

## ÇENE OSTEOSARKOMLARINDA PROLİFERASYON İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

### EVALUATION OF PROLIFERATION INDEX IN OSTEOSARCOMA OF JAWS

Dr. Dt. Burcu SENGÜVEN\*

Doç. Dr. S. Elif GÜLTEKİN\*

Prof. Dr. Ömer ULUOĞLU\*\*

**Makale Kodu/Article code:** 911

**Makale Gönderilme tarihi:** 01.10.2012

**Kabul Tarihi:** 18.04.2013

#### ÖZET

**Amaç:** Osteosarkom, genelde uzun kemikleri tutan, en sık görülen primer kemik tümörüdür. Genç bireylerde daha sık görülür. Osteosarkomların % 5-13'ü çene kemiklerinde ortaya çıkmaktadır. Çene osteosarkomları, daha geç yaşlarda görülmeleri, daha uzun hayatta kalma süreleri, lokal nüks ve geç metastaz gibi özellikleri ile uzun kemik osteosarkomlarından ayrılırlar. Çene osteosarkomlarının, uzun kemik osteosarkomlarından daha iyi bir prognoza sahip olması, tümör tipi ve düşük evreleri ile ilişkili olabilir. Bu çalışmada, çene osteosarkomlarında tümör hücrelerinin proliferasyon (çoğalma) indeksi uzun kemik osteosarkomlarının çoğalma indeksi ile karşılaştırılmış ve tümörün histolojik tipi, sellüleritesi ve evre ile olası ilişkisi tartışılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 10 adet osteosarkom vakası Ki-67 antikoruna ile avidin biotin kompleks yöntemi ile immünohistokimyasal olarak boyanmış ve proliferatif fazdaki hücreler sayılıp, derecelendirme yapılmıştır. Çene osteosarkomları ile uzun kemik osteosarkomlarının proliferasyon indeksleri birbiri ile kıyaslandığı gibi, klinik bulgular, histolojik tip ve sellülerite ile ilişkisi gözden geçirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda, uzun kemik osteosarkomlarında Ki-67 ekspresyonunun çene osteosarkomlarına kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda çene osteosarkomlarının histolojik evreleri de uzun kemik osteosarkomlarından daha düşük olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** Artmış proliferasyon indeksi uzun kemik osteosarkomlarında izlenen yüksek evre ile ilişkili olabilir ve bu iki farklı lokalizasyondaki tümörün sergilediği farklı biyolojik davranışları açıklayabilir. Çene osteosarkomlarında prognostik belirteç olarak proliferasyon indeksinin yerinin ileride yapılacak araştırmalar için de faydalı olacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Osteosarkom, Ki-67.

#### ABSTRACT

**Aim:** Osteosarcoma is the most common primary malignant bone tumour that affects frequently long bones of young people. Approximately 6 % of all osteosarcoma occurs in jaw bones. Jaw osteosarcoma is generally accepted to be a pathologically distinct entity due to older age at presentation, longer median survival, local recurrences and low incidence of metastasis. It has been suggested that better prognosis of jaw osteosarcoma of the jaw bones those in the long bones, may related to the type and the lower stage of the tumour. In this study, proliferation rate of tumour cells in jaw osteosarcoma with comparing long bone osteosarcoma and possible correlation with grading, cellularity and histological type were discussed.

**Materials and Method:** Immunohistochemistry was performed by Ki-67 antibody using avidin biotin complex, in a total of 10 osteosarcoma cases and detection of the cells at proliferative phase was performed.

**Results:** Results of the study displayed the increased Ki-67 expression in long bone osteosarcoma cases when compared to the jaw osteosarcoma. The histological grades of jaw osteosarcomas were lower than long bone osteosarcomas.

**Conclusion:** These results may be related to the grade of the tumours and explain the different biological behaviours. Using proliferation index as a prognostic marker in jaw osteosarcoma could be useful for further researches.

