

## بررسی رژیم های شیمی درمانی استئوسارکوم و نتایج درمان آن در بیمارستان امید مشهد

دکتر رهام سالک\*، دکتر محمدرضا قوام نصیری\*

### چکیده:

هدف این مطالعه بررسی نتایج درمان بیماران استئوسارکوم غیر متاستاتیک در بیمارستان امید مشهد می باشد. چهل و چهار بیمار استئوسارکوم غیر متاستاتیک که از سال ۱۳۷۲ لغایت ۱۳۷۷ تحت شیمی درمانی اجوانت یا نتواجوانت قرار داشته اند در این مطالعه وارد شدند. سیزده بیمار با رژیم ۴ دارویی حاوی متوترکسات (MTX)، آدریامایسین، انکووین (VCR) و سیکلوفسفامید (CTX)، چهارده بیمار با رژیم ۳ دارویی حاوی VCR, MTX, CTX و هفده بیمار با رژیم high dose MTX (HDMTX) بر اساس پروتکل موسوم به T10 و با دزهای پیشنهادی Jaffe تحت درمان قرار گرفته اند.

Relapse Free Survival (RFS) دو ساله و پنج ساله برای همه بیماران به ترتیب ۴۵٪ و ۲۸٪ میباشد. RFS دو ساله برای HDMTX ۴۰٪، رژیم ۴ دارویی ۵۰٪ و رژیم ۳ دارویی ۴۷٪ بدست آمد. سورویوال متوسط Median Event Free Survival (MEFS) همه بیماران ۱۸/۵ ماه و در گروههای HDMTX ۱۵/۵ ماه، ۳ دارویی ۲۱ ماه و ۴ دارویی ۲۴ ماه می باشد. با توجه به این نتایج نقش آدریامایسین، نقش شیمی درمانی نتواجوانت و تعداد دوره های شیمی درمانی (کفایت مدت شیمی درمانی) به عنوان فاکتورهای پروگنوستیک (موثر در سورویوال) بررسی شد که سورویوال متوسط رژیمهای حاوی آدریامایسین ۲۷/۵ ماه در مقابل ۱۳ ماه برای رژیمهای بدون آن ( $p < 0.05$ ) و کفایت مدت شیمی درمانی ۴۹ ماه در مقابل ۲۱ ماه برای شیمی درمانی با مدت ناکافی ( $p < 0.0005$ ) و انجام شیمی درمانی نتواجوانت ۲۴ ماه در مقایسه با ۱۷ ماه بدون شیمی درمانی نتواجوانت بدست آمد ( $p < 0.05$ ).

در بررسی ما افزایش دز MTX با توجه به اینکه با دزهای متفاوت در همه رژیمهای نامبرده تجویز شده منجر به افزایش سورویوال نشد اما تجویز آدریامایسین منجر به افزایش سورویوال بصورت قابل توجه گردید. از طرف دیگر شیمی درمانی نتواجوانت اگر چه بصورت نسبی سورویوال را افزایش داد اما از نظر آماری تفاوت چشمگیر نیست. بالاخره اینکه پابندی به انجام شیمی درمانی به مدت حداقل میتواند سورویوال را افزایش دهد.

**کلید واژه ها:** تومور استخوانی بدخیم / شیمی درمانی اجوانت / شیمی درمانی نتواجوانت

### مقدمه:

می آید. تا قبل از رواج شیمی درمانی سیستمیک تنها ۵٪ تا ۲۰٪ بیماران سورویوال ۲ ساله داشتند اما این میزان در سالهای اخیر و با رواج شیمی درمانی اجوانت به کلی تغییر کرده است (۵-۱). استئوسارکوم اگر چه به عنوان یک تومور نسبتاً مقاوم در برابر داروها شناخته می شود (نتایج شیمی درمانی بصورت combination و single agent در

استئوسارکوم تومور high grade متشکل از سلولهای دوکی بدخیم که در استخوان بوجود می آید و وجه مشخصه آن تولید بافت استخوانی نابالغ توسط این سلولهاست. بیماری استئوسارکوم عمدتاً در دوران نوجوانی و در متافیز استخوانهای دراز (اطراف زانو و پروگزیمال هومروس) بوجود

\* استادیار گروه رادیوتراپی و انکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

استئوسارکوم و سرنوشت آنها که در این چند سال تحت درمان قرار گرفته اند بررسی کرده و سپس با توجه به این نتایج راهکارهایی برای درمان مناسب و موثر این بیماران در آینده ارائه دهد.

