**0,008**	31

Dipnot: Spearman korelasyon analizi uygulanmıştır.

Bu bulgu, greftin radyolojik bütünlüğü ve yeniden şekillenme kalitesi arttıkça fonksiyonel sonuçların da anlamlı biçimde iyileştiğini göstermektedir.

MSTS skorunu etkileyen bağımsız değişkenleri belirlemek amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi uygulandı (Tablo 14)

Analizde MSTS skorunun en güçlü belirleyicisinin ISOLS greft skoru olduğu saptandı (B = 0,681; p <0,001). Buna göre greftin radyolojik bütünlüğündeki her 1 puanlık artış, MSTS skorunda yaklaşık 0,68 puanlık artış ile ilişkiliydi. Anatomik lokalizasyon da bağımsız bir belirleyici olup distal femur olgularında MSTS skorunun proksimal tibia olgularına göre ortalama 3,31 puan daha düşük olduğu belirlendi (B = −3,313; p = 0,001). Yaş ve tanı grubu MSTS skoru üzerinde anlamlı etki göstermedi. Patolojik kırık varlığının MSTS skorunu düşürme yönünde bir eğilim oluşturduğu izlenmekle birlikte, istatistiksel anlamlılık sınırında kaldığı görüldü (p = 0,078).

Tablo 14: MSTS Skorunu Etkileyen Faktörler: Çoklu Doğrusal Regresyon Analizi

Değişken	B Katsayısı	Standart Hata	β	p
ISOLS greft skoru	0,681	0,114	0,692	**<0,001**
Yaş	0,076	0,125	0,073	0,547
Lokalizasyon	−3,313	0,921	−0,418	**0,001**
Tanı	−0,337	0,940	−0,043	0,723
Patolojik kırık	−3,505	1,907	−0,223	0,078

Dipnot: β: Standartlaştırılmış regresyon katsayısı.

4.3ONKOLOJİK SONUÇLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Metastaz ve lokal rekürrens gelişimi açısından potansiyel risk faktörlerini belirlemek amacıyla tüm klinik, cerrahi ve patolojik değişkenler için tarama analizi yapıldı ve ilişkilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Yapılan analizler sonucunda, incelenen değişkenler arasında yalnızca rezeksiyon uzunluğu için belirlenen 171 mm eşik değeri ile metastaz gelişimi arasında anlamlı ilişki saptandı (Tablo 15).

Tablo 15: Rezeksiyon Uzunluğu (171 mm cut-off noktası) ile Metastaz Arasındaki İlişki

Test	Değer	df	p
Pearson Ki-kare	5,373	1	**0,020**
Süreklilik düzeltmesi	3,450	1	0,063
Olasılık oranı (Likelihood ratio)	7,548	1	**0,006**
Fisher's exact testi (iki yönlü)	–	–	**0,028**
Doğrusal ilişki testi	5,200	1	**0,023**
Toplam olgu sayısı	31		

Dipnot: Beklenen değeri 5'in altında olan hücreler bulunduğu için Fisher kesin testi esas alınmıştır. Anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Rezeksiyon uzunluğu ile metastaz gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çapraz tablo analizinde, 171 mm eşik değeri metastaz açısından belirleyici bulundu. <171 mm rezeksiyon uygulanan hastaların %33,3'ünde metastaz gelişirken, ≥171 mm rezeksiyon uygulanan hastalarda metastaz izlenmedi. Fisher's Exact Testi ile bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,028$) ve etki büyüklüğü orta–güçlü düzeydeydi ($\varphi = 0,416$). Bu bulgu, 171 mm'nin altındaki rezeksiyonların metastaz gelişimi açısından belirgin bir risk oluşturduğunu ortaya koymaktadır.

Metastazsız sağkalım (MFS) ve rekürrenssiz sağkalım (RFS) açısından tüm parametreler Kaplan–Meier analizi ile değerlendirildi. Analizlerde yalnızca rezeksiyon

uzunluğu için belirlenen 171 mm eşik değeri ile MFS arasında anlamlılığa yakın düzeyde ilişki saptandı (Tablo16).

Tablo 16: Rezeksiyon Uzunluğu (171 mm) Gruplarına Göre Metastazsız Sağkalım (MFS) Karşılaştırması

Test	χ^2	df	p
Log-rank (Mantel–Cox)	3,355	1	0,067

Dipnot: Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edilmiştir.

Kaplan–Meier analizine göre metastazsız sağkalım, ≥171 mm rezeksiyon uygulanan hastalarda daha yüksek seyrederken, bu grupta metastaz gelişimi izlenmedi. Buna karşılık <171 mm rezeksiyon uygulanan hastalarda metastazlar kademeli olarak ortaya çıktı ve sağkalım eğrisi aşamalı düşüş gösterdi. Log-rank testi iki eğri arasında marjinal düzeyde fark ortaya koydu ($\chi^2 = 3,355$; $p = 0,067$). Bu sonuç, geniş rezeksiyonun metastatik progresyon açısından korunmuş sağkalım ile güçlü şekilde ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Komplikasyon profili değerlendirildiğinde en sık görülen komplikasyonların Henderson Tip 1B (n = 9), Tip 3A (n = 7) ve Tip 6A (n = 14) olduğu saptandı.

Patolojik kırık bulunan olgularda Henderson Tip 1B komplikasyonları daha yüksek oranda izlendi (%100'e karşı %24,1) (Tablo 17). Ancak olgu sayısının düşük olması nedeniyle bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmadı (Pearson $\chi^2 = 5,226$; $p = 0,073$). Klinik açıdan değerlendirildiğinde patolojik kırığın erken implant ve yumuşak doku komplikasyonları açısından güçlü bir risk göstergesi olabileceği, ancak bu durumun daha geniş serilerle doğrulanmaya ihtiyaç duyduğu düşünülmektedir.

Tablo 17: Patolojik Kırık ile Henderson Tip 1B Komplikasyonu Arasındaki İlişki

Test	χ^2	df	p
Pearson Ki-kare	5,226	2	0,073
Olasılık oranı (Likelihood Ratio)	5,297	2	0,071
Doğrusal ilişki testi	0,453	1	0,501
Toplam olgu sayısı	31		

Dipnot: Hücrelerin bir kısmında beklenen değerler 5'in altında olduğu için sonuçlar temkinli yorumlanmalıdır. Anlamlılık sınırı $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Henderson Tip 3A mekanik komplikasyonları Ewing sarkomu olgularında osteosarkoma kıyasla anlamlı derecede daha sık izlendi (%46,2'ye karşı %5,6; Fisher's Exact Test $p = 0,012$) (Tablo 18). Bu bulgu, Ewing sarkomunun biyolojik özellikleri ve uygulanan yoğun kemoterapi protokollerinin greft biyomekaniğini olumsuz etkileyerek mekanik başarısızlık riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 18: Tanı ile Henderson Tip 3A Mekanik Komplikasyonu Arasındaki İlişki

Test	χ^2	df	p
Pearson Ki-kare	7,117	1	**0,008**
Süreklilik düzeltmesi	4,984	1	**0,026**
Olasılık oranı (Likelihood Ratio)	7,449	1	**0,006**
Fisher's exact testi (iki yönlü)	–	–	**0,012**
Doğrusal ilişki testi	6,887	1	**0,009**
Toplam olgu sayısı	31		

Dipnot: Beklenen hücre sayıları <5 olduğu için Fisher's exact testi esas alınmıştır. Anlamlılık düzeyi $p<0,05$'tir.

Benzer şekilde Henderson Tip 3A komplikasyon oranı, preoperatif radyoterapi alan hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti (%75'e karşı %14,8; Fisher's Exact Test p = 0,028) (Tablo 19). Radyoterapinin kemik–greft entegrasyonunu bozarak rekonstrüksiyonun biyomekanik dayanımını azaltmasının, mekanik başarısızlık gelişimini artıran temel mekanizma olabileceği değerlendirildi.