**Key Words:** osteosarcoma, Ki-67

\*Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Anabilim Dalı Oral Patoloji Bilim Dalı

\*\* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı



## GİRİŞ

Kemik sarkomları, mezenkimden köken alan, nadir görülen, yüksek evreli tümörlerdir <sup>1, 2</sup>. Osteosarkom (OS), kemiğin en sık görülen primer sarkomudur <sup>2, 3</sup>. Histolojik olarak sarkomatoid hücrelerin malign osteoid üretimi ile karakterlidir <sup>1</sup>. Az görülen bir tümör olan osteosarkomlar, tüm sarkomların %20 kadarını oluştururlar. Agresif davranışları nedeni ile tedavileri konusunda değişik yöntemler üzerinde durulmaktadır. Genel olarak osteosarkomlar; genç bireylerde ve diz eklemi çevresinde oluşurlar. Çocukluk ve genç erişkin döneminin en sık görülen üçüncü malign tümörüdür. Sıklıkla izlendiği bölgeler femur distali, tibia ve humerus proksimalidir <sup>1, 2, 4</sup>.

Çene osteosarkomları (ÇOS), tüm OS'ların % 5-13' ünü oluştururlar <sup>6-8</sup>. ÇOS'ları, uzun kemik osteosarkomlarına (UOS) göre daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadırlar <sup>4</sup>. Üçüncü ve dördüncü dekatlar en sık izlendiği yaşlardır. Çene kemiklerinde maksillada en sık izlenirken, bunu mandibula ve paranasal sinüsler takip etmektedir. ÇOS, sağ kalım sürelerinin görece olarak daha uzun olması, geç ve nadir metastaz yapmaları, hastalığın lokal kontrolünün zorluğu gibi özellikleri ile UOS'larından ayrılmaktadırlar <sup>6,7,9</sup>.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ); OS'ların, lokalizasyon, klinik davranış ve hücresel atipi seviyesine göre varyantlarını sıralamıştır (Tablo 1) <sup>2</sup>. Kemiğin medullasında gelişen, konvensiyonel veya klasik tip osteosarkom en sık görülen alt tiptir ve kendi içinde, tümör hücrelerinin ürettiği ekstraselüler matris cinsine göre, osteoblastik, kondroblastik ve fibroblastik tip olarak alt gruplara ayrılmaktadır. ÇOS, genelde intramedüller ve kondroblastik osteosarkomlardır <sup>3, 10</sup>.

Hücre proliferasyonu, hücre bölünmesiyle ilişkili nükleer antijenlerin immünohistokimyasal olarak boyanması ile saptanabilmektedir. Bunun için PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen) ve Ki-76 antikorları sıklıkla kullanılmaktadır. Ki-67, G<sub>0</sub> dışında, hücre siklusunun tüm evrelerinde, çoğalan hücrelerde ekprese olan non-histon bir nükleer proteindir <sup>10, 11</sup> Wang ve ark. proliferasyon indeksini OS'lerde, tümörün büyüme fraksiyonunu saptamakta kullanmış ve prognoz ile ilişkilendirmişlerdir <sup>9</sup>.

Bu çalışmanın amacı, ÇOS'larında tümör hücrelerinin çoğalma indeksini UOS ile karşılaştırmak ve tümörün histolojik tipi, sellüleritesi ve evre ile olası ilişkisini tartışmaktır.

Tablo 1. Dünya Sağlık Örgütü Osteosarkom Sınıflaması:

### Santral (Medullar) :

#### Yüksek dereceli

Konvensiyonel  
Osteoblastik  
Kondroblastik  
Fibroblastik  
Telenjektatik  
Küçük hücreli  
Epiteloid  
Osteoblastom benzeri  
Kondroblastom benzeri  
Fibrohistiyositik  
Dev hücreden zengin

#### Düşük dereceli

Düşük dereceli santral  
Fibröz displazi benzeri  
Dezmoplastik fibroma benzeri

### Yüzeyel (Periferik) :

Düşük dereceli  
Parosteal  
Orta derece  
Periosteal  
Yüksek dereceli  
Dediferansiye parosteal

### Intrakortikal

### Çene Osteosarkomları

### İskelet dışı

Düşük dereceli  
Yüksek dereceli

## GEREÇ VE YÖNTEM

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Patoloji A.D ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji A.D arşivindeki toplam 10 konvensiyonel osteosarkom tanısı almış vaka çalışmaya dahil edildi. Vakalardan 5 tanesi ÇOS, 5 tanesi ise USO idi.

