

## Enfermedad metastásica pulmonar en niños con osteosarcoma. Experiencia en un hospital de tercer nivel

Dr. Secundino López Ibarra,\* Dr. Carlos Calderón Elvir,\* Dr. José M. Ruano Aguilar,\* Dr. Jorge A. Cantú Reyes\*\*

### RESUMEN

**Antecedentes:** La sobrevida de los pacientes con osteosarcoma (OS) primario no metastásico es del 70% gracias a los avances terapéuticos. Por el contrario la sobrevida se acorta cuando hay metástasis (EM), sobre todo en el pulmón, donde es más frecuente. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) se ha observado que el OS es una de las principales neoplasias.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo, retrolectivo, transversal, observacional y descriptivo de los expedientes de los enfermos con diagnóstico histopatológico de OS primario y metástasis pulmonares (MP) atendidos en el servicio de Cirugía Oncológica de 1985 al 2002. Se utilizó un análisis descriptivo de los resultados empleando pruebas de medida de tendencia central.

**Resultados:** Hubo 22 casos, dos se excluyeron debido a que suspendieron su tratamiento. Actualmente viven 11 con EM pulmonar activa recurrente, ocho fallecieron debido a progresión de la EM pulmonar y sólo un paciente vive, libre de enfermedad y está en observación desde hace 7 años.

**Conclusiones:** Fallece el 40% de nuestros pacientes con EM pulmonar por MP múltiples, bilaterales y presentación sincrónica.

**Palabras clave:** Metástasis pulmonar, sobrevida, osteosarcoma primario.

### ABSTRACT

**Background:** Recent therapeutic advances have increased survival of patients with primary osteosarcoma to about 70%. On the contrary, survival is greatly diminished when patients have metastatic disease, especially to the lung which is the most affected organ. At the Instituto Nacional de Pediatría (INP) osteosarcoma is the most frequent neoplasm.

**Material and methods:** Retrospective, retrolective, transverse, descriptive and observational study. The files of patients with the histopathologic diagnosis of primary osteosarcoma and pulmonary metastases seen at the Oncologic Surgery Department from 1985 to 2002 were studied.

A descriptive analysis of the results with the central tendency method was used.

**Results:** There were 22 patients; two were excluded from the study because they interrupted their treatment. There are 11 survivors with active recurrent pulmonary metastatic disease and eight patients died owing to progression of the metastatic pulmonary disease. Only one patient is living free of disease, and has been followed for seven years.

**Conclusions:** Forty percent of our patients with bilateral multiple pulmonary metastatic disease and synchronous presentation have died.

**Key words:** Pulmonary metastases, survival, osteosarcoma.

Los tumores óseos malignos primarios representan el 5% de todas las neoplasias sólidas en pediatría; el osteosarcoma (OS) es el más común.<sup>1</sup> Gracias a nuevos métodos

diagnósticos, terapéuticos, quirúrgicos y al mayor conocimiento del comportamiento biológico del OS, se han empleado nuevos y más intensos esquemas de quimioterapia, lo que ha mejorado los resultados hasta obtener un 70% de sobrevida global en pacientes con OS no metastásico.<sup>2-6</sup>

En contraste, la enfermedad metastásica (EM) en pacientes con OS, sobre todo en pulmón (MP) donde es más frecuente (85 a 90%), continúa siendo un reto terapéutico; la sobrevida es de menos de 50% según varios autores<sup>7-9</sup>.

