

## RADIOLOGIA

# EVALUACIÓN DE HALLAZGOS EN EL DIAGNÓSTICO RADIOLÓGICO DEL OSTEOSARCOMA (Revisión Bibliográfica)

Juan Manuel Hernández Herrera\*

**SUMMARY**

**The correct evaluation of the studies of Medical Images, allows the definition of bone injuries and the identification of pathologies such as the Osteosarcoma, this text introduces the reader to in a brief and complete review brings over of this bone tumor and their principal differential diagnoses**

**Palabras clave**, radiología, Osteosarcoma, evaluación radiológica, lesiones óseas

**EVALUACIÓN  
RADIOLÓGICA DE  
LESIONES ÓSEAS**

Las características radiográficas que ayudan a diagnosticar una lesión ósea incluyen: (7)

- 1- Localización
- 2- Bordes
- 3- Tipo de matriz (composición del tejido tumoral)
- 4- Tipo de destrucción
- 5- Tipo de respuesta perióstica
- 6- Naturaleza y extensión al tejido blando en vecindad
- 7- Naturaleza solitaria o múltiple de la lesión

Ante la sospecha de una lesión ósea, la Rx simple es la aproximación inicial. El compromiso óseo solo será evidente si el hueso afectado ha sufrido una pérdida mineral del 30 a 50%(1).

**Reacción periostal**

Puede presentarse bajo diferentes formas radiográficas(9):

- ❖ Espículas finas de hueso debidamente calcificado: signo del cepillo. Si llega a comprometer todo el perímetro del hueso, da la imagen de «sol radiante». Es muy propio en el osteosarcoma.
- ❖ Delgadas láminas calcificadas paralelas a la superficie perióstica en la zona tumoral. Es el signo de las «telas de cebolla» y muy propia del sarcoma de Ewing o del histiocitoma fibroso maligno.
- ❖ Signo o Triángulo de Codman: se observa en los límites extremos del tumor y corresponde al levantamiento del periósteo, por el tumor subyacente; calcifica y muestra una típica imagen triangular

---

\* Centro Dianóstico Nuestra Señora, Guápiles

sobre la superficie ósea a nivel de los límites extremos del tumor. Es muy propio del osteosarcoma

**Compromiso de partes blandas**  
Significa la ruptura de la cortical y la progresión e infiltración de la masa tumoral fuera del hueso. Corresponde a un signo funesto, pues revela una lesión agresiva, generalmente maligna, y sobre todo revela que hay ya masa tumoral infiltrando partes blandas, lo cual tiene un significado pronóstico malo, limitando o impidiendo la posibilidad de resecciones óseas con conservación del miembro. La existencia de calcificaciones en medio de este tejido peritumoral revela que el proceso es osteoblastico o condroblastico, propio del sarcoma respectivo. (9)

## CONTENIDO

Puede ocurrir que dentro de la lesión haya tejidos que radiológicamente presentan diferentes aspectos(9):

- ❖ Vacío de contenido de partes blandas (quiste óseo simple).
- ❖ Contenido de tejidos blandos (tumor de células gigantes).
- ❖ Corpúsculo o masas de tejidos parcialmente calcificadas (condromas, condroblastoma epifisiario).
- ❖ Fino trabéculo calcificado, que le dan a la imagen un aspecto que los radiólogos describen como en «pompas de jabón»

multicarneral, o en «panal de abejas».

Es propio de quistes óseos simples o aneurismáticos el defecto fibroso metafisiario.

Es necesario además de la evaluación anterior expresar definitivamente su impresión sobre los siguientes puntos: (9)

- ❖ Carácteres radiológicos sugerentes de benignidad o malignidad.
- ❖ Grado de agresividad local.
- ❖ Aparente velocidad de crecimiento de la lesión, sobre todo si hay posibilidad de radiografía previa.

Por último, forman parte del examen radiológico inicial dos iniciativas propias del radiólogo: (9)

- ❖ Examen radiográfico de tórax, buscando posibles imágenes que sugieran procesos tumorales primitivos (cáncer del pulmón) o secundarios (metástasis).
- ❖ Examen radiográfico de otros segmentos esqueléticos, propio de patología poliostóticas: mieloma, displasia fibrosa del hueso, osteocondromatosis o condromatosis.

