

Tumores malignos primarios del esqueleto

Vilma E. Rebolledo P^{1,2,4,5}, Ricardo González D^{1,2}, Jorge Mosquera B^{1,2}, Ivan Tortolero C^{1,2}, Nery Uzcategui M^{1,2,3}.

RESUMEN

Los tumores malignos primarios del esqueleto son neoplasias muy poco frecuentes, cuyo diagnóstico en etapas avanzadas tiene implicaciones importantes en el tratamiento. El objetivo de este estudio, es describir las características clinicopatológicas y radiológicas que los definen, como las opciones terapéuticas empleadas en su manejo, desde el único centro primario de referencia en la ciudad de Valencia, Estado Carabobo durante un periodo de 8 años. Se revisaron las historias clínicas del archivo del hospital, evaluándose aspectos clínicos, radiológicos, diagnósticos y terapéuticos. Se identificaron 28 casos donde el promedio de edad fue de 22 años y más del 60% del sexo masculino. El tumor o aumento de volumen, dolor y limitación funcional, fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes, con un tiempo máximo de evolución de 14 meses. El 67,85% de los tumores se localizaron en el esqueleto apendicular con una incidencia preferencial en las extremidades inferiores, particularmente alrededor de la rodilla (fémur distal y tibia proximal). Los estudios por imágenes definieron en todos los casos las características de las lesiones, como la presencia de la enfermedad metastásica. 89,28% de los tumores malignos primarios del esqueleto fueron osteosarcomas. Más del 50% al momento del diagnóstico se clasificaron como estadio III. Del total de casos 46,42% iniciaron tratamiento con quimioterapia preoperatoria y 42,84% con la cirugía, continuando con adyuvancia irregular 64,27% de ellos. De los procedimientos quirúrgicos con finalidad terapéutica 72,14% fueron radicales. De la cirugía radical, más del 50% significó la pérdida de la extremidad y en el caso de los procedimientos de salvamento se realizó un Tikhoff-Lindberg y una escapulectomía. Conclusión: El tiempo de evolución prolongado traduce estadios avanzados localmente, lo cual ocasionan resecciones extensas o cirugías agresivas que al ubicarse en las extremidades representa su sacrificio, limitando el uso de técnicas o procedimientos más conservadores y de reconstrucción. Es necesario informar sobre las características que definen a los tumores malignos primarios del esqueleto como educar a la población para la búsqueda de la asistencia temprana y diagnóstico oportuno.

Palabras clave: Tumores del esqueleto. Tumores malignos primarios del esqueleto. Osteosarcomas.

¹Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño.

²Servicio de Tumores Mixtos y Partes Blandas.

³Departamento de Anatomía Patológica.

⁴Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo.

⁵Departamento Clínico Integral del Sur. Escuela de Medicina. Universidad de Carabobo.

Correspondencia: Vilma Rebolledo, Centro de Investigaciones Médicas y Biotecnológicas de la Universidad de Carabobo, Bárbula, Valencia, Estado Carabobo, Venezuela.

E-mail: rebvilma@hotmail.com

Recibido: Noviembre 2008 **Aprobado:** Octubre 2009

ABSTRACT

Malignant primary tumors of the skeleton

Primary malignant tumors of the skeleton are rare neoplasms whose diagnosis at advanced stages has important implications for treatment. The objective of the present study is to describe their defining clinical, pathologic and radiological features, and the therapeutic options for their management, from the only primary reference center in the city of Valencia, Carabobo State, over an eight-year period. We reviewed medical records from the hospital files, to assess clinical, radiological, diagnostic and therapeutic aspects. We identified 28 cases with an average age of 22 years, and over 60% male. More than 50% were classified as stage III at the time of diagnosis. Tumor or increase of volume, pain and functional limitations were the most frequent clinical manifestations, with a maximum of 14 months evolution. 67.85% of the tumors were located in the appendicular skeleton with the lower extremities as the preferential site, particularly around the knee (distal femur and proximal tibia). Imaging studies of all the cases identified metastatic disease as the nature of the injury. 89.28% of primary malignant tumors of the skeleton were osteosarcomas. Of the total cases, 46.42% initiated treatment with preoperative chemotherapy and 42.84% with surgery, 64.27% of which continued with an irregular adjuvant therapy. 72.14% of surgical procedures for therapeutic purposes were radical. Over 50% of radical surgeries meant sacrificing the affected limb; in the case of salvage surgery, a Tikhoff-Lindberg and scapulectomy was performed. Conclusion: Prolonged development of skeletal tumors means locally-advanced stages, which leads to extensive resection or to an aggressive surgery that may involve sacrificing a limb, which in turn limits the use of more conservative techniques and reconstruction procedures. It is necessary to inform the public about the defining characteristics of primary malignant tumors of the skeleton, and to educate people to seek early assistance for a timely diagnosis.