El OS se presenta en 15 a 20% de los pacientes de manera sincrónica (simultáneo con el diagnóstico del

\* Departamento de Cirugía Oncológica

\*\* Departamento de Cirugía General

Correspondencia: Dr. Secundino López Ibarra. Instituto Nacional de Pediatría: Servicio de Cirugía Oncológica Insurgentes Sur 3700-C, Insurgentes Cuicuilco, Coyoacán, D.F. CP 04530 Tel: (0155) 10840900, ext 1322 y 1491

Recibido: agosto, 2003. Aceptado: enero, 2004.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

tumor primario). Este porcentaje se incrementa a 50% dentro de los primeros seis meses postoperatorios cuando ha sido necesaria una amputación. Globalmente más del 80% de los pacientes con OS cursa con enfermedad recurrente cuando son tratados sólo con cirugía<sup>10</sup>

La resección quirúrgica completa de las MP es un requisito para mejorar la sobrevida, con posibilidades de curación. Esto permite que haya intervalos libres de enfermedad en una tercera parte de los pacientes.<sup>11-13</sup> El número de MP influye en un pronóstico sombrío: cuando hay cuatro o más metástasis, la sobrevida se acorta de 37 meses a 10 meses<sup>8,12-14</sup> Asimismo, la aparición de MP sincrónicamente o durante los primeros seis meses del diagnóstico del tumor primario también ensombrece el pronóstico<sup>7,15-17</sup>. Aún así existen informes que difieren de lo anterior<sup>8-12</sup>.

Aún cuando las MP se pueden diagnosticar en placas simples de Rx, la tomografía axial computada (TAC) incrementa el número de diagnósticos. A pesar de la alta sensibilidad, la especificidad de este último estudio disminuye, con falsos positivos.<sup>18,19</sup> El diagnóstico definitivo de certeza de las MP y la manera de valorar la respuesta al tratamiento quimioterápico es el estudio histopatológico de las lesiones.

Esto indica que es necesario conocer el comportamiento de la EM pulmonar en pacientes con OS en nuestra población, así como su impacto en la sobrevida, analizando sus características tomográficas (lesiones

únicas o múltiples, uni o bilaterales), el tiempo de inicio al momento del diagnóstico del tumor primario (sincrónico, primeros 6 meses o después de este tiempo), quimioterapia administrada neoadyuvante y adyuvante (pre y postoperatoria respectivamente) y respuesta a la misma, tratamiento quirúrgico realizado y evolución.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, retrolectivo, transversal, observacional y descriptivo (revisión de casos) de todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de OS primario y MP atendidos en el servicio de Cirugía Oncológica del INP 1985, época en que comenzó el tratamiento con quimioterápicos múltiples y resección de las MP, lo que aumentó la sobrevida, al 2002. De los expedientes se obtuvieron los datos clínicos: edad, género y sitio del OS primario; los resultados del informe radiológico de la TAC torácica con ventana para pulmón al ingreso del paciente y durante el seguimiento (lesiones únicas o múltiples, uni o bilaterales, tiempo de aparición de las mismas en relación al diagnóstico del OS primario); los informes histopatológicos de la biopsia del tumor primario y de la metástasis pulmonar resecada, con el grado de necrosis para valorar la respuesta a la quimioterapia y actividad o no de la metástasis resecada; el registro de la evolución en la hoja de recolección de datos con las variables descritas.



**Figura 1.** Paciente con osteosarcoma del fémur distal (sitio más frecuente). Fue sometido a desarticulación coxofemoral dado el gran volumen tumoral, afección a partes blandas. No fue candidata a preservación.



**Figura 2.** TAC de húmero proximal que muestra destrucción ósea y afección de partes blandas. La paciente se sometió a desarticulación glenohumeral.

Se efectuó un análisis descriptivo de los resultados con pruebas de medida de tendencia central.

## RESULTADOS

De 1985 al año 2002 se atendieron 22 pacientes con OS primario y MP diagnosticados histopatológicamente. Fueron 14 niños y 8 niñas con edades de 6 a 15 años, promedio de 11.5 años. Tres pacientes (13.6%) tuvieron menos de 10 años de edad, uno de los cuales era una niña de seis años. El sitio más frecuente del OS primario fue el extremo del fémur distal en 11 casos; siguieron la tibia y el húmero proximales con cinco casos cada uno. En una niña de 14 años se localizó en el esternón (Figs. 1 y 2) (Cuadro 1). El tipo histológico más frecuente fue osteoblástico en 17 pacientes seguido por el condroblástico en tres y fibroblástico en uno. Un caso más fue de tipo poco diferenciado de células pequeñas (Cuadro 1). Todos los pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante, previa toma de biopsia diagnóstica, resección del OS primario y quimioterapia adyuvante, así como resección de las MP. De los 22

