

REVISIÓN CIENTÍFICA

Revisión narrativa: Osteosarcoma. ¿Qué progreso se ha conseguido en la última década?

Rojas–Quijada, C. ¹.

RESUMEN

El osteosarcoma es la causa más frecuente de cáncer óseo. Aparece mayormente en la adolescencia y luego de los 65 años. Durante el siglo XX, los avances en quimioterapia y cirugía permitieron aumentar su supervivencia, pero no ha habido progreso significativo en las últimas décadas. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura médica internacional para conocer las nuevas técnicas de diagnóstico, cirugía y quimioterapia evaluadas en la última década, y si han significado una mejora en el manejo de dicho tumor. Para esto se recopiló información en libros, artículos, estudios y revistas especializadas publicadas principalmente en los últimos 10 años. Se concluye que no hay evidencia de una mejoría sustancial de la supervivencia en la última década; sin embargo, hay un mayor entendimiento de la biología del osteosarcoma, así como una evaluación constante de distintas drogas, técnicas quirúrgicas y nuevas estrategias, como la inmunoterapia, las terapias de precisión y personalizadas, que abren posibilidades para los próximos años.

Palabras clave: Cáncer, inmunoterapia, neoplasia, ortopedia, osteosarcoma, quimioterapia.



1. Estudiante de pregrado de la Escuela de Ciencias de la Salud "Doctor Francisco Battistini Casalta" Universidad de Oriente, núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela.

Puerto Ordaz, estado Bolívar, Venezuela. CP: 8050

E-mail: carlos.rojas.quijada@gmail.com

Recibido: 9 de diciembre 2020.
Aceptado: 10 de mayo 2021.
Publicado: 2 de julio 2021.

Para citar este artículo/For reference this article:
Rojas–Quijada, C. Revisión narrativa: Osteosarcoma. ¿Qué progreso se ha conseguido en la última década?. Acta Cient Estud. 2021; 14(2):37–45. Disponible en: www.actacientificaestudiantil.com.ve/vol-14-num-2-a1/

REVISIÓN CIENTÍFICA

Narrative review: Osteosarcoma. What progress has been made in the last decade?

Rojas-Quijada, C. ¹

ABSTRACT

Osteosarcoma is the most common cause of bone cancer. It usually appears during adolescence and after age 65. During the 20th century, advances in chemotherapy and surgery improved its survival rate, but there has not been significant progress in the last decades. The objective of this study is to carry out a review of the international medical literature regarding techniques for diagnosis, surgery, and chemotherapy that have been evaluated in the last decade, and if they have signified an improvement in the management of said tumor. The information was collected from specialized books, articles and texts published in the last 10 years. It is concluded that there is no evidence of a relevant survival improvement in the last decade, but there is a better understanding of the biology of osteosarcoma, as well as a constant evaluation of different drugs, surgical techniques, and new strategies, such as immunotherapy, precision and personalized therapies, that open opportunities for the years to come.

Keywords: Cancer, chemotherapy, immunotherapy, neoplasm, orthopedics, osteosarcoma.



1. Estudiante de pregrado de la Escuela de Ciencias de la Salud "Doctor Francisco Battistini Casalta" Universidad de Oriente, núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar, Venezuela.

Puerto Ordaz, estado Bolívar, Venezuela. CP: 8050

E-mail: carlos.rojas.quijada@gmail.com

Recibido: 9 de diciembre 2020.
Aceptado: 10 de mayo 2021.
Publicado: 2 de julio 2021.

