



# Revista Chilena de Ortopedia y Traumatología

[www.elsevier.es/rchot](http://www.elsevier.es/rchot)



## ARTÍCULO ORIGINAL

### «Factores pronósticos de sobrevida de pacientes con osteosarcoma»

Lorena Salvo Aguilera<sup>a,\*</sup> y Gabriel Cavada Ch.<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto Traumatológico, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 11 de diciembre de 2015; aceptado el 29 de enero de 2016

Disponible en Internet el 4 de marzo de 2016

#### PALABRAS CLAVE

Cáncer;  
Factores pronósticos;  
Incidencia  
osteosarcoma;  
Osteosarcoma;  
Sobrevida

#### Resumen

**Objetivo:** Identificar los factores pronósticos de sobrevida de pacientes con osteosarcoma a través de un modelo paramétrico de sobrevida.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, observacional, el cual incluyó 68 pacientes con diagnóstico de osteosarcoma atendidos en el Instituto traumatológico entre el 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2012.

Para el cálculo del promedio de incidencia de osteosarcoma se consideró como denominador, la población mayor e igual 15 años, en el tiempo de estudio.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos, edad igual o mayor a 15 años y biopsia positiva para cualquier tipo de osteosarcoma.

Se consideraron las siguientes variables predictoras: sexo, localidad del tumor, metástasis pulmonar, recidiva, tipo de osteosarcoma, grado histológico, tratamiento y porcentaje de necrosis tumoral.

**Resultados:** La tasa de incidencia promedio de osteosarcoma en la población de 15 años o más fue de 0,98 casos por un millón de habitantes por año. El modelo multivariado contempló como mal pronóstico: sexo masculino, metástasis pulmonar durante el primer año, recidiva y necrosis tumoral menor al 90%.

**Discusión:** Las variables predictoras de sobrevida de pacientes con osteosarcoma que coinciden con otros modelos multivariados son: sexo masculino, metástasis pulmonar y porcentaje de necrosis tumoral menor al 90%. Por otra parte, la discrepancia con otros autores se puede explicar por la gran variación en la metodología utilizada, como también por la variabilidad de factores pronósticos considerados, más que por diferencias tangibles en el manejo de estos pacientes en los diferentes centros asistenciales.

© 2016 Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [lorenasalvoa@gmail.com](mailto:lorenasalvoa@gmail.com), [nonosalvo@hotmail.com](mailto:nonosalvo@hotmail.com) (L. Salvo Aguilera).

**KEYWORDS**

Cancer;  
Prognostic factors;  
Osteosarcoma  
incidence;  
Osteosarcoma;  
Survival

**«Prognostic factors for survival of patients with osteosarcoma»****Abstract**

*Objective:* To identify prognostic factors of survival in patients with osteosarcoma, using a parametric survival model.

*Material and methods:* A retrospective cohort study was carried out on 68 patients diagnosed with osteosarcoma and who were treated at Traumatology Institute from January 1 2002 to December 31 2012.

In order to calculate the mean incidence of osteosarcoma, the population greater than or equal to 15 years old during the study period was considered as a denominator. The following were inclusion criteria: patients of either sex, age greater than or equal to 15 years, and positive biopsy for any kind of osteosarcoma.

The following predictor variables were considered: sex, tumour site, lung metastasis, relapse, kind of osteosarcoma, histological grade, treatment, and percentage of tumour necrosis.

*Results:* The mean incidence rate of osteosarcoma in the population studied was 0.98 cases per 1 million people per year. As a poor prognosis, the multivariate model showed: masculine gender, lung metastasis during the first year, relapse, and less than 90% of tumour necrosis.

*Discussion:* The predictor variables of survival in patients with osteosarcoma that agree with other multivariate models are: masculine gender, lung metastasis, and less than 90% of tumour necrosis. On the other hand, the discrepancy with other authors can be explained by the wide variation in the methodology used, as well as the variability of the prognostic factors considered, rather than tangible differences in patient management in the various medical centres.

