

Tratamento dos Osteossarcomas

Osteosarcomas' Treatment

Daniel Luiz Gimenez*
 Adriana Pinheiro Bezerra*
 Marcello Ferretti Fanelli*
 Wu Tu Chung**
 Lucíola Assunção Alves**

Resumo

Os autores fazem uma revisão objetiva dos osteossarcomas, abordando aspectos histológicos, de estadiamento e sobretudo de tratamento. Abordam de maneira didática as opções de tratamento sistêmico neo-adjuvante e adjuvante, bem como o manuseio da recidiva e da doença metastática, fazendo uma análise dos trabalhos publicados até então.

Palavras-chave

Osteossarcoma, tumores ósseos, sarcoma osteogênico.

Abstract

The authors make an objective review of osteosarcomas, approaching histological aspects of staging and especially for treatment. A didactic approach to the treatment options for systemic neo-adjuvant and adjuvant, as well as the management of recurrent and metastatic disease, making an analysis of studies published so far.

Key Words

Osteosarcoma, bone tumor, osteogenic sarcoma.

Neoplasias malignas ósseas são entidades raras, representando apenas 0,001% de todos os tumores (1). O osteossarcoma (OS) é o tumor maligno primário do osso mais freqüente e, do ponto de vista histológico, caracteriza-se por células mesenquimais neoplásicas formadoras de tecido ósseo imaturo e/ou matriz osteóide. As metáfises dos ossos longos (especialmente fêmur e tíbia) são os locais mais comuns. Ocorre predominantemente em adolescentes e adultos jovens, sendo raro após os 40 anos. Neste grupo associa-se a fatores secundários como a radioterapia e a doença de Paget óssea, onde possui um pior prognóstico (2, 3, 4, 5, 6).

A história natural do OS não tratado é de crescimento local e metástases à distância, principalmente para pulmão e osso, levando os pacientes ao óbito em poucos meses (7). Cerca de 20% dos pacientes apresentam metástases ao diagnóstico, com taxas de sobrevida de 10 a 40% (8, 9). O tratamento atual baseia-se em cirurgia e quimioterapia pré e pós-operatória. O objetivo desta estratégia é oferecer uma ressecção do tumor com margens livres e a preservação do membro e, além da melhora do controle local, erradicação de doença micrometastática e avaliação histológica de resposta à quimioterapia (QT) (10, 11, 12, 13).

Os principais fatores relacionados a um prognóstico reservado são: grande volume tumoral, localização axial, doença metastática ao diagnóstico, grau histológico alto, resposta insatisfatória à QT de indução, idade avançada, lesões em

trânsito intra-ósseas, fratura patológica, subtipo histológico central, elevados níveis de desidrogenase láctica e fosfatase alcalina (14, 15, 16, 17).

A classificação histológica do OS divide-se em central (medular), superficial (periférico) e secundário apresentado na tabela 1 (17).

Tabela 1
Classificação histológica dos OS

Central (Medular)	Superficial (Periférico)	Secundários
Central convencional – subtipos osteoblástico, condroblástico, fibroblástico	Paraosteal (justa-cortical) bem diferenciado (baixo grau)	Radioinduzido
Telangiectásico	Periosteal - baixo a intermediário grau	Doença de Paget
Intra-ósseo bem diferenciado (baixo grau)	Justacortical superficial de alto grau	
Pequenas células		

* Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo

** Departamento de Ortopedia do Hospital A. C. Camargo – São Paulo - Brasil

O subtipo central convencional é o mais comum. Os subtipos intra-ósseo de baixo grau e parosteal têm um melhor prognóstico e podem ser tratados apenas com cirurgia. O subtipo periosteal tem prognóstico intermediário, com tratamento guiado pelo grau histológico (18).

