

Condrosarcoma desdiferenciado: las claves para rentabilizar la biopsia percutánea.

Miguel Bello Erias, Daniel Bernabeu Taboada, Irene Miguelsanz Martínez, Mar Tapia Viñe, María Jesús García Sánchez, Victor Muley Luelmo,. HOSPITAL UNIVERSITARIO LA PAZ, Madrid.

Agradecimientos a la colaboración del Dr. José Juan Pozo del servicio de Anatomía Patológica y al Dr. Eduardo Ortiz de la sección de Tumores del servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

Objetivos Docentes

- Presentar las características radiológicas típicas del condrosarcoma desdiferenciado, y cómo estos hallazgos pueden ayudar a lograr biopsias exitosas.

Revisión del tema

• **Introducción**

La variante desdiferenciada de condrosarcoma (fig.1) es un tumor raro (10-15% de condrosarcomas), altamente agresivo y con una tasa de supervivencia muy baja (10 – 15 % a 5 años). Se estima que alrededor de un 11% de los condrosarcomas sufren un proceso de transformación anaplásica, dando lugar a un patrón histológico bimórfico: por un lado un componente cartilaginoso bien diferenciado y por otro un componente no cartilaginoso de alto grado. Este proceso se conoce como “desdiferenciación” y fue descrito por primera vez por Dahlin y Beabout en 1971. El condrosarcoma desdiferenciado tiene un comportamiento agresivo, con metástasis a distancia en 90% de pacientes en 2 años y supervivencia media de entre 7 y 24% en 5 años.

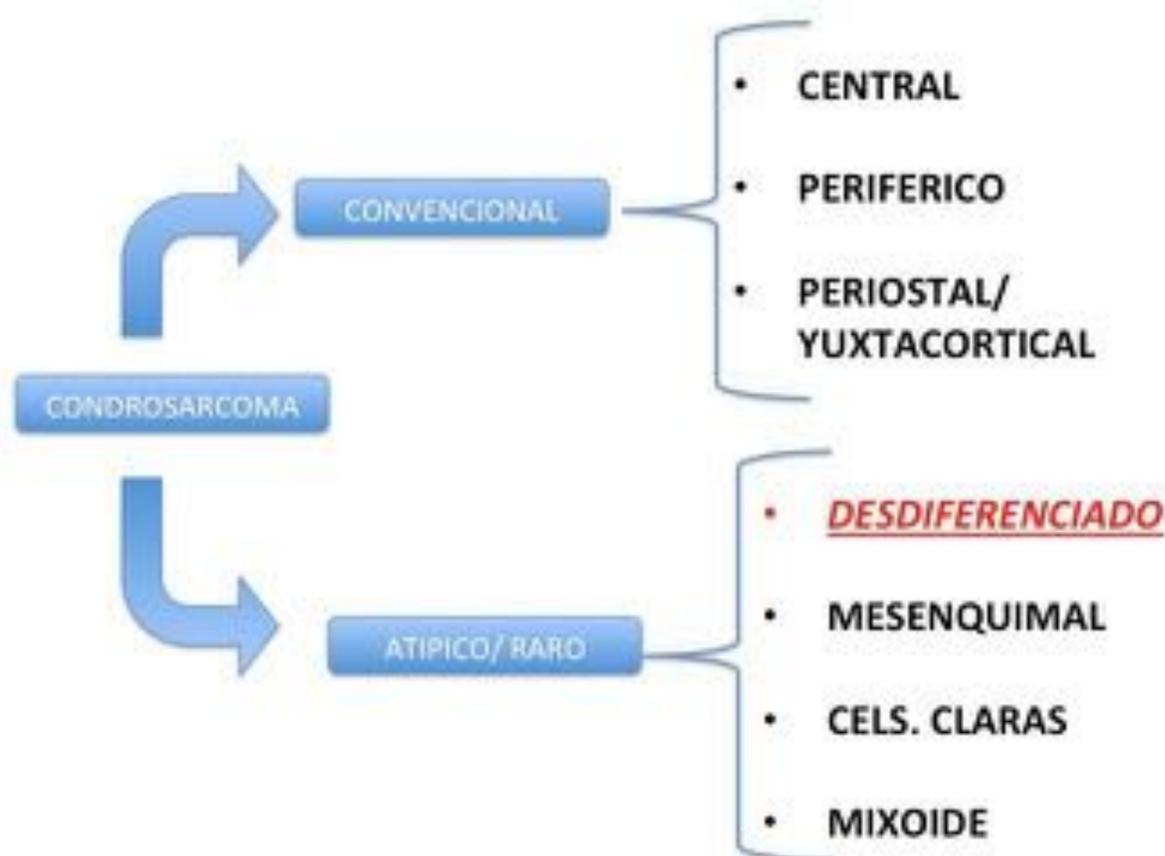


Fig.1 : Tipos de condrosarcoma

Uno de los factores que más afectan a la supervivencia es el correcto diagnóstico preoperatorio. El componente desdiferenciado no cartilaginoso determina el pronóstico de la enfermedad en función de su tasa de crecimiento y capacidad metastásica. Por ello es de vital importancia reconocer zonas sospechosas de posible desdiferenciación en las pruebas de imagen preoperatorias de todo condrosarcoma, de cara a dirigir la biopsia prequirúrgica a esas regiones. Para ello debemos conocer las características radiológicas típicas de los condrosarcomas desdiferenciados, que describiremos a través de una serie de 9 casos seguidos en nuestro hospital.

Edad, sexo y localización

La diáfisis femoral es la región más frecuentemente afectada (78% en nuestra serie), junto con la pelvis y el húmero. Suelen originarse en regiones centromedulares aunque se han descritos casos de desdiferenciación en condrosarcomas yuxtacorticales e incluso desde osteocondromas (fig.3). La edad media está alrededor de los 50 – 55 años, con un rango de edad amplio, que en nuestra serie va desde los 29 a los 78 años. No existe predilección por sexo, aunque en nuestra revisión siete de los nueve pacientes eran varones (fig.2).

Caso	Edad	Sexo	Localización	Comportamiento	Matriz condroide	Rotura cortical	Masa de partes blandas
1	44	V	Fémur proximal	Lítica	si	no	si
2	75	M	Fémur distal	Lítica	si	si	si
3	48	M	Fémur proximal	Lítica	si	si	si
4	29	V	Hemipelvis izquierda	Lítica	si	si	si
5	55	V	Fosa isquiorrectal	Lítica	si	si	si
6	63	V	Fémur distal	Lítica	si	si	si
7	78	V	Fémur proximal	Esclerótica	si	si	si
8	54	V	Fémur distal	Lítica	si	si	si
9	55	V	Fémur proximal	Esclerótica	si	si	si

Fig. 2: resumen de las características de los casos seguidos en nuestro hospital.



Fig.3: En la radiografía simple se aprecian lesiones intramedulares calcificadas en diáfisis proximal de la tibia que por su patrón sugieren endcondromas. Se observa una área lítica subyacente de gran tamaño con fractura patológica asociada (flecha roja). En la RM las calcificaciones de los endcondromas se muestran como vacíos de señal intramedulares en diáfisis superior (flechas verdes). En contacto con estos y con extensión caudal se aprecia una masa heterogénea de predominio isointenso en T1 (b) y con hiperseñal en STIR (d,e) y que asocia masa de partes blandas de aspecto lobulado con realce periférico y septal (c,f). Se trataba de un condrosarcoma originado sobre endcondroma previo.

Subtipos histológico del componente desdiferenciado

Se trata siempre de un sarcoma de alto grado (3 o 4), que suele ser osteosarcoma hasta en el 70% de los casos, seguido de fibrosarcoma y otros menos frecuentes (leiomioma sarcoma, histiocitoma fibroso maligno...). Cuando no es posible caracterizar correctamente el subtipo se utiliza la denominación sarcoma fusocelular/pleomórfico. En nuestra serie se encontraron los mismos casos de osteosarcoma de alto grado que de sarcoma fusocelular (5, ya que uno de los pacientes mostraba ambos), y ninguno presentó claras características de fibrosarcoma.