Para citar este artículo/For reference this article:
Rojas-Quijada, C. Revisión narrativa: Osteosarcoma. ¿Qué progreso se ha conseguido en la última década?. Acta Cient Estud. 2021; 14(2):37-45. Disponible en: www.actacientificaestudiantil.com.ve/vol-14-num-2-a1/

INTRODUCCIÓN

Los osteosarcomas (OS) son un grupo de tumores del tejido conjuntivo con distintos grados de potencial maligno que representan la causa más frecuente de cáncer en los huesos [1]. Su incidencia es de 2 a 3 por cada millón de habitantes por año, y asciende a 8–11 por cada millón de habitantes por año entre los 15 y 19 años [2]. Su aparición ocurre principalmente durante los 10–14 años de edad y también posterior a los 65 años, siendo más común en varones (5,4 por millón) que en mujeres (4,1 por millón) [3]. Es la tercera causa de cáncer primario en adolescentes, siguiendo a la leucemia y los linfomas [4]. Durante la mayor parte del siglo XX, la supervivencia a los cinco años era de 20%, siendo la amputación el tratamiento de elección para OS de alto grado. Luego de los años 70, la introducción del tratamiento quimioterápico la aumentó a 50%, posibilitando el énfasis en las cirugías preservadoras de extremidades [5].

La mejoría en el pronóstico y supervivencia en pacientes con OS ha estado estancada en las últimas décadas entre 50 y 70%. Aún existen casos con metástasis que desarrollan lesiones resistentes a la quimioterapia, creándose tumores secundarios que aumentan la morbilidad [6]. Debido a la necesidad de actualización constante en busca de mejores resultados para los pacientes, la presente revisión tiene el objetivo de actualizar a la comunidad médica en relación a los avances en el diagnóstico y manejo quirúrgico o quimioterapéutico del OS durante los últimos años, así como su impacto en las tasas de supervivencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Para la recopilación de información, se revisaron, durante los meses de octubre y noviembre de 2020, distintas bases de datos y plataformas relacionadas a las ciencias de la salud, incluyendo SciELO, PubMed,

ResearchGate y Elsevier, que arrojaron resultados de libros, artículos científicos, revisiones sistemáticas y revistas especializadas en el tema. Se utilizaron las palabras claves: osteosarcoma, *bone tumors*, *bone neoplasm*, *osteosarcoma diagnosis*, *orthopedic oncology*, *child chemotherapy*, e *immunotherapy*, en inglés, así como osteosarcoma, tumores óseos, diagnóstico osteosarcomas, ortopedia oncológica, cirugía osteosarcoma, quimioterapia cáncer infantil, quimioterapia osteosarcoma, e inmunoterapia, en español.

Como criterios de inclusión se tomaron en cuenta: artículos, libros y estudios relacionados con el OS publicados principalmente en los últimos 10 años en fuentes reconocidas y aceptadas internacionalmente, redactados en los idiomas español e inglés. En menor cantidad se recopiló información esencial para el tema en artículos y textos clásicos de décadas previas. Como criterio de exclusión se mencionan: artículos redactados en un idioma distinto al inglés o español, publicaciones de metodología cuestionable, textos no relacionados y publicaciones anteriores al año 2010 que no fueran textos de referencia indispensables para la temática.

El proceso de revisión y selección de las publicaciones tomadas en cuenta para el artículo se encuentra diagramado en la figura 1.

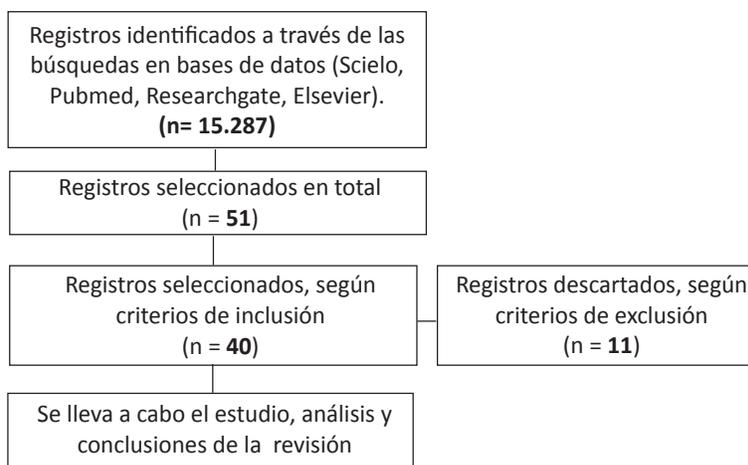


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de recolección de datos.