Key words: Skeletal tumors. malignant primary tumors of the skeleton. Osteosarcomas.

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos primarios del esqueleto son neoplasias muy poco frecuentes, representando sólo 0,2% de todos los tumores malignos (1-3). Caracterizados por su aparición sobre áreas de crecimiento o remodelado máximo del hueso, se han enmarcado como tumores propios de la infancia y la adolescencia, aunque también afectan a adultos jóvenes menores de 30 años (3,4). El tipo histológico depende del tejido de origen, así hay los de histogénesis ósea (osteosarcomas), cartilaginosa (condrosarcoma), fibrosa o histiocítica (fibrosarcomas, histiocitoma fibroso maligno), de células redondas (sarcoma de Ewing, linfomas, mieloma múltiple) y vascular (angiosarcoma, hemangiopericitoma) (4,5).

La causa exacta de su formación es desconocida, en la mayoría de los casos se han involucrado numerosos factores, más casuales que causales, tales como infecciones y traumas, y otros más directos como las radiaciones. Sin embargo, estudios recientes de biología molecular prometen aclarar los mecanismos de su origen, ya que en algunos se han identificado, mutaciones genéticas, alteraciones cromosómicas específicas, alteraciones de la función del gen supresor de tumores y expresión de oncogenes (4).

Clínicamente y ligada a la histogénesis, se presentan con mayor frecuencias en las extremidades, manifestándose por dolor constante,

que se acentúa por la noche y con la actividad física, aumento de volumen o tumefacción, limitación funcional, contractura o derrame articular y en algunos casos, sólo fracturas patológicas; pero casi nunca con síntomas generales (pérdida de peso, fiebre, sudores nocturnos, malestar general) excepto en los casos de afectación diseminada (3,4). Ante la sospecha, la valoración diagnóstica inicial debe incluir historia clínica (síntomas y signos) y radiografía simple del sitio de la lesión (Rx), como seguidamente tomografía axial computada (TAC) o resonancia magnética nuclear (RMN), radiografía y/o TAC de tórax y gammagrama óseo, en busca de la identificación del tipo de tumor y la evidencia o descarte de enfermedad a distancia (1,5). En ese orden pero con otro fin, se debe tener en cuenta el laboratorio a solicitar, donde el análisis bioquímico de la fosfatasa alcalina y lactato deshidrogenasa constituyen herramientas útiles de valor como factor pronóstico (6,7).

Después de la evaluación inicial, el diagnóstico es solo presuntivo y se requiere de su confirmación a través de la biopsia antes de iniciar cualquier tratamiento. La obtención del material necesario para el estudio histológico, puede realizarse de forma percutánea con o sin guía radiológica o a cielo abierto (1,3,7). Sin embargo, otro procedimiento de aproximación diagnóstica lo constituye la punción aspiración con aguja fina (PAAF), la cual en algunos centros precede a los procedimientos anteriores desde el consultorio o en el quirófano, como parte de lo que corresponde a un protocolo de estudio diagnóstico, con resultados aceptables de sensibilidad y especificidad (8-10).

Seguidamente en función del manejo y el pronóstico, se debe establecer el estadio clínico utilizando el sistema Enneking propuesto por la Sociedad de Tumores Muscoloesqueléticos para el estadiaje, adoptado mundialmente (11).

