

# Comportamiento epidemiológico del osteosarcoma en la población mexicana entre 2005 y 2014

JOSÉ H. RODRÍGUEZ-FRANCO, ROMEO TÉCUALT-GÓMEZ, RUBÉN A. AMAYA-ZEPEDA, ADRIANA ATENCIO-CHAN, ALEJANDRA G. CARIO-MÉNDEZ, RUBÉN GONZÁLEZ-VALLADARES

*Hospital de Ortopedia "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México*

Recibido el 08-07-2015. Aceptado luego de la evaluación el 05-01-2016 • Dr. JOSÉ H. RODRÍGUEZ-FRANCO • beto\_rguezfranco@hotmail.com

## Resumen

**Introducción:** El osteosarcoma representa el 15% de las neoplasias óseas. En México, constituye el 4,5% de las neoplasias y el 46,6-74% de los tumores óseos malignos, con ligero predominio en los varones adolescentes y el 50-80% en rodilla y húmero proximal.

**Objetivo:** Identificar la distribución, la frecuencia relativa y la tendencia del osteosarcoma y su proyección a cinco años.

**Materiales y Métodos:** Estudio epidemiológico, de registro de pacientes con diagnóstico histológico de osteosarcoma entre 2005 y 2014. Se analizaron los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico, localización, lado y estadio con estadística descriptiva y dispersión. Los resultados se sometieron a análisis mediante el índice de Pearson y regresión lineal por método de mínimos cuadrados.

**Resultados:** Se analizaron 4744 casos. La incidencia de osteosarcoma fue del 3,29% y constituyó el 56,2% de los tumores óseos malignos primarios. La edad de los pacientes era  $18.6 \pm 16.8$  años, con mayor incidencia en la segunda década de la vida (54,1%); la relación hombre:mujer era de 1,64:1. El 55,8% comprometía la rodilla, seguida del húmero proximal (7,1%). La variedad histológica predominante fue osteoblástica (76,9%). El estadio IIB fue más frecuente (77,6%), seguido del IIIB (13,8%). A los cinco años, se predice un aumento en la incidencia de osteosarcoma.

**Conclusiones:** Esta es la mayor serie de osteosarcoma en América Latina. Se predice un incremento en la incidencia de osteosarcoma. Es necesario identificar factores de riesgo para establecer este comportamiento particular.

**Palabras clave:** Osteosarcoma; epidemiología.

**Nivel de Evidencia:** IV

## EPIDEMIOLOGIC BEHAVIOR OF OSTEOSARCOMA IN MEXICAN POPULATION FROM 2005 TO 2014

### Abstract

**Introduction:** Osteosarcoma represents 15% of bone neoplasms. In Mexico, it accounts for 4.5% of neoplasms and 46.6% to 74% of malignant bone tumors with a slight predominance of teenage males, 50-80% affects the knee and proximal humerus.

**Objective:** To identify the distribution, relative frequency and tendency of osteosarcoma and its projection to five years.

**Methods:** Epidemiologic study of a patient database with histological diagnosis of osteosarcoma from 2005 to 2014. Age, gender, diagnosis, location, side and stage were analyzed using descriptive statistics and dispersion. Results were measured with Pearson's index and lineal regression analysis by the least squares method.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflictos de intereses.

**Results:** We analyzed 4,744 cases. Osteosarcoma had a frequency of 3.29% and it accounted for 56.2% of primary malignant bone tumors. Patients' age was  $18.6 \pm 16.8$  years old with higher incidence in the second decade of life (54.1%); men to women ratio was 1.64:1. Osteosarcoma affected the knee in 55.8% of the cases, followed by the proximal humerus (7.1%). Predominant histologic subtype was osteoblastic (76.9%). IIB stage was more frequent (77.6%), followed by IIIB (13.8%). To five years, an increased incidence of osteosarcoma is predicted.

**Conclusions:** This is the largest case series of osteosarcoma in Latin America. A rising incidence of osteosarcoma is predicted. It is necessary to identify risk factors to establish this particular behavior.

**Key words:** Osteosarcoma; epidemiology.

**Level of Evidence:** IV

## Introducción

En el mundo, existen 12 millones de personas con diagnóstico de cáncer, el 3% de ellas (360.000) son niños. Es la segunda causa de muerte en personas <20 años en el mundo<sup>1</sup> y, por ello, existe una necesidad de mejorar el diagnóstico y el tratamiento tempranos.<sup>2</sup>

En 2012, una revisión sobre cáncer infantil estima una mayor incidencia en países en vías de desarrollo (147.000 casos por año),<sup>2</sup> entre ellos, México con una incidencia de 145 casos/millón/año (7000 casos/año) de los cuales el 60% muere.<sup>1</sup> Los sarcomas representan el 21% de todas las neoplasias malignas sólidas pediátricas y <1% de las neoplasias malignas sólidas.<sup>3</sup> En el Reino Unido, los tumores óseos malignos comprenden el 0,7% de todos los diagnósticos de cáncer.<sup>4</sup>

En el Registro Nacional del Cáncer en Niños y Adolescentes, los tumores óseos constituyen el 8,2% y, en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, el osteosarcoma representa el 5,36% de los casos.<sup>1</sup> En el estudio multicéntrico de Rivera-Luna y cols., entre 2007 y 2012, el 3,9% (567 casos) de 14.178 pacientes con cáncer tenía diagnóstico de osteosarcoma, con una incidencia anual de entre 4,5 y 8,1 casos/millón en niños <18 años.<sup>2</sup>