Tüm vakalara ait parafin bloklardan 4µ kalınlığında kesitler alınarak rutin hematoksilen-eozin (HxE) boyası ile boyandı ve iki farklı patolog tarafından yapılan mikroskopik değerlendirmenin ardından immünohistokimyasal boyama için uygun blok seçildi.

Işık mikroskopunda tümörlere ait hematoksilen-eozin boyalı kesitlerde, sellülerite derecesi, nekroz varlığı ve tipik-atipik mitoz sıklığı göz önünde bulundurularak histolojik evreleme (malignensi



derecelendirmesi) aşağıdaki gibi yapıldı<sup>8</sup>.

- *Evre 1:* Her büyük büyütme alanında 1-2 mitoz ve düşük selülerite
- *Evre 2:* Her büyük büyütme alanında 4-5 mitoz, atipik mitoz varlığı ve orta dercede selülerite
- *Evre 3:* Nekroz varlığı, her büyük büyütme alanında 8-10 mitoz, atipik mitoz varlığı ve yüksek selülerite

İmmünohistokimyasal boyama, Streptavidin biotin kompleks (Polyvelant streptavidin detection system, Neomarkers, CAT NO:TP-015-HA Labvision Co, Ca, USA) metodu ile Ki-67 (clone SP6, rabbit monoclonal antibody, Neomarkers, Ca, USA) primer antikorunu kullanılarak daha önce tarif edildiği gibi yapıldı<sup>13</sup>. Görüntüleme için kullanılan kromojen peroksidaz işaretli Aminoethyl Carbazole (AEC, red, Zymed Lot No:11067520 San Francisco, USA) ticari olarak kullanıma hazır kitler şeklinde bulunmaktaydı.

Kesitler 56°C derecelik etüvde 12 saat süre ile bırakıldı ve ksilolde 30 dakika bekletildikten sonra, 15 dakika süre ile % 96'lık etil alkolden geçirilerek deparafinize ve dehidrate edildi. Çeşme suyunda ve sonrasında distile suda yıkanan kesitler antijen retrieval solüsyonu (0.01M sitrat buffer, pH:6.0) ile mikrodalga fırında 15 dakika muamele edildi. Oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra % 3'lük hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ile 10 dakika endojen peroksidaz aktivitesi bloke edildi. Kesitler fosfatla tamponlanmış salin (PBS, pH:7.6) solüsyonu ile yıkandı ve spesifik olmayan boyamaları bloke etmek için Ultra V blokta 5 dakika bekletildi. Primer antikor kesitleri kapatacak şekilde uygulanarak 2 saat süre ile oda sıcaklığında inkübe edildi. Sonrasında sırasıyla sekonder (bağlayıcı) antikor ve Streptavidin –biyotin kompleksi 10'ar dakika ile uygulandı ve kesitler PBS solüsyonu ile yıkandı. Görüntülemeyi sağlamak amacı ile aminoethylcarbazole (AEC) 20 dakika süre ile uygulandı ve distile su ile yıkandı. Zemin boyaması Mayer's hematoksilen ile yapıлып, distile su ile yıkandıktan sonra kesitler su bazlı kapatma balzamu ile kapatıldı. Pozitif kontrol dokusu olarak tonsil dokusu kullanıldı.

Değerlendirme ışık mikroskopunda (Leica DM 4000B, Leica Microsystems, Wetzlar, Almanya) x 400 büyütmede, her iki gruba ait kesitlerde tümör stroması içinde Ki-67 pozitif hücre varlığının tespiti ile gerçekleştirildi. Nükleusları kırmızı boyanan hücreler pozitif kabul edildi. Her vakadan, rastgele seçilen üç

büyük büyütme alanındaki tüm hücreler ve pozitif hücreler sayıldı (Leica QWin Ver3 Image Analyser Prog., Leica Microsystems, Wetzlar, Almanya). Bu değerlerin ortalamaları alınarak, pozitif hücrelerin, tüm hücrelere oranlanması ile proliferasyon indeksi (Pİ) hesaplandı.

