

Małek, Anna, Wysokińska, Olga, Iwaniszyn-Zapóloch, Klara, Zadrozna, Karolina, Sidorczyk, Piotr, Fabiś, Mateusz, Wójcik, Bartłomiej, Żyga, Justyna, Klajda, Katarzyna. **Diagnosis of malignant bone tumors in children.** *Journal of Education, Health and Sport.* 2022;12(11):334-340. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.11.044>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39763>
<https://zenodo.org/record/7305177>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159.

Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 03.09.2022. Revised: 20.10.2022. Accepted: 06.11.2022.

Diagnosis of malignant bone tumors in children

Diagnostyka złośliwych nowotworów kości u dzieci

Anna Małek¹, Olga Wysokińska¹, Klara Iwaniszyn-Zapóloch¹, Karolina Zadrozna¹,
Piotr Sidorczyk², Mateusz Fabiś³, Bartłomiej Wójcik, Justyna Żyga², Katarzyna Klajda²

¹ Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4 w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

² Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Lublinie ; al. Kraśnicka 100, 20-718 Lublin

³ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź

⁴ Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej - Centralny Szpital Weteranów, ul. Stefana Żeromskiego 113, 90-549 Łódź

1. Corresponding author: Anna Małek

ORCID: 0000-0003-0484-9960

Email: anna.k.malek@gmail.com

2. Olga Wysokińska

ORCID 0000-0002-9679-9958

e-mail: okwysokinska@gmail.com

3. Klara Iwaniszyn-Zapóloch

ORCID 0000-0003-1243-9021

e-mail: klara.iwaniszyn@gmail.com

4. Karolina Zadrozna

ORCID 0000-0002-2374-6994

e-mail: zadrozna.karolina@gmail.com

5. Piotr Sidorczyk

ORCID: 0000-0003-2197-2880

E-mail: piotr.sid1995@gmail.com

6. Mateusz Fabiś

ORCID 0000-0002-7150-1852

e-mail: mateusz.fabis@stud.umed.lodz.pl

7. Bartłomiej Wójcik

ORCID 0000-0002-6118-9199

e-mail: wajsino@gmail.com

8. Justyna Żyga

ORCID: 0000-0001-5453-1235

e-mail: 1996.zyga@gmail.com

9. Katarzyna Klajda

ORCID 0000-0002-7262-1530

email: katarzynabararaklajda@gmail.com

Abstract

Bone cancers occur mainly in adolescents and young adults, and benign lesions are more frequent than malignant ones. The most common malignant tumors include osteosarcoma, Ewing's sarcoma and chondrosarcoma. The course of the disease may not be obvious and symptoms may be ambiguous, so it is important to catch them early and take appropriate action. Laboratory tests such as CRP, ESR, LDH, ALP may prove useful in the diagnosis of bone neoplasms in children. All children with suspected malignant bone cancer should undergo an x-ray examination. MRI, CT scans are performed to expand the diagnosis and determine the extent of the disease. The basis of diagnosis is histopathological examination. The result of this study is very important in the selection of therapeutic procedures, it influences decisions regarding the scope and degree of radicality of the operation. It is crucial that the entire diagnostic process is carried out in highly specialized centers that have extensive experience in the diagnosis and treatment of malignant bone tumors in children. It is most beneficial to conduct diagnosis and treatment at the same center, and preferably by the same team of specialists. This team should include doctors from orthopedics, radiology, oncology, radiation therapy and pathomorphology. Conducting diagnosis and treatment in highly specialized centers has a positive effect on the prognosis and quality of life of patients.

The purpose of this article is to highlight the early and uncharacteristic symptoms of bone cancer in children and to present the complexity of the diagnostic process, as well as the importance of carrying it out in highly specialized centers with extensive experience in treating pediatric bone malignancies.

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na wczesne oraz niecharakterystyczne objawy choroby nowotworowej kości u dzieci oraz przedstawienie złożoności procesu diagnostyki, a także znaczenia przeprowadzania jej w wysokospecjalistycznych ośrodkach mających duże doświadczenie w leczeniu złośliwych nowotworów kości u dzieci.

