



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**OSTEOSARCOMA EN MENORES DE 8 AÑOS TRATADOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE 1985 A 2013.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
CIRUGÍA PEDIÁTRICA**

P R E S E N T A

DR. RODRIGO DIAZ MACHORRO

TUTOR

DR. JOSÉ MARTÍN PALACIOS ACOSTA

CO-TUTOR

DR. DANIEL HERNÁNDEZ ARRAZOLA

**TUTOR METODOLOGICO
M.C LUISA DÍAZ GARCÍA**

MÉXICO, D.F. ABRIL DE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL


Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.




DRA ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR LUIS MARTÍN GARRIDO GARCÍA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JORGE MAZA VALLEJOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO CIRUGÍA PEDIÁTRICA



DR JOSE MARTÍN PALACIOS ACOSTA

TUTOR DE TESIS



DR DANIEL HERNÁNDEZ ARRAZOLA

CO-TUTOR DE TESIS



M.C LUISA DÍAZ GARCÍA

TUTOR METODOLÓGICO

**OSTEOSARCOMA EN NIÑOS MENORES DE OCHO AÑOS DE EDAD
TRATADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DURANTE EL
PERIODO DE 1985 A 2013**

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. El osteosarcoma (OSM) es el tumor óseo maligno más frecuente en niños y adolescentes. En diferentes reportes de pacientes menores de ocho años de edad con osteosarcoma existen diversos resultados, en los que predomina un mal pronóstico para este grupo de pacientes.

OBJETIVO. Describir el tratamiento y la evolución de los pacientes menores de ocho años de edad con OSM.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se realizará un estudio de serie de casos retrospectiva, donde se revisarán los expedientes de los casos de osteosarcoma menores de 8 años de edad tratados en el Instituto Nacional de Pediatría de 1985 a 2013,

RESULTADOS. Se incluyeron 29 pacientes, la edad media fue de siete años. La localización del tumor primario fue predominantemente fémur en 15 pacientes (51.7%) seguido de húmero en 6 (20%), tibia en 4 (13.7%), 1 paciente en peroné (3.44%), parietooccipital en 1 paciente (3.44%), 1 paciente en columna vertebral L1-L2 y 1 frontotemporal (3.44%). Se realizaron 10 salvamentos de extremidad, (2 resecciones a nivel de cráneo), 14 cirugías radicales, una Laminectomía L1-L2 y 6 no aceptaron procedimiento quirúrgico cuando se les propuso amputación. La supervivencia es de 13 vivos y 16 muertos.

En conclusión los pacientes menores de 8 años con OSM tienen mal pronóstico, ya que estos pacientes como se menciona en estudios de biología molecular presentan mayor quimioresistencia lo que les confiere peor pronóstico, por lo que consideramos que en el Instituto Nacional de Pediatría se deben implementar las técnicas de biología molecular para establecer pronóstico de la enfermedad y opciones de tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El osteosarcoma (OSM) es el tumor óseo maligno más frecuente en niños y adolescentes. ^(1, 2) El 80% de los casos se presentan en huesos largos de extremidades; y el otro 20% en esqueleto axial y pelvis. Los huesos afectados en orden descendente son fémur (40%), tibia (20%) y húmero (10%). ^(2, 3)

Generalmente se presenta en la adolescencia, periodo que se caracteriza por el rápido crecimiento óseo, sin embargo; puede presentarse en menores de 10 años. ⁽¹⁾

Las lesiones malignas en niños suelen presentarse por grupos de edad y en algunos casos como el neuroblastoma y la leucemia linfoblástica aguda la edad tiene importancia en el pronóstico. ⁽²⁻⁴⁾ Diferentes autores reportan como factor de mal pronóstico la aparición de OSM en pacientes menores de 10 años. ⁽⁵⁾

La sobrevida del paciente con OSM con la combinación de quimioterapia y cirugía es aproximadamente del 70% y la preservación de extremidad para enfermedad alcanza hasta 90%. ⁽²⁻⁴⁾

Desafortunadamente el 30 – 50% de los pacientes con enfermedad localizada en forma inicial posteriormente desarrollara recurrencia, ⁽²⁻⁵⁾ y 20 – 30% se presenta con enfermedad metastásica al diagnóstico. ⁽⁴⁻⁵⁾

Inicialmente se establecieron los factores pronósticos para el niño con OSM que se relacionaban con la edad, tipo histológico, tamaño del tumor, localización, fosfatasa alcalina; sin embargo recientemente se han agregado la respuesta a la quimioterapia, la presencia de metástasis al diagnóstico así como la recurrencia tumoral.

