



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado.

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
“Dr. Eduardo Liceaga”
Secretaria de Salud.

Servicio de Ortopedia

“RELACION ENTRE EL ESTADIO DE ENNEKING Y LA
SUPERVIVENCIA, EN PACIENTES CON TUMORES OSEOS
PRIMARIOS, EN EL SERVICIO DE ORTOPEdia DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN TRAUMATOLOGIA Y ORTOPEdia.

PRESENTA:
DR. SALVADOR MORA CERECERO

PROFESOR TITULAR: DR. ATANACIO LOPEZ VALERO

ASESOR: DRA. JOSEFINA MOLINA MENDEZ



HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO

MEXICO, D.F. 29 DE JULIO DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

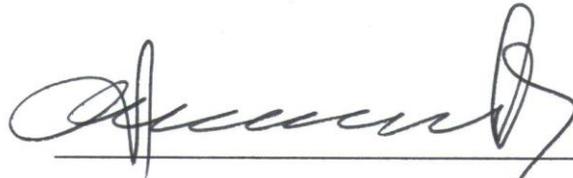
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

PRESENTA COMO REQUISITO PARA TITULACION:

DR SALVADOR MORA CERECERO
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE ORTOPEDIA.
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.
MÉXICO D.F.

TITULO:

RELACION ENTRE EL ESTADIO DE ENNEKING Y LA SUPERVIVENCIA, EN
PACIENTES CON TUMORES OSEOS PRIMARIOS, EN EL SERVICIO DE
ORTOPEDIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



DR. ATANACIO LOPEZ VALERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE POSGRADO EN ORTOPEDIA



DRA. JOSEFINA MOLINA MENDEZ
ASESOR DE TESIS
COORDINADORA DE ENSEÑANZA EN ORTOPEDIA

AGRADECIMIENTO AL DR. MARCOS A. FUENTES NUCAMENDI COMO
ASESOR METODOLOGICO

INDICE

AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSIÓN.....	14
BIBLIOGRAFÍA.....	17

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Yesica, por su amor, apoyo y cariño incondicional, por ser mi mayor apoyo en la vida.

A mi hija Sofía, por ser la mayor alegría de mi vida, la fuerza y motivación principal para llegar a esta meta.

A mis padres, Salvador y Pilar, por darme la vida y haberme inculcado la educación y los valores que me han permitido lograr mis metas, por su amor y apoyo incondicional siempre.

A mis hermanos, Jacobo, Ernesto y Juan Manuel mis mejores amigos y cómplices en tantas cosas, los quiero mucho.

A todos mis maestros del Hospital General De México, en forma especial a los Doctores Antonio Garcia Hernandez, Jose Antonio Enriquez Castro, Marcos Fuentes Nucamendi, Miguel Cruz Mendoza y Agustin Lazarini Colorado, por motivarme a la superación, me siento orgulloso y afortunado de haber aprendido de su sabiduría y experiencia.

A mis compañeros y amigos Alejandro Herce, Angel Hernandez, Alberto Pérez y Alfredo Garcia, por su amistad y apoyo.

A mi amigo Miguel Bernal Lemus, por haber compartido esta experiencia de vida durante 4 años, el mejor compañero que pude haber tenido.

A todos mis pacientes, sin ellos nada de esto habría sido posible.

Finalmente mi mayor agradecimiento al Hospital General de México, mi casa desde hace 9 años, ha sido un honor pertenecer al el.

"A dream you dream alone is only a dream. A dream you dream together is reality."(John Lennon)

Resumen

Objetivo: Conocer si existe alguna relación entre el estadio, según la clasificación de Enneking, y el resultado final del tratamiento, específicamente la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de tumor óseo primario.

Material y métodos: Estudio longitudinal, retrospectivo, descriptivo y observacional. Se seleccionaron a los pacientes diagnosticados con tumores malignos primarios de hueso, que se presentaron de 2007 a 2010 en el servicio de ortopedia del Hospital General de México. Se estableció la relación entre el estadio del tumor según la clasificación de Enneking y el resultado final en cada paciente. Los datos se recogieron en una base de datos y se realizó un estudio descriptivo de los mismos, incluyendo las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de evolución, tipo de tumoración, estadio según Enneking, tipo de tratamiento, estado actual del paciente.