Słowa kluczowe: Children pediatric care; diagnostics; bone tumors; adolescents; malignant tumors

Wykaz skrótów i nazw:

ALP- fosfataza alkaliczna

BAC- biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

CRP- białko C-reaktywne

ES- Mięsak Ewinga

LDH- dehydrogenaza mleczanowa

MR- obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

OB- odczyn Biernackiego

OS- Mięsak kościopochodny- ang. osteosarcoma

PET- pozytonowa tomografia emisyjna

RTG- zdjęcie rentgenowskie, rentgenogram

TK- tomografia komputerowa

Chrzęstniak- łac. chondroma

Chrzęstniak zarodkowy- łac. chondroblastoma

Chrzęstniakomięsak- łac. chondrosarcoma

Kostniak kostnawy- ang. osteoid osteoma

Kostniak zarodkowy- łac. osteoblastoma

Kostniakochrzęstniak- łac. osteochondroma

Włókniak niekostniejący- łac. fibroma non ossificans

Włókniakomięsak- łac. fibrosarcoma

Wstęp

W Polsce co roku diagnozuje się w przybliżeniu 1100-1200 nowych przypadków złośliwych nowotworów. W kościach lokalizuje się około 7-8,2% z nich[1][4]. Występują głównie u młodzieży oraz młodych dorosłych, między 14-18 r.ż.. Szczyt zachorowań przypada na 2. i 3. dekadę życia [2]. Zdecydowanie rzadziej występują u dzieci młodszych [1]. Występowanie nowotworów kości u dzieci i młodzieży w tym wieku związane jest z bardzo intensywnym wzrostem na tym etapie życia [2]. Częstotliwość występowania nowotworów

rośnie z wiekiem [2]. W odniesieniu do płci częściej spotyka się je u chłopców niż u dziewcząt [2].

Zdecydowana większość to zmiany o charakterze łagodnym [1] [18][19]. Do łagodnych nowotworów należą: kostniakochrzęstniak, a także włókniak niekostniejący. Inne rzadziej spotykane to: kostniak kostnawy, kostniak zarodkowy. Do tej grupy należą również: chrzęstniak, chrzęstniak zarodkowy [1]. Pomimo łagodnego charakteru tego typu zmian należy je obserwować, ponieważ mogą ulegać złośliwej transformacji. Nie jest to częste zjawisko, jednak wymaga okresowych kontroli w postaci wykonywania badań obrazowych [20].

Do najczęstszych nowotworów złośliwych układu kostnego należą: mięsak kościopochodny, mięsak Ewinga oraz rzadziej spotykane: chrzęstniakomięsak, włókniakomięsak [1]. OS stanowi w przybliżeniu 56% nowotworów kości, a ES- 34% [1][5].

Nierzadko spotykane są również zmiany metastatyczne w kościach wywodzące się z nowotworów innego pochodzenia [1].

Czynniki ryzyka wystąpienia nowotworu kości

Guzy złośliwe kości u dzieci zazwyczaj występują pomimo braku czynników ryzyka. W 10% pacjentów da się jednak zauważyć występowanie czynników ryzyka związanych z poszczególnymi nowotworami kości [2].

Do czynników ryzyka występowania kostniakomięsaka zaliczają się głównie czynniki genetyczne takie jak Zespół Li-Fraumeni oraz Siatkówczak. W chorobach tych stwierdza się pojedyncze mutacje w genach RB, p53. Do genetycznych czynników ryzyka OS należy też zespół Rothmunda-Thompsona. Inne czynniki ryzyka wystąpienia OS to: przebyta radioterapia (zwiększa ryzyko rozwinięcia się nowotworu w okolicach poddawanych napromienianiu), choroba Pageta, stan po operacjach ortopedycznych z zastosowaniem metalowych protez lub zespołów [9].

W przypadku mięsaka Ewinga wyróżniamy następujące główne czynniki ryzyka translokacja genu między chromosomem 22., a chromosomem 11. u 95% chorych na ES, jak również translokacja między chromosomami 21., a 22. u 5-10% [9][10]. Zwiększoną częstość występowania ES stwierdzono też u pacjentów z wrodzonymi wadami układu moczowo-płciowego [1][16].

Krótką charakterystyka najczęstszych złośliwych nowotworów kości w populacji pediatrycznej

Mięsak kościopochodny umiejscawia się przeważnie w przynasadach kości długich, u 50% w okolicy kolana (dystalny koniec kości udowej, proksymalny koniec kości piszczelowej) oraz w bliższym końcu kości ramiennej. Często towarzyszy podwyższony poziom ALP. Najczęściej występuje w wieku 15-19 lat [1][2][21].