Con estos antecedentes, el radiólogo se encuentra en condiciones de informar, a modo de sugerencia, pero con un razonable margen de seguridad, si la lesión es ósea, si es tumoral, pseudotumoral y, sobre todo, si presenta caracteres propios de una lesión benigna o

maligna. (9)

### Carácteres radiológicos sugerentes de un tumor benigno

- Lesión bien delimitada.
- No es infiltrante.
- Respeta la cortical.
- En general, respeta la forma del hueso.
- No hay reacción perióstica o ella es muy discreta.
- Crecimiento lento.

### Carácteres radiológicos sugerentes de un tumor maligno

- Lesión mal delimitada.
- Infiltrante.
- Rompe cortical.
- Invade e infiltra las partes blandas peri-lesionales.
- Deforma el segmento óseo.
- Reacción periostal, generalmente intensa.
- Lesión con carácter osteolítico u osteoblastico o ambos a la vez.
- Crecimiento rápido.

Los caracteres descritos tienen un alto valor de probabilidad de corresponde a una lesión benigna o maligna, según sea el caso. Se estima que un radiólogo con una razonable experiencia en el tema, acierta con su impresión diagnóstica en un 80% de los casos en estudio. (5), sin embargo otros autores destacan que ni la historia clínica ni la exploración física ni los estudios complementarios bastan por sí solos para determinar el carácter benigno o maligno de una lesión ósea. (10)

## OSTEOSARCOMA



Imagen 1.

Radiografía anteroposterior segundo ortejo pie izquierdo con aumento. Cortesía Dr. Esteban Ruiz Ramírez. Especialista en Radiología e Imágenes médicas. Centro Diagnóstico Nuestra Señora

El Osteosarcoma de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) es un tumor maligno de alto grado, primario del hueso, intramedular en el que las células neoplásicas producen por lo menos pequeñas cantidades de osteoide (4), constituyen cerca del 20% de las neoplasias malignas primarias de hueso y son el responsable de 5 % de los tumores infantiles.(8)

La clasificación de la OMS incluye los osteosarcomas dentro del grupo de Tumores osteogénicos a saber:

- Osteosarcoma convencional
- Condroblástico
- Fibroblástico
- Osteoblastico
- Osteosarcoma telangiectásico
- Osteosarcoma de células pequeñas

- Osteosarcoma de bajo grado central
- Osteosarcoma Secundario
- Osteosarcoma Parosteal
- Osteosarcoma Periosteal
- Osteosarcoma de alto grado de la superficie

Las neoplasias malignas pediátricas, ocupaban el séptimo lugar en orden de frecuencia en EEUU. El más común es el osteosarcoma, seguido por el sarcoma de Ewing y en menor frecuencia el condrosarcoma. El osteosarcoma afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes menores de 30 años.(5,8). Según registros documentados en nuestro país en la revisión realizada por Brenes et Al, los Resultados del tratamiento del osteosarcoma en el Hospital Nacional de Niños, con la revisión de casos se identifica una ubicación de las lesiones en el fémur de 40-47%(7), en tibia 20-23%(8), en húmero 10-23% (7,8) y peroné 5%. (8) y Metástasis primaria a pulmón en 10-15% (4,7). En niños, el 80% de los tumores aparecen en los huesos alrededor de la rodilla. Afecta a los hombres en un 60% y a las mujeres en un 40%. El 58% se dan en la segunda década de vida. Presentan una distribución bimodal con respecto a la edad, con un pico a los 17 años y otro en la sexta década (secundario a lesiones óseas como Paget, osteocondroma, displasia fibrosa o lesiones previamente irradiadas). (8)



Imagen 2.