A nivel internacional se reporta osteosarcoma en el 5-6% de las neoplasias malignas de la edad pediátrica<sup>5</sup> y el 10% de los tumores óseos sólidos, representa la causa más frecuente de cáncer primario de hueso, su incidencia es de 2 a 3/millón de habitantes/año, y asciende a 8-11/millón de habitantes/año entre los 15 y 19 años.<sup>6-9</sup> En los Estados Unidos, se diagnostica en 400 pacientes <20 años y hay 900 casos cada año.<sup>10,11</sup>

En niños residentes de la ciudad de México, el osteosarcoma representa un 4,5% del total de las neoplasias, el 74% corresponde a los tumores óseos malignos,<sup>12</sup> ocupa el octavo lugar entre las neoplasias malignas diagnosticadas en niños derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social y el séptimo lugar como causa de muerte por neoplasia.<sup>5</sup>

Es la segunda neoplasia ósea maligna más frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes,<sup>13-20</sup> y el tumor óseo maligno primario más frecuente (ocupa el séptimo lugar entre las neoplasias óseas malignas infantiles), abarca del 50%-60% de los sarcomas.<sup>21,22</sup>

Se espera que esta entidad continúe creciendo, ya que las poblaciones de países en vías de desarrollo son más jóvenes y se encuentran en expansión.<sup>2</sup>

## Materiales y Métodos

Estudio epidemiológico del Registro Histopatológico del Hospital de Ortopedia "Dr. Victorio de la Fuente Narváez", en el que se identificaron todas las biopsias realizadas y los casos de osteosarcoma confirmados patológicamente. Se tomaron los siguientes datos: sexo, edad, variedad histológica, hueso afectado, región, lado y estadio según el sistema de clasificación propuesto por Enneking. Se incluyó el registro de pacientes de ambos sexos y de cualquier edad encontrados entre 2005 y 2014, y no se incluyó ningún paciente sin confirmación diagnóstica histopatológica.

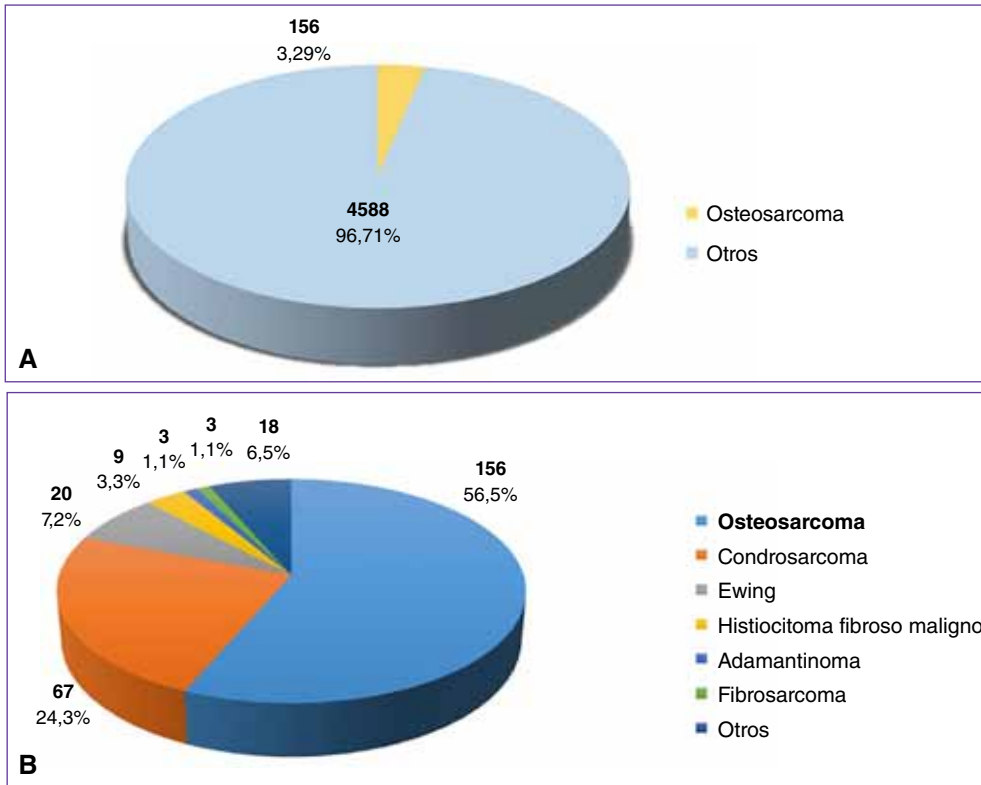
La técnica de muestreo fue por conveniencia y no probabilística de casos consecutivos.

Se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central: media, mediana y moda para datos no agrupados de las variables cuantitativas, además de medidas de dispersión: desviación estándar; estadística descriptiva con medidas de frecuencia simple: porcentajes, para las variables cualitativas. Se realizaron cálculos de incidencia.

