



CONCORDANCIA DEL DIAGNÓSTICO DE OSTEOSARCOMA POR RADIOLOGÍA CONVENCIONAL VS DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO

CONCORDANCE OF THE DIAGNOSIS OF OSTEOSARCOMA BY CONVENTIONAL RADIOLOGY VS HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS

Duarte-Galván Gustavo Enrique¹

Arrieta-Usta Micaela²

Ramos Clason Enrique Carlos³

Correspondencia: guenduga@hotmail.com

Recibido para evaluación: junio – 4 – 2013. Aceptado para publicación: noviembre – 6 – 2013

RESUMEN

Introducción: el osteosarcoma es un tumor maligno y primario de los huesos. Se caracteriza por la producción de osteoide o hueso inmaduro. Se han descrito imágenes radiológicas que permiten diagnosticar la tumoración.

Objetivo: estimar en pacientes con osteosarcoma, la concordancia entre radiología convencional y los resultados de anatomía patológica.

Metodología: se realizó estudio de concordancia diagnóstica utilizando la información presente en historias clínicas, informes radiológicos y reportes de anatomía patológica de 51 pacientes de ambos sexos que fueron sometidos a biopsia de tumor óseo por hallazgos radiológicos indicativos de malignidad. Los datos obtenidos fueron almacenados y analizados en el programa estadístico EPI -INFO versión 3.5.1. Se realizó la comparación de proporciones para variables cualitativas y comparación de medias o medianas, según criterios de normalidad para las cuantitativas. Se estimaron los parámetros de validez diagnóstica de los signos clínicos indicadores de malignidad.

Resultados: fue mayor el número de lesiones en mujeres que en varones, 53.8% vs 46.2%. La mediana de edad fue 41 años. Los huesos más comprometidos: fémur 49%, tibia 23.5%, húmero y radio 9.8% cada uno. La localización más frecuente fue la diáfisis. Los signos radiológicos de malignidad más importantes fueron: reacción perióstica tipo sol naciente y triángulo de Codman. Para radiografía simple y osteosarcoma se encontró sensibilidad: 100%, especificidad: 92.1%, validez: 94.1%, valor predictivo positivo: 81.2% y valor predictivo negativo: 100%.

Conclusión: la radiografía ofrece significativos valores de concordancia para el diagnóstico de osteosarcoma. Es un importante método para el abordaje ante la sospecha de tumor en los huesos; sin embargo, el diagnóstico de malignidad debe ser realizado por estudio histopatológico. **Rev.cienc.biomed. 2013;4(2):291-296**

PALABRAS CLAVES

Radiología; Osteosarcoma; Neoplasias óseas.

SUMMARY

Introduction: Osteosarcoma is a malignant and primary tumor of the bones. It is characterized by the production of osteoid or immature bone. Radiological images have

¹ Médico. Estudiante de posgrado. Radiología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

² Médico. Especialista en Radiología. Docente. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

³ Médico. Magíster en Salud Pública. Profesor. Departamento de Investigaciones. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia.

been described that allow identifying the tumor.

Objective: To estimate the concordance between conventional radiology and the results of pathological anatomy in patients with osteosarcoma.

Methods: A study of diagnostic concordance was carried out with data from medical records, radiological reports and reports of pathological anatomy of 51 patients of both genders, who were submitted to biopsy of bone tumor due to radiological findings indicative of malignancy. Data were saved and analyzed in the statistical program EPI-INFO version 3.5.1. The comparison of proportions for qualitative variables and comparison of means or medians were done according to the normality criteria for quantitative variables. The parameters of diagnostic validity of the clinical signs suggestive of malignancy were determined.

Results: The number of lesions was higher in women than men (53.8% and 46.2%, respectively). The median of age was 41 years. The most damaged bones were: Femur 49%, tibia 23.5%, humerus and radius 9.8% each one. The most frequent location was the diaphysis. The most important radiological signs of malignancy were: Sunburst periosteal reaction and the Codman's triangle. For single radiology and osteosarcoma, the sensitivity was 100%, specificity: 92.1%, validity: 94.1%, positive predictive value: 81.2% and negative predictive value: 100%.

Conclusions: The radiology offers good values of concordance for the diagnosis of osteosarcoma. It is an important method for the approach in the presence of the suspicion of bone tumor; nevertheless the diagnosis of malignancy must be done by histopathological study. **Rev.cienc.biomed. 2013;4(2):291-2**

KEYWORDS

Radiology; Osteosarcoma; Bone Neoplasms.

INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma es un tumor maligno primario de hueso que se caracteriza por células malignas que producen osteoide o hueso inmaduro. Aunque el osteosarcoma es el cáncer primario más frecuente del hueso, es un tumor con incidencia del 2% (1,2). Tiene una distribución etaria bimodal, siendo el primer pico en la adolescencia, representando el 56% de todos los cánceres de hueso en pacientes menores de 20 años y el segundo pico en adultos mayores de 65 años. Afecta principalmente al sexo masculino en una proporción de 1.5:1 (3,4,5). La mayoría de los osteosarcomas se producen en la metáfisis de huesos largos y un porcentaje inferior al 10% en la diáfisis (6).

La radiología convencional es importante para el diagnóstico, ya suele ser el primer estudio a realizarse, permite el acercamiento temprano y oportuno al diagnóstico, lo cual redundaría en la supervivencia. La apariencia radiológica del osteosarcoma es una masa ósea destructiva en las metáfisis de huesos largos, con engrosamiento o destrucción de la cortical, reacción perióstica descrita principalmente como el signo del sol naciente y el triángulo de Codman (6). Otros estudios imagenológicos como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM)

tienen mayor utilidad en la estadificación y el planeamiento quirúrgico (7).

No existen estudios a nivel nacional ni local que permitan estimar la concordancia diagnóstica entre la radiología y los hallazgos histopatológicos para el diagnóstico de osteosarcoma. Es importante establecer la importancia que tiene la radiografía simple como estudio imagenológico en el abordaje del tumor. El objetivo fue estimar en pacientes con osteosarcoma, la concordancia entre radiología convencional y los resultados de anatomía patológica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico de concordancia diagnóstica en el cual se tomó como población de estudio todas las historias clínicas de los pacientes que tenían estudio radiológico convencional con sospecha de neoplasia ósea, llevados a biopsia, en el Hospital Universitario del Caribe y en la Clínica Universitaria San Juan de Dios, Cartagena, Colombia, durante el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2011.

Se incluyeron todas las historias clínicas de pacientes que contaran con reporte de radiología convencional que se describiera la existencia de reacción perióstica, el tipo (de-

finida como signo del sol naciente o triángulo de Codman), la localización y el hueso comprometido. Se excluyeron las que no tenían el reporte del estudio patológico.

Los datos fueron almacenados y analizados por medio del programa estadístico EPI – INFO versión 3.5.1. Se realizó la comparación de proporciones para variables cualitativas y comparación de medias o medianas según criterios de normalidad para las cuantitativas, se estimaron los parámetros de validez diagnóstica de algunos signos clínicos sugestivos de malignidad. Para el análisis de los datos se realizaron tablas y gráficos de frecuencia para las variables cualitativas, además medidas de tendencia central y de dispersión para las cuantitativas. Se estimarán los valores de sensibilidad, la especificidad, la exactitud, los valores predictivos positivos y negativos, y los cocientes de probabilidad, a los cuales se les estimaran intervalos de confianza al 95% (IC 95%). La concordancia diagnóstica se estimó mediante el índice Kappa con su respectivo IC 95%.

Estudio realizado en historias clínicas y datos manejados de forma anónima, sin impacto sobre el enfoque clínico ni terapéutico.

RESULTADOS

Se identificaron 51 historias clínicas de pacientes con sospecha de tumor maligno óseo, 34 (66.7%) de la Clínica Universitaria San Juan de Dios y 17 (33.3%) en el Hospital Universitario del Caribe. La mediana de edad fue de 41 años con un recorrido intercuartílico de 19 a 58 años, el 80.4% procedía de Cartagena y 51.0% eran mujeres.

Los huesos comprometidos fueron: fémur 49.0%, tibia 23.5%, húmero y radio 9.8% cada uno, peroné 5.9% y arco costal 2%. La región ósea más afectada fue la diáfisis 78.4%, metáfisis 29.4% y epífisis 7.8%. En el 15% de los pacientes se encontraban afectadas dos o más regiones. Los hallazgos radiográficos sugestivos de malignidad fueron: el signo del sol naciente en el 19.7%, el triángulo de Codman 9.8%, en el 2% se observó lesión lineal, mientras que en el 68.6% no se describieron signos específicos de malignidad. El reporte histológico mostró

osteosarcoma en trece casos (25.5%), doce de alto grado y uno de bajo grado. La región ósea afectada en doce casos fue la diáfisis y en un paciente la metáfisis. Un paciente tenía además de la diáfisis, compromiso metafisiario y epifisiario.