Fuente: Mother D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman PG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *PLoS Med*; 2009;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed1000097

TIPOS DE OSTEOSARCOMA

La Organización Mundial de la Salud clasifica al OS como: central de bajo grado, osteosarcomas no especificados (convencional, telangiectásico, de células pequeñas), parosteal, periosteal, superficiales de alto grado, y secundarios (en enfermedad de Paget, asociado a radiación, post infarto óseo, post osteomielitis crónica, relacionado a implantes, secundario a desórdenes postcigóticos) [7]. Histopatológicamente se dividen, según su diferenciación celular, en tumores de bajo grado, grado intermedio, y alto grado. Más del 90% de los OS son de alto grado y están subclasificados en convencionales (osteoblásticos: 70%; condroblásticos: 12%; y fibroblásticos: 10%); telangiectásicos: 4%; de células pequeñas y superficiales: <1% cada uno; y secundarios: 5% [8]. Los de bajo grado son menos frecuentes y generalmente aparecen en la tercera o cuarta década de vida, pudiendo ser de tipo superficiales (parostal: 4-6%; y periostal), o medulares, que representan del 1 a 2% de estos tumores [5].

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Estos tumores suelen formarse en la región metafisiaria de los huesos largos de los miembros, en especial en el fémur y en la tibia. A pesar de que puede aparecer en cualquier parte del cuerpo, el OS suele distribuirse alrededor de la rodilla (en un 60% de los casos), en el área del hueso púbico y fémur (15%), epífisis proximal del húmero (10%) y huesos maxilares (8%) [9]. Comúnmente los pacientes presentan dolor en el sitio de la lesión, que puede ser intermitente o aumentar progresivamente, exacerbándose al cargar peso; también pueden presentar hinchazón, fracturas patológicas y pérdida de peso. Así mismo, puede presentarse una masa dolorosa en la región afectada, así como venas dilatadas y edema distal a la lesión,

en caso de tumores de gran tamaño. Lo inespecífico de estos síntomas, – o su posible confusión con otras patologías –, hace que pueda retardarse el diagnóstico, empeorando el pronóstico [10,11].

Se recomienda siempre tener en cuenta al OS como posible diagnóstico diferencial en personas con los síntomas descritos. La radiografía simple es el método de imagen de elección para el diagnóstico de tumores óseos, sobre todo, tomando en cuenta la edad del paciente [12]. Ante la obtención de hallazgos como destrucción ósea con patrón permeativo, extensión a tejido blando, reacción perióstica espiculada (también conocida como signo del sol radiante), triángulo de Codman, opacidades algodinosas del hueso tumoral y lesiones líticas, se recomienda realizar resonancia magnética en lugar de tomografía, pues ha mostrado ser más eficaz al momento de determinar la relación del tumor con estructuras adyacentes como tejido blando y estructuras neurovasculares [1,13]. La tomografía es útil para localizar fracturas, irregularidades de la mineralización y metástasis [14].

A pesar de que no existen pruebas de laboratorio capaces de diagnosticar el OS, exámenes básicos como hematología completa, panel metabólico, y test de funcionalidad renal y hepática pueden ser útiles para los pacientes previo al inicio de quimioterapia. La fosfatasa alcalina puede estar elevada en un 40% de pacientes con OS, lo cual se asocia a un mayor riesgo de recurrencia. También se observa elevación del lactato deshidrogenasa y es un signo de mal pronóstico [15]. La proteína C reactiva (PCR) tiene valor pronóstico, ya que los pacientes, con una concentración de PCR mayor a 1 gr/ml, presentan una supervivencia de 36,7% a los cinco años, comparado con el 73,8% de pacientes con valores normales [16]. El descenso en los valores de la hematología se asocia al aumento del tamaño del tumor.