El cálculo de regresión lineal para la proyección de la dispersión de datos a cinco años y la demostración del comportamiento incidental del osteosarcoma se llevaron a cabo con el método de mínimos cuadrados y el índice de Pearson, respectivamente.

## Resultados

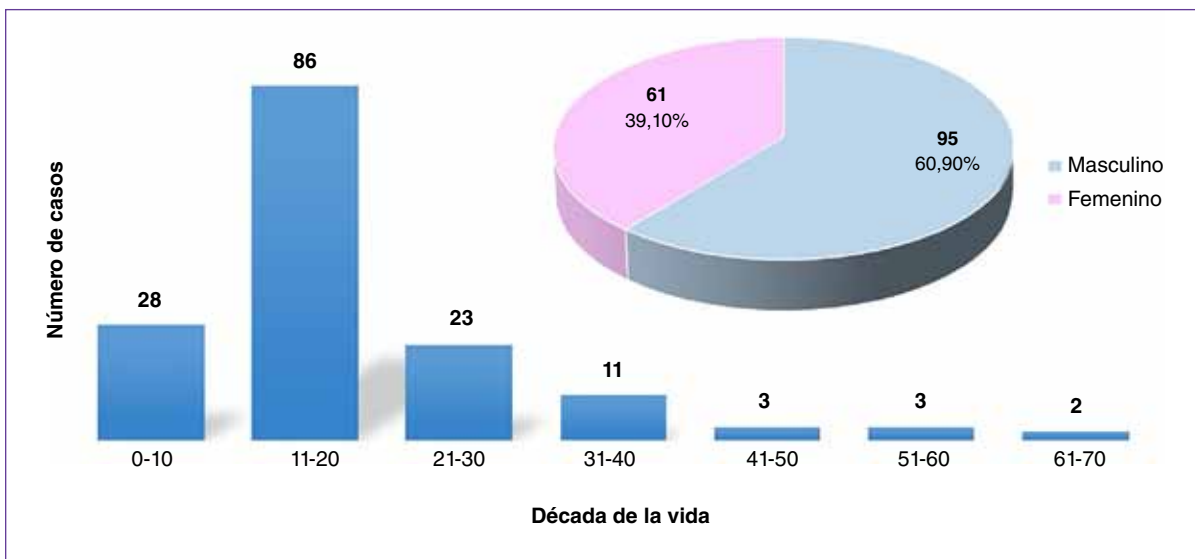
Se hallaron 4744 casos de tumores óseos y de partes blandas, 156 de ellos eran osteosarcomas. La incidencia relativa fue del 3,29%. Dentro de los tumores óseos primarios (2225 casos), su incidencia fue del 7,06% y, entre las neoplasias malignas óseas (404 casos), del 38,6%. Si se excluyen las neoplasias hematológicas (plasmocitoma, mieloma múltiple y linfoma), posee la mayor incidencia (56,2%,  $n = 276$ ), seguido del condrosarcoma, el sarcoma de Ewing y otros tipos de neoplasias mesenquimatosas malignas (Figura 1).



▲ **Figura 1.** Revisión de 4744 casos de tumores óseos y de partes blandas.

La media de la edad fue de 16 años; la mediana,  $18.62 \pm 10.8$  años (rango de 3 a 62), con un pico de incidencia en la segunda década de la vida (54,19%). En cuanto al sexo, 95 casos (60,9%) ocurrieron en varones y 61 (39,1%), en mujeres, con una relación hombre:mujer de 1,56:1 (Figura 2).

Según el hueso afectado, 101 casos fueron en el fémur (64,7%); 33, en la tibia (21,2%); 11, en el húmero (7,1%); cinco, en el peroné (3,2%), uno afectó el radio (0,6%) y uno, la pelvis (0,6%); tres comprometieron la columna lumbar (1,9%) y uno afectó la columna cervical (0,6%). El



▲ **Figura 2.** Distribución del osteosarcoma por edad y sexo: mayor incidencia en la segunda década de la vida. Más del 80% de los casos se presenta en las primeras tres décadas. Nótese la ausencia del segundo pico de incidencia relacionado con la enfermedad de Paget.

55,8% ocurrió alrededor de la rodilla: fémur distal (87 casos, 77%), tibia proximal (22 casos, 19,5%) y peroné proximal (4 casos, 3,5%); el húmero proximal ocupó el tercer lugar de presentación con 11 casos (7,1%) (Tabla).