Tablo 19: Preoperatif Radyoterapi ile Henderson Tip 3A Mekanik Komplikasyonu Arasındaki İlişki

Test	χ^2	df	p
Pearson Ki-kare	7,219	1	**0,007**
Süreklilik düzeltmesi	4,186	1	**0,041**
Olasılık oranı (Likelihood Ratio)	5,967	1	**0,015**
Fisher's exact testi (iki yönlü)	–	–	**0,028**
Doğrusal ilişki testi	6,986	1	**0,008**
Toplam olgu sayısı	31		

Dipnot: Beklenen hücre sayıları <5 olduğu için Fisher's exact testi esas alınmıştır. Anlamlılık düzeyi p<0,05'tir.

Gecikmiş kaynama gelişen hastalarda Henderson Tip 3A mekanik komplikasyonların oranı daha yüksek bulundu (%38,5'e karşı %12,5). Bu fark istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte (Fisher Exact p = 0,099), sonuçlar gecikmiş kaynama ile mekanik komplikasyon riski arasında sınırda anlamlı bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir (Tablo 20). Bu durum, biyolojik iyileşmenin gecikmesinin rekonstrüksiyon sisteminde yük taşıma süresini uzatarak mekanik başarısızlık riskini artırabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 20: Gecikmiş Kaynama ile Henderson Tip 3A Mekanik Komplikasyonu Arasındaki İlişki

Test	χ^2	df	p
Pearson Ki-kare	3,230	1	0,072
Süreklilik düzeltmesi	1,855	1	0,173
Olasılık oranı (Likelihood Ratio)	3,237	1	0,072
Fisher's exact testi (iki yönlü)	–	–	0,099
Doğrusal ilişki testi	3,126	1	0,077
Toplam olgu sayısı	31		

Dipnot: Beklenen hücre sayıları <5 olduğu için Fisher's exact testi esas alınmıştır. Anlamlılık düzeyi p<0,05'tir.

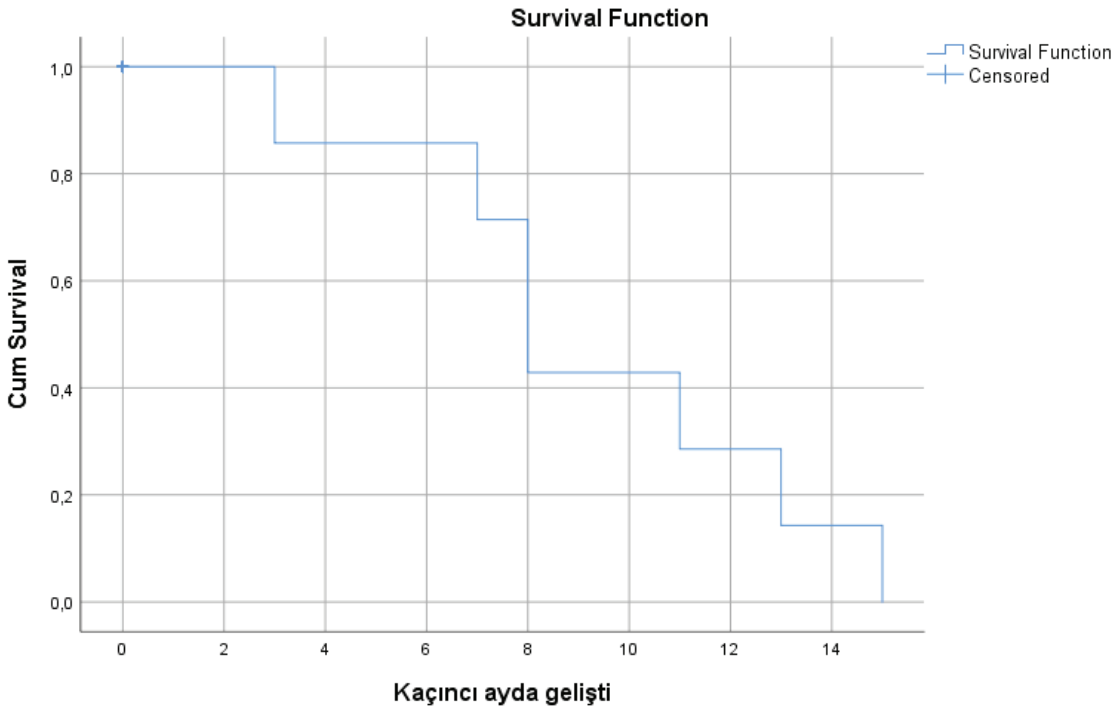
Tanı ile Henderson Tip 3A mekanik komplikasyon gelişimi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, tek değişkenli analizde Ewing sarkomlu olgularda Tip 3A komplikasyonunun anlamlı olarak daha sık izlendiği görüldü (%46,2'ye karşı %5,6; p = 0,008). Ancak aynı değişken çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildiğinde sınırda anlamlılık düzeyinde kaldı (p = 0,056) ve geniş güven aralığı nedeniyle bağımsız belirteç olarak yorumlanması sınırlı kaldı (OR = 234,9; %95 GA: 0,88–62.892) (Tablo 21). Bu sonuçlar, tanının Tip 3A mekanik komplikasyon açısından olası bir risk faktörü olabileceğini, ancak bu etkinin diğer klinik ve radyolojik değişkenlerden etkilenebileceğini ve daha büyük örneklemli çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Tablo 21: Henderson Tip 3A Mekanik Komplikasyonu İçin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

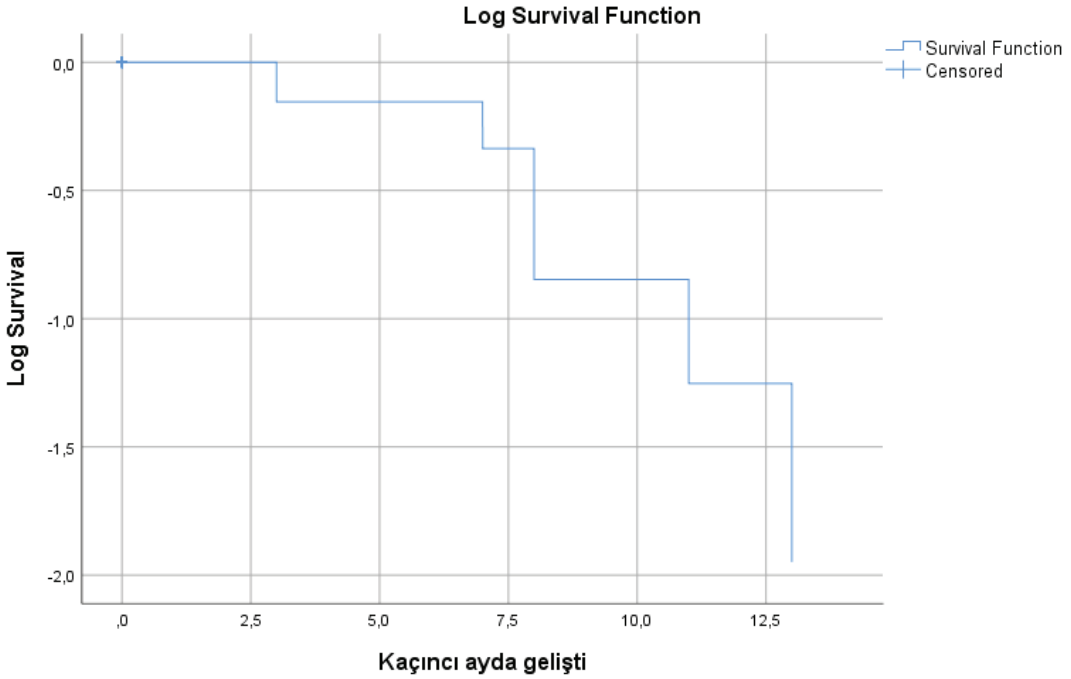
Değişken	B	S.E.	OR (Exp(B))	%95 GA	p
Tanı (Ewing / OS)	5,459	2,852	234,9	0,88 – 62.892	0,056
Lokalizasyon	−0,629	1,594	0,53	0,02 – 12,14	0,693
Rezeksiyon uzunluğu (mm)	0,029	0,024	1,03	0,98 – 1,08	0,218
Yaş	−0,080	0,367	0,92	0,45 – 1,89	0,827
ISOLS greft skoru	−0,641	0,357	0,53	0,26 – 1,06	0,073
Epifiz tutulumu	−4,523	2,837	0,01	0,00 – 2,82	0,111
Gecikmiş kaynama	−1,235	2,577	0,29	0,00 – 45,42	0,632
Sabit (Constant)	6,505	7,096	668,5	–	0,359

Dipnot: OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı. $p<0,05$ anlamlılık düzeyi kabul edilmiştir.

