Osteosarkomlarda Terminoloji

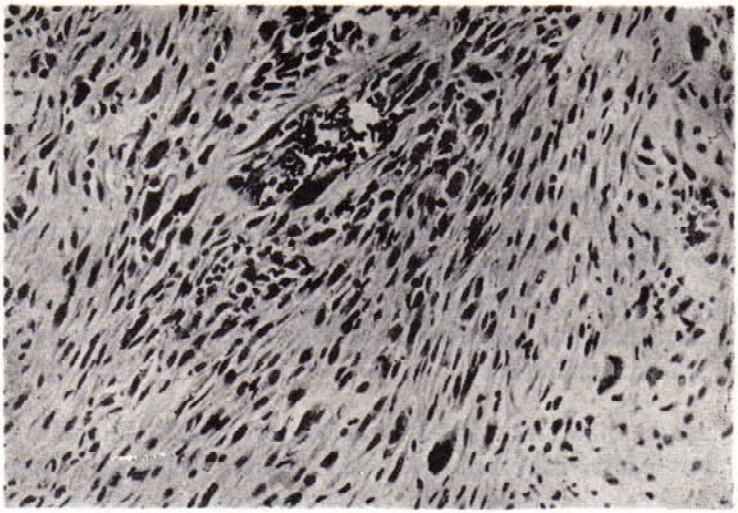
Dr. Turan Kutkam*

Osteosarkomlarda bulunan malign karakterli hücrelerin mikroskopik olarak zorluk çekilmeden tesbit edilmesi bu tümörün tanı kolaylıklarından biridir. Bununla beraber oldukca zor tanı konulan vakalar da mevcuttur. Genellikle kemiğin reaktif lezyonlarında osteoid doku etrafında görülen aktif hücre toplulukları dikkate alınacak olursa, bunların osteosarkom aleyhine elimine edilmesi güçtür. Çünkü bazı vakalarda ender de olsa osteosarkomlarda görülen ve osteoid dokuyu meydana getiren hücreler matür görünümde olabilirler. Buna karşıt bazı vakalarda, alınan biyopsi materyeli tümöre girilmeden normal dokuya komşu olan reaktif bölgeden alındığı için, osteosarkom tanısı konulmayabilir.

Belirgin osteoid madde veya kemik dokusu ile karakterize olan osteosarkomlarda konnektif dokunun sarkomatöz değişiklik göstermesi bir kaidedir. Şu halde osteosarkom tanısı koyabilmek için elimizde en azından iki kriterin bulunması gerekiyor. Bunlardan birincisi sarkomatöz değişiklik gösteren bir stroma (Şekil : 1) ve ikinci olarak bunun yanında az veya çok osteoid madde veya kemik dokusu görülmesi. Bu kaide hemen hemen hiç bozulmaz, yalnız çok ender görülen bazı vakalarda kaidenin dışına çıkmak gerekmektedir.

Kemik sarkomları diferansiyasyon potansiyeli çok çeşitli olan hücrelerin tümörüdür. Bu nedenle bir vakanın çeşitli bölgelerinde değişik histolojik tabloyu görmek mümkündür. Ancak osteosar-

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bilim Dalı Doçenti



Şekil : 1 Sarkomatöz değişiklikler gösteren stroma H.E. x 190

komlar içinde histopatolojik olarak birbirine tamamen benzeyen iki vakaya rastlanmaz demek abartma olarak kabul edilmemelidir. Bu tümör içerdiği çeşitli elemanlar nedeni ile histopatolojik ve radyolojik olarak zaman zaman değişik yan tiplere ayrılmış ve değişik isimler almıştır. Tedavi ve prognoz bakımından hiç bir fark göstermeyen bu tiplerin klasifikasyonunda ve isimlendirilmesinde çıkan anlaşmazlık ve güçlükler dikkate alınırsa üniformite bakımından bu tümörü tek isim altında toplamakta fayda vardır. Tümörde bulunan değişik eleman ve görünümler ayırıcı tanı yönünden saptanmalı, yorumlanmalı fakat bu işlem histopatoloji yönünden bir akademik eksersizden daha ileri gitmemelidir. Herhangi bir zorlama ile suni olarak kemik sarkomunu yan tiplere ayırmak ancak terminolojinin karışmasına ve vakayı tetkik eden patoloğun kişisel kanısı nedeni ile gereksiz anlaşmazlıklara yol açacaktır. [1,2,8]