Resultados: Se encontraron un total de 30 pacientes, 18 mujeres y 12 hombres, con edades entre 18 y 61 años, con diagnóstico definitivo de sarcoma osteogénico de alto grado C40 (CIE-10). De los 30 pacientes, 13 presentaban un estadio III, 7 en estadio II y 10 en estadio I. De los pacientes en estadio III 4 recibieron tratamiento quirúrgico y 9 solo manejo paliativo, todos fallecieron en un periodo de 2 años. De los pacientes en estadio II, 6 de ellos recibieron tratamiento multimodal con cirugía y quimioterapia, y actualmente se encuentran en control. De los pacientes en estadio I, todos recibieron tratamiento quirúrgico sin quimioterapia, solo un caso falleció en un periodo de 1 año.

Discusión: El tratamiento de los sarcomas óseos se basa en el diagnóstico temprano así como en el tratamiento combinado de cirugía con quimioterapia. La estadificación inicial de la enfermedad es determinante en el resultado del tratamiento, en pacientes con estadios iniciales o intermedios, el manejo multidisciplinario y la aplicación de tratamiento combinado de cirugía y quimioterapia es determinante en la evolución.

Palabras clave. Sarcoma osteogénico, clasificación de Enneking, supervivencia, quimioterapia.

Abstract

Objective: To determine whether a relationship exists between the stadium, according to Enneking classification, and treatment outcome, specifically the survival of patients with primary bone tumor diagnosis.

Material and methods: A retrospective, descriptive and observational study. We identified the patients diagnosed with primary malignant bone tumors, which were submitted from 2007 to 2010 in the orthopedic ward of the General Hospital of Mexico. It established the relationship between tumor stage according to the classification of Enneking and the end result in each patient. The data were collected in a database and descriptive study of the same, including the following variables: age, sex, duration, type of tumor, according to Enneking stage, type of treatment, and the patient's current state.

Results: There were a total of 30 patients, 18 women and 12 men, aged between 18 and 61 years, with definitive diagnosis of high grade osteosarcoma C40 (ICD-10). Of the 30 patients, 13 had stage III, 7 in stage II and 10 stage I. In patients with stage III 4 received surgical treatment, 9 received only palliative treatment, all died in a period of two years. In stage II patients, 6 of them received multimodal treatment with surgery and chemotherapy, and currently in control. In patients with stage I, all surgically treated without chemotherapy, only one patient died in a period of 1 year.

Discussion: The treatment of bone sarcomas is based on early diagnosis as well as in combination therapy with chemotherapy surgery. Initial staging of the disease is crucial in the treatment outcome in patients with early or intermediate stages, the multidisciplinary management and application of combined treatment of surgery and chemotherapy is crucial in evolution.

Keywords. Osteogenic sarcoma, Enneking classification, survival, chemotherapy.

INTRODUCCIÓN

Las lesiones tumorales primarias de tejido óseo, son relativamente infrecuentes y afectan preferentemente a adolescentes y jóvenes en la segunda y tercera década de la vida^{1,2}. Para Shmookler y otros autores el diagnóstico resulta difícil desde un punto de vista estrictamente clínico, y es necesaria la realización de medios auxiliares, entre los que la radiología simple sigue siendo el estudio fundamental. Los otros medios de diagnóstico, como son la Tomografía Axial Computada (TAC), la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), etc., son imprescindibles, sobre todo, para conocer la extensión de la lesión en el hueso afectado y el grado de invasión extraósea. Estos dos parámetros son hoy día necesarios para planificar el tratamiento de los tumores óseos y en especial su abordaje quirúrgico.^{3,4}

Bicheng reporta una supervivencia global de los pacientes con osteosarcoma, en todas las edades de aproximadamente 53 a 58% a los 5 años de diagnóstico en Estados Unidos y Canadá.⁵ Antes de la aplicación rutinaria de la quimioterapia, el 80-90% de los pacientes con osteosarcoma desarrollaban enfermedad metastásica a pesar de conseguir un control local de la enfermedad mediante cirugía, esto significaba que en el momento del diagnóstico la mayor parte de los pacientes tenían enfermedad metastásica no detectable (micrometastásica).^{6,7}

