

“Skip” metástase óssea: análise de três casos e revisão da literatura*

*Skip metastases in bone sarcoma: report on three cases and literature review**

ALEXANDRE DAVID¹, ALDEMAR ROBERTO RIOS², RICARDO TARRAGÔ³, RICARDO KAEMPF DE OLIVEIRA⁴

RESUMO

Pacientes portadores de tumores ósseos malignos primários de alto grau podem apresentar-se com *skip* metástase já no início da doença. A ressonância nuclear magnética tem-se revelado como o exame de imagem de escolha na detecção dessas lesões. O prognóstico tem sido ruim sistematicamente; contudo, casos isolados de sobreviventes têm sido relatados. Talvez o diagnóstico precoce pudesse ser o responsável por melhor resultado. Apesar de ser mais frequentemente relatado em osteossarcomas, os autores descrevem o achado em três pacientes portadores de *skip* metástase decorrentes de diferentes sarcomas ósseos primários tratados nos últimos 15 anos no Serviço de Ortopedia e Traumatologia da Santa Casa de Porto Alegre (SOT-SCPA). Salienta-se a necessidade da realização de exames de imagens adequados, já que raramente tais lesões aparecem nas radiografias simples. Houve a sobrevivência de apenas um dos pacientes. O mau prognóstico pode estar relacionado à malignidade própria das metástases, ou devido à demora no encaminhamento, ou aos erros realizados no tratamento inicial dos sarcomas ósseos em serviços não especializados.

Unitermos – Tumores ósseos; metástase óssea; *skip* metástase

* Trabalho realizado no Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.

1. Professor Assistente de Ortopedia e Traumatologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.
2. Ortopedista do Grupo de Tumores do Aparelho Locomotor do Serviço de Ortopedia e Traumatologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre.
3. Professor Assistente de Patologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre.
4. Membro Titular da SBOT.

Endereço para correspondência (Correspondence to): Dr. Alexandre David, Hospital Santa Casa de Porto Alegre, Praça Dom Feliciano, s/nº, Serviço de Ortopedia – Centro Médico – 90020-090 – Porto Alegre, RS. E-mail: alexdavid@santacasa.tche.br

Recebido em (Received in) 23/7/01. Aprovado para publicação em (Approved in) 21/1/03.

Copyright RBO2003

ABSTRACT

Patients presenting with primary high-grade osteosarcoma may have a skip metastasis from the very beginning of the condition. MRI has been the gold standard for diagnosis. Prognosis is usually poor, although a few cases of survival can be found in the literature. Early diagnosis may have an important role in those cases. The authors describe three patients with skip metastasis in different primary bone sarcomas treated since 1985. As X-rays seldom show skip metastasis, the need of additional imaging is emphasized, such as magnetic resonance. Out of the three cases, only one patient survived, and this could be due to the inherent malignancy of the metastases, to delayed referral of those patients, or to mistakes in the initial management.

Key words – Bone tumors; bone metastasis; *skip* metastasis

INTRODUCTION

Magnetic resonance imaging (MRI) enabled the detection of small lesions separated from the original musculoskeletal system sarcomas, involving the same segment or a neighboring segment. They are called skip metastases

* Study carried out at the Orthopedics and Traumatology Clinic of the Santa Casa Hospitals in Porto Alegre, Brazil.

1. Assistant Professor of Orthopedics and Traumatology, Foundation of the Medical Sciences Federal School in Porto Alegre, Brazil.
2. Orthopedic Surgeon, Group of Musculoskeletal Tumors of the Orthopedics and Traumatology Clinic of the Santa Casa Hospitals in Porto Alegre, Brazil.
3. Assistant Professor of Pathology, Foundation of the Medical Sciences Federal School in Porto Alegre, Brazil.
4. Full Member of the Brazilian Society of Orthopedics and Traumatology.