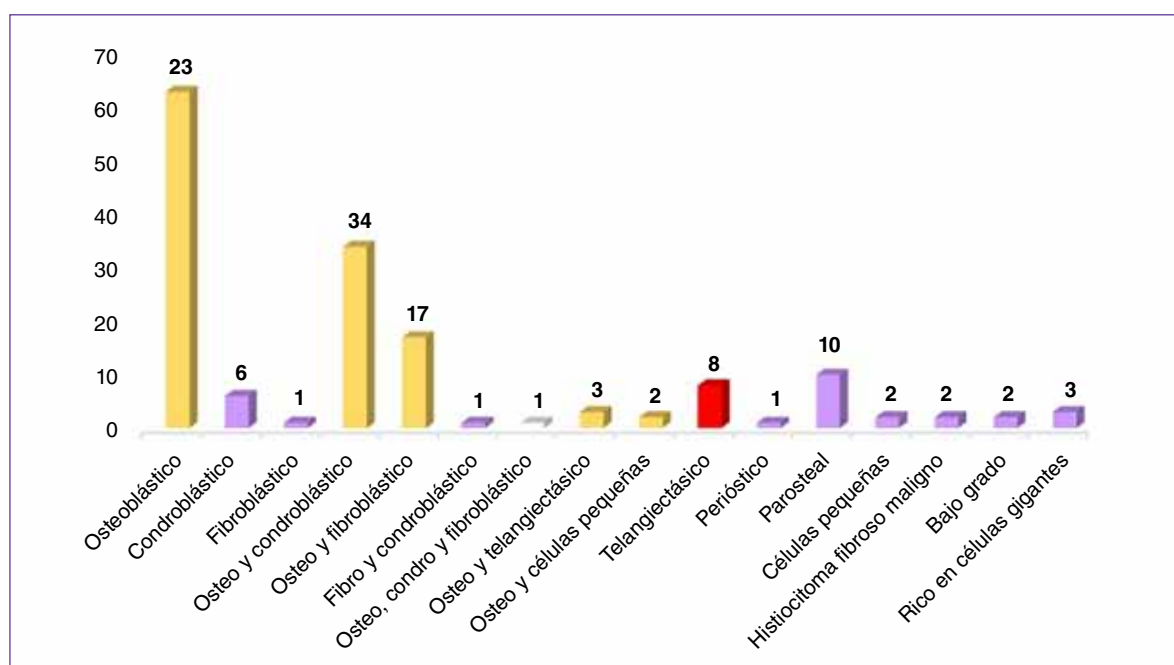
Por variedad histológica, en 120 casos (76,9%) , el componente era osteoblástico; en 8, telangiectásico (5,1%) y, en 28 casos, (17,9%) otras variedades: condroblástico (6 casos, 3,8%), fibroblástico (1 caso, 0,6%), fibroblástico y condroblástico (1 caso, 0,6%), perióstico (1 caso, 0,6%), parosteal (10 casos, 6,4%), células pequeñas (2 casos, 1,3%), tipo histiocitoma fibroso maligno (2 casos, 1,3%), bajo grado (2 casos, 1,3%) y rico en células gigantes (3 casos, 1,9%) (Figura 3).

De acuerdo con el estadio de presentación, 118 casos (77,6%) eran estadio IIB; 21 (13,8%), IIIB; cuatro (2,6%), IB y cuatro (2,6%), IIA. Cuatro casos (columna) no pudieron ser clasificados con este sistema y, en 5 casos (3,3%), no se dispuso de información suficiente para la estadificación (Figura 4). De los casos en estadio IIB, el 57,14% se presentó en el fémur distal; el 13,45%, en la tibia proximal; el 7,56%, en el húmero proximal; el 6,72%, en el fémur proximal y el 5,04%, en la tibia distal; el resto afectaba otras localizaciones. Dentro de los clasificados como IIIB, el 52,38% se hallaba en el fémur distal; el 9,52%, en el fémur proximal; el 9,52%, en el peroné proximal y el 9,52%, en la tibia proximal. El único caso en el radio distal fue estadificado como IIIB.

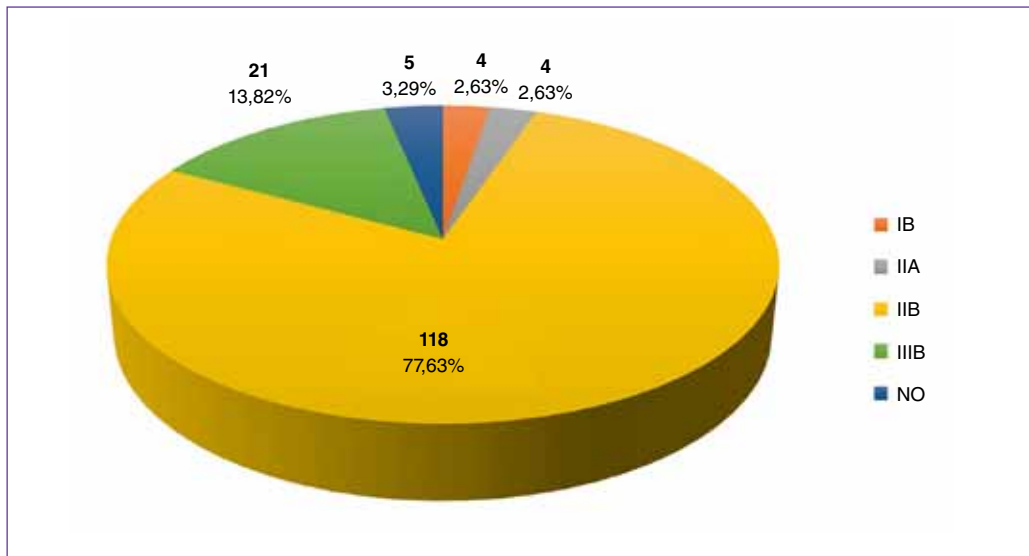
**Tabla.** Distribución del osteosarcoma por región anatómica.