El mecanismo exacto por el que ocurre la desdiferenciación no se conoce y existe controversia al respecto. Por un lado estudios moleculares han demostrado que el componente cartilaginoso y el anaplásico derivan de un precursor común; sin embargo, un número importante de alteraciones genéticas tienen lugar en el componente anaplásico tras la división. Es muy probable que esta separación se produzca temprano durante el desarrollo del tumor condrogénico. Aproximadamente un 50% de los condrosarcomas desdiferenciados portan mutaciones en los genes IDH1 o IDH2, en ambos componentes, lo que sugiere el origen común de los mismos.

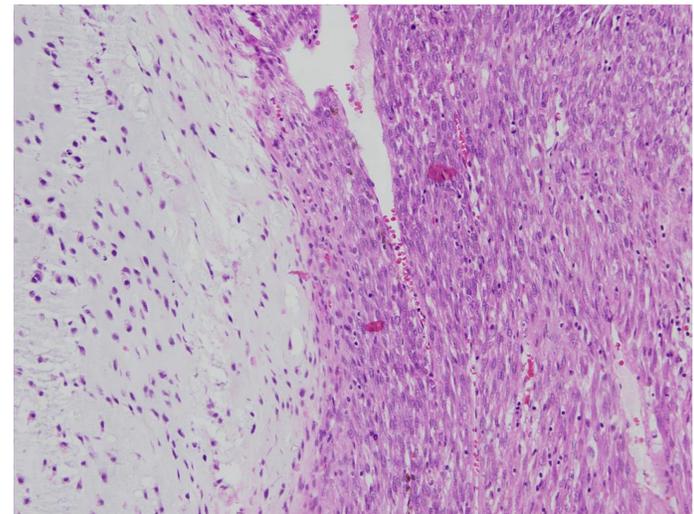


Fig.4, caso nº2: Condrosarcoma desdiferenciado se caracteriza por la presencia de componente condral de bajo grado (izquierda) y componente sarcomatoso de alto grado (derecha, sarcoma fusocelular en este caso) con un borde definido entre ambos. (H and E, × 150). Cortesía del Dr. José Juan Pozo Kreiling, Servicio de Anatomía Patológica HULP.



Fig. 5: estirpes celulares en condrosarcoma desdiferenciado

• Hallazgos radiológicos

a) Radiografía simple y TC

Es la prueba inicial e imprescindible para el estudio de los tumores óseos. Es importante detectar la características típica de los tumores de estirpe condral, la matriz condroide, y diferenciarla de la matriz osteoide, típica de los tumores de origen osteogénico (fig. 6).

La matriz condroide en radiografía simple se expresa como calcificaciones punteadas, en anillos/arcos o con morfología “en palomita de maíz”, mientras que la matriz ósea muestra un patrón más denso, peor definido o con morfología “en nube” (fig. 7). Estos hallazgos pueden ser patentes en la radiografía simple, pero si no es así el TC ayudará a discernir de qué tipo de matriz mineralizada se trata. En nuestro caso el 100% de las lesiones presenta la matriz condroide típica en alguna de las pruebas de imagen.



Fig. 6: A), B) y C) son ejemplos de matriz osteoide que puede ser densa y homogénea en casos más benignos y amorfa, mal definida o con morfología en nube en tumores agresivos. D), E) y F) son tipos de matriz condroide punteada, en flóculos y en anillos y arcos respectivamente. *Cortesía de Radiol Clin North Am 1981;19.*

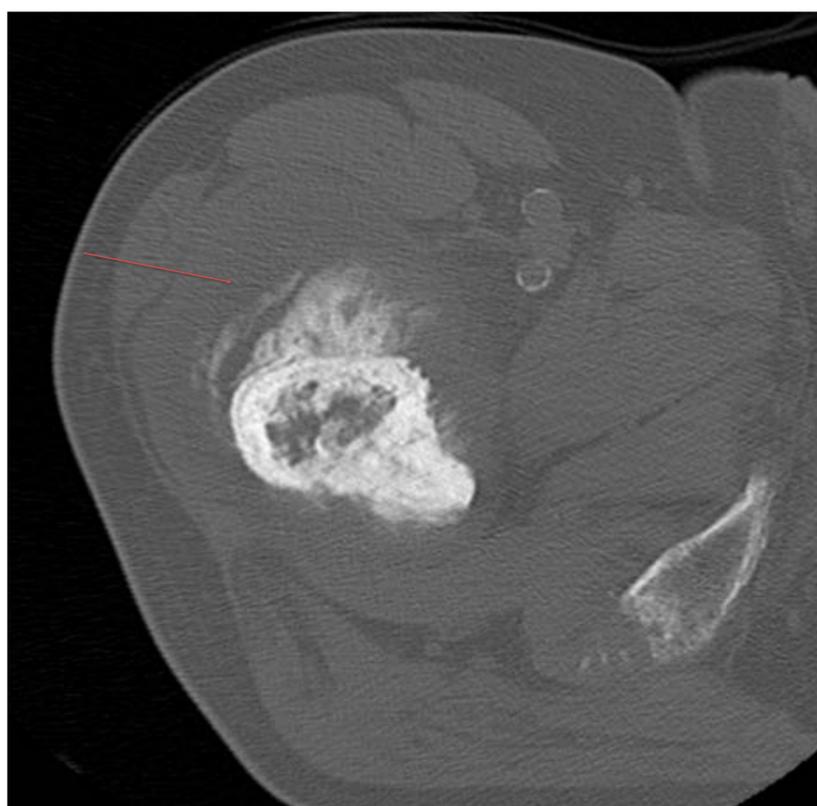


Fig.7, caso nº7: TC axial: En el seno de una masa de partes blandas anterior adyacente a lesión lítica en fémur proximal se aprecia matriz calcificada con morfología amorfa o en nube (flecha roja), compatible con matriz osteoide. Se trataba del componente de osteosarcoma de un condrosarcoma desdiferenciado. A esa localización se dirigirá la biopsia como veremos más adelante.

El siguiente paso es evaluar los criterios radiológicos de malignidad para confirmar la existencia de un tumor agresivo y que no nos encontremos ante entidades benignas como el encondroma. El engrosamiento cortical (fig.8) , el adelgazamiento y “scaloping” endostal (fig.9) son típicos del condrosarcoma. La reacción perióstica puede tener apariencia benigna (unilaminar, gruesa, regular) en tumores de bajo grado o maligna (espiculada, multilaminar, irregular), si el tumor es más agresivo (fig. 8 y 9).

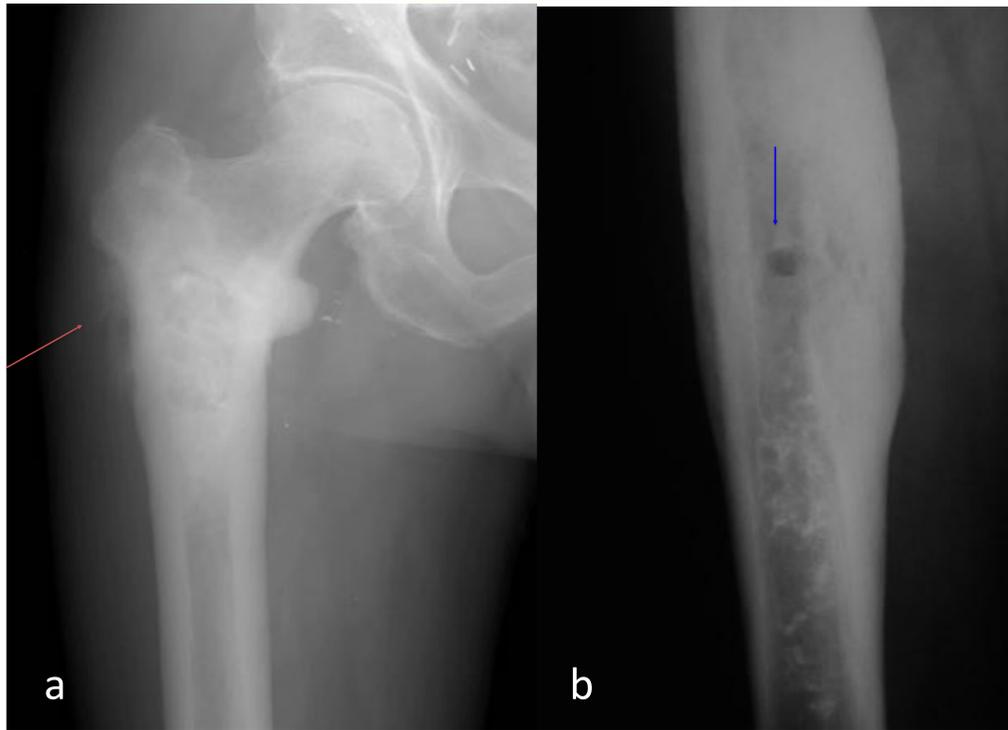


Fig.8: a) Caso nº7: En la radiografía simple se observa lesión mixta lítica – esclerótica en metáfisis femoral proximal, con engrosamiento cortical y calcificaciones de aspecto condroide. Reacción perióstica espiculada de aspecto agresivo adyacente a la cortical lateral (flecha roja).

