



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO DEL OSTEOSARCOMA EN
ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD.

AVILA MINGA JENNIFFER CAROLINA
MÉDICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO DEL OSTEOSARCOMA EN
ATENCIÓN PRIMARIA DE SALUD.

AVILA MINGA JENNIFFER CAROLINA
MÉDICA

MACHALA
2022



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO DEL OSTEOSARCOMA EN ATENCIÓN
PRIMARIA DE SALUD.

AVILA MINGA JENNIFFER CAROLINA
MÉDICA

REYES PEREZ LUIS FRANCISCO

MACHALA, 27 DE JUNIO DE 2022

MACHALA
27 de junio de 2022

Estrategias de diagnóstico del osteosarcoma en atención primaria de salud.

por Jenniffer Carolina Avila Minga

Fecha de entrega: 17-jun-2022 02:46p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 1858677256

Nombre del archivo: COMPLEXIVO_PRACTICO_JENNIFFER_AVILA.docx (55.41K)

Total de palabras: 2227

Total de caracteres: 12320

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, AVILA MINGA JENNIFFER CAROLINA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Estrategias de diagnóstico del osteosarcoma en atención primaria de salud., otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 27 de junio de 2022



AVILA MINGA JENNIFFER CAROLINA
0706724176

Resumen

El Osteosarcoma es una patología maligna, definida como cáncer, sin embargo, para el diagnóstico oportuno se debe realizar exámenes complementarios que corroboren dicho diagnóstico, para ello se ha realizado la siguiente revisión bibliográfica direccionado a la atención primaria de salud. **Objetivo:** Describir las estrategias de diagnóstico mediante las actualizaciones bibliográficas para la detección temprana del osteosarcoma en el primer nivel de atención de salud. **Materiales y métodos:** se realizó la búsqueda de los artículos científicos mediante las siguientes páginas oficiales que tienen evidencia científica, PubMed, The Lancet, Elsevier, Google Académico, se recolectaron 15 artículos científicos debidamente buscados en Scimago y Ranking mundial como cuartil 1. **Conclusión:** Como estrategia diagnóstica del osteosarcoma se describió un algoritmo para el primer nivel de atención de salud, con la finalidad de captar a los pacientes con dolor a nivel óseo, evitando las complicaciones tardías como la metástasis de células cancerígenas, estas pericias ayudan al personal de salud a seguir un protocolo rápido y eficaz mediante el comienzo del dolor.

Palabras claves: osteosarcoma, diagnóstico temprano, estrategias, exámenes complementarios.

Abstract

Osteosarcoma is a malignant pathology, defined as cancer, however, for a timely diagnosis, complementary tests must be carried out to corroborate said diagnosis, for which the following bibliographical review has been carried out aimed at primary health care. **Objective:** To describe the diagnostic strategies through bibliographic updates for the early detection of osteosarcoma in the first level of health care. **Materials and methods:** the search for scientific articles was carried out through the following official pages that have scientific evidence, PubMed, The Lancet, Elsevier, Google Scholar, 15 scientific articles duly searched in Scimago and World Ranking as chiartile 1 were collected. **Conclusion:** As a diagnostic strategy for osteosarcoma, an algorithm was described for the first level of health care, in order to capture patients with bone pain, avoiding late complications such as metastasis of cancer cells, these skills help health personnel to follow a quick and effective protocol through the onset of pain.

Keywords: osteosarcoma, early diagnosis, strategies, complementary tests.

Índice

Resumen	6
Abstract	7
Introducción	9
Desarrollo	10
Definición y generalidades	10
Fisiopatología	10
Estadística	11
Estrategias de diagnóstico en atención primaria de Salud	12
Tabla 1. Abordaje diagnóstico y tratamiento en sospecha de Osteosarcoma ..	14
Opciones terapéuticas del osteosarcoma en unidades de mayor complejidad	15
Algoritmo 1. Estrategia diagnóstica para el osteosarcoma en el primer nivel de atención de salud	16
Conclusión	18
Bibliografía	19

Introducción

El osteosarcoma (OS) es un tipo de tumor poco frecuente que se desarrolla en niños y adolescentes en la etapa del desarrollo y crecimiento, esta patología es definido como un cáncer o neoplasia agresiva totalmente maligna, existe una supervivencia del 20% en los pacientes que presentan metástasis y personas con patologías adyacentes o comorbilidades¹.