Mięsak Ewinga najczęściej diagnozowany jest w wieku 10-20 lat. U 40% pacjentów występuje tzw. maska zapalna. W badaniach można zaobserwować wzrost parametrów zapalnych (CRP, OB), jak również zwiększony poziom LDH. Główna lokalizacja to kończyny dolne, kręgosłup, kości miednicy, chociaż może rozwinąć się w obrębie całego układu kostnego [1][2].

Chondrosarcoma spotykany częściej u płci męskiej, przeważnie w 2. i 3. dekadzie życia. Rozwija się często przez lata. Występuje najczęściej w kościach miednicy, pasa barkowego, dalszym końcu kości udowej [1].

Objawy nowotworów złośliwych kości

Początek rozwoju nowotworu jest przeważnie skryty i w wielu przypadkach nie zostaje uchwycony [1]. Najczęstszym objawem jest ból, który nie reaguje na podawane leki przeciwbólowe. Jego natężenie rośnie z upływem czasu. Należy również pamiętać o promieniowaniu bólu. Charakterystyczne jest wstępowanie bólu w nocy oraz wybudzanie ze snu [1][11][12]. Kolejnym objawem jest obrzęk tkanek miękkich. Występuje u ponad połowy

pacjentów. Może mu towarzyszyć obecność zwiększonej ilości płynu w stawie [1]. U około 45% chorych da się zauważyć zmniejszenie zakresu ruchów w stawie. Spowodowane jest ono, między innymi, dolegliwościami bólowymi, a także powiększaniem się ogniska pierwotnego nowotworu [1]. Charakterystyczna dla ES maska zapalna obserwowana jest u około 40% chorych. Ujawnia się pod postacią podwyższonej ciepłoty ciała, podniesionych parametrów stanu zapalnego w badaniach krwi (CRP, OB) [1]. Ważne jest zachowanie czujności w przypadku pojawienia się u dziecka złamań patologicznych. Występują one u około 8-16% chorych [1]. Warto również zwrócić szczególną uwagę na występujące u dziecka, utrzymujące się długo po urazie dolegliwości, nieadekwatne do jego charakteru lub objawy, które pojawiły się mimo braku urazu [2]. U 2% chorujących na ES mogą pojawić się objawy neurologiczne, szczególnie jeśli guz znajduje się w kręgosłupie [1]. Ucisk na rdzeń kręgowy może wywołać objawy porażenia, te z kolei, w niektórych przypadkach, mogą być pierwszą manifestacją choroby [1][2].

Nowotwory wywodzące się z układu kostnego mogą tworzyć przerzuty. W chwili rozpoznania przerzuty obecne są u 20-25% z OS, a w przypadku ES u 30% w chwili ujawnienia się objawów nowotworu [2]. Dla OS oraz ES najczęstszym miejscem przerzutowania są płuca [2] [7]. W przypadku OS zmiany metastatyczne są często zlokalizowane w układzie kostnym. W przypadku ES przerzuty można znaleźć głównie w kościach jak i szpiku. W innych organach zmiany metastatyczne występują dość rzadko [2].

Metody diagnostyki

W celu postawienia trafnej diagnozy oraz przeprowadzenia dostosowanego do choroby leczenia niezbędna jest możliwość stworzenia multidyscyplinarnego zespołu specjalistów. Do zespołu takiego powinni należeć specjaliści z zakresu ortopedii, radiologii, onkologii, radioterapii oraz patomorfologii. Dlatego tak ważne jest skierowanie pacjenta pediatrycznego z podejrzeniem nowotworu do ośrodka o wysokim stopniu referencyjności [15] [17].

Diagnostyka nowotworów kości u pacjentów w populacji pediatrycznej nie jest łatwa ze względu na obecność niecharakterystycznych objawów [9]. Wcześniej podjęta i prawidłowo zaplanowana diagnostyka wpływa pozytywnie na zwiększenie przeżywalności [8]. Do diagnostyki w przypadku podejrzenia choroby nowotworowej kości wykorzystuje się badania obrazowe takie jak RTG, TK, MRI, PET, a także badanie histopatologiczne.