İndiferansiye konnektif dokudan kökenini alan kemiğin bu malign tümörüne osteosarkom terimi kullanılmakla beraber bazı otörler çoğunlukla buna osteojenik sarkom demektedirler. Osteojenik sarkom, osteoid madde yahut kemik dokusu meydana getiren hücrelerin malign tümörüne verilen isimdir. Osteojenik sarkomun, osteogenezisin mevcut bulunduğu malign tümör anlamına gelmesi gerekirken, bazı otörler maling dev hücreli kemik tümörü ve kemik iliğinin tümörleri dışında kalan kemiğin malign tümörlerine yani osteosarkom, kondrosarkom ve fibrosarkoma aynı terimi kullanmışlar ve bu üç tümörü aynı grupta mütalaa etmiş-

lerdir.[1] Aslında bu üç malign tümör değişik yaş gruplarında görülebildiği gibi lokalizasyonları, radyolojik ve sitolojik karakterleri ve bilhassa prognozları bakımından birbirlerinden tamamiyle ayrıdırlar. Kemiğin fibrosarkomu ve kondrosarkomu multipotent hücrelerden meydana geldiği için bu hücreler herhangi bir etken altında kalarak osteoid doku meydana getirebilirler. Böyle bir durumda kemiğin bu tümörüne osteosarkom denilmesi gerekmektedir. J a f f e[18] kemikte malign tümör gelişmesi esnasında sarkomatöz fibroblastik doku ile beraber çok az miktarda da olsa osteoid dokunun bulunması bu tümöre fibrosarkom yerine osteosarkom denilmesi için yeterdir der.

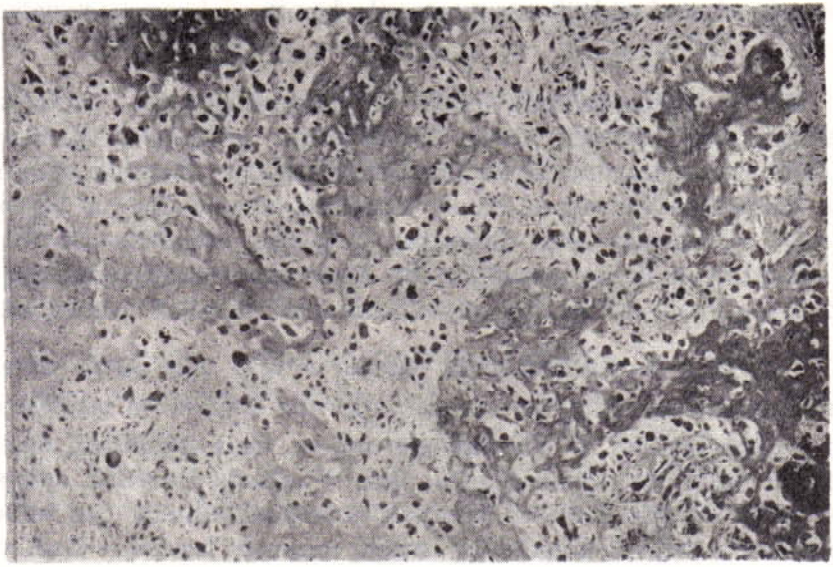
Bu arada düşünülmesi gereken bir durum da tümörün osteojenik hücrelerden meydana gelmesine karşıt histolojik olarak osteoid yahut osseöz dokuya hiç rastlanılmamasıdır. Primitif osteojenik hücrelerden meydana gelen bu ender tümör şüphesiz bir osteosarkomdur. Ancak tanı konulurken diğer anaplastik ve primitif hücrelerle karıştırılmaması gerekmektedir.

Bilindiği gibi osteosarkomların mikroskopik manzarası değişik varyasyonlar göstermektedir. Bu değişik hücre veya doku paternleri bir çok vakada bir arada görülür. Tek bir doku komponentinden meydana gelmiş osteosarkomlar daha enderdir. Bir çok araştırıcı doku paterni ve prognoz açısından osteosarkomları tetkik ve takip etmiş, bu arada bazı klasifikasyonlar ve derecelendirmeler ortaya atılmıştır. Bunlar arasında P r i c e[20, 21, 22] histolojik bulgu ve mitotik aktivite bakımından osteosarkomları derecelere ayırmış ve tümörün biyolojik malignitesinin mitotik aktivite ile paralel gittiğini ileri sürmüştür. Aşırı mitotik aktivite gösteren osteosarkomların biyolojik olarak daha çabuk geliştikleri bir gerçektir. Ancak içerdikleri değişik doku komponentleri bakımından bu tümörün biyolojik aktivitesini derecelendirmek mümkün değildir. Bu güne kadar yapılan araştırmalarla tümörün histolojik tablosu ile prognozu arasında bir paralelizmin bulunmadığı anlaşılmıştır. [1,3,14]

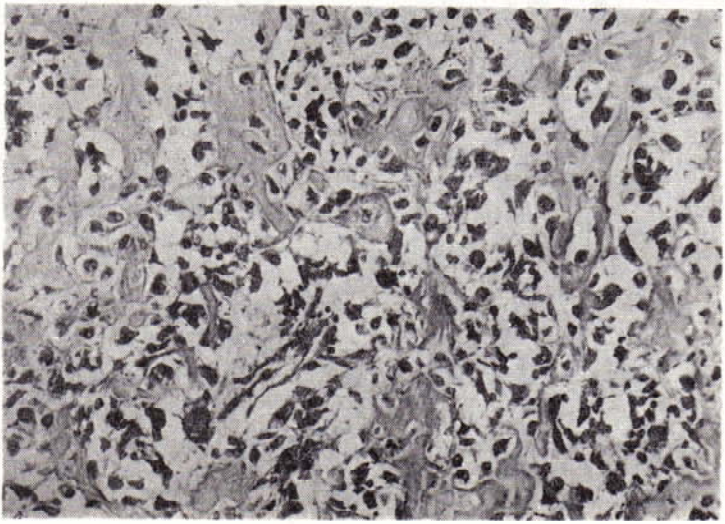
Osteosarkomların histolojik gruplara ayrılması ve içerdikleri komponentlere göre sınıflandırılması bundan sonraki çalışmalara ışık tutması bakımından ve diğer kemik lezyonları ile ayırıcı tanı olanaklarını arttırması gerekçesi ile tekrar ele alınması uygun olur.