Los otros diagnósticos por anatomía patológica de la biopsia fueron los siguientes. Tumor de células gigantes: 11 (21.6%), lesión metastásica: 9 (17.6%), diversas lesiones benignas: 6 (11.8%), osteocondroma: 6 (11.8%), otras patologías malignas: 5 (9.8%), osteomielitis: 1 (2.0%).

La Tabla N°1 presenta la distribución según presencia de osteosarcoma en los informes de anatomía patológica. Los pacientes con osteosarcoma fueron significativamente más jóvenes que los que tuvieron otros diagnósticos, mediana 22 [RI=17-25] frente a 46.5 años [RI=27-60], $p=0.0086$. También fueron significativas las diferencias en radiografías sugestivas de malignidad ($p<0.0001$), signo del sol naciente y triángulo de Codman (<0.05).

TABLA N° 1. DISTRIBUCIÓN SEGÚN DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO			
	OTRO DIAG- NÓSTICO N=38	OSTEOSAR- COMA N=13	VALOR DE P
Edad Me [RI]	46.5 [27-60]	22.0 [17-25]	0.0086
Femenino, %	50.0	53.8	0.9324
Masculino, %	50.0	46.2	0.9324
H. San Juan de Dios, %	71.1	53.8	0.4228
H. Universitario del Caribe, %	28.9	46.2	0.4228
Procedencia Cartagena, %	78.9	84.6	0.9664
Fémur, %	44.7	61.5	0.4687
Tibia, %	23.7	23.1	0.7379
Húmero, %	10.5	7.7	0.8046
Radio, %	10.5	7.7	0.8046
Peroné, %	7.9	0.0	0.7173
Arco costal, %	2.6	0.0	0.5629
Diáfisis, %	73.7	92.3	0.3091
Metáfisis, %	34.2	15.4	0.3516
Epífisis, %	10.5	0.0	0.5316
Rx sugestiva de malignidad, %	7.9	100.0	<0.0001
Lesión lineal, %	2.6	0.0	0.5629
Signos del sol naciente, %	2.6	69.2	<0.0001
Triángulo de Codman, %	2.6	30.8	0.0158

El grupo etario con mayor frecuencia de osteosarcoma fue el comprendido entre 20 y 59 años. La Figura N°1 presenta la distribución de edades según sospecha radiológica de malignidad y diagnóstico de osteosarcoma realizado por anatomía patológica.

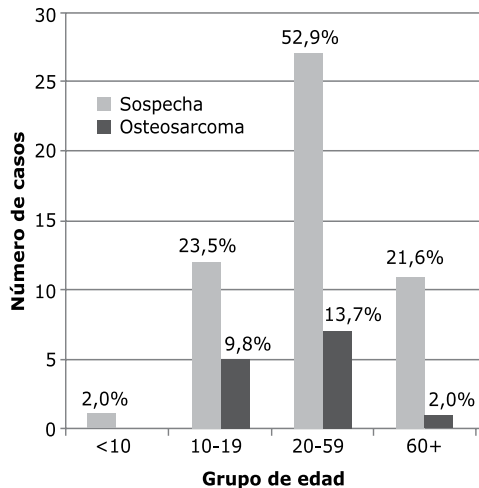


FIGURA N° 1. Distribución por grupos de edad

Las propiedades diagnósticas de la radiografía simple con signos de malignidad para el diagnóstico de osteosarcoma tuvo sensibilidad de 100%, especificidad 92.11%. El índice Kappa fue de 0.856 (IC 95%: 0.698-1.014) (Tabla N° 2).

El signo del sol naciente tuvo índice Kappa de 0.721 (IC95%:0.488-0.953) y el signo del triángulo de Codman 0.353 (IC95%: -0.007-0.712). (Tablas N° 3 y N° 4).

DISCUSIÓN

Gran parte del conocimiento acerca de la epidemiología y rendimiento diagnóstico de las pruebas disponibles para tumores músculo esqueléticos y específicamente del osteosarcoma, se deriva de series retrospectivas de gran tamaño recogidas en centros norteamericanos y europeos, existiendo poca información en el medio latinoamericano y colombiano.