Jeżeli mamy podejrzenie choroby nowotworowej kości u dziecka w każdym przypadku należy przemyśleć zlecenie badania rentgenowskiego. Jest to bazowe badanie diagnostyczne wykonywane w takich sytuacjach. Prześwietlenie powinno uwidaczniać całą kość oraz sąsiednie stawy [1]. Badanie należy wykonać w dwóch projekcjach [3] [6]. Pozwala ono uzyskać wstępne rozpoznanie oraz zaplanować dalszą diagnostykę [2]. Następnie potrzebna jest weryfikacja wyniku badania RTG przy wykorzystaniu badań takich jak TK lub MRI [2]. Badanie rezonansem magnetycznym pozwala ocenić miejscowe naciekanie nowotworu. Pod uwagę bierze się stopień nacieku struktury kości, jak również zajęcie jamy szpikowej oraz zajęcie sąsiednich tkanek. [2]. Ocena ogniska pierwotnego w MRI pozwala niekiedy podjąć decyzje o szansie wykonania operacji oszczędzającej [2]. Badanie TK pozwala na ocenę miejscową stopnia zajęcia kości, szpiku, sąsiednich tkanek. Możliwe jest również uwidocznienie odczynów okostnowych [2].

We względu na częstość występowania przerzutów u pacjentów pediatrycznych chorych na nowotwory układu kostnego zaleca się dodatkowe badania. Należą do nich: tomografia płuc, scyntygrafia kości, PET [2][3]. Do obecnego momentu nie określono jednak konkretnych wskazań do diagnostyki guzów kości przy użyciu PET [2]. Kolejnymi badaniami są: MRI całego ciała, PET-TK, PET-MRI. Badania te stały się coraz bardziej powszechne w ustalaniu zaawansowania choroby [6]. U części pacjentów dodatkowo trzeba zlecić badanie

ośrodkowego układu nerwowego. Do obrazowania tych struktur najlepszy będzie rezonans magnetyczny [3].

Kluczowe jest przeprowadzenie odpowiednich badań obrazowych w celu wykrycia choroby, a także określeniu jej stopnia zaawansowania. Do rozpoznania niezbędne jest jednak badanie histopatologiczne materiału z pobranego z guza [3] [13]. Wynik tego badania ma kluczowe znaczenie w doborze najlepszego postępowania terapeutycznego. Wpływa na decyzję w kwestii radykalności i zakresu zabiegu operacyjnego- operacja oszczędzająca czy usunięcie całej kończyny [1]. Pobieranie materiału za pomocą BAC nie jest rekomendowane. Materiał do badania histopatologicznego można pobrać na drodze biopsji otwartej lub oligobiopsji, powinno znajdować się w nim minimum 50% żywych komórek nowotworowych. Następnie powinien zostać poddany ocenie histologicznej z typowaniem immunohistochemicznym oraz analizie molekularnej [3]. Histopatologiczna ocena dokonywana jest również śródoperacyjnie oraz pooperacyjnie. W czasie operacji polega na makroskopowej ocenie marginesów wycięcia zmiany. Operator powinien skontrolować jamę szpikową, a także wycinki pobrane z sąsiednich tkanek. Śródoperacyjna kontrola pozwala na sprawdzenie czy granice resekcji są makroskopowo wolne od nowotworu [2]. Weryfikacja pooperacyjna polega na dokładnej ocenie marginesów usuniętej zmiany, stanu naczyń krwionośnych, obecności martwicy, inwazji tkanek sąsiadujących, a także blizny po biopsji. Metoda pobrania materiału w znaczący sposób determinuje jakość życia pacjentów po leczeniu oraz ma wpływ na ich rokowanie [3]. Ze względu na to poleca się wykonywanie biopsji w ośrodkach, w których będzie przeprowadzane ostateczne leczenie operacyjne. Proces diagnostyczno-terapeutyczny wymaga szczególnego i dokładnego rozplanowania całej procedury [9]. Postępowanie takie sprzyja wytypowaniu najlepszego miejsca do pobrania materiału w kontekście późniejszego zabiegu operacyjnego [3]. Ze względu na ryzyko zanieczyszczenia otaczających tkanek komórkami nowotworowymi, podczas pobierania materiału do badania, miejsce biopsji powinno być usunięte w jednym bloku tkankowym z guzem podczas operacji. Takie postępowanie zwiększa szanse na uratowanie kończyny [9]. Z powodu rzadkiego występowania nowotworów kości w populacji pediatrycznej rekomenduje się skonsultowanie wyniku badania histopatologicznego. Wskazane jest, aby ośrodek konsultujący posiadał doświadczenie w diagnostyce nowotworów kości u dzieci [3] [14]. Przebieg procesu diagnostycznego w chorobach nowotworowych jest bardzo skomplikowany. Szczególnie w przypadku operacji oszczędzających kluczowe jest, aby cały proces był poprowadzony przez doświadczony zespół lekarzy z dziedziny chirurgii. Bardzo istotna jest kooperacja specjalistów chirurgii ze specjalistami patomorfologii [3].