El manejo de estos tumores hoy en día, ha mejorado de manera sustancial sobre la base del avance en los estudios por imágenes, la modificación de técnicas quirúrgicas e introducción de nuevos materiales para la reconstrucción (12-17), la quimioterapia preoperatoria y los nuevos agentes antineoplásicos (18,21) además del cambio en la radioterapia necesaria en algunos casos puntuales (22,23). El objetivo de este estudio, es describir de los tumores malignos primarios del esqueleto, las características clínico-patológicas y radiológicas que los definen como las opciones terapéuticas empleadas en el manejo desde el único centro primario de referencia en la ciudad de Valencia, Estado Carabobo en un periodo de 8 años.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio no experimental, descriptivo de tipo retrospectivo de pacientes con tumores malignos primarios del esqueleto, atendidos en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño, en el lapso comprendido entre Enero de 1998 a Marzo del 2005. Se revisaron las historias clínicas del archivo del hospital, evaluándose aspectos como: edad, sexo, manifestación clínica, tiempo de evolución, localización del tumor, imagen radiológica (Rx, TAC o RMN), procedimiento diagnóstico, tipo histológico, estadio y tratamiento, incluyéndose sólo los casos con historias completas. Se consideró para el estudio, el tiempo de evolución, como aquel transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el momento del ingreso al centro y la localización del tumor en el esqueleto apendicular (huesos de las extremidades tanto superiores como inferiores, cintura escapular y de la pelvis) o axial (huesos cráneo-

faciales, columna vertebral y las costillas). Los datos obtenidos fueron procesados según estadísticas descriptivas y organizados en tablas de frecuencia absoluta y relativa porcentual.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio acudieron 85 pacientes con patología tumoral del esqueleto, correspondiendo 6 a lesiones metastásicas, 16 a procesos reactivos y 63 a tumores primarios. De los tumores primarios, eran malignos 28, benignos 22 y agresivos o de comportamiento incierto 13. En los pacientes con tumores malignos primarios, la edad promedio fue de 22 años con un rango entre 9 y 77 años, observándose más del 80% en menores de 30 años y predominio del sexo masculino. La manifestación clínica más frecuente fue el incremento de tamaño localizado, aunque el dolor y la limitación funcional fueron referidos también de forma importante. El tiempo promedio de la evolución clínica fue de 7 meses con un tiempo mínimo de 1 mes y máximo de 14 meses (Tabla 1).

Más del 60% de los casos se presentaron con predominante localización a nivel del esqueleto apendicular, comprometiendo principalmente los huesos de las extremidades inferiores. En fémur se ubicaron 8 sobre el 1/3 distal, 1 en el 1/3 proximal y en la tibia todas las lesiones sobre el 1/3 proximal, mientras en las extremidades superiores, los 2 casos se localizaron en el húmero proximal. En el esqueleto axial, llama la atención la ubicación de estos tumores en los huesos del macizo facial, como son 6 en el maxilar y 1 en la mandíbula. Al revisar la estadificación más del 50% de los casos resultaron estadio III (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas patológicas de los tumores malignos primarios del esqueleto

Características	Indicador	n	%	
Edad	<10 años	4	14,28	
	11-20 años	13	46,42	
	21-30 años	7	25	
	> 31 años	4	14,28	
Sexo	Femenino	11	39,28	
	Masculino	17	60,71	
Manifestación clínica	Tumor o aumento de volumen	28	100	
	Dolor	23	82,14	
	Limitación funcional	22	78,57	
Tiempo de evolución en meses	Otros	8	28,57	
	1-4	6	21,42	
	5-8	5	17,85	
	9-12	7	25	
	>12	10	37,71	
Localización en el esqueleto	Fémur	9	32,14	
	Tibia	7	25	
	Húmero	2	7,14	
	Maxilar	6	21,42	
	Mandíbula	1	3,57	
	Costilla	1	3,57	
	Sacro-iliaco	1	3,57	
	Escápula ¹	1	3,57	
	Tipo histológico	Osteosarcoma	25	89,28
		Condrosarcoma	1	3,57
Sarcoma de Ewing		2	7,14	
Enfermedad metastásica	Pulmón	13	46,42	
	Hueso	2	7,14	
Estadio ²	II	5	17,85	
	III	15	53,57	
	No registrado ³	8	28,57	

¹Osteosarcoma paraosteal. ²Estadio según la clasificación de Enneking. ³Dato no asentado.