© 2016 Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

El osteosarcoma (OS) es un tumor óseo maligno de origen mesenquimatoso que tiene como característica principal la producción de material osteoide<sup>1</sup>.

Al ser una patología de baja incidencia<sup>2</sup> y con reporte de mortalidad considerable, resulta útil contar con información recopilada de una institución de salud, que es centro de referencia nacional para esta patología en Chile. Aportando información relevante, respecto a factores pronósticos de sobrevida, orientando al equipo de salud en la toma de decisiones.

Con la introducción de la quimioterapia (QMT), antes y después de la cirugía en pacientes con enfermedad localizada, la tasa de sobrevida a los 5 años se elevó de 20 a 70%<sup>1</sup>.

La presencia de metástasis pulmonar al momento del diagnóstico empeora claramente la sobrevida a los cinco años, llegando, en algunos casos, a un 21%<sup>3,4</sup>.

Existe consenso en la literatura que refiere que el grado de necrosis tumoral menor al 90%, inducida por la quimioterapia preoperatoria, es un factor pronóstico importante en relación con la supervivencia de los pacientes con OS primario<sup>5-7</sup>.

Por otra parte, existe controversia con relación a otras variables, tales como: sexo, localidad del tumor, tipo de osteosarcoma y tipo de cirugía, debido a la variación en la metodología utilizada, como también la variabilidad de factores pronósticos considerados<sup>6-11</sup>.

El objetivo de este estudio es identificar los factores pronósticos de sobrevida de pacientes con OS a través de un modelo paramétrico de riesgos proporcionales.

**Material y método**

Este artículo contó con la autorización del comité de ética de la institución.

Correspondió a un estudio de cohorte retrospectivo, observacional, el cual incluyó los pacientes con diagnóstico de OS atendidos en el Instituto traumatológico de Santiago de Chile entre el 1 de enero del 2002 y el 31 de diciembre del 2012.

Los pacientes provinieron de 37 ciudades de Chile que ingresaron en el Instituto traumatológico, centro de referencia nacional para pacientes de 15 años o más con esta patología, para corroborar diagnóstico de OS a través de biopsia y posterior resolución quirúrgica. Los pacientes con OS, de este grupo de edad, fueron incorporados al Plan Acceso Universal de Garantías Explícitas en el año 2013.

Los datos de las variables predictoras se obtuvieron de las fichas clínicas y la fecha de muerte del registro civil e identificación.

Los criterios de inclusión correspondieron a pacientes de ambos sexos, de 15 años o más, con biopsia positiva para cualquier tipo de OS y que contaran con el registro de todas las variables predictoras para el estudio.

Los pacientes quedaron excluidos cuando presentaron diagnóstico de OS fuera del periodo de estudio y por pérdida del paciente por un periodo superior a 24 meses al término del estudio o fecha de muerte.

Se contó con un registro de 99 pacientes con diagnóstico de OS, de estos, 31 pacientes no presentaron los criterios de inclusión. Quedando una muestra constituida por 68 pacientes.

Para el cálculo promedio de la tasa de incidencia de OS, se consideró como denominador la población mayor e igual a 15 años, clasificada por sexo, por cada año de estudio, obtenida de las estadísticas vitales del Instituto Nacional de Estadísticas de Chile.

Se consideraron las siguientes variables predictoras: sexo masculino, localidad del tumor (fémur), metástasis pulmonar durante el primer año desde el diagnóstico de OS, presencia de recidiva, tumores centrales, OS central convencional condroblástica (CCC), grado histológico igual a tres, cirugía mixta (cirugía conservadora y posteriormente cirugía radical), ausencia de 3 ciclos de QMT neoadyuvante, ausencia de 3 ciclos de QMT adyuvante, ausencia de tratamiento según protocolo (3 ciclos de QMT neoadyuvante, cirugía, 3 ciclos de QMT adyuvante) y porcentaje de necrosis tumoral menor al 90%.