INTRODUÇÃO

Com o advento da ressonância magnética na investigação por imagem, tornou-se possível a detecção de pequenas lesões separadas da lesão original, comprometendo o mesmo segmento ou o segmento vizinho, nos sarcomas do aparelho locomotor. Aquelas denominam-se *skip* metástases (SM), isto é, metástase salteada (*skip* = saltar). Essas SM são responsáveis, quando presentes proximalmente no osso acometido, por recidivas nos cotos amputados.

Com a idéia inicial de que essa detecção poderia levar a maior índice de cura dos pacientes mediante uma ressecção radical, a investigação por imagem de todo o segmento, pela ressonância magnética, tornou-se obrigatória.

O prognóstico nos relatos iniciais^(1,2) mostrou-se muito ruim, com o óbito em quase todos os pacientes, sugerindo que tais casos fossem estadiados como grau III⁽¹⁾, ou seja, metastáticos ao início. A questão atualmente permanece controversa, com relatos de sobreviventes em intervenções rápidas e agressivas⁽³⁾.

A quimioterapia é controversa quanto à possibilidade de modificar o prognóstico^(1,2,4).

MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo constou de uma amostra retrospectiva em que foi realizada pesquisa de todos os pacientes portadores de tumores ósseos malignos primários tratados em nosso serviço, nos últimos 15 anos. Foram encontrados três pacientes que apresentavam SM.

O primeiro paciente, M.L.V., era do sexo feminino, 28 anos de idade. Consultou em outro serviço por dor na coxa esquerda seis meses antes de ser encaminhada a nós. Lá foram realizadas radiografias, que sugeriam a presença de tumor ósseo maligno na transição do terço médio para distal do fêmur; foi realizada biópsia aberta com incisão de 15cm, tendo sido comprovado o diagnóstico de histiocitoma fibroso maligno. Após isso realizou duas sessões de quimioterapia e foi encaminhada ao nosso serviço para avaliação. Nessa época, já apresentando fratura (figura 1) no local do tumor, foi realizada uma ressonância nuclear magnética para estadiamento e planejamento cirúrgico. Neste exame foi evidenciada a presença de uma SM na região trocantérica do mesmo osso (figura 2). Foi decidido por tratamento cirúrgico com desarticulação coxofemoral do membro inferior esquerdo (figuras 3 e 4). Após, a paciente continuou a ser submetida à quimioterapia.

(SM), and when they are proximal to the bone involved, they are responsible for local recurrences in the amputation stump.

The MRI has become a mandatory investigation for the whole segment, aiming to a higher patient cure rate through radical resection.

Initial reports on the prognosis of such patient^(1,2) showed poor results, with death in most cases, suggesting that they should have been staged as grade III⁽¹⁾, i.e., metastatic from the very beginning. The matter is still controversial, with reports of survivors after quick and aggressive interventions⁽³⁾.

Chemotherapy is controverted as to the possibility of changing the prognosis^(1,2,4).

MATERIAL AND METHODS

This study consisted of a retrospective sampling from all malignant bone tumors treated in our service in the past 15 years, and three patients with SM were found.

MLV, the first case, was a 28-year-old female patient. She had been to another service due to left thigh pain six



Fig. 1 – Radiografia evidenciando histiocitoma fibroso maligno do fêmur com fratura patológica