### روش کار:

از سال ۱۳۷۲ لغایت ۱۳۷۷ بیش از ۶۰ بیمار استئوسارکوم برای درمان به بیمارستان امید معرفی شدند. از آنجایی که هدف بررسی شیمی درمانی اجوانت و نتوایجوانت بود بیمارانی که با متاستاز مراجعه کرده و یا در بررسی های اولیه ونیز تا ۲ ماه پس از شروع درمان متاستاز هویدا شده بود ونیز آن دسته از بیماران که با پروتکل های غیر از پروتکل های ذیل بصورت پراکنده و در حد دو سه مورد درمان شده بودند از بررسی حذف شدند. بنابراین بیماران مورد مطالعه ۴۴ نفر بودند که شیمی درمانی نتوایجوانت و یا اجوانت گرفتند. این تعداد بیمار در سه گروه جداگانه عموماً با پروتکل های شیمی درمانی خاص خود تحت درمان قرار گرفتند.

موارد بیماری پیشرفته و متاستاتیک بسیار ناامید کننده بوده و کمتر از ۱۵٪ بیماران پاسخ درمانی داشته اند که آن هم اکثراً در حد partial response بوده است) و اگر چه از نظر علمی استفاده از مواد و داروهایی که اثر عمده ای بر روی حجم تومور نداشته در سیر یک بیماری نباید اثر محسوس داشته باشند اما شواهد تجربی بر امکان حذف متاستازهای میکروسکوپی استئوسارکوم با داروهایی با اثر جزئی (و حتی غیر موثر) بر تومور ماکروسکوپی تاکید دارند(۱۰-۶). بر همین اساس مطالعات زیادی در سالهای ۱۹۷۰ و ۱۹۸۰ انجام شد که حتی RFS بیش از ۷۰٪ نیز گزارش کرده اند. از طرف دیگر نگرانیهایی نیز وجود داشت که شیمی درمانی ممکن است سبب تاخیر عود شود نه جلوگیری از آن ولی نتایج بسیاری از مطالعات اجوانت تراپی که بیماران را بیش از ده سال پیگیری کرده اند نشان می دهد که این ادعا درست نیست و عود پس از سه سال نادر است. این مطالعه بر آن است که اولاً وضعیت بیماران

### پروتکل های شیمی درمانی بیماران

<p><b>رژیم HDMTX</b></p> <p>HDMTX (هفته ۱ تا ۴) - جراحی - HDMTX - BCD - HDMTX (۲ هفته) - Adriamycin - HDMTX (که شیمی درمانی پس از جراحی با همین ترتیب ۳ دوره تکرار می شود)</p> <p>MTX: ۵۰ mg / m<sup>2</sup> بولوس سپس ۱,۵ g / m<sup>2</sup> انفوزیون ۳۶ ساعتی</p> <p>Leucovorin: ۲۰۰ mg/m<sup>2</sup> انفوزیون ۱۲ ساعتی از خاتمه انفوزیون MTX و سپس ۲۵ mg/m<sup>2</sup> هر ۶ ساعت تا ۶ دز</p> <p>Bleomycin: ۱۵ mg /m<sup>2</sup>/day دو روز پیاپی</p> <p>Cyclophosphamide: ۶۰۰ mg /m<sup>2</sup>/day دو روز پیاپی</p> <p>Dactinomycin: ۶۰۰ mg /m<sup>2</sup>/day دو روز پیاپی</p> <p>Adriamycin: ۳۰ mg /m<sup>2</sup>/day دو روز پیاپی</p> <p>(فواصل دوره های مختلف شیمی درمانی براساس پروتکل T-10 از MSKCC)</p>
<p><b>رژیم ۴ دارویی</b></p> <p>MTX: ۵۰ mg (روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷)</p> <p>Adriamycin: ۴۰ mg تا ۷۰ mg (روز ۱)</p> <p>Vincristine: ۱,۵ mg (روزهای ۱ و ۷)</p> <p>Cyclophosphamide: ۳۰۰ mg تا ۷۰۰ mg (روزهای ۱ و ۲)</p> <p>(تکرار ۳ هفته پس از پایان هر دوره)</p>
<p><b>رژیم ۳ دارویی</b></p> <p>Cyclophosphamide: ۵۰۰ mg تا ۷۵۰ mg (روز ۱)</p> <p>Vincristine: ۱ mg تا ۲ mg (روز ۱)</p> <p>MTX: ۳۰ mg تا ۵۰ mg (روز ۲)</p> <p>(تکرار هر ۳ تا ۴ هفته)</p>