Radiografía anteroposterior pie izquierdo. Cortesía Dr. Esteban Ruiz Ramírez. Especialista en Radiología e Imágenes médicas. Centro Diagnóstico Nuestra Señora

La incidencia de tumores óseos malignos en EEUU entre 1975 y 2000 fue de 8.5 por 1.000.000 en niños de 1 a 19 años, con una sobrevida promedio a 5 años de 65.3 % en ambos sexos. No contamos con estos valores específicos en el ámbito nacional. (5). Deben obtenerse siempre imágenes radiológicas en dos planos de la lesión y, en caso necesario, efectuar una tomografía axial computarizada (TAC) y/o resonancia magnética nuclear (RMN). Las lesiones de rápido crecimiento suelen asociarse a procesos malignos, pero algunas lesiones benignas, como el quiste óseo aneurismático, pueden crecer con mayor rapidez que cualquier proceso neoplásico. (10)

### **Clínica (10,11)**

#### *Signos y Síntomas*

- ▲ Aparición según rango de edad
- ▲ Dolor nocturno e irradiado
- ▲ Interrupción del sueño
- ▲ Origen étnico
- ▲ Asemeja dolores de crecimiento
- ▲ Unilateral por lo general
- ▲ Frecuente la historia de lesión o trauma leve en la realización de ejercicios.
- ▲ Fiebre y ataque al estado general

#### *Examen Físico:*

- ▲ Edema
- ▲ Limitación movilización en la extremidad

- ▲ Disminución de la movilización
- ▲ Limitación física
- ▲ Atrofia de músculos
- ▲ Inflamación o deformidad
- ▲ Localización extremidades (55%)
- ▲ esqueleto axial (45%).

### **Detección por imágenes**

#### *Médicas*

La mayoría de los osteosarcomas se originan en la región metafisaria del hueso con datos de esclerosis mixta y lesiones líticas, siendo la esclerosis resultado de la producción osea irregular y atípica pues la mayoría de las lesiones aparecen con destrucción del hueso y formación de tejidos blandos lo que demuestra la osificación detectable en las imágenes óseas radiográficas. (11)

La **radiología simple de hueso** evidencia una lesión difusa, con áreas blásticas y líticas. Es frecuente la imagen de múltiples capas de reacción perióstica con neoformación ósea. Puede aparecer el triángulo de Codman: elevación del periostio en forma triangular a partir de la zona central del tumor. Los tejidos blandos adyacentes al hueso están, generalmente, afectados, lo que es visible en la radiografía simple. (10)

La **Tomografía Axial Computada** TAC permite demostrar el compromiso extraóseo e intraóseo en la extensión del tumor, si

existiera lesión en tejido blando o necrosis se logra visualizar mejor en las imágenes de tomografía que con la resonancia magnética; con el uso del medio de contraste se mejora la detección de lesiones (11)

La **Resonancia Magnética** se emplea para detectar la afección del hueso a través de la articulación y con ello determinar la posible extensión intra o extraósea(11), o bien la afectación de la médula ósea y la existencia de focos lejanos al tumor primario. (10)

Todo Osteosarcoma debería presentar evaluación con TC para detectar lesiones de Metástasis Pulmonar y al menos en un periodo de dos años se debe realizar un control ya que las lesiones de metástasis indican un peor pronóstico, sin embargo la respuesta a quimioterapia en lesiones pequeñas pulmonares es relativa asociada a un mejor pronóstico al paciente. (11)

**Centellografía Osea:** este estudio permite la identificación de sitios de metastasis polióstica no envolvente y extensión intraósea del tumor. Por otra parte la centellografía con talio Tl 201 como análogo del potasio se acumula en tumores benignos y malignos reflejando la presencia de la lesión. (11)

**Angiografía:** permite determinar la relación existente entre las venas tumorales y el tejido blando, detectando las lesiones y

su ubicación en el paciente para la resolución quirúrgica. (11)

**Biopsia:** es la clave en el diagnóstico pues una muestra inadecuada es causa frecuente de un diagnóstico inadecuado, es por ello que se debe obtener por un médico especializado en ello de preferencia ortopedista oncólogo o bien bajo la supervisión de este. (11). La biopsia debe planificarse cuidadosamente para evitar la fractura patológica y la contaminación tumoral de los tejidos vecinos. Debe evitarse la biopsia abierta; es preferible la biopsia con trocar. (10)

**Pruebas complementarias.** Los pacientes suelen presentar anemia (especialmente si hay invasión de la médula ósea) y leucocitosis. La VGS está elevada en más del 50% de los casos. La LDH está aumentada correlativamente a la masa tumoral. La biopsia de médula ósea es obligatoria para detectar metástasis a ese nivel. (10)