Fig. 1
X-ray showing a pathologic fracture in a malignant fibrous histiocytoma

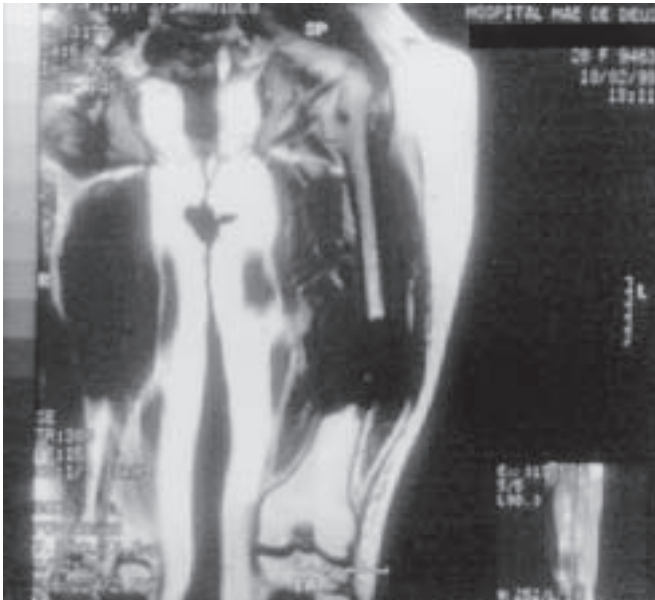


Fig. 2 – Ressonância magnética demonstrando skip metástase na região trocantérica do fêmur

Fig. 2 – MRI showing an SM on the trochanteric region of femur



Fig. 3 – Aspecto macroscópico da lesão na região da fratura patológica

Fig. 3 – Macroscopic aspect of the lesion at the site of the pathologic fracture

O segundo paciente, F.J.D.N., era do sexo masculino, 14 anos de idade, de cor branca. Apresentou dor e aumento de volume na região proximal da coxa direita. Consultou em outro serviço, onde foram realizados exames que levaram



Fig. 4 – Aspecto macroscópico da skip metástase na região trocantérica do fêmur

Fig. 4 – Macroscopic aspect of the SM in the trochanteric region of femur

months before she was referred to us. The X-rays suggested the presence of a malignant bone tumor on the femur at the transition of the mid third to the distal third. She was submitted to an open 15 cm incision biopsy, and the diagnosis was of a malignant fibrous histiocytoma. She was submitted to two chemotherapy sessions and was referred to our service for assessment. By that time, due to a pathologic fracture (figure 1), she had an MRI for staging and surgical planning. The imaging revealed the presence of an SM on the femoral trochanteric region (figure 2). We decided to go for a surgical lower limb disarticulation at the hip (figures 3 and 4). After surgery, the patient continued under chemotherapy.

FJDN, the second patient, was a 14-year-old Caucasian male. He presented with pain and volume increase at the proximal region of the right thigh. He went to another service, where the suspicion of a bone tumor was raised. An open biopsy was performed, confirming the suspicion of an Ewing's sarcoma. He was then referred to a bone tumor specialist service. The patient got to our service only 10 months after the biopsy, with a huge tumor evolution (figure 5), and a pathologic fracture of the proximal femur. Coxofemoral disarticulation was performed. Two previously unsuspected SM in the distal femur were seen during macroscopic pathology (figures 6 and 7).

The third patient was an 18-year-old Caucasian male. On the initial visit, he complained of pain and swelling at the left knee for the past sixty days. He had lost approxi-

à suspeita de tratar-se de tumor ósseo. Foi indicada a realização de biópsia aberta, confirmando a suspeita de sarcoma de Ewing. Foi então referenciado serviço especializado em tumores ósseos. O paciente chegou a nosso serviço apenas 10 meses após a realização da biópsia, quando já havia grande evolução do tumor (figura 5) e fratura patológica do fêmur proximal. Foi realizada a desarticulação ao nível coxofemoral. Durante a realização do exame macroscópico anatomopatológico (figuras 6 e 7) foi evidenciada a presença de duas SM, previamente não suspeitada, na região distal do fêmur.