متوسط ۲۰ ماه در بین این دو قرار می گیرد. متوسط مدت شیمی درمانی با ۵/۲ ماه در ۴ دارویی بیشترین و با ۳/۳ ماه در ۳ دارویی کمترین است. در حالیکه گروه سه دارویی فقط ۳/۳۸٪ شیمی درمانی نتایج (حداقل یک کورس شیمی درمانی) داشته اند گروههای HDMTX و ۴ دارویی به ترتیب با میزان ۸۳٪ و ۹۲٪ عمدتاً شیمی درمانی نتایج دریافت کرده اند. عوارض عمده تجویز HDMTX در جدول ۲ گزارش شده است.

جدول ۲: عوارض رژیم HDMTX طی ۱۱۹ هفته درمانی

مرحله	۱	۲	۳	۴
عوارض				
لکوپنی	۵	۸	۱	۲
ترومبوسیتوپنی	۰	۰	۲	۰
آمی	۰	۲	۱	۱
موکوزیت	۲	۲	۱	۱
تب و عفونت	۰	۰	۱	۱*
افزایش تستهای کلیوی	۰	۰	۰	۰
تهوع	۰	۲	۰	۰
اسهال	۰	۱	۰	۰

\* منجر به فوت بیمار شد

بررسی سوروایوال بر اساس متد Kaplan Meier انجام گرفته و میانگینها با کمک آزمون t در نسبت اطمینان ۹۵٪ ارزیابی شده اند.

### نتایج:

برای همه بیماران RFS (سوروایوال بدون عود و مرگ) ۲ساله و ۵ساله بررسی شد که به ترتیب ارقام ۴۵٪ و ۲۸٪ بدست آمده است. RFS دو ساله در هر کدام از گروههای بیماران نیز ارزیابی گردید که در گروه چهار دارویی ۵۰٪، رژیم سه دارویی تقریباً ۴۷٪ و گروه HDMTX ۴۰٪ می باشد. سوروایوال متوسط همه بیماران ۱۸/۵ ماه و در گروههای مختلف ۲۴ ماه چهار دارویی، ۲۱ ماه سه دارویی و ۱۵/۵ ماه HDMTX است. اگرچه سوروایوال گروه ۴ دارویی (حاوی آدریامایسین از ابتدای درمان) با توجه به این آمار بهتر می نماید (نمودار ۱).

همانطور که در جدول مربوط دیده می شود و برای اختصار این سه گروه با نامهای گروه HDMTX (روش تجویز براساس برنامه پیشنهادی موسوم به T10)، گروه ۳ دارویی (ترکیب سه داروی VCR, CTX و آدریامایسین) و گروه ۴ دارویی (ترکیب چهار داروی VCR, CTX, MTX و آدریامایسین) مشخص می شوند. وجه مشترک همه این پروتکلهای شیمی درمانی در استفاده از MTX اما با دزهای متفاوت (dose intensity مختلف) است که با مقادیر حداکثر ۵۰ mg در پروتکل سه دارویی و حداکثر ۲۰۰ mg در پروتکل چهار دارویی بر خلاف گروه دیگر low dose MTX به حساب می آیند. وجه ممیزه پروتکل سه دارویی تجویز آدریامایسین در شروع درمان است (اگرچه حتی dose intensity کم) در حالی که در رژیم HDMTX آدریامایسین در حدود ۳-۴ ماه پس از شروع درمان تجویز می شود و در پروتکل سه دارویی ابتدا تجویز نمی شود. قرار گرفتن بیمار در این سه گروه بصورت تصادفی است و انتخابی صورت نگرفته و اصولاً این سه نوع پروتکل شیمی درمانی برای بیماران خاص برنامه ریزی نشده بودند. همانطور که در جدول ۱ دیده می شود سن متوسط بیماران ۱۸/۳ سال و نسبت مرد به زن تقریباً برابر می باشد.