A nivel histológico se describe como una patología de las células mesenquimatosas ya que acelera la formación de otro tipo de células llamadas osteoides que son una fase inmadura, creando células tumorales que se acumulan en el sistema esquelético. La ubicación de mayor reproducción de células tumorales es en la metafisis de los huesos largos, las partes más frecuente de desarrollar osteosarcoma pueden ser en 3 lugares que son: el fémur distal, tibia proximal y húmero proximal².

Es una patología esquelética con dificultad para su detección, por lo general es descubierta en etapas avanzadas o cuando hay una diseminación de las células cancerígenas en todo el organismo, se mencionaba que los métodos de captación eran totalmente invasivos, actualmente existen métodos no invasivos que permite al personal de salud detectar a tiempo y en etapas tempranas de la enfermedad, indagar en el historial clínico del paciente y realizar una minuciosa exploración física, son acciones importantes para la valoración.

El problema del osteosarcoma se debe a la poca información clínica que el paciente puede presentar, cuando inician con dolor a nivel esquelético o muscular suelen automedicarse cesando el cuadro clínico por varios meses, mientras que las células malignas siguen en etapa de proliferación, una enfermedad avanzada disminuye la probabilidad de diseminación o metástasis

La siguiente revisión bibliográfica tiene como finalidad describir las estrategias de diagnóstico del osteosarcoma mediante las revisiones bibliográficas para la detección temprana y oportuna del osteosarcoma en la atención primaria de la salud, debido a que su captación por lo general se realiza en fases avanzadas, sin olvidar destacar la promoción y prevención de la salud.

Desarrollo.

Definición y generalidades

El osteosarcoma (OS) se define como una neoplasia de las células fusiformes, es un tumor primario, frecuente en la niñez, esta patología tiende a producir mayor matriz osteoide creando partes de hueso no mineralizado de carácter maligno, ocurre 3/10 mil habitantes, la ubicación que afecta de manera común es en el fémur distal, húmero proximal y tibia proximal³.

Las células fusiformes son las responsables de la acumulación de células anormales de osteoide, pese a los tratamientos para reducir las no es suficiente debido al pronóstico y avance insatisfactorio con la quimioterapia y radioterapia, por eso se dispone de algunos mecanismos moleculares para valorar el pronóstico, el promedio de vida en los pacientes con osteosarcoma más metástasis es de 5 años aproximadamente⁴.

Fisiopatología

La clasificación de las células son: osteoblástico, condroblástico y fibroblástico, con mayor frecuencia ocurre el osteoblástico con un 70% de todos los casos confirmados, también con menos frecuencia están los casos de telangiectásico, células pequeñas, células gigantes y anaplásico, la mortalidad aumenta cuando hay metástasis, sin embargo el 70% de pacientes sin metástasis sobreviven a largo plazo, el pulmón es el sitio que con frecuencia realizan metástasis³.

El OS se puede formar a nivel superficial y se clasifican según su origen entre cortical o perióstica, por otro lado, el OS es de origen intramedular, los subtipos son: Parosteal, Periostio, y de alto grado que representa el 5% de todos los cánceres de hueso⁵.

Su etiología aún se mantiene de origen desconocido, pero existen enfermedades asociadas como el retinoblastoma, anomalías cromosómicas, síndrome de Li-Fraumeni, teniendo algo en común como es la mutación del gen RB1 hereditario y el gen TP53 asociado al síndrome de Li-Fraumeni, en las anomalías del retinoblastoma más del 60% de los pacientes desencadenan osteosarcoma, la

enfermedad de Li-Fraumeni también es hereditaria y de cadena familiar, en relación con el cáncer de partes o tejidos blandos como es el cáncer de mama, leucemias, cerebral y OS, con mutaciones en el gen p53³.

Kumar R. (2018) realizó un estudio a 920 pacientes con OS en el Md Anderson Cáncer Center de la Universidad de Texas en Houston - Estados Unidos, de los cuales 868 casos fueron OS primarios y el 69% de estos pacientes comprendían edades mayores a 50 años y con frecuencia hombres blancos y en la niñez en raza negra, el 85.53% son hispanos, por la edad estos pacientes son difícil de tratar debido a las comorbilidades que presentan⁶.

Estadística

El OS, tiene una incidencia entre el 3-5% de todos los tumores que se presentan en la etapa de infancia, y en los adultos ocurre solo el 1%, existen 2 picos de incidencia, primero en los jóvenes en edades de 0 a 24 años de edad que puede ocurrir la aparición de estas células cancerígenas y segundo grupo en los adultos mayores a 60 años de edad³.