O estadiamento é baseado no TNM associado ao grau histológico, segundo o AJCC (19, 20), no qual tem-se: T (tamanho do tumor) T1 - tumor até 8 cm na maior dimensão, T2 - tumor com mais de 8 cm na maior dimensão, T3 - tumor descontínuo no sítio ósseo primário; N (linfonodos acometidos) N0 - sem metástases em linfonodos, N1 - com metástases em linfonodos regionais; M (metástases à distância) M0 - sem metástases, M1 - com metástases à distância (M1a - pulmão, M1b - outros sítios). Quanto ao grau histológico (G), divide-se em: Gx - sem avaliação do grau, G0 - bem diferenciado (baixo grau), G1 - moderadamente diferenciado (baixo grau), G2 - pouco diferenciado (alto grau) e G3/4 - indiferenciado (alto grau). Agrupando-se por estádios observamos (tabela 2):

Tabela 2
Estadiamento AJCC

IA	T1	N0	M0	G1-2 Baixo grau
IB	T2	N0	M0	G1-2 Baixo grau
IIA	T1	N0	M0	G3-4 Alto grau
IIB	T2	N0	M0	G3-4 Alto grau
III	T3	N0	M0	
IVA		N0	M1a	
IVB		N1	e/ou	M1b

Os exames necessários para estadiamento e avaliação pré-quimioterapia estão descritos na tabela 3.

Tabela 3
Exames de estadiamento e de avaliação de tratamento

Estadiamento	Avaliação
Tomografia computadorizada de tórax	Fração de ejeção cardíaca (por medicina nuclear ou ecocardiograma)
Cintilografia óssea ou PET-CT (20)	Hemograma completo Eletrólitos, bilirrubinas, aminotransferases
Tomografia ou ressonância nuclear magnética do tumor primário	Clearance de creatinina Uréia, creatinina

O sistema de estadiamento cirúrgico, desenvolvido por Enneking, divide-se em (21):

Tabela 4
Sistema de estadiamento cirúrgico

IA (G1, T1, M0)	lesão intracompartimental de baixo grau sem metástases
IB (G1, T2, M0)	lesão extracompartimental de baixo grau sem metástases
IIA (G2, T1, M0)	lesão intracompartimental de alto grau sem metástases
IIB (G2, T2, M0)	lesão extracompartimental de alto grau sem metástases
IIIA (G1 ou 2, T1, M1)	lesão intracompartimental qualquer grau com metástases
IIIB (G1 ou 2, T2, M1)	lesão extracompartimental de alto grau sem metástases

TRATAMENTO ADJUVANTE E NEO-ADJUVANTE

O manejo inicial adequado do OS é o pilar fundamental na sobrevida dos pacientes. Deve-se realizar cirurgia de ressecção em bloco do tumor primário com margem de segurança, sendo que 90-95% dos pacientes podem ser tratados com preservação do membro. A preservação de membro acometido com a colocação de endoprótese é um procedimento seguro e com bons resultados funcionais (22, 23, 24, 25). A despeito de o tratamento cirúrgico promover excelente controle local, a maioria dos pacientes evolui para óbito de metástases à distância, tendo então a QT um papel fundamental.

Antes da década de 70, a sobrevida com cirurgia apenas era de 15 a 20%, evoluindo para 55 a 80% após terapia adjuvante, utilizando-se esquemas de poliquimioterapia com doxorubicina, cisplatina e methotrexate em altas doses (26, 27, 28, 29, 30, 31, 32). Mais recentemente tem sido avaliado o papel da ifosfamida, porém os resultados ainda são inconclusivos (33, 34, 35, 36, 37, 38). Vários estudos randomizados e não randomizados foram realizados para avaliar o impacto da QT adjuvante, com resultados diversos, descritos na tabela 5.