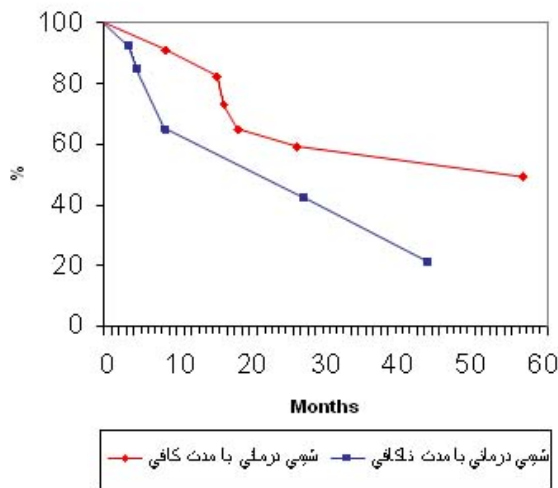
جدول ۱: مشخصات کلی بیماران استئوسارکوم

گروه دارویی	۳ دارویی	۴ دارویی	HDMTX	جمع
تعداد بیماران	۱۴	۱۳	۱۷	۴۴
میانگین سن (سال)	۱۹/۵	۱۶/۸	۱۸/۵	۱۸/۳
نسبت مرد به زن	۸/۷	۶/۷	۹/۸	۲۳/۲۱
مدت پیگیری (ماه) (میانگین)	۳-۷۲ (۲۰)	۵-۷۴ (۳۵)	۲-۵۴ (۱۷/۳)	۲-۷۴ (۲۴)
میانگین مدت شیمی درمانی	۳/۳ ماه	۵/۲ ماه	۷ هفته*	-
نتایج نتایج نتایج	۹۲	۳۸	۸۲	-
سوروایوال متوسط (ماه)*	۲۱	۲۴	۱۵/۵	۱۸/۵

\* ۷ هفته بر اساس پروتکل HDMTX تجویز شده، میانگین دوره شیمی درمانی ۴ ماه است  
\* Event Free Survival

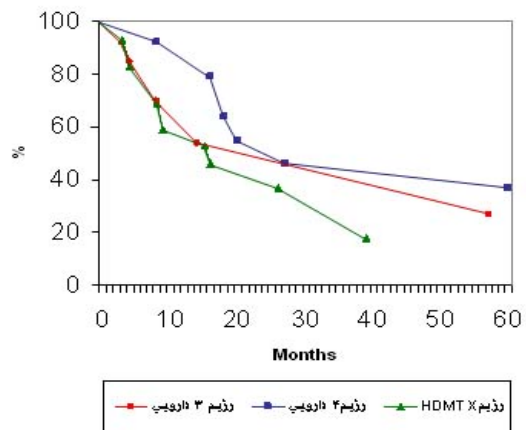
توزیع سنی و جنسی بیماران در هر سه گروه تقریباً یکنواخت است. مدت پیگیری متوسط همه بیماران ۲۴ ماه و بیشترین در گروه ۴ دارویی با ۳۵ ماه و کمترین در گروه HDMTX با ۱۷/۳ ماه است. گروه سه دارویی با پیگیری

فرض دیگری که میتواند سبب بهتر بودن سورویوال در گروه ۴ دارویی باشد کفایت مدت شیمی درمانی (پایبندی بیمار به ادامه دقیق درمان) است. همانطور که گفته شد طولانی ترین مدت شیمی درمانی بطور متوسط در این گروه از بیماران بوده است. بنابراین فرض بیماران به دو دسته (بدون توجه به نوع شیمی درمانی) تقسیم شدند گروهی که مدت کافی شیمی درمانی شده اند و آنهایی که از این مقدار اختیاری مدت زمان کمتری شیمی درمانی شده اند. این مقدار یا کفایت برای رژیم HDMTX دوره ای که شامل حداقل هشت هفته HDMTX باشد، برای گروههای ۳ دارویی ۶ دوره و برای گروه ۴ دارویی چهار دوره در نظر گرفته شد (نمودار ۳).