Para Zhang y Mao cuando comenzaron a utilizarse los primeros regímenes de quimioterapia, durante la década de los 70, la supervivencia a 5 años se incrementó desde menos del 20% a un 40-60%.⁸ Los fármacos usados en estos estudios fueron las dosis altas de metotrexato, la doxorubicina, la bleomicina, la ciclofosfamida, la actinomicina D, la vincristina y el cisplatino.⁹

Como lo reportan Gerrand y Kager, con el desarrollo de tratamientos multimodales (quimioterapia + cirugía), al menos dos terceras partes de los pacientes que no tienen metástasis en el momento del diagnóstico alcanzarán supervivencias prolongadas y alrededor del 25-50 % de los pacientes con

enfermedad metastásica pueden conseguir una supervivencia larga, es decir un periodo de al menos 5 años, libre de enfermedad, sin recaída. ^{10,11}

Como lo han establecido Muhammad y otros autores, desde el punto de vista del diagnóstico de la extensión de la enfermedad, una de las clasificaciones de estadio más sencillas y utilizadas es la de Enneking, siendo actualmente la más utilizada mundialmente ^{10,11}. En esta clasificación, las distintas categorías se obtienen según el grado de malignidad del tumor. La mayor ventaja de esta estadificación es la posibilidad de correlacionar el estadio con el tratamiento quirúrgico a realizar. De esta forma las cirugías son clasificadas en: I Intralesionales, M Marginales, A Amplias, R Radicales. ¹¹ (cuadro 1)

Cuadro 1.- CLASIFICACION DE ENNEKING

Estadio Ia	Bajo Grado	Intracompartimental	Sin Metástasis
Estadio Ib	Bajo Grado	Extracompartimental	Sin Metastasis
Estadio IIa	Alto Grado	Intracompartimental	Sin Metastasis
Estadio IIb	Alto Grado	Extracompartimental	Sin Metastasis
Estadio IIIa	Alto/Bajo Grado	Intracompartimental	Con Metastasis
EstadiiIIIb	Alto/Bajo Grado	Extracompartimental	Con Metastasis

Muhammad UJ, Scully SP. Enneking Classification: Benign and Malignant Tumors of the Musculoskeletal System. *Clin Orthop Relat Res.*2010: (46)8:2000–2002.

Según Kager y Sube el tratamiento de los sarcomas óseos localizados, se basa en la cirugía y la quimioterapia. La quimioterapia incrementa la eficacia de la cirugía porque elimina la enfermedad presumiblemente micrometastática que la mayoría de los pacientes deben de tener en el momento del diagnóstico, con lo cual se incrementa la sobrevida de los pacientes (50-65% a 5 años). ^{12,13}

Los sarcomas óseos primarios constituyen una causa frecuente de consulta en nuestro hospital, sin embargo no se cuenta con ningún estudio realizado con información proveniente de nuestro medio, que establezca la relación existente entre el tipo de tumor, su estadio al momento de ser diagnosticado, el tipo de tratamiento realizado en cada caso y el resultado final del mismo, específicamente la supervivencia de los pacientes.

El contar con un estudio realizado con información proveniente de nuestro medio que establezca la relación del estadio de Enneking y la supervivencia de los pacientes con esta patología, podría contribuir a realizar un diagnóstico definitivo más oportuno. Esto nos lleva a la siguiente pregunta de estudio: ¿Existe una relación pronóstica entre el estadio de Enneking y la supervivencia de los pacientes diagnosticados con sarcomas óseos primarios en el servicio de Ortopedia del Hospital General de México?

Se justifica éste trabajo en base a que los sarcomas óseos primarios constituyen una causa frecuente de consulta en nuestro servicio, sin embargo el tratamiento establecido no se encuentra estandarizado, debido en parte a que no se realiza un estadiaje del mismo al momento de ser diagnosticado. Conocer la relación existente entre el estadio de Enneking y la supervivencia de los pacientes podría contribuir en el futuro a establecer un diagnóstico definitivo en forma temprana y planificar un tratamiento en base al tipo de tumor y su extensión, es decir a su estadio, ayudando a mejorar el pronóstico de supervivencia de los pacientes.

MATERIAL Y METODOS

El diseño de la investigación es longitudinal, retrospectivo, descriptivo y observacional. Se tomó como universo a todos los pacientes diagnosticados con tumores malignos primarios de hueso, que se presentaron en un periodo de 3 años, de 2007 a 2010 en el servicio de traumatología y ortopedia del Hospital General de México.