Tabela 5
Resultados da QT adjuvante

Investigadores	Regime adjuvante	Nº de pacientes	SLD
Estudos não randomizados			
CALGB ^{12, 26, 27}	Doxorubicina	88	38% (60 meses)
SWOG ²⁸⁻²⁹	COMPADRI-I	47	49% (60 meses)
	COMPADRI-II	55	35% (60 meses)
	COMPADRI-III	98	38% (60 meses)
Ettinger et al ³⁰	Doxo./Cisplatina	22	64% (72 meses)
Dana-Farber ³¹	Doxo., VCR, HDMtx	46	59% (60 meses)
NCI ³²	HDMtx	39	38% (27 meses)
Estudos randomizados			
Investigadores	Regime adjuvante	Nº de pacientes	SLD
UCLA ³⁹	HDMtx, Doxo, BCD	59	55%
POG ⁴⁰	HDMtx, Doxo, BCD, Cisplatina	36	61%

Abreviações: SLD: sobrevida livre de recidiva, COMPACRI-I: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, melfalan. COMPADRI-II e III: Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, melfalan e methotrexate em altas doses, Doxo.: doxorubicina, HDMtx: methotrexate em altas doses, IDMTX – methotrexate em doses intermediárias VCR: vincristina, BCD: bleomicina, ciclofosfamida e dactinomicina, IFN: interferon, CALGB – The Cancer and Leukemia Group B, UCLA – University of Califórnia – Los Angeles, POG – Pediatric Oncology Group, SWOG – Southern Western Oncology Group, NCI – National cancer Institute, CGC – Children's Cancer Group

Observa-se nos estudos que a SLD gira em torno de 38 a 98%, com resultados muito divergentes, devendo ser feita uma análise crítica do real impacto da QT adjuvante (41). Com o intuito de melhorar tais resultados e baseado na história natural agressiva do OS, foram criando diversos protocolos de QT neoadjuvante e adjuvante, objetivando erradicar doença micrometastática e permitindo cirurgias conservadoras (42, 43, 44, 45, 46, 47). Em geral é realizada por 10 a 12 semanas pré-cirurgia e utiliza-se a classificação de Huvos para graduação de resposta à QT neo-adjuvante (que varia de I a IV). Considera-se excelente resposta tumoral quando o grau de necrose tumoral é maior do que 90%, originando impacto na

sobrevida (14, 15). Estudo realizado com 1000 pacientes, nos quais 59% foram considerados bons respondedores, a sobrevida em 5 anos foi de 76% (comparativamente a 56% de sobrevida no grupo que não respondeu). Nos casos de haver necrose tumoral menor que 90%, não há dados suficientes que ditem o melhor esquema de tratamento (34). A tabela 6 remete aos principais estudos com QT pré e pós-operatória. Como se observa nos resultados, houve aumento da sobrevida livre de recidiva em comparação aos estudos com QT adjuvante. A crítica feita a esses estudos deve-se ao pequeno tempo de seguimento e heterogeneidade dos pacientes.

Tabela 6
Resultados com QT neo-adjuvante

Investigadores	Regime	Nº de pacientes	SLR (%)
MSKCC ⁴⁸	HDMTX + VCR + DOX + BCD (T-7)	54	74
MSKCC ⁴⁹	HDMTX + VCR + DOX + BCD ± CDDP (T-10)	79	76
GPO ^{50,51}	DOX + HDMTX + (BCD or CDDP) ± interferon (COSS 80)	116	68
CCG ⁵²	HDMTX + VCR + DOX + BCD ± CDDP (CCG-782)	231	56
GPO ⁵³	HDMTX + DOX + CDDP + IFOS (COSS 82)	125	58
EOIS ⁵⁴	DOX + CDDP ± HDMTX	231	63 / 48 (- e + HDMTX)
Instituto Ortopedico Rizzoli ⁵⁵	IA CDDP + (HDMTX vs. IDMTX) + DOX ± BCD	127	51
Instituto Ortopedico Rizzoli ⁵⁶	HDMTX + DOX + IA CDDP ± etoposide, IFO	164	63
M. D. Anderson Cancer Center ⁵⁷	(IA CDDP vs. HDMTX) + DOX (TIOS I)	43	60
EOI ⁵⁸	HDMTX + VCR + DOX + BCD + CDDP vs. DOX + CDDP	391	44
MSKCC ⁵⁹	HDMTX + BCD + DOX + CDDP (T-12)	61	76