Hueso	Casos	%
<b>Fémur</b>	<b>101</b>	<b>64,7</b>
Proximal (% relativo)	9	8,9
Distal (% relativo)	87	86,1
Diáfisis (% relativo)	5	5,0
<b>Tibia</b>	<b>33</b>	<b>21,2</b>
Proximal (% relativo)	22	66,7
Distal (% relativo)	7	21
Diáfisis (% relativo)	4	12,1
<b>Húmero</b>	<b>11</b>	<b>7,1</b>
Proximal (% relativo)	11	100
<b>Peroné</b>	<b>5</b>	<b>3,2</b>
Proximal (% relativo)	4	80,0
Distal (% relativo)	1	20,0
<b>Radio</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>
Distal (% relativo)	1	100
<b>Pelvis</b>	<b>1</b>	<b>0,6</b>
Ilion (% relativo)	1	100
<b>Columna</b>	<b>4</b>	<b>2,6</b>

Más del 50% de los casos se originan en el área de la rodilla, seguida del húmero proximal y otras localizaciones menos frecuentes.



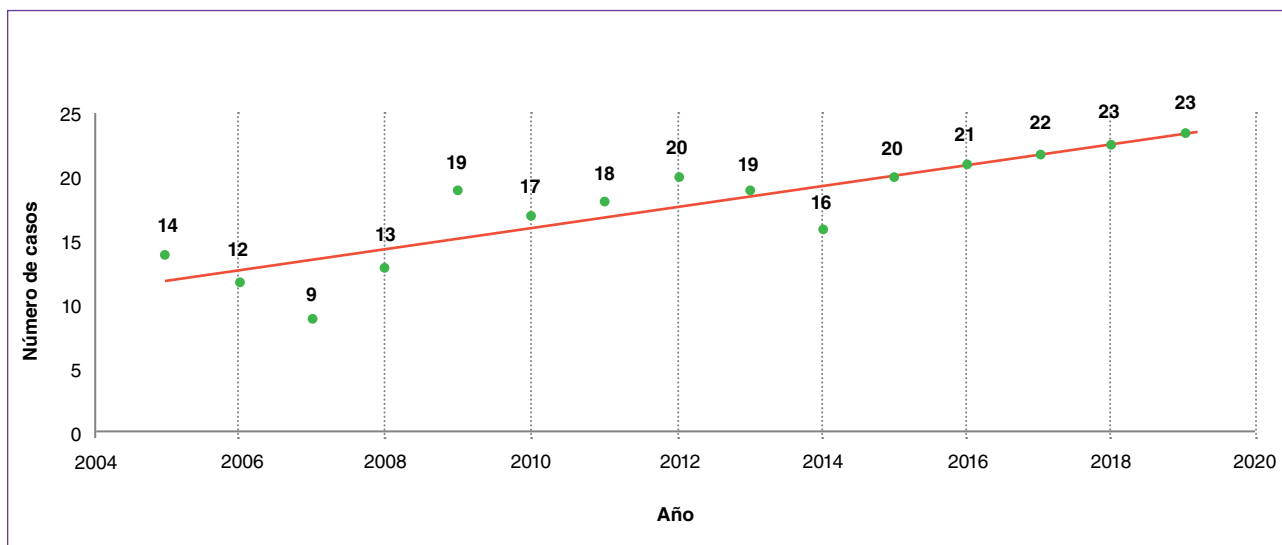
**Figura 3.** Osteosarcoma por variedad histológica. El osteosarcoma osteoblástico fue la variedad histológica más frecuente, seguido del parosteal y condroblástico. El osteosarcoma telangiectásico se presentó en 5,1% de los casos, superior a lo reportado previamente.



▲ **Figura 4.** Osteosarcoma por estadio de presentación (Enneking, 1986).

Según el análisis de regresión lineal, la asociación se demostró mediante el índice de Pearson, fue positiva con un valor de 0,00049. Con este método, se predice un aumento en la incidencia de osteosarcoma en un caso anual, con una incidencia relativa hasta del 4,29% (Figura 5). Asimismo, se espera un incremento en la incidencia para los grupos de variedades histológicas. Con respecto a la región anatómica, se predice un incremento en la inciden-

cia para el fémur como un todo, en dos casos, y por localización proximal, a razón de dos casos a cinco años y, de forma inusual, no se espera un aumento de la presentación en el fémur distal ni en la diáfisis con respecto al último año registrado; por otro lado, en la tibia, se espera un incremento en la incidencia en tres casos a cinco años. En el húmero, dicho aumento será de un caso y, en el peroné, se mantendrá sin cambios. Finalmente, según el estadio



▲ **Figura 5.** Tendencia anual del osteosarcoma.

de presentación, se predice a cinco años un incremento en cinco casos para el estadio IIB y, en cuatro, para el estadio IIIB, con respecto al último año registrado, mientras que, en otros estadios, no se esperan cambios (Figura 6).