En el presente estudio se encontró ligero predominio del sexo femenino, hallazgos que están en contraposición a lo reportado por otros autores (8). Dahlin (9) en una serie de 600 osteosarcomas de la Clínica Mayo entre 1909 y 1964, encontró predominancia del sexo masculino, 62% vs 38%. Mirabello y colabora-

TABLA N° 2. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA RADIOGRAFÍA CONVENCIONAL PARA DIAGNÓSTICO DE OSTEOSARCOMA			
RADIOGRAFÍA CONVENCIONAL SUGESTIVA DE MALIGNIDAD (n)	DIAGNOSTICO OSTEOSARCOMA POR ANATOMÍA PATOLÓGICA (n)		
	Si	No	TOTAL
	Si	13	3
No	0	35	35
TOTAL	13	38	51

PARÁMETRO	VALOR	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
Prevalencia de la enfermedad	25.49%	14.77%	39.91%
Pacientes correctamente diagnosticados	94.12%	82.77%	98.47%
Sensibilidad	100.00%	71.65%	99.29%
Especificidad	92.11%	77.52%	97.94%
Valor predictivo positivo	81.25%	53.69%	95.03%
Valor predictivo negativo	100.00%	87.68%	99.74%
Cociente de probabilidades positivo	12.67	4.28	37.52
Cociente de probabilidades negativo	∞	∞	∞
Coefficiente de concordancia Kappa	0.856	0.698	1.014

TABLA N° 3. CAPACIDAD PREDICTIVA DEL SIGNO DEL SOL NACIENTE PARA DIAGNÓSTICO DE OSTEOSARCOMA			
RADIOGRAFÍA SIMPLE SUGESTIVA CON SIGNO DEL SOL NACIENTE, (n)	DIAGNOSTICO OSTEOSARCOMA POR ANATOMÍA PATOLÓGICA (n)		
	Si	No	TOTAL
	Si	9	1
No	4	37	35
TOTAL	13	38	51

PARÁMETRO	VALOR	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
Prevalencia de la enfermedad	25.49%	14.77%	39.91%
Pacientes correctamente diagnosticados	90.20%	77.81%	96.33%
Sensibilidad	69.23%	38.88%	89.64%
Especificidad	97.37%	84.57%	99.86%
Valor predictivo positivo	90.00%	54.11%	99.48%
Valor predictivo negativo	90.24%	75.94%	96.83%
Cociente de probabilidades positivo	26.31	3.68	188.21
Cociente de probabilidades negativo	0.32	0.14	0.72
Coefficiente de concordancia Kappa	0.721	0.488	0.953

TABLA N° 4. CAPACIDAD PREDICTIVA DEL SIGNO DEL TRIÁNGULO DE CODMAN PARA DIAGNÓSTICO DE OSTEOSARCOMA			
RADIOGRAFÍA SIMPLE SUGESTIVA CON SIGNO DEL TRIÁNGULO DE CODMAN, (n)	DIAGNOSTICO OSTEOSARCOMA POR ANATOMÍA PATOLÓGICA (n)		
	Si	No	TOTAL
	Si	4	1
No	9	37	46
TOTAL	13	38	51

PARÁMETRO	VALOR	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%	
Prevalencia de la enfermedad	25.49%	14.77%	39.91%
Pacientes correctamente diagnosticados	0.39%	66.45%	89.71%
Sensibilidad	30.77%	10.36%	61.12%
Especificidad	97.37%	84.57%	99.86%
Valor predictivo positivo	80.00%	29.88%	98.95%
Valor predictivo negativo	80.43%	65.62%	90.14%
Cociente de probabilidades positivo	11.69	1.43	95.38
Cociente de probabilidades negativo	0.71	0.49	1.03
Coefficiente de concordancia Kappa	0.353	-0.007	0.712

dores (3) encontraron que en todos los grupos etarios la incidencia del osteosarcoma fue mayor en los hombres, excepto en la mediana edad, ancianos y pacientes de raza negra, donde la incidencia fue ligeramente mayor en las mujeres. Muphey (10) encontró en un trabajo retrospectivo con 40 pacientes, mayor presencia en el sexo masculino 62% sobre el femenino 38%.

