

Studi kasus Osteosarkoma Metastase

Rudyanto Wiharjo Seger*

Abstract

Osteosarcoma is the most common of malignant bone tumor.^[1, 2] The disease is thought to originate from the bone-forming cells of primitive mesenchymal, and histological characteristics of malignant osteoid production there. Another cell population can also be seen, because these cell types may also arise from pluripotential mesenchymal cells, but each in the diagnosis of malignant bone tumors as osteosarcoma. The main treatment is surgical removal of a malignant tumor. Most often, performed limb-sparing procedures (limb-preserving). Chemotherapy is also necessary to treat micrometastatic disease that is the case, but often is not detected in most patients (about 80%) at the time of diagnosis.^[3] A woman, Miss YS, age 21 years old, came to the Emergency Room of Catholic Hospital Marianum Halilulik-NTT with shortness of breath, painful swallowing, chest pain, fever, cough, nausea, and 2 years ago, left leg amputated with diagnosis of anatomical pathology, osteosarcoma. On chest x-ray examination obtain a lung tumor with right pleural effusion. This patient was treated for 6 months with palliative therapy and eventually died.

Keywords: *osteosarcoma, lung metastasis*

Abstrak

Osteosarkoma adalah tumor tulang ganas yang paling sering dijumpai.^[1, 2] Penyakit ini diduga berasal dari sel-sel pembentuk tulang mesenkimal primitif, dan ciri histologisnya terdapat produksi osteoid ganas. Populasi sel lain juga dapat terlihat, karena jenis sel ini juga mungkin timbul dari sel-sel mesenkimal pluripotential, tetapi setiap tumor tulang ganas di diagnosis sebagai osteosarkoma. Terapi utama adalah operasi pengangkatan tumor ganas. Paling sering, dilakukan prosedur *limb-sparing (limb-preserving)*. Kemoterapi juga diperlukan untuk mengobati penyakit mikrometastatik yang terjadi, tetapi sering tidak terdeteksi pada kebanyakan pasien (sekitar 80%) pada saat diagnosis.^[3] Seorang wanita, nona YS, usia 21 tahun datang ke UGD RSK Marianum Halilulik-NTT dengan keluhan sesak nafas, nyeri telan, nyeri dada, panas, batuk, mual, 2 tahun yang lalu kaki kiri diamputasi dengan diagnosis patologi anatomi osteosarkoma. Pada pemeriksaan foto polos dada didapatkan gambaran suatu tumor paru dengan efusi pleura kanan. Pasien ini dirawat selama 6 bulan dengan terapi paliatif dan akhirnya meninggal dunia.

Kata kunci: osteosarkoma, metastase paru

* dokter umum di Rumah Sakit Katolik Marianum Halilulik, Atambua, Kabupaten Belu, Nusa Tenggara Timur

Laporan Kasus

Seorang wanita, nona YS, usia 21 tahun datang ke UGD RSK Marianum Halilulik-NTT dengan keluhan sesak nafas, nyeri telan, nyeri dada, panas, batuk, mual, dan tidur selalu miring ke kanan (tidak dapat tidur terlentang), dan tangan sebelah kiri bengkak hingga pergelangan tangannya serta kedua tungkai kaki bengkak selama 1 minggu. Pada saat umur 19 tahun tampak benjolan di kaki kiri sebesar telur angsa, dan dilakukan operasi amputasi di atas lutut kaki kiri. Pemeriksaan patologi anatomi menunjukkan suatu gambaran osteosarkoma. Selama 2 tahun ini, mobilisasi dibantu dengan kaki buatan (*prostetic leg*).