La tasa de supervivencia del OS a los 5 años es del 60% en los pacientes que tienen metástasis, y el 70% en pacientes que no tienen metástasis, varios factores influyen sobre el pronóstico de las personas, por ejemplo en pacientes con fracturas patológicas sin metástasis también es una causa grave de morbilidad y mortalidad, los tratamientos también cumplen un papel muy importante para la sobrevida⁷.

También, es importante mencionar su incidencia entre hombres y mujeres, las manifestaciones hormonales en la etapa de pubertad en las niñas, puede afectar a su crecimiento óseo relacionado a crear tumoración, esto podría ocurrir en los picos de edades entre 10 a 14 años de esas, en los hombres los picos son de 15 a 19 años de edad, analizando que en las mujeres puede ocurrir en etapas tempranas y mayor prevalencia en América Latina, en grupo etario mayor a 60 años de edad puede ser influenciado por la exposición a radioterapias³.

El tipo de tumor musculo esquelético más común en la población de envejecimiento es el condrosarcoma que se origina a nivel de los cartílagos, lo consideran como una neoplasia quimiorresistente y radiorresistente, debido a que se llegan a formar

en pacientes inmunocomprometidos, que han tenido tratamientos inadecuados, de la misma forma este tipo de neoplasia requiere de intervenciones frecuentes y estudios histológicos debido que existen células de origen extraño en el área de patología⁸.

El condrosarcoma, es una clasificación de tumores esqueléticos que puede ser adyacente a un tumor de hueso, suele curar con una resección quirúrgica sólo en casos de bajo grado de agresividad y que sea local, en caso de metástasis la línea terapéutica es diferente, otro de los tumores que son extraños son los cordomas, ubicados en base del cráneo o en el sacro de la columna vertebral y puede aparecer a cualquier edad, se confirma tanto con la clínica y estudio histológico, de la misma forma su tratamiento es con resección quirúrgica y radioterapias⁸.

Estrategias de diagnóstico en atención primaria de Salud

El OS tiene un cuadro inicial que se puede presentarse a cualquier edad, este síntoma es el dolor del tejido lesionado, presencia de una masa localizada que su crecimiento aumenta rápidamente al pasar las semanas y meses, este cuadro clínico suele confundirse porque lo asocian con una caída o trauma agudo o crónico perdiendo relevancia para el diagnóstico de malignidad ósea, entre los exámenes de laboratorio que podemos solicitar de manera temprana es un hemograma, fosfatasa alcalina sérica, ácido, calcio y deshidrogenasa láctica (LDH), donde sus niveles en caso de estar elevados son signos de un mal pronóstico⁶.

La LDH y Calcio son biomarcadores que ayudan como predictor tanto en diagnóstico como evolución del OS y otras patologías de células cancerosas, cuando sus niveles séricos se encuentran elevados sugiere mal pronóstico del paciente y cuando sus niveles son bajos junto con fosfatasa alcalina se asocia a un mejor pronóstico⁶.

Una de las mayores estrategias para el diagnóstico es identificar el dolor esquelético que presenta el paciente, como primer nivel de atención, lo ideal es enviar a realizar una radiografía dependiendo la localización del dolor, esta imagen debe incluir por totalidad la extremidad afectada en todas las dimensiones, de ser posible huesos adyacentes⁸.

Al momento de evaluar los resultados de una radiografía, independientemente el lugar de la lesión, se da importancia al manejo en caso de presentar alteraciones óseas, entre los signos radiológicos muy característicos es la pérdida de patrón ósea considerado como primera manifestación clínica radiológica, otra característica es el signo del sol naciente o también aspecto moteado porque existe una neo formación ósea perpendicular al eje del hueso acompañado de espículas óseas lineales, otra característica es el triángulo de Codman producido por la reacción del periostio y por último zonas osteolíticas visualizados radiológicamente⁹.

Por otro lado una imagen de resonancia magnética mejorada con el uso de contraste aporta información valiosa en las condiciones en que se encuentra el hueso, como último paso, sabiendo que esto no lo hacen en el primer nivel de atención, es importante conocer que el estudio histológico el osteosarcoma se basa con la tinción de las células extraídas de la biopsia, usando tinciones como hematoxilina y eosina, una vez que estos pasos se hayan realizado, la espera de resultados del paciente definen las condiciones⁸.