Kaplan–Meier ve log-survival eğrilerinin birlikte değerlendirilmesi, Henderson Tip 3A mekanik komplikasyonlarının zaman dağılımını net biçimde ortaya koymuştur. Komplikasyon gelişimi erken dönemde izlenmemiş; riskin 6–12. aylar arasında belirgin şekilde arttığı ve 12. ay sonrasında en yüksek seviyeye ulaştığı saptanmıştır (Şekil 3 ve 4). Bu bulgular, biyolojik kaynamaya geçiş döneminde implant üzerine binen yükün artmasının mekanik başarısızlık açısından kritik rol oynadığını düşündürmektedir. Bu nedenle özellikle 6–12. ay aralığında yük kontrolü, uygun fizik tedavi protokolü ve yakın radyolojik takip, Tip 3A komplikasyonlarının önlenmesi açısından önemlidir.

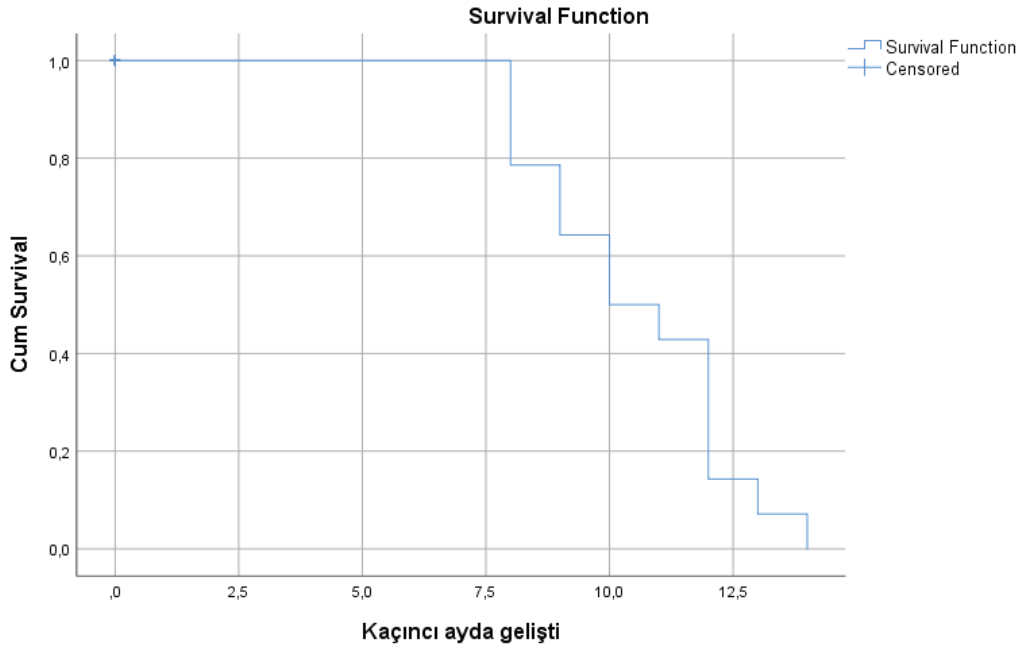


Şekil 3: Henderson Tip 3A Mekanik Komplikasyonlarının Zaman İçindeki Kümülatif Sağkalım Eğrisi (Kaplan–Meier)

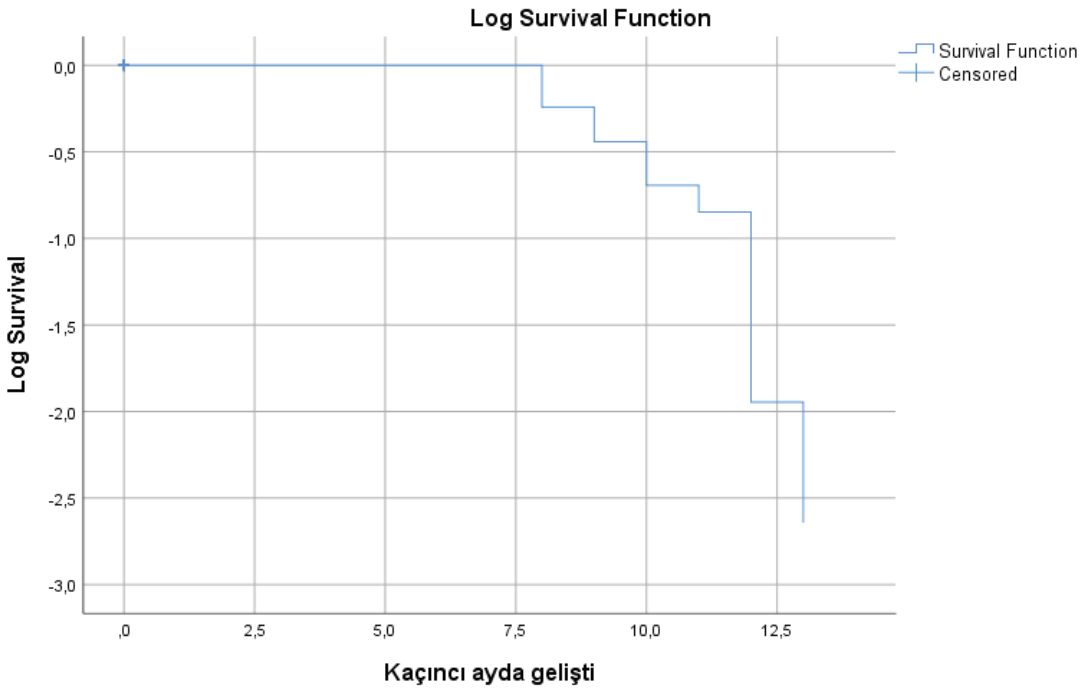


Şekil 4: Henderson Tip 3A Mekanik Komplikasyonlarının Log-Survival Eğrisi

Log-survival eğrisi Tip 6A komplikasyonlarının zaman dağılımının logaritmik ölçekte izlenmesine olanak sağlamıştır. İlk 17 ay boyunca eğrinin yatay seyretmesi bu dönemde komplikasyon gelişmediğini göstermektedir. On sekizinci aydan itibaren log-survival değerinde belirgin düşüş başlamış ve özellikle 18–23. aylar arasında ardışık kırılmalar izlenmiştir; bu dönem komplikasyonların en yoğun olduğu zaman aralığıdır. Yirmi üçüncü aydan sonraki dönemde eğrinin kademeli ancak düzenli düşüşü, geç dönemde implant yorgunluğunun devam ettiğini düşündürmektedir. Otuz birinci ay sonunda log-survival değerinin yaklaşık –2,9 seviyesine ulaşması, takipte kalan tüm hastalarda Tip 6A komplikasyonu geliştiğini göstermektedir (Şekil 5 ve 6). Bu bulgular, Tip 6A komplikasyonlarının erken döneme değil, ilerleyen takip sürecine özgü olduğunu güçlü biçimde desteklemektedir.