b) Caso nº9: Llamativo engrosamiento cortical, más marcado en el lado medial, de diáfisis femoral. Podemos apreciar calcificaciones intramedulares organizada en grumos/flóculos. La zona circular radiolúcida central (flecha azul) corresponde al trócar de biopsia.

La destrucción de la cortical es un dato de alta sospecha de malignidad. En nuestra serie estaba presente en todos los casos. La presencia de fracturas patológicas (fig.10) apoya la sospecha, ya que en el condrosarcoma desdiferenciado se observa una mayor tasa de fracturas patológicas (entre 13 y 44%).

La existencia de una masa de partes blandas asociada, más fácil de identificar mediante TC o RM (fig.11), es un criterio de agresividad; y cuando no presenta matriz mineralizada puede sugerir la existencia de un componente desdiferenciado (fig.10 b,c). El 100% de nuestros casos presentaban masa de partes blandas en TC.



Fig. 9, caso nº2: Lesión metafisodiafisaria en fémur distal, lítica expansiva con *scalloping* endostal de la cortical anterior. Se aprecia un aumento de partes blandas posterior, asociado a engrosamiento cortical y reacción perióstica “en rayos de sol” (flecha amarilla). Con la pieza quirúrgica se confirmó el diagnóstico de condrosarcoma desdiferenciado, con componentes de sarcoma fusocelular. *Cortesía del Dr. Fernando López - Barea, Servicio de Anatomía Patológica HULP.*

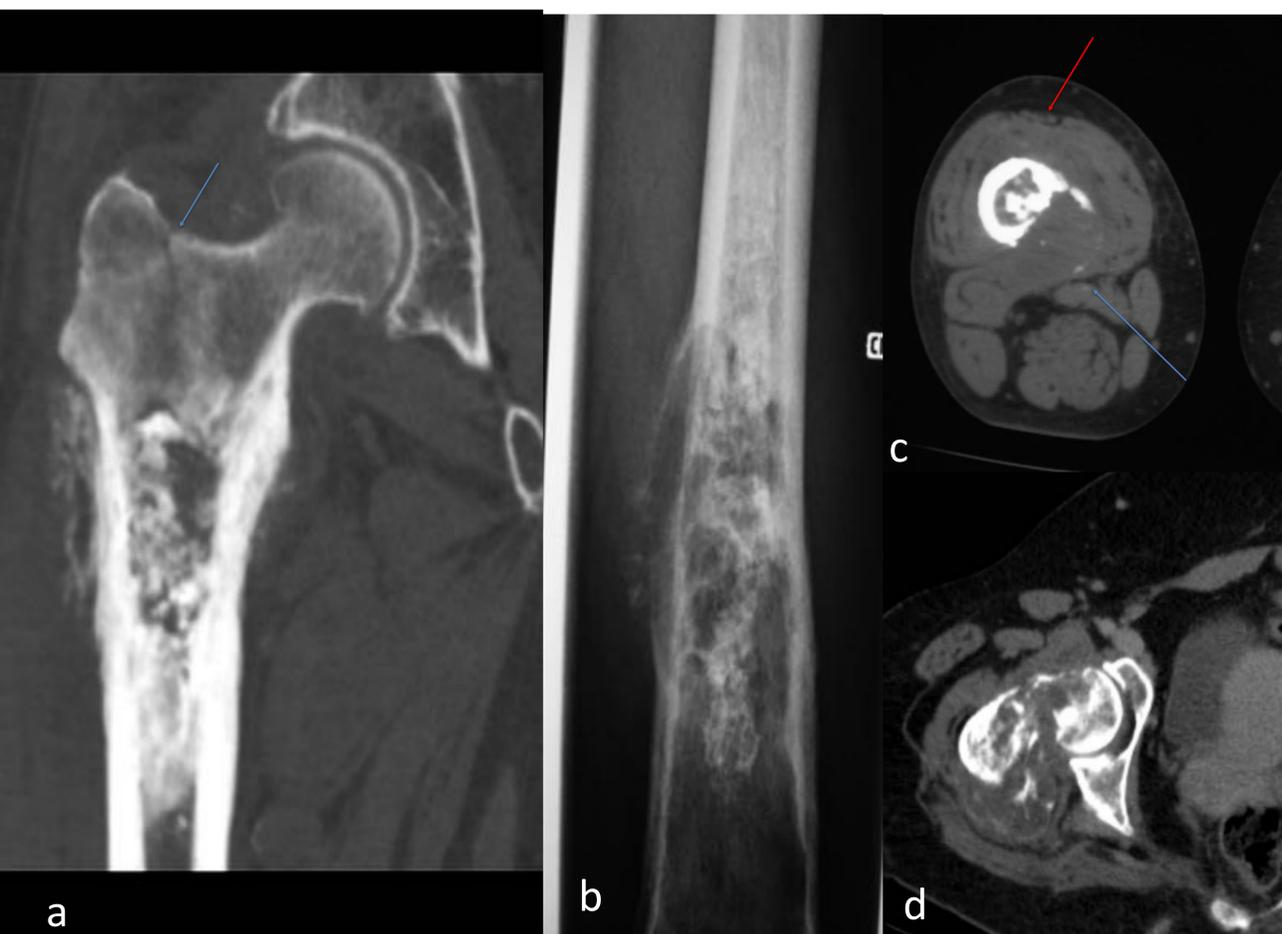


Fig.10 a) Caso nº7: Reconstrucción MPR coronal de TC del mismo paciente de fig.8.a donde se aprecia fractura patológica pertrocantérea.

b) y c) Caso nº8: Lesión mixta de predominio lítico en región diafisaria distal del fémur, que adelgaza la cortical y muestra reacción perióstica de morfología laminar irregular, que también podría sugerir hueso neoformado con matriz de características no condroides. Las calcificaciones medulares muestran patrón condroide. En corte de TC axial se observa masa de partes blandas en región posteromedial (flecha azul) asociada a adelgazamiento y rotura de la cortical, y otra región anterior que no rompe la cortical (flecha roja).

d) Caso nº3: Lesión lítica que condiciona fractura patológica del cuello femoral. Se aprecia masa de partes blandas en región trocantérea posterior, que en su interior muestra matriz calcificada de aspecto condroide.