Abreviações: BCD: bleomicina, ciclofosfamida e dactinomicina
CDDP, cisplatina;
COSS, Germany-Austria-Swiss Cooperative Osteosarcoma Study;
CTX, ciclofosfamida;
DOX, doxorubicina;
EOI, European Osteosarcoma Intergroup;
EOIS, First European Osteosarcoma Intergroup Study;
GPO, German Society for Pediatric Oncology;
HDMTX, methotrexate altas doses (12 g/m²) + resgate com leucovorin;
IA, intraarterial;
IDMTX, methotrexate dose intermediária (750 mg/m²);
IFOS, ifosfamida;
MTP-PE, muramiltipeptideo fosfatidiletanolamina;
MSKCC, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center;
TIOS, Treatment and Investigation Osteosarcoma Study;
VCR, vincristina.

O grupo do MSKCC desenvolveu diversos protocolos de poliquimioterapia neo-adjuvante e adjuvante, que foram evoluindo de acordo com taxas de respostas e ressecabilidade. Ressalva-se a dificuldade de comparar os estudos pela não homogeneidade dos pacientes (especialmente os estudos T4 e T5). Seguem abaixo tabela com o resultado de cada protocolo, no qual se observa o aumento da sobrevida livre de doença (SLD) de cada estudo (47, 48, 49, 59). O T10 foi o estudo de melhor resultado, mas que não se reproduziu nos estudos subsequentes.

Tabela 3
Sobrevida livre de doença dos protocolos T-4, 5, 7 e 10

Protocolo	Seguimento mediano	Sobrevida livre de doença
T-4	80 meses	48%
T-5	48 meses	77%
T-7	54 meses	80%
T-10	22 meses	92%
T-12	80 meses	78%

Em um estudo do EOI, 570 pacientes foram randomizados para receberem: 6 ciclos (3 ciclos neo-adjuvante e 3 adjuvante) de doxorubicina e cisplatina (AP) ou 4 ciclos de doxorubicina e cisplatina, intercalados com 4 ciclos de altas doses de methotrexate (2 ciclos neo-adjuvante e 2 adjuvante). Os resultados mostram melhor sobrevida livre de doença para o grupo AP (57% vs 41%, p=.02), sem diferença em sobrevida global (64% vs 50%, p= .10). Além disso, o braço AP apresentou maior porcentagem de "bons respondedores" (41% vs 22 %) (60). Comparando-se com o T-10, o número de bons respondedores, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global foram iguais em ambos regimes, porém com uma toxicidade bem inferior no grupo AP (61).

Com a finalidade de se avaliar qual o melhor momento de se oferecer a quimioterapia, o grupo do POG randomizou 106 pacientes com osteosarcoma para receberem quimioterapia neo-adjuvante ou quimioterapia adjuvante. Os resultados demonstraram que a sobrevida livre de doença em 2 anos foi 70% e 73% respectivamente, com curto seguimento de estudo (62, 63).

Quanto à atividade da ifosfamida em tratamento neo-adjuvante e adjuvante o que se conclui é que talvez ocorra uma melhora nas taxas de pacientes bons respondedores, mas que até o momento não se reverteu em melhora de sobrevida e com o ônus de importante toxicidade (33, 34, 35, 36, 37, 38).

A conduta de nosso serviço é de oferecer 3 ciclos de AP (Doxorubicina 60mg/m² D1 e Cisplatina 80-100 mg/m² D1) pré e 3 ciclos pós-operatório, por tratar-se de uma opção com boas taxas de resposta e perfil de toxicidade aceitável. O seguimento de pacientes tratados deve ser realizado a cada 2 meses no 1º ano, a cada 4 meses no 2º ano, de 6 em 6 meses do 3º ao 5º e em seguida anual. Sugere-se durante a avaliação com anamnese e exame físico, realizar radiografias do sítio primário e do tórax a cada consulta, com outros exames adicionais conforme a indicação clínica. Tomografia computadorizada do local e cintilografia óssea podem ser realizadas anualmente. Eventualmente, fosfatase alcalina e desidrogenase láctica podem auxiliar no acompanhamento e serem feitas coletas para cada consulta.