A e g e r t e r[1] osteosarkomları histolojik görünümlerine göre başlıca dört grupta incelemiştir.

Grup I : Bu grupta tümör dokusu osteoblastlardan meydana gelmiştir. Hücreler genellikle füziform şekil gösterirler. Bu tip tümörde ender olarak hücrelerde pleomorfik değişmeler olabilir. Tümör hücrelerinin meydana getirmiş olduğu osteoid doku bazı



Şekil : 2 (Grup I) Yeni teşekkül eden osteosid doku H.E. x 75



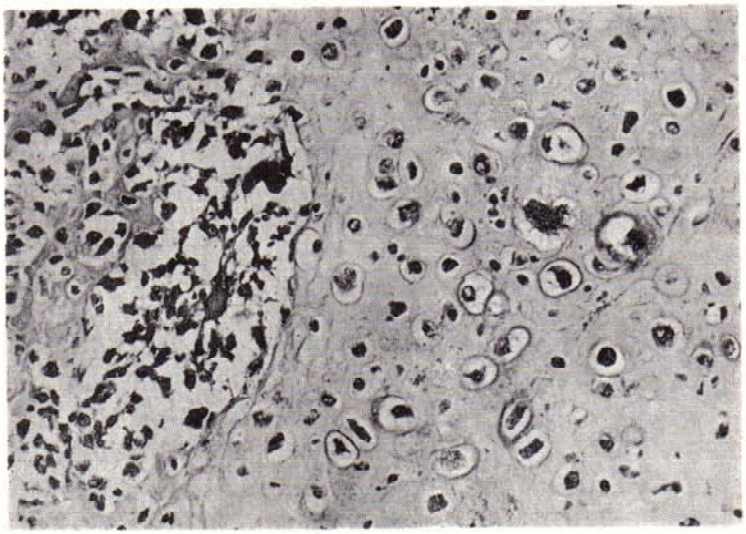
Şekil : 3 (Grup II) İnce belirgin spiküller H.E. x 190

bölgelerde şekilsiz kemik yapısında (Şekil : 2) bazı bölgelerde ise ince spiküller halinde belirgin olarak görülür. (Şekil : 3)

Ender olarak tümör hücreleri normal kemik dokusunun spikülleri etrafında dizilerek o sahada osteoid doku meydana getirirler, bu takdirde normal kemik dokusu spikülleri ile tümöral kemiği birbirinden ayırmak mümkün olmaz. Subperiostal bölgede devamlı olarak reaktif ve neoplastik kemik oluşumu meydana gelir.

Bu tip osteosarkomda tümör dev hücresi görmek mutatdır. Belirgin atipi gösteren tümör hücrelerinin nükleusları füziform şekilde olursa, lezyonu fibröz displazi ve ossifiye fibromla karıştırma ihtimali ortaya çıkar. Tümör hücreleri osteoid dokuyu hiç bir aracıya lüzum görmeden doğrudan doğruya meydana getirirler. kondroid ve kollajen aracılığını bu tipde görmek mümkün değildir. T h o m s o n[25] bu tipe osteoblastik sarkom adını vermektedir.

Grup II : Bu tip sarkomda bundan evvelki tipin bütün karakterleri bulunduğu gibi ilave olarak kıkırdak dokusu da tabloya iştirak eder. (Şekil : 4). Dev hücrelerinin en fazla görüldüğü osteosarkom bu tipdir. (Şekil : 5 - 6). Bazı vakalarda kıkırdak dokusu çok azdır. Bu gibi hallerde kıkırdak dokusunu bulmak için tümör dokusunun değişik bölgelerini ısrarla taramak lazımdır. Bazı vakalarda ise kıkırdak dokusunun çok geniş sahaları doldurduğunu