## CLASIFICACIÓN Y ESTADIAJE

Existen varios sistemas de gradación, pero incluyen estos datos como:

- ❖ Atipia nuclear
- ❖ número de figuras mitóticas
- ❖ características de las variantes mitóticas
- ❖ grado de celularidad
- ❖ encapsulación

### ❖ necrosis tisular

La mayoría las clasifican en sistema de 3 grados, siendo estos desde bajo grado a alto grado. Sin embargo existen otros sistemas que lo clasifican en grado histológico por el concepto de diferenciación que evalúa cuan similar es la lesión al tejido normal. (6). La evaluación de graduación se realiza en lesiones como osteosarcomas, condrosarcomas, fibrosarcomas y malignidad vasculares, otros no son clasificados en grado como es el; caso de Sarcoma de Ewing, el que es considerado de alto grado. También los cordomas o adamantinomas no se clasifican por que no existen correlación pronóstica para estas neoplasias. La metastasis ocurre en el 50% de las lesiones grado 3 y solo 10 - 15% en las grado 1 y 2. El grado histológico es importante en el manejo del osteosarcoma pues es implicado en el diagnóstico y pronóstico del paciente. (6)

Existen algunos problemas en la clasificación de las lesiones puesto que en las lesiones de bajo grado por los hallazgos de anaplasia que puede ser mínima se distinguen neoplasias de bajo grado que diferenciado de lesión benigna puede ser realmente difícil, como el caso de una Osteosarcoma intraóseo fibroblástico bien diferenciado que se puede confundir con la displasia fibrosa o bien algunos tumores benignos que presentan atipia celular reactiva

significante como el caso de fibroma condromatoide; se puede confundir con el condrosarcoma. (6). Lo que se puede correlacionar con datos como anaplasia, figuras mitóticas entre otros datos lo que se puede controlar con la evaluación minuciosa del estudio radiológico y microscópico del patólogo. Destacando así la importancia de realizar un trabajo en equipo entre la imagenología y patología. (6)

### **Diagnóstico diferencial:**

Muchos tumores óseos benignos son diagnosticados casualmente o después de una fractura patológica, es destacable que los tumores benignos no suelen interferir en la consolidación de las fracturas patológicas. (10)

El **Osteocondroma** (exóstosis) es uno de los tumores óseos benignos más frecuente en niños, este usualmente aparece en la metáfisis de los huesos largos: tercio distal del fémur, tercio proximal de la tibia y tercio proximal del húmero. (10). El rango de edad para su diagnóstico es de los 7 a los 15 años de edad, como una masa ósea no dolorosa, radiológicamente tienen el aspecto de tallos o proyecciones de base ancha originados en la superficie del hueso, son quirúrgicos si presentan síntomas. La exóstosis hereditaria múltiple (infrecuente) presenta la aparición de numerosos osteocondromas que pueden originar alteraciones del desarrollo óseo y deformidad

de miembros. (10)

El **Condroblastoma** es una lesión poco frecuente, localizada en la epífisis de los huesos largos, suele diagnosticarse en la segunda década de la vida al aparecer dolores en la articulación adyacente. Radiológicamente, se observa una imagen de radiotransparencia bien delimitada en la epífisis o la apófisis del hueso afecto. (10)

El **Osteoma Osteoide** es un tumor de tamaño pequeño, diagnosticado entre los 5 y los 20 años de edad. Se caracteriza por presentar un dolor progresivo nocturno, localizado en tercio proximal del fémur y de la tibia dentro de las características radiológicas se presenta como una transparencia redonda u ovalada rodeada de hueso esclerótico. (10)

Los **Fibromas** (fibroma no osificante, defecto cortical fibroso, defecto fibroso metafisario) son lesiones fibrosas del hueso, probablemente debidas a un defecto de osificación y suelen ser asintomáticas, encontrándose casualmente en estudios radiológicos por otros procesos, pueden llegar a producir fracturas patológicas. (10)