Justificación

En la literatura se considera que los pacientes menores de 10 años de edad que se presentan con osteosarcoma tiene mal pronóstico, en el Instituto Nacional de Pediatría existen revisiones de casos con osteosarcoma de 8 años y 10 años en los que la sobrevida global es del 50 a 60% un poco menor que la reportada en la literatura, sin embargo no existe reporte de la evolución y tratamiento de los pacientes menores de 8 años con osteosarcoma en el Instituto Nacional de Pediatría, la presentación y evolución solo se ha estudiado en forma global sin tomar en cuenta que este grupo de pacientes tiene una presentación y evolución diferente al resto de grupos etarios.

Planteamiento del problema

El OSM en menores de 8 años tiene una localización diferente y un comportamiento mas agresivo un alto índice de la resistencia a la quimioterapia, en el Instituto Nacional de Pediatría. No se conoce la evolución de los pacientes con osteosarcoma en menores de 8 años con osteosarcoma

Diseño del estudio

Se realizo un estudio retrospectivo, de serie de casos.

Población de estudio y ubicación

El estudio se realizo en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de enero del 2014 al 31 de enero del 2014, revisando los expedientes de pacientes menores de 8 años con diagnostico de osteosarcoma tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 28 años, ya que son los expedientes a los que se tuvo acceso.

Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes tratados en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de osteosarcoma, lo cuales hallan sido operados y/o tratados con quimioterapia, menores de 8 años.

Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes que no tuvieron la información necesaria para cubrir los objetivos de este estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizo un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional donde se incluyeron los expedientes de pacientes con diagnóstico de OSM menores de ocho años de edad en el periodo de 1985 al 2013, que ingresaron al INP.

Objetivo

Describir el tratamiento y la evolución de los pacientes menores de ocho años de edad con OSM.

VARIABLES DE ESTUDIO.

Variable	Definición	Tipo de variable
Edad	Se tomará la edad biológica encontrada en los expedientes	Continua En años
Sexo	De acuerdo al género de cada paciente	Categórica 1=niño 2=niña
Fecha de ingreso	Se tomará la fecha de ingreso al Instituto Nacional de Pediatría	fecha
Lugar de origen	Estado de la republica de donde proviene el paciente	Categórica.
Padecimiento actual	Dolor.- Obtenido de la historia clínica e el interrogatorio Aumento de volumen.- incremento del diámetro de la extremidad afectada Fractura patológica.- pérdida de la solución de continuidad en hueso con patología previa	Categórica 1=dolor 2=aumento de volumen en un sitio específico 3=fractura patológica
Tipo de biopsia	Aguja Jamshidi.- Se realiza por punción del hueso con aguja tipo Jamshidi tomando tres cilindros del hueso afectado. Abierta.- Cuando se realiza incisión disección de tejidos blandos y toma de una cuña de la zona afectada en el hueso	Categórica 1=Aguja Jamshidi 2=abierta
Variedad histológicas	Las variedades histológicas se tomaran del reporte de patología de la biopsia pre-quimioterapia (osteogénico, osteoblastico, telangiectasico, células pequeñas, paraosteal, periosteal, central de bajo grado, mixto, fibrosarcoma)	Categórica
Tipo de cirugía del tumor primario	Cirugía Radical.- definida como amputación de acuerdo al nivel donde se realice Salvamento de extremidad.- No se realiza amputación de la extremidad y se coloca prótesis tumoral no convencional, alo injerto o espaciador	Categórica 1=Cirugía Radical 2=Salvamento de extremidad
Grado de necrosis	De acuerdo a la clasificación de Huvos (grado de necrosis pos-quimioterapia) 1.-Grado I.- <10% necrosis tumoral pos-quimioterapia 2.-Grado II.- 10-50% necrosis tumoral pos-quimioterapia 3.-Grado III.-50-90% necrosis tumoral pos-quimioterapia	Categórica 1.-Grado I.- <10% 2.-Grado II.- 10-50% 3.-Grado III.-50-90%