Şekil 5: Henderson Tip 6A Komplikasyonlarının Zaman İçindeki Kümülatif Sağkalım Eğrisi (Kaplan–Meier)



Şekil 6: Henderson Tip 6A Komplikasyonlarının Log-Survival Eğrisi

5.TARTIŞMA

Uzun kemik defektlerinin ekstremite koruyucu cerrahide rekonstrüksiyonu; biyolojik, biyolojik olmayan ve hibrit tekniklerle gerçekleştirilebilmektedir[40], [41], [43], [44], [45], [46], [47], [48], [49]. Eklem bütünlüğünün korunması, ameliyat sonrası fonksiyonel sonuçların en belirleyici bileşenlerinden biridir. Biyolojik rekonstrüksiyon yöntemleri, segmenter kemik defektlerinin eklem korunarak onarımına olanak sağlaması nedeniyle güncel cerrahi yaklaşımlar arasında öncelikli seçenek olarak değerlendirilmektedir. Masif allogreftler, geri kazanılmış otogreftler ve serbest vaskülarize kemik greftleri—özellikle serbest vaskülarize fibula grefti (SVFG)—biyolojik rekonstrüksiyonun temel yöntemlerini oluşturmaktadır[41].

Masif allogreftlerin Amerika ve Avrupa'da yaygın uygulanmasına karşın; sosyokültürel bariyerler, donör bulunabilirliğinin sınırlılığı ve yüksek maliyet, dünya genelinde kullanımını kısıtlayan etmenlerdir. Ayrıca anatomik uyumsuzluk, canlılık kaybı ve enfeksiyon hastalıklarının bulaşma riski gibi dezavantajları mevcuttur[26], [41], [44], [45]. Bu nedenle özellikle allogreft erişiminin güç olduğu merkezlerde geri kazanılmış otogreftler önemli bir alternatif haline gelmiştir. Radyasyon, pastörizasyon, otoklavlama ve sıvı azot uygulamaları geri kazanılmış otogreft hazırlama yöntemleri arasında yer almakta olup[25], [41], [44], [45], [50], [51], [52], [53]. literatür sıvı azotla devitalize edilen kemik segmentlerinin diğer yöntemlere kıyasla daha üstün mekanik, biyolojik ve immünolojik özellikler gösterdiğini ortaya koymaktadır[28].

SVFG, kendi vaskülarizasyonuna sahip canlı kemik yapısı, osteojenik kapasitesi ve büyüme potansiyeli sayesinde biyolojik açıdan son derece değerli bir rekonstrüksiyon materyalidir[39]. Bununla birlikte, tek başına uygulandığında sınırlı yük taşıma kapasitesi nedeniyle kaynamama, greft kırığı ve rezorpsiyon risklerini artırabilmektedir[28], [44]. Bu nedenle sıvı azot ile geri kazanılmış otogreftin mekanik direnci ile SVFG'nin biyolojik gücünün kombinasyonu tamamlayıcı bir sinerji oluşturmakta; her iki yöntemin dezavantajlarını karşılıklı olarak dengelemesi sayesinde son yıllarda giderek daha fazla tercih edilmektedir.

Serimizde iki hastada preoperatif patolojik kırık mevcuttu. Patolojik kırıkların malign kemik tümörlerinde prognozu etkileyebildiği bilinmektedir[54]. Geniş

rezeksiyon uygulanan olgularda patolojik kırığın lokal nüks oranını artırmadığını bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte[55], çalışmamızda da patolojik kırık varlığının lokal nüks oranını anlamlı düzeyde artırmadığı görülmüştür. Bu durumun, serimizdeki patolojik kırık olgularının sayısının düşük olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak literatürde patolojik kırık varlığının prognozu olumsuz etkileyebileceği bildirildiğinden, bu hasta grubunda cerrahi sınırların daha agresif ve titiz biçimde planlanması gerektiği açıktır[54].

Sıvı azot ile geri kazanılmış otogreft–SVFG kombinasyonlarında iyileşme, metafizer ve diyafizer bölgelerde farklı biyolojik mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir[28], [41], [44], [45], [56]. Kriyodestrüksiyon uğramış otogreftin internal iyileşmesi "creeping substitution" mekanizmasına bağlıdır ve zaman gerektiren, aşamalı bir süreçtir[39].

Çalışmamızda nihai kaynama süresi ortalama 15 ay olarak saptanmış olup tüm hastalarda greft kaynaması elde edilmiştir. Bu süre, literatürde bildirilen 7–14 aylık iyileşme aralığıyla uyumludur ve Sugiura [45], Ogura [44] ve Abdelaal [50] arafından bildirilen sonuçlarla karşılaştırılabilir düzeydedir.

Rezeksiyon uzunluğunun gecikmiş kaynama üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan ROC analizinde rezeksiyon uzunluğunun anlamlı bir ön gördürücü olduğu görülmüştür (AUC = 0.754, %95 GA: 0.574–0.934; p = 0.017). Youden indeksine göre en uygun eşik değer ≥171 mm olup, bu noktada duyarlılık %69,2 ve özgüllük %77,8 olarak hesaplanmıştır.

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde gecikmiş kaynama gelişimi açısından iki bağımsız prediktör değişken belirlenmiştir: yaş ve tanı. Yaş arttıkça gecikmiş kaynama riskinin anlamlı biçimde yükseldiği gösterilmiştir (OR = 1.48; p = 0.043). Osteosarkom tanısı, Ewing sarkomuna kıyasla belirgin derecede daha düşük gecikmiş kaynama riski ile ilişkili bulunmuştur (OR = 0.066; p = 0.045). Bu bulgunun, Ewing sarkomlu hastaların preoperatif dönemde radyoterapi almasına bağlı biyolojik iyileşme gecikmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Rezeksiyon uzunluğu, ISOLS greft skoru, tümör lokalizasyonu ve patolojik kırık varlığı çok değişkenli analizde gecikmiş kaynama ile bağımsız ilişki

göstermemiştir (p> 0.05). Rezeksiyon uzunluğu tek değişkenli analizlerde anlamlı bir belirteç olarak öne çıkmış olsa da çok değişkenli modelde anlamlılığını kaybetmesi; yaş ve tanının gecikmiş kaynama üzerinde daha baskın biyolojik belirleyiciler olduğunu göstermektedir.

Çok değişkenli lineer regresyon analizinde kemik kaynama süresi için hiçbir bağımsız prediktör saptanmadı (p> 0.05). Rezeksiyon uzunluğu, yaş, ISOLS skoru, tümör lokalizasyonu, tanı ve patolojik kırık varlığı kaynama süresine anlamlı katkı göstermedi. Bu durum kaynama süresinin multifaktöriyel olduğunu ve ölçülebilir cerrahi/klinik parametrelerle doğrusal biçimde tahmin edilemediğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, lojistik regresyon analizleri gecikmiş kaynama gelişimi açısından yaş ve tanının bağımsız belirleyiciler olduğunu ortaya koymuştur. Kaynama süresi lineer olarak öngörülebilir bir değişken değildir; ancak gecikmiş kaynama risk profili belirlenebilmektedir. Bu nedenle klinik takipte sadece süreye odaklanmak yerine risk faktörlerinin yönetimi daha anlamlıdır.

Çalışmamızda en sık gözlenen komplikasyonlar Henderson Tip 1B, Tip 3A ve Tip 6A olup, bu dağılım literatürde bildirilen sonuçlarla uyumludur[40], [43], [44], [57]. Komplikasyon analizinde Ewing sarkomlu olgularda mekanik başarısızlık riskinin belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür. Özellikle Tip 3A kırık komplikasyonu, Ewing sarkomlu hastalarda osteosarkomlu olgulara kıyasla yaklaşık sekiz kat daha sık meydana gelmiştir.