Gambar.1. Osteosarkoma pada tibia proximal (2011)



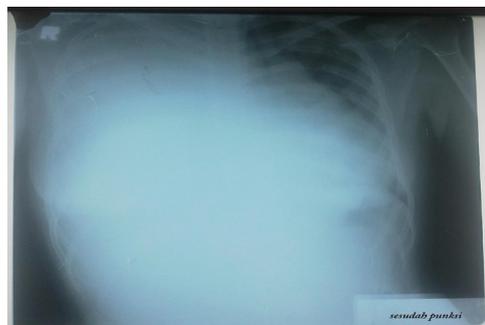
Gambar.2. Post amputasi osteosarkoma (2011)

Tanda-tanda vital pasien, tekanan darah 100/60 mmHg, Nadi 110 x/menit, laju pernafasan (RR) 32x/menit, suhu 37,8°C. Dari pemeriksaan fisik didapatkan konjungtiva anemis, tampak pernafasan cuping hidung, dan dari pemeriksaan fisik paru didapatkan

pada saat inspirasi dada sebelah kanan tertinggal, fremitus meningkat, perkusi redup pada dada sebelah kanan, dan dari auskultasi didapatkan suara nafas pada dada sebelah kanan menghilang, dan terdapat ronchi basah halus, tanpa suara *wheezing* di paru sebelah kanan. Pemeriksaan darah didapatkan hasil leukositosis, anemia, trombositosis, dan hipoalbumin. Foto polos dada didapatkan gambaran suatu tumor paru dengan efusi pleura kanan. Kemudian dilakukan aspirasi cairan pleura dengan warna kemerahan dan dilakukan pemasangan WSD.



Gambar.3. Foto polos dada saat datang ke UGD



Gambar.4. Foto polos dada sesudah pungsi



Gambar.5. Pungsi cairan pleura

Pasien ini dirawat selama 6 bulan dengan terapi paliatif dan akhirnya meninggal dunia.

Teori

Definisi

Osteosarkoma adalah penyakit yang sudah lama dikenal dan masih tidak sepenuhnya dipahami. Istilah "sarkoma" diperkenalkan oleh ahli bedah Inggris, John Abernathy pada tahun 1804, berasal dari bahasa Yunani yang berarti "bongkol berdaging."^[4] Pada tahun 1805, ahli bedah Perancis, Alexis Boyer (ahli bedah pribadi untuk Napoleon), pertama kali menggunakan istilah "osteosarkoma."^[4, 5] Boyer menyadari bahwa osteosarkoma adalah sesuatu yang berbeda dengan lesi tulang lainnya, seperti *osteochondromas (exostoses)*.

Penelitian investigasi lebih lanjut mengenai penyakit osteosarkoma ini dilakukan pada pertengahan 1800-an. Pada tahun 1847, Baron Guillaume Dupuytren menulis tentang patologi osteosarkoma sebagai berikut^[4]: "Osteosarkoma adalah suatu degenerasi massa tulang, yang manifestasinya dalam bentuk massa putih atau kemerahan, *lardaceous* dan tegas pada tahap awal penyakit ini, tetapi pada tahap selanjutnya, dapat berupa pelunakan, *cerebriform matter*, ekstrasvasi darah, dan cairan kental berwarna putih atau kekuningan di dalamnya."^[4]

Osteosarkoma adalah kanker tulang dan dapat terjadi pada tulang apapun, biasanya pada ekstremitas tulang panjang dekat lempeng pertumbuhan metafise. Tempat yang paling umum adalah femur (42% dan sebesar 75% di femur distal), tibia (19% dan sebesar 80% di tibia proksimal), dan humerus (10% dan sebesar 90% di humerus proksimal).

Lokasi penting lainnya adalah tengkorak dan rahang (8%) dan panggul (8%).

Sejumlah varian osteosarkoma diantaranya adalah jenis konvensional (osteoblastik, *chondroblastic*, dan fibroblastik), *telangiectatic*, multifokal, paraosteal, dan periosteal.