TRATAMENTO NA DOENÇA RECORRENTE E/OU METASTÁTICA

Pacientes com OS metastático e recorrente compreendem um vasto grupo que pode alocado em diferentes categorias, desde

os potencialmente curáveis (metástases sincrônicas para pulmão manejáveis com QT neo-adjuvante e cirurgia ou intervalo longo de recidiva exclusiva para pulmão ressecável) aos que evoluíram rapidamente para óbito, devendo ser incluídos em estudos clínicos. No primeiro grupo, pode-se esperar uma sobrevida livre de eventos em longo prazo de 15 a 30% (64, 65). Deve-se indicar a ressecção cirúrgica de metástases pulmonares quando: sobrevida livre de doença superior a 1 ano, não há evidências de outros locais metastáticos e de recidiva no local do tumor primário, desta forma, há uma probabilidade de sobrevida em 5 anos de 20-40% (66).

São agentes quimioterápicos ativos em osteossarcoma: doxorubicina (67, 68), cisplatina (69, 70), ifosfamida (71, 72), methotrexate em altas doses (73, 74), além de ciclofosfamida, dactinomicina, etoposide e bleomicina. Em monoterapia, as taxas de resposta oscilam em 20 a 40%, sendo, portanto promissora a estratégia de poliquimioterapia.

Pacientes com múltiplas metástases pulmonares irresecáveis ou que não responde à QT neo-adjuvante, metástases ósseas ou em trânsito intra-ósseas apresentam prognóstico desfavorável, com sobrevidas em 5 anos variando de 11 a 53% em diferentes séries publicadas (75, 76, 77).

Goorin et al. avaliou 40 pacientes com OS metastático para pulmão e outros sítios com o regime composto de HDMTX, CDDP e doxorubicina alternando com ifosfamida e etoposide e encontrou SLP em 2 anos de 39% para os portadores de metástases pulmonares (n = 28) e 58% nos pacientes com metástases ósseas (n = 12) (78). Bacci et al. publicou uma série com 23 pacientes com OS metastático para pulmão tratados protocolo composto de HDMTX, CDDP, doxorubicina e ifosfamida dose padrão seguido de cirurgia e encontrou 53% de sobrevida global em 2 anos (79). Esse mesmo autor avaliou 57 pacientes submetidos à QT neo-adjuvante semelhante ao esquema anterior, porém com a dose da ifosfamida de 15g/m² e o resultado na sobrevida global em 2 anos foi de 81% nos pacientes com metástases pulmonares exclusivas e taxa de preservação de membro de 88% (80).

Em casos selecionados com múltiplas metástases ósseas, a administração de samário deve ser considerada com o intuito de paliar a dor (81).