İstatistiksel analizler, SPSS 16.0 programı ile yapıldı ve iki grup arasındaki farklılıklar uygun parametrik ve nonparametrik testlerle, Ki-67 ekspresyonu ve Pİ ile yaş, cinsiyet, lokalizasyon arasındaki korelasyon ise Fisher test, Mantel-Haenzel test, Mann Whitney test analizleri ile yapıldı.

## BULGULAR

### *Klinik Bulgular:*

ÇOS ve UOS gruplarının yaş ortalaması sırası ile 26±14 (14-50) ve 20±4 (13-25) olup, gruplar arasında bir farklılık izlenmemiştir. ÇOS'lerde kadın (% 60), UOS'lerde erkek bireyler baskındır (% 60). Toplamda cinsiyet dağılımı eşittir.

ÇOS vakalarının dördü (% 80) maksillada izlenmiştir. Bunların ikisi palatal bölge, ikisi maksilla anterior yerleşimli, UOS vakalarının üç tanesi femur (% 60), bir tanesi tibia (% 20) ve bir tanesi (% 20) de humerus yerleşimlidir (Tablo 2).

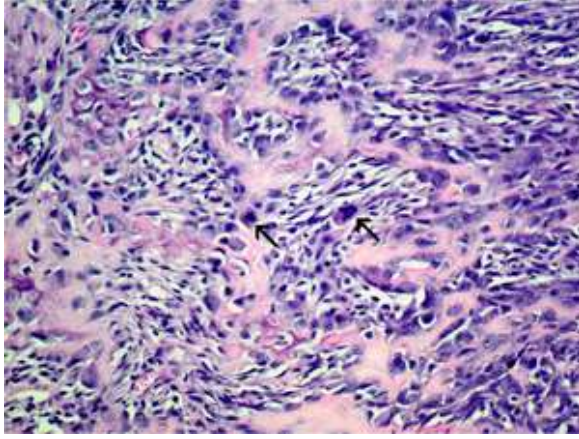
Tablo 2. Vakaların demografik özellikleri ve histolojik bulguları.

NO	Lokalizasyon	Yaş	Cinsiyet	Histolojik evre	Ki-67	Pİ (%)
1.	Palatinal kemik	50	E	3	+	0,98
2.	Maksilla anterior	20	E	1	-	-
3.	Maksilla anterior	21	K	1	-	-
4.	Palatinal kemik	25	K	3	+	5,69
5.	Mandibula	14	K	3	-	-
6.	Femur	13	E	3	+	5,73
7.	Humerus	20	E	3	+	6,54
8.	Tibia	25	E	3	-	-
9.	Femur	19	K	3	+	5,80
10.	Femur	23	K	1	-	-

### *Histolojik Bulgular:*

Hem ÇOS hem UOS vakaları histopatolojik olarak birbirine oldukça benzer görünümdeydi. Vakaların tümünde, atipi ve pleomorfizm gösteren

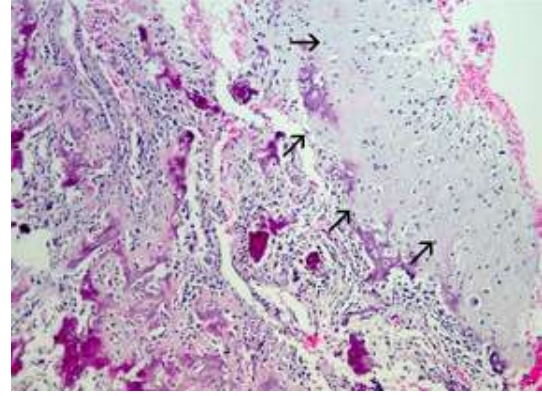
malign tümör hücrelerinin hiperkromatik, poligonal-oval, bazılarının ise iğsi hücreler olduğu gözlenmiştir. Bu neoplastik hücrelerin yer yer tabakalar halinde veya küçük hücre grupları şeklinde yerleşmiş olduğu ve tipik olarak eosinofilik boyanan, yer yer granüler mineralizasyon gösteren malign osteoid ürettiği dikkati çekmiştir. Özellikle selüler alanlarda çok sayıda tipik ve atipik mitoz ve bazı vakalarda nekroz alanları ile tümör dev hücreleri izlenmiştir (Resim 1).