En los últimos años se han evaluado nuevas técnicas, como en el caso del metaanálisis realizado por Liu *et al.*, donde pusieron a prueba la data disponible sobre la emisión de positrones de 18F-fluorodesoxiglucosa (F-FDG), que detecta grandes cantidades de fluorodesoxiglucosa (FDG), un análogo radioactivo de la glucosa, que puede identificar sitios de gran actividad metabólica de varios tumores malignos. Concluyeron que esta técnica, combinada con una tomografía computarizada (CT-PET SCAN o PET SCAN), tiene una excelente precisión en el diagnóstico, estadificación, y monitorización de recurrencia del OS [17]. También, el campo de la oncología ortopédica ha unido fuerzas con la bioingeniería para crear modelos tridimensionales que permitirían evaluar elementos claves del tumor, como su interacción celular con la matriz mineralizada del hueso, consiguiendo entender factores individuales que ayudan a su progresión y ayudando a comprender la biología básica del OS [18].

El diagnóstico se confirma mediante una biopsia llevada a cabo por un ortopedista oncólogo. Ésta permitirá la estadificación del tumor y dirigirá el tratamiento. Sin importar si la misma es realizada por cirugía abierta o por una aguja percutánea, es necesaria la remoción completa del área de la biopsia para evitar la diseminación de células cancerígenas [13]. Se recomienda enviar tempranamente al paciente a un centro especializado para el cáncer, pues este constituye un factor clave para la maximización de la supervivencia y calidad de vida [19]. El OS se puede estadificar según el sistema de la *Musculoskeletal Tumor Society*, también conocida como sistema de *Enneking* [20], presentado en la **tabla 1**, el cual clasifica los tumores en base a su grado histológico, localización intra o extracompartimental, y presencia de metástasis. Es común la diseminación hacia pulmón y otros huesos, por lo que la estadificación debe evaluarse mediante tomografía de tórax, CT-PET y gammagrama óseo.

Estadificación	Sitio	Grado	Metástasis
IA	Intracompartimental (T1)	Bajo (G1)	No (M0)
IB	Extracompartimental (T2)	Bajo (G1)	No (M0)
IIA	Intracompartimental (T1)	Alto (G2)	No (M0)
IIB	Extracompartimental (T2)	Alto (G2)	No (M0)
III	T1 o T2	G1 o G2	Si (M1)

Tabla 1. Sistema de estadificación quirúrgica de Enneking para sarcomas del hueso. En la tabla se clasifican las presentaciones del OS desde el grado IA al grado IIB según su localización respecto al compartimento del hueso, grado de diferenciación celular y existencia de metástasis.

Fuente: Enneking W, Spanier S, Goodman M. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res.* Noviembre 1980;(153):4-18.

TRATAMIENTO

El OS de bajo grado es poco común y presenta un crecimiento lento y sin diseminaciones. Puede tratarse solo con escisión quirúrgica y la quimioterapia se evita si anatomía patológica confirma el bajo grado de la lesión [5]. El manejo estándar de un OS de alto grado, independientemente de existencia de metástasis, incluye quimioterapia neoadyuvante, seguida por resección quirúrgica con bordes negativos del tumor primario, posteriormente reconstrucción, culminando idealmente con quimioterapia adyuvante [21].

Desde el punto de vista quirúrgico, la cirugía busca la resección completa del tumor [22]. Los OS de bajo grado bien diferenciados, tienen una mejor tasa de supervivencia y pueden tratarse solo con resección, a pesar de las dificultades en su diagnóstico y la posibilidad de convertirse en OS convencionales. En el estudio de Albergo *et al.* analizaron a 22 pacientes con OS parostal de bajo grado tratados con resección y reconstrucción ósea, quienes presentaron una supervivencia de 91% a los 10 años posteriores al diagnóstico, con cuatro pacientes del grupo presentando una recidiva local y dos una de larga distancia en el pulmón [23].