El **Quiste Oseo Aneurismático** es una lesión reactiva del hueso, afectando el fémur, la tibia y las vértebras. La lesión consiste en espacios cavernosos ocupados por sangre y restos sólidos. Radiológicamente presente una destrucción lítica excéntrica, pudiendo recidivar especialmente

en los niños de corta edad. (10)

La **Displasia Fibrosa** es una anomalía del desarrollo causada por la sustitución del hueso esponjoso por materia fibrosa, las lesiones pueden ser solitarias o multifocales, estables o progresivas. La tríada: lesiones multifocales, pubertad precoz y pigmentación cutánea es el síndrome de McCune-Albright. Puede haber desigualdad de la longitud de miembros, arqueamiento de la tibia y fracturas patológicas. (10)

La **Displasia Osteofibrosa** afecta a los niños antes de los 10 años y aparece generalmente en la tibia, se diferencia de la displasia fibrosa clínica, radiológica e histológicamente. Los pacientes pueden presentar tumefacción o aumento del miembro. Algunas lesiones pueden regresar espontáneamente, por lo que se recomienda actitud expectante, en principio. (10)

El **Granuloma Eosinófilo** es la forma monostótica de la histiocitosis de células de Langerhans y, como tal es una lesión paraneoplásica. Es más frecuente en varones entre los 5 y los 10 años, siendo el cráneo la localización más habitual, aunque puede aparecer en cualquier hueso. Las lesiones vertebrales pueden provocar dolor, rigidez y, en ocasiones, síntomas neurológicos. (10). Las lesiones son radiotransparentes, con bordes generalmente bien definidos y

con neoformación perióstica. Debe efectuarse una biopsia para precisar el diagnóstico, hay que efectuar siempre un estudio de todo el esqueleto (preferentemente mediante gammagrafía) para descartar las formas poliostóticas, y debe investigarse la posible existencia de afectación visceral. (10). Los tumores óseos representan alrededor del 5% de las neoplasias en la edad pediátrica. (10)

## PRONÓSTICO

Alrededor del 25% de los pacientes tienen metástasis al diagnóstico, las más frecuentes son las pulmonares, seguidas por las óseas y las de médula ósea, en aquellos que no las presentan, sabemos actualmente que existen micrometástasis, sobre todo en pulmón. Ello explica que históricamente fallecieran el 90% de los pacientes con enfermedad aparentemente localizada y cirugía mutilante (amputación o desarticulación), por la aparición en su evolución de enfermedad metastásica(10) y si el tumor se encuentra ocupando la medular del hueso o superficie se debe controlar la presencia de fracturas patológicas.(4). El factor pronóstico más importante es la existencia o no de metástasis en el momento del diagnóstico. Su presencia empeora grandemente el pronóstico, con tasas de supervivencia inferiores a las

formas localizadas. Los pacientes con buena respuesta histológica a la quimioterapia preoperatoria (alto grado de necrosis en la pieza quirúrgica) tienen mejor pronóstico. La detección de metástasis por PCR en médula ósea y sangre periférica durante la evolución determinan una alta posibilidad de recidiva. (10)

## TRATAMIENTO

Enfermedad no metastásica: la quimioterapia mejora la supervivencia con Alquilantes (ciclofosfamida e ifosfamida), Doxorubicina, Actinomicina y Etopósido. La mayoría de los actuales protocolos se basan en combinaciones de estos fármacos. La quimioterapia actúa frente a las micrometástasis y también contra el tumor primario, facilitando en muchos casos una cirugía conservadora anatómica y funcionalmente. (10)

**Cirugía:** los llamados huesos “prescindibles”, como la clavícula, el peroné y las costillas son tributarios de un tratamiento quirúrgico radical. En los tumores localizados en huesos de las extremidades, se puede efectuar una resección seguida de prótesis o injerto para conservar una extremidad funcional y la reconstrucción del sistema musculoesquelético.(10). Si el hueso no es resecable sin una grave mutilación, puede plan-

