

ORIGINAL

Reconstrucción con prótesis modulares posterior a una resección oncológica. Evaluación de los fracasos y análisis de la supervivencia



A.E. Cabas-Geat*, M.G. Bruchmann, J.I. Albergo, M.A. Ayerza, G. Farfalli,
L.A. Aponte-Tinao y L.D. Muscolo

Servicio de Ortopedia Oncológica y Trasplantes Óseos, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 23 de agosto de 2017; aceptado el 7 de enero de 2019

Disponible en Internet el 25 de marzo de 2019

PALABRAS CLAVE

Tumores óseos;
Prótesis modulares;
Conservación de
miembro

Resumen

Objetivo: Analizar una serie de pacientes oncológicos tratados con prótesis modulares y evaluar: 1) Supervivencia del implante. 2) Causas de fracaso. 3) Tasa de reintervención. 4) Supervivencia del miembro. 5) Resultados funcionales y tiempo hasta la carga completa.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda retrospectiva en una base de datos oncológica entre marzo de 2001 y agosto de 2015 de pacientes con tumores óseos y pacientes con cirugía de revisión de trasplantes óseos reconstruidos con endoprótesis. Se incluyó a 106 pacientes con seguimiento mínimo de 2 años. Se dividió la población en 3 grupos: grupo 1, tumores óseos primarios; grupo 2, metástasis ósea; grupo 3, revisiones de trasplantes óseos masivos. Las causas de fracasos fueron clasificadas según Henderson et al. (2014) y la funcionalidad se evaluó según la escala de la Musculoskeletal Tumor Society (MSTS). Se realizó análisis demográfico, estimación de la supervivencia y se compararon las diferencias entre grupos.

Resultados: El seguimiento medio de los pacientes fue de 68 meses. La edad promedio fue de 43 años. La supervivencia global del implante fue del 86% a 2 años (IC 95%: 79-94) y del 73% a 5 años (IC 95%: 60-80). Diecinueve pacientes (18%) presentaron fracaso protésico, con revisión. La conservación del miembro en nuestra serie fue del 96% a 5 años (IC 95%: 91-99). Los resultados funcionales promedio según la escala de la MSTS fueron de 24 y el tiempo medio para carga completa de 2, 3 semanas.

Conclusión: La cirugía de conservación de miembro representa el tratamiento de elección en pacientes con tumores óseos y la reconstrucción con endoprótesis resulta una alternativa válida, con índices de fracaso similares a otras reconstrucciones.

© 2019 SECOT. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angelescabasgeat@gmail.com (A.E. Cabas-Geat).

KEYWORDS

Bone tumour;
Endoprosthesis
reconstruction;
Limb preservation

Modular prosthesis reconstruction after tumour resection, evaluation of failures and survival

Abstract

Objective: To analyze a series of patients with bone tumours reconstructed with modular prostheses and to evaluate: 1) Survival of the implant. 2) Causes of failure. 3) Complication rates. 4) Limb salvage overall survival. 5) Functional results and full weight bearing.

Materials and methods: A retrospective study from longitudinally maintained oncology databases was undertaken. All patients with bone tumours reconstructed with endoprosthesis were analysed. A total of 106 patients matched the inclusion criteria. They were divided into groups: group 1, primary bone tumours; group 2, bone metastasis; group 3, osteoarticular allograft reconstruction revisions. The type of failures were classified according to Henderson et al. (2014) and functional results assessed by the Musculoskeletal Tumor Society (MSTS). Demographic analysis, survival and the differences between groups were recorded.

Result: The mean follow-up of the patients was 68 months. Mean age was 43 years. Overall implant survival was 86.4% at 2 years (95% CI: 79-94) and 73% at 5 years (95% CI: 60-80). Nineteen patients (18%) developed a prosthetic failure. The limb salvage overall survival was 96% at 5 years (95% CI: 91-99). The mean functional results according to the MSTS was 24 and mean time to full weight bearing was 2.3 weeks.

Conclusions: Limb conservation surgery and endoprosthesis reconstruction is a valid option for patients with bone tumours with failure rates similar to other reconstruction methods.

© 2019 SECOT. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El tratamiento de los tumores musculoesqueléticos ha experimentado un cambio trascendental en las últimas décadas. A comienzos de 1970 el pilar de tratamiento para este tipo de tumores era la amputación, con tasas de supervivencia inferiores al 30%^{1,2}. Con el advenimiento de la quimioterapia neoadyuvante y los avances en la terapia radiante, las tasas de supervivencia mejoraron de forma significativa, ascendiendo a valores del 60-70% a 5 años^{3,4}. La cirugía de conservación de miembro representa en la actualidad el tratamiento de elección para la mayoría de estos pacientes. Numerosos estudios en la literatura muestran que no hay diferencias en términos de supervivencia entre los pacientes tratados con cirugía de conservación de miembro y aquellos que fueron amputados⁵⁻⁷. Se han descrito un gran número de opciones reconstructivas para el tratamiento de los defectos óseos posteriores a resecciones oncológicas, que incluyen reconstrucciones biológicas, protésicas o la combinación de ambas, como las aloprotesis⁸⁻¹¹.