	4.-Grado IV.- 90-99% necrosis tumoral pos-quimioterapia	4.-Grado IV.- 90-99%
Quimioterapia	Se toma del expediente de acuerdo a la quimioterapia utilizada, en el Instituto Nacional de Pediatría de acuerdo al protocolo nacional del tratamiento de Osteosarcoma. Medicamentos utilizados: Basado en tres drogas activas Metotrexate Doxorubicina, Cisplatino e Ifosfamida	Categórica 1. Metotrexate 2. Doxorubicina 3. Cisplatino 4. Ifosfamida
Recurrencia local	Se considera cuando hay presencia de tumor en el sitio del primario (con salvamento o cirugía radical) una vez realizada la cirugía. Se puede considerar como local, distante, o local y distante	Categórica 1=positiva 2=negativa
Estudios realizados	Placa simple y lateral Tomografía pulmonar de alta resolución en búsqueda de metástasis Resonancia magnética en sitio del primario para la elección de la cirugía Gamagrama óseo.- en búsqueda de metástasis oseas	Categórica 1.-si 2.-no
Hallazgos en los estudios	1.- Placa simple.- triangulo de codman levantamiento cortical en el sitio del tumor óseo, imágenes líticas, involucro de tejidos blandos, presencia de fractura o no 2.-Tomografía pulmonar.- búsqueda de metástasis al diagnóstico 3.- Resonancia magnética.- volumen tumoral, involucro de tejidos de blandos, involucro de paquete neurovascular 4.-Gamagrama óseo.- búsqueda de datos de actividad o involucro óseo a otros niveles	Categórica Placa simple 1.- si 2.- no Tomografía pulmonar 1.- si 2.- no Resonancia magentica 1.- si 2.- no gamagrama oseo 1.- si 2.- no
Tipo de cirugía para la metástasis	1.-Toractomía posterolateral derecha.-unilateral si son bilaterales en dos tiempos quirúrgicos 2.-Toractomía anterior bilateral.- abordaje anterior de ambos hemitórax	Categórica 1=toracotomía posterolateral 2= toracotomía anteriorbilateral

Numero de cirugías de metástasis	Número de intervenciones para metástasis pulmonares	Continua.
Estancia en terapia intensiva	Días de estancia en terapia intensiva posterior a la cirugía de las metástasis (solo por cirugías)	Continua Numero de días
seguimiento	Tiempo de seguimiento posterior al termino del tratamiento	Continua Meses
supervivencia	Si el paciente se encuentra libre de enfermedad y si esta vivo o no	Continua Meses

Análisis estadístico

Se realizo estadística descriptiva, para las variables categóricas en proporción o porcentaje y para las variables continuas se reportan medidas de tendencia central y dispersión.