Osteosarkoma adalah kanker tulang yang mematikan dan sering menyebabkan pasien meninggal karena metastasis ke paru.^[4, 6, 7, 8,9] Kebanyakan osteosarkoma timbul dari sel-sel kanker yang bersoliter dengan pertumbuhan yang cepat dari tulang panjang anak. Tidak semua osteosarkoma muncul secara soliter, karena beberapa tempat lain mungkin menjadi jelas dalam jangka waktu sekitar 6 bulan (*synchronous osteosarkoma*), atau beberapa tempat lain mungkin lebih lama dari 6 bulan (*metachronous osteosarkoma*).^[13] Suatu multifokal osteosarkoma sangat jarang, tetapi ketika itu terjadi, itu cenderung pada pasien yang lebih muda dari 10 tahun.^[13]

Epidemiologi

Menurut badan kesehatan dunia (World Health Organization) setiap tahun jumlah penderita kanker ± 6.25 juta orang. Di Indonesia diperkirakan terdapat 100 penderita kanker diantara 100.000 penduduk per tahun. Dengan jumlah penduduk 220 juta jiwa terdapat sekitar 11.000 anak yang menderita kanker per tahun.⁽¹⁰⁾

Menurut Errol Untung Hutagalung, seorang guru besar dalam Ilmu Bedah Orthopaedi Universitas Indonesia, dalam kurun waktu 10 tahun (1995-2004) tercatat 455 kasus tumor tulang yang terdiri dari 327

kasus tumor tulang ganas (72%) dan 128 kasus tumor tulang jinak (28%). Di RSCM jenis tumor tulang osteosarkoma merupakan tumor ganas yang sering didapati yakni 22% dari seluruh jenis tumor tulang dan 31 % dari seluruh tumor tulang ganas. Dari jumlah seluruh kasus tumor tulang 90% kasus datang dalam stadium lanjut. Osteosarkoma lebih sering menyerang kelompok usia 15 ± 25 tahun (pada usia pertumbuhan). Rata-rata penyakit ini terdiagnosis pada umur 15 tahun. Angka kejadian pada anak laki-laki sama dengan anak perempuan. Tetapi pada akhir masa remaja, penyakit ini lebih banyak di temukan pada anak laki-laki. ⁽¹⁰⁾

Etiologi

Penyebab pasti dari osteosarkoma tidak diketahui. Namun, sejumlah faktor risiko yang dapat mempengaruhi adalah sebagai berikut ^[4, 6, 7, 8, 9]:

1. Pertumbuhan tulang yang cepat
Pertumbuhan tulang yang cepat dapat mempengaruhi terjadinya osteosarkoma. Ini berdasarkan pengamatan peningkatan insiden yang tinggi di antara anjing yang berpostur besar (misalnya, Great Dane, St Bernard, gembala Jerman), dan lokasi khas osteosarkoma ini di daerah metafise berdekatan dengan lempeng pertumbuhan tulang panjang.
2. Faktor lingkungan
Satu-satunya faktor risiko lingkungan yang diketahui adalah paparan radiasi. Radiasi yang memacu osteosarkoma adalah bentuk osteosarkoma sekunder.
3. Predisposisi genetik

Penyakit tulang displasia, termasuk penyakit Paget, fibrous displasia, *enchondromatosis*, dan beberapa keturunan eksotosis dan retinoblastoma (*germ-line form*) merupakan faktor risiko.

Gejala Klinis

Gejala dapat timbul selama beberapa minggu atau bulan (kadang-kadang lebih lama) sebelum pasien terdiagnosis. Yang paling umum gejalanya adalah rasa sakit, terutama nyeri saat aktivitas. Orang tua penderita mungkin khawatir bahwa anak mereka menderita keseleo, arthritis, atau sakit saat pertumbuhan tulang. Seringkali, ada riwayat trauma, tetapi peranan trauma dalam pengembangan osteosarkoma tidak jelas. Fraktur patologis tidak terlalu umum, pengecualian adalah jenis *telangiectatic* osteosarkoma, yang lebih sering dikaitkan dengan fraktur patologis. Rasa sakit di ekstremitas menyebabkan jalan pincang. Pembengkakan tidak selalu didapatkan, tergantung pada ukuran lesi dan lokasi. Gejala sistemik, seperti demam dan berkeringat di malam hari, jarang terjadi. Tumor menyebar ke paru-paru jarang menunjukkan gejala pernapasan yang khas dan jika terjadi gejala pernafasan biasanya menunjukkan kerusakan jaringan paru-paru yang luas. Metastasis ke tempat lain sangat jarang.