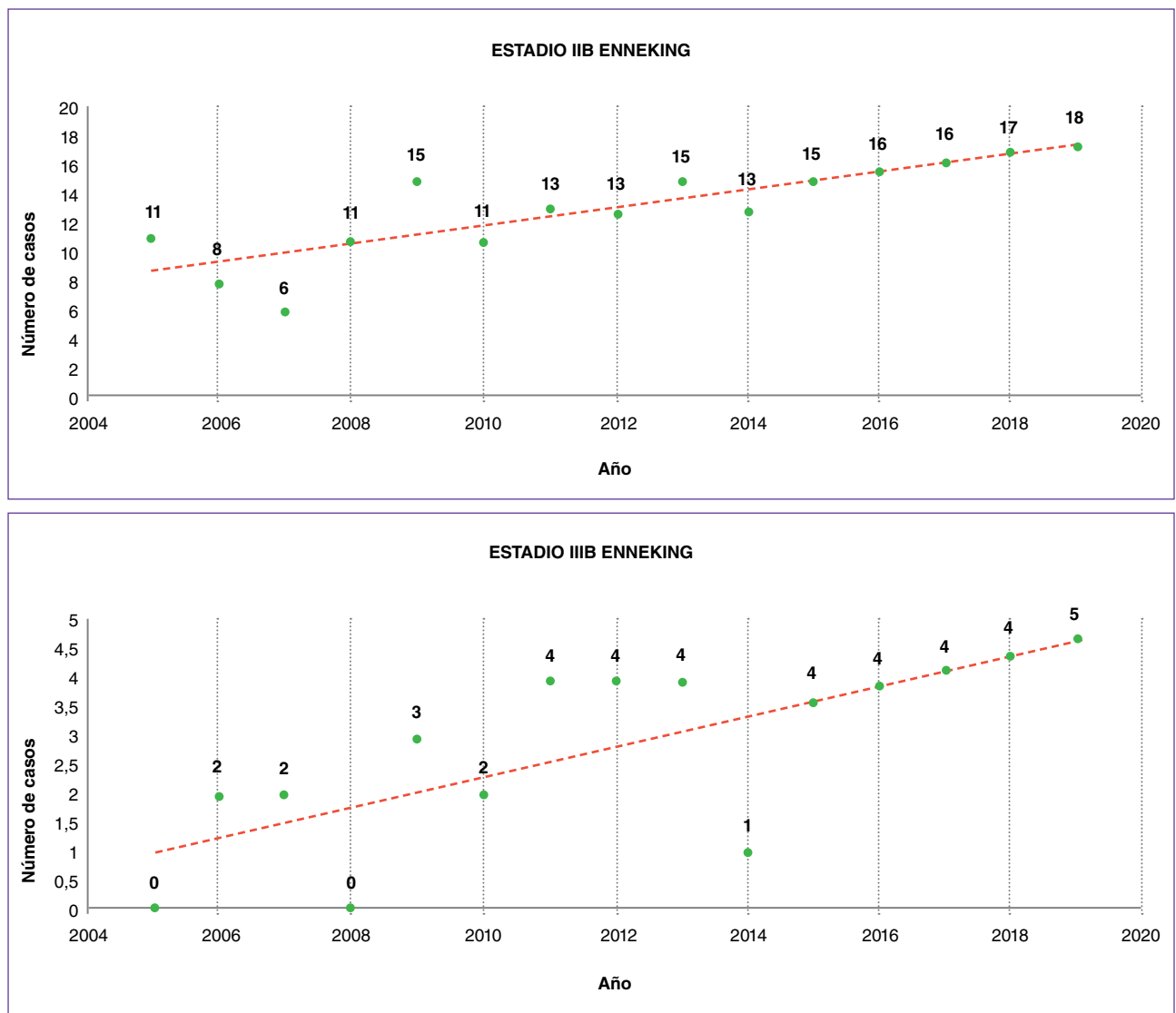
## Discusión

En nuestra población, el osteosarcoma representa el 56,2% de los tumores óseos malignos de acuerdo con la literatura internacional,<sup>3,5</sup> es más frecuente durante la adolescencia entre los 11 y 20 años (54,19%), con una media de edad de presentación a los 16 años.<sup>5-8</sup> En la serie de la Clínica Mayo, se revisaron 1952 osteosarcomas hasta 2010 y sólo 61 de ellos tuvieron como precursor la enfermedad de Paget; y explica el 27,5% de todos los tumores óseos malignos y el 19,2% de todos los tumores óseos. Es el tumor más común, si se excluyen los mielomas.<sup>21-23</sup>

En el Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, Instituto Mexicano del Seguro Social, se diagnostican, en promedio, 15 casos de osteosarcoma por año y el 13,8% tiene metástasis en el momento de la presentación, lo que contrasta con el 15-20% reportado, y sin otra neoplasia más frecuente.<sup>9,10,13-15</sup>

En el Registro Histopatológico del Hospital de Ortopedia “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”, las neoplasias óseas malignas incluyeron el 18,16% de los tumores óseos primarios en general; por el contrario, en el Registro Nacional del Cáncer en Niños y Adolescentes, los tumores óseos malignos se presentan en el 8,2%,<sup>1</sup> y esto se atribuye a las características de la población admitida en la Unidad, puesto que específicamente es tratada por patología del sistema musculoesquelético.

En el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, el osteosarcoma representa el 5,36% de los casos<sup>1</sup> y, en



▲ **Figura 6.** Incremento de los casos de osteosarcoma en los estadios IIB y IIIB de forma proporcional; no se espera mayor número de casos de los estadios IB, IIA u otros.

este estudio, el 38,86% de los casos de tumores óseos malignos en general.