Bununla birlikte çok değişkenli lojistik regresyon analizinde tanı değişkeni anlamlılığa yakın bir eğilim göstermekle birlikte (p = 0.056), modelde yer alan diğer klinik ve radyolojik parametrelerin etkisi nedeniyle bağımsız bir prediktör olarak değerlendirilememiştir. Küçük örneklemli rekonstrüksiyon çalışmalarında benzer sonuçların daha önce de bildirildiği göz önüne alındığında; biyolojik iyileşmenin gecikmesi, uygulanan yoğun radyoterapi protokolleri ve tümör biyolojisine özgü faktörlerin greft–implant yüklenme toleransını azaltan potansiyel aracılar olduğu düşünülmektedir. Bu bulgular doğrultusunda Ewing sarkomu tanılı olgularda, özellikle ilk 12–18 aylık dönemde daha uzun süre yük kısıtlaması uygulanması, greft bütünlüğünün yakından radyografik takibi ve gerekirse implant koruyucu stratejilerin devreye alınması klinik olarak uygun bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Sıvı azot ile geri kazanılmış otogreftlerin olası antitümör immün yanıt oluşturma potansiyeli literatürde giderek daha fazla ilgi çekmektedir[26], [40], [58]. Bu yöntemle devitalize edilen kemik segmentlerinde tümör hücrelerine ait antijenlerin bütünlüğünün kısmen korunması, postoperatif dönemde immün sistemi uyarabilecek "tümör antijeni sunumu" mekanizmasını gündeme getirmektedir. Hastalarımızda erken dönemde gözlenen ateş ve taşikardi bulgularının bu immün aktivasyonun dolaylı göstergeleri olabileceği düşünülmektedir. Lokal nüks oranlarının düşük olması da bu olasılıkla uyumludur; ancak bu ilişkinin kesin olarak ortaya konabilmesi ileri düzey hücresel ve moleküler immünoloji çalışmalarını gerektirmektedir.

Çalışmamızda MSTS ortalama skoru 24.7 olup, literatürde bildirilen 23–27 aralığıyla uyumludur[43], [45], [59], [60]. Bu bulgu, biyolojik rekonstrüksiyon yöntemlerinin uzun kaynama süresine rağmen fonksiyonel açıdan tatmin edici sonuçlar sunduğunu göstermektedir. Ayrıca biyolojik rekonstrüksiyonla kemik stokunun korunması, ilerleyen dönemlerde protez revizyonu veya modüler tümör protezi gereksinimi doğduğunda önemli bir avantaj sağlamaktadır. Bu durum özellikle pediatrik ve genç erişkin yaş grubunda uzun dönem planlama açısından klinik değeri yüksek bir kazanımdır.

Rekonstrüksiyon lokalizasyonunun fonksiyonel sonuçlar üzerindeki belirgin etkisi çalışmamızın dikkat çekici bulgularından biridir. Proksimal tibia lezyonlarında elde edilen MSTS skorlarının distal femura kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek olması ($p = 0.017$, $d = 0.93$), biyomekanik yük aktarımı ve yumuşak doku yapılarının rekonstrüksiyon başarısındaki rolünü vurgulamaktadır. Distal femur tümörlerinde daha geniş yumuşak doku rezeksiyonu, ekstansör mekanizma etkilenimi ve kuadriseps fonksiyon kaybı gibi faktörlerin fonksiyonel performansı sınırlayabildiği bilinmektedir. Literatürde tibia–femur karşılaştırmalarında farklı sonuçlar bildirilmiş olsa da çalışmamızdaki yüksek etki büyüklüğü, distal femur olgularının rehabilitasyon süreçlerinde daha yoğun, hedefe yönelik bir program uygulanması gerektiğini düşündürmektedir.

MSTS fonksiyonel skorları ile ISOLS greft skorları arasında orta–güçlü düzeyde pozitif korelasyon saptanmıştır (Spearman $\rho = 0.469$, $p = 0.008$). Bu bulgu, greftin radyolojik bütünlüğü ve yeniden şekillenme kalitesi arttıkça fonksiyonel

iyileşmenin de anlamlı biçimde arttığını göstermektedir. Dolayısıyla frozen hotdog rekonstrüksiyonlarında greft biyolojisinin yalnızca kaynama sürecinin uzunluğunu belirlemediği; fonksiyonel kazanımlar üzerinde de temel bir belirleyici olduğu anlaşılmaktadır. ISOLS skorunun MSTS skoru ile paralel artış göstermesi, bu rekonstrüksiyon yönteminin biyolojik avantajlarının uzun dönem fonksiyonel performansa yansıdığını destekler niteliktedir.

Çoklu doğrusal regresyon analizinde MSTS skorunu en güçlü şekilde öngören faktörün ISOLS greft skoru olması ($B = 0.681$, $p < 0.001$), radyolojik bütünlüğün fonksiyonel çıktılar üzerindeki baskın etkisini doğrulamaktadır. Greft radyolojik skorundaki her 1 puanlık artışın MSTS skorunda yaklaşık 0.68 puanlık iyileşmeye karşılık gelmesi, biyolojik rekonstrüksiyon başarısının fonksiyonel sonuçlarla doğrudan bağlantılı olduğunu göstermektedir. Lokalizasyon da bağımsız bir belirleyici değişken olup distal femur rekonstrüksiyonlarında fonksiyonel skorların proksimal tibia olgularına kıyasla ortalama 3,31 puan daha düşük olduğu görülmüştür ($B = -3.313$, $p = 0.001$). Bu durum distal femur lezyonlarında geniş yumuşak doku rezeksiyonu, kuadriseps ve ekstansör mekanizma etkilenimi gibi faktörlerin fonksiyonel iyileşmeyi sınırlayıcı rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yaş ve tanı grubu anlamlı etki göstermemiştir; patolojik kırığın MSTS skorunu düşürme eğilimi ise anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p = 0.078$). Bu genel tablo değerlendirildiğinde, fonksiyonel iyileşmenin belirleyicisinin esas olarak greft biyolojisi ile rekonstrüksiyon lokalizasyonu olduğu görülmektedir.

Rezeksiyon uzunluğunun metastaz gelişimi üzerindeki etkisine ilişkin ki-kare analizinde 171 mm eşik değeri metastaz açısından anlamlı bir belirleyici olarak ortaya çıkmıştır (Pearson $\chi^2 = 5.373$, $p = 0.020$; Fisher's exact Testi $p = 0.028$). 171 mm'den daha kısa rezeksiyon yapılan olgularda metastaz oranları belirgin şekilde daha yüksektir; buna karşın ≥171 mm rezeksiyon yapılan hiçbir hastada metastaz izlenmemiştir. Bu bulgu, geniş segment rezeksiyonlarının sistemik tümör yayılımını artırmadığını, aksine metastaz gelişimi açısından daha korunmuş bir seyirle ilişkili olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte metastazın temel belirleyicisinin rezeksiyon miktarından ziyade tümörün biyolojik davranışı, histolojik agresivitesi ve başlangıç tümör yükü olduğu dikkate alınmalıdır. Yine de 171 mm eşik değerinin

klinik olarak anlamlı bir kesim noktası oluşturması, rekonstrüksiyon planlamasında ve cerrahi strateji belirlenmesinde dikkate değer bir bulgu olarak değerlendirilebilir.

Bu çalışmanın retrospektif tasarımı, farklı yaş gruplarının ve değişken tanı dağılımlarının bulunması metodolojik sınırlılıklar oluşturmaktadır. Bununla birlikte rezeksiyon ve rekonstrüksiyon işlemlerinin aynı ortopedik onkoloji cerrahı tarafından gerçekleştirilmiş olması, cerrahi teknik açısından önemli bir standardizasyon avantajı sağlamıştır. Öte yandan serbest vaskülarize fibula greftinin farklı mikrocerrahlar tarafından uygulanması, rekonstrüksiyonun biyolojik boyutunda teknik farklılığa yol açmış olabilir. Ayrıca çalışma, cerrah tercihlerine bağlı olarak yalnızca frozen hotdog yöntemi uygulanan olguları içermekte olduğundan, diğer biyolojik rekonstrüksiyon yöntemleri ile doğrudan karşılaştırma yapma imkânı bulunmamaktadır.