La reconstrucción con aloinjerto estructural posterior a la resección tumoral en miembros posibilita la conservación de mayor cantidad de *stock* óseo y restituir biomecánicamente el aparato flexoextensor y ligamentario, con la limitación de que se debe restringir la carga del miembro por un tiempo prolongado y demanda un período de rehabilitación es extenso y el riesgo de fracaso del trasplante ante la necesidad de tratamiento radiante adyuvante. En contraposición, las endoprótesis presentan mayores beneficios en aquellas personas con tumores de mal pronóstico o aóneas, y permiten una deambulaci3n temprana y cese del dolor. Beneficios y desventajas asociados a ellas han sido descritos para ambos procedimientos, pero existen controversias respecto a cuál

es la mejor opción reconstructiva¹²⁻¹⁴. Históricamente, nuestra instituci3n fue reconocida por el uso de los trasplantes óseos como técnica reconstructiva¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, desde el inicio del año 2000 ha habido un importante aumento en la indicaci3n de endoprótesis en la cirugía de conservaci3n del miembro¹⁸. El uso de las endoprótesis ha evolucionado en las últimas décadas y esto se debe principalmente a las mejoras de estos implantes. Las ventajas que presentan son la disponibilidad, flexibilidad para abordar defectos óseos variables, permitir una carga precoz y movilizaci3n temprana, con una rápida reincorporaci3n de los pacientes a la vida diaria. Por otra parte, complicaciones como aflojamiento, luxaci3n, desacople de los módulos del implante e infecci3n siguen siendo una preocupaci3n para el cirujano^{19,20}.

El objetivo de nuestro trabajo fue analizar una serie de pacientes oncológicos tratados con endoprótesis modulares y evaluar:

- Supervivencia del implante
- Causas de fracaso según la clasificaci3n de Henderson et al.²¹
- Tasa de reintervenci3n por complicaciones
- Supervivencia del miembro
- Resultados funcionales: Musculoskeletal Tumor Society (MSTS)²² y tiempo a carga completa.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda retrospectiva en nuestra base de datos oncológica de recolecci3n longitudinal entre marzo de 2001 y agosto de 2015 de todos los pacientes reconstruidos con endoprótesis modular. Se incluyó en el estudio a pacientes esqueléticamente maduros, con enfermedad

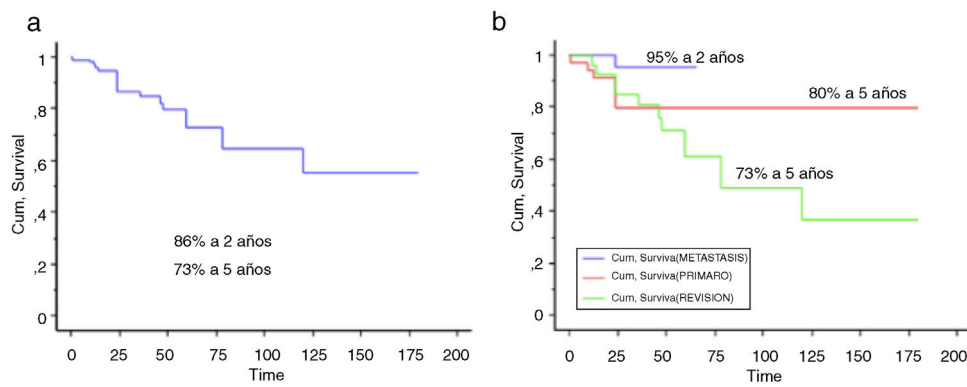


Figura 1 a) La supervivencia global del implante fue del 86,4% a 2 años (IC 95%: 79-94) y del 73% a los 5 años (IC 95%: 60-80). b) La supervivencia global del implante por grupos: primarios: 80% a los 2 y 5 años (IC 95%: 65-94,4); metástasis: 95% a los 2 años; revisiones: 73% a los 5 años (IC 95%: 60-80).