En pacientes con metástasis la apariencia radiológica son múltiples nódulos redondos de varios tamaños, engrosamiento intersticial difuso de órganos diana y localizados en la periferia, estas características son típicas de una diseminación cancerígena, en la tomografía axial computarizada TAC, se evidencia calcificaciones, cavitación, embolia tumoral, masa sólida, halo de hemorragias en los nódulos, neumotórax, dilatación de vasos dentro de una masa¹⁰.

Existen genes supresores tumorales que se alteran en la patología ósea como el osteosarcoma, estos genes son: TR53, RB1, tirosina quinasas receptoras, CDK4/6, Aurora quinasa B, vías de respuesta que dañan el ADN, estas moléculas pueden dirigir a un enfoque de mayor precisión en la medicina, los avances biológicos proponen tratamientos novedosos para mejorar los resultados de esta patología⁹.

Como diagnóstico diferencial del OS es el osteoblastoma que es una neoplasia que forma hueso de manera agresiva, fibrotico y vascular de tipo conectivo, laxo y hueso con osteoblastos, el OBL puede ser tratado mediante curetaje y cirugías conservadoras mínimo invasivo, mientras que el osteosarcoma requiere de cirugías amplias, quimioterapias y radioterapias para su evolución¹¹.

Una vez referido el paciente a la unidad de mayor complejidad, frente a una alta sospecha de malignidad se decide realizar biopsia con agujas gruesas guiada con ecografía para mayor precisión, hay 2 opciones de realizar la biopsia, por medio de agujas gruesas o por medio de incisión, sin olvidar que se debe respetar la limitación de los sitios cercanos al tumor para evitar los tumores recurrentes³.

Tabla 1. Abordaje diagnóstico y tratamiento en sospecha de Osteosarcoma

Diagnóstico y tratamiento en sospecha de Osteosarcoma	
Cuadro clínico inicial	<p>Mialgia y artralgia que se exagera por las noches sin causa de traumatismos</p> <p>Lesiones previas que empeora con el tiempo</p> <p>Dolor en las localizaciones típicas de un osteosarcoma</p>
Métodos diagnósticos	<p>Radiografía convencional</p> <p>ALP (fosfatasa alcalina) y ACP (fosfatasa acida) sobre todo en niños</p> <p>LDH y Calcio.</p>
Referencia	<p>Derivación del paciente al ortopedista u oncólogo</p> <p>Biopsia con agujas o incisiones</p> <p>Planes quirúrgicos</p> <p>Quimioterapias o radioterapias</p>

Simpson E. Journal of the American Academy of Physician Assistants (2018).

Opciones terapéuticas del osteosarcoma en unidades de mayor complejidad

En las unidades de mayor complejidad evidencian que las estrategias terapéuticas se asocian entre la resección quirúrgica total para proteger su factibilidad sumado a la quimioterapia adyacente como ventaja de la recuperación, la radioterapia se conserva en casos de resección incompleta de la neoplasia, o en caso de tumores que no se pueda realizar una resección completa¹².

Los biomarcadores predictivos son precisos para el diagnóstico y pronóstico en el osteosarcoma, los actuales avances mencionan que una transcriptómica tiene novedades para el tratamiento del cáncer, los grupos de ARN circulares son endógenos sin codificación y sin capacidad o limitación en las proteínas, estos alcances biológicos son con la finalidad de identificar qué codificación es el que perjudica en las células cancerígenas el osteosarcoma¹³

También, se considera que mediante imágenes radiológicas, tomografía computarizadas y resonancia magnética, aportan valor científico para mejorar las técnicas inmediatas de resección quirúrgicas llamada cirugía de precisión, esta capacidad está avanzando para el tratamiento eficaz en tumores locales incluso en metástasis y evitar amputaciones de extremidades tempranas².

