

ACTUALIZACIÓN

Actualización en osteosarcoma

D. LUIS MUSCOLO, GERMÁN L. FARFALLI, LUIS APONTE TINAO
y MIGUEL A. AYERZA

*Instituto de Ortopedia y Traumatología Carlos E. Ottolenghi,
Hospital Italiano de Buenos Aires*

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno primario más frecuente. Se caracteriza por la producción de osteoide tumoral (trabéculas óseas inmaduras) por parte de las células neoplásicas.^{46, 67, 106}

Su incidencia es muy baja; en los Estados Unidos sólo se diagnostican alrededor de 400 casos nuevos por año.³⁸

Pese a ello, el osteosarcoma es el cáncer óseo primario más común en los niños y los adolescentes. También se ubica como el quinto cáncer en orden de frecuencia en los adolescentes y los adultos jóvenes (entre los 15 y los 19 años).^{109, 112}

La supervivencia de los pacientes con sarcoma óseo ha mejorado en forma espectacular en los últimos treinta años gracias a los avances de la quimioterapia antineoplásica. Antes de la era de la quimioterapia eficaz, el 80% a 90% de los pacientes con osteosarcoma desarrollaban metástasis a distancia y morían por causa de su enfermedad a pesar de conseguir el control local del tumor. Este mal pronóstico se debía a que la mayoría de los enfermos presentaban metástasis subclínicas en el momento del diagnóstico tumoral.¹⁷ La introducción de la quimioterapia adyuvante tiene una importancia primordial en la erradicación de esas micrometástasis (metástasis no evidentes), con una mejoría sustancial de la supervivencia del paciente.

El abordaje del osteosarcoma evolucionó en forma paralela con la quimioterapia. La resección tumoral completa continúa siendo uno de los principales objetivos del tratamiento. En la actualidad y con los adelantos quirúrgicos-reconstructivos, la resección tumoral con cirugía de conservación del miembro es el tratamiento estándar para esta patología.

Con estos avances terapéuticos y en centros especializados, alrededor de dos tercios de los pacientes con osteosarcomas no metastásicos de los miembros sobreviven más de 10 años; en los pacientes con metástasis limitadas y reseables esta supervivencia puede llegar hasta un 50%.^{35, 61}

Los objetivos de este trabajo son:

1. Presentar una actualización de la epidemiología, los factores de riesgo, la patogenia, la presentación clínica, el diagnóstico y el tratamiento del osteosarcoma.
2. Analizar la experiencia en el tratamiento del osteosarcoma del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Epidemiología

Como ya se dijo, el osteosarcoma es un tumor muy raro. Sin embargo, es el sarcoma óseo más frecuente en el niño y el adolescente. En los pacientes menores de 20 años, representa el 56% de todos los cánceres de hueso, mientras que el sarcoma de Ewing y el condrosarcoma representan el 34% y el 6% respectivamente.¹¹⁶

A diferencia del sarcoma de Ewing, que es excepcional en los ancianos, el osteosarcoma tiene una incidencia bimodal: un pico de mayor incidencia que se da en la adolescencia y otro pico de presentación después de los 65 años.

Estos tumores aparecen casi siempre entre los 13 y los 16 años de edad, lo cual coincide con el mayor índice de crecimiento óseo. Por razones no bien determinadas, son más comunes en los varones y en las personas de raza negra.⁹⁵

Factores de riesgo y patogenia

La mayoría de los osteosarcomas son esporádicos. Sólo un porcentaje menor tiene algún tipo de predisposición hereditaria.

Recibido el 12-3-2009.

Correspondencia:

Prof. Dr. D. LUIS MUSCOLO
luis.musco@hospitalitaliano.org.ar

Factores de riesgo

Existen algunos factores de riesgo que fueron identificados.³²

Radioterapia o quimioterapia previa

El osteosarcoma es el cáncer más frecuente que aparece durante los primeros veinte años posteriores al tratamiento radiante de un tumor sólido durante la infancia o la adolescencia.^{45, 57} Al principio se pensaba que un 3% de los pacientes tratados con radioterapia podrían desarrollar un osteosarcoma secundario. Pero esa incidencia podría ser mayor debido a la mayor supervivencia que se obtiene actualmente con los adelantos de las terapias oncológicas. El intervalo observado entre la irradiación y la aparición de un osteosarcoma secundario oscila entre los 4 y los 40 años, y la incidencia aumenta entre los 12 y los 16 años.^{45, 84, 120, 127}

Con respecto a los osteosarcomas secundarios a la quimioterapia, la exposición previa con agentes alquilantes puede generar un osteosarcoma secundario, potenciándose con el efecto de la radioterapia previa.^{45, 57, 120} Además, el riesgo de sufrir un sarcoma secundario a los agentes alquilantes es dependiente de la dosis. También se informó sobre casos de osteosarcoma secundario al tratamiento con antracíclicos.⁸⁴

Enfermedad de Paget y otras lesiones óseas benignas

Los casos de osteosarcoma en los pacientes mayores de 40 años muchas veces son secundarios a la enfermedad de Paget.³⁷ La incidencia de tumores secundarios a esta enfermedad oscila entre 0,7% y 1%. La transformación maligna suele observarse en pacientes con enfermedad de Paget de larga evolución, pero no siempre está relacionada con la extensión ósea de la enfermedad. Además, este tumor es indistinguible histológicamente de otros osteosarcomas, puede comprometer varios huesos y tiene muy mal pronóstico.^{40, 60}

La etiología de la enfermedad de Paget y la del osteosarcoma secundario se desconocen, pero algunas teorías actuales analizan la posible relación con factores genéticos predisponentes. Ambas patologías estarían asociadas con las alteraciones estructurales del cromosoma 18, posiblemente involucrando la zona donde se encuentra el gen supresor de la enfermedad.^{41, 83}

Además de la enfermedad de Paget, otras lesiones óseas benignas pueden incrementar el riesgo de osteosarcoma. Estas lesiones incluyen el osteocondroma (solitario o múltiple), el encondroma (solitario o múltiple [enfermedad de Ollier]), la osteomielitis crónica, la displasia fibrosa, los infartos óseos y las regiones con implantes metálicos colocados para el tratamiento de lesiones benignas.^{22, 109}

Cirugía previa con un diagnóstico erróneo

Es importante tener en cuenta esta patología antes de realizar cualquier procedimiento quirúrgico en una lesión ósea indeterminada, ya que una cirugía previa no adecuada (intralesional) efectuada en un osteosarcoma puede empeorar drásticamente el pronóstico del paciente.³

Condiciones hereditarias

Diversos trastornos genéticos están relacionados con la aparición de osteosarcomas, entre ellos, el síndrome de Li-Fraumeni, el retinoblastoma hereditario, el síndrome de Rothmund-Thomson y los síndromes de Bloom y de Werner.

Es importante investigar la historia familiar en los pacientes con osteosarcoma, ya que en las condiciones genéticas descritas se relacionan con antecedentes familiares de múltiples neoplasias.⁴⁴

Las anomalías genéticas observadas en los pacientes con retinoblastomas hereditarios se asocian con un incremento del 60% de padecer un tumor secundario, que por lo general son sarcomas de las partes blandas y osteosarcomas.^{42, 46, 127} A diferencia de los pacientes con retinoblastoma hereditario, los que presentan retinoblastoma esporádico (no hereditario) tienen sólo un 5% de posibilidades de desarrollar un cáncer secundario.¹²⁷

El síndrome de Li-Fraumeni es un síndrome oncológico familiar caracterizado por afectar a diferentes miembros de una misma familia y abarca un espectro de tumores malignos que incluyen cáncer de mama, sarcomas de las partes blandas, tumores de las glándulas suprarrenales y de cerebro, leucemias y osteosarcomas.⁵⁸ Muchos de estos pacientes presentan mutaciones genéticas que inactivan la función del gen supresor *p53*, el cual está involucrado en la regulación del ciclo celular manteniendo la integridad del genoma.^{64, 118} A pesar de esta importante asociación genética (síndrome de Li-Fraumeni),^{19, 67} en una serie de 235 niños con osteosarcomas, sólo un 3% presentaban una mutación del gen *p53*.⁶⁷

El síndrome de Rothmund-Thomson (SRT, también llamado poiquilodermia congénita), es un trastorno autosómico dominante caracterizado por distintas alteraciones dermatológicas (atrofia cutánea, telangiectasias y pigmentación), cabello escaso, cataratas, baja estatura, anomalías esqueléticas y riesgo aumentado de osteosarcoma.^{56, 122} En un cohorte de 41 pacientes con SRT, el 32% (13 pacientes) desarrollaron un osteosarcoma.¹²² Estos tumores tienden a aparecer en una edad más temprana que en la población general. La pérdida de la función del gen *RECQL4* se ha identificado en casi dos tercios de los pacientes con SRT. Esta mutación está muy relacionada con el desarrollo de un osteosarcoma secundario. En una serie de 33 pacientes con SRT, 10 no tenían la mutación del gen *RECQL4* y ningún paciente de este grupo

presentó un osteosarcoma, mientras que en los 23 en quienes se detectó la mutación, 5 lo desarrollaron.¹²³

En los síndromes de Bloom y de Werner, también de describieron mutaciones en la familia del gen *RECQ*. Estas dos enfermedades tienen características similares, incluida la predisposición al desarrollo de osteosarcoma.¹²³

Patogenia molecular

La etiología del osteosarcoma no está bien dilucidada, pero podría existir una relación entre la aparición del tumor y el crecimiento óseo acelerado debido a los siguientes parámetros:

- El mayor pico de incidencia es en la adolescencia, momento de mayor crecimiento óseo.
- Este tumor suele aparecer en las zonas metafisarias, es decir en la región donde se produce el crecimiento óseo.
- Los osteosarcomas aparecen en las mujeres a edades más tempranas. Esto podría corresponder a que ellas se desarrollan más temprano que los hombres.