tumoral ósea primaria o secundaria, con un seguimiento mínimo de 24 meses para los pacientes vivos al momento del estudio. Se excluyó a todos aquellos operados por causa puramente reconstructiva o tratados en otra institución inicialmente. Las indicaciones del uso de endoprótesis modulares en pacientes oncológicos en nuestra institución fueron: pacientes con mala respuesta a la quimioterapia, con metástasis (con una supervivencia esperable mayor a 6 meses), en tratamiento con radioterapia adyuvante, pacientes añosos, en la región anatómica del fémur proximal y con cirugías reconstructivas secundarias a fracaso de trasplantes óseos masivos. Se utilizaron prótesis modulares con bisagra rotatoria y vástagos cementados. Las utilizadas fueron del fabricante Zimmer Biomet Spain S.L.U (Barcelona, España). Se dividió a la población en estudio en 3 grupos: grupo 1, constituido por pacientes con tumores primarios óseos malignos o benignos localmente agresivos; grupo 2, pacientes con metástasis óseas y grupo 3, pacientes reconstruidos con una endoprótesis modular por fracaso de trasplantes óseos masivos.

Se analizaron las siguientes variables:

- Supervivencia del implante de acuerdo con el método de Kaplan-Meier.
- Causas de fracaso de la cirugía de conservación del miembro de acuerdo con lo establecido en la clasificación de Henderson et al. (2014). Esta consta de 5 tipos. Del 1 al 3 son fracasos mecánicos. Los tipos 4 y 5 son fracasos no mecánicos. Tipo 1: fracaso de tejidos blandos (1 A: fracaso funcional; 1 B: fracaso de cobertura). Tipo 2: aflojamiento aséptico (2 A: < a 2 años; 2 B: > a 2 años). Tipo 3: fracaso estructural (3 A: rotura o desgaste del implante; 3 B: fractura periprotésica). Tipo 4: infección que requiera recambio protésico (4 A: < a 2 años; 4 B: > a 2 años). Tipo 5: recurrencia o progresión tumoral en contacto con la prótesis (5 A: partes blandas; 5 B: ósea).
- Tasa de reintervención por complicaciones.
- Tasa de conservación del miembro.
- Resultados funcionales según el *score* de MSTs, el cual asigna un valor máximo de 30 puntos y mínimo de 0 puntos. El tiempo a la carga se analizó desde el primer día postoperatorio hasta el momento en que el paciente deambulaba cargando el 100% de su peso.

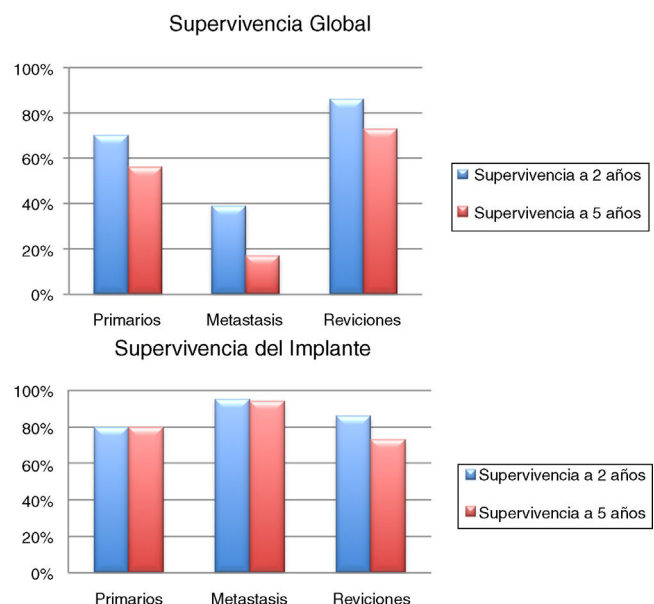


Figura 2 La supervivencia global a 2 y 5 años para cada grupo. La supervivencia global del implante a 2 y 5 años para cada grupo.

- La supervivencia fue analizada utilizando el método de Kaplan-Meier. El análisis demográfico de los grupos se evaluó mediante la prueba t de Student. Las diferencias en los grupos se compararon mediante la prueba *log-rank*. Para el análisis estadístico se utilizó el *software* STATVIEW. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyó en el estudio a un total de 106 pacientes con tumores óseos tratados con endoprótesis modulares. La edad media de la serie fue de 48,5 (IC 95% rango: 14-89) y el seguimiento promedio del paciente de 68 meses (IC 95% rango: 24-288). La supervivencia global del implante en nuestra serie fue de 86,4% a 2 años (IC 95%: 79-94) y de 73% a los 5 años (IC 95%: 60-80) (figs. 1-3). Según el sitio anatómico, la supervivencia de la reconstrucción en la cadera fue del