Consideraciones éticas

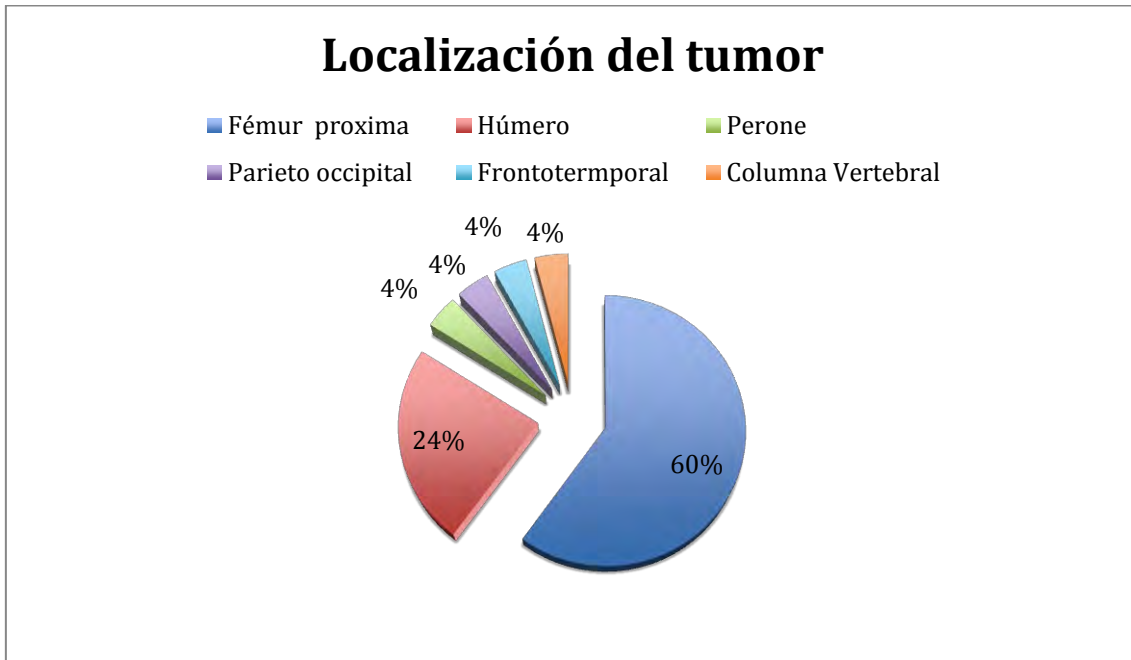
Por ser un estudio retrospectivo, observacional, no se requirió carta de consentimiento bajo información, los datos tomados de los expedientes se utilizaron únicamente con fin de investigación, salvaguardando la confidencialidad de la información.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes menores de ocho años de edad con diagnóstico de OSM, tratados en INP.

De los 29 pacientes se encontró en cuanto al género; 16 niños (55%) y 13 niñas (45%%). La edad media fue de siete años. La localización del tumor primario fue predominantemente fémur en 15 pacientes (51.7%) seguido de

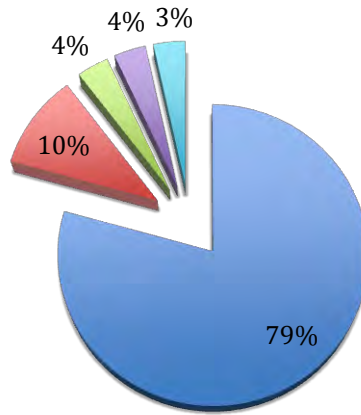
húmero en 6 (20%), tibia en 4 (13.7%), 1 paciente en peroné (3.44%), parietooccipital en 1 paciente (3.44%), 1 paciente en columna vertebral L1-L2 y 1 frontotemporal (3.44%).



A 18 (62%) de los pacientes se les realizó biopsia incisional y 11 (38%) con aguja de Jamshidi. La variedad histológica fue osteoblástico en 23 pacientes (79.3%), 3 condroblásticos (12%), y 1 (4%) respectivamente en fibroblástico, telangiectásico y de células gigantes.

Variedad Histológica

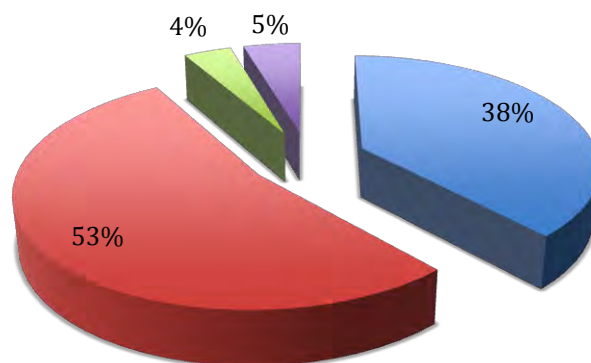
■ Osteoblástico ■ Condrolástico ■ Firoblástico ■ Telangiectásico ■ Células Gigantes



Se realizaron 10 salvamentos de extremidad, (2 resecciones a nivel de cráneo), 14 cirugías radicales, una Laminectomía L1-L2 y 6 no aceptaron procedimiento quirúrgico cuando se les propuso amputación.