Temuan pemeriksaan fisik biasanya terbatas pada lokasi tumor primer, sebagai berikut:

1. Massa: Massa mungkin teraba atau tidak teraba. Massa mungkin lunak

dan hangat, dan tanda-tanda ini bisa dibedakan dari *osteomyelitis*. Peningkatan vaskularisasi kulit di atas massa mungkin dilihat. Denyutan atau *bruit* mungkin terdeteksi.

2. Penurunan rentang gerak: Pembatasan gerak sendi jelas pada pemeriksaan fisik.
3. Limfadenopati: Pembengkakan kelenjar getah bening lokal atau regional jarang.
4. Thorax: pemeriksaan fisik paru biasanya tidak khas kecuali mengenai jaringan paru-paru yang luas.

Penatalaksanaan

Prosedur utama yang dilakukan oleh dokter bedah pada pasien dengan osteosarkoma adalah biopsi dan reseksi luas. Biopsi dari tumor tulang ganas bukanlah prosedur yang signifikan. Biopsi yang tidak benar, justru dapat mengakibatkan kesalahan amputasi ekstremitas yang sebenarnya tidak perlu dilakukan. Reseksi luas berarti seluruh tumor ganas diangkat, dan pada sisa reseksi tidak ditemukan lagi sel tumor. Prosedur reseksi luas baru dilakukan setelah penentuan *stage* tumor lengkap selesai dilakukan sebelum operasi.

Teknik *Limb-sparing* adalah bentuk alternatif dari teknik operasi amputasi. Ada berbagai jenis teknik *limb-sparing*, diantaranya *arthrodesis*, artroplasti, komposit alloprostetik, implan prostetik, dan *rotationplasti*.⁽¹⁴⁾

1. *Arthrodesis*. *Arthrodesis* dapat mengurangi rasa sakit pada sendi

(*arthritis*) dan pada tulang yang patah. Hal ini dapat dilakukan dengan penggunaan *Allografts* dan *Autografts*. *Allografts* yaitu dengan menciptakan cangkok tulang dari donor bank tulang, sedangkan *autografts* adalah cangkok tulang dari tulang lain dalam tubuh pasien. Tulang sintesis dan pelat logam dapat juga dimasukkan untuk meredakan rasa sakit.⁽¹⁴⁾

2. Artroplasti hampir mirip dengan *arthrodesis*. Di masa lalu, artroplasti menggunakan jaringan untuk menggantikan jaringan tulang yang rusak sehingga dapat mengurangi rasa sakit. Pada saat ini, artroplasti menggunakan *prosthetic limb* sehingga dapat meredakan rasa nyeri, memungkinkan gerak sendi yang lebih luas, dan meningkatkan kemampuan berjalan. menguatkan otot untuk berjalan. Semua ini bertujuan untuk meningkatkan kekuatan otot.⁽¹⁴⁾
3. Komposit Alloprostetik adalah kombinasi dari beberapa teknik *limb-sparing*. *Allografts* digunakan untuk menggantikan tulang yang telah "dihilangkan" menggunakan teknik artroplasti. Prostetik digunakan untuk mendukung dan memperkuat *allografts*.⁽¹⁴⁾
4. Implan prostetik digunakan ketika bagian dari tulang harus diganti. Prostetik dapat bersifat sementara atau permanen. Implan sementara harus tetap ditempatnya sampai tulang itu sembuh dan kemudian implan dilepas. Implan sementara mengambil sebagian besar dari

massa tulang, sehingga menyebabkan tulang menjadi kurang padat. Hal ini dapat menyebabkan patah tulang kembali setelah implan dilepaskan. Dengan prostetik permanen, suatu zat disuntikkan ke dalam tempat implan untuk menjaga tidak terjadi penolakan tubuh terhadap implan. Akan tetapi zat ini dapat memperburuk jaringan tulang dan menyebabkan masalah yang serius bagi penderita.⁽¹⁴⁾