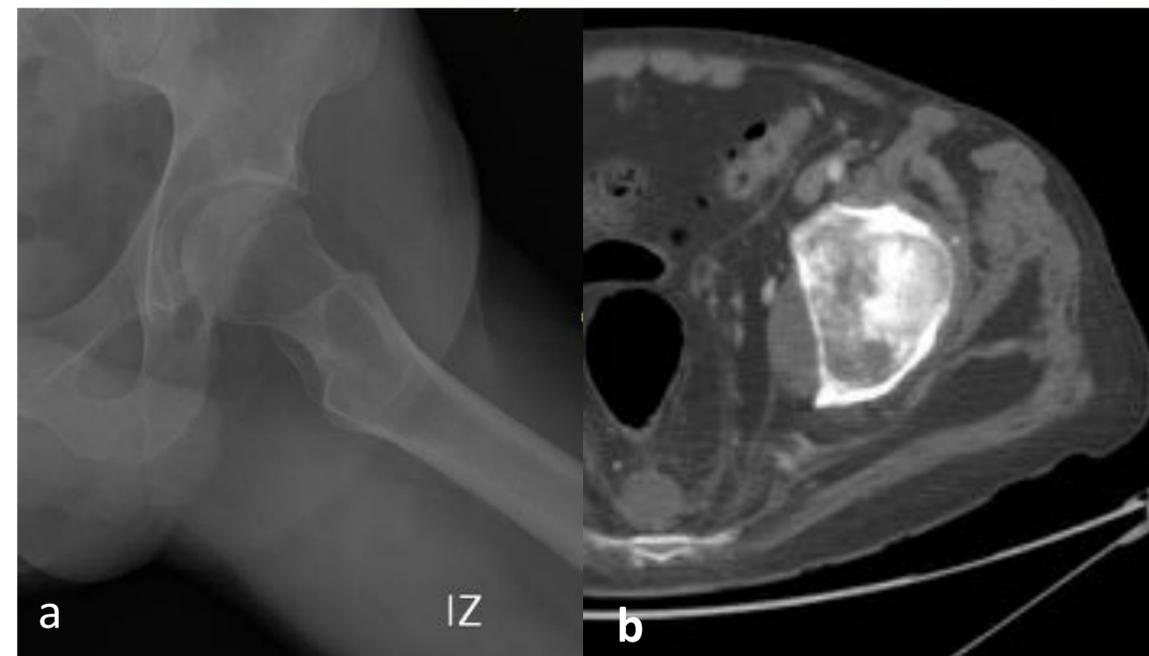


Fig. 11: Caso nº5. a) Radiografía axial de cadera: lesión lítica en acetábulo que respeta la cortical. No clara reacción perióstica, ni matriz calcificada ni masa de partes blandas. b) TC axial con CIV: Se aprecian calcificaciones dispersas en el seno de la lesión lítica que pueden indicar la existencia de tejido condroide. Se observa componente de partes blandas en región obturadora.



Fig.12: Caso nº4. a) Radiografía simple de pelvis: dependiente de la rama iliopubiana izquierda se aprecia una lesión lítica que expande la cortical y que asocia un aumento de partes blandas en hemipelvis ipsilateral (contorno azul). b) y c): TC axial de caderas con CIV en ventana ósea y de partes blandas: se aprecia interrupción de la cortical acetabular y el componente de partes blandas que realza periféricamente y que produce efecto de masa sobre estructuras intrapélvicas. Además en la región intraósea anterior se aprecian calcificaciones punteadas sugestivas de matriz condroide.(flecha roja).

b) RM

La utilidad de la RM en el estudio de los tumores cartilagosos reside en confirmar o ampliar la información aportada por la radiografía y el TC, siendo fundamental para el estadiaje; y en la capacidad de detectar la **matriz condroide típica**: lóbulillos intramedulares de alta señal en secuencias de TR largo y focos puntiformes de vacío de señal en todas las secuencias (fig.13 y 14). Además, la administración de contraste intravenoso permite estudiar el **patrón de captación del tumor** (fig.15 y 16). El realce marcado y heterogéneo del componente de partes blandas, y la ausencia de captación en anillo o en arcos de los lóbulos condroides, aumenta la sospecha de la existencia de un componente desdiferenciado. Otra característica sugestiva de desdiferenciación es la presencia de **zonas con baja señal en secuencias con TR largo**, un hallazgo atípico en la estirpe condroide.

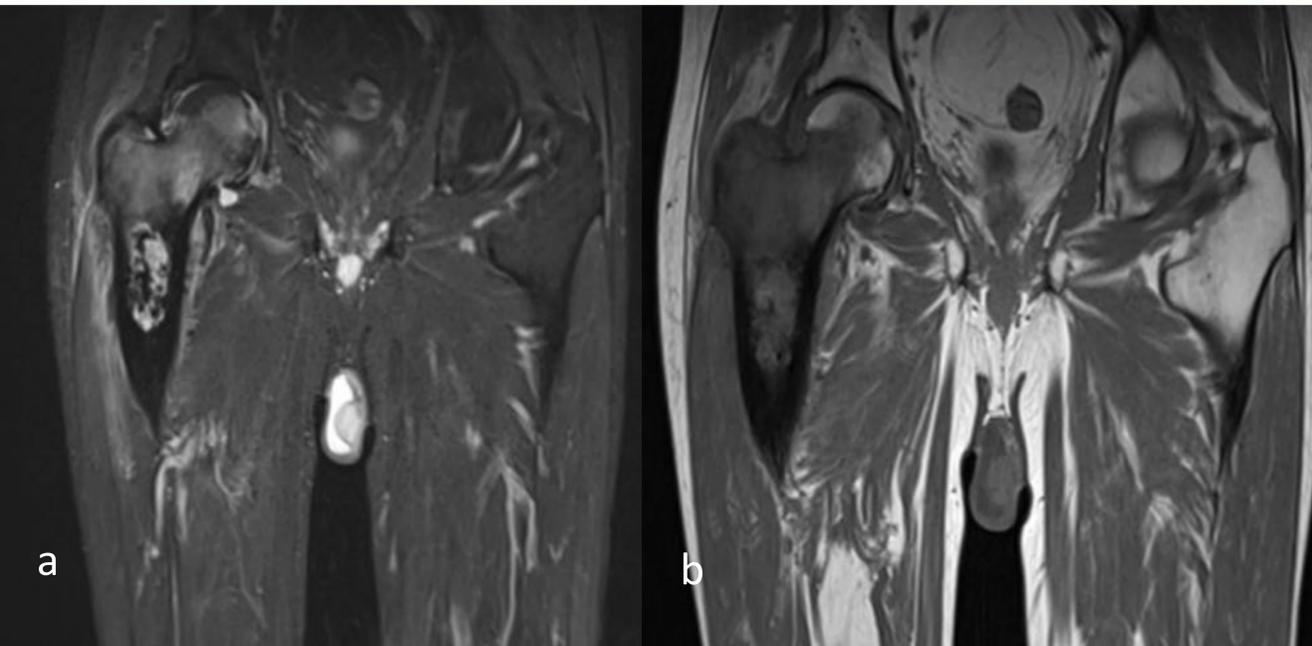


Fig. 13: RM del paciente del **caso n°7**. a) Corte STIR coronal: zona medular hiperintensa con focos puntiformes de vacío de señal sugestiva de matriz condroide en fémur proximal derecho. Infiltración edematosa en partes blandas adyacentes. b) Corte T1FSE coronal: se aprecian los vacíos de señal punteados en el espesor de la lesión de señal isointensa, que sugieren matriz calcificada condroide.