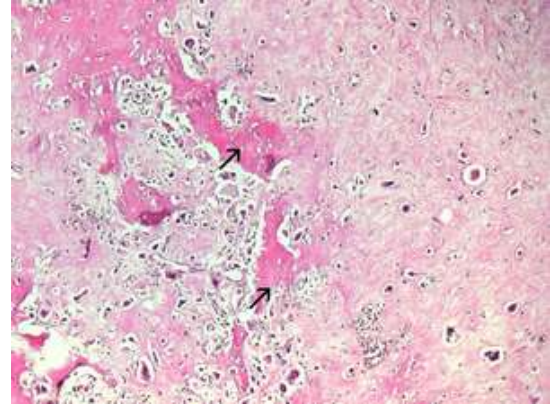
Resim 1. Maksilla yerleşimli COS'te selüler alanda izlenen atipik mitozlar (ok) (x100, H&E).

ÇOS ve UOS'larının histolojik derecelendirmelerinin sonuçları Tablo 2'de verilmiştir. ÇOS'ların üçü (% 60) kondroblastik tip osteosarkom (Resim 2), ikisi osteoblastik tip osteosarkom iken, UOS'ların tümü konvansiyonel osteosarkom (Resim 3) olarak değerlendirilmiştir.

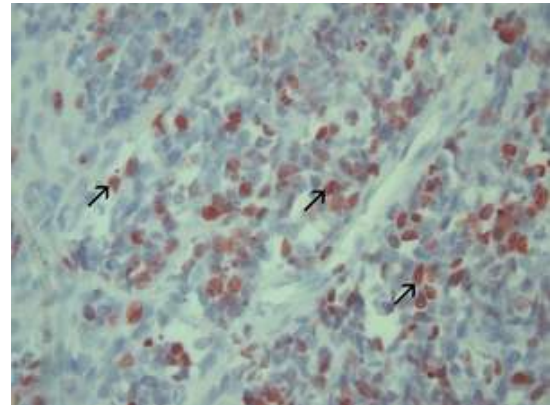
ÇOS vakalarının ikisi Ki-67 ile pozitif boyanmış olup ortalama proliferasyon indeksi 3,34'tür. UOS vakalarının üçü Ki-67 ile pozitif boyanma göstermiştir (ortalama proliferasyon indeksi:6.02). Uzun kemik osteosarkomlarının proliferasyon indeksi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, çene osteosarkomlarından yüksektir ( $p<0,2$ ). UOS'larında daha kuvvetli ve diffüz bir boyanma izlenirken (Resim 4), ÇOS'lerde tümör hücrelerinde daha fokal ve zayıf bir boyanma paterni (Resim 5) dikkati çekmiştir.



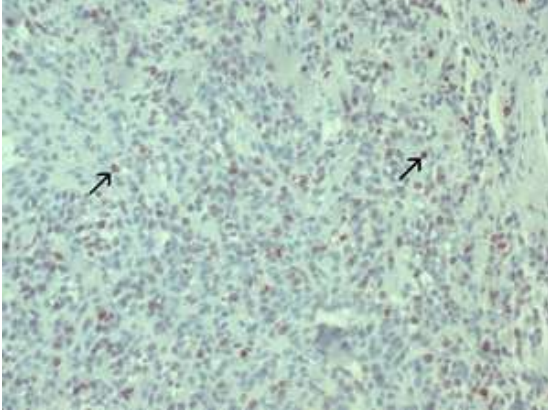
Resim 2. Kondroblastik tip çene osteosarkomuna (palatinal kemik) ait kesitte izlenen geniş kırıkdağ alanı (ok) (x40, H&E).



Resim 3. Malign osteoid (ok) yapımı ile karakterli uzun kemik (femur distali) osteosarkomu (x100, H&E)



Resim 4. Ki67 pozitif tümör hücreleri (ok) (x100, H&E).



Resim 5. Çene osteosarkomuna (maksilla anterior) ait kesitle izlenen soluk boyanmış Ki67 pozitif tümör hücreleri (ok) (x100, H&E).