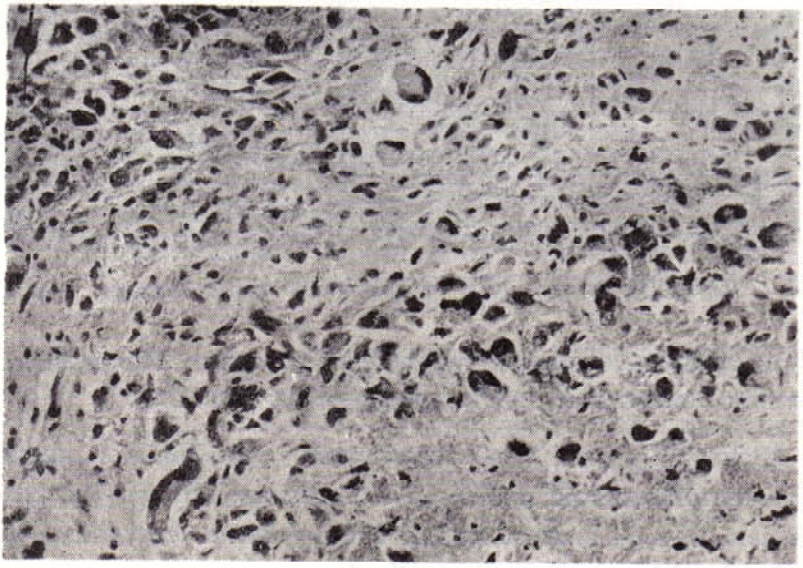


Şekil : 4 (Grup II) Sarkomatö değişiklik gösteren kıkırdak H.E. x 190

görürüz. Şüphesiz bu tipde kondroid madde kemik formasyonu için aracı rolü oynamaktadır. Fakat tümörden alınan biyopsi belirli bir bölgeye ait olup az miktarda elde edilirse yanlışlıkla bu tipe kondrosarkom tanısı konulabilir. Bu durum bize biyolojik olarak osteosarkom gibi gelişme gösteren kodrosarkom vakalarını izah eder.



Şekil : 5 (Grup II) Tümör dev hücreleri H.E. x 190

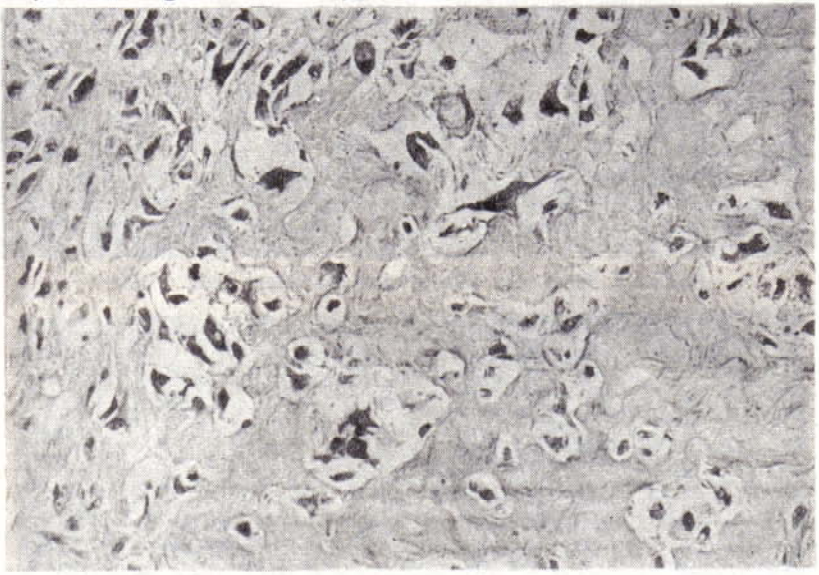


Şekil : 6 (Grup II) Atipik osteoblastlar H.E. x 190

Bazı otörler, kemiğin malign tümörünü osteosarkom yerine kondrosarkom veya osteokondrosarkom diye isimlendirmeyi tercih ederler. Buna karşıt olarak J a a f e[18] ve L i c h t e n s t e in[17] eğer malign kemik tümöründe bir miktar osteoiol doku bulunuyorsa ve tümör biyolojik olarak osteosarkom gibi gelişiyorsa o zaman bu tümöre osteosarkom demek lazımdır der.

Bazı otörlerin kondrojenik tip dedikleri bu tümörde bulunan kıkırdak dokusu genellikle malign gelişme göstermektedir.[24] Buna mukabil atipik osteoblastlar tümörde daimi olarak mevcuttur ve yer yer sıklıkla pleomorfizme rastlanır. (Şekil : 7 - 8)

Grup III : Bu grupta kemik veya kıkırdak dokusu tesbit etmek mümkün değildir. Tümör hücreleri muntazam kümeler, diziler ve bantlar halinde kollajene benzer bir maddenin etrafında dizilmiş olarak görünürler. (Şekil : 9). Bu hücreler adeta osteoid