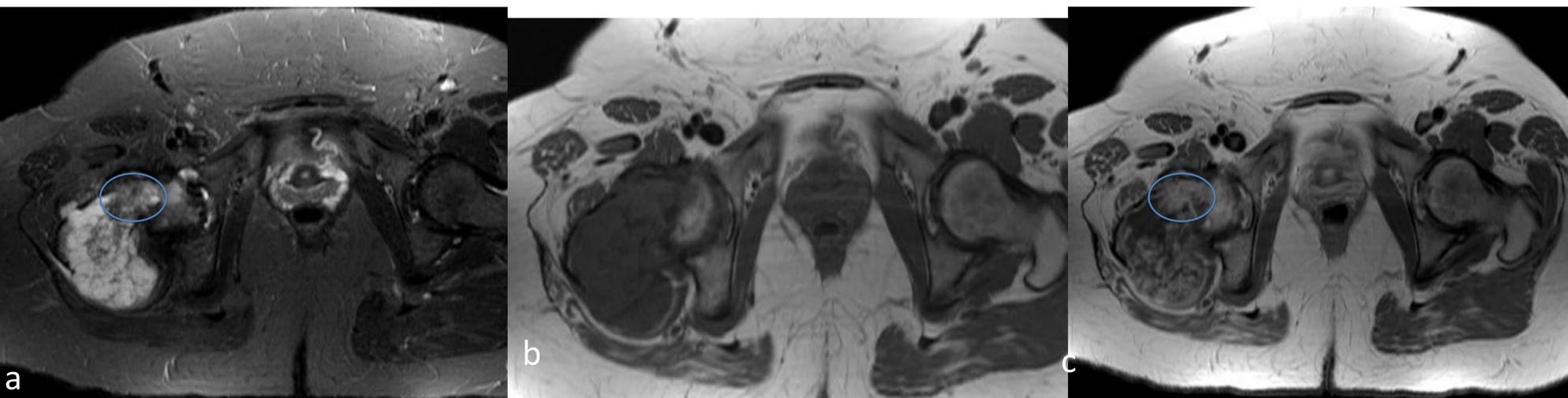


Fig.14: RM de paciente del **caso n°3**: Cortes axial STIR (a), axial T1FSE basal (b) y axial T1FSE postgadolinio © : se aprecia lesión ósea en región de cuello femoral y trócanter derecho que rompe la cortical, y asocia masa de partes blandas polilobulada hipointensa en secuencias T1 e hiperseñal en STIR con focos de baja señal en relación con septos/calcificaciones. La masa presenta realce heterogéneo tras administración de gadolinio, más marcado en la región de partes blandas. En círculo azul dos detalles sospechosos: menor señal T2 y realce con Gd más uniforme, sin anillos; son las zonas de elección de biopsia.

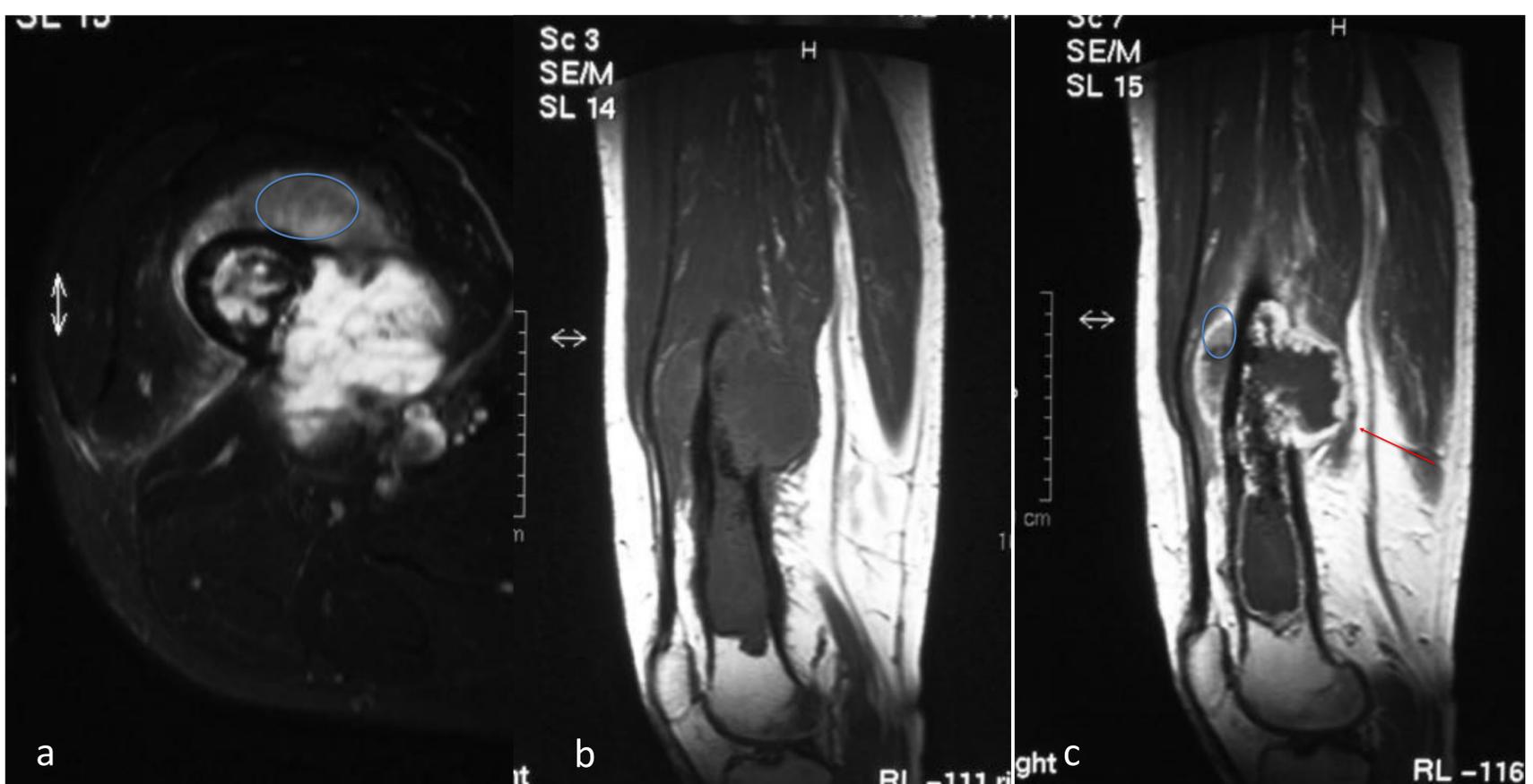


Fig.15: RM del paciente del **caso n°8**. a) Corte axial STIR: Lesión intramedular es hiperintensa con focos de vacío de señal correspondientes con las calcificaciones condroides visualizadas en la radiografía. La masa de partes blandas posterior posee hiperseñal marcada y disposición en lobulillos septados, el patrón típico de las tumoraciones de estirpe condral. Sin embargo la masa de partes blandas anterior es más sólida e hipointensa, sin disposición lobular.

b) Corte sagital T1FSE basal y postgadolinio: se aprecian los componentes de partes blandas, heterogéneos y de predominio isointenso el anterior e hipointenso el posterior. El componente intraóseo es hipointenso y homogéneo. Tras administrar gadolinio se aprecian los diferentes patrones de realce, más uniforme, sin anillos y sin delimitar lóbulos el anterior y periférico con morfología lobular el posterior (flecha roja). Estos hallazgos sugiere desdiferenciación y la biopsia percutánea debe ser dirigida a la zona de sospecha (círculo azul).

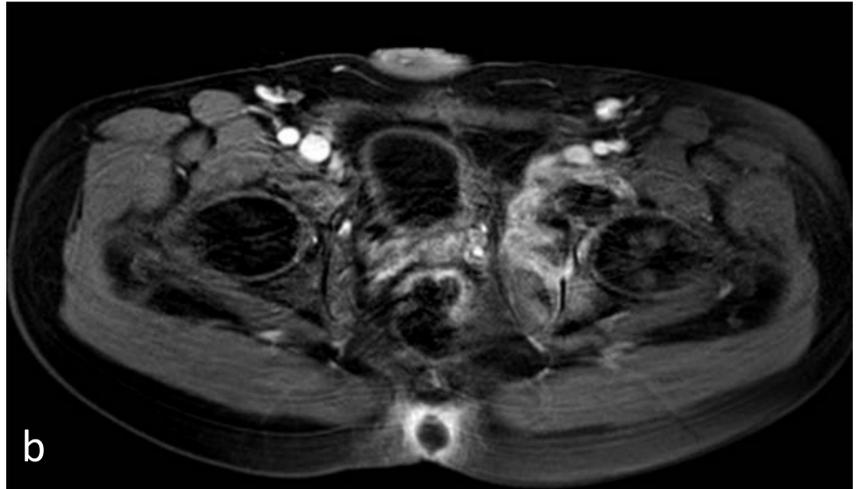
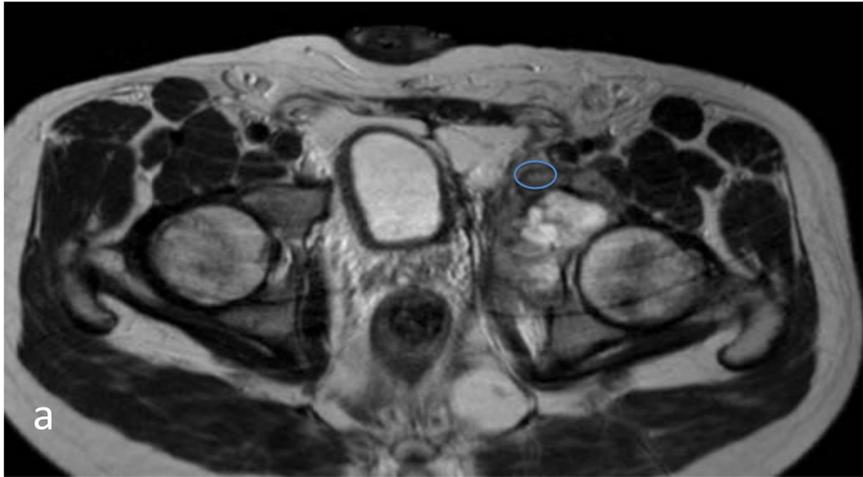