Para detallar las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de los pacientes con OS se utilizó como medida de posición la mediana y como medida de dispersión el rango intercuartílico, ya que todas las variables cuantitativas continuas no presentaron una distribución normal. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se realizó exploración de la distribución de probabilidades para tiempo de sobrevida, y se evaluó la calidad de ajuste según residuos de Cox-Snell, ajustando a una distribución Weibull en un 95%.

La sobrevida global (SG) se definió como el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y la muerte o el último control. El método de Kaplan-Meier se utilizó para definir esta medida de tiempo.

Se consideraron los hazard ratio para evaluar los factores predictores, de manera univariada. Se utilizó el test log-rank para la comparación de la SG entre distintos grupos.

En el modelo multivariado se consideraron todas las variables que presentaron diferencia significativa en el análisis univariado y que su nivel de significación para incluirlas y eliminarlas en el modelo final fuese menor a 0,05 y 0,1, respectivamente.

Para todas las otras pruebas se consideró un nivel de significación menor a 0,05.

Los datos se procesaron en STATA versión 12.0.

## Resultados

La tasa de incidencia promedio de OS para 15 años y más, fue de 0,98 casos por un millón de habitantes por año, siendo mayor en hombres (1,3) que en mujeres (0,67).

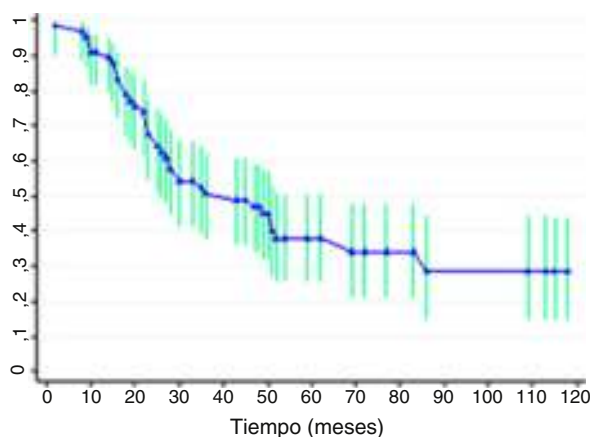
El tiempo del diagnóstico de OS desde la biopsia fue en el 50% de los casos, menor a  $7 \pm 4$  días.

El 63,2% (IC: 51,5-75,0) de los pacientes fue de sexo masculino ( $p = 0,029$ ).

La mediana de edad fue de  $20,8 \pm 10,9$  años. Según sexo, la mediana de los hombres y mujeres fue de  $19,7 \pm 10,4$  y  $22,4 \pm 16$  años, respectivamente, no difiriendo significativamente ( $p = 0,1901$ ).

En la mayoría de los pacientes, el OS se localizó en el fémur (47%; IC: 34,8-59,2%) y en segundo lugar en la tibia (34%; IC: 22,3-45,4%).

Al 31% (IC: 19,6-42,1%) se le diagnosticó metástasis pulmonar durante el primer año desde el diagnóstico de OS y



**Figura 1** Sobrevida de pacientes con osteosarcoma de 15 años o más (IC 95%).

al 50% de los que presentaron metástasis pulmonar se les diagnosticó antes de los  $340 \pm 365$  días (11,3 meses).

El 32% (IC: 20,9-43,8%) presentó recidiva, diagnosticada en el 50% de los pacientes en un tiempo inferior a los  $16,5 \pm 9$  meses.

El 90% (IC: 82,3-97,1%) de los diagnósticos de OS correspondió a la variedad de tumores medulares o centrales, de los cuales predominó la subclasificación central convencional de diferenciación osteoblástica (68%; IC: 56,2-79,1%).