Estas especulaciones indicarían que los osteosarcomas aparecerían luego de alguna aberración en el crecimiento normal del hueso. En ese momento, las células en proliferación rápida pueden ser vulnerables a errores mitóticos, agentes oncogénicos u otros eventos que predispongan a transformaciones neoplásicas.⁶⁰ Sin embargo, los estudios que analizaron la relación entre la aparición de sarcomas óseos y los factores vinculados al crecimiento y desarrollo del hueso no mostraron un patrón uniforme.^{18,119}

Estas aberraciones que predisponen a la génesis tumoral continúan en constante investigación.^{32,36} En contraposición a otros sarcomas, el osteosarcoma no tiene una anormalidad molecular o translocación específica. La mayoría de los osteosarcomas presentan un complejo desbalance del cariotipo. Las únicas alteraciones comprobadas son la pérdida de la heterocigosidad (que implica la pérdida en la función de algún gen supresor), informada para el cromosoma 3q, 13q (el lugar del gen del retinoblastoma), 17p (el lugar del gen p53 [síndrome de Li-Fraumeni]) y 18q (la región cromosómica afectada en pacientes con osteosarcomas secundarios a enfermedad de Paget).^{36,41,55,83,115}

Como se ha discutido posteriormente, la mayoría de los pacientes presentan metástasis subclínicas de inicio (micrometástasis). Con los avances actuales en el estudio de la expresión genética (análisis realizados con micromatrices de DNA), se están comenzando a descubrir diversos factores que predisponen al riesgo de sufrir una enfermedad metastásica. Esto podría ser de utilidad para el diseño de terapias moleculares específicas.^{54,132}

Presentación clínica

La mayoría de los pacientes consultan con dolor localizado y progresivo de varios meses de evolución. Muchas veces el dolor está relacionado con un traumatismo previo. Otras alteraciones sistémicas, como fiebre, pérdida de peso y mal estado general, suelen estar ausentes. En el examen físico, se puede palpar una gran masa dolorosa, que compromete las partes blandas, localizada en las regiones metafisarias. Los sitios más comunes de aparición son, en orden de frecuencia: fémur distal, tibia proximal, húmero proximal, diáfisis y fémur proximal, pelvis y otros huesos.⁶⁹

Los exámenes de laboratorio suelen ser normales, excepto por el aumento de la fosfatasa alcalina (un 40%),¹¹⁶ de la lactato deshidrogenasa (LDH, un 30%)⁶³ y de la eritrosedimentación. Si bien las alteraciones del laboratorio no se correlacionan con la extensión tumoral, un gran aumento de los niveles de LDH está asociado con mal pronóstico.²⁸ Un 10% a 20% de los pacientes que consultan por primera vez tienen enfermedad metastásica demostrable. Este grupo de pacientes pertenece al estadio III de la clasificación de la *Musculoskeletal Tumor Society*. Las metástasis suelen ubicarse en los pulmones, aunque también pueden afectar el hueso (metástasis saltatorias o *skip* metástasis), los ganglios linfáticos u otros órganos.⁷¹

Se presume que la mayoría de los pacientes presentan micrometástasis no demostrables. Antes de la era de la quimioterapia, el 80% de los pacientes desarrollaban enfermedad metastásica demostrable, a pesar de haber logrado el control local del tumor.²⁵ En la actualidad, con los adelantos farmacológicos y la cirugía de conservación del miembro, en centros especializados es posible alcanzar una supervivencia a largo plazo de un 60% a 70%.

Diagnóstico

El primer estudio para realizar ante la sospecha de un tumor óseo debe ser la radiografía de la zona afectada.⁸⁶ Las características generales de un osteosarcoma central convencional incluyen la destrucción del patrón trabecular normal con márgenes no delimitados y sin respuesta ósea endóstica (lesión lítica). El hueso afectado suele presentar zonas mixtas (radiolúcidas y radiopacas) con reacción perióstica, elevación de la cortical y formación del triángulo de Codman (Fig. 1).

Diagnósticos diferenciales

Se puede predecir en un 70% un diagnóstico histológico correcto, correlacionando las imágenes con las características clínicas y la localización del tumor. Sin embargo, ninguna imagen radiológica es patognomónica; por

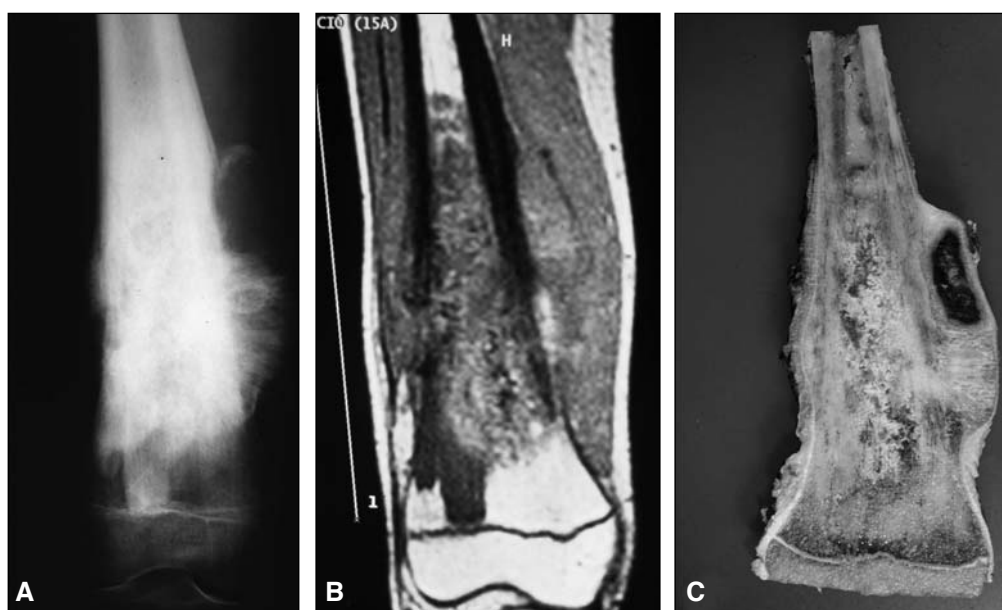


Figura 1. Imagen típica de un osteosarcoma del fémur distal. **A.** Radiografía de fémur de frente, donde se evidencia la destrucción del patrón trabecular normal con márgenes no delimitados y sin respuesta ósea endóstica (lesión lítica) con zonas mixtas (radiolúcidas y radiopacas), reacción perióstica, elevación de la cortical y formación del triángulo de Codman. **B.** Resonancia magnética que muestra el compromiso de las partes blandas. **C.** Pieza de resección donde se observa el tumor que provoca destrucción ósea, compromiso de las partes blandas y zonas hemorrágicas.

tal motivo es fundamental el diagnóstico histológico (biopsia). Los diagnósticos diferenciales incluyen otros tumores óseos malignos (sarcoma de Ewing, linfoma y metástasis); tumores óseos benignos (osteoblastoma, osteoma osteoide, condroblastoma, tumor de células gigantes y osteocondroma); y enfermedades no neoplásicas, como osteomielitis, granuloma eosinófilo, displasia fibrosa y quiste óseo aneurismático.

La resonancia magnética es el segundo estudio que hay que solicitar en estos enfermos. Muestra lesiones no evidentes en la radiografía y es muy útil para evaluar la extensión tumoral y para la planificación quirúrgica posterior.⁷²

Estadificación

Los pacientes con metástasis de inicio tienen peor pronóstico que los que sólo tienen enfermedad localizada. Pero a pesar de este factor pronóstico, existe la posibilidad de curar a un paciente con metástasis pulmonares limitadas y resecables. Esto significa que es fundamental realizar la estadificación adecuada.

Estudios por imágenes

Para efectuar una correcta estadificación se debe solicitar lo siguiente:

1. Resonancia magnética (RM) de todo el hueso afectado. La RM es superior a la tomografía computari-

zada (TC) para evaluar la extensión a las partes blandas, los paquetes vasculonerviosos, la afectación articular, la médula ósea y las metástasis saltatorias¹⁰² (Fig. 1).

2. La TC es el estudio más adecuado para evaluar el tórax, ya que el 80% de las metástasis del osteosarcoma afectan los pulmones.^{25,50} La tomografía de tórax puede proporcionar resultados falsos positivos, por lo que en muchas ocasiones es necesaria la confirmación histológica de los nódulos sospechosos (mayores de 1 cm). La TC también puede subestimar el grado de afectación pulmonar.^{52,117} En un estudio previo se demostró que muchas metástasis pulmonares no diagnosticadas con la TC lo fueron en la palpación manual directa durante la cirugía de resección metastásica.⁵² Este estudio pone en duda la metastasectomía toracoscópica cuando el objetivo es la resección de todas las metástasis pulmonares.^{33,66,131}
3. El papel de la tomografía por emisión de positrones (*PET scan*) y de la proyección de imagen integrada de PET/TC no está aún muy definido, aunque parece ser un elemento útil para evaluar la respuesta tumoral a la quimioterapia (necrosis tumoral).^{15,29}
4. La exploración esquelética mediante el centellograma óseo corporal total (tecnecio) es el método de elección para evaluar la presencia de lesiones óseas múltiples. Este método de diagnóstico tiene gran sensibilidad para detectar el secundarismo óseo e incluso supera a la PET en el diagnóstico de metástasis óseas del osteosarcoma.³⁰

Biopsia

Ante la sospecha de un osteosarcoma, se debe derivar al paciente a una institución con la experiencia y la complejidad suficientes como para implementar un abordaje multidisciplinario. El paciente debe ser evaluado por especialistas (oncólogos, radiólogos, patólogos y ortopedistas) a fin de decidir la conducta diagnóstica y terapéutica para seguir. La biopsia debería efectuarla siempre un cirujano ortopédico o un radiólogo con experiencia en el tratamiento del osteosarcoma y, si es posible, el mismo cirujano que realizará la cirugía definitiva. Considerando la futura cirugía definitiva, es importante el planeamiento apropiado de la biopsia para no comprometer el tratamiento ulterior. Una biopsia mal realizada puede comprometer la futura cirugía de conservación del miembro.⁸⁸

Sistema de estadificación

El sistema de estadificación de la *Musculoskeletal Tumor Society* (MSTS) es el más utilizado para estadificar los sarcomas óseos.^{24,128} Esta es una clasificación quirúrgica y no se utiliza para decidir el tratamiento médico (quimioterapia) en los pacientes con osteosarcoma. La clasificación de la MSTS divide los tumores malignos no metastásicos del hueso según el grado histológico (bajo grado [estadio I] y alto grado [estadio II]), y subdivide estos estadios según el compromiso anatómico local (intra-compartimental [A], extracompartimental [B]). Un tumor se considera extracompartimental cuando se extiende a través de la cortical del hueso afectado. Cualquier paciente que tenga una metástasis a distancia se considera perteneciente al estadio III.