Fig. 16: RM del paciente del **caso nº4**. a) Corte RM axial T2FSE: El componente intraóseo de región anterior del acetábulo izquierdo es hiperintenso y con aspecto polilobulado, mientras que el componente periférico extraóseo que lo rodea tiene una señal intermedia más heterogénea. (círculo azul) La diferencia en la intensidad de señal en T2 debe alertar de una posible desdiferenciación. b) RM axial T1FS postgadolinio: realce intenso precoz y heterogéneo del componente periférico, mientras que el componente intraóseo no muestra claro realce en esta fase. La diferencia en los patrones de captación entre los componentes tumorales también apoya la posibilidad de desdiferenciación.



Fig. 17: caso nº1. a) Radiografía simple: lesión medular metafisoepifisaria en fémur izquierdo, lítica y expansiva de bordes no esclerosos, que asocia marcado engrosamiento cortical (flecha roja). En el interior de la lesión se observan áreas de mayor densidad sugestivas de la existencia de matriz calcificada. B) Corte RM coronal T1FSE: la lesión es relativamente homogénea e hipointensa respecto al músculo. No se aprecia masa de partes blandas asociadas. c) RM coronal T2FSE: lesión marcadamente hiperintensa con zonas intralesionales puntiformes hipointensas, correspondientes a las zonas de matriz calcificada que se intuían en radiografía. Los hallazgos sugieren la existencia de un componente condroide.

• ***Evaluación del bimorfismo tumoral y biopsia percutánea***

Una vez que hemos detectado la probable presencia de un tumor cartilaginoso agresivo y teniendo en cuenta que un 10% de ellos sufren procesos de desdiferenciación, debemos evaluar la presencia de una estirpe tumoral anaplásica. Para ello debemos buscar **características sugestivas de desdiferenciación**, es decir, de un área tumoral con características marcadamente diferentes a las propias de un tumor condral: zona de predominio lítico adyacente al área condroide, masa de partes blandas no mineralizada de gran tamaño, **áreas de intensidad de señal en RM diferente** a las típicas de los tumores condroides, presencia de matriz no condroide y/o **realce del componente sólido** carente del típico patrón de realce periférico formando anillos y arcos en la matriz condroide. Debemos dirigir la toma de muestras durante la biopsia a estas regiones, siempre que no comprometamos la compartimentalidad, para confirmar la presencia de desdiferenciación.

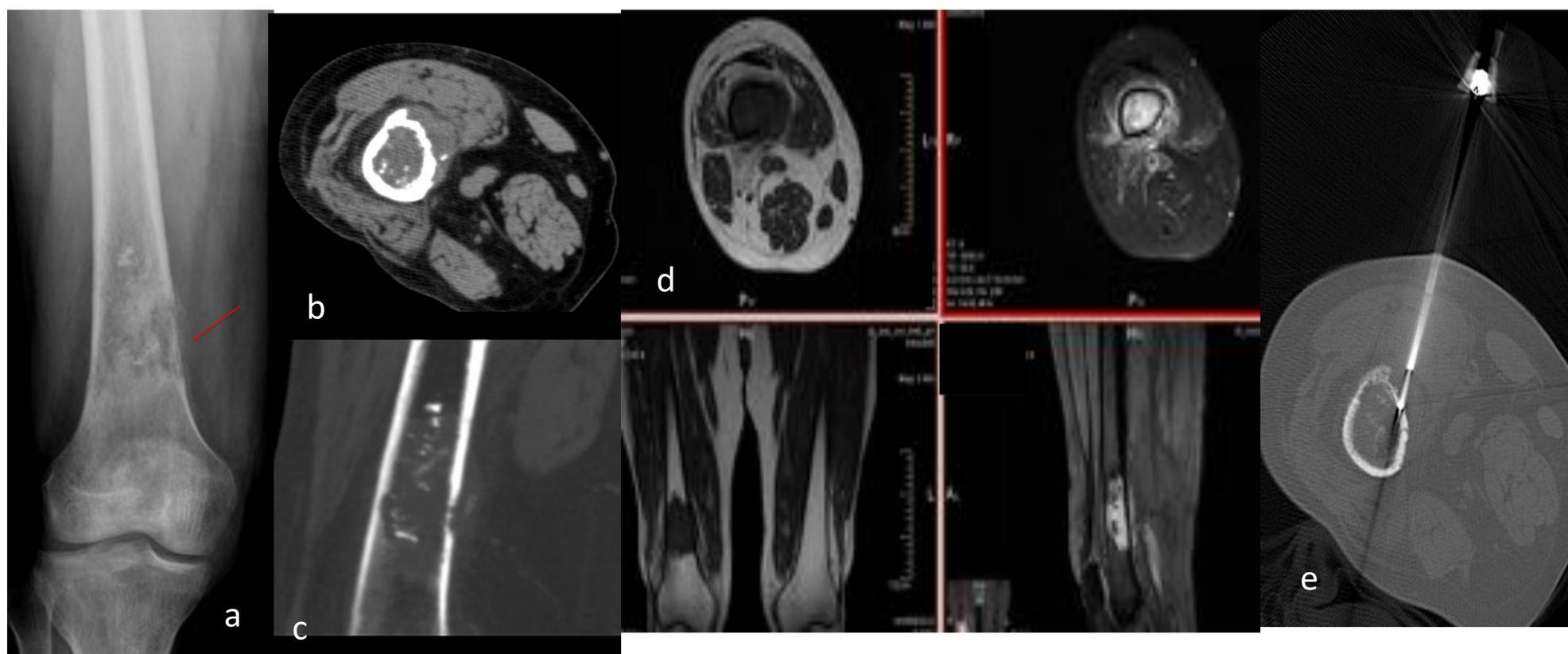


Fig. 18: Caso nº6. Varón 63 años. Dolor en muslo distal derecho de 2 meses de evolución sin traumatismo previo.

a) Radiografía simple: lesión lítica en diáfisis femoral distal con márgenes de transición anchos y reacción perióstica espiculada con rotura cortical en borde medial (flecha roja). Se aprecian calcificaciones intramedulares punteadas compatibles con matriz condroide.

b) y c) TC axial y sagital: se confirma la presencia de las calcificaciones puntiformes y una masa de partes blandas en región anteromedial asociada a la rotura cortical, que no muestra la misma matriz condral típica.

d) RM axial - coronal T1FSE y axial - sagital T2fatsat: lesión intramedular de predominio isohipointenso en T1 e hiperintenso en T2 con áreas de vacío de señal intramedulares correspondientes a las calcificaciones condrales. La masa de partes blandas adyacente muestra una intensidad de señal más heterogénea en ambas secuencias, con bordes discretamente irregulares.

e) Ante la sospecha de desdiferenciación se dirige la biopsia percutánea guiada con TC a la zona de la masa de partes blandas. El material de biopsia correspondía a una tumoración mesenquimal fusocelular de alto grado, y en correlación con los hallazgos radiológicos se consideró que se trataba del componente desdiferenciado de un condrosarcoma.