La edad de presentación con distribución etaria bimodal es citada con frecuencia para el osteosarcoma, con un pico entre los 10 y 19 años, representando el 60% de los casos y el segundo pico después de 60 años con el 10% (3). En el presente estudio, la distribución de la edad para el osteosarcoma de todos los tipos mostró un pico entre los 20 y 59 años, con una mediana de edad de 41 años y reducción gradual a medida que se incrementaba la edad. Se puede decir que la presente serie de pacientes está centrada en la categoría de adultos, menos del 10% de todos los osteosarcomas estuvo en mayores de 40 años, similar a lo descrito (8,11).

Esto está acorde con hallazgos similares de Franco Bertoni y colaboradores en una serie de 120 pacientes que fueron atendidos en el Instituto Rizzoli de 1958 al 2000 donde hallaron que la edad media en los pacientes fue de 36 años (12). Stark, en 294 pacientes, informó que la edad de los pacientes fue la única característica que mostró cambio significativo durante un período de 14 años, 1972 a 1981, siendo la más baja 19 años y la más alta 40 años (13). Por el contrario Damrom y colaboradores encontraron que en su distribución etárea el 40% de los osteosarcomas se presentaron en edades entre los 10 y 19 años (8). Wang y colaboradores en un estudio retrospectivo entre marzo de 2000 y diciembre de 2011 con 18 pacientes, al estudiar las características imagenológicas y comparar los osteosarcomas de localización metafisiaria con los diafisiario, estos últimos fueron observados a mayor edad que los primeros, 28 frente a 18.8 años (14). La discrepancia en la edad de aparición no ha sido bien explicada.

Más del 90% de los tumores son metafisiarios y solo el 10% diafisiario (15). En los reportes de la Clínica Mayo, de 1000 casos el 7%

de las lesiones se produjeron en la diáfisis de los huesos largos (16). Los hallazgos del presente estudio están en contraposición, se encontraron de localización diafisiaria el 92.3% y metafisiaria el 7.69%, más cercanos a los de Okada y colaboradores, quienes en 46 pacientes con osteosarcoma de alto grado, encontraron que el 62% de los tumores se localizaban en la diáfisis y el 38% en la metafisis (17). Esta discrepancia en la localización anatómica de los tumores en este medio, podría explicarse de manera hipotética por la tendencia que tendrían algunos subtipos de estos tumores a localizarse en la diáfisis, sumado a esto la edad de los observados que dista de la reportada. Otro aspecto a tener en cuenta que pudiese explicar estos hallazgos, es que en este estudio no se tuvo en cuenta el tamaño del tumor y ante localización limítrofe diafisis-metafisiaria se puede generar confusión al interpretar la radiografía en tumores voluminosos que pudieron originarse en la metafisis, pero que se extendieron hacia la diáfisis. Estudios posteriores con mayor número de pacientes, teniendo en cuenta el volumen del tumor son necesarios para excluir esta posibilidad de sesgo.

La evaluación primaria del osteosarcoma se realiza con radiografía convencional (18). A pesar de las introducciones de nuevas técnicas de imágenes de mayor resolución, es el primer método de abordaje. El hallazgo de reacción perióstica, el signo del sol naciente y el triángulo de Codman, de alto rendimiento diagnóstico, le confieren gran importancia para la sospecha de entidad maligna (14). En el presente estudio la radiografía tuvo capacidad predictiva alta para el diagnóstico de osteosarcoma, con concordancia muy buena, estando el signo del sol naciente por encima del triángulo de Codman, hallazgos acordes con Murphey, quien en 40 pacientes con osteosarcoma encontró signo del sol naciente en el 95%, triángulo de Codman en menos del 5% y la combinación de ambos en el 38% (10).

Wang en 18 pacientes con osteosarcomas evaluó la reacción perióstica, la destrucción ósea y la presencia de masas en partes blandas con radiología convencional, tomografía axial y resonancia magnética, encontrando que la radiología convencional tuvo mayor rendimiento en la detección de reacción pe-

rióstica [14/18] que la tomografía [9/18] y la resonancia [5/18]. La resonancia tuvo mayor capacidad para detectar destrucción del hueso [15/18] que la tomografía [12/18] y la radiología [10/18] (14).

La mayoría de los osteosarcomas se produjeron en el fémur y la tibia, mientras que un porcentaje inferior al 10% se produjo en el resto del esqueleto, lo cual concuerda con otros autores (10,17,19). Nakajima y colaboradores en 72 casos, encontraron que el fémur fue el hueso más afectado (20). A su vez Bertoni y colaboradores en 120 pacientes con osteosarcoma parosteal, el 90% estaban localizados en huesos largos y el más frecuente fue el fémur (12).