A diferencia del estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Rehabilitación en el que se halló que los tumores malignos de hueso corresponden al 28,4% y que el osteosarcoma es el tumor óseo maligno más común (46,6%), seguido del condrosarcoma;<sup>10</sup> en este estudio, se observó que los tumores óseos malignos primarios representan el 12,4%, y el osteosarcoma representa el 56,88%, de acuerdo con la literatura.<sup>2,9,24</sup>

Con respecto a la edad, el 69,8% de los osteosarcomas se presentó en las primeras dos décadas de la vida, en este estudio, mientras que, en la bibliografía, se ha reportado entre los 15 y 25 años de edad, hasta en el 75% de los casos. La mediana de presentación en nuestro estudio fue de 18.5 años, 2.5 años más tarde que lo comunicado por otros estudios.<sup>4,21-23,25,26</sup> Se ha informado un segundo pico de incidencia al final de la edad adulta, que no hallamos en este estudio. Es infrecuente su presentación en niños <6 años y adultos >60 años; sin embargo, encontramos dos pacientes en cada uno de estos dos grupos.<sup>16-19,21-23,25</sup> En el osteosarcoma, la relación hombre:mujer es aproximadamente de 1,4:1 a 1,5:1, con leve predominio en los varones,<sup>4,6,12</sup> lo que se vio ligeramente más acentuado (1,56:1).<sup>21-23</sup>

El osteosarcoma aparece principalmente en las regiones yuxtaepifisarias de crecimiento rápido de huesos largos en el 80-90% de los casos.<sup>12</sup> Se ha publicado que el 50-80% de los osteosarcomas se originan en el área de la rodilla y el húmero proximal en conjunto; sin embargo, en el presente estudio, el 62,9% se detectó en dichas regiones y el 37,1% restante en otros sitios, como se demuestra en la Tabla.<sup>20,21-23,27</sup> Según la base nacional de datos de cáncer de los Estados Unidos, el osteosarcoma está localizado en la metáfisis distal del fémur y proximal de la tibia (rodilla) en el 57,6% de los casos y en el húmero proximal en el 11,7%.<sup>17-19</sup> Sin embargo, Jaffe y cols. reportan como sitios de presentación más comunes el fémur (42%, con el 75% de los tumores en el fémur distal), la tibia (19%, con el 80% de los tumores en la tibia proximal) y el húmero (10%, con el 90% de los tumores en el húmero proximal). Otras localizaciones probables son el cráneo o la mandíbula (8%) y la pelvis (8%)<sup>28</sup> y, en este estudio, el peroné (3,2%), el radio distal (0,6%), la pelvis (0,6%) y la columna (2,6%).

En el 80%, la presentación inicial es localizada,<sup>9,29-31</sup> lo que coincide con nuestro estudio.

La variedad osteoblástica predomina en más del 85%;<sup>5</sup> en el período de 1981 a 2002, Eyre y cols. comunicaron 209 osteocondromas osteoblásticos, 14 condroblásticos, seis fibroblásticos, cinco telangiectásicos y dos de células pequeñas;<sup>4</sup> de los osteosarcomas convencionales in-

formados en la Clínica Mayo, el 56% son osteoblásticos; el 20%, condroblásticos; el 24%, fibroblásticos; y del osteosarcoma en general, el 3,4% es telangiectásico.<sup>21-23</sup> En cambio, en nuestro estudio, se halló más variabilidad histológica, lo que coincide con lo comunicado por la Organización Mundial de la Salud.<sup>32</sup>

Con respecto al estadio de presentación, se observó estadio IIB en 118 casos (77,6%), IIIB en 21 casos (13,8%), IB en cuatro casos (2,6%) y IIA en cuatro casos (2,6%). No fue posible clasificar a cuatro casos (columna) con este sistema y, en cinco casos (3,3%), no se dispuso de información suficiente para su estadificación.

Desde 2010, en México, el cáncer es la segunda principal causa de muerte en niños de entre 4 y 15 años de edad, y representa un problema nacional de salud. En la mayoría de los países latinoamericanos, existen fallas para realizar un diagnóstico temprano, se carece de ensayos clínicos de regímenes de tratamiento y de sistemas de salud adecuados. El cáncer pediátrico debiera ser una prioridad global de salud en la actualidad.<sup>2</sup>

## Conclusiones

En este estudio, se encontraron tasas similares de incidencia anual de osteosarcoma a las comunicadas en la literatura y, por las características de la población admitida, ocupa el primer lugar incluso antes del mieloma múltiple y el plasmocitoma. La relación hombre:mujer y la edad de presentación coinciden con las publicadas; sin embargo, en la población estudiada, no se aprecia el segundo pico de incidencia relacionado con la enfermedad de Paget. Se confirma que el sitio anatómico predominante de presentación es alrededor de la rodilla, seguido del húmero proximal, el tobillo, la columna, el radio distal y la pelvis.

Histológicamente, el componente osteoblástico fue más frecuente, seguido del parosteal, telangiectásico, condroblástico y otras variedades menos comunes. Según la estadificación de Enneking, el estadio IIB fue más frecuente, seguido de los estadios IIIB, IB y IIA.

El análisis de regresión lineal predice una tendencia a la alza de la incidencia del osteosarcoma y, dentro de los casos, de todas las variedades histológicas, en la región del fémur, la tibia y el húmero proximales. De acuerdo con el estadio de presentación, se espera un aumento de la incidencia del osteosarcoma en estadios IIB y IIIB, sin cambios en el resto a cinco años.