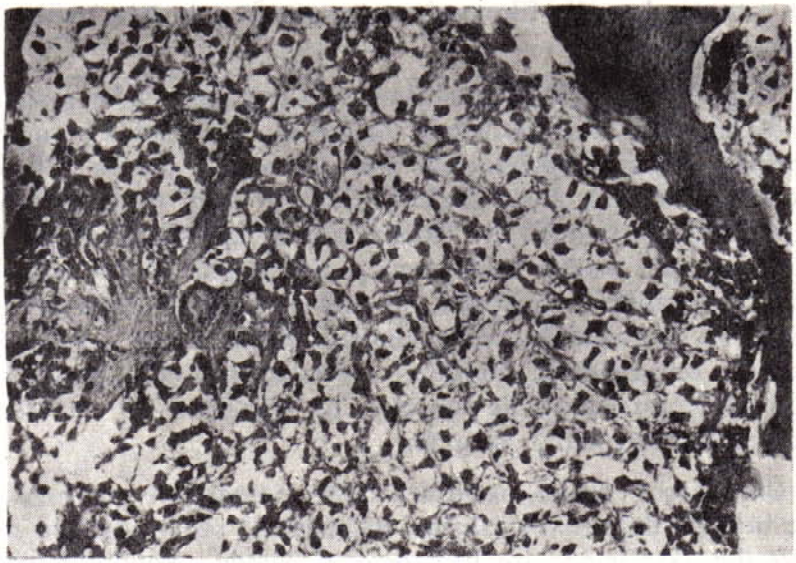


Şekil : 7 (Grup II) Osteoid doku ve pleomorfik tümör hücreleri H.E. x 190

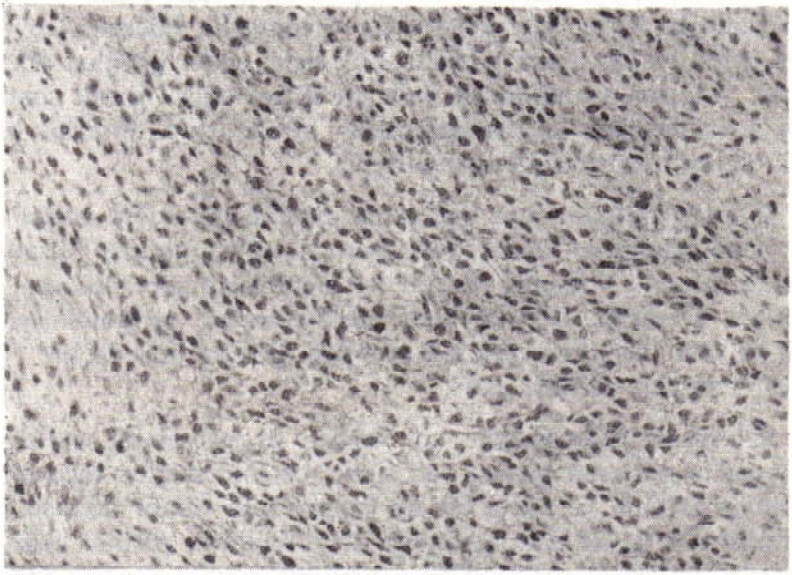
madde etrafında dizilen osteaoblastlara benzerler. Tümör hücreleri genellikle üniformdur, çok az pleomorfizm gösterirler.

Histolojik olarak tümör proliferatif villonodüler sinovitise benzediği gibi osteoid maddesi iyi diferansiye olmamış benign osteoblastomayı da andırır. Bu tip osteosarkomu meydana getiren hücreler çok muntazam dizilmişlerdir. Bunların çekirdekleri be-

lirgin olarak atipi gösterir. Bu tipde dev hücresine rastlanmaz ve buna aynı zamanda fibroblastik tip de denir.



Şekil : 8 (Grup II) Pleomorfik tümör hücreleri H.E. x 190



Şekil : 9 (Grup III) Muntazam ve üniform hücre dizileri H.E. x 190

Araştırıcıların bir çoğu osteoid ve kartilaji bulunmayan bir tümöre osteosarkom adını vermek istemezler ve bu tip tümör için intrakortikal fibrosarkom terimini tercih ederler. Fakat bu tümö-

rün histolojik manzarası fibrosarkomdan çok değişik olduğu gibi aynı zamanda bu tümör tıpkı osteosarkoma benzer gelişme gösterir. Örneğin kemiğin fibrosarkomuna oranla çok daha malign bir gidişi vardır.

Grup IV : Bu tipe, diğerlerine oranla çok daha ender rastlanır. Tümör hücreleri arasında hemen hemen hiç ara madde bulunmaz. Kıkırdak ve kemik görülmediği gibi ara madde olarak kollajene de çok az rastlanır. Buna mukabil belirgin atipi gösteren hücreler genellikle pleomorfiktir. Tümör tablosu karışık olmakla beraber arada tıpkı malign sinovyomada olduğu gibi çatlak manzarasında ince aralıklar vardır. Bu tip osteosarkom patolojistler tarafından çok defa değişik isimler almıştır. Fakat ısrarla takip edilen vakaların otopsilerinde görülen metastazlar tipik osteosarkom tablosu vermesi nedeni ile sonraları bu dördüncü tip osteosarkomun mevcudiyeti kabul edilmiştir.

Özetlenecek olursa osteosarkomlar içerdikleri ara maddeye göre belirgin dört tipe ayrılırlar. Birincisinde sadece osteoid madde vardır. İkincisinde ise hem osteoid hemde kondroid madde bulunmaktadır. En fazla görülen tipler bunlardır. Daha sonra sadece kollajen içeren tipi görüyoruz. Pleomorfik hücrelerden meydana gelen bu tip ender görülür. Çok daha ender görülen dördüncü tip, yalnızca az miktarda kollajen ihtiva eder. Ancak sonuncu tipin metastazlarında osteosarkomun bütün karakterlerini histolojik olarak tesbit etmek mümkündür.

İçermiş oldukları ara maddenin cinsine göre dört gruba ayrılan osteosarkomlar tümör dokusunu meydana getiren hücrelerin cinsine, osteoid dokunun miktar ve dağılımına göre de bazı yan gruplara ayrılırlar. Osteosarkom edebiyatındaki terminolojiyi bilmek ve onu basitleştirmek bakımından bunları burada bir daha tekrar etmemiz yerinde olur.