Como criterios de inclusión se tomaron a todos los pacientes femeninos y masculinos mayores de 18 años, con diagnóstico definitivo de tumor óseo primario maligno sin otra comorbilidad sistémica, que cuenten con un expediente clínico completo dentro del servicio de ortopedia del Hospital General de México.

Los criterios de no inclusión comprenderán a pacientes diagnosticados de inicio en otro hospital, que hayan recibido tratamientos médicos o quirúrgicos previos realizados en otro hospital y aquellos que no hayan aceptado el tratamiento en esta unidad.

Los criterios de eliminación incluirán a pacientes que no cuenten con diagnóstico definitivo durante su estudio y que no hayan concluido su tratamiento dentro de este hospital.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de tumor óseo primario del servicio de ortopedia del periodo comprendido de 2007 a 2010, que cumplieran con los criterios de inclusión, con protocolo de estudio diagnóstico tumoral completo, que hubieran recibido tratamiento en este servicio, incluyendo aquellos que hubieran fallecido en dicho periodo de tiempo y los que continúen en seguimiento hasta la actualidad.

Se estableció la relación entre el estadio del tumor según la clasificación de Enneking y el resultado final en cada paciente. Los datos se recogieron en una base de datos y se realizó un estudio descriptivo de los mismos, incluyendo las siguientes variables: edad, sexo, tiempo de evolución, tipo de tumoración, estadio según Enneking, tipo de tratamiento, estado actual del paciente.

RESULTADOS

Se encontraron un total de 30 pacientes que cumplieron con los criterios de selección del estudio, 18 mujeres y 12 hombres, con edades entre 18 y 61 años, con una media de 31.3 años con diagnóstico de tumor óseo primario, en todos los casos se cuenta con expediente clínico completo. (Grafico 1)

Se les realizó protocolo de estudio tumoral el cual incluyó: radiografías simples antero posterior y lateral de la región afectada, resonancia magnética de la región afectada, tomografía axial computada de tórax, gammagrafía ósea, bioquímica clínica completa incluyendo fosfatasa acida, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, proteína c reactiva, electrolitos séricos y velocidad de sedimentación globular.

Todos los pacientes cuentan con estudio histopatológico definitivo de sarcoma óseo primario, reportado en todos los casos como sarcoma osteogénico de alto grado C40 (CIE-10).

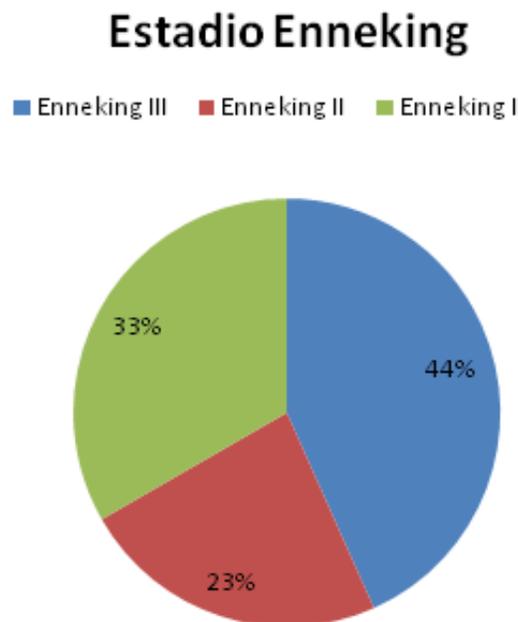


Grafico 1. Porcentaje de pacientes según el Estadio de Enneking

Del total de pacientes, 13 de ellos presentaban un estadio de Enneking III al momento del diagnóstico, 5 pacientes en estadio IIIa y 8 pacientes en estadio IIIb. La localización más frecuente fue la tibia proximal en 5 casos, seguidos del fémur distal en 4, tibia distal en 2, 1 caso en 5° metacarpiano mano derecha y 1 caso en el radio distal derecho; de estos se realizó tratamiento quirúrgico en 4 pacientes, 3 fueron amputaciones supracondíleas y en un caso enclavado centromedular cementado ya que presentaba fractura en terreno patológico; los 9 pacientes restantes recibieron solo tratamiento sintomático para control del dolor, siendo de tipo paliativo, todos estos pacientes fallecieron en un periodo menor de un año desde el momento de su diagnóstico.