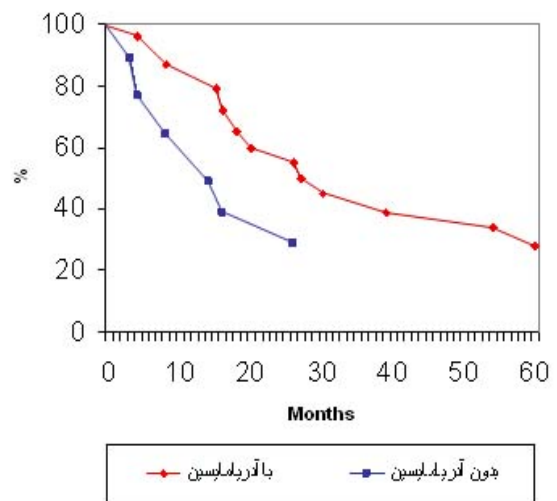
نمودار ۳: نقش مدت شیمی درمانی در سورویوال بدون عود بیماری

ارزیابی نشان می دهد شیمی درمانی اپتیمال با سورویوال متوسط ۴۹ ماه در برابر سورویوال ۲۱ ماه برای شیمی درمانی ساب اپتیمال بصورت قابل توجه ( $p < 0.0005$ ) سورویوال را افزایش میدهد. مسئله سوم که بررسی آن لازم بود نقش نئوجوانت در افزایش سورویوال در بیماران ما بود. ارزیابی نشان داد سورویوال بیماران که حداقل یک دوره شیمی درمانی قبل از عمل دریافت کرده اند (بطور اختیاری برای رژیم HDMTX یک تا چهار هفته) با مقدار متوسط ۲۴ ماه در مقایسه با آنها که شیمی درمانی نئوجوانت نگرفته اند با مقدار ۱۷ ماه بهتر است ( $p > 0.05$ )، (نمودار ۴).



نمودار ۱: سورویوال بدون عود رژیمهای مختلف

در بررسی آماری تفاوت هیچکدام از این ارقام قابل توجه نبود. با توجه به گزارشات متعدد مبنی بر پاسخ درمانی نسبتاً خوب سارکوماها به آدریامایسین و بر مبنای دریافت دارو بیماران به دو گروه تقسیم شدند، گروهی که عملاً آدریامایسین در طی شیمی درمانی دریافت کرده اند و آنهایی که آنرا دریافت نکرده بودند (تمام بیماران در گروه ۳ دارویی و گروهی از بیماران HDMTX که داروی آدریامایسین نگرفته اند). مقایسه بر این مبنای نشان داد که سورویوال در گروهی که آدریامایسین تجویز شده با ۲۷/۵ ماه بصورت قابل توجه ( $p < 0.05$ ) از بیمارانی که آدریامایسین دریافت نکرده اند با ۱۴ ماه بهتر است (نمودار ۲).



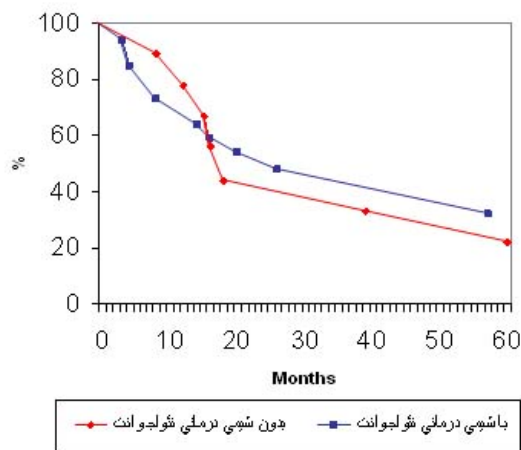
نمودار ۲: نقش آدریامایسین در سورویوال بدون عود بیماری