O terceiro paciente era do sexo masculino, 18 anos de idade, de cor branca. Apresentava em consulta inicial dor e aumento de volume do joelho esquerdo com evolução de 60 dias. Havia emagrecido aproximadamente 10 quilos nesse período. Radiografias iniciais sugeriram a presença de

mately ten kilos during that period. Initial X-rays suggested an osteosarcoma on the distal third of the femur (figure 8). A needle biopsy confirmed the diagnosis. During staging and preoperative planning an SM was seen on MRI, on

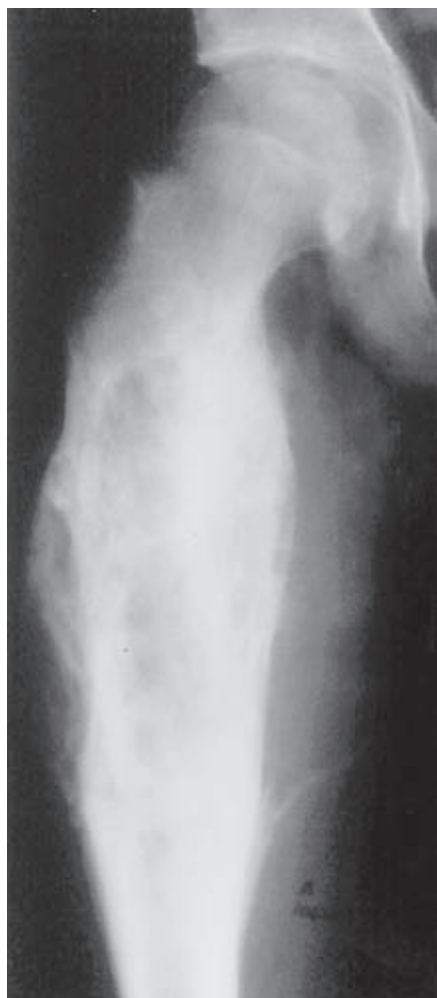


Fig. 5 – Aspecto radiológico de um sarcoma de Ewing do fêmur proximal

Fig. 5 – X-ray of Ewing's sarcoma of the proximal femur



Fig. 6 – Aspecto macroscópico de um sarcoma de Ewing do fêmur proximal com fratura patológica associada à skip metástase distal

Fig. 6 – Macroscopic aspect of Ewing's sarcoma on the proximal femur with pathologic fracture and distal SM

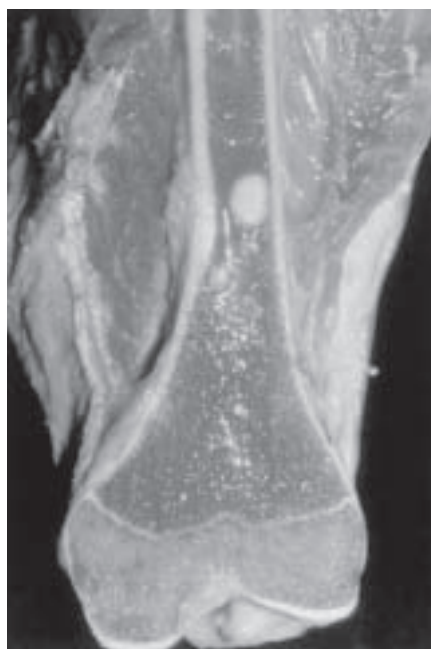


Fig. 7 Detalhe da lesão demonstrando duas skip metástases

Fig. 7 – Detail of the lesion showing two skip metastases

osteossarcoma no terço distal do fêmur (figura 8). Foi realizada biópsia da lesão por agulha, que confirmou o diagnóstico. Durante o estadiamento e planejamento pré-operatório, na ressonância nuclear magnética foi observada uma SM no terço médio do fêmur (figuras 9 e 10). O paciente foi então encaminhado ao Serviço de Oncologia, onde foram realizadas seis sessões de quimioterapia pré-operatória. Durante esse período foi descoberta uma metástase pulmonar, que foi ressecada cirurgicamente dois meses após o diagnóstico. O paciente evoluiu com recidiva da metástase, não retornando mais para o tratamento da lesão primária.