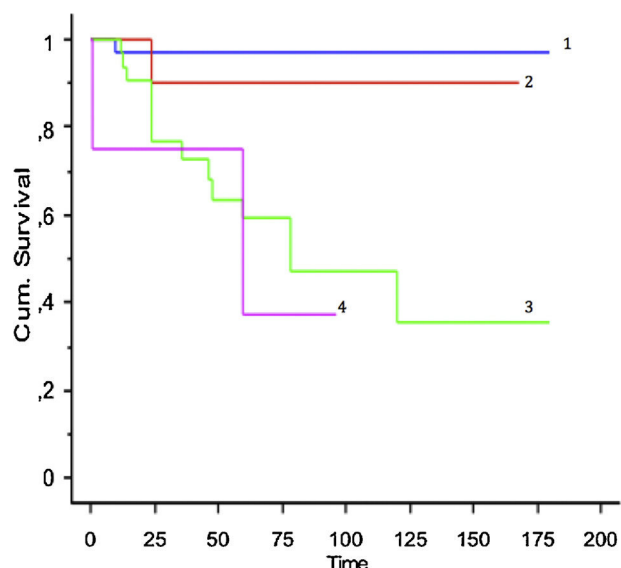


Figura 3 Supervivencia del implante según región anatómica. 1) cadera: 97%. (2) húmero: 90% (3) rodilla: 60% (4) artroplastias totales: 45%.

97% a 5 años (IC 95%: 91-102), en el húmero del 90% a 5 años (IC 95%: 77-103) y en la rodilla del 60% a 5 años (IC 95%: 40-78) (fig. 4).

El tamaño de la resección no ha resultado ser un factor pronóstico para los fracasos de las reconstrucciones protésicas ($p: 0,2$). Cirugía primaria vs. cirugía de revisión no se ha asociado con un mayor índice de fracaso del implante ($p: 0,21$).

La tasa de conservación del miembro en toda la serie fue del 96% a 5 años (IC 95%: 91-99). El tiempo medio para carga completa de los pacientes fue de 2,3 semanas (rango 2-5).

Grupo 1 Tumores óseos primarios: se incluyó a 36 pacientes. La edad media de la serie fue 43 años (rango 14-81) y el seguimiento promedio de 62,5 meses (rango 24-180 meses). Las características demográficas de la serie se resumen en la tabla 1. El sitio anatómico más frecuente fue el fémur proximal (33%), seguido del húmero proximal (19%), luego el fémur distal (8%) y la tibia proximal (8%) (tabla 2).

La supervivencia global de los pacientes a los 2 años fue del 70% (IC 95%: 54-84), y a los 5 años del 56% (IC 95%: 71-70). La supervivencia a 2 y 5 años del implante fue del 80%

(IC 95%: 65-94,4) (fig. 5). La quimioterapia adyuvante resultó ser un factor de riesgo para la fracaso de la reconstrucción ($p < 0,01$); no así el tamaño de la resección ($p: 0,2$) ni la presencia de una fractura patológica ($p: 0,67$).

Tres fracasos fueron clasificados como mecánicos (2 tipo 1 A, uno tipo 3 A) y 3 como no mecánicos (2 tipo 4 A, uno tipo 5 A). El tiempo medio a la fracaso fue de 16 meses (rango: 1-24). Diecisiete de los 36 pacientes (47,2%) debieron ser tratados mediante al menos un nuevo procedimiento quirúrgico producto de una complicación (total 22 procedimientos). Las causas fueron: recurrencia local (9), infección (5) y luxaciones (5). La tasa de conservación del miembro fue de 94,4% (IC 95%: 91-99). La evaluación funcional según el MSTS fue de 26 puntos (rango: 20-29).

Grupo 2 Metástasis óseas: 44 pacientes fueron incluidos en este grupo. La edad promedio fue de 63 años (rango 34-89). La media de seguimiento fue 67 meses (rango 24-170). Las características demográficas de la serie se resumen en la tabla 1. El sitio anatómico más frecuente fue el fémur proximal (21/44 pacientes; 48%), luego el húmero proximal (16/44 pacientes; 36%), seguido del fémur distal (3/44 pacientes; 9%) (tabla 2).

La supervivencia global de los pacientes fue del 57% a un año (IC 95%: 42 y 51), 39% a 2 años (IC 95%: 24 y 73) y 17% a los 5 años (IC 95%: 24-30). La supervivencia del implante en este grupo fue del 100% a los 12 meses y del 95% a los 24 meses (IC 95%: 87-100) (fig. 6). El único paciente que fracasó fue por una infección aguda (Henderson 4A). Seis de los 44 pacientes (14%) tuvieron que ser tratados mediante al menos un nuevo procedimiento producto de una complicación (total 7 procedimientos). Las causas fueron: luxación ($n=4$) e infección ($n=3$). La tasa de conservación del miembro en este grupo fue del 100%. La evaluación funcional según el MSTS fue de 24/30 (rango: 19-29).