5. *Rotationplasti* adalah prosedur medis *limb-sparing* yang dilakukan ketika kaki pasien diamputasi setinggi lutut. Sendi pergelangan kaki kemudian diputar 180 derajat dan dilekatkan pada sendi lutut yang diamputasi, dan menjadi sendi lutut yang baru. *Rotationplasti* dapat mengakibatkan masalah seperti gangguan suplai darah, infeksi, cedera saraf, gangguan penyembuhan tulang, dan patah tulang kaki. Selain itu, penampilan kaki setelah *rotationplasti* tidak biasa bagi orang banyak.⁽¹⁴⁾

Penentuan *stage* tumor berdasarkan pada

1. Radiografi tulang polos yang terkena, termasuk sendi di atas dan di bawah sendi wilayah yang terkena.



Gambar.6. Foto polos dari osteosarkoma dengan gambaran Codman triangle (arrow) dan difus, mineralisasi osteoid diantara jaringan lunak.⁽¹⁾

2. *Total body bone scanning*.
3. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) dari daerah tumor primer.



Gambar.7. Gambaran MRI menunjukkan kortikal destruksi dan adanya massa jaringan lunak.⁽¹⁶⁾

4. *Computed tomography* (CT) scan dari paru-paru.

Tujuan dari penentuan *stage* tumor adalah untuk stratifikasi kelompok risiko. Penentuan *stage* yang konvensional digunakan untuk jenis tumor yang lain dan tidak sesuai untuk tumor tulang karena tumor tulang jarang melibatkan kelenjar getah bening atau penyebaran regional. Penentuan *stage* untuk tumor tulang dirancang, dan diperkenalkan oleh Enneking pada tahun 1980 didasarkan pada kelas histologi tumor (*low grade / high grade*), lokasi anatomi tumor (intra kompartemen / ekstra kompartemen), dan ada atau tidaknya metastase. Sistem ini berlaku untuk semua tumor muskuloskeletal (tulang dan jaringan lunak). Sistem penentuan *stage*-nya digambarkan sebagai berikut:

1. Tumor tingkat rendah, intra kompartemen - I-A
2. Tumor tingkat rendah, ekstra kompartemen - I-B
3. Tumor tingkat tinggi, intra kompartemen - II-A
4. Tumor tingkat tinggi, ekstra kompartemen - II-B

5. Setiap tumor dengan bukti metastasis – III

Yang dimaksud dengan ”kompartemen” adalah setiap massa tulang itu sendiri (yaitu, masing-masing tulang adalah kompartemen tersendiri), ruang intra-artikular (jika ada tumor intra-artikular adalah suatu intra kompartemen), dan ter-identifikasi secara jelas terdapat ruang *fascially* tertutup (misalnya, kompartemen anterior tungkai bawah). Ini berhubungan lebih banyak untuk tumor jaringan lunak daripada tumor tulang seperti osteosarkoma. Daerah ekstra kompartemen menurut skema sistem penentuan *stage Enneking* adalah *fossa antecubital*, daerah inguinal, ruang poplitea, dan lesi *intrapelvic* dan paraspinal.

Tabel.1. *Stage* Osteosarkoma (diadopsi dari Enneking 1980).