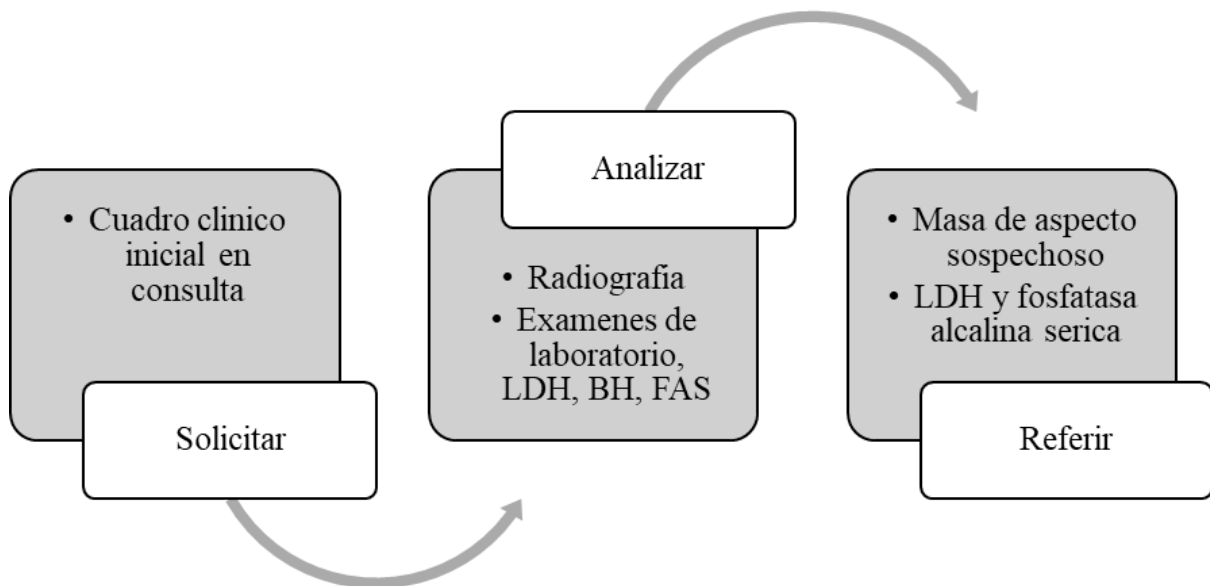
Benjamin C. (2017) realiza un estudio con 370 personas con diagnóstico de osteosarcoma, quienes fueron sometidos a un tratamiento quirúrgico definitivo, como resultado disminuyó de manera significativa la recurrencia de riesgos a nivel sistemático, estos resultados son favorables debido a que los intentos con quimioterapia y radioterapia no mejoran de manera significativa las complicaciones de la patología¹⁴.

La historia natural del osteosarcoma lleva a una metástasis, pero la quimioterapia retrasa este procedimiento y en pocos casos elimina células cancerígenas, las ventajas de la quimioterapia las define únicamente el pronóstico de la evolución del paciente y la respuesta histológica, disminuye el tamaño del tumor pero como riesgo aumenta la necrosis tumoral¹⁵.

El paciente con diagnóstico de cáncer también debe abordar el área psicológica y social porque a lo largo del tiempo se ven afectados la salud mental debido a que su

calidad de vida disminuye, las personas que padecen de esta enfermedad por lo general son niños y adolescentes, quienes deben socializar el manejo y cuidados a la familia, evitar que se origine rencores, inseguridades, crisis de ansiedad en los niños porque empeora el cuadro clínico del paciente, es parte del proceso tener miedo a morir porque pierde funcionalidad de extremidades que están afectadas por el cáncer, incluso durante la quimioterapia o radioterapia experimentan procesos de alopecia y cicatrices por la manipulación de medicamentos que son enérgicos en esta patología¹⁶.

Algoritmo 1. Estrategia diagnóstica para el osteosarcoma en el primer nivel de atención de salud.



Fuente: Kumar R, Current Oncology Reports (2018).

Autor: Jenniffer A. (2022)

El 1879 Samuel Gross, abogó por el procedimiento de la amputación temprana en pacientes con osteosarcoma, percatándose que los procedimientos conservadores de las extremidades superior o inferior aumentaba la morbilidad y mortalidad, pese a que fue una estrategia agresiva, la tasa de supervivencia aumentó para 5 años aproximadamente representado por el 20%, luego de esta determinante decisión, empezaron a realizar las quimioterapias y cirugías para el cáncer de hueso, también notaron que dentro de los 6 a 12 meses posteriores a la cirugía

desarrollaban micrometastasis, motivo por el cual, se incentivó el estudio a nivel sistémico para la cura del cáncer de hueso².

La complicación a la cual se desea evitar es la metástasis pulmonar, incluyendo los múltiples nódulos de forma redonda y tamaño variables, otras de las características es la localización a nivel de la periferia y también el engrosamiento a nivel intersticial difuso, sin embargo, observar las características de una metástasis pulmonar es encontrar características atípicas, representa el desafío de salud para emitir un análisis actual del cuadro clínico y de su enfermedad, en la tomografía computarizada se evidencia calcificaciones, hemorragia alrededor de nódulos, cavitación, neumotórax, embolia tumorales y masas solitarias, cuando existen vasos dilatados adentro de una masa, se corrobora que sea metástasis, por lo general se debe detectar esta lesión como un granuloma o también hemartona, pero también puede ser calcificación u osificación, todas estas características radiológicas son sospechas de malignidad, cuando existen cambios de tamaño o de la morfología de la lesión del osteosarcoma durante el tratamiento de quimioterapia, se considera predictor favorable, el uso de la radiología es fiable para el pronóstico¹⁰.