Grupo 3 Revisión de trasplantes óseos masivos. Se incluyó a 26 pacientes en este grupo, con una edad promedio de 32,5 años (rango: 14-76) y un seguimiento promedio de 70 meses (rango: 12-180). Las reconstrucciones primarias fueron 7 trasplantes intercalares y 19 trasplantes osteoarticulares.

La supervivencia del implante fue del 86% a 2 años (IC 95%: 79-94) y del 73% a 5 años (IC 95%: 60-83). Doce reconstrucciones fracasaron; la causa mecánica fue la más prevalente ($n=7$) y, dentro de estas, el aflojamiento aséptico (Henderson tipo 2A) fue la más frecuente ($n=3$). Las demás fracasos se detallan en la tabla 3. Catorce de los

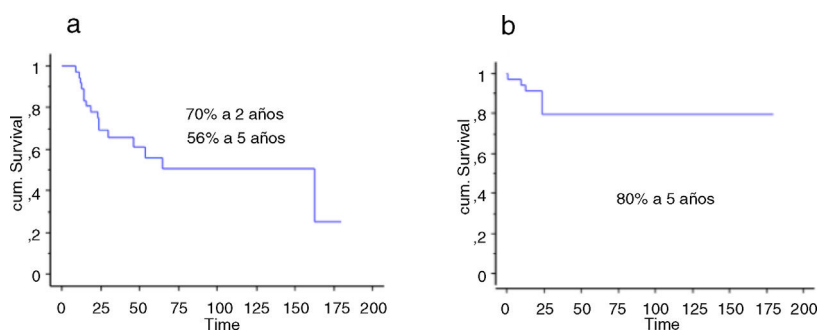


Figura 4 A) La supervivencia de tumores óseos primarios a los 2 años fue del 70% (IC 95%: 54-84) y a los 5 años de 56% (IC 95%: 71-70). B) La supervivencia global del implante primario: 80% a los 2 y 5 años (IC 95%: 65-94,4).

Tabla 1 Resultados demográficos

	Tumores primarios	Metástasis	Revisiones
<i>Edad</i>	43	63	32
<i>Sexo</i>			
Mujer	13	23	8
Hombre	23	21	18
<i>Tumor</i>			
	Osteosarcoma 11	Riñón 14	Osteoarticulares 19
	Condrosarcoma 9	Mama 12	Intercalares 7
	Ewing 5	Pulmón 7	
	Mieloma 4	Melanoma 3	
	Fibrohistiocitoma maligno 2	Vejiga 2	
	Otros ^a 4	Otros ^b	
<i>Quimioterapia</i>	36%	100%	-
<i>Tamaño de la resección</i>			
0-25	8	15	2
25-50	14	24	16
50-75	10	4	6
75-100	4	1	2
<i>Seguimiento en meses</i>	62,4	67	70

^a Leiomiomasarcoma (1), rabdomiosarcoma (1), tumor de células gigantes (1), displasia fibrosa (1).

^b Linfoma (2), colon (2), rabdomiosarcoma (1), útero (1), parótidas (1).

Tabla 2 Localización tumoral

Localización	Tumor primario	Metástasis	Revisiones
Fémur proximal	12	21	4
Fémur distal	10	3	19
Fémur total	2	0	1
Tibia proximal	3	2	1
Húmero proximal	7	16	1
Húmero distal	1	1	0
Húmero total	1	0	0

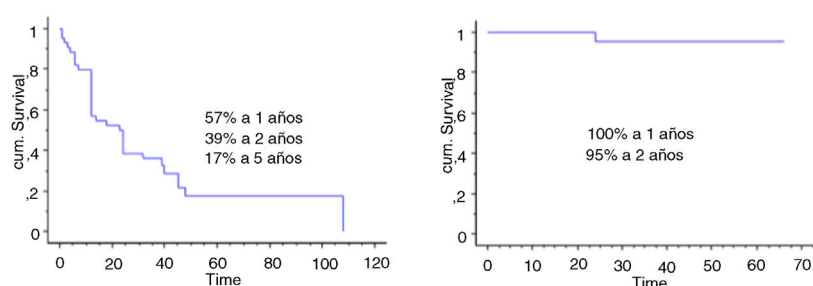


Figura 5 A) La supervivencia global de los pacientes con tumores óseos por metástasis fue del 57% al primer año, del 39% a los 2 años y del 17% a los 5 años. B) La supervivencia del implante en este grupo fue del 100% a los 12 meses y del 95% a los 24 meses.