Clasificación histológica

El diagnóstico histológico de un osteosarcoma se basa en la presencia de tejido con una estroma maligna sarcomatosa asociado con la producción del osteoide tumoral. Se piensa que los osteosarcomas derivan de una célula madre de origen mesenquimático capaz de diferenciarse hacia tejido fibroso, cartilaginoso u óseo. En consecuencia, estos tumores comparten muchas características con los condrosarcomas y los fibrosarcomas, y pueden confundirse con facilidad con un osteosarcoma. Sin embargo, los condrosarcomas y los fibrosarcomas se diferencian de los osteosarcomas en que carecen de osteoide tumoral, sustancia necesaria para determinar el diagnóstico de osteosarcoma.

Algunos osteosarcomas presentan una producción limitada de osteoide tumoral. En estos casos puede ser necesaria la inmunohistoquímica para confirmar el diagnóstico. A diferencia del sarcoma de Ewing y de muchos sar-

comas de las partes blandas, los osteosarcomas no se asocian con ninguna translocación cromosómica característica.²⁷

Osteosarcoma central convencional

El osteosarcoma central convencional (intramedular de alto grado) es el tipo histológico más frecuente y comprende cerca del 90% de todos los osteosarcomas.⁵³ Según el componente celular predominante, los osteosarcomas convencionales se subclasifican en osteoblásticos (50% de los osteosarcomas convencionales), condroblásticos (25%) o fibroblásticos (25%).⁸⁶ A pesar de presentar diferencias histológicas, el comportamiento clínico y el manejo médico son similares en los diferentes subgrupos.

- El osteosarcoma osteoblástico se caracteriza por la producción abundante de osteoide inmaduro, que forma un patrón cordonal fino o grueso alrededor de las células tumorales. Cantidades masivas de osteoide pueden dar lugar a la distorsión de las células estromáticas malignas. Algunos tumores contienen osteoide en forma de trabéculas engrosadas que pueden llegar a formar una red anastomótica irregular. En todos los casos, el grado de mineralización es variable.
- Los osteosarcomas fibroblásticos están compuestos predominantemente por una estroma formada por células ahusadas, de alto grado y que se caracterizan por la producción focal del osteoide tumoral. Algunos tumores muy pleomorfos pueden asemejarse al fibrohistiocitoma maligno, pero nuevamente, la distinción se puede realizar por la identificación del osteoide tumoral.
- Los osteosarcomas condroblásticos se caracterizan por producir una matriz cartilaginosa que ocupa la mayor parte del tumor. El tumor puede presentar un aspecto cartilaginoso de bajo grado de malignidad, pero en algunas áreas suelen observarse células anormales con características de alto grado de malignidad. En estos focos condroblásticos se deben localizar las células ahusadas productoras de osteoide tumoral.

Variantes histológicas

Además de las tres subcategorías del osteosarcoma central convencional, existen otras variantes:

- De células pequeñas.
- Telangiectásico.
- Multifocal.
- Osteosarcomas de superficie.

Con excepción de las variantes de superficie, originalmente se pensaba que todas las otras variantes tenían peor pronóstico. Sin embargo, con las nuevas conductas terapéuticas se ha logrado mejorar la supervivencia de estos

pacientes. Las variantes de superficie suelen ser de bajo grado de malignidad y presentarse en los pacientes de mayor edad.

Osteosarcoma de células pequeñas

Estos osteosarcomas pueden presentar dificultad diagnóstica, ya que se asemejan histológicamente a otros tumores de células pequeñas redondas y azules, como el sarcoma de Swing.⁸² En estos casos, la inmunohistoquímica, la citogenética y los estudios genéticos moleculares pueden ser necesarios para establecer el diagnóstico.^{65,112}

Osteosarcoma telangiectásico

Los osteosarcomas telangiectásicos son los tumores de alto grado, vasculares que contienen poco osteoide tumoral. Debido a su aspecto radiológico puramente lítico, pueden confundirse con los quistes óseos aneurismáticos o tumores de células gigantes quistificados. En la macroscopia se puede identificar un tumor formado por múltiples espacios quísticos hemorrágicos sin una masa sólida adyacente.⁴⁸ Por tal motivo, puede ser difícil la obtención de tejido suficiente (biopsia) para realizar el diagnóstico adecuado. Histológicamente, presentan una mínima cantidad de osteoide tumoral y suelen observarse abundantes células gigantes multinucleadas similares a un tumor de células gigantes. Sin embargo, estas células se caracterizan por ser altamente pleomorfas.

Osteosarcoma multifocal

Este osteosarcoma es de muy baja frecuencia y suele presentarse con múltiples lesiones sincrónicas con un mismo patrón histológico. Es difícil determinar si representan lesiones primarias múltiples sincrónicas o metástasis. Sin importar su designación, el pronóstico es casi siempre muy malo. El osteosarcoma multicéntrico también puede ser metacrónico. Esto significa la aparición de otras lesiones óseas años después del tratamiento del tumor primario.

Osteosarcomas de superficie

En contraposición a las variantes intramedulares, los osteosarcomas de superficie (también llamados yuxtacorticales) suelen tener mejor pronóstico y no requieren quimioterapia (con excepción del osteosarcoma yuxtacortical de alto grado). Estos osteosarcomas incluyen el paraostalseo, el perióstico (ambos de bajo grado) y los osteosarcomas yuxtacorticales de alto grado.^{90,103} La cirugía como tratamiento único sólo es curativa para las variedades de bajo grado.¹⁰⁵

- **Osteosarcoma paraostal.** El osteosarcoma paraostal típico es una lesión superficial formada por los fibroblastos de bajo grado que producen el hueso laminar.

Se presenta en pacientes con edad más avanzada que en el caso del osteosarcoma central convencional (entre los 20 y los 40 años). La región posterior del fémur distal es el sitio afectado con mayor asiduidad. Este tumor nace de la cortical y tiene una gran base de implantación. Sin embargo, con el tiempo, puede invadir la cortical y entrar en la cavidad endóstica. El tratamiento es quirúrgico y la supervivencia a largo plazo es de 80% a 90%.¹⁰⁶

- **Osteosarcoma perióstico.** El osteosarcoma perióstico (también llamado osteosarcoma yuxtacortical) es una lesión de superficie, condroblástica, de moderado grado de malignidad, que suele localizarse en la tibia proximal y la edad de aparición es similar a la del osteosarcoma paraostal. La probabilidad de metástasis es mayor que en este último, pero es mucho más baja que en el osteosarcoma central convencional. La ventaja de la quimioterapia adyuvante es poco clara, aunque se recomienda en la mayoría de los centros, ya que un 20% de los pacientes podrían tener metástasis a distancia.
- **Osteosarcomas yuxtacorticales de alto grado.** Este tipo de osteosarcoma es de histología similar a la del osteosarcoma central convencional. Se diferencia del anterior por ser de superficie, si bien el pronóstico y el tratamiento son iguales en ambos.

Otras variantes

Osteosarcoma extraesquelético. Estos tumores suelen ser de alto grado, se localizan en las partes blandas y pueden ser secundarios a la radioterapia.⁹

Osteosarcoma intramedular de bajo grado. El osteosarcoma intramedular de bajo grado es muy similar al paraostal, con igual pronóstico y tratamiento. La diferencia radica en la localización anatómica.^{2,105}

Tratamiento

Quimioterapia

La ventaja de la quimioterapia adyuvante (posoperatoria) quedó demostrada en dos ensayos prospectivos y aleatorizados efectuados durante la década de 1980. En ellos se observó que el agregado de quimioterapia posoperatoria mejoró la supervivencia en los pacientes con osteosarcoma de alto grado no metastásico, en comparación con los pacientes tratados sólo con cirugía.^{23,61}

En la actualidad, la quimioterapia adyuvante se considera un componente estándar del tratamiento del osteosarcoma en niños y en adultos. La opción del régimen y la sincronización óptima (preoperatoria o posoperatoria) continúan siendo polémicas; sin embargo, muchos centros (incluso en nuestro hospital), además de la quimio-

rapia adyuvante, indican quimioterapia preoperatoria (neoadyuvante) como método terapéutico de elección, ya que este esquema parece facilitar la cirugía de conservación del miembro.

Quimioterapia adyuvante

Como ya se dijo, más del 80% de los pacientes con osteosarcoma tratados sólo con cirugía desarrollan enfermedad metastásica a pesar de obtenerse el control local del tumor. Esto significa que en el momento del diagnóstico ya debían existir metástasis subclínicas. La quimioterapia puede suprimir estos depósitos microscópicos, siempre y cuando se inicie en el momento en que la carga de la enfermedad es baja (sin nódulos evidentes). En la década de 1970 se comenzó a utilizar la quimioterapia posoperatoria y la supervivencia a los 5 años mejoró de menos de 20% a un 40-60%.⁹⁸ Más tarde, durante los años ochenta, dos estudios prospectivos y aleatorizados compararon la supervivencia total libre de enfermedad y los porcentajes de recaídas en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante y sin ella. Estos estudios demostraron una ventaja significativa en los pacientes tratados con la quimioterapia.^{23,61} Los regímenes de quimioterapia utilizados en estos estudios incluyeron el metotrexato en altas dosis (MTX) más doxorubicina, bleomicina, ciclofosfamida, dactinomicina y vincristina,²³ o cisplatino.^{61,62}

Quimioterapia neoadyuvante

La quimioterapia neoadyuvante comenzó con el desarrollo de la cirugía de conservación del miembro. Esto se debió a que en esa época se perdía mucho tiempo esperando la fabricación de prótesis tumorales. Por esta razón se indicaba quimioterapia mientras se aguardaba la cirugía definitiva.⁹⁹ Luego de varios años de experiencia con este abordaje terapéutico, se sugirió que la quimioterapia de inducción pudo también mejorar la supervivencia.