pacientes dos abandonaron el tratamiento, 8 fallecieron, 11 viven pero aún enfermos y sin tratamiento. Sólo un caso curó y vive; se le ha vigilado por más de siete años. Para el análisis de los resultados se excluyen los dos pacientes que abandonaron el tratamiento.

### Resultados de los pacientes vivos, con enfermedad metastásica pulmonar activa (11/20 Casos). (Cuadro 2)

Los agentes quimioterapéuticos utilizados antes y después de la intervención quirúrgica – tratamiento neoadyuvante y adyuvante respectivamente – fueron ciclofosfamida (CFM), etopósido (VP-16), adriamicina (ADR) y cisplatino (CDDP). Recibieron las cuatro drogas seis pacientes, los demás sólo dos o tres de estos medicamentos.

*Respuesta histológica a la quimioterapia del OS primario resecado (porcentaje de necrosis).* Dos casos presentaron menos del 10% de necrosis, dos 20 a 25%; otros dos de 40 a 60%; dos más del 90%; un paciente 86% de necrosis. En dos niños no se determinó el porcentaje. El tratamiento quirúrgico inicial del OS primario fue desarticulación de la extremidad afectada en siete casos; en cuatro se optó por la preservación de la extremidad.

La TAC de tórax al ingreso mostró en siete casos MP bilaterales y múltiples, con más de cuatro nódulos; en dos fueron bilaterales y únicas; los otros dos presentaron nódulos únicos unilaterales. El tiempo de aparición de las MP cuando se estableció el diagnóstico del OS primario, fue simultáneo en cinco casos; en cuatro en el curso de los primeros seis meses; los dos últimos fueron diagnosticados un año después del diagnóstico del tumor primario (Figura 3).

La respuesta de las MP a la quimioterapia vista en tomografía fue favorable (disminución en número y tamaño, o desaparición de los nódulos) en cinco casos. Sin embargo estos pacientes presentaron recaída pulmonar desde cuatro meses hasta seis años después de haber estado libres de MP, lo que requirió su resección quirúrgica, de la misma forma que los pacientes que no respondieron a la quimioterapia. Tres de ellos sufrieron recaída local simultáneamente a la enfermedad metastásica pulmonar.

El tratamiento quirúrgico de las MP fue mediante toracotomía en diez pacientes y esternotomía en un caso. Se realizó resección en cuña en nueve niños, lobectomía en un caso y segmentectomía en otro (Figura 4).

Cuadro 1. Perfil clínico e histológico de 22 pacientes con OS y MP

Núm.	Género	Edad (años)	Sitio	Histología
1	F	11	TP	Osteoblástico
2	F	14	FD	Osteoblástico
3	M	11	TP	Osteoblástico
4	M	15	FD	Osteoblástico
5	M	11	HP	Condroblástico
6	F	11	HP	Fibroblástico
7	M	9	HP	Osteoblástico
8	M	14	FD	Osteoblástico
9	M	11	FD	Osteoblástico
10	M	9	FD	PDCP
11	F	11	TD	Osteoblástico
12	M	12	HP	Osteoblástico
13	M	13	TP	Osteoblástico
14	F	10	FD	Osteoblástico
15	M	11	FD	Osteoblástico
16	M	12	HP	Osteoblástico
17	F	13	TD	Osteoblástico
18	M	10	FD	Condroblástico
19	M	13	FD	Condroblástico
20	M	13	FD	Osteoblástico
21	F	14	E	Osteoblástico
22	F	6	FD	Osteoblástico