Según el examen histológico el 58,8% (IC: 46,8-70,8%), correspondió a grado 3, 26,5% (IC: 15,7-37,2%) a grado 2 y el 14,7% (IC: 6,1-23,3%) a grado 1.

En relación al tratamiento, el 99% se realizó 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante y el 88% se realizó 3 ciclos de quimioterapia adyuvante.

El 48,5% (IC: 36,3-60,7%) se realizó cirugía conservadora, el 25% (IC: 14,4-35,6%) cirugía radical y el 26,4% (IC: 15,7-37,2%) requirió en primera instancia de cirugía conservadora y posteriormente radical.

El 87% (IC: 78,5-95,0%) se realizó tratamiento de OS según protocolo (3 ciclos de QMT preoperatoria, cirugía y 3 ciclos de QMT postoperatoria).

El tiempo transcurrido entre la primera cirugía desde el diagnóstico de OS, para el 50% de los pacientes fue menor a  $130 \pm 43$  días (4,3 meses).

Posteriormente a la quimioterapia neoadyuvante se observó una mediana del 70% de necrosis de la masa tumoral examinada y solo el 31% (IC: 19,6-42,1%) presentó una necrosis igual o superior al 90%.

La mediana del tiempo de seguimiento fue de  $29 \pm 33$  meses, con un mínimo de uno y un máximo de 127 meses.

La sobrevida global a los 5 y 10 años fue de 38 y 29%, respectivamente.

La **figura 1** muestra la función de sobrevida a través del tiempo, con sus respectivos IC, observándose que a contar de los 85 meses hasta el final del tiempo de estudio la sobrevida se hace constante.

La **tabla 1** muestra la sobrevida a 5 años según algunas variables predictoras, destacando que la sobrevida menor, la presentan pacientes de sexo masculino, aquellos que presentaron metástasis pulmonar durante el primer año desde diagnóstico de OS, pacientes con recidiva, con porcentaje

**Tabla 1** Sobrevida a 5 años de personas con OS, de 15 años o más, según algunas variables predictoras

Variabes	Categorías	Sobrevida a 5 años	Valor p
Sexo	Hombres	0,18	0,0003
	Mujeres	0,68	
Metástasis pulmonar en el primer año	Presencia	0,16	0,0000
	Ausencia	0,47	
Recidiva	Presencia	0,18	0,0288
	Ausencia	0,50	
Porcentaje de necrosis tumoral	<90%	0,28	0,0225
	≥90%	0,62	
Grado histológico	Igual a 3	0,25	0,0027
	Menor a 3	0,55	

**Tabla 2** Análisis univariado de factores pronósticos de sobrevida en personas con OS de 15 años o más

Variabes	Categorías	HR (IC 95%)	Valor p
Sexo	Hombres	4,1 (1,9 - 9,1)	0,000
	Mujeres		
Tipo de OS	CCC	4,7 (2,1 - 10,9)	0,000
	Otros OS		
Cirugía	Mixta	2,1 (1,1 - 4,0)	0,033
	Otras		
Metástasis pulmonar en el primer año	Presencia	4,2 (2,2 - 8,1)	0,000
	Ausencia		
Recidiva	Presencia	2,1 (1,1 - 4,0)	0,018
	Ausencia		
Tratamiento	Según protocolo	1,6 (0,6 - 4,0)	0,357
	Otros		
Porcentaje de necrosis tumoral	<90%	3,0 (1,3 - 6,9)	0,008
	≥90%		
Grado histológico	Igual a 3	2,7 (1,3 - 5,4)	0,005
	Menor a 3		
Localidad del tumor	Fémur	1,4 (0,8 - 2,7)	0,261
	Otros		

de necrosis tumoral menor al 90% y aquellos con grado histológico igual a 3.

La [tabla 2](#) muestra los factores predictores más relevantes en el análisis univariado, los cuales fueron: sexo masculino, metástasis pulmonar durante el primer año, recidiva, OS CCC, cirugía mixta, diferenciación celular grado 3 y porcentaje de necrosis tumoral menor al 90%.