## TARTIŞMA

ÇOS, UOS'lerden klinik seyir, tedavi modeli ve prognoz gibi yönlerden ayrılır<sup>5-7</sup>. Çene kemikleri tüm iskelet kemiklerinin % 0,86' sını, ÇOS'ler ise tüm osteosarkomların % 5 - % 13' ünü oluşturmaktadır<sup>5,8</sup>. Bu oranlar göz önüne alındığında ÇOS'larının düşünüldüğü kadar nadir olmadığı ortaya çıkmaktadır ve UOS ile olan farklılıkları halen araştırmaya değer bulunmaktadır.

ÇOS erişkinlerde ve sıklıkla erkeklerde izlenen bir tümördür<sup>7</sup>. İstatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da çalışmamızdaki ÇOS vakalarının yaş ortalaması, UOS vakalarının yaş ortalamasından yüksektir. Literatür bilgisine paralel olarak, çalışmamızda maksilla daha fazla tutulan çene kemiğidir. Bazı araştırmacılar, yaşın ve hastalığın ortaya çıktığı lokalizasyonun prognoz ile ilişkili olabileceğini, ileri yaştaki hastalarda daha iyi bir prognoz izlendiğini öne sürmüşlerdir<sup>2,4,6</sup>.

Osteosarkomların nedeni tam olarak bilinmese de, birkaç risk faktörü sıralanmıştır. Adelolanlarda ve genelde uzun kemiklerin metafizyel büyüme alanı yakınlarında gelişim göstermeleri, hızlı kemik büyümesini en önemli suçlu haline getirmektedir<sup>5</sup>. Ancak ÇOS'ler UOS'lerden en az bir veya iki dekat sonra görülmektedir<sup>1, 5</sup>. ÇOS için radyasyon gibi çevresel faktörler, p53 mutasyonu gibi genetik faktörler ve özellikle yaşlı hastalarda Paget's hastalığı veya fibröz displazi gibi primer kemik lezyonları risk faktörü olarak sıralanabilir<sup>8,10</sup>. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirisi daha önce baş-boyun bölgesine radyoterapi almamış olup, öncü lezyonları bulunmamaktaydı. Osteosarkomlar, aksi belirtilmedikçe, histolojik olarak

yüksek evreli tümörlerdir<sup>1</sup>. UOS'larının büyük çoğunluğu, Broders'in evrelemesine göre - tümör hücreleri tarafından sergilenen hücresel atipiyi esas alır- % 85'i evre 3 veya evre 4 olarak rapor edilmiştir<sup>14</sup>.

Çalışmamızdaki ÇOS'lerin histolojik evreleri, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, UOS'lere göre daha düşük saptanmıştır. Histolojik evrenin düşük olması ÇOS'lerin daha iyi diferansiye olduğunu göstermektedir. Ancak histolojik evre ile prognoz arasında pozitif yönde bir ilişki olduğuna dair bir fikir birliği bulunmamaktadır. ÇOS'lerde baskın alt tipin kondroblastik tip olduğu belirtilse de bazı araştırmacılar osteoplastik varyantın daha fazla izlendiğini ileri sürmektedir<sup>5-8</sup>. Bulgularımız kondroblastik tipin daha baskın (% 60) olduğunu göstermektedir. Clark ve ark. ÇOS'lerde kondroblastik tipin daha iyi bir prognoza sahip olduğunu rapor etmiştir<sup>15</sup>. Ancak farklı histolojik alt tipler arasında prognoz açısından belirli bir farklılığın olduğuna yönelik fikir birliği henüz oluşturulmamıştır.

Ki-67 proteini, 345-395 kDa, hücre büyümesinde rol alan ve G<sub>0</sub> haricinde hücre bölünmesinin tüm evrelerinde ekspresye olan bir proteindir. Ki-67 boyanma indeksi (proliferasyon indeksi), tümörün büyüme fraksiyonunu ifade eden doku içerisinde Ki-67 ile boyanan hücrelerin oranını vermektedir<sup>11,12</sup>.