RESULTADOS

Em nossa série de pacientes houve a sobrevivência de apenas um, portador de histiocitoma fibroso maligno no fêmur distal, que após realizar a desarticulação coxofemoral e quimioterapia, evoluiu bem e agora encontra-se no 20º mês pós-operatório sem sinais de recidiva local ou a distância. O segundo paciente, portador de sarcoma de Ewing no terço proximal do fêmur, teve evolução desfavorável.

the mid third of the femur (figures 9 and 10). The patient was referred to the Oncology Service for six preoperative chemotherapy sessions. A pulmonary metastasis was de-



Fig. 9 – Ressonância magnética de um osteossarcoma de fêmur distal

Fig. 9 – MRI of an osteosarcoma on the distal femur



Fig. 8 – Radiografia evidenciando lesão osteolítica no côndilo lateral do fêmur

Fig. 8 – X-ray showing osteolytic lesion on the lateral condyle of the femur

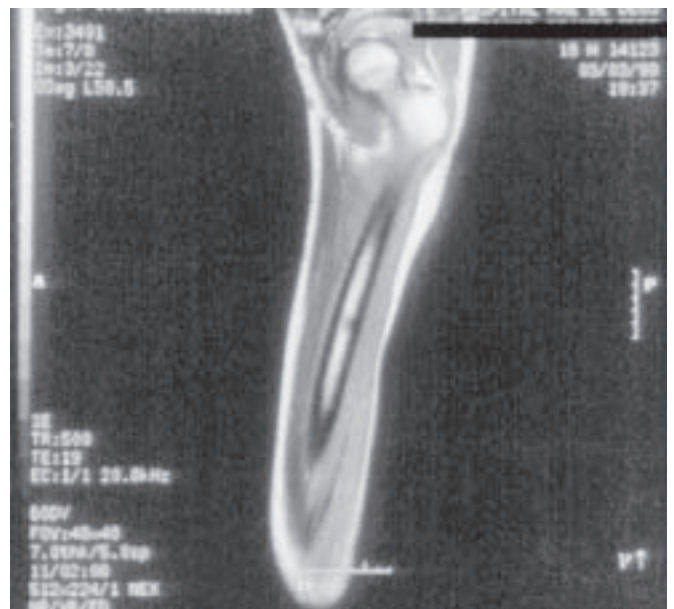


Fig. 10 – Ressonância magnética demonstrando skip metástase proximal ao tumor primário

Fig. 10 – MRI showing an SM proximal to the primary tumor

rável, apresentando metástase pulmonar no terceiro mês após desarticulação coxofemoral, vindo a falecer um mês após. E o último paciente, portador de osteossarcoma do terço distal do fêmur, foi encaminhado para a realização de quimioterapia pré-operatória, quando foi descoberta metástase pulmonar isolada, que foi ressecada cirurgicamente; porém, houve recidiva da metástase e o paciente faleceu 10 meses após o diagnóstico sem que se tivesse realizado a ressecção do tumor primário.

DISCUSSÃO

Recorrência local a partir do tratamento cirúrgico dos sarcomas ósseos, seja por amputação, desarticulação ou com preservação do membro, é uma temida complicação, pois o prognóstico é péssimo com qualquer tratamento⁽⁵⁾, levando a óbito na quase totalidade dos casos. Cerca de 5% de recorrência local ocorre nas amputações ou desarticulações dos osteossarcomas^(5,6). Causas para essa recorrência são: margem cirúrgica marginal, implantação por contaminação operatória ou com a biópsia, trombo tumoral e SM^(5,7). O termo *skip* foi empregado por Francis *et al*⁽⁸⁾ em 1976, ainda que já tivesse sido apontado por Gross⁽²⁾ previamente. É definido como um segundo pequeno foco da lesão primária, separada desta por um intervalo de tecido sadio, dentro do osso original ou no lado oposto da articulação adjacente^(1,9,10). Uma possível patogenia é a difusão do tumor original através dos vasos sinusóides da medula óssea.

Dois terços têm localização proximal e um terço, distal ao foco primário^(4,11).