REFERÊNCIAS

- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. : Cancer statistic, 1999 CA Cancer J Clin 1999;49:8
- Broström LA. : On the natural history of osteossarcoma; Acta Orthop Scand, 1980 suppl.183:1-38.
- Campanacci M.; Bacci C.; Bertoni F. et al. : The treatment of osteosarcom of the extremities: twenty year's experience at instituto ortopedico rizzoli, Cancer 1981, (48): 1569-1581.
- Carrie D, Bielack SS.: Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. International Orthopedics (SICOT). 2006 DOI 10.1007/s00264-006-0192-x
- Bacci C, Longhi A, Bertoni F, et al.: Primary High-Grade Osteosarcoma Comparison Between Preadolescent and Older Patients. J Pediatr Hematol Oncol 2005 27 (3) 129-134
- Carsi B, Rock MG. : Primary Osteosarcoma in Adults Older Than 40 Years Clinical orthopaedics and related research 2002 (397): 53-61.
- Cade S.: Osteogenic sarcoma; a study based on 133 patients. J Ron Coll Surg Edin 1955 (1):79-111.
- Meyer PA, Heller G, Healey JH.: Osteogenic sarcoma with clinically detectable at initial presentetion. J Clin Oncol 1993 (11): 449-453.
- Harris MB, Gieser P, Goorin AM.: Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis. A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998 (16):3641-3648.
- Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, et al.: Doxorubicin in disseminated osteossarcoma. JAMA 1972 (221): 1132-1138.
- Jaffe N.: Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. Cancer 1972 (30):1627-1631.
- Cortes EP, Holland JF, Wang JJ, et al.: Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma. N Engl J Med 1974 (291): 998-1000.
- Cortes EP, Holland JF, Glidewell O.: Amputation and adriamycin in primary osteosarcoma: a 5-year report. Cancer Treat Rep 1978;62(2):271-7.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G et. al.: Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol. 2002 (20):776-790.
- Bacci G, Longhi A, Versari M, et al.: Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. Cancer 2006 1;106(5):1154-61.
- Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ.: Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. J Clin Oncol 1994 (12): 423-431.
- Malawer MM, Helman LJ, O'Sullivan B. In: Sarcoma of the bone. eds DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA Principles & Practice of Oncology 7 ed Philadelphia, PA Lippincott Williams & Wilkins, p1638-1683, 2005.
- Gebert C, Harges J, Hoffmann C et al.: Options for surgical treatment of malignant bone tumors. Chirurg 2002; 73 (12): 1162-69.
- American Joint Committee on Cancer/AJCC cancer staging handbook, 2002. 6th ed. pp. 213-219
- Kumar R, Chauhan A, Kesav Vellimana A, et al.: Role of PET/PET-CT in the management of sarcomas. Role of PET/PET-CT in the management of sarcomas. Expert Rev Anticancer Ther 2006 (6) 8:1241-50.
- Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA.: A system for the surgical staging of musculo-skeletal sarcoma. Clin Orthop 1980;153:106-20.
- Wittig JC, Bickels J, Priebe D et al.: Osteossarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2002 (65) 6; 1123-32.
- Hillmann A, Hoffmann C, Gosheger G et al.: Malignant tumor of the distal part of the femur or the proximal part of the tibia: endoprosthesis replacement or rotationplasty. Functional outcome and quality-of-life measurements. J Bone Joint Surg Am 1999 (81) 4: 462-8.
- Bacci G, Ferrari S, Lari S et al.: Osteossarcoma of the limb. Amputation or limb salvage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy. J Bone Joint Surg Br 2002 (84) 1: 88-92.
- Gebert C, Harges J, Hoffmann C et al.: Options for surgical treatment of malignant bone tumors. Chirurg 2002 (73) 12: 1162-9.
- Cortes EP, Holland JF, Glidewell O.: Adjuvant therapy of operable primary osteosarcoma - Cancer and Leukemia Group B experience. Recent Results Cancer Res 1978 (68) 16-24.
- Cortes EP, Holland JP: Adjuvant chemotherapy for primary osteogenic sarcoma. Surg Clin North Am 1981;61:1391-404.
- Sutow WW, Gehan EA, Dyment PG, et al.: Multidrug adjuvant chemotherapy for osteosarcomas of the extremity: interim report of a Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep 1978 (62);265-69.
- Herson J, Sutow WW, Elder K, et al.: Adjuvant chemotherapy in nonmetastatic osteosarcoma: a Southwest Oncology Group study. Med Pediatr Oncol 1980;8:343
- Ettinger LJ, Douglass HO, Mindell ER, et al.: Adjuvant adriamycin and cis-platinum in newly diagnosed, nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. J Clin Oncol 1986 (4): 353-362.
- Goorin AM, Atayde AP, Gebhardt M, et al.: Weekly high-dose methotrexate and doxorubicin for osteosarcoma: the DANA-FABER cancer institute/ the children's hospital-study III. J.Clin Oncol 1987 (5):1178-1184.
- Rosenberg AS, Chabner BA, Young RC, et al.: Treatment of