Wnioski

Nowotwory kości długo mogą nie powodować występowania charakterystycznych objawów. Zgłaszanie przez dziecko dolegliwości w postaci bólu przewlekłego, nasilającego się, niereagującego na leczenie objawowe, występującego w nocy, wystąpienie zaburzenia funkcji kończyny, zniekształcenie jej zarysu powinno skłonić lekarza do zlecenia badania RTG.

W przypadku wystąpienia złamań patologicznych lub zmian budzących podejrzenie nowotworu na zdjęciu RTG należy jak najszybciej skierować pacjenta do ośrodka onkologicznego.

Zastosowanie zalecanego schematu diagnostyki w przypadku podejrzenia nowotworu polegającej na wykonaniu w pierwszej kolejności badania RTG, uzupełniających badań obrazowych oraz biopsji zmiany pozwala uzyskać informacje niezbędne do szybkiego podjęcia właściwego procesu leczenia.

Biopsja powinna być wykonywana w ośrodku, w którym będzie przeprowadzany ostateczny zabieg operacyjny. Postępowanie takie pozwala na kontrolę całego procesu diagnostyki i leczenia przez wyspecjalizowany zespół, co zwiększa szansę na uzyskanie lepszych dla pacjenta wyników leczenia i wpływa na jego późniejszą jakość życia.

Zarówno diagnostyka jak i leczenie dziecka chorego na nowotwór kości powinno przebiegać w wyspecjalizowanym ośrodku onkologicznym z dużym doświadczeniem w leczeniu tych chorób. Terapia powinna być prowadzona przez wielodyscyplinarny zespół.

Kluczową rolę w całym procesie odgrywają lekarze pierwszego kontaktu oraz lekarze rodzinni. Pacjent najczęściej, z wyżej wymienionymi dolegliwościami, zgłasza się właśnie do nich. Powinni oni zachować czujność i mieć świadomość złożoności diagnostyki. W sytuacjach budzących podejrzenie choroby nowotworowej kości u pacjenta pediatrycznego należy podjąć szybkie działania w celu rozpoczęcia procesu diagnostyki, ponieważ ma to znaczący wpływ na lepsze wyniki leczenia.