¿Quimioterapia neoadyuvante o terapia adyuvante?

Debido a la duda generada sobre los beneficios de la utilización de quimioterapia preoperatoria o posoperatoria, se realizó un estudio prospectivo y aleatorizado que incluyó a 100 pacientes de menos de 30 años, con diagnóstico de osteosarcoma de alto grado no metastásico⁸⁹ (ensayo 8651 POG). Este estudio comparó un grupo tratado con cirugía de resección seguida de quimioterapia posoperatoria contra otro grupo tratado con 10 semanas del mismo régimen de quimioterapia, seguido de la cirugía de resección. La quimioterapia consistió en alternar cursos de MTX (con rescates de leucovorina), cisplatino más doxorubicina y bleomicina, ciclofosfamida y dactinomicina (DCM). Este estudio arrojó como resultado una supervivencia a los 5 años similar en los dos grupos (65%

contra 61% para la terapia adyuvante y neoadyuvante, respectivamente).

También se observó un similar índice de conservación del miembro entre ambos grupos (55% para la cirugía inmediata y 50% para la retrasada). Cabe destacar que este estudio fue criticado por el índice relativamente bajo de conservación del miembro (en comparación con los estándares modernos) y por la inclusión de DCM como componente del régimen, ya que es confusa su contribución a la eficacia terapéutica y puede producir toxicidad pulmonar a largo plazo. Sin embargo, este ensayo estableció un parámetro de base para estudios posteriores, ya que se mejoró la supervivencia mediante la quimioterapia prequirúrgica o posquirúrgica (supervivencia sin enfermedad a los 5 años de 65%).

Respuesta histológica a la quimioterapia

La respuesta a la quimioterapia es dependiente de la evaluación histológica de la pieza quirúrgica.^{8,43} En la serie más grande publicada, en la cual 1.058 pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria, se estableció como una buena respuesta histológica cuando la necrosis tumoral era > 90%. Esta buena respuesta se observó más a menudo en los pacientes con osteosarcomas fibroblásticos y telangiectásicos (83% y 80% respectivamente), mientras que hubo una menor respuesta en los pacientes con las variables condroblásticas y osteoblásticas (43% en los condroblásticos y 58% en los osteoblásticos).⁴

Respuesta inicial a la quimioterapia y relación con el tratamiento posoperatorio

Una de las razones que obligan a la indicación de la quimioterapia neoadyuvante es la capacidad de funcionar como un ensayo in vivo del efecto del fármaco. Es decir, que sirve para determinar la sensibilidad de cada tumor a los diferentes medicamentos utilizados. De acuerdo con esta respuesta, es posible modificar la terapia posoperatoria. Un sistema muy utilizado para calificar el efecto de la quimioterapia preoperatoria es la clasificación de Huvos.⁴⁶ Este sistema divide en cuatro grados la respuesta al tratamiento según la necrosis observada: grado 1: necrosis menor del 50%; grado 2: necrosis mayor del 50% y menor del 90%; grado 3: necrosis mayor del 90% y grado 4: necrosis del 100%.

La sensibilidad de un osteosarcoma a la quimioterapia neoadyuvante es un factor pronóstico importante.^{89,91} La supervivencia a los 5 años de los pacientes con una "buena" respuesta (> 90%) es más alta en los que tienen una "mala" respuesta (71% a 80% frente a 45% a 60%, respectivamente).^{6,8,10,43}

Cuando se observa una buena respuesta a la quimioterapia preoperatoria, se tiende a continuar con el mismo régimen terapéutico durante el período posoperatorio. En cambio, si la respuesta al tratamiento es mala, se plantea

modificarlo. Estas modificaciones fueron propuestas por varios autores utilizando distintos tipos de protocolos.^{4,7,97,98}

Sin embargo, esta estrategia se ha puesto en duda por las siguientes razones:

- Luego de un seguimiento mayor, uno de los grupos que propuso este cambio de régimen terapéutico cuando el paciente presenta una mala respuesta a la quimioterapia preoperatoria, dio a conocer más tarde que los resultados positivos observados inicialmente no se mantuvieron en el tiempo (protocolo T10).⁷⁰
- Otros grupos cooperativos importantes (IE, *Children's Cancer Group*, *German Society for Pediatric Oncology*, *Scandinavian Sarcoma Group*) no han podido confirmar que cambiando el protocolo de quimioterapia se mejoraba la supervivencia final de los pacientes con una mala necrosis.^{92,108}
- El protocolo 8651 (del POG) no pudo demostrar una ventaja en la supervivencia entre los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante con respecto a los que recibieron quimioterapia adyuvante.³⁵
- Puede concluirse entonces que la modificación del régimen preoperatorio no parece haber mejorado los índices de curación.

Por otro lado, la experiencia con ifosfamida más etopósido (I/E) ha planteado nuevamente la modificación del régimen terapéutico posquirúrgico ante un paciente con una mala respuesta a la terapia neoadyuvante.^{4,7,34,104} El alto nivel de actividad antitumoral de la I/E en pacientes con osteosarcoma metastásico (66%)³⁴ ha llevado a los investigadores a considerar el uso de I/E en pacientes con metástasis resecables asociadas con una escasa respuesta histológica inicial a la quimioterapia estándar.

En la actualidad, se están realizando diversos estudios prospectivos y aleatorizados que plantean esta modificación terapéutica en los pacientes con osteosarcoma sin metástasis y con una mala respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Elección del régimen terapéutico

El régimen terapéutico óptimo todavía no se ha establecido. Sin embargo, en nuestra institución sugerimos comenzar con una terapia neoadyuvante en la que administramos 10 semanas de quimioterapia preoperatoria y continuamos con quimioterapia posoperatoria durante 29 semanas, comenzando tres semanas después de la cirugía.

En los pacientes adultos la indicación suele ser doxorubicina más cisplatino,^{13,14,111} ya que el papel del MTX no está aún muy esclarecido. Para los pacientes menores de 35 años, empleamos a menudo tres agentes (doxorubicina, cisplatino y MTX), mientras que en los pacientes

de mayor edad, en quienes la biología del tumor puede ser algo diferente, preferimos utilizar sólo doxorubicina y cisplatino, dado que no se pudo evidenciar una diferencia real entre el tratamiento con cisplatino/doxorubicina y el régimen completo.¹¹¹

Radioterapia adyuvante

A diferencia del sarcoma de Ewing, el osteosarcoma convencional es relativamente resistente a la radioterapia (RT), por lo cual no estaría indicada en este tipo de sarcoma.

Si bien la RT adyuvante no está indicada, se debe considerar como una alternativa cuando el paciente presenta un tumor primario no resecable o resecado en forma incompleta.²¹ Otra duda en la utilización de RT puede plantearse en los pacientes con osteosarcoma de células pequeñas, ya que se ha demostrado que este tumor presenta un cierto grado de sensibilidad a la RT.¹¹² La RT para el control local del tumor también puede utilizarse en los pacientes que rechazan el tratamiento quirúrgico. A pesar de estas excepciones, siempre hay que tener en cuenta que en los pacientes tratados con cirugía y quimioterapia eficaces, la TR no mejora la supervivencia y aumenta el riesgo de aparición de sarcomas secundarios.³¹

Con la introducción de las nuevas técnicas de radiación, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la irradiación protónica, podría replantearse el uso de este método terapéutico.

Por último, luego del tratamiento primario de un paciente con osteosarcoma, el seguimiento a largo plazo debe continuar en forma indefinida debido a la toxicidad relacionada con el tratamiento (incluida otra malignidad secundaria) y la posibilidad de una recidiva de la enfermedad, que puede ocurrir hasta 20 años después del tratamiento primario.²⁶

Tratamiento quirúrgico del osteosarcoma

A pesar de la respuesta favorable a la quimioterapia, la cirugía es un componente fundamental del tratamiento.⁴⁹ El procedimiento quirúrgico específico depende de la localización y del grado de compromiso del hueso afectado.⁸⁷ Aunque todos los pacientes con sarcomas de los miembros pueden ser candidatos a la amputación, en la actualidad, con los avances en las técnicas de conservación del miembro, se pone énfasis en el resultado funcional en procura de resecar el tumor manteniendo un miembro viable y sin comprometer el resultado oncológico del paciente. Sin embargo, no todos los pacientes son candidatos a una cirugía más conservadora. El control local del tumor debe ser la preocupación terapéutica primaria y el resultado funcional, una meta secundaria.

Tipos de resecciones

Las resecciones se pueden clasificar en tres categorías, según el sitio anatómico y el compromiso del hueso implicado. Como casi todos los osteosarcomas se localizan en las metáfisis de los huesos largos (próximos a la articulación), la mayoría de las resecciones incluyen el segmento proximal, incluida la región articular del hueso afectado (resección osteoarticular). Lo más frecuente es que la resección se realice a través de la articulación (resección intraarticular); sin embargo, cuando el tumor se extiende a través del cartílago, la cápsula o las estructuras ligamentarias (invasión articular), se debe reseccionar toda la articulación (resección extraarticular). Con menor frecuencia, el tumor se localiza en la región de la diáfisis de un hueso largo. Ante esta ubicación, se puede intentar una resección diafisaria sin comprometer las epífisis (resección intercalar). Menos a menudo puede haber una afectación completa del hueso que requiera sacrificarlo en su totalidad, incluidos el segmento proximal y el segmento distal.