Birçok tümörde Ki-67 immünreaktivitesi ile saptanan hücre proliferasyon oranı, tümörün evresi ve klinik gidiş ilişkilendirilmektedir. Non-Hodgkin lenfoma, Burkitt lenfoma, gliomlar, astrositom, Barrett's özofajiti ve overin seröz tümörleri Ki-67 proliferasyonunun rutin olarak kullanıldığı ve prognostik önemi olan tümöral yapılardır<sup>12</sup>.

Sarkomlarda da Ki-67 proliferasyonu bir kaç çalışmada değerlendirilmiş, ancak prognoz veya klinik gidiş ile ilişkisine dair kesin sonuçlara henüz ulaşılamamıştır.

Çalışmamızda ÇOS'larının Ki-67 pozitifliğinin ve proliferasyon indeksinin UOS'larına göre daha düşük olduğu görülmüş, ancak istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmamıştır (p<0,2).

Ayrıca Ki-67 pozitifliği gösteren tüm vakaların histolojik olarak yüksek evreli (evre 3) olduğu dikkati çekmiştir. Osteosarkomlarda proliferasyon indeksi ile prognoz arasındaki ilişki çok açık olmasa da, Takama ve ark. 25 vakalık ÇOS serilerinde PCNA ve Ki-67 (-) vakaların 10 yıl sonunda halen sağ olduklarını rapor etmişlerdir.



ÇOS'lerde metastaz UOS'lere göre daha geçtir. Sırasıyla akciğer, beyin ve diğer kemikler sıklıkla uzak metastazın olduğu bölgelerdir. Tümörün histolojik evresi arttıkça, daha agresiv bir davranış sergileyeceği ve metastaz riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir<sup>16,17</sup>. Prolifasyon indeksi bir tümörün çoğalma fraksiyonunun belirteci olduğundan, Pİ verileri ile tümörün agresivitesi ve biyolojik davranışları öngörüle-bilmektedir. Wang ve ark. osteosarkomlarda, bir başka proliferasyon belirteç olan PCNA ile tümörün histolojik evresi ve malign potansiyeli arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermişlerdir<sup>18</sup>.

ÇOS'leri UOS'lara göre daha iyi prognoza sahiptirler. ÇOS'lerde 5 yıllık sağ kalım % 59-72, 10 yıllık sağ kalım ise % 33-49 olarak bildirilmektedir<sup>6</sup>.

Pre-operatif kemoterapi, radikal cerrahi tedavi ve post-operatif kemoterapi protokolü en sık uygulanan tedavi yaklaşımları olmakla birlikte kemoterapinin tedavideki yerinin ve prognoza olan katkısının, ÇOS'lerde UOS kadar etkili olduğu gösterilmemiştir. Osteosarkomlar radyoterapiye dirençli tümörler olduklarından, radyoterapinin tedavide pek yeri bulunmamaktadır<sup>19</sup>.

ÇOS'lerde en büyük sorun lokal rekürrenstir. Prognozu etkileyen en büyük etken, hastalığın lokal kontrolüdür ve ÇOS'li hastaların ölüm nedenlerinin başında halen lokal rekürrens gelmektedir<sup>4, 9,18,20,21</sup>.

Çalışmamızın sonuçları osteosarkomlarda Pİ indeksinin histolojik evre ile ilişkili olabileceği ve ayrıca çene osteosarkomlarının uzun kemiklere oranla daha düşük çoğalma fraksiyonuna sahip olabileceğini telkin etmektedir. Ancak çalışmayı sınırlı sayıda bulunan OS vakalarında yürütmüş olmamız, istatistiksel düzeyde anlamlı verilere ulaşmamızı engellemiştir. Çene osteosarkomlarında prognostik belirteç olarak Pİ'nin yeri ve histolojik evre ile bağlantısının, ileride yapılacak daha geniş serili araştırmalarla ortaya konacağını düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Rozeman LB, Cleton-Jansen AM, Hogendoorn PC. Pathology of primary malignant bone and cartilage tumours. *Int Orthop* 2006 Dec;30:437-44.
2. Wittig JC, Bickels J, Priebat D, Jelinek J, Kellar-Graney K, Shmookler B, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and

treatment. *Am Fam Physician* 2002 Mar 15;65:1123-32.

3. Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma). *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:6.
4. Gadwal SR, Gannon FH, Fanburg-Smith JC, Becoskie EM, Thompson LD. Primary osteosarcoma of the head and neck in pediatric patients: a clinicopathologic study of 22 cases with a review of the literature. *Cancer* 2001 Feb 1;91:598-605.
5. Osteosarcomas of the mandible: are they different from other tumor sites? Thariat J, Julieron M, Brouchet A, Italiano A, Schouman T, Marcy PY, Odin G, Lacout A, Dassonville O, Peyrottes-Birstwisles I, Miller R, Thyss A, Isambert N. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Jun;82(3):280-95. doi: 10.1016/j.critrevonc.2011.07.001. Epub 2011 Aug 24.
6. Clinical and histopathological profile of primary or secondary osteosarcoma of the jaws. Angiero F, Moltrasio F, Cattoretti G, Valente MG. *Anticancer Res*. 2011 Dec;31:4485-9.
7. Osteosarcoma of the jaws: factors influencing prognosis. Granowski-LeCornu M, Chuang SK, Kaban LB, August M. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Sep;69:2368-75. doi: 10.1016/j.joms.2010.10.023. Epub 2011 Feb 1.
8. Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J Clin Pathol* 2006 Apr;125:555-81.
9. Wang W, Luo H, Wang A. Expression of survivin and correlation with PCNA in osteosarcoma. *J Surg Oncol* 2006 Jun 1;93:578-84.
10. Soares RC, Soares AF, Souza LB, Santos AL, Pinto LP. Osteosarcoma of mandible initially resembling lesion of dental periapex: a case report. *Braz J Otorhinolaryngol* 2005 Mar-Apr;71:242-5.
11. Cattoretti G, Becker MH, Key G, Duchrow M, Schluter C, Galle J, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *J Pathol* 1992 Dec;168:357-63.
12. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker HH, Schwab U, Stein H. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen



- defined by the monoclonal antibody Ki-67. J Immunol 1984 Oct;133:1710-5.
13. Gültekin SE, Senguven B., Karaduman B. Sigara İçen ve İçmeyen Bireylere Ait Dişeti Örneklerinde p16 Tümör Supresör Gen Ekspresyonu. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2004;14:178211;23.
  14. Ostrowski ML, Johnson ME, Smith PD, Chevez-Barrios P, Spjut HJ. Low-grade intraosseous osteosarcoma with prominent lymphoid infiltrate. Arch Pathol Lab Med 2000 Jun;124:868-71.
  15. Clark JL, Unni KK, Dahlin DC, Devine KD. Osteosarcoma of the jaw. Cancer 1983 Jun 15;51:2311-6.
  16. Chindia ML. Osteosarcoma of the jaw bones. Oral Oncol 2001 Oct;37:545-7.
  17. Khammissa RA, Mabusela M, Wood NH, Bouckaert M, Meyerov R, Lemmer J, et al. Osteosarcoma of the jaw. A brief review and a case report. SADJ 2009 Jun;64:220-1.
  18. Fletcher DC, Unni KK., Mertens F. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone (IARC WHO Classification of Tumours). Lion: WHO Press: 2002.
  19. Guadagnolo BA, Zagars GK, Raymond AK, Benjamin RS, Sturgis EM. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment. Cancer 2009 Jul 15;115:3262-70.
  20. Sergi C, Zwerschke W. Osteogenic sarcoma (osteosarcoma) in the elderly: tumor delineation and predisposing conditions. Exp Gerontol 2008 Dec; 43:1039-43.
  21. Tan JZ, Schlicht SM, Powell GJ, Thomas D, Slavin JL, Smith PJ, et al. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of osteosarcoma - a review of the St Vincent's Hospital experience. Int Semin Surg Oncol 2006;3:38.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Burcu SENGÜVEN  
Gazi Üniversitesi  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Oral Patoloji Bilim Dalı  
8. Cadde 82. Sokak 06510  
EMEK-ANKARA  
Telefon: 312 2034384  
Faks: 312 2239226  
e-mail: senguvenb@yahoo.com