26 pacientes (58%) tuvieron que ser tratados con al menos un nuevo procedimiento quirúrgico, producto de una complicación, con un total de 27 procedimientos. Las causas fueron: infección (n=8), rotura del implante (n=3), recurrencia tumoral (n=4), aflojamiento (n=3) y luxación (n=3).

De acuerdo con la evaluación MSTS, el resultado funcional promedio fue de 24 puntos (rango: 17-28).

Discusión

La cirugía de conservación de miembro representa el tratamiento de elección para los pacientes con tumores óseos malignos y localmente agresivos. A pesar de que se han descrito múltiples técnicas reconstructivas, no existe evidencia en la literatura de que una técnica sea superior a otra.

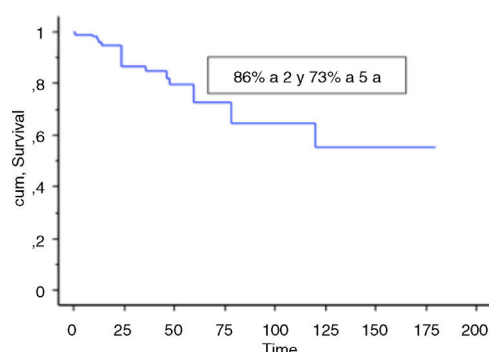


Figura 6 Supervivencia global del implante en revisiones: del 86% a 2 años (IC 95%: 79-94) y 73% a los 5 años (IC 95%: 60-80).

Albergo et al. compararon 133 pacientes con reconstrucciones de tibia proximal con trasplantes óseos masivos y endoprótesis, sin hallar diferencias en las tasas de fracaso a 5 y 10 años²³. En las últimas décadas, el uso de endoprótesis para reconstruir grandes defectos óseos segmentarios ha ganado aceptación entre los cirujanos ortopédicos. Esto se debe a los avances en las terapias adyuvantes para el tratamiento de los pacientes oncológicos, a la mejora de los diseños protésicos y a su disponibilidad, al progreso en las técnicas quirúrgicas y al aumento de la experiencia de los cirujanos. Myers et al. analizan el seguimiento a largo plazo de las endoprótesis de fémur distal, en las que el riesgo de revisión por aflojamiento aséptico de las prótesis abisagradas fue del 35%, con las constreñidas sin collar de hidroxiapatita del 24% y de 0% para aquellas con collar de hidroxiapatita²⁴.

Las tasas de supervivencia de las endoprótesis varían según la localización, desde el 54% en tibia proximal hasta un 90% en fémur proximal^{25,26}. Zeegen et al. analizaron a 141 pacientes tratados con endoprótesis y comunicaron una supervivencia global del implante del 88% a 3 años y de 76%

a los 5 años, con una tasa de supervivencia a 3 años en la cadera y en el hombro del 100%, mientras que en la rodilla fue del 87% y en el fémur total del 53%²⁷. La supervivencia global del implante en nuestra serie fue del 86% a 2 años y de 73% a los 5 años. Según el sitio anatómico, en la cadera fue de 97% a 5 años, en el húmero 90% y en la rodilla de 60%. Creemos que estos hallazgos son concordantes con los índices de supervivencia correspondientes en los estudios publicados en la literatura. En cuanto al análisis de la supervivencia del implante en cada grupo en particular, encontramos que el grupo de pacientes con metástasis presentó mejores índices con relación a los 2 grupos restantes (100% al año y 95% a los 2 años). Sin embargo, debemos resaltar que este hallazgo está en relación con la baja supervivencia global de estos pacientes, que fue del 17% a 5 años²⁸. Acorde a la clasificación de Henderson et al., 19 fracasos de implantes han sido descritos en nuestra serie, con los de tipo mecánico como los más prevalentes. Los sitios más frecuentes de fracaso fueron el fémur distal y tibia proximal. De los fracasos mecánicos, los de partes blandas, tipo 1 de la clasificación, se presentaron principalmente en la cadera y en el hombro, lo que refleja la inestabilidad intrínseca de estas articulaciones¹⁹. Unwin et al. describieron los resultados de 1.001 endoprótesis con aflojamiento aséptico como resultado final y comunicaron que el fracaso de la prótesis fue más frecuente en el fémur distal, con un 9,9% de revisiones²⁹.

El 47% de los pacientes con tumores primarios, el 58% de los pacientes revisados por trasplantes óseos masivos fracasados y el 13% de los pacientes con metástasis tuvieron que ser reintervenidos por una complicación. La infección fue la principal causa de reintervención en la suma de los 3 grupos. Sin embargo, en nuestra serie los fracasos de las endoprótesis de causa infecciosa representaron menos del 8%. Jeys et al. han comunicado una tasa del 11% de infección periprotésica en una serie de 1.264 pacientes oncológicos tratados con endoprótesis en un periodo de 37 años³⁰.