Bibliografia

1. Raciborska A., Pachuta B., Rogowska E.: *Bone tumors in children and adolescents in pediatric practise*, Klinika Chirurgii Onkologicznej Dzieci i Młodzieży. Instytut Matki i Dziecka, Standardy Medyczne. *Pediatrics*. T. 13, nr 4 (2016), s. 711-717
2. Woźniak W.: *Nowotwory kości, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych - 2011 r. Tom II*, Via Medica, dostęp online: https://www.sarcoma.pl/pliki/Zasady_leczenia/Miesakikoscimlodzi.pdf
3. Raciborska A., Klepacka T., Michalak E.; *Standard diagnostic procedures in bone tumors in children and adolescents*; *Przegląd pediatryczny* 2019 Vol. 48/No. 3/112-115
4. Anna Raciborska A., Rogowska E.: *Guzy kości u dzieci i młodzieży – ważne informacje dla pediatry*, *Pediatrics po Dyplomie* 2015/04
5. Raciborska A, Biliska K, Drabko K, Chaber R, Sobol G, Pogorzala M, Wyrobek E, Polczyńska K, Rogowska E, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W. *Validation of a multi-modal treatment protocol for Ewing sarcoma--a report from the polish pediatric oncology group*. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Dec;61(12):2170-4.
6. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bonvalot S, Boukovinas I, Bovee JVMG, Brennan B, Brodowicz T, Broto JM, Brugières L, Buonadonna A, De Álava E, Dei Tos AP, Del Muro XG, Dileo P, Dhooge C, Eriksson M, Fagioli F, Fedenko A, Ferraresi V, Ferrari A, Ferrari S, Frezza AM, Gaspar N, Gasperoni S, Gelderblom H, Gil T, Grignani G, Gronchi A, Haas RL, Hassan B, Hecker-Nolting S, Hohenberger P, Issels R, Joensuu H, Jones RL, Judson I, Jutte P, Kaal S, Kager L, Kasper B, Kopeckova K, Krákorová DA, Ladenstein R, Le Cesne A, Lugowska I, Merimsky O, Montemurro M, Morland B, Pantaleo MA, Piana R, Picci P, Piperno-Neumann S, Pousa AL, Reichardt P, Robinson MH, Rutkowski P, Safwat AA, Schöffski P, Sleijfer S, Stacchiotti S, Strauss SJ, Sundby Hall K, Unk M, Van Coevorden F, van der Graaf WTA, Whelan J, Wardelmann E, Zaikova O, Blay JY; ESMO Guidelines Committee, PaedCan and ERN EURACAN. *Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv79-iv95. doi: 10.1093/annonc/mdy310. PMID: 30285218.
7. P. Picci, D. Vanel, A. Briccoli, K. Talle, U. Haakenaasen, C. Malaguti, C. Monti, C. Ferrari, G. Bacci, G. Saeter, T.A. Alvegard,: *Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: The less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation*, *Annals of Oncology*, Volume 12, Issue 11,2001, Pages 1601-1604, ISSN 0923-7534, <https://doi.org/10.1023/A:1013103511633>.
8. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, Womer RB, Brown KL, Eary JF, Gorlick R, Grier HE, Randall RL, Lawlor ER, Lessnick SL, Schomberg PJ, Kailo MD.: *Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee*. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Aug;51(2):163-70. doi: 10.1002/pbc.21596. PMID: 18454470.
9. Ferguson J.L., Turner S.P.: *Bone Cancer: Diagnosis and Treatment Principles*, *Am Fam Physician*. 2018;98(4):205-213

10. Miller RW, Boice JD Jr., Curtis RE. Bone cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006:946–958.
11. Pan KL, Chan WH, Chia YY. *Initial symptoms and delayed diagnosis of osteosarcoma around the knee joint*. J Orthop Surg (Hong Kong). 2010;18(1):55-57.
12. Widhe B, Widhe T. *Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma*. J Bone Joint Surg Am. 2000;82(5):667-674.
13. Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. *The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors*. J Bone Joint Surg Am. 1982 Oct;64(8):1121-7. PMID: 7130225.
14. van den Berg H, Slaar A, Kroon HM, Taminiau AH, Hogendoorn P. Results of diagnostic review in pediatric bone tumors and tumorlike lesions. J Pediatr Orthop. 2008 Jul-Aug;28(5):561-4. doi: 10.1097/BPO.0b013e31817bb800. PMID: 18580373.
15. Biazzo A, De Paolis M. *Multidisciplinary approach to osteosarcoma*. Acta Orthop Belg. 2016 Dec;82(4):690-698. PMID: 29182106.
16. Lanzkowsky P. Manual of pediatric hematology and oncology. 4th ed. Oxford, Elsevier 2005.
17. Wittig JC, Bickels J, Priebat D, Jelinek J, Kellar-Graney K, Shmookler B, Malawer MM. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2002 Mar 15;65(6):1123-32. PMID: 11925089.
18. Özkan EA, Göret CC, Özdemir ZT, Yanık S, Doğan M, Gönültaş A, Akkoca AN. Pattern of primary tumors and tumor-like lesions of bone in children: retrospective survey of biopsy results. Int J Clin Exp Pathol. 2015 Sep 1;8(9):11543-8. PMID: 26617888; PMCID: PMC4637704.
19. Traoré O, Chban K, Hode AF, Diarra Y, Salam S, Ouzidane L. Intérêt de l'imagerie dans les tumeurs osseuses bénignes chez l'enfant [Interest of imaging in tumors benign bone in children]. Pan Afr Med J. 2016 Jun 30;24:179. French. doi: 10.11604/pamj.2016.24.179.9920. PMID: 27795776; PMCID: PMC5072874.
20. Lam Y. Bone Tumors: Benign Bone Tumors. FP Essent. 2020 Jun;493:11-21. PMID: 32573182.
21. Isakoff MS, Bielack SS, Meltzer P, Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. J Clin Oncol. 2015 Sep 20;33(27):3029-35. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4895. Epub 2015 Aug 24. PMID: 26304877; PMCID: PMC4979196.