Apesar de a maioria dos casos ser descrita em osteossarcoma, pode ocorrer também em outros sarcomas^(3,12).

Em osteossarcoma, apesar de a incidência apontar inicialmente^(4,11) para cerca de 25% dos casos, a maioria dos autores reporta índices muito menores^(2,5,13).

Os exames de imagem representam os recursos técnicos de que dispomos para a detecção das SM. Em osteossarcoma a radiografia simples pode evidenciar as SM em até 25% dos casos^(1,10). As SM não osteoblásticas têm muito pouca probabilidade de ser detectadas em radiografias simples⁽³⁾. A cintilografia, que, teoricamente, por captar lesões ativas, deveria detectar muitos casos, raramente o faz^(1,2,3,10,14), talvez em função da baixa especificidade desse método ou pelo pequeno tamanho dessas lesões. A tomografia computadorizada também tem baixo poder de detecção⁽¹⁵⁾, além de ocorrerem casos de falso-positivos e falso-negativos⁽¹⁶⁾.

tected during this period, and surgically resected two months after diagnosis. The patient evolved with recurrence of the metastasis, and did not return for the primary lesion treatment.

RESULTS

Only the patient with the distal femur malignant fibrous histiocytoma survived. After hip disarticulation and chemotherapy, the patient had a satisfactory evolution and is on the 20th postoperative month without signs of local or distant recurrence. The second patient, with an Ewing's sarcoma on the proximal third of the femur, had an unfavorable evolution, and presented a pulmonary metastasis on the third month after hip disarticulation, and died one month later. The last patient, with a distal femur osteosarcoma, was referred for preoperative chemotherapy and had a diagnosis of pulmonary metastasis that was surgically resected. However, it recurred and the patient died 10 months after diagnosis without the primary tumor resection.

DISCUSSION

Local recurrence of bone sarcomas after amputation, disarticulation, or limb sparing is a feared complication, as the outcome is very poor no matter the treatment⁽⁵⁾, leading to death in most cases. Local recurrence happens in around 5% of osteosarcoma amputations or disarticulations^(5,6). Causes for recurrence include marginal surgical borders, operative or biopsy contamination by implant, tumor thrombus, and SM^(5,7). Francis⁽⁹⁾ employed the word "skip" in 1976; however, Gross⁽²⁾ had previously employed the term. It is defined as a small, second primary lesion focus, separated by an interval of healthy tissue in the original bone or at the opposite side of the adjacent joint^(1,8,10). A possible etiology is the original tumor diffusion through sinusoid vessels of the bone marrow. Two-thirds of SMs are proximal to the primary focus, and one third is located distally^(4,11).

Although most cases are described as osteosarcomas, other sarcomas may also occur^(3,12). The initial incidence pointed towards 25% of the cases as osteosarcomas^(4,11), but most authors report lower rates^(2,5,13).

Imaging exams represent the technical resources available for SM detection. Plain X-rays of osteosarcomas may show SM only in 25% of the cases^(1,10). Non-osteoblastic SMs are not likely to be detected by plain X-rays⁽³⁾. In theo-

O método de preferência para a investigação de SM é a ressonância nuclear magnética^(3,12,16), sendo esse método o responsável pela detecção da maioria dos casos. Nos nossos casos, dois deles foram descobertos através desse exame; o outro, casualmente pelo patologista durante a realização do exame macroscópico da peça de amputação. Saliente-se que para isso é necessário o mapeamento de todo o segmento afetado pela lesão primária.

A idéia de que a detecção da SM e a sua conseqüente extirpação cirúrgica completa com a lesão primária, através de uma ressecção radical extracompartmental, pudessem levar à cura não parece ter-se confirmado na prática^(1,2,5,10); o prognóstico desses pacientes tem sido muito ruim, com índices de cura quase nulos. O uso de quimioterapia adjuvante parece não mudar o prognóstico^(1,2,10). Na prática, esse prognóstico é semelhante ao dos pacientes que no primeiro exame já apresentam metástase e, por isso, existe a tendência de também considerá-los como grau III desde o início^(4,11).