Tabla 3 Tipo de fracaso protésico según Henderson et al

Fracasos		Tumor primario	Metástasis	Revisiones
Total fracasos n (%)		6 (16,7)	1 (2,7)	12 (46,2)
Total fracasos mecánicos n (%)		3 (8,3)	0	7 (27)
Henderson 1? (Fracaso de partes blandas)	AB	2	-	1
Henderson 2 (Aflojamiento aséptico o no unión)	AB	-	-	-
Henderson 3 (Fracaso estructural)	AB	-	-	3
Henderson 4 (Infecciones)	AB	1	-	1
Henderson 5 (Progresión tumoral)	AB	-	-	2
Total de fracasos no mecánicos n (%)		3 (8,3)	1 (2,7)	5 (19)
Henderson 4 (Infecciones)	AB	2	1	1
Henderson 5 (Progresión tumoral)	AB	-	-	1
Henderson 5 (Progresión tumoral)	AB	1	-	3
Henderson 5 (Progresión tumoral)	AB	-	-	-

Fuente: Henderson et al. (2014)²¹.

Si bien era esperable que las cirugías de revisión secundarias a un trasplante óseo masivo fallido presentarían una mayor tasa de complicaciones que las cirugías primarias, la tasa de fracaso del implante entre estos 2 grupos no fue estadísticamente significativa ($p: 0,21$), lo cual también fue comunicado por Zeegen et al.²⁷

Grimer et al., en su trabajo de seguimiento a muy largo plazo luego de reemplazo con endoprótesis para tumores malignos óseos, comunicaron un promedio de 2,7 reintervenciones por paciente. Sin embargo, el riesgo de amputación a 30 años fue del 16% y la mayoría de los pacientes conservaron su miembro³¹. En nuestra serie, la tasa de conservación del miembro fue 96% a 5 años.

Nuestro trabajo presenta ciertas limitaciones: el corto plazo de seguimiento, el diseño retrospectivo y la heterogeneidad de la muestra.

Conclusión

La cirugía de conservación de miembro representa el tratamiento de elección en pacientes con tumores óseos y la reconstrucción con endoprótesis resulta una alternativa válida, con índices de fracaso similares a otras reconstrucciones.