Sklerozing osteosarkom adı verilen ve radyolojik olarak diffüz opasite gösteren birinci yan tipde, osteoid madde ince mikrospiküller halinde ve adeta bir ağ yapmış gibi tümör dokusu içine yayılmıştır. Osteoid doku arasında seyrek olarak görülen füziform tümör hücrelerinin çekirdekleri genellikle çok az irregülarite gösterirler. Alışık olmayan bir göz bu tipi rahatlıkla benign osteoblastoma ile karıştırabilir. Bu nedenle vakayı radyolojik ve klinik bulguları ile beraber yorumlamak yerinde olur.

H u t t e r[10] ve arkadaşlarının, kemiğin primitif mültipotent

sarkomu adını verdikleri ikinci yan tip ise çok çeşitli histolojik görünüşe sahiptir. Tümörü meydana getiren hücreler primitif osteoblast veya kondroblastlara benzemekle beraber bazen bu hücrelerin kökeninin kemik iliği dokusu olduğu düşünülebilir. Zaman zaman Ewing sarkomu ve retikülüm hücreli sarkom «histiositik lenfoma» ile karıştırılan tümör, yuvarlak, küçük, üniform ve diffüz yayılma gösteren primitif hücrelerden meydana gelmiştir.

TARTIŞMA

Osteosarkomlarda son derece ehemmiyetli olan histolojik tanı bazen çok kolay olmayabilir. Ayırıcı tanı yönünden özel boyalardan yararlanma şansına da sahip değiliz. E n g f e l d t[6]'in osteosarkomlar ve diğer kemik lezyonlarında yapmış olduğu değişik biyofizik metodlara dayanan, rontgen ışınlarının absorbsiyon derecesinin değerlendirilmesi ve buna bağlı olarak kemik mineralizasyonunun tayini, bir araştırma konusu olmaktan daha ileri gidemez. Çok çeşitli histolojik manzaraya sahip olan osteosarkomda tesbit edilen osteoid doku miktarı vakadan vakaya değiştiği gibi, bir vakanın değişik bölgelerinde aynı osteoid madde yoğunluğunu görmek dahi mümkün değildir.

Metastazlarında oldukca matür görünüm arzeden osteosarkomların, primer mültifokal tiplerinin, rapor edildiği kadar fazla olması da tartışma konusu olabilir. S m i t h e r s[23] ve daha bir çok otörün rapor ettiği mültifokal osteosarkomların bir kısmının metastatik olması ihtimali mevcuttur. A m s t u t z[2] v e M o s e l e y[10] vakalarının tartışmasını yaparken bu tümörlerin mültifokal olması yanında metastatik olabileceği ihtimalinin de mevcut olduğunu bildirmişlerdir. L o w b e e r[18]'e göre gecikmiş vakaların % 15 inde kemik metastazları mevcuttur. D w e n[5] mültifokal osteosarkom tanısı koyabilmek için bazı şartların tamam olmasını savunur. 1. Tesbit edilen bütün lokalizasyonların primer tümör için mutat yer olması. 2. Kemik dışı lokalizasyonlarda, özellikle akciğerlerde metastaz bulunmaması. 3. Değişik lokalizasyonlarda bulunan tümörlerin, radyolojik ve histolojik olarak primer tümör karakterinde olması. 4. Ve nihayet tümör gelişiminin bütün lezyonlarda aynı dereceye varmış bulunması. Mültifokal osteosarkom tanısı koyabilmek için yerine getirilmesi lazım gelen tetkiklerden açık olarak çıkan netice, otopsi yapılmadan böyle bir tanıya varılmasının mümkün olamıyacağıdır. Sadece radyolojik tetkik ve

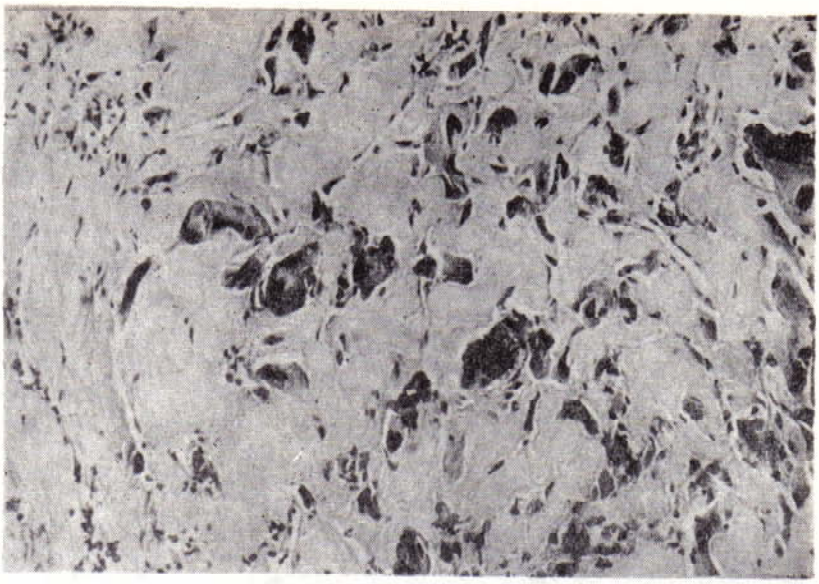
bir tek yerden alınan biyopsi ile konulan tanı hakikatten uzak olmaya mahkumdur. Çok defa yanlış kanaate varılmasına sebeb olur.