Las características radiológicas de estos tumores fueron definidas con la radiología simple, mientras la TAC permitió evaluar mejor la penetración en el hueso cortical y medular, como el compromiso de partes blandas. La radiología y TAC de tórax revelaron la presencia de metástasis (Tabla 2)

Tabla 2. Estudios por imágenes de los tumores malignos primarios del esqueleto

Hallazgo (imagen)	n	%
Radiología simple del tumor	22	100
Esclerosa	1	3,57
Lítica	5	17,85
Lítica con calcificación	1	3,57
Triangulo de Codman	3	10,71
Calcificaciones	2	7,14
Esclerosa y osteolítica con destrucción cortical predominante y medular escasa	6	21,42
Densa osificación sin afectación medular	3	10,71
Pobre osificación y espículas calcificadas perpendiculares a la cortical	1	3,57
Sólida con destrucción ósea y calcificación	5	17,85
Sólida con áreas osteolíticas	1	3,57
Fractura patológica	2	7,14
TAC del tumor	22	78,57
Destrucción cortical	18	81,81
Destrucción medular	4	18,18
Compromiso de partes blandas	22	78,57
Calcificaciones	6	27,27
Radiología de tórax	28	100
Metástasis	13	59,09
Metástasis única	2	15,38
Metástasis múltiples	11	84,61
TAC de tórax	22	78,57
Metástasis	13	59,09
Metástasis única	1	7,69
Metástasis múltiples	12	92,3
TAC de macizo facial	6	100
Sólida de maxilar con destrucción ósea y calcificación	3	50
Sólida y osteolítica de maxilar con infiltración senos maxilar y etmoidal	1	16,66
Sólida en mandíbula contacto con reborde alveolar	2	33,33
TAC de cráneo	2	100
Expansiva, osteolítica de maxilar	1	50
Metástasis múltiples	1	50
Gammagrama óseo	26	92,85
Metástasis a otros huesos	2	7,69
Sin metástasis a otros huesos	24	92,3

Se realizaron 69 procedimientos diagnósticos (21 PAAF, 20 trocar óseo, 20 biopsias a cielo abierto, 4 antrotomías, 4 biopsias incisionales) y al revisar la histología, el tumor maligno primario del esquelético predominante resultó el de histogénesis ósea, llamando la atención el único condrosarcoma por los cambios histológicos (Tabla 1 y 3).

Tabla 3. Histología de los tumores malignos primarios del esqueleto

Tipo histológico	n	%
Osteosarcoma osteoblástico	10	35,71
Osteosarcoma fibroblástico	5	17,85
Osteosarcoma condroblástico	2	7,14
Osteosarcoma paraosteal	3	10,71
Osteosarcoma periosteal	1	3,57
Osteosarcoma superficial de alto grado	1	3,57
Osteosarcoma telangiectásico	3	10,71
Condrosarcoma mixoide	1	3,57
Sarcoma de Ewing	2	7,14
Total	28	100

Respecto al tratamiento, 46,42% se iniciaron con quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante y 42,84% con la cirugía. 64,27% continuaron con adyuvancia irregular, dentro de las cuales 57,13% fue quimioterapia y 7,14% radioterapia (uno de los casos en maxilar y otro sacroiliaco). No recibieron ningún tipo de tratamiento solo 3 casos, los cuales no regresaron a consulta luego del diagnóstico.

De los procedimientos quirúrgicos con finalidad terapéutica 72,14% fueron radicales y 7,14% marginales. De la cirugía radical, más del 50% significó la pérdida de la extremidad y en el caso de los procedimientos de salvamento que representaron 7,14%, se realizó un Tikhoff-Lindberg y una escapulectomía (Tabla 4).

Tabla 4. Procedimiento quirúrgico en los pacientes con tumores malignos primarios del esqueleto

Tipo de cirugía	n	%
Amputación	11	50
Hemipelvectomía	1	3,57
Interescapulomamotorácica	1	3,57
Maxilectomía ¹	5	17,85
Hemimandibulectomía	1	3,57
Escapulectomía	1	3,57
Desarticulación	2	7,14
Tikhoff Lindbert	1	3,57
Resección marginal	2	7,14
Ningún tratamiento quirúrgico	3	7,14
Total	28	100

Maxilectomía¹: 1 radical, 2 total y 2 amplias.