FD: fémur distal; TP: tibia proximal; HP: húmero proximal; E: esternón  
F: femenino; M: masculino  
PDCP: poco diferenciado de células pequeñas

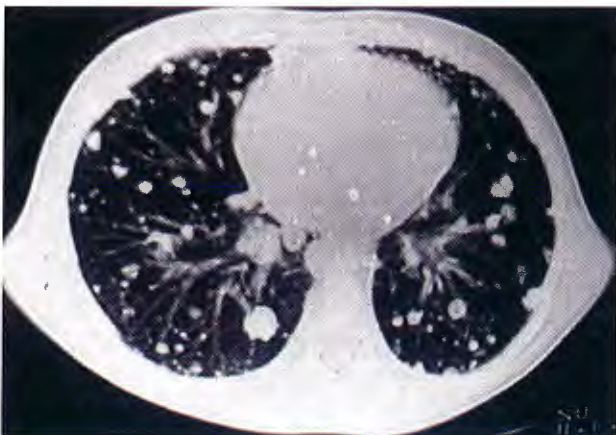
**Cuadro 2.** Resultados de 20 pacientes con OS y MP

	D/N = 8 (40%)	VCE/N = 11 (55%)	VSE/N = 1 (5%)
<b>Quimioterapia</b>	CFM, VP-16, ADR, CDDP 5 (62.5%)	CFM, VP-16, ADR, CDDP 6 (54.5%)	CF, VP-16 1 (100%)
<b>% Necrosis del primario</b>	1 > 90% 3 < 90% 4 No determinado	2 > 90% 7 < 90% 2 No determinado	25%
<b>MP (TAC)</b>			
Bilaterales y múltiples	4 (50%)	7 (63.6%)	100%
Bilaterales y únicas	1 (12.5%)	2 (18.1%)	
Única	3 (37.5%)	2 (18.1%)	
Aparición sincrónica o primeros seis meses	6 (75%)	9 (81.7%)	100%
<b>Respuesta a QT (TAC)</b>			
Favorable	4 (50%)	5 (45.4%)	100%
Recaída	100%	100%	100%
<b>TX QX de la MP</b>			
Toracotomía	7 (87.5%)	10 (91%)	100%
<b>Actividad tumoral presente de la MP</b>	8 (100%)	10 (91%)	100%
<b>Sobrevida promedio (meses)</b>	20	43	84

D: defunciones, VCE: vivos con enfermedad, VSE: vivo sin enfermedad

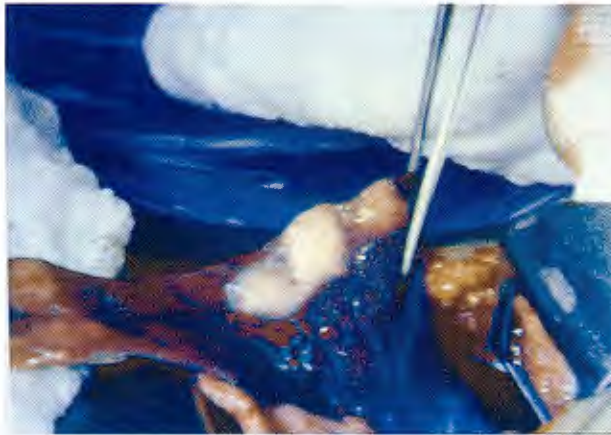
CFM: ciclofosfamida, VP-16: etopósido, ADR: adriamicina, CDDP: cisplatino

MP: metástasis pulmonar, TAC: tomografía axial computada, QT: quimioterapia, TX QX: tratamiento quirúrgico



**Figura 3.** TAC con ventana para pulmón de un paciente con osteosarcoma, obsérvense las lesiones metastásicas bilaterales, centrales y periféricas de diversos tamaños.