Se encontraron 7 pacientes con estadio II de Enneking al momento de su diagnóstico, todos ellos en estadio IIb. La localización fue fémur distal en 3 casos, tibia proximal 2 casos, 1 caso en el 5° metatarsiano del pie derecho, y 1 caso en la falange media del 5° dedo mano derecha, de estos se le realizó tratamiento quirúrgico en 6 casos, consistente en amputación supracondílea en 5 casos, y amputación de 5° dedo de mano derecha en 1 caso. Un caso recibió tratamiento solo a base de quimioterapia y analgesia. Todos los pacientes recibieron tratamiento a base de quimioterapia posterior a la cirugía en este hospital, en el servicio de oncología, 5 pacientes se encuentran actualmente solo en observación aparentemente en control, 1 paciente ha presentado recidiva con presencia de metástasis pulmonares y actualmente se encuentra en tratamiento con quimioterapia, el paciente que solo recibió manejo médico sin cirugía falleció a los 2 años de evolución desde el momento del diagnóstico.

Asimismo se encontraron 10 pacientes en estadio I de Enneking, 6 en estadio Ib y 4 en estadio Ia, la localización más frecuente fue la tibia proximal en 5 casos, el fémur distal 3 casos, 1 caso en el 5° metacarpiano mano derecha y 1 caso en el humero proximal. De estos, se le realizó manejo quirúrgico a todos ellos, 7 fueron amputaciones supracondíleas, resección del tumor en bloque y aplicación de injerto en 2 tiempos quirúrgicos en 2 casos y finalmente resección de tumor y aplicación de cemento óseo en 1 caso. De estos pacientes ninguno recibió

quimioterapia. En un caso (resección y aplicación de cemento) el paciente falleció en el mismo año de su diagnóstico, y los 9 pacientes restantes continúan en seguimiento aparentemente en control hasta el momento.

DISCUSIÓN

Como ha sido descrito por numerosos autores¹⁰, el tratamiento de los sarcomas óseos se basa en el diagnóstico temprano así como en el tratamiento combinado de cirugía con quimioterapia, la quimioterapia incrementa la eficacia de la cirugía, con lo cual se incrementa la supervivencia de los pacientes.

Sin embargo, como puede verse la mayor parte de nuestros pacientes, fueron captados y diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad (13 en estadio III y 7 en estadio II), en estos pacientes se aplicó un régimen combinado de cirugía y quimioterapia solo en 6 casos. Estos 6 casos tuvieron una mejor evolución que el resto, ya que 5 de ellos se encuentran solo en seguimiento y uno ha presentado recidiva y continúa en tratamiento. Los 14 pacientes restantes que no recibieron tratamiento combinado fallecieron en un periodo de un año.

A pesar de lo anterior, es de destacar que en los pacientes diagnosticados en estadio I (10 pacientes en total), solo se realizó tratamiento quirúrgico y en ningún caso se aplicó quimioterapia, de estos, un paciente falleció y el resto sigue en vigilancia aparentemente en control. Estos resultados concuerdan con lo observado y reportado en la literatura, como lo reportan Gerrand y Kager¹⁰⁻¹², con la aplicación de tratamientos multimodales (quimioterapia + cirugía), al menos dos tercios de los pacientes que no tienen metástasis en el momento del diagnóstico alcanzarán supervivencias prolongadas y alrededor del 25-50 % de los pacientes con enfermedad metastásica pueden conseguir una supervivencia larga, es decir un periodo de al menos 5 años, libre de enfermedad, sin recaída¹².

En nuestros pacientes en estadio intermedio (II de Enneking) la aplicación de terapia combinada mejoró el pronóstico de estos ya que los 6 casos siguen vivos hasta la fecha, estos casos han sido manejados de manera multidisciplinaria por los servicios de ortopedia y oncología de este hospital. Esto contrasta con los pacientes en estadio I de Enneking tratados en nuestro hospital, ya que estos solo han sido tratados en el servicio de ortopedia sin la intervención de oncología y en ningún caso se ha aplicado quimioterapia, posiblemente se ha tendido a minimizar

la necesidad de quimioterapia ya que el control local de la enfermedad ha sido efectiva en la mayoría de ellos, sin embargo uno de estos pacientes falleció por enfermedad metastásica, lo cual resalta la importancia del manejo multidisciplinario y los tratamientos multimodales.