Se necesitan estudios para identificar factores de riesgo y así demostrar la diferencia en el comportamiento del osteosarcoma dentro de la población estudiada.

## Bibliografía

1. *Perfil epidemiológico del cáncer en niños y adolescentes en México*, México: SNAVE; 2011.
2. Rivera-Luna C, Schalkow-Klincovestein J, Velasco-Hidalgo L, Cárdenas-Cardós R, Zapata-Tarrés, Olaya-Vargas A, et al. Descriptive epidemiology in Mexican children with cancer under an open national public health insurance program. *BMC Cancer* 2014;14:790.
3. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2012;2(1):14.
4. Eyre R, Feltbower RG, James PW, Blakey K, Mubwandarikwa E, Forman D, et al. The epidemiology of bone cancer in 0-39 year olds in northern England, 1981-2002. *BMC Cancer* 2010;10:357.
5. Amaya-Zepeda RA, Espinosa-Aguilar A, Tecualt-Gómez R, Sandoval-Mex AM. *Guía Práctica Clínica GPC. Diagnóstico oportuno de osteosarcoma en niños y adolescentes en primer y segundo nivel de atención médica*; 2013:1-52.
6. Bielack SD, Carrie D, Jost L, ESMO Guidelines Working Group. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2008;19(Suppl 2):ii94-6.
7. Bielack SD, Carrie D, Casali PG. Clinical Recommendations. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Ann Oncol* 2009;20(Suppl 4):ii137-9.
8. Hogendoorn PC, ESMO/EUROBONET Working Group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):v204-13.
9. The ESMO European Sarcoma Network Working group. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23(Suppl 7):vii100-9.
10. Cuevas-Urióstegui ML, Villasis-Keever MA, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología del cáncer en adolescentes. *Salud Pública de México* 2003;45:115-23.
11. Baena-Ocampo LC, Ramírez-Pérez E, Linares-González LM, Delgado-Chávez R. Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution. *Ann DiagnPathol* 2009;13:16-21.
12. Fajardo-Gutiérrez A. *Epidemiología descriptiva del cáncer en el niño*. México: Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; 2000:61-151.
13. Hartford CM, Wodowski KS, Rao BN, Khoury JD, Neel MD, Daw NC. Osteosarcoma among children aged 5 years or younger. *J Pediatr HematolOncol* 2006;28(1):43-7.
14. Prever AB, Fagioli F, Berta M, Bertoni F, Ferrari S, Mercuri M. Long-term survival in high-grade axial osteosarcoma with bone and lung metastases treated with chemotherapy only. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27:42-5.
15. Carsi B, Rock MG. Primary osteosarcoma in adults older than 40 years. *Clin Orthop Relat Res* 2002;397:63-71.
16. Pierz KA, Womer RB, Dormans JP. Pediatric bone tumors: osteosarcoma, Ewing's sarcoma, and chondrosarcoma associated with multiple hereditary osteochondromatosis. *J Pediatr Orthop* 2001;21:412-8.
17. Picci P. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma) review. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2(6):1-4.
18. Herzog CE. Overview of sarcomas in the adolescents and young adult population. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005;27(4):215-8.
19. Wang F, Allen L, Fung E, Chan CC, Chan CS, Griffith JF. Bone scintigraphy in common tumors with osteolytic components. *Clin Nuclear Med* 2005;30(10):655-70.
20. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcomas. *Clin Orthop Relat Res* 2002;397:40-52.
21. Unni KK, Inwards CY, Bridge JA, Kindblom L-G, Wold LE. Tumors of the bones and joints. *AFIP Atlas of Tumor Pathology ARP* 2005:135-84.
22. Unni KK, Inwards CY. Osteosarcoma. En: *Dahlin's bone tumors*, Philadelphia PA: Lippincot Williams &Wilkins; 2010:122-56.
23. Bollough PG. Osteosarcoma. En: *Orthopaedic pathology*, 5<sup>th</sup> ed. Maryland Heights, Missouri: Mosby Elsevier; 2010:376-85.
24. Cortés-Rodríguez R, Castañeda-Pichardo G, Tercero-Quintanilla G. Guía de diagnóstico y tratamiento para pacientes pediátricos con osteosarcoma. *Archivos de Investigación Materno Infantil* 2010;2(II):60-6.
25. Neyssa M, Gebhardt M. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. *Oncologist* 2004;9:422-41.
26. Mirabello L, Troisi R, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Cancer* 2009;7:1531-43.
27. Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, chondrosarcoma and Ewing's sarcoma, national data base report. *Clin Orthop Relat Res* 2007;459:40-7.
28. Savage A, Mirabello A. Epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. *Sarcoma* 2011;2011:1-13.
29. Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res* 2009;152:3-13.
30. Wittig JC, Bickels J, Priebe D, Jelinek J, Kellar-Graney K, Shmookler G, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2002;65(6):1123-32.
31. Cade S. Osteogenic sarcoma. A study based on 133 patients. *Clin Orthop Relat Res* 2005;438:15-8.
32. Fletcher C, Bridge J, Hogendoorn P, Mertens F. *WHO classification of tumors of soft tissue and bone*; 2013:282-95.