Osteosarkomun lokalizasyon bakımından değişik olan tiplerinden bir diğeri de primer olarak subperiostal bölgede başlıyanıdır. J a f f e v e S e l i n[14] 1951 yılında bu tömürün klinikopatolojik sınırlarını çizerek osteosarkomdan ayırmışlardır. Yalnızca Osteosarcoma yahut Juxtacortical Sarcoma, Ossifying parosteal sarcoma, Parosteal osteogenic sarcoma ve parosteal osteoma gibi değişik isimlerle anılan bu tümöre son yıllarda verilen isim parosteal osteosarkomdur. Ancak kortikal kemiğin harap olmadığı vakalarda kesin olarak tanımlanabilen bu tümör prognoz bakımından osteosarlendirilmesinde yarar vardır. Aksi takdirde histolojik karakter bakımından regüler osteosarkoma benzer. K a r k[16] parosteal osteosarkomun görüldüğü yaş grubu dağılımının 10-50 olduğunu söylemektedir. Kemiğin medüller veya kortikal bölgesindeki osteosarkomla karşılaştırıldığı zaman maksimal sınır farkının oldukca yüksek bir yer aldığı saptanır.

Primer olarak çene kemiğinde meydana gelen osteosarkomların genellikle osteoblastik tipde olduklarını müşahede ediyoruz.[8,19] Geniş sahalar dolduran osteoid maddenin arasında sıkışmış gibi yerleşen tümör hücreleri bazen pleomorfik görünümdedirler. (Şekil : 10-11).



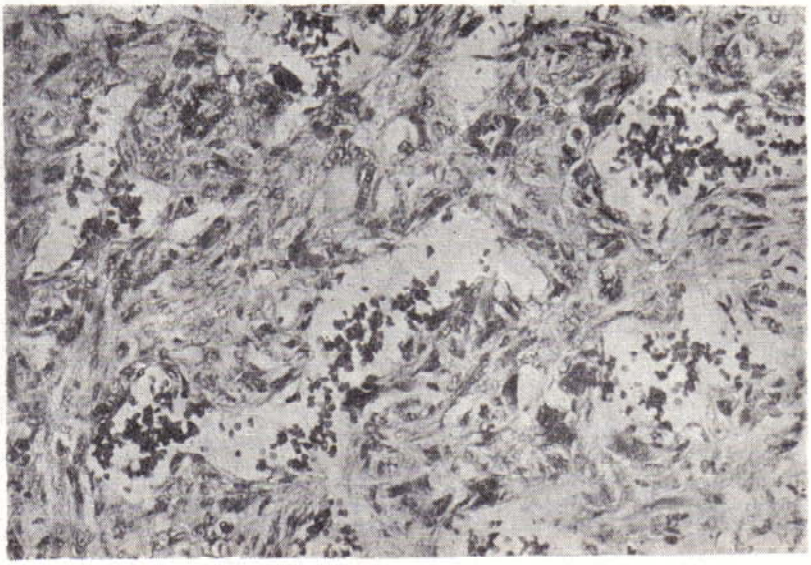
Şekil : 10 Osteoid madde arasında tümör hücreleri H.E. x 190



Şekil : 11 Osteoid madde ve tümör hücreleri H.E. x 190

İskelet sistemi dışında primer olarak görülen osteosarkomlara oldukca sık rastlanılmaktadır. F i n e v e S t o u t[7] bu vakaların çoğunun myositis ossifikans vakalarının malign dejenerasyonu neticesi olduğunu söylerler. J e r n s t r o m[15] yayımladığı bir vakasında, memede osteoid ve kondroid madde ile kendini gösteren osteosarkomdan bahseder. Literatürde yüzü aşkın primer meme osteosarkomuna tesadüf edilmektedir. Memedeki fibroadenomun kemik metaplazisi ile birlikte göstermiş olduğu malign dejenerasyon tipik bir osteosarkoma örnektir.

Bütün malign mezanşimal tümörlerde olduğu gibi osteosarkomlarda da tümör dokusunda, kanama odakları, bol damar oluşumu ve nekroz odakları ile kistik dejenerasyon gösteren alanlar müşahede edilebilir. Malign tümör için mutat olan bu görünümlerden, bol damar oluşumu, osteosarkomlarda ayrı bir tipin ortaya çıkmasına sebeb olmuştur. Telenjiektatik tip osteosarkom terimi bazı klasik patoloji kitaplarında görülmektedir. Birbiri ile kanallar yaparak birleşen geniş damar şebekesine sahip osteosarkomlardaki diğer komponentler genellikle klasik histolojik tabloyu tamamlarlar. (Şekil : 12) Şüphesiz malign tümörlerde görülen bol damar, metastaz olanağını arttırması bakımından önemlidir. Ancak bunun raporlarda belirtilmesi kanımca yeterlidir.