Sıvı azot ile geri kazanılmış otogreft ve SVFG kombinasyonu (“Frozen Hot-Dog Yöntemi”), geniş segmenter kemik defektlerinin epifiz korunarak rekonstrüksiyonunda yüksek greft sağkalımı, yeterli mekanik destek ve etkili biyolojik entegrasyon sağlamaktadır. Kaynama süreci görece uzun olmakla birlikte, nihai kaynama oranlarının yüksekliği ve implant ilişkili komplikasyon oranlarının düşük olması yöntemin önemli avantajları arasındadır. Lokal nüksün hiçbir hastada geri kazanılmış otogreft segmenti içinde izlenmemiş olması, rekonstrüksiyonun onkolojik güvenliğini destekler niteliktedir. Bununla birlikte eklem koruma amacıyla sınırların daraltıldığı olgularda dahi temel önceliğin onkolojik güvenlik olması gerektiği unutulmamalıdır.

Frozen hotdog tekniği ayrıca ilerleyen dönemlerde protez cerrahisine ihtiyaç duyulması durumunda rekonstrüksiyon için yeterli kemik stokunun korunmasına olanak sağlayarak uzun dönem cerrahi seçenekleri artırmaktadır. Bu özellik, özellikle genç ve büyüme potansiyeli devam eden hasta grubunda biyolojik rekonstrüksiyonun değerini daha da artırmaktadır.

6.SONUÇ

Bu çalışma, alt ekstremite malign kemik tümörlerinin rezeksiyonu sonrası oluşan geniş segmenter kemik defektlerinde frozen hotdog tekniğinin etkinliğini değerlendiren kapsamlı bir pediatrik–adolesan seri sunmaktadır. Elde edilen bulgular,

yöntemin hem biyolojik iyileşme hem de fonksiyonel sonuçlar açısından güvenilir ve uzun dönem dayanıklı bir rekonstrüksiyon seçeneği olduğunu göstermektedir. Tüm olgularda kaynamanın sağlanmış olması, ISOLS greft skorlarının yüksekliği ve ortalama MSTS skorlarının literatürle uyumlu düzeyde gerçekleşmesi; frozen hotdog tekniğinin kombinasyonunun güçlü biyolojik entegrasyon kapasitesini desteklemektedir.

Onkolojik açıdan lokal rekürrens oranının düşük olması ve rekürrensin hiçbir olguda geri kazanılmış otogreft segmenti içinde izlenmemesi, sıvı azot uygulamasının segment içinde tümör canlılığı bırakmadığını göstermesi açısından kritiktir. Mekanik açıdan en sık görülen komplikasyonların Henderson Tip 1B, Tip 3A ve Tip 6A olması literatürle uyumlu olup, özellikle Ewing sarkomu olgularında artmış mekanik komplikasyon eğilimi klinik takipte dikkat gerektiren bir noktadır. Ayrıca çalışmada tanımlanan 171 mm rezeksiyon eşik değerinin metastaz gelişimi ile ilişkili bulunması, segment uzunluğunun yalnızca mekanik değil onkolojik sonuçlar açısından da önemli olabileceğini düşündürmektedir.

Genel olarak frozen hotdog yöntemi; yüksek kaynama oranı, stabil uzun dönem greft bütünlüğü, eklem korunmasına olanak sağlanması ve gelecekte gerekebilecek protez cerrahileri için yeterli kemik stokunun devamı gibi avantajlarla özellikle büyüme potansiyeli devam eden genç hasta grubunda değerli bir biyolojik rekonstrüksiyon stratejisidir. Uzun iyileşme süresine rağmen fonksiyonel kazanımların tatmin edici olması, biyolojik rekonstrüksiyonun bu hasta grubunda uzun dönem sonuçlar açısından rasyonel bir tercih olduğunu desteklemektedir.

7.KAYNAKLAR

[1] A. Ferrari, U. Dirksen, ve S. Bielack, "Sarcomas of Soft Tissue and Bone", *Prog. Tumor Res.*, c. 43, ss. 128-141, 2016, doi: 10.1159/000447083.

[2] J. G. Crompton, K. Ogura, N. M. Bernthal, A. Kawai, ve F. C. Eilber, "Local Control of Soft Tissue and Bone Sarcomas", *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.*, c. 36, sy 2, ss. 111-117, Oca. 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.75.2717.

[3] W. Yao *vd.*, "Biological reconstruction in the treatment of extremity sarcoma in femur, tibia, and humerus", *Medicine (Baltimore)*, c. 99, sy 27, s. e20715, Tem. 2020, doi: 10.1097/MD.0000000000020715.

[4] C. Errani, S. Tsukamoto, N. Almunhaisen, A. Mavrogenis, ve D. Donati, "Intercalary reconstruction following resection of diaphyseal bone tumors: A systematic review", *J. Clin. Orthop. Trauma*, c. 19, ss. 1-10, Ağu. 2021, doi: 10.1016/j.jcot.2021.04.033.

[5] C. Zhang, J. Hu, K. Zhu, T. Cai, ve X. Ma, "Survival, complications and functional outcomes of cemented megaprostheses for high-grade osteosarcoma around the knee", *Int. Orthop.*, c. 42, sy 4, ss. 927-938, Nis. 2018, doi: 10.1007/s00264-018-3770-9.

[6] E. Beam ve D. Osmon, "Prosthetic Joint Infection Update", *Infect. Dis. Clin. North Am.*, c. 32, sy 4, ss. 843-859, Ara. 2018, doi: 10.1016/j.idc.2018.06.005.

[7] A. Ferrari, P. Gasparini, J. Gill, ve R. Gorlick, "Challenges of Clinical Management of Adolescent and Young Adults With Bone and Soft Tissue Sarcoma", *Cancer J. Sudbury Mass*, c. 24, sy 6, ss. 301-306, 2018, doi: 10.1097/PPO.0000000000000337.

[8] Y. Y. Abed, G. Beltrami, D. A. Campanacci, M. Innocenti, G. Scoccianti, ve R. Capanna, "Biological reconstruction after resection of bone tumours around the knee: long-term follow-up", *J. Bone Joint Surg. Br.*, c. 91, sy 10, ss. 1366-1372, Eki. 2009, doi: 10.1302/0301-620X.91B10.22212.

[9] M. E. Puhaindran ve R. W. H. Pho, "Biological reconstruction for children with osteosarcoma around the knee", *Ann. Acad. Med. Singapore*, c. 43, sy 10, ss. 499-505, Eki. 2014.

[10] A. W. Davidson, A. Hong, S. W. McCarthy, ve P. D. Stalley, "En-bloc resection, extracorporeal irradiation, and re-implantation in limb salvage for bony malignancies", *J. Bone Joint Surg. Br.*, c. 87, sy 6, ss. 851-857, Haz. 2005, doi: 10.1302/0301-620X.87B6.15950.

[11] K. Ikuta *vd.*, "Predictors of complications in heat-treated autograft reconstruction after intercalary resection for malignant musculoskeletal tumors of the extremity", *J. Surg. Oncol.*, c. 117, sy 7, ss. 1469-1478, Haz. 2018, doi: 10.1002/jso.25028.

[12] G. I. Taylor, G. D. Miller, ve F. J. Ham, "The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques", *Plast. Reconstr. Surg.*, c. 55, sy 5, ss. 533-544, May. 1975, doi: 10.1097/00006534-197505000-00002.

[13] M. B. Wood, "Free vascularized fibular grafting-25 years' experience: tips, techniques, and pearls", *Orthop. Clin. North Am.*, c. 38, sy 1, ss. 1-12, v, Oca. 2007, doi: 10.1016/j.ocl.2006.10.007.