Nivel de evidencia

Nivel de evidencia III.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

Bibliografía

- Aksnes LH, Bauer HC, Jebsen NL, Follerås G, Allert C, Haugen GS, et al. Limb-sparing surgery preserves more function than amputation: A Scandinavian sarcoma group study of 118 patients. *J Bone Joint Surg [Br]*. 2008;90B:786-94.
- Eckardt JJ, Eilber FR, Dorey FJ, Mirra JM. The UCLA experience in limb salvage surgery for malignant tumors. *Orthopedics*. 1985;8:612-21.
- Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: A randomized prospective trial. *J Clin Oncol*. 1987;5:21-6.
- Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Forni C, Bertoni F, Fabbri N, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high grade osteosarcoma of the extremities: Long-term results for patients treated according to the Rizzoli IOR/OS-3b protocol. *J Chemother*. 2001;13: 93-9.
- Simon MA, Aschliman MA, Thomas N, Mankin HJ. Limb-salvage treatment versus amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur. *JBJS Am*. 1986;68:1331-7.
- Rouggraff BT, Simon MA, Kneisl JS, Greenberg DB, Mankin HJ. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal end of the femur: A long-term oncological, functional and quality of life study. *JBJS Am*. 1994;76:649-56.
- Kotz R, Dominkus M, Zettl T, Ritschl P, Windhager R, Gadner H, et al. Advances in bone tumour treatment in 30 years with respect to survival and limb salvage. A single institution experience. *Int Orthop*. 2002;26:197-202.
- Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Sneath RS, Walker PS, Unwin PS, et al. Endoprosthetic replacement of the proximal tibia. *J Bone Joint Surg Br*. 1999;81:488-94.
- Ahlmann ER, Menendez LR, Kermani C, Gotha H. Survivorship and clinical outcome of modular endoprosthetic reconstruction for neoplastic disease of the lower limb. *JBJS Br*. 2006;88:790-5.
- Abed YY, Beltrami G, Campanacci DA, Innocenti M, Scoccianti G, Capanna R. Biological reconstruction after resection of bone tumors around the knee: Long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. 2009;91:1366-72.
- Cipriano CA, Gruzina IS, Frank RM, Gitelis S, Virkus WW. Frequent complications and severe bone loss associated with the rephysis expandable distal femoral prosthesis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473:831-8.
- Griffin AM, Parsons JA, Davis AM, Bell RS, Wunder JS. Uncemented tumor endoprostheses at the knee: Root causes of failure. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;438:71-9, <http://dx.doi.org/10.1097/01.blo.0000180050.27961.8a>.
- Wirganowicz PZ, Eckardt JJ, Dorey FJ, Eilber FR, Kabo JM. Etiology and results of tumor endoprosthesis revision surgery in 64 patients. *Clin Orthop Relat Res*. 1999;358:64-74, <http://dx.doi.org/10.1097/00003086-199901000-00009>.
- Bernthal NM, Greenberg M, Heberer K, Eckardt JJ, Fowler EG. What are the functional outcomes of endoprosthetic reconstructions after tumor resection? *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473:812-9.
- Muscolo DL, Ayerza MA, Aponte-Tinao LA, Ranalletta M. Use of distal femoral osteoarticular allografts in limb salvage surgery. *J Bone Joint Surg Am*. 2005;87:2449-55.
- Muscolo DL, Ayerza MA, Farfalli G, Aponte-Tinao LA. Proximal tibia osteoarticular allografts in tumor limb salvage surgery. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:1396-404.
- Aponte-Tinao LA, Ritacco LE, Albergo JI, Ayerza MA, Muscolo DL, Farfalli GL. The principles and applications of fresh frozen allografts to bone and joint reconstruction. *Orthop Clin North Am*. 2014;45:257-69.
- Chan D, Carter SR, Grimer RJ, Sneath RS. Endoprosthetic replacement for bony metastases. *Ann R Coll Surg Engl*. 1992;74:13-8.
- Henderson ER, Groundland JS, Pala E, Dennis JA, Wooten R, Cheong D, et al. Failure mode classification for tumor endoprostheses: Retrospective review of five institutions and a literature review. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:418-29.
- Pala E, Trovarelli G, Calabro T, Angelini A, Abati CN, Ruggieri P. Survival of modern knee tumor megaprotheses: Failures, functional results, and a comparative statistical analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 2015;473:891-9, <http://dx.doi.org/10.1007/s11999-014-3699-2>.
- Henderson ER, O'Connor MI, Ruggieri P, Windhager R, Funo-vics PT, Gibbons CL, et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumors: A modified system including biological and expandable reconstructions. *Bone Joint J*. 2014;96:1436-40.
- Enneking WF, Dunham W, Gebhardt MC, Malawar M, Pritchard DJ. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res*. 1993;286:241-324.
- Albergo JI, Gaston CL, Aponte-Tinao LA, Ayerza MA, Muscolo DL, Farfalli GL, et al. Proximal tibia reconstruction after bone tumor resection: Are survivorship and outcomes of endoprosthetic replacement and osteoarticular allograft similar? *Clin Orthop Relat Res*. 2017;475:676-82.
- Myers GJ, Abudu AT, Carter SR, Tillman RM, Grimer RJ. Endoprosthetic replacement of the distal femur for bone tumors: Long-term results. *J Bone Joint Surg Br*. 2007;89:521-6.

25. Horowitz SM, Glasser DB, Lane JM, Healey JH. Prosthetic and extremity survivorship after limb salvage for sarcoma: How long do the reconstructions last? *Clin Orthop*. 1993;293:280–6.
26. Roberts P, Chan D, Grimer RJ, Sneath RS, Scales JT. Prosthetic replacement of the distal femur for primary bone tumors. *J Bone Joint Surg*. 1991;73B:762–9.
27. Zeegen EN, Aponte-Tinao LA, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ. Survivorship analysis of 141 modular metallic endoprostheses at early followup. *Clin Orthop Relat Res*. 2004;420: 239–50.
28. Houdek MT, Watts CD, Wyles CC, Rose PS, Taunton MJ, Sim FH. Functional and oncologic outcome of cemented endoprosthesis for malignant proximal femoral tumors. *J Surg Oncol*. 2016;114:501–6.
29. Unwin PS, Cannon SR, Grimer RJ, Kemp HB, Sneath RS, Walker PS. Aseptic loosening in cemented custom-made prosthetic replacements for bone tumours of the lower limb. *J Bone Joint Surg [Br]*. 1996;78-B:5–13.
30. Jeys LM, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Periprosthetic infection in patients treated for an orthopaedic oncological condition. *J Bone Joint Surg [Am]*. 2005;87-A:842–9.
31. Grimer RJ, Aydin BK, Wafa H, Carter SR, Jeys L, Audu A, et al. Very long-term outcomes after endoprosthetic replacement for malignant tumours of bone. *Bone Joint J*. 2016;98-B:857–64.