Las MP resecaadas presentaron actividad tumoral en diez casos; en un paciente fueron lesiones calcificadas y además presentó metástasis a otros huesos. Todos estos pacientes viven pero con actividad



**Figura 4.** Imagen transoperatoria de lesión metastásica pulmonar en un paciente con osteosarcoma.

tumoral y se considera que son intratables debido a la progresión de la EM. Los períodos de sobrevida a partir de su ingreso, van de 12 a 120 meses, promedio de 43 meses.

### Resultados de los ocho pacientes que fallecieron (Cuadro 2)

La quimioterapia neoadyuvante y adyuvante fue con CFM, VP-16, ADR y CDDP, en cinco pacientes; los demás recibieron sólo dos o tres de estos medicamentos. La respuesta histológica del OS primario a la quimioterapia (porcentaje de necrosis) varió menos de 5% hasta más de 90% de necrosis del tumor resecado. El tratamiento quirúrgico del OS primario fue desarticulación de la extremidad afectada en dos casos, amputación supracondílea en cuatro, esternectomía en una niña y, preservación de la extremidad en otro paciente.

La TAC de tórax de cuatro casos al ingreso mostró MP bilaterales y múltiples, es decir más de cuatro nódulos; en tres fueron únicas y en otro hubo lesiones bilaterales únicas. El tiempo de aparición de las MP en relación al momento del diagnóstico del OS primario fue simultáneo en tres pacientes; en tres fue durante los primeros seis meses; dos casos las presentaron a los siete y 18 meses del diagnóstico del primario respectivamente.

La respuesta de las MP a la quimioterapia valorada con tomografía de control fue favorable (disminución en número y tamaño, o desaparición de los nódulos) en cuatro casos; sin embargo estos pacientes presentaron recidiva pulmonar un año después de haber estado libres de MP. Fueron operados, tal como se hizo con los pacientes sin respuesta a la quimioterapia. Las MP resecaadas presentaron actividad tumoral en todos los casos. El tratamiento quirúrgico de las MP fue por toracotomía en siete pacientes. La niña con afección del esternón se operó con resección de este hueso y de las lesiones metastásicas pulmonares. En todos se hicieron resecciones en cuña.

Las causas de muerte fueron la progresión de la enfermedad en cinco pacientes; choque séptico en tres que continuaban con enfermedad pulmonar metastásica. El tiempo de sobrevida desde el ingreso de los pacientes a la defunción varió de seis a 46 meses, con media de 20 meses. (Figura 5)

El único paciente vivo y en vigilancia por más de siete años, es decir curado hasta el momento, recibió tratamiento con CFM y VP-16. Tuvo necrosis tumoral de 25% (respuesta del tumor primario) y se había

sometido a desarticulación de la extremidad inferior. Las lesiones metastásicas fueron bilaterales y múltiples; se presentaron a los cinco meses del diagnóstico tomográfico del tumor primario y remitieron en respuesta a la quimioterapia. No obstante, un año después el paciente presentó recaída pulmonar; fue sometido a nueva quimioterapia y más tarde a toracotomía, con resección de dos lesiones derechas activas (Cuadro 2).



**Figura 5.** Tele de tórax. Obsérvase la opacidad total del hemitórax derecho por enfermedad metastásica progresiva en un paciente con osteosarcoma previamente sometido a desarticulación glenohumeral. Se decidió no dar tratamiento oncológico debido a que presentó insuficiencia respiratoria.

### DISCUSIÓN

En el INP el OS ocupa el sexto lugar de atención en el servicio de Oncología Médica y es la segunda entidad quirúrgica oncológica de todos los tumores sólidos en el servicio de Cirugía Oncológica.<sup>20</sup>

Hasta hace tres décadas, la posibilidad de curación del OS no metastásico era del 20%, la cirugía radical era el único recurso terapéutico. Posteriormente los procedimientos quirúrgicos se hicieron menos agresivos y mutilantes; se emplearon el rescate de la extremidad afectada con prótesis de titanio, o con autoinjertos óseos para sustituir las áreas resecaadas y así lograr la curación definitiva.<sup>21</sup> La combinación de quimioterapia con múltiples agentes y cirugía ofrece un mejor pronóstico a los pacientes con OS primario no metastásico; los porcentajes de curación van de 60 a 70%. No sucede así en los pacientes con OS primario y MP.<sup>7-13,22</sup>

Todos nuestros pacientes, sobrevivientes y los fallecidos recibieron esquemas de quimioterapia similares. En la literatura revisada se señala que los pacientes reciben altas dosis de metotrexate como parte del tratamiento<sup>9,13,22</sup> lo que no ocurrió en nuestros pacientes.