DISCUSIÓN

La patología que revisamos afecta a una población en su mayoría eminentemente joven. Desafortunadamente, como lo vemos con frecuencia, por la presencia de una lesión tumoral avanzada localmente al momento de la consulta, lo cual tiene implicaciones de mucha importancia para un tratamiento más conservador y de salvamento de las extremidades si lo comparamos con otros trabajos (13,16,17,24,25).

Notorio es el compromiso del esqueleto apendicular por estos tumores, sin discriminar el sitio anatómico y la histología. En detalle, si bien fémur y tibia resultaron los huesos más afectados, esto no se diferencia de lo usualmente hallado en otros artículos (19,20,26) como sí la localización en el macizo facial, en particular, maxilar y mandíbula, que en conjunto a nivel mundial es inferior al 9% (27-30).

Al referirnos al estudio histopatológico, es evidente la elevada proporción del osteosarcoma, como sucede en otros países de Latinoamérica y del resto del mundo (6,19,20), encontrando en los datos epidemiológicos y clínicos algunas coincidencias y diferencias con los hallazgos en la literatura (19,20,26,30-34). Al respecto, el tipo convencional aunque frecuente, estuvo por debajo de lo descrito; no obstante, dentro de los yuxtacorticales, se destacó el paraosteal por la frecuencia y una ubicación poco común, como fue en la escápula (hueso plano del esqueleto apendicular) (30-32). Por otra parte, el condrosarcoma resultó con diferencias a lo conocido (9,33-36) el

único caso, además se presentó con cambios mixoides, lo que le confiere características fundamentalmente distintas al resto de los tumores condrales malignos (35,36). Así mismo, el sarcoma de Ewing, difirió igualmente a lo señalado en otras series respecto a la incidencia (37,38) por lo que debemos recordar que la presentación en la familia de los sarcomas de Ewing, es muy variable según el sitio de origen primario, extensión y la variante histológica.

En relación a los estudios por imágenes en éste trabajo, los convencionales y especializados permitieron la orientación diagnóstica como se describe en la literatura (1,25,38,39). Al respecto el rol de las imágenes es caracterizar la topografía, la conducta biológica y agresividad de las lesiones, como su utilidad indiscutiblemente, está asociada principalmente al conocimiento de las características clínicas y radiológicas que los distinguen, con las cuales es importante estar familiarizados para orientar tempranamente el diagnóstico.

En ese sentido, resulta de interés práctico resaltar los detalles de éstos tumores en el estudio de imagen de rutina inicial asociado a los datos epidemiológicos. Si la sospecha es de un osteosarcoma, éste se presenta a una edad entre los 10 y los 20 años, con predominio del sexo masculino y algunas variaciones según el tipo específico (1,34,38); en el convencional, el tumor compromete predominantemente la metáfisis distal de fémur o tibia, o la proximal de húmero; apareciendo como una lesión esclerosa pura, osteolítica pura y más frecuentemente una combinación de ambas, con un borde generalmente borroso y una amplia zona de transición; mientras la reacción perióstica puede adoptar la forma de "sol naciente", "dientes de peine" o triángulo de Codman, pero menos frecuentemente la disposición laminar en forma de "hojas de cebolla" (1,34,35,39). Es frecuente también, la presencia de una masa de tejidos blandos y hueso dentro de la lesión destructiva o en la periferia. En el paraosteal, la lesión, compromete clásicamente la metáfisis distal del fémur en su cara posterior, la imagen densa, puede tener contornos lobulados y en general superficie bien definida, la destrucción cortical y la invasión medular es poco frecuente y sólo en casos avanzados (1,31,32,34). Si por el contrario se trata de un periosteal, la imagen habitualmente es diafisaria, principalmente de la tibia proximal y el fémur distal, limitada a la cortical, con espículas densas perpendiculares a la misma (1,32,39); mientras que en el caso de un osteosarcoma de alto grado, el sitio de afectación frecuente, es fémur y húmero, con hallazgos muy similares a los dos anteriores, con una ligera a fuerte calcificación de la lesión tumoral (1,34,39,40). Cuando la presunción es de un condrosarcoma típico, la edad de presentación esta alrededor de los 40 a 60 años, y el tumor se localiza en la diáfisis o la metáfisis de huesos largos, como fémur, tibia y húmero, o planos como iliaco, costillas y escápula. La imagen radiolúcida de margen mal definido, expansiva, presenta erosión endostal de más de 2/3 del espesor cortical (1,35,36,43,44); entretanto el sarcoma de Ewing, habitualmente se observa entre los 10 y 25 años, con una lesión predominante en la diáfisis y menos frecuente en la metáfisis de huesos largos, como fémur, tibia, peroné y húmero, o planos como iliaco y costillas; el aspecto es lítico o mixto en los huesos largos, o esclerótico en los planos y la reacción perióstica variable, adopta frecuentemente disposición laminar con patrón en "hojas de cebolla" o "dientes de peine" (1,37,38-42).