Como puede verse, la estadificación inicial de la enfermedad es determinante en el resultado del tratamiento, aquellos pacientes con estadios avanzados de la enfermedad en general tienen mal pronóstico independientemente del tipo de tratamiento, siendo el tratamiento paliativo la única opción en muchos casos. No obstante en pacientes con estadios iniciales o intermedios, el manejo multidisciplinario y la aplicación de tratamiento combinado de cirugía y quimioterapia es determinante en la evolución, de manera que no debe minimizarse la importancia del manejo médico a pesar de conseguir un adecuado control local de la enfermedad mediante cirugía.

El momento de la aplicación de la quimioterapia es un punto que continua siendo controversial, según autores como Bicheng y Lenn^{5,7} hasta el momento no se ha demostrado que la quimioterapia pre-operatoria impacte de modo significativo en la tasa de realización de cirugías conservadoras o en la supervivencia de los pacientes, comparado con la cirugía seguida de quimioterapia post-operatoria (adyuvante) según lo descrito por Zhang y Mao⁹. En todos nuestros pacientes, en quienes se utilizó un tratamiento combinado, se aplicó quimioterapia postoperatoria con buenos resultados.

Según Vega¹³, la localización de las metástasis tiene, también, significado pronóstico. La mayor proporción de supervivientes se obtiene en el subgrupo de pacientes con metástasis localizadas en el pulmón (30-50%), en comparación con los que presentan metástasis en otras localizaciones.

Como puede verse, la curación de los pacientes con sarcomas óseos, no es un hecho frecuente, por lo que es necesaria la detección de los pacientes en etapas tempranas realizando un adecuado estadiaje de forma que pueda aplicarse

un régimen efectivo de cirugía + quimioterapia que mejore el pronóstico de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Larsson S, Lorentzon R. The Incidence of Malignant Bone Tumors in relation to Age, Sex and Site. *The Journal of Bone and Joint Surgery*.1974;56(3): 534-540.
2. Fernández B, Villaseñor G. La mortalidad por tumores malignos en menores de 20 años en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2010; 67:177-180.
3. Shmookler B, Bickels J. Bone and Soft-tissue Sarcomas: Epidemiology, Radiology, Pathology and Fundamentals of Surgical Treatment. *Musculoskeletal Cancer Surgery*.2001;(14)56: 4-36.
4. Lipton A, Berenson JR. Advances in Treating Metastatic Bone Cancer: Summary Statement for the First Cambridge Conference. *Clin Cancer Res* 2006;12:6209-6212
5. Bicheng Y, Pingxian Tan. Suboptimal chemotherapy is an adverse prognostic factor in osteosarcoma. *World Journal of Surgical Oncology* 2012;10:191
6. Geller D, Gorlick R. Osteosarcoma a Review of Diagnosis, Management, and Treatment Strategies. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 2010; (8)10:705-717.
7. Lenn JD. Predicting metastasis in osteosarcoma. <http://www.aaos.org/news/aaosnow/aug09/research3.asp>, revisado 17-12-2012
8. Zhang S., Mao N. Predictive Potential of Glutathione S-Transferase Polymorphisms for Prognosis of Osteosarcoma Patients on Chemotherapy. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012; 13(9) 4281-4284
9. Zhang S., Mao N. *Predictive Role of GSTs on the Prognosis of Osteosarcoma Patients with Chemotherapy*. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2012; 13, 2705-2709.
10. Gerrand JS, Wunder GR. Classification of positive margins after resection of soft tissue sarcoma of the limb predicts the risk of local recurrence. *J Bone Joint Surg [Br]* 2001; 83-B:1149-55.

- 11.Kager L, Zoubek A. Primary Metastatic Osteosarcoma: Presentation and Outcome of Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols *Journal of Clinical Oncology*, 2003;(21),10: 2011-2018
- 12.Muhammad UJ, Scully SP. Enneking Classification: Benign and Malignant Tumors of the Musculoskeletal System. *Clin Orthop Relat Res.*2010: (46)8:2000–2002.
- 13.Vega F, Sierra S. Metastasis Pulmonares de Osteosarcoma. Factores pronósticos. *Rev Esp de Patología* 1996 ;29:325-329