En nuestra serie en cuatro de los casos se realizó biopsia percutánea guiada por TC dirigida a las zonas sospechosas de desdiferenciación, y en dos de ellas se obtuvo muestra del componente anaplásico, que resultó ser un osteosarcoma de alto grado. En las otras dos el resultado de Anatomía Patológica fue de condrosarcoma bien diferenciado.

Se ha asociado el incremento en el tiempo de supervivencia con el correcto diagnóstico prequirúrgico. Para ello es preciso detectar en las pruebas de imagen la existencia de un componente condroide y sospechar la posible presencia de otro componente no cartilaginoso concomitante, y obtener muestras de ambas regiones.

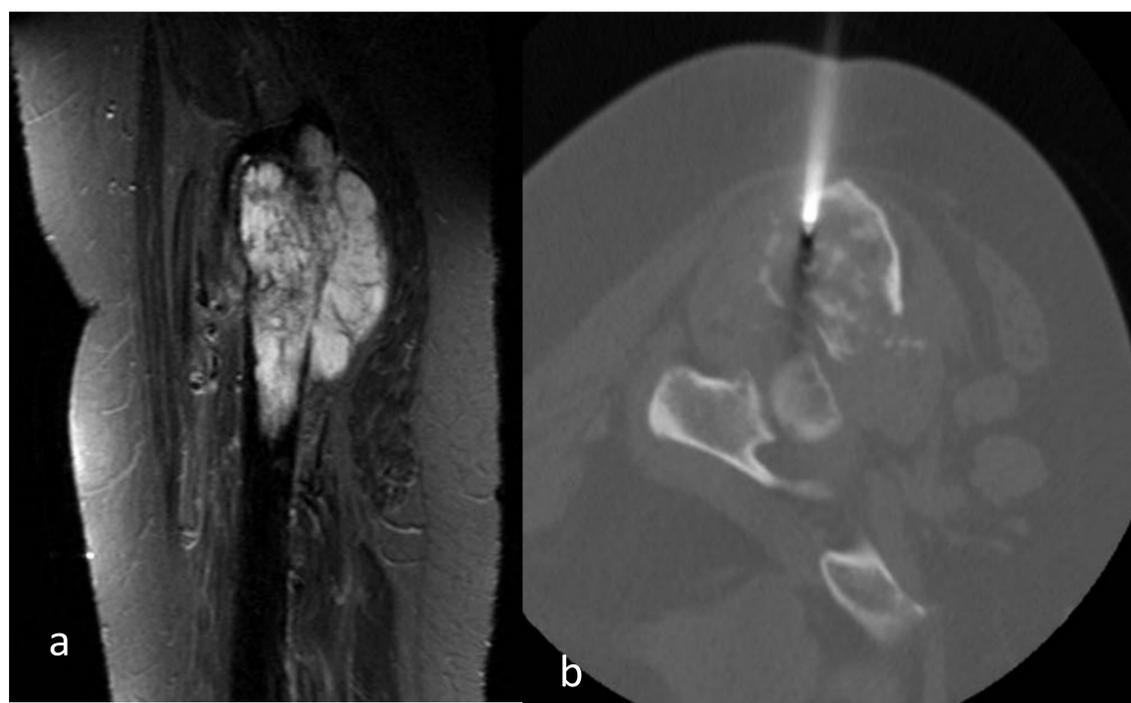


Fig.19: Caso nº3. Mujer de 48 años, gonalgia derecha de larga evolución.

a) Corte de RM sagital STIR: lesión ósea en fémur proximal con masa de partes blandas polilobulada que muestra hiposeñal en secuencias T1 e hiperseñal en STIR con focos de baja señal en relación con septos/calcificaciones. Como se veía en la fig.14 la masa presentaba realce heterogéneo tras administración de gadolinio.

b) Biopsia percutánea guiada con TC: se introduce el trócar de biopsia en región trocantérea, donde la lesión rompe la cortical en varios puntos, pero que corresponde a un patrón típicamente condroide. La AP de la biopsia es de condrosarcoma de bajo grado, a pesar de las características de agresividad que muestra la lesión. Tras la cirugía el resultado es de condrosarcoma desdiferenciado a osteosarcoma de alto grado en su porción craneal. En figura 14 se describen (círculo azul) las zonas a las que habría que haber dirigido la biopsia.

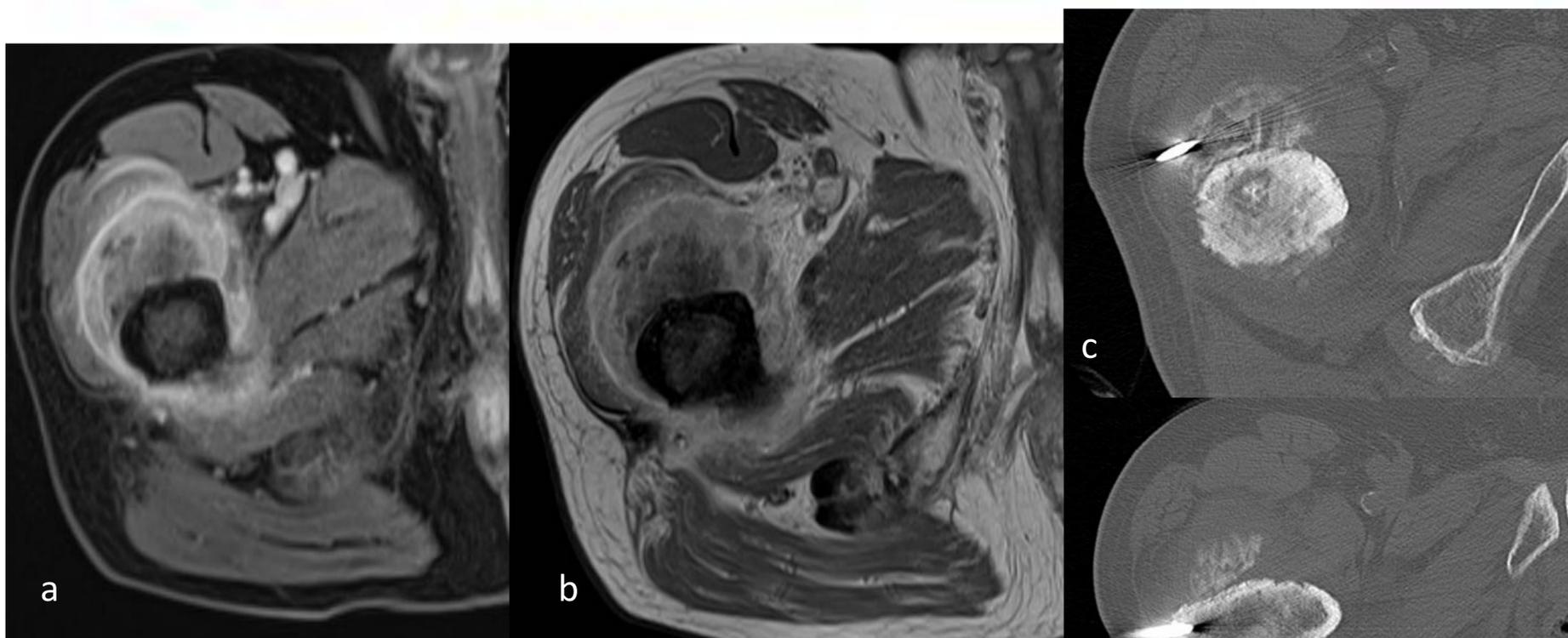


Fig. 20: Caso nº 7. Varón de 78 años con dolor en muslo derecho desde hace 3 meses. AP: cáncer de próstata hace 13 años en remisión. a) RM axial postgadolinio T1-FatSat y T1 (b): la masa de partes blandas asociada a la región inferior de la lesión intramedular de aspecto condral descrita presenta un realce intenso y heterogéneo. La zona paraostal de la masa es hipointensa y no realza. Los hallazgos tienen que levantar la sospecha de posible desdiferenciación en el seno de un tumor cartilaginoso.

c) Biopsia percutánea guiada con TC con toma de muestra del componente de partes blandas, que presentaba una matriz densa, amorfa o "en nube" típica de la estirpe osteoide. También se muestrea la parte intraósea de la lesión. El resultado de la AP muestra un condrosarcoma bien diferenciado, probablemente originado sobre encondroma previo, con áreas de desdiferenciación a osteosarcoma grado 3.