Igualmente, debemos señalar que la TAC en relación al tumor, mejora notablemente la sensibilidad y especificidad del diagnóstico sobre la base de los criterios de erosión o permeación cortical, osteolisis de la matriz mineral, la reacción perióstica y la definición topográfica, como

la RMN, permite la evaluación de la matriz no mineralizada, la alteración de la médula ósea, el edema peritumoral y la dinámica del patrón de realce con contraste paramagnético.

Así mismo y en correspondencia a los estudios de extensión por imagen, éstos demuestran y caracterizan en todo caso la enfermedad a distancia si ya está presente como lo señalan otros artículos (15,20,26,30,40).

Una consideración particular merece la terapéutica en estos casos, donde por una parte, un porcentaje no despreciable de los mismos no recibió quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante, como por otra, el volumen de los procedimientos quirúrgicos no preservadores de la extremidad, lo que difiere notablemente de otros trabajos (12,14-16,19,21,24,-26,40,45,46). En este punto es indispensable resaltar que a pesar de lo conocido de las ventajas de esas modalidades, cada caso en forma individual fue considerado, estableciendo en forma precisa la pauta adecuada para cada uno, sin embargo respecto a la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante las razones limitantes fueron mayoritariamente de orden económico individual, por lo que cabe mencionar que probablemente sin la colaboración de algunas entidades públicas y fundaciones privadas, serian mucho más los casos sin recibir dicho tratamiento. Por otro lado, se suma a lo anterior, las condiciones locales al momento del diagnóstico para ofrecer una posibilidad quirúrgica conservadora o reconstructiva de las múltiples opciones conocidas en la literatura y empleadas en otros centros médicos (14-16,23-25,39,44,45) lo cual evidentemente condiciona una situación de minusvalía, para lo que culturalmente no estamos preparados. Si el tiempo de evolución del tumor, obedece a temor o ignorancia de pacientes y familiares, o a otras causas, la situación es igualmente inquietante, y plantea la necesidad de crear conciencia generando la información adecuada de la importancia que tiene la evaluación temprana, el diagnóstico y el tratamiento precoz de toda lesión que se asiente en el esqueleto.

CONCLUSIONES

1. El tiempo de evolución prolongado traduce estadios avanzados localmente, lo cual ocasionan resecciones extensas o cirugías agresivas que al ubicarse en las extremidades representa su sacrificio, limitando el uso de técnicas o procedimientos más conservadores y de reconstrucción.
2. Es necesario informar sobre las características que definen a los tumores malignos primarios del esqueleto y educar a la población para la búsqueda de la asistencia temprana y diagnóstico oportuno.
3. Adicionalmente para el manejo óptimo de estos tumores, es importante instituciones que cuenten con equipos multidisciplinarios, infraestructura adecuada y los recursos necesarios para ofrecer reconstrucciones más funcionales.

BIBLIOGRAFIA

1. Greenspan A, Remagen W. Tumores osteoblásticos. En: Marban SL. Tumores en huesos y articulaciones. 1ra ed. Marbán Libros. Madrid 2002; 1-428.
2. American Joint Commission on Cancer: Bone and soft tissues. En: Beahrs OH, Myers MH. Manual for staging of cancer. 3ra ed Philadelphia 1989;123.