Históricamente, existía el debate respecto a la elección de amputar o preservar la extremidad al momento de extirpar el tumor; hoy en día, la amputación solo se recomienda en tumores no operables y con compromiso de tejidos blandos y contaminación vascular [5]. Traven *et al.* establecieron que la cirugía de amputación fue asociada con una mayor mortalidad (cociente de riesgos de 1.7) comparada con la cirugía de preservación de la extremidad [24]. Evans *et al.* llegaron a una conclusión similar, señalando una mayor mortalidad en pacientes que se trataban con cirugía de amputación. Sin embargo, establecieron que los pacientes amputados con OS de alto grado tienen variables demográficas y clínico-patológicas adversas, las cuales incluyen edad avanzada, bajos ingresos económicos, peor acceso a aseguradoras de salud, así como tumores de mayor tamaño, y en un estadio más avanzado [25].

La meta de la cirugía de preservación de la extremidad es maximizar la funcionalidad de la extremidad para mantener la calidad de vida sin comprometer la supervivencia y tasas de recurrencia del tumor. Hoy en día, estos procedimientos se utilizan en un 80 a 95% de los pacientes con OS y la supervivencia de 5 años es de 60 a 75% [26]. Takeuchi *et al.* defienden incluso que la cirugía puede preservar la articulación del paciente, citando el avance en las técnicas de imagen y quirúrgicas, las cuales pueden conservar la epífisis en pacientes selectos luego de una cuidadosa definición de los márgenes del tumor y su precisa escisión [27].

Luego de extirpar el tumor, la cirugía preservadora requiere una reconstrucción del área reseada con el uso de varias técnicas. La utilización de endoprótesis modulares ha mejorado los resultados de la cirugía, incluso permitiendo que los pacientes logren altos niveles de actividad deportiva postquirúrgica [28]. Según los pacientes evaluados por Han *et al.*, la utilización de hueso alógrafo masivo es segura y efectiva para la reconstrucción

de defectos óseos tras la resección de OS en extremidades, con una supervivencia de 73,3% a los cinco años libres de enfermedad [29].

Encuanto al tratamiento quimioterápico, factor pronóstico predictivo es la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Un buen resultado histológico es la presencia de más del 90 o 95% de necrosis del tumor post tratamiento, mientras que cualquier grado menor se asocia a un resultado negativo [30]. El OS era inicialmente resistente a las drogas disponibles en los años sesenta que funcionaban con otros tumores musculoesqueléticos. En los años setenta, se empezó a observar respuesta a agentes como doxorubicina y altas dosis de metotrexato. Con el pasar de los años y el descubrimiento de nuevos agentes, hoy en día existe el consenso de que la quimioterapia es responsable principal de la cura de pacientes con OS cuando se combina con resección quirúrgica del tumor primario [31].

Los pacientes reciben un esquema de quimioterapia neoadyuvante de 8 a 10 semanas antes de la cirugía [32]. El uso de altas dosis de metotrexato, doxorubicina y cisplatino es el tratamiento estándar en la mayoría de los países desarrollados [33]. Investigadores han argumentado que la logística necesaria para la administración de altas dosis de metotrexato, – incluyendo una rigurosa admisión e hidratación, equipos para medir niveles de dicho fármaco, y falta de hemodiálisis para contrarrestar los riesgos del medicamento –, no es suficiente en países en vías de desarrollo, por lo que han probado alternativas como cisplatino, doxorubicina e ifosfamida o ciclofosfamida con respuesta favorable en OS no metastásicos, pero acotan que esos estudios han tenido una muestra baja y un seguimiento variable [34].

En Venezuela se han tratado pacientes con cinco ciclos de adriamicina y cisplatino con buenos resultados [35].

Las altas dosis de ifosfamida en infusión continua han demostrado resultados relativamente alentadores en pacientes con recurrencia de OS de alto grado previamente tratados con el tratamiento estándar, teniendo un radio de respuesta mayor en pacientes pediátricos [36]. En el postoperatorio, la quimioterapia se detiene hasta los 21 días después de la cirugía para permitir la sanación de la herida quirúrgica, algunos centros administran de 12 a 29 semanas de quimioterapia adyuvante, la radioterapia tiene pocos beneficios en el esquema de tratamiento del OS, indicándose en pacientes en los que no se obtuvo márgenes negativos durante la resección, y como paliativo en casos metastásicos o de recurrencia local [32].