Tipo de cirugía

■ Salvamento de extremidad ■ Cirugia radical
■ Laminectomía ■ no aceptaron cirugía radical



De los pacientes con preservación de extremidad 4 fueron de fémur, 2 de húmero y 1 de tibia. Las cirugías de salvamento se realizaron con aloinjerto de

peroné o hueso de donador cadavérico, placas y tornillos.

Las amputaciones fueron 10 desarticulaciones coxofemorales, 5 amputaciones y 1 un caso de desarticulación de miembro torácico. (Cuadro.1)

Cuadro 1 Características de los pacientes

	AÑO DX	EDAD SEXO	SITIO PRIMARIO	FA	HISTOLOGÍA	TIPO QX PRIMARIO	°NECROSIS
1	1999	8 / M	Húmero P	180	Fibroblástico	Salvamento	IV
2	2002	6 / M	Fémur D	179	Osteoblástico	Amputación	no
3	2004	8 / F	Parietooccipital	110	Céls gigantes	Salvamento	II
4	2006	7 / M	Fémur D	189	Osteoblástico	Amputación	I
5	2005	7 / F	Tibia D	112	Osteoblástico	Amputación	I
6	2005	8 / F	Tibia P	225	Condrolástico	No	no
7	2007	8 / F	Húmero D	127	Osteoblástico	Amputación	no
8	2007	8 / F	Fémur D	112	Osteoblástico	Amputación	I
9	2005	7 / M	Fémur D	142	Osteoblástico	Amputación	no
10	2004	8 / F	Tibia P	110	Condrolástico	Salvamento	I
11	2001	7 / M	Fémur D	133	Osteoblástico	Salvamento	I
12	2003	8 / F	Fémur D	145	Osteoblástico	Amputación	II
13	2001	6 / M	Fémur D	189	Osteoblástico	Salvamento	IV
14	2005	4 / M	Fémur P	29	Osteoblástico	No	no
15	2005	8 / F	Fémur D	406	Osteoblástico	Amputación	I
16	2001	5 / M	Fémur P	115	Osteoblástico	Salvamento	IV
17	2003	4 / F	Tibia P	387	Osteoblástico	No	no
18	2001	7 / F	Húmero P	150	Osteoblástico	Salvamento	IV
19	2005	7 / M	Húmero P	141	Condrolástico	No	no
20	2006	6 / F	Húmero P	329	Osteoblástico	Amputación	I
21	2002	5 / M	Frontotemporal	no	Osteoblástico	Salvamento	no
22	2007	4 / M	Fémur D	3482	Osteoblástico	No	no

23	2007	6 / M	Húmero P	232	Osteoblástico	No	no
24	2011	7 /M	Fémur D	320	Telangiectásico	Amputación	I
25	2011	8 /F	Fémur D	170	Osteoblástico	Salvamento	III
26	2011	8/F	Fémur I	1126	Osteoblástico y condroblásticos	Salvamento y amputación	III
27	2011	5/M	Columna lumbar L2	156	Osteosarcoma debajo grado	Laminectomia	No aplica
28	2011	7/M	Fémur I	158	Osteoblástico	Amputación	III
29	2013	8/M	Peroné D	158	Osteoblástico	Amputación	IV