Stage	tingkat	Site
IA	Rendah	Intra kompartemen (kompartemen asal di tulang atau otot)
IB	Rendah	Ekstra kompartemen
IIA	Tinggi	Intra kompartemen
IIB	Tinggi	Ekstra kompartemen
III	Apapun + Metastase	Apapun + Metastase

Sebelum penggunaan kemoterapi (yang dimulai pada 1970-an), pengobatan osteosarkoma diperlakukan terutama dengan reseksi bedah (biasanya amputasi).^[11] Meskipun dengan kontrol yang baik, lebih dari 80% pasien akan timbul gejala penyakit lain yang biasanya berupa gejala-gejala metastase ke paru. Tingkat kekambuhan yang tinggi menunjukkan bahwa sebagian besar pasien memiliki penyakit mikrometastatik pada saat diagnosis. Oleh karena itu, penggunaan

adjuvant (pasca operasi) kemoterapi sistemik sangat penting untuk pengobatan pasien dengan osteosarkoma.^[12]

Prognosis

Berdasarkan data statistik ”*The Liddy Shriver Sarcoma*” untuk prognosis pada studi kelompok pasien osteosarkoma, secara statistik tidak dapat memprediksi masa depan seorang pasien, tetapi dapat berguna dalam mempertimbangkan pengobatan yang paling tepat dan tindak lanjut untuk pasien.^[13]

Ketika diobati dengan tepat, pasien dengan osteosarkoma stage tingkat tinggi di satu tempat memiliki tingkat kelangsungan hidup sekitar 70%. Tingkat kelangsungan hidup lebih tinggi untuk pasien dengan tumor kelas rendah, dan tingkat kelangsungan hidup lebih rendah bagi mereka yang penyakitnya telah bermetastase ke seluruh tubuh dan mereka yang memiliki respons yang buruk terhadap kemoterapi.^[13]

Follow up

The National Comprehensive Cancer Network merekomendasikan jadwal *follow up* untuk pasien osteosarkoma, yakni kontrol setiap tiga bulan selama dua tahun pertama, setiap empat bulan untuk tahun ketiga, setiap enam bulan untuk tahun keempat dan kelima, dan setiap tahun, meliputi pemeriksaan fisik, pemeriksaan kondisi lesi tumor dan pencitraan dari paru-paru. Pada pasien yang telah diobati dengan kemoterapi, dilakukan juga pemeriksaan secara berkala untuk memantau jantung, hati dan ginjal; serta menguji gangguan pendengaran dan memeriksa kadar hormon, kepadatan tulang

dan kolesterol. Jika kekambuhan terdeteksi pada *follow up*, kemoterapi lebih lanjut dan / atau pembedahan biasanya dianjurkan. ⁽¹³⁾

Pembahasan

Dari kasus nona YS, 21 tahun didapatkan pada tahun 2011 pembengkakan pada ekstremitas bawah kiri, penurunan rentang gerak dan telah dilakukan amputasi tanpa dilakukan pengobatan lanjutan kemoterapi dan radioterapi. Kemudian pada tahun 2013 penderita datang kembali dengan keluhan yang berbeda dari tahun 2011, yaitu berupa sesak nafas, nyeri dada, batuk, nyeri telan, panas dan mual. Pemeriksaan radiologi pada tahun 2013 menunjukkan adanya suatu proses metastase ke paru-paru.

Dari data pemeriksaan patologi anatomi menunjukkan suatu gambaran osteosarkoma. pada tahun 2011 yang kemudian pada tahun 2013 diketahui adanya proses metastase ke paru. Berdasarkan penentuan *stage* dari *Enneking*, pasien ini sudah mencapai *stage* IIA pada tahun 2011 dan *stage* III pada tahun 2013. Pada pasien ini seharusnya dilakukan pengobatan kemoterapi dan radioterapi pada saat masih *stage* IIA, karena bila diobati dengan tepat, pasien dengan osteosarkoma *stage* tingkat tinggi di satu tempat memiliki tingkat kelangsungan hidup sekitar 70% dan tingkat kelangsungan hidup lebih rendah bagi pasien yang penyakitnya telah bermetastase ke seluruh tubuh dan yang memiliki respons yang buruk terhadap kemoterapi. ⁽¹³⁾. Pada pasien ini menolak untuk dilakukan kemoterapi dan radioterapi sehingga perawatan yang diberikan hanya berupa terapi paliatif.