Lesiones localizadas en las extremidades

Cirugía de conservación del miembro

Ante lesiones que afecten la extremidad superior o inferior, la cirugía de conservación del miembro puede lograr un control local de la enfermedad, sin sacrificar el miembro y preservando un resultado funcional aceptable.^{5,38,126} Diversos estudios demostraron que existe un índice mayor de complicaciones locales en los pacientes sometidos a cirugía de conservación del miembro que en los pacientes amputados.^{81,94}

Sin embargo, las series retrospectivas con seguimiento a largo plazo no demuestran una diferencia significativa en la supervivencia entre los pacientes amputados y los tratados con la conservación del miembro.¹¹⁶

El grado de necrosis inducida por la quimioterapia y la resección tumoral con márgenes adecuados son los factores pronósticos más importantes para el control local de la enfermedad.^{59,91} Estos dos parámetros no se correlacionan uno con otro, ya que para obtener una buena respuesta a la quimioterapia neoadyuvante que facilite el procedimiento de conservación es fundamental que el equipo quirúrgico tenga experiencia en la cirugía, ya que los márgenes quirúrgicos inapropiados aumentan la probabilidad de una recidiva local, aun en los pacientes con buena respuesta a la quimioterapia.^{11,16,91}

La experiencia del equipo quirúrgico para realizar una selección apropiada del paciente es crítica, dado que si hay alguna duda sobre la posibilidad de efectuar una resección tumoral completa en una cirugía de conservación, se debe indicar la amputación para evitar la recidi-

va local, que empeora sustancialmente el pronóstico del paciente.^{96,124}

Amputación

En ciertas circunstancias, se puede indicar la amputación o la rotacionplastia para el control local del osteosarcoma. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la amputación no elimina la posibilidad de recidiva local, ya que siempre existe el riesgo de recidiva tumoral en el muñón de la amputación. Esta recidiva se atribuyó a la extensión tumoral intramedular extensa o a la presencia de lesiones saltatorias. Entre los factores que disminuyen la probabilidad de recidiva local están el margen quirúrgico amplio y la buena respuesta histológica a la terapia neoadyuvante.⁹¹

Tumores del esqueleto axial

Los osteosarcomas localizados en el esqueleto axial tienen un pronóstico peor que los de los miembros, debido en gran parte a la dificultad que implica realizar la resección quirúrgica completa.^{12,85}

Tumores pelvianos

Los tumores pelvianos representan un desafío único (oncológico y reconstructivo). En las series más grandes publicadas, los índices de recidivas pueden alcanzar un 65%, con un porcentaje de complicaciones posquirúrgicas aproximado de 50%.^{51,101,114} Un tumor en la pelvis puede afectar tanto un segmento óseo no articular, uno articular (acetábulo, articulación sacroilíaca) o ambos. La resección en bloque de una hemipelvis con la preservación de la extremidad (hemipelvectomía interna) tiene resultados oncológicos equivalentes a los de la hemipelvectomía externa (amputación de la hemipelvis sumado el miembro afectado), pero su resultado funcional es mejor.^{20,125}

Tumores localizados en la columna vertebral

Como en el caso de otras localizaciones, las recidivas locales y el pronóstico general dependen de los márgenes quirúrgicos.^{85,114} Para realizar una resección en bloque (con buenos márgenes) la extensión anatómica del tumor es un factor determinante. Mientras la duramadre no está afectada, este tipo de resección es más factible. Una vez que el tumor invade la duramadre, el procedimiento de resección es muy dificultoso, con altos índices de contaminación local y regional (medula espinal) a través del líquido cefalorraquídeo.

Tumores localizados en la cintura escapular

La región del hombro es inestable, por lo tanto, las reconstrucciones deben procurar lograr cierta estabilidad para evitar lesiones vasculonerviosas secundarias.

Según la indemnidad de los elementos que preservan la función del hombro, hay diversas opciones reconstructivas (artrodesis, prótesis, aloinjertos, aloprótesis) (Fig. 2).

En el caso de los tumores masivos de la cintura escapular (húmero proximal incluido), la resección de tipo Tikhoff-Linberg es un alternativa a la amputación interescapulotorácica, siempre y cuando pueda conservarse la indemnidad del plexo braquial.¹²¹

Técnicas reconstructivas

Para los pacientes que requieran una reconstrucción existen numerosos métodos reconstructivos, como endoprótesis, distintos tipos de aloinjertos, aloprótesis, artrodesis e injertos óseos vascularizados (Fig. 3). Algunos métodos son específicos para ciertas localizaciones anatómicas (artrodesis de la columna), pero la elección del método reconstructivo debe ser individualizada para cada paciente. Los siguientes factores pueden influir en la selección del método:¹²⁴

- Localización anatómica e integridad de los tejidos circundantes.

- Estadío de la enfermedad y extensión local del tumor.
- Probabilidad y naturaleza de las complicaciones rela-

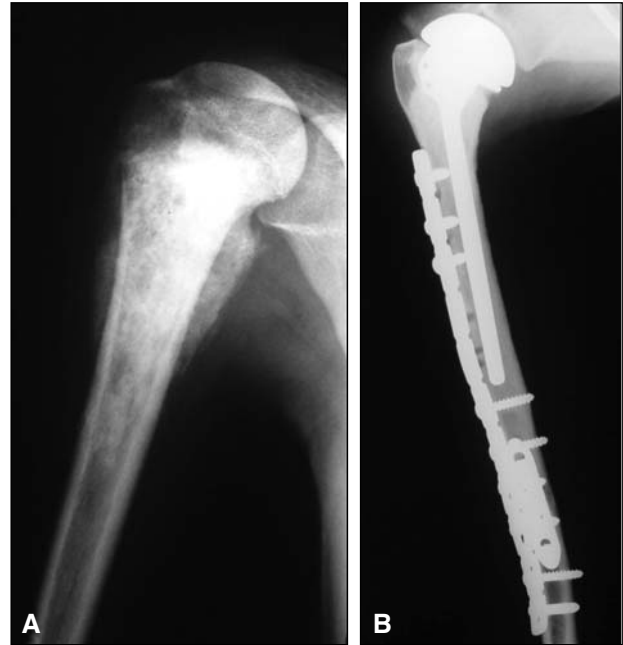


Figura 2. Ejemplo de reconstrucción para el húmero proximal. **A.** Radiografía anteroposterior que pone en evidencia un osteosarcoma del húmero proximal. **B.** Radiografía que muestra la reconstrucción del húmero con una aloprótesis (aloinjerto más prótesis).

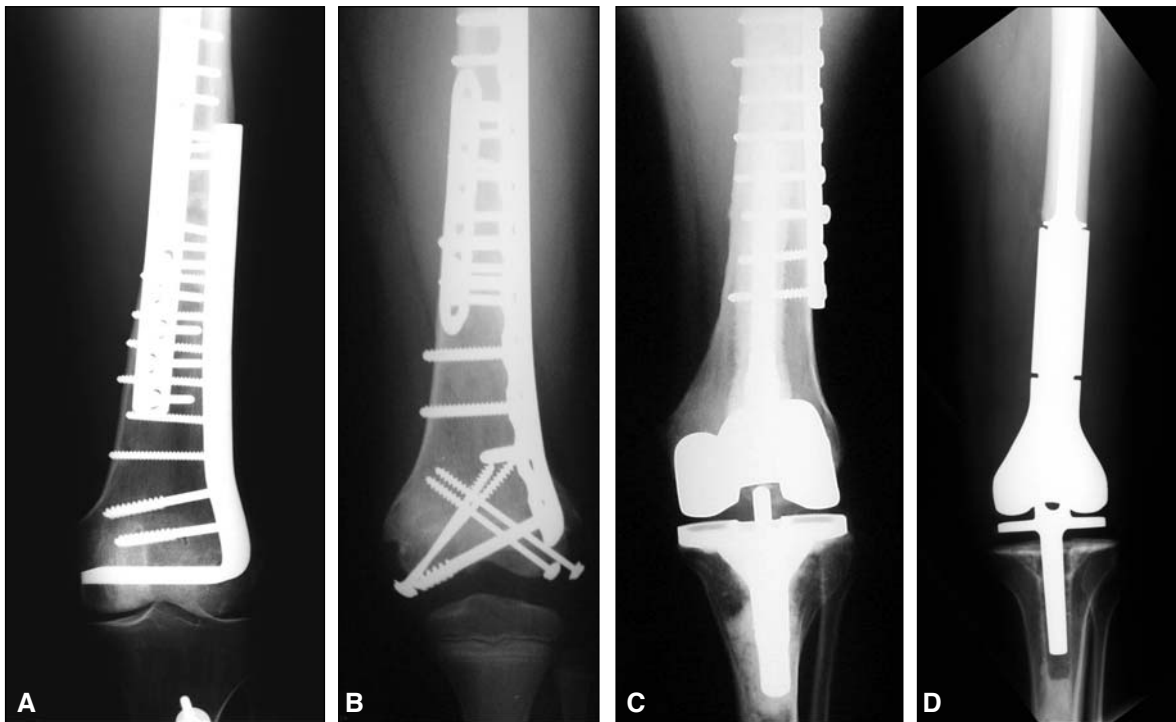


Figura 3. Distintos tipos de reconstrucciones para el fémur distal. **A.** Aloinjerto osteoarticular. **B.** Aloinjerto intercalar (con conservación de la epífisis). **C.** Aloprótesis (aloinjerto más prótesis de rodilla). **D.** Prótesis de resección tumoral.

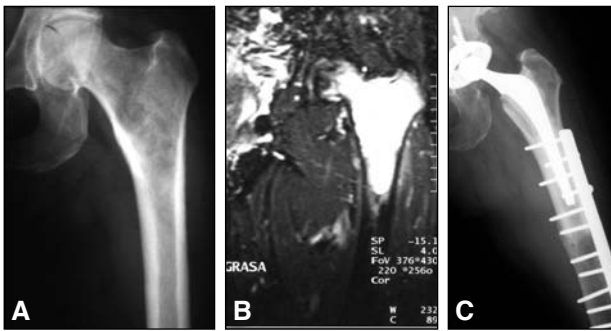


Figura 4. Ejemplo de reconstrucción para el fémur proximal. **A- B.** Imágenes donde se evidencia un osteosarcoma del fémur proximal. **C.** Radiografía luego de 6 años de la operación que muestra la aloprótesis en el fémur proximal.

cionadas con cada tipo de reconstrucción.