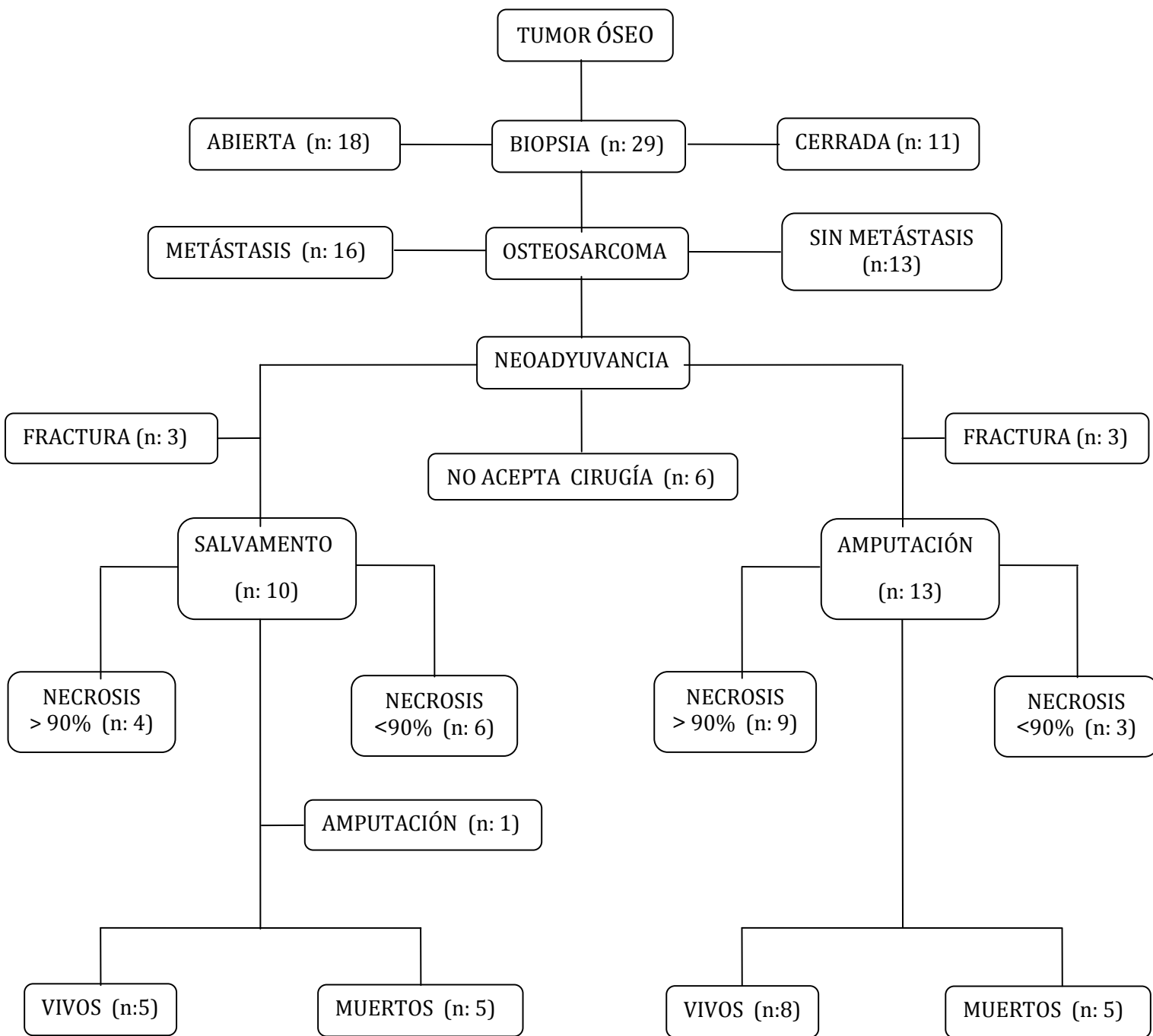
En todos los casos se realizo el diagnóstico por medio de placa simple, resonancia magnética del sitio afectado y tomografía axial computada de pulmón. Todos los estudios se repitieron después del manejo inicial con quimioterapia neoadyuvante aproximadamente tres meses después y previo al evento quirúrgico.

El esquema utilizado para la neoadyuvancia fue de tres ciclos con cisplatino ($120\text{mg}/\text{m}^2$), doxorubicina ($60\text{ mg m}^2\text{sc}$) y/o adriamicina ($25\text{mg}/\text{m}^2$), y en la adyuvancia, ciclofosfamida ($1800\text{mg}/\text{m}^2$) y VP 16 ($0.25\text{ UI}/\text{k}$). En pacientes con recaídas a nivel pulmonar el tratamiento consistió con metotrexate ($12\text{g}/\text{m}^2$).