دیگری که توسط European Osteosarcoma Intergroup انجام شد ترکیب آدریامایسین و سیس پلاتین به تنهایی یا همین ترکیب که متناوباً با HDMTX تجویز میگردید مقایسه شد که سورویوال بدون عود در گروه سه دارویی حتی بصورت قابل توجه کمتر است. البته در این مطالعه Intensity دز تجویزی HDMTX به دلیل نوع طراحی کمتر و نیز سرانجام همه بیماران در این مطالعه نسبت به سایر مطالعات بدتر بوده است (۱۹). در گزارشی از Judes Children Research Hospital نیز قرار گرفتن در معرض غلظت های بالا متوترکسات عامل بدتر شدن اوت کام تلقی شده (۲۰). از طرف دیگر نقش نئوجوانت نیز امروزه مورد سؤال است. مطالعات جدید در Memorial Hospital و نیز Pediatric Oncology Group نشان میدهد که بیمارانی که نئوجوانت نگرفته بودند در مقایسه با بیمارانی که نئوجوانت تجویز شده از نظر سورویوال تفاوت زیادی ندارند (۲۱-۲۳). بنابراین در حال حاضر عمدتاً تاکید بر dose intensity می شود و معتقدند که شیمی درمانی نئوجوانت سبب افزایش سورویوال نشده است.

مطالعه ما نتوانست نقشی برای دزهای فزاینده MTX در افزایش سورویوال بیماران استئوسارکوم بدست دهد، اگرچه اظهار نظر قاطعتر در مورد HDMTX (نتایج درمانی و عوارض) نیاز به مطالعه ای با تعداد زیادتر بیماران و فالوآپ دقیقتر دارد. در واقع تنها فاکتورهای پروگنوستیک با اهمیت تجویز آدریامایسین (در زمان مناسب و بموقع) و تجویز شیمی درمانی به قدر کافی (حفظ dose intensity) بود. همچنین شیمی درمانی نئوجوانت نتوانست نقش چشمگیری در افزایش سورویوال نشان دهد اگرچه بالنسبه موثر بود.

#### منابع :

1. Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma. The rational for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979;43:2163.
2. Cortes EP, Holland JP. Adjuvant chemotherapy for primary osteogenic sarcoma. *Surg Clin North Am* 1981;61: 1391.
3. Link MP. Adjuvant chemotherapy in the treatment of osteosarcoma. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds), *Important advances in oncology*.



نمودار ۴: نقش شیمی درمانی نئوجوانت در سورویوال بدون عود بیماری

#### بحث:

جایگاه دزهای بسیار بالای متوترکسات (بیشتر از  $1/5g/m^2$  در هر دز) در افزایش سورویوال بیماران استئوسارکوم مشخص نیست و در کارایی HDMTX برای درمان استئوسارکوم چندان اتفاق نظر وجود ندارد. برای این دارو پاسخ صفر تا ۸۰٪ در تومور ماکروسکوپیگ گزارش شده (۱۱-۱۴). در یک بررسی توسط Children Cancer Study Group که HDMTX با IDMTX (inter mediate Dose MTX =  $750 mg/m^2$  در هر دز) هر دو ترکیب با آدریامایسین مقایسه شد نتایج بهتری برای HDMTX بدست نیامد و حتی نتایج از آنهایی که در مطالعات دیگر فقط با آدریامایسین درمان شده بودند بهتر نبوده (۱۵). همچنین در مطالعه ای از مرکز Rizzoli گزارش شده است که کاهش دز آدریامایسین در رژیم شیمی که شامل HDMTX نیز بوده اگر چه باعث کاهش سمیت قلبی شده اما DFS برای این گروه در مقایسه با گروه دیگر بدون این تعدیل دز بصورت قابل توجه کمتر بود. در همین مطالعه افزایش دز سایر داروهای رژیم شیمی درمانی منجمله متوترکسات صرفاً سبب افزایش عوارض میلوپاشرن شد (۱۶). برعکس یک گزارش قدیمی تر از موسسه Rizzoli که پاسخ بهتری در تومور اولیه و نیز سرانجام بهتر در بیماران HDMTX در مقایسه با آنها که IDMTX گرفته بودند نشان داد در مطالعه ای جدیدتر از همین مرکز، با افزایش دز داروها از جمله متوترکسات نتایج بهتری از این جهات بدست نیامد (۱۷، ۱۸). مطالعه