- Edad, expectativa de vida y demanda funcional del paciente.
- Disponibilidad de los materiales para el procedimiento reconstructivo.

En nuestra institución existe una experiencia de muchos años en las reconstrucciones con aloinjertos.⁷²⁻⁸⁰ Hemos observado resultados aceptables con respecto a la evolución de las distintas técnicas asociadas con la reconstrucción. En el momento de indicar una cirugía de resección tumoral con la consiguiente reconstrucción mediante un aloinjerto óseo masivo, es importante disponer de un banco de huesos y un equipo quirúrgico entrenado para este tipo de cirugía. El proceso comienza con la selección del trasplante óseo por medio de tomografía computarizada, luego se debe planificar el tipo de aloinjerto

que se utilizará (osteoarticular, intercalar, aloprótesis, etc.) (Figs. 4 y 5) y el método de fijación adecuado (osteosíntesis, prótesis con tallo largo). Es importante destacar que la prioridad en la cirugía oncológica es la resección tumoral, por lo que en muchas oportunidades se deben resecar elementos óseos y ligamentarios que deben ser reconstruidos para poder preservar la función del miembro. Ante esta situación sugerimos planificar la reconstrucción teniendo a disposición en el momento quirúrgico distintas alternativas protésicas, así como contar con un banco de huesos con aloinjertos masivos para evitar inconvenientes intraoperatorios.

Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires

En nuestra institución abordamos esta patología en forma multidisciplinaria. Con este enfoque terapéutico comparamos la evolución de los enfermos tratados durante las últimas tres décadas e incluimos a todos los pacientes con un mínimo de seguimiento de 3 años o su fallecimiento a causa de la enfermedad. En el período comprendido entre 1980 y 1990 se evaluaron 61 pacientes, de los cuales 37 fueron varones y 24, mujeres, con una edad promedio de 23 años (rango 7-65 años) y con un seguimiento promedio de 85 meses (rango 4-244 meses). Entre 1990 y 2000 se evaluaron 105 pacientes (56 varones y 49 mujeres), con una edad promedio de 21 años (rango 5-65 años) y con un seguimiento promedio de 67 meses (rango 1-200 meses). Por último, entre 2000 y 2005 se evaluaron 129 pacientes (75 varones y 54 mujeres), con una edad promedio de 21 años (rango 4-82 años) y con un seguimiento promedio de 43 meses (rango 1-90 meses).

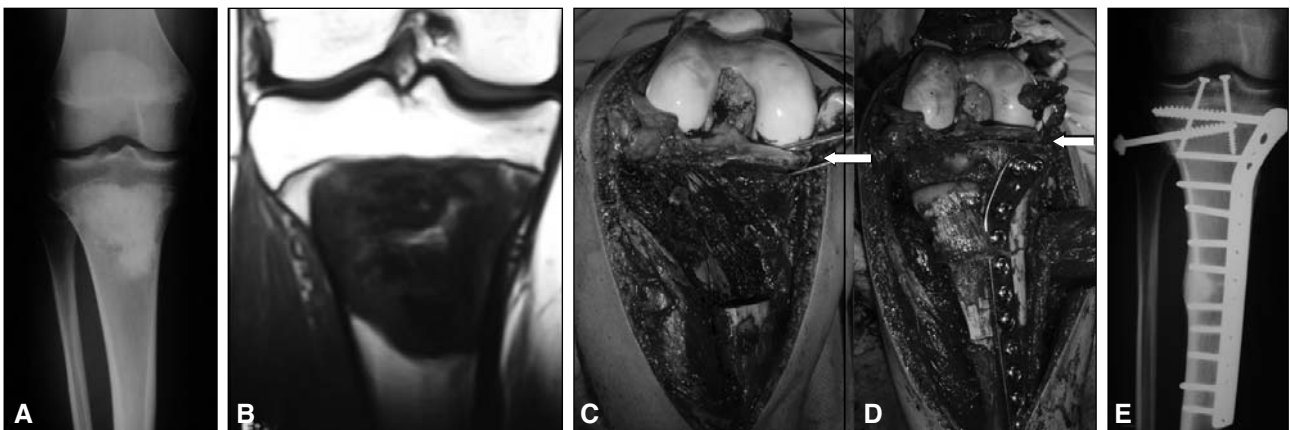


Figura 5. Ejemplo de una reconstrucción de tibia proximal con un aloinjerto intercalar de tibia, con conservación de la epífisis del paciente. **A- B.** Imágenes que evidencian un osteosarcoma de la tibia proximal sin afectación de la epífisis por parte del tumor. **C.** Imagen intraoperatoria del defecto óseo residual. Obsérvese la flecha que marca la conservación del platillo tibial del paciente. **D.** Imagen intraoperatoria donde se evidencia la reconstrucción con un aloinjerto interlazar. La flecha señala la unión donante-receptor a nivel de la epífisis tibial. **E.** Radiografía luego de 8 años de la operación que muestra la consolidación de ambas osteotomías (distal y proximal).

Evaluamos la supervivencia con el método de Kaplan-Meier. Para identificar los factores relacionados que afectan la supervivencia o la conservación del miembro se realizó un análisis multivariado (Cox). Las diferencias entre los grupos de pacientes tratados en las distintas décadas se compararon con la prueba del orden logarítmico (*log-rank test*). Un valor de $p \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

La supervivencia en la serie de pacientes tratados en la década de 1980 en nuestro hospital fue del 40% a los 5 años y del 37% a los 10 años (IC 95% = 31%-43%) (Fig. 6) con un índice de conservación del miembro del 59% (Fig. 7) y de amputación secundaria luego de la cirugía de conservación del miembro del 40% (Fig. 8).

En la década de 1990 se observó una supervivencia del 62% a los 5 años y del 60% a los 10 años (IC 95% = 55%-65%) (Fig. 6), con un índice de conservación del miembro del 91% (Fig. 7) y de amputación secundaria luego de la cirugía de conservación del miembro del 17% (Fig. 8).

La supervivencia en la serie de pacientes tratados en el período 2000 a 2005 fue del 72% a los 5 años (IC 95% = 68%-76%) (Fig. 6) con un porcentaje de conservación del miembro del 97% (Fig. 7) y un índice de amputación secundaria luego de la cirugía de conservación del miembro del 3% (Fig. 8).

Sobre la base de estos resultados, observamos una mejor supervivencia estadísticamente significativa ($p = 0.0001$) en los pacientes tratados en las décadas de 1990 y 2000, así como un menor índice de amputación y de amputación secundaria ($p = 0,004$).

Por último, pudimos determinar que el factor pronóstico que mejoró la supervivencia en forma significativa ($p = 0,006$) fue la utilización de la quimioterapia antineoplásica.

Conclusiones

Como consideración final, el diagnóstico y el tratamiento del osteosarcoma son complejos y deben ser abordados en forma multidisciplinaria y en instituciones capacitadas en la terapéutica multimodal apropiada para cada caso.

En la actualidad, en nuestro servicio, utilizando un enfoque multidisciplinario en el diagnóstico y el tratamiento del osteosarcoma, observamos una supervivencia del 72% a los 5 años, con un porcentaje de conservación del miembro del 97% y con un índice de amputación secundaria luego de la cirugía de conservación del miembro del 3%.

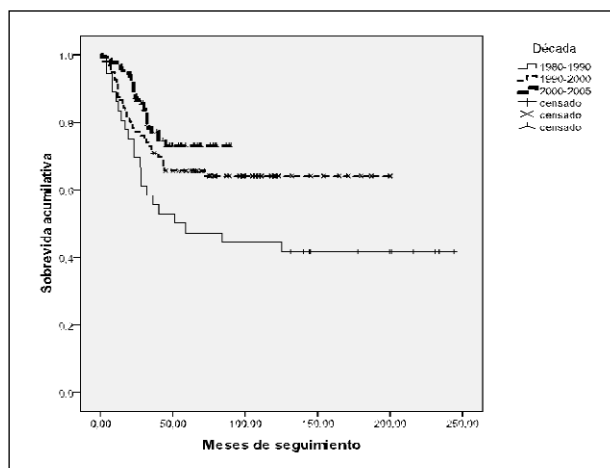


Figura 6. Diferencias en la supervivencia analizada con el método de Kaplan-Meier de los pacientes tratados en el Hospital Italiano de Buenos Aires según las distintas décadas estudiadas.

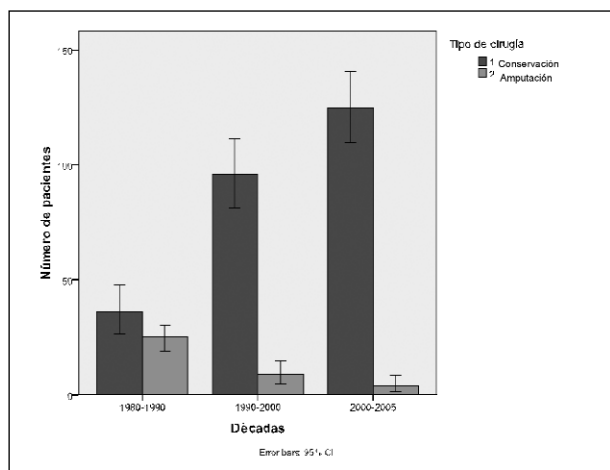


Figura 7. Relación entre la conservación del miembro y la amputación en las diferentes décadas.