De los 29 pacientes solo 20 (69%) de ellos desarrollaron metástasis pulmonares. Para la identificación de las metástasis según el tiempo se dividieron en cuatro grupos; quienes las presentaron al diagnóstico (I), durante la neoadyuvancia (II), en la adyuvancia (III) y durante la vigilancia (IV). En el grupo I cinco pacientes tuvieron metástasis, en el grupo II tres pacientes tuvieron metástasis, en el grupo III tres pacientes tuvieron metástasis y el IV cuatro pacientes tuvieron metástasis. De todos ellos solo a tres pacientes se les realizó resección quirúrgica de metástasis pulmonares por toracotomía

postero lateral por quimioresistencia. A un paciente se le realizó dos toractomias anterior bilateral (en almeja) (Esquema. 1)

Esquema 1. Abordaje, seguimiento y evolución delos pacientes con osteosarcoma



Discusión

Se encontraron 29 expedientes de pacientes con OSM menores de 8 años de los cuales al momento de la revisión se encontró una sobrevida libre de enfermedad de 13 pacientes del 45% de los pacientes, los que no aceptaron cirugía murieron de la enfermedad también por lo que la sobrevida global fue de 35% cifra que coincide con lo reportado en la literatura⁽¹⁰⁾ El OSM es el tumor óseo maligno más frecuente en pediatría, con un pico de incidencia entre los 10 y 20 años.^(5,10) Se caracteriza por la proliferación de células malignas mesenquimales que producen osteoide o hueso inmaduro.⁽⁴⁾ Es la sexta neoplasia maligna más común en niños y la cuarta más común en adolescentes y adultos jóvenes.⁽³⁻⁶⁾ En diferentes series de pacientes menores de ocho años con OSM, existen diversos resultados, en los que se refiere un mal pronóstico en este grupo de pacientes⁽¹⁰⁻¹²⁾. En este estudio nosotros observamos 29 niños menores de ocho años con OSM de alto grado encontrando el mismo mal pronóstico con una sobrevida de solo el 34%.

El OSM es el tumor esquelético más común en la infancia, con una incidencia anual de 5.6 casos por millón en menores de 15 años,⁽³⁻⁶⁾ sin embargo; la incidencia varía significativamente con la edad, el OSM se presenta con más frecuencia en niños en la segunda década de la vida y extraordinariamente rara en la infancia. La incidencia más alta en las niñas es de 13 años y en los niños de 14 años coincidiendo con los picos de crecimiento.^(5,7,10) Aunque muchas lesiones óseas que ocurren en la primera década de la vida son benignas, el sarcoma de Ewing se presenta en 7.2% de los casos y el OSM en 6.4% de las lesiones óseas que fueron sometidas a biopsia⁽⁵⁾

La forma de presentación en el niño menor de ocho años, clínicamente es

similar al adolescente excepto por los altos rangos de fracturas patológicas 11 de 29 pacientes, las presentaron. Los diferentes rangos de fractura se han relacionado en una alta incidencia de OSM telangiectásico en pacientes menores (25%) de los pacientes reportados en todas las edades (11% encontrados en una serie de 1129 pacientes) ⁽⁴⁾ aunque la duración de los síntomas en el paciente más pequeño no difiere sustancialmente de la presentación de todas las edades; 2 de nuestros pacientes presentaron síntomas 9 a 12 meses antes de la edad de diagnóstico. Esto es importante tomarlo en cuenta al realizar el diagnóstico diferencial en lesiones óseas en niños pequeños, el inconveniente es que esta consideración puede llevar a un retraso en la toma de la biopsia y por ende del diagnóstico definitivo.

Respecto a los sitios del tumor primario la localización es similar en pacientes de mayor edad: ambos grupos de pacientes mostraron el tumor en el esqueleto apendicular. Sin embargo; en seis de nuestros casos el tumor se originó en el húmero (24%) esto fue más alto que lo reportado en los pacientes de otras edades en diferentes series en menores de 8 años. ^(10,12) Esto se considera un problema de diagnóstico oportuno ya que nuestro hospital es un centro de referencia.

Dos de nuestros pacientes presentaron OSM de bajo grado y sobrevivieron uno después de una cirugía radical por recaída local y el otro esta vivo posterior a una laminectomía.

Los rangos de supervivencia para nuestros pacientes pequeños con OSM de alto grado fue del 34% y fue comparado con niños de mayor edad quienes fueron tratados con nuevos esquemas de quimioterapia.