Conclusión

Como estrategia diagnóstica del osteosarcoma se describió un algoritmo para el primer nivel de atención de salud, con la finalidad de captar a los pacientes con dolor a nivel óseo, evitando las complicaciones tardías como la metástasis de células cancerígenas, estas pericias ayudan al personal de salud a seguir un protocolo rápido y eficaz mediante el comienzo del dolor , evolución del mismo, exámenes de laboratorio como son la fosfatasa alcalina, ácido, lactato deshidrogenasa y calcio y otros exámenes complementarios de imagen como la radiografía convencional simple, con todos estos análisis sumados al cuadro clínico inicial del paciente, se debe indicar la referencia a un hospital de mayor complejidad y también se sugiere que todo persona con dolor a nivel de hueso se descarte patologías malignas.

Bibliografía

1. Zhang X, Guan Z. PET/CT in the diagnosis and prognosis of osteosarcoma. *Front Biosci - Landmark* [Internet]. 2018;23(11):2157–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29772552/>
2. Belayneh R, Fourman S, Bhogal S, Weiss KR. Update on Osteosarcoma. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2021;23(6). Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-021-01053-7>
3. Armas L, Delgado D, Alvarado K, Cordero C. Osteosarcoma: Etiología, diagnóstico y tratamiento. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD* [Internet]. 2018;8(4). Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2018/ucr184c.pdf>
4. Wang C, Jing J, Cheng L. Emerging roles of non-coding RNAs in the pathogenesis, diagnosis and prognosis of osteosarcoma. *Invest New Drugs* [Internet]. 2018;36(6):1116–32. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10637-018-0624-7>
5. Lee S., Lans J, Cook S., Chebib I, Schwab J., Raskin K., et al. Surface osteosarcoma: Predictors of outcomes. *J Surg Oncol* [Internet]. 2021;124(4):646–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34043244/>
6. Kumar R, Kumar M, Malhotra K, Patel S. Primary Osteosarcoma in the Elderly Revisited: Current Concepts in Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2018;20(2):1–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-018-0658-1>
7. Kelley L, Schlegel M, Hecker S, Kevric M, Haller B, Rössig C, et al. Pathological fracture and prognosis of high-grade osteosarcoma of the extremities: An analysis of 2,847 consecutive cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38(8):823–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928458/>

8. Whelan J, Davis L. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and chordoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(2):188–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29220289/>
9. Gill J, Gorlick R. Advancing therapy for osteosarcoma. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2021;18(10):609–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-021-00519-8>
10. Chiesa A, Spinnato P, Miceli M, Facchini G. Radiologic assessment of osteosarcoma lung metastases: State of the art and recent advances. *Cells* [Internet]. 2021;10(3):1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33806513/>
11. Erdogan K, Pacheco M, Gambarotti M, Magagnoli G, Sbaraglia M, Frisoni T, et al. Usefulness of β -catenin expression in the differential diagnosis of osteosarcoma, osteoblastoma, and chondroblastoma. *Virchows Arch* [Internet]. 2021;479(3):529–35. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00428-020-03004-2>
12. Eaton B, Schwarz R, Vatner R, Yeh B, Claude L, Indelicato DJ, et al. Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2021;68(S2):1–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28352>
13. Zhang C, He J, Qi L, Wan L, Wang W, Tu C, et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Dysregulated Expression of Circular RNAs in Osteosarcoma. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2021;21(2):235–44. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737159.2021.1874922>
14. Benjamin C, Tong K. The Role of Chemotherapy and Radiotherapy in Localized Extraskkeletal Osteosarcoma. *Physiol Behav* [Internet]. 2017;176(5):139–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31806415/>
15. Li J, Qin B, Huang M, Ma Y, Li D, Li W, et al. Tumor-Associated Antigens (TAAs) for the Serological Diagnosis of Osteosarcoma. *Front Immunol*

[Internet]. 2021;12(April):1–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33995397/>

16. Simpson E, Brown H. Understanding osteosarcomas. *J Am Acad Physician Assist* [Internet]. 2018;31(8):15–9. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29979330/>