- Philadelphia: JB Lippincott, 1986:193.
4. Eilber F, Guiliano A, Eckardt J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987;5:21.
  5. Edmonson J, Creagan E, Gilcherist G. Phase II study of high dose methotrexate in patients with metastatic unresectable osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1981;65:5438.
  6. Winkler K, Beron G, Dellling G. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988;6:329.
  7. Link MP, Goordin AM, Horowitz. Adjuvant chemotherapy of high grade osteosarcoma of extremity: updated results of the Multi-Institutinal osteosarcoma study. *Clin Orthop* 1991;270:8.
  8. Laster WR Jr, Mayo JG, Simpson-Herren L. Success and failure in the treatment of solid tumors. II. Kinetic parameters and cell cure of moderately advanced carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1969;53:169.
  9. Schabel FM Jr. Rational for adjuvant chemotherapy. *Cancer* 1977;39:2875.
  10. Schabel FM Jr. The use of tumor growth kinetics in planning curative chemotherapy of advanced solid tumors. *Cancer Res* 1969;29:2384.
  11. Jaffe N, Farber S, Traggis D. Favorable response of metastatic osteosarcoma to pulse high dose methotrexate with citrovorum rescue and radiation therapy. *Cancer* 1973;31:1367.
  12. Pratt C, Howarth C, Ransom J. High dose methotrexate used alone and in combination for measurable primary and metastatic osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1980;64:11.
  13. Jaffe N, frei E, Traggis D. Weekly high dose methotrexate-citovorum factor in osteogenic sarcoma. Presurgical treatment of primary tumor and overt pulmonary metastasis. *Cancer* 1977;39:45.
  14. Grem J, King S, Wittes R. The role of methotrexate in osteosarcoma. *J Nat Cancer Inst* 1988;80:626.
  15. Krailo M, Ertel I, Makley J. A random study comparing high dose methotrexate with moderate dose methotrexate as components of adjuvant chemotherapy in childhood nonmetastatic osteosarcoma: a report from the childrens study group. *Med Ped Oncol* 1987;15:69.
  16. Bacci G, Picci P, Ferrari S. Influence of adriamycin dose in the outcome of patients with osteosarcoma treated with multidrug neoadjuvant chemotherapy. *J Chemother* 1993 Aug;5(4):237-46
  17. Bacci G, Picci P, Ruggieri P. Primary chemotherapy and delayed surgery for osteosarcoma of extremities. The institute Rizzoli experience in 127 patients treated with intravenous methotrexate preoperatively (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin. *Cancer* 1990;65:2539.
  18. Bacci G, Forni C, Ferrari S. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: intensification of preoperative treatment does not increase the rate of good histologic response to the primary tumor or improve the final outcome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003 Nov;25(11):845-53.
  19. Bramwel VHC, Burgers M, Sneath R. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1984;10:1579.
  20. Crews KR, Liu T, Rodriguez-Galindo C. High dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma. *Cancer*. 2004 Apr;100(8):1724-33.
  21. Meyers PA, Heler G, Healey J. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992;10:5.
  22. Glasser DB, Lane JM, Huvos AG. Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. *The*

- Memorial Hospital experience. Cancer 1992; 69:698.
23. Goorin A, Baker A, Gieser P. No evidence for improved event-free survival (EFS) with presurgical chemotherapy for non-metastatic extremity osteogenic sarcoma: preliminary results of randomized Pediatric Oncology Group (POG) trial 8651. Proc Am Soc Clin Oncol 1995;14:444.