3. Huvos AG. Diagnosis, treatment and prognosis. En. Huvos AG. Bone tumors diagnosis, treatment and prognosis. 2da ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1991;134.
4. Womer RB. The cellular biology of bone tumors. Clin Orthop Relate Res 1991; (262)-12-21.
5. Grimer RJ, Taminiau AM, Cannon SR. Surgical Outcomes in osteosarcoma: J Bone Joint Surg Br 2002; 84(3):395-400.
6. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Lari S, Manfrini M, Donati D, Forni C, Versari M. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase in osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: recent experience at Rizzoli Institute. Oncology Reports 2002; 9(1):171-175.
7. Bacci G, Longhi A, Ferrari S, Briccoli A, Donati D, De Paolis M, Versari M. Prognostic significance of serum lactate dehydrogenase in osteosarcoma of the extremity: experience at Rizzoli on 1421 patients treated over the last 30 years. Tumori 2004; 90(5):478-484.
8. Kosciak RL, Petersilge CA, Maey kJT, Abdul-Karim FW. CT-guided fine needle aspiration and needle core biopsy of skeletal lesions. Complementary diagnostic techniques. Acta Cytol 1998; 42(3):697-702.
9. González DR, López PR, Mora EV. Diagnóstico de los tumores óseos, sensibilidad de la citología por punción aspiración con aguja fina. Rev Venez Oncol 2004;16(4):213-220.
10. Agarwal S, Agarwal T, Agarwal R, Agarwal PK, Jain UK. Fine needle aspiration of bone Cancer Detect Prev 2000; 24(6):602-609.
11. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. Current concepts review. The surgical staging of musculoskeletal sarcoma. J Bone Joint Surg Am 1980; 62(6):1027-1030.
12. Wozniak W, Rychlowska M, Kuczabski M, Szafranski A. Evaluation of indications and the perspectives of limb salvage surgery in malignant bone tumours in children and youth. Med Wieku Rozwoj 2000; 4(2 Suppl 2):85-93.
13. Flege S, Kühlen M, Paulussen M, Bielack S, Jürgens H. Surgery of primary malignant bone tumors. Orthopade 2003; 32(11):940-948.
14. Meyer JS, Mackenzie W. Malignant bone tumors and limb-salvage surgery in children. Pediatr Radiol 2004; 34(12):1030.
15. Asavamongkolkul A, Waikakul S, Phimolsarnti R, Kiatisevi P, Wangsaturaka P. Endoprosthetic reconstruction for malignant bone and soft-tissue tumors. J Med Assoc Thai 2007;90(4):706-717.
16. Haidar R, Sagghieh S, Muwakitt S, Mumtaz G, Akel S, Kamzoul R, Farah R, Noun P, Khalifeh H, Farhat F, Razzouk B, Rodriguez GC, Rao B, Abboud MR. Limb salvage surgery for children and adolescents with malignant bone tumors in a developing country. Pediatr Blood Cancer 2008;51(6):787-791.
17. Jeys LM, Kulkarni A, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Endoprosthetic reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis. J Bone Joint Surg Am 2008; 90(6):1265-1271.
18. Böhm P, Raecke O. Multimodal interdisciplinary therapy to improve function and long-term survival in patients with high-grade osteosarcoma of the extremities. Chirurg 2002;73(8):809-817.
19. Martínez M, Aguilera A, Jiménez C, Panebianco C, Colaiacovos S, Pérez Alonso F, et al. Osteosarcoma en niños y adolescentes. Reporte definitivo del brazo pediátrico del grupo cooperativo venezolano para el estudio de los tumores óseos. (GCVETO). Rev Venez Oncol 2000; 12(4):143-167.
20. López AA, Rodríguez ER. Tumores óseos primarios y malignos en niños. Estudio de diez años. Rev Elec. Arch Med Camagüey 2002; 6(3):2-4.
21. Reichardt P, Dörken B. The role of polychemotherapy in the management of malignant bone tumors Chirurg 2002; 73(12):1170-1173.
22. Koswig S, Budach V. The role of radiotherapy in the treatment of bone neoplasms. Chirurg 2002; 73(12):1174-1180.
23. Goto T, Hozumi T, Kondo T. Ewing's sarcoma. Gan To Kagaku Ryoho 2004; 31(3):346-350.
24. Faisham WI, Zulmi W, Halim AS, Biswal BM, Mutum SS. Osteosarcoma: the outcome of limb salvage surgery. Med J Malaysia 2004; (59 Suppl F):24-34.
25. Harges J, Gebert C, Hillmann A, Winkelmann W, Gosheger G. Rotationplasty in the surgical treatment plan of primary malignant bone tumors. Possibilities and limits. Orthopade 2003; 32(11):965-970.
26. Carvallo AP. Tumores del esqueleto 20 años de experiencia (1984-2003) Rev. Venez oncol 2006; 18(4):233-241.
27. Paredes R, Herrera L, Pinto S, López B, Figueira J, Vargas G. Osteosarcoma del macizo craneofacial: experiencia en el Instituto de Oncología Luis Razetti, Caracas. Rev Venez Oncol 1993; 5(3):111-118.
28. Mardinger O, Givol N, Talmi YP, Taicher S. Osteosarcoma of the jaw. The Chaim Sheba Medical Center experience. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001; 91(4):445-51.
29. Piattelli A, Favia GF. Periosteal osteosarcoma of the jaws: Report of 2 cases. J Periodontol 2000; 71(2):325-329.
30. Nass I, Urdaneta A, Rodriguez L, Nóbrega A, Cruz A. Tumores óseos malignos. Análisis de nuestra casuística (1969-1987). Rev Venez Oncol 1991; 3(3):130-134.
31. Park YK, Ryu KN. Parosteal osteosarcoma of the scapula. J Korean Med Sci 1999; 14(5):586-588.
32. Mora EV, Pérez R, González R, Ramos Wilmer, Mosquera J, Reigosa A, Caleiras E. Osteosarcomas periféricos experiencia en el instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" (1997-2001)". Rev Venez Oncol 2002; 14(4):209-215.