Se ha descrito a la inmunoterapia como una alternativa, existiendo evidencia que sugiere una respuesta a tratamientos enfocados en el sistema inmune [37]. Esta tiene un alto costo comparada con la quimioterapia disponible. Se ha estudiado el uso de trastuzumab, para atacar el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2); cixutumumab, para el factor de crecimiento similar a la insulina; y glembatumumab vedotin, para la glicoproteína no metastásica B, pero esas estrategias no mostraron la actividad antitumoral suficiente para profundizar en su estudio [37]. Mason *et al.* utilizaron la vacuna contra *Listeria monocytogenes* recombinada para inducir respuesta en las células T específicas de OS en 18 caninos, concluyendo que puede inducir inmunidad específica hacia HER2 y puede reducir la incidencia de metástasis, prolongando la expectativa de vida, lo cual puede abrir un futuro promisorio en esta área de investigación [38].

El OS tiene una sobreexpresión de la proteína transmembrana CD47, la cual evita que el sistema inmune ataque al tumor. Al inhibirla con anticuerpos monoclonales, se permite que los macrófagos asociados a

tumores lleven a cabo su actividad antitumoral, como se reflejó en los estudios de Sikic [39]. Por ahora hay investigaciones en curso con nuevas moléculas inmunoadyuvantes apuntando a la proteína celular de superficie disialogangliósido (GD2), como sagramostim, interleuquina o anticuerpos bioespecíficos de células T (BiTE). También se explora el uso de denosumab, que tiene como objetivo el ligando RANK en pacientes con OS [37]. La poca penetración de las células inmunes al tumor, baja actividad de células T disponibles, así como la falta de neoantígenos estimulantes y distintos mecanismos para evadir al sistema inmune, son algunos de los factores que hacen que la inmunoterapia no genere resultados sólidos en este tipo de tumor [40].

CONCLUSIONES

A pesar de que los avances en quimioterapia y cirugía han mejorado el pronóstico de pacientes con OS, no hay evidencia constante de una mejoría de la supervivencia en la última década. Es necesario continuar los esfuerzos por entender mejor los detonantes, génesis del tumor, así como la progresión de la enfermedad, lo que permitirá a mediano plazo desarrollar nuevas drogas y explorar opciones en el campo de la inmunoterapia, medicina personalizada, y terapias específicas contra mecanismos que puedan generar resistencia a los medicamentos.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