[14] H. Özger *vd.*, "Is liquid nitrogen recycled bone and vascular fibula combination the biological reconstruction of choice in lower extremity long bone tumor-related defects?", *J. Surg. Oncol.*, c. 128, sy 5, ss. 902-915, Eki. 2023, doi: 10.1002/jso.27385.

[15] A. Franchi, "Epidemiology and classification of bone tumors", *Clin. Cases Miner. Bone Metab. Off. J. Ital. Soc. Osteoporos. Miner. Metab. Skelet. Dis.*, c. 9, sy 2, ss. 92-95, May. 2012.

[16] W. J. Anderson ve L. A. Doyle, “Updates from the 2020 World Health Organization Classification of Soft Tissue and Bone Tumours”, *Histopathology*, c. 78, sy 5, ss. 644-657, Nis. 2021, doi: 10.1111/his.14265.

[17] W. F. Enneking, “A system of staging musculoskeletal neoplasms”, *Clin. Orthop.*, sy 204, ss. 9-24, Mar. 1986.

[18] J. Lesensky ve D. E. Prince, “Distraction osteogenesis reconstruction of large segmental bone defects after primary tumor resection: pitfalls and benefits”, *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. Orthop. Traumatol.*, c. 27, sy 6, ss. 715-727, Ağu. 2017, doi: 10.1007/s00590-017-1998-5.

[19] A. Gomez-Brouchet *vd.*, “Assessment of resection margins in bone sarcoma treated by neoadjuvant chemotherapy: Literature review and guidelines of the bone group (GROUPOS) of the French sarcoma group and bone tumor study group (GSF-GETO/RESOS)”, *Orthop. Traumatol. Surg. Res.*, c. 105, sy 4, ss. 773-780, Haz. 2019, doi: 10.1016/j.otsr.2018.12.015.

[20] C. Delloye ve G. C. Bannister, *Impaction Bone Grafting in Revision Arthroplasty*. CRC Press, 2004.

[21] C. Delloye, O. Cornu, V. Druez, ve O. Barbier, “Bone allografts: WHAT THEY CAN OFFER AND WHAT THEY CANNOT”, *J. Bone Joint Surg. Br.*, c. 89-B, sy 5, ss. 574-580, May. 2007, doi: 10.1302/0301-620x.89b5.19039.

[22] C. Terzaghi, A. Longo, C. Legnani, D. P. Bernasconi, ve M. Faré, “Incidence of bacterial contamination and predisposing factors during bone and tendon allograft procurement”, *Cell Tissue Bank.*, c. 16, sy 1, ss. 151-157, Mar. 2015, doi: 10.1007/s10561-014-9456-7.

[23] T. Schubert, E. Bigaré, T. Van Isacker, J. Gigi, C. Delloye, ve O. Cornu, “Analysis of predisposing factors for contamination of bone and tendon allografts”, *Cell Tissue Bank.*, c. 13, sy 3, ss. 421-429, Ağu. 2012, doi: 10.1007/s10561-011-9291-z.

[24] T. N. Board, P. Rooney, J. N. Kearney, ve P. R. Kay, “Impaction allografting in revision total hip replacement”, *J. Bone Joint Surg. Br.*, c. 88, sy 7, ss. 852-857, Tem. 2006, doi: 10.1302/0301-620X.88B7.17425.

[25] M. J. Khattak, M. Umer, null Haroon-ur-Rasheed, ve M. Umar, “Autoclaved tumor bone for reconstruction: an alternative in developing countries”, *Clin.*

Orthop., c. 447, ss. 138-144, Haz. 2006, doi: 10.1097/01.blo.0000205876.05093.80.

[26] H. Tsuchiya, S. L. Wan, K. Sakayama, N. Yamamoto, H. Nishida, ve K. Tomita, "Reconstruction using an autograft containing tumour treated by liquid nitrogen", *J. Bone Joint Surg. Br.*, c. 87, sy 2, ss. 218-225, Şub. 2005, doi: 10.1302/0301-620x.87b2.15325.

[27] J. Manabe, A. R. Ahmed, N. Kawaguchi, S. Matsumoto, ve H. Kuroda, "Pasteurized autologous bone graft in surgery for bone and soft tissue sarcoma", *Clin. Orthop.*, sy 419, ss. 258-266, Şub. 2004, doi: 10.1097/00003086-200402000-00042.

[28] N. Yamamoto, H. Tsuchiya, ve K. Tomita, "Effects of liquid nitrogen treatment on the proliferation of osteosarcoma and the biomechanical properties of normal bone", *J. Orthop. Sci. Off. J. Jpn. Orthop. Assoc.*, c. 8, sy 3, ss. 374-380, 2003, doi: 10.1007/s10776-002-0626-3.

[29] G. Xu *vd.*, "The process of bone regeneration from devitalization to revitalization after pedicle freezing with immunohistochemical and histological examination in rabbits", *Cryobiology*, c. 92, ss. 130-137, Şub. 2020, doi: 10.1016/j.cryobiol.2019.12.002.

[30] A. R. Ahmed, J. Manabe, N. Kawaguchi, S. Matsumoto, ve Y. Matsushita, "Radiographic analysis of pasteurized autologous bone graft", *Skeletal Radiol.*, c. 32, sy 8, ss. 454-461, Ağu. 2003, doi: 10.1007/s00256-003-0657-6.

[31] P. Köhler ve A. Kreicbergs, "Incorporation of autoclaved autogeneic bone supplemented with allogeneic demineralized bone matrix. An experimental study in the rabbit", *Clin. Orthop.*, sy 218, ss. 247-258, May. 1987.

[32] P. Köhler, A. Kreicbergs, ve L. Strömberg, "Physical properties of autoclaved bone. Torsion test of rabbit diaphyseal bone", *Acta Orthop. Scand.*, c. 57, sy 2, ss. 141-145, Nis. 1986, doi: 10.3109/17453678609000888.

[33] D. Uyttendaele, A. De Schryver, H. Claessens, H. Roels, P. Berkvens, ve W. Mondelaers, "Limb conservation in primary bone tumours by resection, extracorporeal irradiation and re-implantation", *J. Bone Joint Surg. Br.*, c. 70, sy 3, ss. 348-353, May. 1988, doi: 10.1302/0301-620X.70B3.3163694.

[34] N. Araki *vd.*, "Intraoperative extracorporeal autogenous irradiated bone grafts in tumor surgery", *Clin. Orthop.*, sy 368, ss. 196-206, Kas. 1999.

[35] W. M. Chen, T. H. Chen, C. K. Huang, C. C. Chiang, ve W. H. Lo, "Treatment of malignant bone tumours by extracorporeally irradiated autograft-prosthetic composite arthroplasty", *J. Bone Joint Surg. Br.*, c. 84, sy 8, ss. 1156-1161, Kas. 2002, doi: 10.1302/0301-620x.84b8.13508.

[36] B. Poffyn *vd.*, "Extracorporeally irradiated autografts for the treatment of bone tumours: tips and tricks", *Int. Orthop.*, c. 35, sy 6, ss. 889-895, Haz. 2011, doi: 10.1007/s00264-010-1098-1.

[37] H. Hatano, A. Ogose, T. Hotta, N. Endo, H. Umezu, ve T. Morita, "Extracorporeal irradiated autogenous osteochondral graft: a histological study", *J. Bone Joint Surg. Br.*, c. 87, sy 7, ss. 1006-1011, Tem. 2005, doi: 10.1302/0301-620X.87B7.14822.

[38] H. Tsuchiya *vd.*, "Pedicle frozen autograft reconstruction in malignant bone tumors", *J. Orthop. Sci. Off. J. Jpn. Orthop. Assoc.*, c. 15, sy 3, ss. 340-349, May. 2010, doi: 10.1007/s00776-010-1458-0.