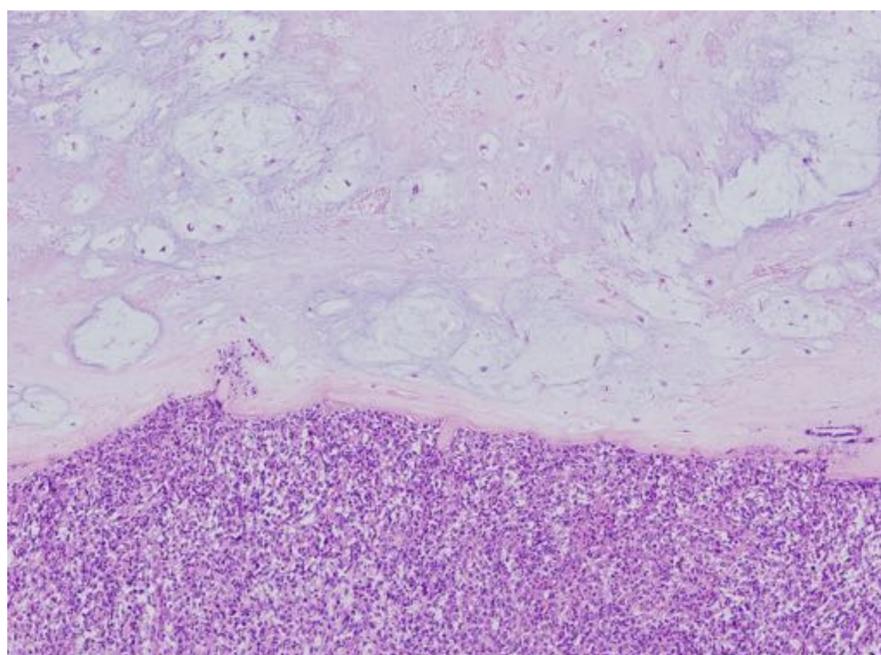
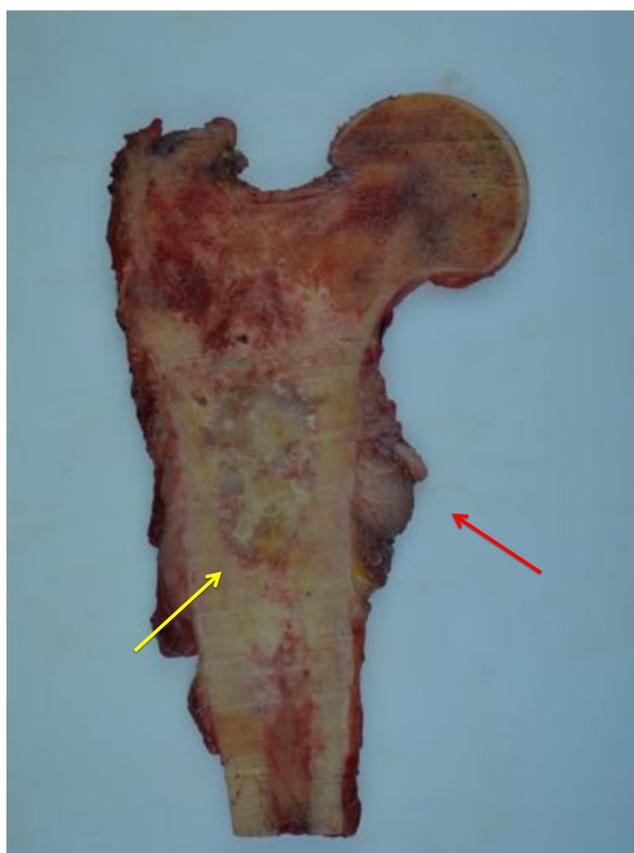


Fig. 21, caso nº7: a) Corte macroscópico del tumor donde se aprecia la zona endomedular de aspecto condroide (flecha amarilla) que correspondía con focos cartilagosos bien diferenciados y la región paraostal de matriz osteoide (flecha roja) que correspondía con un osteosarcoma osteoblástico grado 3. b) Corte microscópico donde se observa la transición bien definida entre el componente cartilaginoso de bajo grado (arriba) y el componente sarcomatoso (abajo). (H and E, $\times 150$). Cortesía del Dr. José Juan Pozo Kreiling, Servicio de Anatomía Patológica HULP.

Conclusiones

Es necesario conocer los patrones radiológicos sugestivos de desdiferenciación de un tumor cartilaginoso maligno, ya que puede ayudar a seleccionar los lugares de muestreo durante la biopsia percutánea. Cuando la biopsia percutánea revela la existencia de un componente no cartilaginoso y los hallazgos de imagen sugieren la presencia de matriz condroide intralesional, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que se trate de un condrosarcoma desdiferenciado.

Bibliografía

1. Bharath G, Burrah R, Shivakumar K, Manjunath S. Dedifferentiated chondrosarcoma : An aggressive variant of chondrosarcoma. 2015;23(2):221–3.
2. Bierry G, Feydy A, Larousserie F, Pluot E, Guerini H, Campagna R, et al. [Dedifferentiated chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation]. J Radiol. France; 2010 Mar;91(3 Pt 1):271–9.
3. Bruns J, Fiedler W, Werner M, Delling G. Dedifferentiated chondrosarcoma - A fatal disease. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. 2005.
4. Douis H, Singh L, Saifuddin A. MUSCULOSKELETAL MRI differentiation of low-grade from high-grade appendicular chondrosarcoma. 2014;232–40.
5. Grimer RJ, Gosheger G, Taminiau A, Biau D, Matejovsky Z, Kollender Y, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma : Prognostic factors and outcome from a European group. 2007;3:3–8.
6. Henderson ER, Pala E, Angelini A, Rimondi E, Ruggieri P. Dedifferentiated Peripheral Chondrosarcoma : A Review of Radiologic Characteristics. 2013;2013.
7. Huang J, Zhang H, Zheng L, Zhou J, Jiang Z. [Clinicopathologic diagnosis of dedifferentiated chondrosarcoma]. Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese J Pathol. China; 2009 Dec;38(12):820–3.
8. Kostine M, Cleven AHG, Miranda NFCC De, Italiano A, Bovée JVMG. Analysis of PD-L1 , T-cell infiltrate and HLA expression in chondrosarcoma indicates potential for response to immunotherapy specifically in the dedifferentiated subtype. Nat Publ Gr [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;29(9):1028–37. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2016.1089>.
9. Littrell LA, Wenger DE, Wold LE, Bertoni F, Unni KK, White LM, et al. Radiographic, CT, and MR Imaging Features of Dedifferentiated Chondrosarcomas: A Retrospective Review of 174 De Novo Cases. RadioGraphics. 2004;
10. Liu C, Xi Y, Li M, Jiao Q, Zhang H, Yang Q, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma : Radiological features , prognostic factors and survival statistics in 23 patients. 2017;1–15.
11. Mavrogenis AF, Ruggieri P, Mercuri M, Papagelopoulos PJ. Dedifferentiated chondrosarcoma revisited. J Surg Orthop Adv. United States; 2011;20(2):106–11.
12. Sakamoto A. The molecular pathogenesis of dedifferentiated chondrosarcoma. 2014;48(3).
13. Yokota K, Sakamoto A, Matsumoto Y, Matsuda S, Harimaya K. Clinical outcome for patients with dedifferentiated chondrosarcoma : a report of 9 cases at a single institute. J Orthop Surg Res [Internet]. Journal of Orthopaedic Surgery and Research; 2012;7(1):1. Available from: Journal of Orthopaedic Surgery and Research