Aunque en los niños pequeños con OSM se han asociado a pobre pronóstico en los pacientes tratados con un régimen de quimioterapia con metrotexate a 10-25mg/kg, ⁽⁸⁾ el pronóstico de los niños pequeños es similar cuando utilizamos altas dosis de metrotexate (8 a 12 mg/kg) a pesar de que fueron adaptadas de acuerdo a la edad del paciente. En diferentes series de pacientes con OSM se ha publicado que la presentación en menores de 10 años es un factor de mal pronóstico. Sin embargo existen estudios que no confirman estos hallazgos. ⁽¹⁰⁾ Nosotros consideramos que además de la edad del paciente al diagnóstico deben tomarse otros factores como tamaño del tumor, localización, necrosis del tumor después de quimioterapia correlacionado con los periodos libres de enfermedad metastásica.

Además de los factores mencionados se deben tomar en cuenta la biología molecular del tumor, existen diversos mecanismos genéticos que se han asociado con la tumorigénesis del OSM.

En conclusión los pacientes menores de 8 años con OSM tiene mal pronóstico, ya que estos pacientes como se menciona en estudios de biología molecular presentan mayor quimioresistencia lo que les confiere peor pronóstico, por lo que consideramos que en el Instituto Nacional de Pediatría se deben implementar las técnicas de biología molecular para establecer pronóstico de la enfermedad y opciones de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gorlick R, Arndt C, Beardsley P, Bernster M, Bridge J. Biology of childhood osteogenic sarcoma and potential targets for therapeutic development meeting summary. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5442 – 53.

2. Heinsohn S, Evermann U, Zur S, Bielack S, Kabisch H. Determination of the prognostic value of loss of heterozygosity at the retinoblastoma gene in osteosarcoma. *Int J Oncol* 2007; 301: 1205 – 14.

3. Hsich MY, Hung GY, Yen HJ, Chen WM, Chen TH. Osteosarcoma in preadolescent patient: experience in a single institute in Taiwan. *Jun in MedAssoc* 2009; 72: 455 – 61.

4.- Klein MJ, Siegal GP. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am J ClinPathol* 2006; 125:: 555 – 81.

5.-Longhi A, Errani C, De Paolis M, Mercuri M, Bacú G. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Rev Cancer Treat* 2006; 32 (6): 423 – 36.

6.- Van de Berg D, Leie J. Acute lymphoblastic leukaemia in puberty and adolescence. *Ann Oncol* 2000; 11: 1375 – 79.

7.- Luetke A, Meyers PA, Lewis I, Juergens H. Osteosarcoma treatment - Where do we stand? A state of the art review. *Cancer treatment reviews*. 2013. Epub 2013/12/19.

8.- Ferrari S, Smeland S, Mercuri M, Bertoni F, Longhini A, Ruggieri P, et al. Neoadjuvant chemotherapy with high dose ifosfamide, high – dose methotrexate, cisplatin and doxorubicin for Patients with localized osteosarcoma and second relapse: a joint study by the Italian Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2012; 23: 2533 – 40.

9.- Hsieh MY, Hung GY, Yen HJ, Chen WN. Osteosarcoma in preadolescent patients: experience at a single institute in Taiwan. *J Chin Med Assoc* 2009; 72: 455 – 4.

10.- Jun AL, Dong HK, Jung SL, Kyung DP, Won SS, Soo YL, Dae GJ. The survival of osteosarcoma patients 10 years old or younger is not worse than the survival of older patients: a retrospective analysis. *Cancer Res Treat* 2007; 39 (4): 160 – 64.

11.- Hartford MC, Wodowski SK, Rao NB, Khoury DJ, Neel DM, Daw CN.

Osteosarcoma Among Children Aged 5 Years or Younger. The St. Jude Children's Research Hospital Experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28:43 – 7.

12.-Kager L, Zoubek A, Dominkus M, Lang S, Bodmer N, Jundt G, Klingebiel T, Jürgens H, Gardner H, Stefan Bielack S. Osteosarcoma in Very Young Children. Experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer* 2010; 15 (6): 5316 – 24.