- Greenspan A, Remagen W. Tumores osteoblásticos (formadores de hueso). En: Greenspan A, Remagen W. Tumores de huesos y articulaciones. 1era edición. Marbán; 2002. 25–122.
- Rodríguez-Franco J, Técualt-Gómez R, Amaya-Zepeda R, Atención-Chan A, Cario-Méndez A, González-Valladares R. Comportamiento epidemiológico del osteosarcoma en la población mexicana entre 2005 y 2014. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol*. 6 agosto 2015;81:219–26.
- Ottaviani G, Jaffe N. The epidemiology of osteosarcoma. *Cancer Treat Res [Internet]*. 12 agosto 2009 [Citado el 10 de octubre de 2020];152:3–13. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0284-9_1.
- Durfee R, Mohammed M, Luu H. review of osteosarcoma and current management. *Rheumatol Ther [Internet]*. 19 octubre 2016 [Citado el 10 de octubre de 2020]; 3(2):221–43. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40744-016-0046-y>
- Misaghi A, Goldin A, Awad M, Kullidjian A. Osteosarcoma: a comprehensive review. *SICOT J [Internet]*. 9 abril 2018 [Citado el 10 de octubre de 2020];4:12. Disponible en: <https://doi.org/10.1051/sicotj/2017028>
- Beaury M, Kelly M, Sharp G, Cottrell J. A Review of Osteosarcoma Therapeutics. *J Cancer Treat & Diagnosis*. 24 abril 2018;2(2):21–9.
- The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours. 5ta edición. Lyon: IARC Press; 2020.
- Kager L, Tamamyang G, Bielack S. Novel insights and therapeutic interventions for pediatric osteosarcoma. *Future Oncol [Internet]*. 21 septiembre 2016 [Citado el 10 de octubre de 2020];13(4):357–68. Disponible en: <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0261>
- Olivera F, Olivera F, Tamayo P, Millán V. Osteosarcoma de mandíbula, presentación de un caso. *RM*. 5 mayo 2018 [Citado el 10 de octubre de 2020];22(2):439–48.
- Pan K, Chan W, Chia Y. Initial symptoms and delayed diagnosis of osteosarcoma around the knee joint. *J Orthop Surg*. 1 abril 2010;18(1):55–7.
- Chokshi K, Chokshi A, Mhambrey S, Chokshi R. Pediatric osteosarcoma: a review. *Int J Oral Health Med Res*. Mayo 2015;2(1):92–9.
- Sastoque J, Llano J, Moreno J, Lotero J. Es la radiografía simple verdaderamente importante en el diagnóstico de tumores óseos. *Rev Colomb Radiol*. Septiembre 2016;27(3):4505–11.
- Ferguson J, Turner S. Bone cancer: diagnosis and treatment principles. *Am Fam Physician*. 15 agosto 2018;98(4):205–13.
- Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 5ta edición. Londres, Reino Unido: Academic Press; 2010. pp. 739–57.
- Beaury M, Kelly M, Sharp G, Cottrell J. A review of osteosarcoma therapeutics. *J Cancer Treat & Diagnosis*. 24 abril 2018;2(2):21–9.
- Funovics P, Edelhauser G, Funovics M, *et al*. Pre-operative serum C-reactive protein as independent prognostic factor for survival but not infection in patients with high-grade osteosarcoma. *Int Orthop*. 21 enero 2011;35(10):1529–36.
- Liu F, Zhang Q, Zhou D, Dong J. Effectiveness of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and staging of osteosarcoma: a meta-analysis of 26 studies. *BMC cancer [Internet]*. 5 abril 2019 [Citado el 12 de octubre de 2020];19(1):323. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5488-5>
- Chow T, Wutami I, Lucarelli E, Choong P, Duchi S, Di Bella C. Creating in vitro 3D tumour models: a guide for the biofabrication of a primary osteosarcoma model. *Tissue Eng Part B Rev [Internet]*. 2 noviembre 2020 [Citado el 12 de octubre de 2020]:1–16. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2020.0254>
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Improving outcomes for people with sarcoma: the manual. Londres, Reino Unido: National Collaborating Centre for Cancer; 2006.
- Ando K, Heymann M, Stresing V, Mori K, Rédini F, Heymann D. Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma. *Cancers*. 24 mayo 2013;5(2):591–616.
- Martínez L, Ozaeta D, González N. Caracterización de los niños con osteosarcoma no metastásico quienes recibieron tratamiento con mifamurtida en dos instituciones de Bogotá (Colombia) entre 2014 y 2017. *Univ Med [Internet]*. 30 septiembre 2019 [Citado el 12 de octubre de 2020];60(4). Disponible en <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-4.oste>
- Betz M, Dumont C, Fuchs B, Exner G. Physeal distraction for joint preservation in malignant metaphyseal bone tumors in children. *Clin Orthop Relat Res*. 28 diciembre 2011;470(6):1749–54.
- Albergo J, Farfalli G, Ayerza, M, Muscolo D, Aponte-Tinao L. Osteosarcoma parosteal de bajo grado: evolución oncológica y clínica. *Medicina*. 1 octubre 2015;75:303–6.
- Traven S, Brinton D, Walton Z, Liddy L. A propensity-score matched analysis of limb salvage vs amputation for osteosarcoma. *J Surg Oncol*. 4 septiembre;120(7):1252–8.
- Evans D, Lazarides A, Visgauss J, Somarelli J, Blazer D, Brigman B, Eward W. Limb salvage versus amputation in patients with osteosarcoma of the extremities: an update in the modern era using the National Cancer Database. *BMC Cancer [Internet]*. 14 octubre 2020;20(1):995. Disponible en <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07502-z>
- Grinberg S, Posta A, Weber K, Wilson R. Limb salvage and reconstruction options in osteosarcoma. *Adv Exp Med Biol*. 31 diciembre 2019;1257:13–19.
- Takeuchi A, Yamamoto N, Hayashi K *et al*. Joint-preservation sur-