El presente estudio tiene como limitación el diseño retrospectivo, debido a que no se cuenta

a nivel local con otros estudios que aporten más información sobre la entidad, se espera que con los hallazgos se abran puertas para otros trabajos prospectivos que incluyan mayor número de pacientes, instituciones y ciudades para precisar el comportamiento clínico, epidemiológico, radiológico e histológico.

CONCLUSIÓN

El osteosarcoma afectó principalmente a mujeres. La radiología convencional tuvo alto rendimiento diagnóstico y muy buena concordancia con el diagnóstico dado por anatomía patológica.

CONFLICTOS DE INTERESES: ninguno que declarar.

FINANCIACIÓN: recursos propios de los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sweetnam R. Osteosarcoma. *Br Med J*. 1979;2(6189): 536-537.
2. Dorfman HA, Czerniak B. Bone Cancers. *Cancer Supplement*. 1995;75(1):203-210.
3. Mirabello, L, Troisi, Savage RJ. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer*. 2009;115:1531.
4. De Santos A, Murray JA, Barnett J, Harlan J, Ayala A. The Radiographic Spectrum of Periosteal Osteosarcoma. *Radiology*. 1978;127:123-129.
5. Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE. Incidence of second primary tumours among childhood cancer survivors. *Br J Cancer*. 1987; 56:339-47.
6. Haworth J. M, Watt I, Park WM, Roylance J. Diaphyseal osteosarcoma. *Br J Radiol*. 1981;54:932-938.
7. Papagelopoulos PJ, Galanis EC, Vlastou C, et al. Current concepts in the evaluation and treatment of osteosarcoma. *Orthopedics*. 2000;23:858.
8. Damron TA, Ward WG, Stewart A. Osteosarcoma, Chondrosarcoma, and Ewing's Sarcoma. National Cancer Data Base Report. *Clin Orthop Relat Res*. 2007;459:40-47.
9. Dahlin, M.B. Coventry. Osteogenic sarcoma. A study of six hundred cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1967;49(1):101-110.
10. Murphey MD, Jelinek JS, el Temple HT, Flemming DJ, Gannon FH. Imaging of periosteal osteosarcoma: radiologic-pathologic comparison. *Radiology*. 2004; 233(1):129-138.
11. Huvos AG. Philadelphia, PA. Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis. Saunders Co., 1991.
12. Bertoni F, Bacchini P, Staals EL, Davidovitz P. Dedifferentiated parosteal osteosarcoma: The experience of the Rizzoli Institute. *Cancer*. 2005; 103:2373-82.
13. Stark, Kreicbergs A, Nilsson U, Silfverswärd C. The age of osteosarcoma patients is increasing: an epidemiological study of osteosarcoma in Sweden 1971 to 1984. *J Bone Joint Surg Br*. 1990;72(1):89-93.
14. Wang CS, Yin QH, Liao JS, Lou JH, Ding XY, Zhu YB, Chen KM. Primary diaphyseal osteosarcoma in long bones: Imaging features and tumor characteristics. *Eur J Radiol*. 2012; 81(11):3397-3403.
15. Temple HT, Clohisy DR. Musculoskeletal Oncology. *Orthopaedic Knowledge Update 7*. Am Acad Orthop Surg. 2002;5(2):155-182.
16. Sim FH, Frassica FJ, Unni KK. Osteosarcoma of diaphysis of long bones clinicopathologic features and treatment of 51 cases. *Orthopedics*. 1995;18(1):19-23.
17. Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FH. High grade surface osteosarcoma. *Cancer*. 1999;85:1044-1054.
18. Papagelopoulos, PJ, Galanis EC Vlastou, C, et al. Current concepts in the evaluation and treatment of osteosarcoma. *Orthopedics*. 2000;23:858-860.
19. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Dellling G, Exner GU, Flege S, Kotz R. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):776-790.
20. Nakajima H, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Small cell osteosarcoma of bone. Review of 72 cases. *Cancer*. 1997;79(11):2095-2106.
21. Price CHG. Osteogenic sarcoma: an analysis of the age and sex incidence. *Br J Cancer*. 1955;9:558-574.
22. Haworth JM, Watt I, Park WM, Roylance J. Diaphyseal osteosarcoma. *Br J Radiol*. 1981; 54(647): 932-938.