Las otras variables: tumores centrales, ausencia de 3 ciclos de QMT neoadyuvante, ausencia de 3 ciclos de QMT adyuvante, ausencia de tratamiento según protocolo y localización del tumor (fémur), no presentaron relevancia pronóstica de sobrevida estadísticamente significativa.

El modelo multivariado señaló como mal pronóstico: sexo masculino, metástasis pulmonar durante el primer año, recidiva y necrosis tumoral menor al 90%, como se observa en la [tabla 3](#).

## Discusión

En esta oportunidad destacan como variables predictoras de mortalidad en el modelo multivariado: sexo masculino,

**Tabla 3** Análisis multivariado de factores pronósticos de sobrevida en personas con OS de 15 años o más

Variabes	HR (IC 95%)	Valor p
Sexo masculino	4,1 (1,9 - 9,2)	0,00
Metástasis en el primer año	2,7 (1,4 - 5,4)	0,00
Recidiva	2,0 (1,0 - 3,8)	0,04
Necrosis tumoral <90%	3,0 (1,2 - 7,3)	0,02

metástasis pulmonar durante el primer año, recidiva y necrosis tumoral menor al 90%, dejando fuera a variables significativas en el modelo univariado, tales como: OS CCC, cirugía mixta y diferenciación celular grado 3, por presentar colinealidad con alguna de las variables incorporadas en el modelo final.

La mayor incidencia de pacientes de sexo masculino coincide con lo encontrado por otros autores<sup>3,8,9</sup>. La diferencia de sobrevida, según sexo, solo se daría a contar desde los 15 años, siendo antes de esta edad, muy similar en hombres y mujeres<sup>12</sup>. Esta discrepancia estaría presumiblemente

relacionada con la aparición del máximo crecimiento esquelético a una edad más tardía en niños<sup>13</sup>.

La variable que coincide como factor pronóstico en OS en análisis multivariados es la presencia de metástasis pulmonar<sup>5,14</sup>. Este estudio reporta una sobrevida de los pacientes con OS que se les diagnóstica metástasis pulmonar durante el primer año de un 16% a los 5 años. Según un estudio de Berner et al. (2015)<sup>3</sup>. La presencia de metástasis en el momento del diagnóstico empeoró claramente la supervivencia a los cinco años, llegando solo a un 13,8%.

Con respecto a la región anatómica más afectada por estos tumores, la literatura muestra que el fémur es el lugar más frecuente, seguido de la tibia y húmero<sup>5-7,10,15,16</sup>. Pakos et al. (2009) reportó que el OS localizado en el fémur era un factor de mal pronóstico, resultados diferentes a los nuestros, ya que no encontramos que la ubicación del OS fuese un factor adverso<sup>7</sup>.

En la mayoría de los estudios<sup>6,10,11,16,17</sup>, la variante osteoblástica fue el tipo histológico más común. Existen desacuerdos con esta variable en cuanto a su importancia pronóstica, Petrilli et al. (1991)<sup>10</sup> la subclasificaron en osteoblástica y otros, encontrando peor pronóstico en esta última clasificación en el análisis univariado, en cambio, Bispo y de Camargo (2009)<sup>11</sup> haciendo esta misma clasificación encontraron que la variación osteoblástica es un factor independiente significativo de la SG en los pacientes con OS.

Existe consenso en la literatura que refiere que el grado de necrosis tumoral inducida por la quimioterapia preoperatoria es un factor pronóstico importante en relación con la supervivencia de los pacientes con OS primario. El porcentaje de necrosis menor al 90% se asocia a una SG inferior que aquellos con un porcentaje superior<sup>5-7</sup>. Sin embargo, Petrilli et al. (1991)<sup>10</sup> y Rech et al. (2004)<sup>16</sup> no encontraron relevancia pronóstica de esta variable.