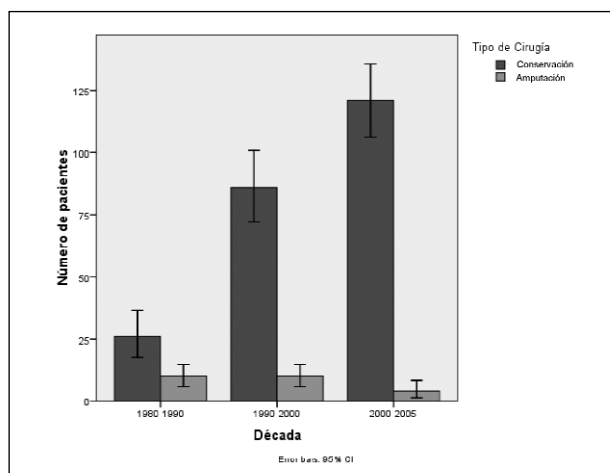


Figura 8. Porcentaje de amputación secundaria luego de haber realizado una cirugía de conservación del miembro. Diferencias entre las décadas.

Bibliografía

1. **Aboualfia, AJ, Buch, R, Mathews, J, et al.** Reconstruction using the saddle prosthesis following excision of primary and metastatic periacetabular tumors. *ClinOrthop* 1995;314:203.
2. **Antonescu CR, Huvos AG.** Low-grade osteogenic sarcoma arising in medullary and surface osseous locations. *Am J Clin Pathol.* 2000;114 Suppl:S90–103.
3. **Ayerza MA, MuscoloDL, Aponte-Tinao LA, Farfalli G.** Effect of erroneous surgical procedures on recurrence and survival rates for patients with osteosarcoma. *Clin Orthop* 2006;231:231-35.
4. **Bacci, G, Ferrari, S, Bertoni, F, et al.** Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the Istituto Ortopedico izzoli/Osteosarcoma-2 Protocol: an updated report. *J Clin Oncol* 2000;18:4016.
5. **Bacci G, Forni C, Longhi A, et al.** Local recurrence and local control of non-metastatic osteosarcoma of the extremities: a 27-year experience in a single institution. *J Surg Oncol* 2007;96:18.
6. **Bacci G, Longhi A, Versari M, et al.** Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. *Cancer* 2006;106:1154.
7. **Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al.** Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer* 1993;72:3227.
8. **Bacci G, Picci P, Ruggieri P, et al.** Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. The Istituto Rizzoli Experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin. *Cancer* 1990;65:2539.
9. **Bane BL, Evans HL, Ro JY, et al.** Extraskelletal osteosarcoma. A clinicopathologic review of 26 cases. *Cancer* 1990;65:2762.
10. **Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al.** Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002;20:776.
11. **Bielack SS, Kempf-Bielack B, Winkler K.** Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence. *J Clin Oncol* 1996;14:683.
12. **Bielack SS, Wulff B, Delling G, et al.** Osteosarcoma of the trunk treated by multimodal therapy: Experience of the Cooperative Osteosarcoma study group (COSS). *Med Pediatr Oncol* 1995;24:6.
13. **Bramwell VH, Steward WP, Nooij M, et al.** Neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: A European Osteosarcoma Intergroup study. *J Clin Oncol* 1999; 17:3260.
14. **Bramwell VH, Burgers M, Sneath R, et al.** A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1992; 10:1579.
15. **Brenner W, Bohuslavizki KH, Eary JF.** PET imaging of osteosarcoma. *J Nucl Med* 2003;44:930.
16. **Brosjo O.** Surgical procedure and local recurrence in 223 patients treated 1982-1997 according to two osteosarcoma chemotherapy protocols. The Scandinavian Sarcoma Group experience. *Acta Orthop Scand Suppl* 1999;285:58.
17. **Bruland OS, Hoifodt H, Saeter G, et al.** Hematogenous micrometastases in osteosarcoma patients. *Clin Cancer Res* 2005;11:4666.
18. **Buckley JD, Pendergrass TW, Buckley CM, et al.** Epidemiology of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in childhood: a study of 305 cases by the Children's Cancer Group. *Cancer* 1998;83:1440.
19. **Carnevale A, Lieberman E, Cardenas R.** Li-Fraumeni syndrome in pediatric patients with soft tissue sarcoma or osteosarcoma. *Arch Med Res* 1997; 28:383.
20. **Cottias P, Jeanrot C, Vinh TS, et al.** Complications and functional evaluation of 17 saddle prostheses for resection of periacetabular tumors. *J Surg Oncol* 2001; 78:90.
21. **DeLaney TF, Park L, Goldberg SI, et al.** Radiotherapy for local control of osteosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:492.
22. **Desai P, Perino G, Present D, Steiner GC.** Sarcoma in association with bone infarcts. Report of five cases. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:482.
23. **Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al.** Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987;5:21.
24. **Enneking WF.** A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986; :9.
25. **Ferguson WS, Goorin AM.** Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001;19:292.
26. **Ferrari S, Briccoli A, Mercuri M, et al.** Late relapse in osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006;28:418.

27. **Fletcher JA, Gebhardt MC, Kozakewich HP.** Cytogenetic aberrations in osteosarcomas. Nonrandom deletions, rings, and double-minute chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;77:81.
28. **Ferrari S, Bacci G, Picci P, et al.** Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8:765.
29. **Franzius C, Daldrup-Link HE, Sciuk J, et al.** FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001;12:479.
30. **Franzius C, Sciuk J, Daldrup-Link HE, et al.** FDG-PET for detection of osseous metastases from malignant primary bone tumours: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1305.
31. **French Bone Tumor Study Group.** Age and dose of chemotherapy as major prognostic factors in a trial of adjuvant therapy of osteosarcoma combining two alternating drug combinations and early prophylactic lung irradiation. *Cancer* 1988;61:1304.
32. **Fuchs B, Pritchard DJ.** Etiology of osteosarcoma. *Clin Orthop* 2002;40.
33. **Gilbert JC, Powell DM, Hartman GE, et al.** Video-assisted thoracic surgery (VATS) for children with pulmonary metastases from osteosarcoma. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:539.
34. **Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al.** Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002;20:426.
35. **Goorin AM, Schwartztruber DJ, Devidas M, et al.** Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003;21:1574.
36. **Gorlick R, Anderson P, Andrulis I, et al.** Biology of childhood osteogenic sarcoma and potential targets for therapeutic development: meeting summary. *Clin Cancer Res* 2003;9:5442.
37. **Grimer RJ, Cannon SR, Taminiu AM, et al.** Osteosarcoma over the age of forty. *Eur J Cancer* 2003;39:157.
38. Grimer, RJ, Taminiu, AM, Cannon, SR. Surgical outcomes in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84:395.
39. **Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M.** Malignant bone tumors. In: Ries, LA, Smith, MAS, Gurney, JG, et al (Eds). *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995* (Pub #99-4649), SEER program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999. p. 99-110.
40. **Hadjipavlou A, Lander P, Srolovitz H, Enker IP.** Malignant transformation in Paget disease of bone. *Cancer* 1992;70:2802.
41. **Hansen MF, Nellisery MJ, Bhatia P.** Common mechanisms of osteosarcoma and Paget's disease. *J Bone Miner Res* 1999;14 Suppl 2:39.
42. **Hansen MF, Koufos A, Gallie BL, et al.** Osteosarcoma and retinoblastoma: a shared chromosomal mechanism revealing recessive predisposition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82:6216.
43. **Hauben EI, Weeden S, Pringle J, et al.** Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2002;38:1218.
44. **Hauben EI, Arends J, Vandenbroucke JP, et al.** Multiple primary malignancies in osteosarcoma patients. Incidence and predictive value of osteosarcoma subtype for cancer syndromes related with osteosarcoma. *Eur J Hum Genet* 2003;11:611.
45. **Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al.** Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:270.
46. **Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE.** Incidence of second primary tumours among childhood cancer survivors. *Br J Cancer* 1987;56:339.
47. **Huvos A.** *Bone tumors: diagnosis, treatment, prognosis*, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia 1991.
48. **Inwards CY, Unni KK.** Classification and grading of bone sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:545.
49. **Jaffe N, Carrasco H, Raymond K, et al.** Can cure in patients with osteosarcoma be achieved exclusively with chemotherapy and abrogation of surgery? *Cancer* 2002;95:2202.
50. **Jeffree GM, Price CH, Sissons HA.** The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br J Cancer* 1975;32:87.
51. **Kawai A, Huvos AG, Meyers PA, Healey JH.** Osteosarcoma of the pelvis. Oncologic results of 40 patients. *Clin Orthop* 1998;348:196.
52. **Kayton ML, Huvos AG, Casher J, et al.** Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006;41:200.
53. **Kesselring FO, Penn W.** Radiological aspects of classic primary osteosarcoma: value of some radiological investigations: A review. *Diagn Imaging* 1982;51:78.
54. **Khanna C, Wan X, Bose S, et al.** The membrane-cytoskeleton linker ezrin is necessary for osteosarcoma metastasis. *Nat Med* 2004;10:182.