En pacientes con OS no metastásico el factor pronóstico principal que influye en la sobrevida es la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (porcentaje de necrosis)<sup>23,24</sup>. Este aspecto no ha sido bien estudiado en la EM pulmonar. En este particular Yonemoto et al<sup>22</sup> señalan una relación directamente proporcional entre el porcentaje de necrosis de las MP y la sobrevida de sus pacientes, que no se correlaciona con el porcentaje de necrosis del OS primario; informan una sobrevida del 65% en estos pacientes, sin diferencias significativas comparados con enfermos de OS sin EM.

Nachman et al<sup>25</sup> argumentan que existe una respuesta diversa a la quimioterapia neoadyuvante tanto del OS primario como de las MP, lo que sugiere una heterogeneidad y diferente quimiosensibilidad de las células tumorales.

En nuestro estudio, no se determinó el porcentaje de necrosis de las MP resecaadas, pero el 95% presentó actividad tumoral; no fue posible determinar su influencia en la sobrevida. La respuesta del OS primario a la quimioterapia neoadyuvante fue favorable (más del 90% de necrosis) en tres pacientes.

Aunque es discutible la influencia de la EM pulmonar en el pronóstico de sobrevida de pacientes con OS respecto al número de MP (más de cuatro nódulos), el tiempo en que aparecen en relación al tumor primario (sincronía o en los primeros seis meses), que son factores de mal pronóstico,<sup>7-12,15-17</sup> en nuestros niños sólo tuvo relevancia este último aspecto.

La TAC pulmonar es un buen estudio para valorar el seguimiento y la respuesta a la quimioterapia de las MP en quienes se confirmó el diagnóstico histológico en las piezas resecaadas.

La sobrevida de nuestros pacientes sobrevivientes con enfermedad metastásica activa varió de 12 a 120 meses, con promedio de 43 meses; en los fallecidos fue de 6 a 46 meses con una media de 20 meses; la del paciente vivo y sin enfermedad, es de siete años hasta el momento. Estos resultados muestran el pronóstico desfavorable en nuestros pacientes con EM pulmonar

en el OS, que es menor a lo descrito en la literatura mundial. Las posibles diferencias son los esquemas de quimioterapia, así como el hecho de que los grupos con mayor porcentaje de sobrevida se han sometido a la resección del OS primario y de las MP.<sup>13,22</sup> No obstante, aún no hay explicación para el curso tan diferente de estos casos con características similares: misma edad, género, sitio, tipo histológico, tratamiento médico y quirúrgico, respuesta a quimioterapia, hallazgos tomográficos, etc. Es probable que el aspecto que podría explicar la respuesta sea de tipo genético.