33. Pereira A, Santos S, Mota F. Tumores sólidos en niños y adolescentes: registro hospitalario de cáncer (1985-2001). *Rev Venez Oncol* 2003; 15(3):161-169.
34. Blackwell JB, Threlfall TJ, McCaul KA. Primary malignant bone tumours in Western Australia, 1972-1996. *Pathology* 2005; 37(4):278-283.
35. Huvos AG. Myxoid chondrosarcoma. En: Huvos AG. *Bone Tumors*, 2da ed. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1991; 366-367.
36. Melo GI, Martínez CV. Tumores óseos condroides: condromas versus condrosarcomas convencionales. *Rev. chil. Radiol* 2005; 11(4):170-178.
37. Hamanoue S, Makimoto A. Ewing sarcoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; 34(2):175-180.
38. Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. *Clin Orthop Relat Res* 2007; (1) 459:40-47.
39. Müller C, Huber W, Imhof H, Kainberger F. The role of projectional radiography in the detection of primary malignant and indeterminate bone neoplasms. *Rofo* 2005; 177(2):210-216.
40. Caudill JS, Arndt CA. Diagnosis and management of bone malignancy in adolescent. *Adolesc Med state Art Rev* 2007; 18(1):62-78.
41. Ilaslan H, Sundaram M, Unni KK, Dekutoski MB. Primary Ewing's sarcoma of the vertebral column. *Skeletal Radiol* 2004; 33(9):506-513.
42. Hatori M, Okada K, Nishida J, Kokubun S. Periosteal Ewing's sarcoma: radiological imaging and histological features. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001; 121(10):594-597.
43. Masciocchi C, Sparvoli L, Barile A. Diagnostic imaging of malignant cartilage tumors. *Eur J Radiol* 1998; 27 (Suppl 1):S86-90.
44. Littrell LA, Wenger DE, Wold DE, Bertoni F, Unni KK, White LM, Kandel R, Sundaram M. Radiographic, CT, and Imaging features of dedifferentiated chondrosarcomas: a retrospective review of 174 de novo cases. *Radiographics* 2004; 24 (5)1397-1409.
45. Bacci G, Briccoli A, Ferrari S, Longhi A, Mercuri M, Capanna R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. *Eur J Cancer* 2001; 37(16):2030-2039.
46. Goto T, Okuma T, Nadaka I, Hozumi T, Kondo T. Preoperative adjunct therapy for primary malignant bone Tumors. *Gan To Kagaku Ryoho* 2007; 34(11):1750-1754.