- osteogenic sarcoma. Effect of adjuvant high-dose methotrexate after amputation. *Cancer Treat Rep* 1979 (63):739-51.
33. Kudawara I, Leguchi M, Aoki Y, et al.: Neoadjuvant chemotherapy with high-dose ifosfamide, doxorubicin and cisplatin in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity. *Journal of Clinical Oncology*, 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 22, No 14S (July 15 Supplement), 2004: 9039
 34. Bacci G, Bertoni F, Longhi A, et al.: Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer*. 2003 Jun 15;97(12):3068-75.
 35. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al.: Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol*. 2005 20;23(9):2004-11.
 36. Zalupski MM, Rankin C, Ryan JR, et al.: Adjuvant therapy of osteosarcoma; A Phase II trial: Southwest Oncology Group study 9139. *Cancer*. 2004 15;100(4):818-25.
 37. Benjamin RS, Patel SR, Armen T, et al.: The value of ifosfamide in postoperative neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995 (14): 516 (abstr).
 38. Miser J, Arndt C, Smithson W, et al.: Treatment of high grade osteosarcoma (OGS) with ifosfamide (IFOS), mesna (MES), adriamycin (ADR), high-dose methotrexate (HDMTX) with or without cisplatin (CDDP). Results of two pilot trials. *Proc Am Soc Clin Oncol* 13:41,1994. (abstr)
 39. Eiber F, Giuliano A, Eckardt J, et al.: Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987 (5): 21-26.
 40. Edmonson JH, Green SJ, Ilvins JC, et al.: A Controlled pilot study of high-dose methotrexate as postsurgical adjuvant treatment for primary osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1984 (2): 152-156.
 41. Taylor WF, Ilvins JC, Dahlin DC, et al.: Trends and variability in survival from osteosarcoma. *Mayo Clinic Proc* 1978 (53): 695.
 42. Meyers PA, Gorlick R, Glenn H, et al.: Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the memorial sloan-kettering (T12) protocol. *J Clin Oncol* 1998 (16): 2452-2458.
 43. Meyers PA, Heller G, Healey J, et al.: Chemotherapy for non metastatic Osteogenic Sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering Experience. *J Clin Oncol* 1992 (10):5-15.
 44. Winkler K, Beron G, Delling G, et al.: Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J. Clin Oncol* 1988 (6):329-337.
 45. Bacci G, Picci P, Ruggeri P, et al.: Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. *Cancer* 1990 (65):2539-2553.
 46. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al.: Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the children's cancer group. *J. Clin Oncol* 1997(15): 76-84.
 47. Rosen G, Murphy LM, Huvos AG, et al.: Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976 (37):1-11.
 48. Rosen G, Marcove CR, Huvos AG, et al.: Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983 (106) suppl: 55-67.
 49. Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al.: Primary osteogenic sarcoma-the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979 (43):2163-2177.
 50. Winkler K, Beron G, Kotz R, et al.: Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma. Results of a cooperative German/Austrian study. *J Clin Oncol* 1984 (2):617-624.
 51. Winkler K, Beron G, Kotz R, et al.: Adjuvant chemotherapy in osteosarcoma effects of cisplatin, BCD, and fibroblast interferon in sequential combination with HDMTX and Adriamycin. Preliminary results of the COSS 80 study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1983;106[Suppl]:1
 52. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al.: Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997 (15):76-84.
 53. Winkler K, Beron G, Delling G, et al.: Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988 (6):329-337.
 54. Bramwell VHC, Marion B, Sneath R, et al.: Comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: the first study of the european osteosarcoma intergroup. *J. Clin Oncol* 1992 (10): 1579-91.
 55. Bacci G, Picci P, Ruggieri P, et al.: Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities. The Instituto Rizzoli experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intraarterial cisplatin. *Cancer* 1990;65:2539-53.
 56. Bacci G, Picci P, Ferrari S, et al.: Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer* 1993;72:3227-38.
 57. Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, et al.: Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* 1990 (8) 1988-97.
 58. Miser J, Arndt C, Smithson W, et al.: Treatment of high grade osteosarcoma (OGS) with ifosfamide (Ifos), MESNA, Adriamycin (ADR), and high dose methotrexate (HDMTX). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1991;10:310
 59. Goorin A, Baker A, Gieser P, et al.: No evidence for improved event-free survival [EFS] with presurgical chemotherapy [PRE] for non-metastatic extremity osteogenic sarcoma [OGS]: preliminary results of randomized Pediatric Oncology Group [POG] trial 8651. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995 (14):444.
 60. Hauben EI, Weeden S, Pringle J, et al.: Does the histological subtype of high-grade central osteosarcoma influence the response to treatment with chemotherapy and does it affect overall survival? A study on 570 patients of two consecutive trials of the European Osteosarcoma Intergroup. *Eur J Cancer* 2003 (39) (4):548-49.
 61. Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, et al.: Randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997 (350): 911-7.
 62. Goorin A, Baker A, Gieser P, et al.: No evidence for improved event free survival (EFS) with presurgical chemotherapy (PRE) for non-metastatic extremity osteogenic sarcoma (OGS): preliminary results of randomized pediatric oncology group (POG) trial 8651. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995 (14):444 (abstr).
 63. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M. 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.
 64. Harris MB, Gieser P, Goorin AM et al.: Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998 (16) (11): 3641-48.
 65. Kaste SC, Pratt CB, Cain AM et al.: Metastases detected at the time of diagnosis of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnosis: imaging features. *Cancer* 1999 (86) (8): 1602-08.
 66. Tabone MD, Kalifa C, Rodary C, et al.: Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 1994 (12): 2614-20.
 67. Pratt CB, Roberts D, Shanks EC, et al.: Clinical trials and pharmacokinetics of intermittent high-dose methotrexate-'leucovorin rescue' for children with malignant tumors. *Cancer Res* 1974 (34): 3326-3331.