Mankin *et al*⁽¹⁷⁾ definiram que erros na realização e no planejamento das biópsias abertas, e Bieling *et al*⁽¹⁸⁾ e Davis *et al*⁽¹⁹⁾, que o grande volume tumoral na apresentação também influenciavam desfavoravelmente no tratamento de sarcomas ósseos. Na literatura nacional, David *et al*⁽²⁰⁾ mostraram que o atraso no tratamento de osteossarcomas piorava os índices de sobrevivência dos pacientes.

Recentemente, Davies *et al*⁽³⁾ reportaram a sobrevivência de dois em três pacientes com sarcoma de Ewing com SM, porém, com um curto seguimento (dois e 3,5 anos).

Na nossa casuística podemos observar que:

- A) Apenas um paciente sobreviveu;
- B) Dois tratamentos foram iniciados em serviços não especializados no tratamento de sarcomas ósseos, sendo realizadas biópsias abertas de forma inadequada. Contudo, um deles é sobrevivente até o momento;
- C) A demora no encaminhamento resultou em fratura em dois casos e em aumento do volume tumoral em todos.

CONCLUSÕES

- 1) Pacientes portadores de sarcomas ósseos primários com SM têm mau prognóstico, devendo provavelmente ser considerados como grau III, ou seja, iguais aos que apresentam metástase para pulmão ou em outras regiões;
- 2) A realização de ressonância nuclear magnética do segmento afetado em todos os pacientes portadores de sarcomas ósseos primários torna-se indispensável para o diagnóstico da *skip* metástase;

ry, scintigraphy should detect many cases, but in practice it fails to do so^(1,2,3,10,14), maybe due to low specificity of that method or to the small size of lesions. CT scanning also has a low detection power⁽¹⁵⁾, and it shows false-positive and false-negative results⁽¹⁶⁾.

The preferred method to investigate SM is MRI^(3,12,16), responsible for the detection of the majority of cases. In our series, two cases were discovered by MRI, and the other one was found by chance by the pathologist upon macroscopic examination of the amputated sample. A requirement is that entire segment affected by the primary must be carefully mapped.

The idea that a patient can be cured after SM detection and complete surgical excision along with the primary lesion through a radical extracompartmental resection has not been confirmed in practice^(1,2,5,10), as such patients have a very poor outcome, with nearly null rates of cure. The use of adjuvant chemotherapy does not seem to change prognosis^(1,2,10). In practical terms, such prognosis is similar to that of patients who presented with metastatic diseases already on the first examination, therefore the trend to consider those patients initially as grade III^(4,11) from the beginning.

Mankin et al⁽¹⁷⁾ informed that mistakes in open biopsy planning and performance, and Bieling et al⁽¹⁸⁾ and Davis et al⁽¹⁹⁾, also informed that a large tumor volume upon presentation have an unfavorable influence on bone sarcoma therapy. In the Brazilian literature, David et al⁽²⁰⁾ showed that treatment delay of osteosarcomas worsened patient survival rates.

More recently, Davis et al⁽³⁾ reported the survival of two out of three patients with Ewing's sarcoma plus SM, but with short follow-up (2.0 and 3.5 years).

In our series, we observed that:

- Only one patient survived;
- Two treatments were started in non-specialist services with inadequate open biopsies. Nevertheless, one patient is still alive;
- Referral delay resulted in two cases of fracture and tumor volume increase in all cases.

CONCLUSIONS

Patients with primary bone sarcomas and SM have a poor prognosis and should probably be considered as grade III. Furthermore, they should be considered on the same level as those presenting with metastasis to the lung to other regions.