[39] R. Capanna *vd.*, "A New Reconstructive Technique for Intercalary Defects of Long Bones: The Association of Massive Allograft with Vascularized Fibular Autograft. Long-Term Results and Comparison with Alternative Techniques", *Orthop. Clin.*, c. 38, sy 1, ss. 51-60, Oca. 2007, doi: 10.1016/j.ocl.2006.10.008.

[40] M. T. Houdek *vd.*, "What Is the Outcome of Allograft and Intramedullary Free Fibula (Capanna Technique) in Pediatric and Adolescent Patients With Bone Tumors?", *Clin. Orthop. Relat. Res.*, c. 474, sy 3, ss. 660-668, Mar. 2016, doi: 10.1007/s11999-015-4204-2.

[41] K. Muramatsu *vd.*, "Stimulation of neo-angiogenesis by combined use of irradiated and vascularized living bone graft for oncological reconstruction", *Surg. Oncol.*, c. 21, sy 3, ss. 223-229, Eyl. 2012, doi: 10.1016/j.suronc.2011.12.004.

[42] B. Ocaktan, M. A. Deveci, M. A. Tokgöz, A. Yapar, ve A. Şimşek, "Cross-cultural adaptation and validation of the Turkish version of the Musculoskeletal Tumor Society scoring system in patients with musculoskeletal tumors", *Acta*

Orthop. Traumatol. Turc., c. 55, sy 2, ss. 141-146, doi: 10.5152/j.aott.2021.20195.

[43] M. Manfrini *vd.*, "Is There Benefit to Free Over Pedicled Vascularized Grafts in Augmenting Tibial Intercalary Allograft Constructs?", *Clin. Orthop. Relat. Res.*, c. 475, sy 5, ss. 1322-1337, May. 2017, doi: 10.1007/s11999-016-5196-2.

[44]Ogura, Koichi, Miyamoto, Shimpei, Sakuraba, Minoru, Fujiwara, Tomohiro, Ch uman, Hirokazu, Kawai, Akira, Intercalary Reconstruction after Wide Resection of Malignant Bone Tumors of the Lower Extremity Using a Composite Graft with a Devitalized Autograft and a Vascularized Fibula, *Sarcoma*, 2015, 861575, 8 pages, 2015. **doi:10.1155/2015/861575**

[45] H. Sugiura, M. Takahashi, K. Nakanishi, Y. Nishida, ve Y. Kamei, "Pasteurized Intercalary Autogenous Bone Graft Combined with Vascularized Fibula", *Clin. Orthop. Relat. Res.*, c. 456, s. 196, Mar. 2007, doi: 10.1097/01.blo.0000246565.03833.73.

[46] Capanna, R., Scoccianti, G., Frenos, F. *et al.* What Was the Survival of Megaprostheses in Lower Limb Reconstructions After Tumor Resections?. *Clin Orthop Relat Res* **473**, 820–830 (2015). https://doi.org/10.1007/s11999-014-3736-1

[47] Goulding, K.A., Gaston, C.L. & Grimer, R.J. Outcomes and Options for Prosthetic Reconstruction After Tumour Resection About the Knee. *Curr Surg Rep* **2**, 42 (2014). https://doi.org/10.1007/s40137-013-0042-x

[48] M. Manfrini, D. Donati, M. Colangeli, ve L. Campanacci, "Resurfaced Allograft-Prosthetic Composite for Proximal Tibial Reconstruction in Children", *JBJS Essent. Surg. Tech.*, c. 6, sy 1, s. e4, Oca. 2016, doi: 10.2106/JBJS.ST.15.00010.

[49] Benedetti, M. G., Bonatti, E., Malfitano, C., & Donati, D. (2013). Comparison of allograft-prosthetic composite reconstruction and modular prosthetic replacement in proximal femur bone tumors: Functional assessment by gait analysis in 20 patients. *Acta Orthopaedica*, *84*(2), 218–223. https://doi.org/10.3109/17453674.2013.773119

[50] Hamed Kassem

Abdelaal, Ahmed, Yamamoto, Norio, Hayashi, Katsuhiro, Takeuchi, Akihiko, Mi

wa, Shinji, Tsuchiya, Hiroyuki, Epiphyseal Sparing and Reconstruction by Frozen Bone Autograft after Malignant Bone Tumor Resection in Children, *Sarcoma*, 2015, 892141, 8 pages, 2015. **https://doi.org/10.1155/2015/892141**

[51] N. Araki, "Biological Reconstruction for Extremity Osteosarcoma: Long-Term Results and Current Concept of Intraoperative Extracorporeal Irradiated Bone Graft (IORBG)", içinde *Osteosarcoma*, T. Ueda ve A. Kawai, Ed., Tokyo: Springer Japan, 2016, ss. 171-182. doi: 10.1007/978-4-431-55696-1_13.

[52] Ae, K. (2016). Biological Reconstruction for Extremity Osteosarcoma: Pasteurized Autogenous Bone Graft. In: Ueda, T., Kawai, A. (eds) Osteosarcoma. Springer, Tokyo. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55696-1_14

[53] Tsuchiya, H., Yamamoto, N. (2016). Biological Reconstruction for Extremity Osteosarcoma: Liquid Nitrogen-Treated Tumor-Bearing Bone Graft. In: Ueda, T., Kawai, A. (eds) Osteosarcoma. Springer, Tokyo. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55696-1_15

[54] Bacci, G., Ferrari, S., Longhi, A., Donati, D., Manfrini, M., Giacomini, S., … Galletti, S. (2003). Nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with pathologic fracture at presentation
</br>Local and systemic control by amputation or limb salvage after preoperative chemotherapy . *Acta Orthopaedica Scandinavica*, *74*(4), 449–454. https://doi.org/10.1080/00016470310017776

[55] P. Ruggieri *vd.*, "Protocol of surgical treatment of long bone pathological fractures", *Injury*, c. 41, sy 11, ss. 1161-1167, Kas. 2010, doi: 10.1016/j.injury.2010.09.018.

[56] Chang, David W. M.D.; Weber, Kristy L. M.D.. Use of a Vascularized Fibula Bone Flap and Intercalary Allograft for Diaphyseal Reconstruction after Resection of Primary Extremity Bone Sarcomas. Plastic and Reconstructive Surgery 116(7):p 1918-1925, December 2005. | DOI: 10.1097/01.prs.0000189203.38204.d5

[57] M. Ceruso, F. Taddei, P. Bigazzi, ve M. Manfrini, "Vascularised fibula graft inlaid in a massive bone allograft: Considerations on the bio-mechanical behaviour of the combined graft in segmental bone reconstructions after sarcoma

resection", *Injury*, c. 39, sy 3, Supplement, ss. 68-74, Eyl. 2008, doi: 10.1016/j.injury.2008.05.014.

[58] J. J. A. Joosten, G. N. P. v. Muijen, Th. Wobbes, ve T. J. M. Ruers, "*In Vivo* Destruction of Tumor Tissue by Cryoablation Can Induce Inhibition of Secondary Tumor Growth: An Experimental Study", *Cryobiology*, c. 42, sy 1, ss. 49-58, Şub. 2001, doi: 10.1006/cryo.2001.2302.

[59] Muscolo, D. Luis MD[1]; Ayerza, Miguel A. MD[1]; Aponte-Tinao, Luis A. MD[1]; Ranalletta, Maximiliano MD[1]. Partial Epiphyseal Preservation and Intercalary Allograft Reconstruction in High-Grade Metaphyseal Osteosarcoma of the Knee. The Journal of Bone & Joint Surgery 86(12):p 2686-2693, December 2004.

[60] Muscolo, D. Luis MD[1]; Ayerza, Miguel A. MD[1]; Aponte-Tinao, Luis A. MD[1]; Ranalletta, Maximiliano MD[1]. Use of Distal Femoral Osteoarticular Allografts in Limb Salvage Surgery. The Journal of Bone & Joint Surgery 87(11):p 2449-2455, November 2005. | DOI: 10.2106/JBJS.D.02170