En los últimos años los estudios de biología molecular y celular en pacientes mexicanos con OS y MP han encontrado sobreexpresión de marcadores de proliferación celular<sup>26</sup> a saber, una relación estadísticamente significativa entre los pacientes con MP y sobreexpresión del marcador Ki-67. Sería muy útil investigar este aspecto en nuestros casos, que son un grupo con factores de alto riesgo, para una vigilancia más estrecha.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dahlin DC, Unni KK. Bone Tumors: General Aspects and Data on 8,542 Cases. 4th ed. Springfield, Ill: Charles C. Thomas, 1986;pp322-36
- Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N. Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results and prognostic factors derived from a 10 years experience. *J Clin Oncol* 1990;8:1988-97
- Ettlinger LJ, Douglass Jr HO, Higby DJ, et al. Adjuvant adriamycin and cis-diamminedichloroplatinum (cis-platinum) in primary osteosarcoma. *Cancer* 1981;47:248-54
- Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600-606
- Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma. The Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992;10:5-15
- Rosen G, Marcove RC, Caparros B, et al. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer* 1979;43:2163-77
- Di Lorenzo M, Paul CP. Pulmonary metastases in children: Results of surgical treatment. *J Pediatr Surg* 1988;23:762-65
- Heij HA, Vos A, Kraker J, Voute PA. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children. *Surgery* 1994;115:687-93
- Marina NM, Pratt ChB, Rao BN, Shema SJ, Meyer WH. Improved prognosis of children with osteosarcoma metastatic to the lung(s) at the time of diagnosis. *Cancer* 1992;70:2722-727
- Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA: Osteosarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric

- Oncology. 4th ed, Philadelphia. Ed Lippincott W & W, 2002;pp 1051-89
11. Uribe-Botero G, Rusell WO, Sutow WW, et al. Primary osteosarcoma of bone. Clinicopathology investigation of 243 cases with necropsy studies in 54. *Am J Clin Pathol* 1977;67:427-35
  12. Marcel MM, De Baestsleir P, Van Roy FM. Mechanisms of invasion and metastases. Boca Ratón: FL CRL Press 1991;pp7-14
  13. Bacci G, Mercuri M, Briccoli A, Ferrari S, Bertoni F et al. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. *Cancer* 1997;79:245-54
  14. Burk C, Belasco J, O'Neill J, Lange B. Pulmonary metastasis and bone sarcomas. *Clin Orthop and Related Res* 1991;262:89-92
  15. Burgers JMV, Breur K, Dobbenburgh Voa, Hazebroek K, Vos A, Voute PA. Role of metastectomy without chemotherapy in the management of osteosarcoma in children. *Cancer* 1980;45:1664-68
  16. Garner M, Ranke A, Grapio C. Surgery for lung metastases in children. *Ann Chir* 1991;45:543-48
  17. Brulatti M, Tonielli F, Del Prete P. The surgery of pulmonary metastases. *Minerva Chir* 1994;49:413-18
  18. Stanley R, Sagel SS, Slone RM, Heiken J, Lee JK. Body TC correlación RM. Pulmón. España, 1999;pp 393- 413
  19. Link MP, Goorin AM, Miser AW, et al. The effect of adjuvant chemotherapy on relapse free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986;314:1600-6
  20. Ruano AJ, Calderón EC, Martínez AA. Osteosarcoma. En: Ruano AJ, Calderón EC. *Oncología Médico Quirúrgica Pediátrica*, 1ª ed. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V. México, 2001;pp292-307
  21. Simon MA. Limb salvage for osteosarcoma in the 1980's. *Clinic Orthop Related Res* 1991;270:264-70
  22. Yonemoto T, Tazaki Sh, Ishii T, Satoh T, Kimura H, Iwai N. Prognosis of osteosarcoma with pulmonary metastases at initial presentation is not dismal. *Clinic Orthop Related Res* 1998;349:194-99
  23. Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: Pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, in block resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med* 1977;101:14-18
  24. Rosen G, Caparros B, Groshen S. Primary osteogenic sarcoma of the femur: A model for the use of preoperative chemotherapy in high risk malignant tumors. *Cancer* 1984;2:181-192
  25. Nachman J, Simon MA, Dean L, Shermeta D, Dawson P, Vegetzang N. Disparate histologic response in simultaneously resected primary and metastatic osteosarcoma following intravenous neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1987;5:1185-90
  26. Hernández RN, Correa E, Sotelo R, Contreras PA, Gómez RC, Green L, Mohar A. Ki-67: A Proliferative marker that may predict pulmonary metastases and mortality of primary osteosarcoma. *Cancer Detec and Prevent* 2001;25:210-215