tearse la radioterapia como tratamiento local. La administración fraccionada mejora la tolerancia y disminuye el riesgo de complicaciones secundarias. (10). Hay que tener siempre en cuenta los serios efectos de la radioterapia sobre un hueso en crecimiento, especialmente en los pacientes de menor edad y la posibilidad de segundos tumores (osteosarcoma) en la zona irradiada o bien enfermedad metastásica. La mayoría de los pacientes con metástasis en el momento del diagnóstico responden inicialmente a la quimioterapia, pero esta respuesta inicial no se mantiene en el tiempo y la supervivencia libre de enfermedad no supera el 25-30% con los tratamientos convencionales(10). Una alternativa para estos pacientes el uso de megaterapia con rescate de progenitores hematopoyéticos autólogos. Los mejores resultados se han obtenido con el acondicionamiento con dos drogas, busulfán y melfalán. El empleo de la megaterapia no es exclusivo de la enfermedad metastásica, ya que también se ha usado como consolidación en pacientes con factores pronóstico desfavorables.(9,10). La decisión quirúrgica debe ser siempre individualizada, teniendo en cuenta la edad del paciente, la localización del tumor y el tamaño de la lesión. Debe primar siempre la máxima extirpación

del tumor, para evitar el riesgo de recidivas locales. (10)

## RESUMEN

La correcta evaluación de los estudios de Imágenes Médicas permite la definición de lesiones óseas y la identificación de patologías como el Osteosarcoma, presente texto introduce al lector a en una breve y completa revisión acerca de este tumor óseo y sus principales diagnósticos diferenciales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aqueveque C, Massardo T, Muñoz M, Velozo L. Osteosarcoma lumbosacro: presentación de un caso. Aporte de la medicina nuclear y otras técnicas de imagen. Rev. chil. radiol. v.9 n.4 Santiago 2003, Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082003000400008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082003000400008&script=sci_arttext) Accesado el 27 de Julio del 2009
2. Bielack D, Carle y Casali. Osteosarcoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Clinical Recommendations Annals of Oncology 20 (Supplement 4): iv137–iv139, 2009.
3. Brenes A, Lobo F, García I, Vargas G et Orlich F. Resultados del tratamiento del osteosarcoma en el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica. Bol. méd. Hosp. Infant. Méx;43(9):544-9, sept. 1986. Disponible en ILACS Biblioteca Virtual en Salud.: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&n extAction=lnk&exprSearch=39973&indexSearch=ID> Accesado el 3 de

- octubre del 2009.
4. González J. Osteosarcoma: Aspectos Anatomopatológicos. Artículo de Revisión Breve. Rev Soc Med Quir Hosp Emerg Pérez de León 2007; 38(1): 4-7
  5. Massardo A, Muñoz A, Velozo L. Osteosarcoma lumbosacro: presentación de un caso. Aporte de la medicina nuclear y otras técnicas de imagen. Rev. chil. radiol. v.9 n.4 Santiago 2003. Disponible en [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082003000400008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0717-93082003000400008&script=sci_arttext). Accesado el 27 de Junio del 2009
  6. McCarthy E. Histological grading of primary bone tumors. *Skeletal Radiol* (2009) 38:947–948 Artículo en línea publicado 23 Agosto del 2009. Disponible en: <http://www.springerlink.com/content/45104876666270r5/fulltext.pdf>. Accesado el 5 de Octubre del 2009.
  7. Resnick, Donald: Huesos y Articulaciones en Imágenes, segunda edición; Editorial Marban Libros, Madrid España 2001
  8. Rodríguez C, Jiménez g, Guillen R et Barrantes J. Reporte de un caso de Osteosarcoma Metastásico en el Hospital Nacional de Niños.. *Acta pediátr. costarric* v.17 n.2 San José 2003
  9. Tumores óseos y lesiones pseudotumorales. Cuarta sección. Disponible en: [http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/TextoTraumatologia/Trau\\_Sec04/Trau\\_Sec04\\_08b.html](http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/TextoTraumatologia/Trau_Sec04/Trau_Sec04_08b.html). Accesado el 27 de Junio del 2009.
  10. Villa A. Tumores Óseos. Archivo de revisión bibliográfica. Disponible en: [http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/\\_USER\\_/Tumores\\_oseos.pdf](http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Tumores_oseos.pdf). Accesado el 27 de Julio del 2009
  11. Wittin J, Bickels J, Priebat D, Jelinek J, et al. Osteosarcoma: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Treatment. *Am Fam Phys*. March 15, 65;6, p 1123-32