68. Cores EP, Holland JF, Wang JJ, et al.: Doxorubicin in disseminated osteosarcoma. *J Am Med Assoc* 1972 (221): 1132–1138.
69. Ochs JJ, Freeman AI, Douglass HO, et al.: Cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced osteogenic sarcoma. *Cancer Treat Rep* 1978 (62): 239–245.
70. Baum ES, Gaynon P, Greenberg L, et al.: Phase II study of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in childhood osteosarcoma: Children's Cancer Study Group Report. *Cancer Treat Rep* 1979 (63): 1621–1627.
71. Harris MB, Cantor AB, Goorin AM, et al.: Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated: a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1995 (24): 87–92.
72. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al.: Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998 (16): 3641–3648.
73. Jaffe N.: Recent advances in the chemotherapy of metastatic osteogenic sarcoma. *Cancer* 1972 (30): 1627–1631.
74. Rosen G.: Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten-year experience. *Orthopaedics* 1985 (8): 659–664.
75. Beron G, Winkler K, Beck J, et al.: Prognosis after metastases in osteosarcoma: experience from the COSS studies. *Contr Oncol* 1988 (30): 143–149.
76. Marina NM, Pratt CB, Rao BN, et al.: Improved prognosis of children with osteosarcoma metastatic to the lung(s) at the time of diagnosis. *Cancer* 1992 (70): 2722–27.
77. Mialou V, Phillip T, Perol D, et al.: Metastatic osteosarcoma: prognostic factors and treatment. *Bull Cancer* 2001 (88): 1129–35.
78. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, et al.: Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002 (20): 426–33.
79. Bacci G, Mercuri M, Briccoli A, et al.: Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *Cancer* 1997 (15): 245–54.
80. Bacci G, Briccoli A, Rocca M, et al.: Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Annals of Oncology* 2003 (14):1126-34.
81. Anderson PM, Wiseman GA, Dispenzieri A, et al.: High-dose samarium-153 ethylene diamine tetramethylene phosphonate: low toxicity of skeletal irradiation in patients with osteosarcoma and bone metastases. *J Clin Oncol* 2002 (20) (1): 189-96.