Şekil : 12 Damardan zengin osteosarkom H.E. x 190

Bütün bunların dışında patoloji raporlarında sıklıkla rastlanan osteosklerotik, osteolitik, medüller veya kortikal gibi bazıları radyolojiye ait terimlerin patoloji tanılarında kullanılması gereksiz bir zorlamadır. Genellikle osseöz veya osteoid doku formasyonu ile beraber görülen kemiğin bu malign tümörüne yalnızca O s t e o s a r k o m terimini kullanmak bir çok karışıklıkları önleyecektir.

ÖZET

Çeşitli literatür taraması yapılarak kemik sarkomunun terim ve klasifikasyonları tetkik edilmiş, içerdiği komponent, hücre ve ara madde dağılımı ve nihayet lokalizasyonu bakımından çok değişik isimler alan ve çeşitli klasifikasyona tabi tutulan bu tümörde basit bir dil birliğine varılması fikri savunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Aegerter, E. and Kirkpatrick, J.A. Jr.: Orthopedic Diseases; 3rd. ed. Philadelphia, London, Toronto: W.B. Saunders Company 1969.
2. Amstutz, H.C.: Multiple Osteogenic Sarcomata-Metastatic or Multicentric. Cancer, 24: 923, 1969.
3. Coventry, M.B. and Dahlin, D.C.: Osteogenic Sarcoma: Critical Analysis of 430 Cases. J. Bone and Joint Surg., 39A: 741, 1957.

4. Dahlin, D.C. and Coventry, M.B.: Osteogenic Sadcoma. A Study of Six Hundred Cases. J. Bone and Joint Surg., 49A: 101, 1967.
5. Dwen, L.N.: Cotchin, E. Personal communication. Brit. J. Radiol., 38: 520, 1965.
6. Engfeldt, B.: Biophysical Studies on Bone Tissue. Cancer, 7: 815, 1954
7. Fine, G. and Stout, A.P.: Osteogenic Sarcoma of Extraskeletal Soft Tissue. Cancer, 9: 1027, 1956.
8. Garrington, G.E.: Scofield, H.H.; Cornyn, J. and Hooker, S.P.: Osteosercoma of the Jaws. Cancer, 20: 377, 1967.
9. Gomez, A.C.: Youmans, R.D. and Chambers, R.G.: Osteogenic Sarcoma of the Mandible. Amer. J. Surg., 100: 613, 1960
10 Hutter, R.: Foote, F.: Francis, K. and Sherman, R.: Primitive Multipotential Primary Sarcoma of Bone. Cancer, 19: 1, 1966.
J. Bone and Joint Surg. 40A: 1310, 1958.
11. Jacobson, S.A.: Early Juxtacortical Osteosarcoma (parosteal osteoma). J. Bone and Joint Surg. 40A: 1310, 1958.
12. Jaffe, H.L.: Tumors and Tumors Conditions of the Bones and Joints; 6th. ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1974.
13. Jaffe, H.L.: Tumors and Tumors Conditions of the Bones and Joints; 6th. ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1974.
14. Jaffe, H.L. and Selin, G.: Tumors of Bone and Joints, Bull. N.Y. Aced. Med., 27: 165, 1951.
15 Jernstrom, P.: Lindberg, A.L. and Meland, O.N.: Osteogenic Sarcoma of the Mamary Gland. Amer. J. Clin. Path., 40: 521, 1963
16. Kark, W.: Tumours of Bone. 1st. ed. Bristol: John Wright and sons LTD., 1969.
17. Lichtenstein, L.: Bone Tumors; 4th. ed. Saint Louis: The C.C. Mosby Company, 1972.
18. Lowbeer, L.: Multifocal Osteosarcomatosis, a rare entity. Bull. Path., 9: 52, 1968.
19. Moseley, J.E. and Bass, M.H.: Sclerosing Osteogenic Sarcomatosis, Radiology, 66: 41, 1956.
20. Price, C.H.G.: The Grading of Osteogenic Sarcoma, Brit. J. Cancer, 6: 46, 1952.
21. Price, C.H.G.: Osteogenic Sarcoma. An Analysis of Survival and its Relationship to Histological Grading and Structure J. Bone and Joint Surg., 43B: 300, 1961.
22. Price, C.H.G.: The Prognosis of Osteosarcoma. Brit. J. of Radiol. 39: 181, 1966.
23. Smithers, D.W. and Gowing, N.F.C.: Multifocal Osteogenic Sarcoma. Brit. J. Surg., 49: 92, 1961.
24 Spjuut, H.J.: Dorfman, H.D.: Fechner, R.E. and Ackerman, L.V.: Tumors of Bone and Cartilage; Washington, D.C. AFİP 1971.
25. Thomson, A.D. and Turner-Warwick, R.T.: Skletal Sarcomata and Giant-Cell Tumour, J. Bone and Joint Surg., 37B: 256, 1955
26 Willis R.A.: Pathology of Tumours, 4th. ed. London: Butterworths., 1967.