Predominó la cirugía conservadora en el 49% de los casos, presentando una sobrevida a los 5 años de un 51%. Bacci et al. (2001)<sup>18</sup> encontró para este tipo de cirugía una sobrevida de un 48% a los 5 años.

En cuanto a la consideración pronóstica de esta variable, no existe concordancia entre diferentes autores<sup>8,11,18-20</sup>.

Bispo y de Camargo (2009)<sup>11</sup> encontraron que en la mayoría de los casos, las extremidades se conservaron a pesar de que algunos tumores eran bastante grandes. Destacando también una baja tasa de recurrencia (8,3%).

En esta oportunidad el porcentaje de recidiva fue de 32%, valor mayor a lo encontrado por Tang et al. (2015)<sup>21</sup> que fue de un 26,9%.

Takeuchi et al. (2014)<sup>19</sup> encontró una supervivencia pos-recidiva de un 30% a los 5 años. En cambio en este estudio se encontró una sobrevida de un 18% a los 5 años, siendo considerado como factor pronóstico en el análisis univariado y multivariado.

Además este mismo autor reportó que la quimioterapia después de la recidiva local no se asoció con una mejor supervivencia y además no hubo diferencia en la frecuencia de recurrencia entre los pacientes tratados con la amputación y resección local amplia<sup>19</sup>.

Como resultado de la utilización de una quimioterapia eficaz, las tasas de supervivencia a largo plazo han mejorado de un 10-20% a un 60-70% (Diao et al. [2013]<sup>22</sup>).

Resultados de Pakos et al. (2009)<sup>7</sup> sugieren que una combinación de cirugía y quimioterapia deben ser el estándar

de elección para el tratamiento. Sin embargo, debemos tener en cuenta que al menos un ensayo aleatorizado de 100 pacientes ha demostrado que la quimioterapia preoperatoria puede no mejorar los resultados<sup>23</sup>. En nuestro caso, en relación con esta variable, no se pueden emitir mayores conclusiones, ya que solo un paciente no se realizó QMT neoadyuvante.

Entre las fortalezas del estudio destacan la posibilidad de considerar la población de pacientes con OS de 15 años o más, ya que los datos se recopilaron de un centro de referencia nacional para el diagnóstico y resolución quirúrgica de esta patología. Además destaca, la metodología estadística, ya que a diferencia de otros estudios similares se logró ajustar el tiempo a un modelo paramétrico, proporcionando mayor precisión a los resultados.

Entre las debilidades, podemos mencionar, no contar con los esquemas de drogas en el tratamiento de quimioterapias, debido a la derivación de los pacientes a otro centro asistencial para estos fines. Como también la falta de solicitud de fosfatasa alcalina, variables posiblemente predictoras de mal pronóstico.

En conclusión, las variables predictoras de sobrevida de pacientes con osteosarcoma que coinciden con otros modelos multivariados son: sexo masculino, metástasis pulmonar y porcentaje de necrosis tumoral menor al 90%. Por otra parte, la discrepancia con otros autores se puede explicar por la gran variación en la metodología utilizada, como también por la variabilidad de factores pronósticos considerados, más que por diferencias tangibles en el manejo de estos pacientes en los diferentes centros asistenciales.