55. **Kruzelock RP, Murphy EC, Strong LC, et al.** Localization of a novel tumor suppressor locus on human chromosome 3q important in osteosarcoma tumorigenesis. *Cancer Res* 1997;57:106.
56. **Leonard A, Craft AW, Moss C, Malcolm AJ.** Osteogenic sarcoma in the Rothmund-Thomson syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26:249.
57. **Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al.** Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumors during childhood. *Int J Cancer* 1998;77:370.
58. **Li FP, Fraumeni JF, et al.** A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988;48:5358.
59. **Lindner NJ, Ramm O, Hillmann A, et al.** Limb salvage and outcome of osteosarcoma. The University of Muenster experience. *Clin Orthop Relat Res* 1999;83.
60. **Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA.** Osteosarcoma. In: Pizzo, PA, Poplack, DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4th ed, Lippincott, Williams, and Wilkins, Philadelphia 2002. p.1051.
61. **Link MP, Goorin AM, Horowitz M, et al.** Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop* 1991;8.
62. **Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al.** The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600.
63. **Link MP, Goorin AM, Horowitz M, et al.** Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop* 1991;8.
64. **Malkin D, Li FP, Strong LC, et al.** Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990;250:1233.
65. **Martin SE, Dwyer A, Kissane JM, Costa J.** Small-cell osteosarcoma. *Cancer* 1982;50:990.
66. **McCormack PM, Bains MS, Begg CB, et al.** Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996;62:213.
67. **McIntyre JF, Smith-Sorensen B, Friend SH, et al.** Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children with osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994; 12:925.
68. **McKenna R, Schwinn C, Soong K, et al.** Sarcomas of the osteogenic series (osteosarcoma, chondrosarcoma, parosteal osteogenic sarcoma, and sarcomata arising in abnormal bone): an analysis of 552 cases. *J Bone Joint Surg Am* 1966; 48:1.
69. **Meyers PA, Gorlick R.** Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:973.
70. **Meyers PA, Heller G, Healey J, et al.** Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10:5.
71. **Mialou V, Philip T, Kalifa C, et al.** Metastatic osteosarcoma at diagnosis. *Cancer* 2005;104:1100.
72. **Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Ranalletta M.** Partial epiphysealpreservation and intercalary allograft reconstruction in high-grade metaphyseal osteosarcoma of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86: 2686-2693.
73. **Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao L, Farfalli G.** Allograft reconstruction after sarcoma resection in children younger than 10 years old. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Aug;466(8):1856-62.
74. **Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Abalo E, Farfalli G.** Unicondylar osteoarticular allografts of the knee. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Oct;89(10):2137-42.
75. **Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA.** Massive allograft use in orthopedic oncology. *Orthop Clin North Am.* 2006 Jan;37(1):65-74. Review.
76. **Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Ranalletta M.** Use of distal femoral osteoarticular allografts in limb salvage surgery. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Nov;87(11):2449-55.
77. **Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA.** Survivorship and radiographic analysis of knee osteoarticular allografts. *Clin Orthop Relat Res.* 2000 Apr;(373):73-9.
78. **Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA.** Long-term results of allograft replacement after total calcaneotomy. A report of two cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2000 Jan;82(1):109-12.
79. **Muscolo DL, Ayerza MA, Calabrese ME, Redal MA, Santini Araujo E.** Human leukocyte antigen matching, radiographic score, and histologic findings in massive frozen bone allografts. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 May;(326):115-26.
80. **Muscolo DL, Petracchi LJ, Ayerza MA, Calabrese ME.** Massive femoral allografts followed for 22 to 36 years. Report of six cases. *J Bone Joint Surg Br.* 1992 Nov;74(6):887-92.
81. **Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, Robison LL.** Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? *J Clin Oncol* 2002;20:4493.
82. **Nakajima H, Sim FH, Bond JR, Unni KK.** Small cell osteosarcoma of bone. Review of 72 cases. *Cancer* 1997;79:2095.

83. **NelliseryMJ, Padalecki SS, Brkanac Z, et al.** Evidence for a novel osteosarcoma tumor-suppressor gene in the chromosome 18 region genetically linked with Paget disease of bone. *Am J Hum Genet* 1998; 63:817.
84. **Newton WA Jr, Meadows AT, Shimada H, et al.** Bone sarcomas as second malignant neoplasms following childhood cancer. *Cancer* 1991;67:193.
85. **Ozaki T, Flege S, Liljenqvist U, et al.** Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer* 2002;94:1069.
86. **Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Vlastou C, et al.** Current concepts in the evaluation and treatment of osteosarcoma. *Orthopedics* 2000;23:858.
87. **Peabody TD, Gibbs CP Jr, Simon MA.** Evaluation and staging of musculoskeletal neoplasms. *J Bone Joint Surg Am* 1998;80:1204.
88. **Peabody TD, Simon MA.** Making the diagnosis: keys to a successful biopsy in children with bone and soft-tissue tumors. *Orthop Clin North Am* 1996;27:453.
89. **Petrilli AS, de Camargo B, Filho VO, et al.** Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: prognostic factors and impact on survival. *J Clin Oncol* 2006; 24:1161.
90. **PicciP, Bacci G, Ferrari S, Mercuri M.** Neoadjuvant chemotherapy in malignant fibrous histiocytoma of bone and in osteosarcoma located in the extremities: analogies and differences between the two tumors. *Ann Oncol* 1997;8:1107.
91. **Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, et al.** Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1994;12:2699.
92. **Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al.** Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997;15:76.
93. **Raymond, AK.** Surface osteosarcoma. *Clin Orthop Relat Res.*1991; (270):40-8.
94. **Renard AJ, Veth RP, Schreuder HW, et al.** Function and complications after ablative and limb-salvage therapy in lower extremity sarcoma of bone. *J Surg Oncol* 2000;73:198.
95. **Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al (eds).** *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. 99-4649. Bethesda, MD 1999.
96. **Rodriguez-Galindo C, Shah N, McCarville MB, et al.** Outcome after local recurrence of osteosarcoma. *Cancer* 2004;100:1928.
97. **Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al.** Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982;49:1221.
98. **Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al.** Primary osteogenic sarcoma: Eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106 Suppl:55.
99. **Rosen G.** Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopedics* 1985;8:659.
100. **Rougraff BT, Simon MA, Kneisl JS, et al.** Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. A long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:649.
101. **Saab R, Rao BN, Rodriguez-Galindo C, et al.** Osteosarcoma of the pelvis in children and young adults: The St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2005;103:1468.
102. **Sajadi KR, Heck RK, Neel MD, et al.** The incidence and prognosis of osteosarcoma skip metastases. *Clin Orthop Relat Res* 2004; :92.
103. **Schajowicz F, McGuire MH, Santini Araujo E, et al.** Osteosarcomas arising on the surfaces of long bones. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70:555.
104. **Schwartz CL, Wexler LH, Devidas M, et al.** P9754 therapeutic intensification in non-metastatic osteosarcoma: a COG trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:798a.
105. **Schwab JH, Antonescu CR, Athanasian EA, Boland PJ, Healey JH, Morris CD.** A comparison of intramedullary and juxtacortical low-grade osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Jun;466(6):1318-22. Epub 2008 Apr 19.
106. **Sheth DS, Yasko AW, Raymond AK, et al.** Conventional and dedifferentiated parosteal osteosarcoma. Diagnosis, treatment, and outcome. *Cancer* 1996; 78:2136.
107. **Sissons HA.** The WHO classification of bone tumors. Recent Results. *Cancer Res* 1976;104.
108. **Smeland S, Muller C, Alvegard TA, Wiklund T.** Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG VIII. Prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2002;39:488.
109. **Smith GD, Chalmers J, McQueen MM.** Osteosarcoma arising in relation to an enchondroma. A report of three cases. *J Bone Joint Surg Br* 1986;68:315.

110. **Smith MA, Gurney JG, Ries LA.** Cancer in adolescents 15 to 19 years old. In: Ries LA, Smith MAS, Gurney JG, et al (eds). *Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995* (Pub 99-4649), SEER program, National Cancer Institute, Bethesda, MD 1999.
111. **Souhami RL, Craft AW, Van der, Eijken JW, et al.** Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997;350:911.
112. **Stea B, Cavazzana A, Kinsella TJ.** Small-cell osteosarcoma: correlation of in vitro and clinical radiation response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 5:1233.
113. **Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E.** Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42:2124.
114. **Talac R, Yaszemski MJ, Currier BL, et al.** Relationship between surgical margins and local recurrence in sarcomas of the spine. *Clin Orthop* 2002;397:127.
115. **Tarkkanen M, Karhu R, Kallioniemi A, et al.** Gains and losses of DNA sequences in osteosarcomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Res* 1995;55:1334.
116. **Thorpe WP, Reilly JJ, Rosenberg SA.** Prognostic significance of alkaline phosphatase measurements in patients with osteogenic sarcoma receiving chemotherapy. *Cancer* 1979;43:2178.
117. **The International Registry of Lung Metastases.** Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:37.
118. **Toguchida J, Yamaguchi T, Dayton SH, et al.** Prevalence and spectrum of germline mutations of the p53 gene among patients with sarcoma. *N Engl J Med* 1992; 326:1301.
119. **Troisi R, Masters MN, Joshipura K, et al.** Perinatal factors, growth and development, and osteosarcoma risk. *Br J Cancer* 2006;95:1603.
120. **Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, Jr, et al.** Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987;317:588.
121. **Voggenreiter G, Assenmacher S, Schmit-Neuerburg KP.** Tikhoff-Linberg procedure for bone and soft tissue tumors of the shoulder girdle. *Arch Surg* 1999;134:252.
122. **Wang LL, Levy ML, Lewis RA, et al.** Clinical manifestations in a cohort of 41 Rothmund-Thomson syndrome patients. *Am J Med Genet* 2001;102:11.
123. **Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, et al.** Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:669.
124. **Weeden S, Grimer RJ, Cannon SR, et al.** The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma. *Eur J Cancer* 2001;37:39
125. **Wirbel RJ, Schulte M, Mutschler WE.** Surgical treatment of pelvic sarcomas: oncologic and functional outcome. *Clin Orthop* 2001;190.
126. **Wittig JC, Bickels J, Kellar-Graney KL, et al.** Osteosarcoma of the proximal humerus: long-term results with limb-sparing surgery. *Clin Orthop Relat Res* 2002;156.
127. **Wong FI, Boice JD Jr, Abramson DH, et al.** Cancer incidence retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA* 1997; 278:1262.
128. **Wolf, RE, Enneking, WF.** The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. *Orthop Clin North Am* 1996;27:473.
129. **Yamaguchi T, Toguchida J, Yamamuro T, et al.** Allelotype analysis in osteosarcomas: frequent allele loss on 3q, 13q, 17p, and 18q. *Cancer Res* 1992;52:2419.
130. **Yasko AW, Johnson ME.** Surgical management of primary bone sarcomas. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995;9:719.
131. **Yim AP, Lin J, Chan AT, et al.** Video-assisted thoracoscopic wedge resections of pulmonary metastatic osteosarcoma: should it be performed? *Aust N Z J Surg* 1995; 65:737.
132. **Yu Y, Khan J, Khanna C, et al.** Expression profiling identifies the cytoskeletal organizer ezrin and the developmental homeo-protein Six-1 as key metastatic regulators. *Nat Med* 2004;10:175.