3) Mesmo sendo mais freqüente em osteossarcoma, as *skip* metástases podem ocorrer em outros sarcomas ósseos;

4) Relatos de pacientes portadores de SM, detectadas e ressecadas em pacientes sobreviventes, apontam para a possibilidade de esta metástase ser isolada.

MRI of the affected segment is indispensable for the diagnosis of SM in all patients with primary bone sarcomas.

Skip metastases are more frequent in osteosarcomas, but they may occur in other bone sarcomas.

Reports on surviving patients with SM detected and resected point to the possibility of isolated metastasis.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Wisman P., Enneking W.F.: Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastasis. *J Bone Joint Surg [Am]* 72: 60-68, 1990.
2. Malawer M.M., Dunham W.K.: Skip metastases in osteosarcoma: recent experience. *J Surg Oncol* 22: 236-245, 1983.
3. Davies A.M., Makwana N.K., Grimer R.J., Carter S.R.: Skip metastases in Ewing's sarcoma: a report of three cases. *Skeletal Radiol* 26: 379-384, 1997.
4. Enneking W.F., Kagan A.: The implication of "skip" metastases in osteosarcoma. *Clin Orthop* 111: 33-41, 1975.
5. Campanacci M., Laus M.: Local recurrence after amputation for osteosarcoma. *J Bone Joint Surg [Br]* 62: 201-207, 1980.
6. Picci P., et al: Risk factors for local recurrences after limb-salvage surgery for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Ann Oncol* 8: 899-903, 1997.
7. Kawaguchi N., Matsumoto S.: Prognostic factors of bone and soft tissue sarcoma. *Gan To Kagaku Ryoho* 23: 1093-1098, 1996.
8. Francis K.C., Konh H., Malawer M.: Osteogenic sarcoma. *J Bone Joint Surg [Am]* 55: 754-758, 1976.
9. Sundaram M., Merenda G., McGuire M.M.: A skip lesion in association with Ewing sarcoma: report of a case. *J Bone Joint Surg [Am]* 71: 764-768, 1989.
10. Wisman P., Enneking W.F.: Prognosis of osteosarcoma with "skip" metastasis. *Chir Organi Mov* LXXV: 60-64, 1990.
11. Enneking W.F., Kagan A.: The "skip" metastases in osteosarcoma. *Cancer* 36: 2192-2205, 1975.
12. McKenzie A.F.: The role of magnetic resonance imaging: when to use it and what to look for. *Acta Orthop Scand Suppl* 273: 21-24, 1997.
13. Anani A.P., Costa J., Remagen W.: Metastatic skipping in the bone marrow (skip metastases) in osteosarcoma. Frequency and clinical implications. *Ann Pathol* 7: 193-197, 1987.
14. Bhagia S.M., Grimer R.J., Davies A.M., Mangham D.C.: Scintigraphically negative skip metastasis in osteosarcoma. *Eur Radiol* 7: 1446-1448, 1997.
15. De Santos L.A., Bernardino M.E., Murray J.A.: Computed tomography in the evaluation of osteosarcoma: experience with 25 cases. *AJR* 132: 535-540, 1979.
16. Torricelli P., Martinelli C., Ruggieri P., Biagini R., Casadei R.: Value and limits of CT in the preoperative assessment of primary malignant tumors of bone. Observations in 138 cases. *Radiol Med (Torino)* 77: 73-79, 1989.
17. Mankin H.J., Lang T.A., Spanier S.S.: The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft tissue tumors. *J Bone Joint Surg [Am]* 64: 1121-1127, 1982.
18. Bieling P., Rehan N., Winkler P.: Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J Clin Oncol* 14: 848-858, 1986.
19. Davis A.M., Bell R.S., Goodwin P.J.: Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 12: 423-431, 1994.
20. David A., Rios A.R., Tarragó R.P., Otharan E.R., Motta L.Q., Almeida S.G.: Osteossarcoma: revisão de 39 casos. *Rev Bras Ortop* 33: 45-48, 1998.