**Nivel de evidencia:** Estudios de pronósticos Nivel II.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Ministerio de Salud Chile. Guía Clínica AUGE: Osteosarcoma en personas de 15 años y más. Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013 [consultado 25 Abr 2015]. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/db835d0231b8115fe0400101640126b7.pdf>
2. Fitzgerald R, Kaufer H, Malkani L. Ortopedia, 2.ª ed, Buenos Aires:Ed. Médica Panamericana, 2004; p. 1164.
3. Berner K, Johannesen TB, Berner A, Haugland HK, Bjerkehaugen B, Böhler P, et al. Time-trends on incidence and survival in a nationwide and unselected cohort of patients with skeletal osteosarcoma. *Acta Oncol.* 2015;54:25-33.
4. Aljubran AH, Griffin A, Pintilie M, Blackstein M. Osteosarcoma in adolescents and adults: survival analysis with and without lung metastases. *Ann. Oncol.* 2009;20:1136-41.
5. Petrilli A, de Camargo B, Filho V, Bruniera P, Brunetto A, Jesus-Garcia R, et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic factors and impact on survival. *J Clin Oncol.* 2006;24:1161-8.
6. Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, Picci P, Giacomini S, Longhi A, et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Ann. Oncol.* 2001;12:1145-50.
7. Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, Koumoullis HD, Abudu A, Bramer JA, et al. Prognostic factors and outcomes for

- osteosarcoma: an international collaboration. *Eur J Cancer*. 2009;45:2367–75.
8. Aggerholm-Pedersen N, Maretty-Nielsen K, Keller J, Baerentzen S, Schrøder H, Jørgensen PH, et al. The importance of standardized treatment in high-grade osteosarcoma: 30 years of experience from a hospital-based database. *Acta Oncol*. 2015;54:17–24.
  9. Seker MM, Seker A, Aksoy S, Ozdemir N, Uncu D, Zengin N. Clinicopathologic features and prognosis of osteosarcoma in Turkish adults. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:3537–40.
  10. Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, Lopes LF, Bianchi A, Lopes A, et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer* [edición electrónica]. 1991 [consultado 07 May 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1855172>
  11. Bispo R, de Camargo O. Prognostic factors in the survival of patients diagnosed with primary non-metastatic osteosarcoma with a poor response to neoadjuvant chemotherapy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009;64:1177–86.
  12. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in european children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42:2124–35.
  13. National Cancer Institute. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. [consultado 07 May 2015]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>
  14. Berner K, Hall K, Monge O, Weedon-Fekjær H, Zaikova O, Bruland Ø. Prognostic factors and treatment results of high-grade osteosarcoma in Norway: A scope beyond the «classical» patient. *Sarcoma* [edición electrónica]. 2015 [consultado 30 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/sarcoma/2015/516843/>
  15. Fuchs N, Bielack S, Epler D, Biding P, Delling G, Körholz D, et al. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann. Oncol*. 1998;9:893–9.
  16. Rech A, Castro CG, Mattei J, Gregianin L, Di Leone L, David A, et al. Clinical features in osteosarcoma and prognostic implications. *J Pediatr. (Rio J)*. 2004;80:65–70.
  17. Miwa S, Takeuchi A, Ikeda H, Shirai T, Yamamoto N, Nishida H, et al. Prognostic value of histological response to chemotherapy in osteosarcoma patients receiving tumor-bearing frozen autograft. *PLoS One*. 2013;8:e71362.
  18. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Perin S, Forni C, Fabbri N, et al. Pattern of relapse in patients with osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2001;37:32–8.
  19. Takeuchi A, Lewis V, Satcher R, Moon B, Lin P. What are the factors that affect survival and relapse after local recurrence of osteosarcoma? *Clin. Orthop. Relat. Res*. 2014;472:3188–95.
  20. Bacci G, Longhi A, Cesari M, Versari M, Bertoni F. Influence of local recurrence on survival in patients with extremity osteosarcoma treated with neoadjuvant chemotherapy: the experience of a single institution with 44 patients. *Cancer*. 2006;106:2701–6.
  21. Tang S, Guo W, Yang RL, Tang XD, Li DS, Dong S. Surgical treatment and prognostic analysis of osteosarcoma in adults older than 40 years. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2015;47:165–9.
  22. Diao CY, Guo HB, Ouyang YR, Zhang HC, Liu LH, Bu J, et al. Screening for metastatic osteosarcoma biomarkers with a DNA microarray. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:1817–22.
  23. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, Gebhardt MC, Ayala AG, Harris LJ, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol*. 2003;21:1574–80.