Ringkasan

Osteosarkoma adalah kanker tulang yang mematikan dan sering menyebabkan pasien meninggal karena metastasis ke paru. Penyebab pasti dari osteosarkoma sampai saat ini tidak diketahui secara pasti. Prosedur utama yang dilakukan oleh dokter bedah pada pasien dengan osteosarkoma adalah biopsi dan reseksi luas, namun tidak selalu harus dilakukan. Penatalaksanaan meliputi radiografi polos tulang, MRI dari daerah tumor primer dan kemoterapi. *Follow up* sangat diperlukan untuk pemantauan perjalanan penyakit dan menentukan prognosis.

Daftar pustaka

1. Marulanda GA, Henderson ER, Johnson DA, Letson GD, Cheong D. Orthopedic surgery options for the treatment of primary osteosarkoma. *Cancer Control*. 2008;15(1): pp 13-20.
2. Vander Griend RA. Osteosarkoma and its variants. *Orthop Clin North Am*. 1996;27(3): pp 575-81.
3. Kim SY, Helman LJ. Strategies to Explore New Approaches in the Investigation and Treatment of Osteosarkoma. *Cancer Treat Res*. 2010;152: pp 517-528.
4. Peltier LF. Tumors of bone and soft tissues. *Orthopedics: A History and Iconography*. San Francisco, Norman Publishing; 1993: pp 264-91.
5. Rutkow IM. The nineteenth century. *Surgery: An Illustrated History*. St Louis, Mo: Mosby-Year Book; 1993: pp 321-504.
6. Campanacci M. Preface. *Bone and Soft Tissue Tumors: Clinical Features, Imaging, Pathology and Treatment*. 2nd ed. New York, Springer-Verlag; 1999.

7. Weis LD. Common malignant bone tumors: osteosarkoma. In: Simon MA, Springfield D, eds. *Surgery for Bone and Soft-Tissue Tumors*. Philadelphia, Lippincott-Raven; 1998: pp 265-74.
8. Link MP, Eilber F. Osteosarkoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven; 1997: pp 889-920.
9. Arceci RJ, Weinstein HJ. Neoplasia. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, eds. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia, JB Lippincott; 1994: pp 1211-28.
10. Erwin DW, Nagieb M. Osteosarkoma. <http://www.scribd.com/doc/50436953/Referat-Osteosarkoma-Dr-Najib-Repaired>. Accessed 28/08/2014.
11. Ottaviani G, Robert RS, Huh WW, Jaffe N. Functional, psychosocial and professional outcomes in long-term survivors of lower-extremity osteosarkomas: amputation versus limb salvage. *Cancer Treat Res*. 2010;152: pp 421-36.
12. Janeway KA, Grier HE. Sequelae of osteosarkoma medical therapy: a review of rare acute toxicities and late effects. *Lancet Oncol*. Mar 26 2010.
13. Ryan SS, Sorens M. Osteosarcoma. <http://sarcomahelp.org/osteosarkoma.html>. Accessed 28/08/2014.
14. Wikipedia. Limb Sparing Techniques. http://en.wikipedia.org/wiki/Limb-sparing_techniques Accessed 28/08/2014.
15. Mudgal P, Amini B, et al. Codman Triangle Periosteal Reaction. <http://radiopaedia.org/articles/codman-triangle-periosteal-reaction>. Accessed 28/08/2014.
16. Hide G, Chew FS, et al. Imaging in Classic Osteosarcoma. <http://emedicine.medscape.com/article/393927-overview#a21>. Accessed 28/08/2014.