- gery for pediatric osteosarcoma of the knee joint. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 5 diciembre 2019 [Citado el 15 de octubre de 2020];38(4):709–22. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09835-z>
28. Lang N, Hobusch G, Funovics P *et al*. What sports activity levels are achieved in patients with modular tumor endoprotheses of osteosarcoma about the knee? *Clin Orthop Relat Res*. 26 julio 2014; 473(3):847–54.
 29. Han G, Wang Y, Bi W, Jia J, Wang W, Xu M, Zheng X, Mei L, Yang M. Reconstruction using massive allografts after resection of extremity osteosarcomas the study design: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. Septiembre 2015; 21: 108–111.
 30. Lilienthal, Herold N. Targeting molecular mechanisms underlying treatment efficacy and resistance in osteosarcoma: a review of current and future strategies. *Int J Mol Ciencia* .19 septiembre 2020;21(18):6885.
 31. Benjamin R. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a historical perspective. *Adv Exp Med Biol*. 2 junio 2020;1257:1–10.
 32. Simpson E, Brown H. Understanding osteosarcomas. *JAAPA*.31 agosto 2018;31(8):15–19.
 33. Bielack S, Smeland S, Whelan J, Marina N, Jovic G, Hook J, *et al*. Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon alfa-2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: First results of the EURAMOS-1 good response randomized controlled trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 10 julio 2015 [Citado el 25 de octubre de 2020];33(20):2279–87. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.60.0734>
 34. Rastogi S, Aggarwal A, Tiwari A, Sharma, V. chemotherapy in non-metastatic osteosarcoma: recent advances and implications for developing countries. *J Glob Oncol* [Internet]. 18 enero 2017 [Citado el 25 de octubre de 2020];4:1–5. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JGO.2016.007336>
 35. Fuenmayor C, Garcia M, Petrosino P, Sandia A, Gutiérrez M. Paciente pediátrico con lesión osteolítica expansiva, osteosarcoma telangiectásico versus quiste óseo aneurismático, reporte de caso. *Med ULA*. 14 diciembre 2016; 25 (1): 56–60.
 36. Palmerini E, Setola E, Grignani G, D'Ambrosio L, Comandone A, Rigghi A, *et al*. High dose ifosfamide in relapsed and unresectable high-grade osteosarcoma patients: a retrospective series. *Cells*. 31 octubre 2020;9(11):2389.
 37. Wedekind M, Wagner L, Cripe T. Immunotherapy for osteosarcoma: where do we go from here? *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 19 junio 2018 [Citado el 1 de noviembre de 2020];65(9): Disponible en: <https://doi.org/10.1002/pbc.27227>
 38. Mason N, Gnanandarajah J, Engiles J, Gray F, Laughlin D, Gaurnier-Hausser A, *et al*. Immunotherapy with a her2-targeting listeria induces her2-specific immunity and demonstrates potential therapeutic effects in a phase I trial in canine osteosarcoma. *Clin Cancer Res*. 1 septiembre 2016 [Citado el 1 de noviembre de 2020];22(17):4380–90.
 39. Sikic B, Lakhani N, Patnaik A, Shah S, Chandana S, Rasco D, *et al* .First-in-human, first-in-class phase I trial of the anti-cd47 antibody hu5f9-g4 in patients with advanced cancers. *J Clin oncol* [Internet]. 2019 [Citado el 1 de noviembre de 2020];37(12):946–53. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02018>
 40. Chia W, Beird H, Livingston A, Advani S, Mitra A, Shaolong C, *et al*. Immuno-genomic landscape of osteosarcoma. *Nat Commun*. 21 febrero 2020;11(1):1008.