

11237
66
24.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA

“SOBREVIDA DE SARCOMA OSTEOGENICO EN
POBLACION PEDIATRICA EN EL SERVICIO DE
ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DEL
CENTRO MEDICO LA RAZA:
ANALISIS RETROSPECTIVO DE 1990 A 1995”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA
P R E S E N T A
DRA. GABRIELA HERNANDEZ GUARNEROS

ASESOR DE TESIS: DRA. PATRICIA HIGUERA VALLADOLID



MEXICO, D. F.

ENERO DE 1997

**TESIS CON
FALTA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por que sin él, no podría haber concluido una etapa tan importante en mi vida, para dedicarme a atender a los niños.

A MIS PADRES:

Antonio y Generosa, por darme la vida, por el cariño y el apoyo incondicional que me han brindado en todo momento.

A MI TIA IMELDA:

Muchas gracias por toda la ayuda que me brindas incondicional y constantemente sigo adelante y te ofrezco este trabajo como muestra de la confianza que has depositado en mi.

A JORGE ALBERTO:

Por el amor y ternura con que has llenado mi vida.

**A MI HERMANO CARLOS, SU ESPOSA ALEJANDRINA Y MI QUERIDO
SOBRINO JORGE DAVID.**

Por darme ánimos para continuar en el camino que me he
trazado, por los momentos compartidos.

A MIS ABUELITOS:

David (+) e Isabel, Antonio y Antonia.

Nuevamente gracias por darme como regalo maravilloso a
mis padres.

A MIS PRIMOS:

Manuel David y Adriana, gracias por su compañía y su -
alegría, nuevamente les pido que algún día me regalen -
un trabajo igual.

A MIS MAESTROS:

Por todas sus enseñanzas.

A MI ASESORA:

Por su valiosa ayuda para la realización de este trabajo.

AL HONORABLE JURADO

**AL QUERIDO HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO
"LA RAZA"**

"A TODOS LOS NIÑOS DE MEXICO"

"SOBREVIDA DE SARCOMA OSTEOGENICO EN POBLACION PEDIATRICA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DEL CENTRO MEDICO LA RAZA: ANALISIS RETROSPECTIVO DE 1990 A 1995".

DRA. PATRICIA HIGUERA-VALLADOLID 1, DRA. GABRIELA HERNANDEZ GUARNEROS 2.

Médico Oncólogo Pediatra adscrito al Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Médico Residente del Tercer Año de Pediatría Médica, adscrito al Hospital General del Centro Médico La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

CORNISA

Dra. Patricia Higuera-Valladolid, Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza. Avenida Vallejo y Jacarandas, Col. La Raza, Delegación Azcapotzalco, C.P. 02990, México, D.F. México.

INDICE

Resumen	3
Introducción	4
Material y Métodos	6
Resultados	7
Discusión	18
Conclusiones	21
Bibliografía	22

RESUMEN

Se presenta la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total de 58 pacientes con sarcoma osteogénico menores de 16 años y en periodo de 5 años, en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza. no se mostró ninguna diferencia en cuanto al sexo (29 mujeres y 29 hombres), con un 60.4 % de casos en el grupo de 10 a 14 años. El fémur fué el más afectado (58.6 %) en ambos sexos, con recaída en primer lugar a los pulmones (61.5 %). La sobrevida total de 21% en el mismo período. Se proponen alternativas para un diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado para salvar el miembro afectado y mejorar la sobrevida.

Palabras claves: osteosarcomas, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total.

SUMMARY

We present the disease free survival and overall survival in 58 patients with osteogenic sarcoma below 16 years old, in a 5 years period, from the Oncology pediatric department in the General Hospital La Raza Medica Center. There was not difference between the incidence of males or females (50% and 50%), with 60.4% in the age of 10 to 14 years. The femur was the more affected in both sexes (58.6%), the first site of relapse were lungs (61.5%). The disease free survival was 5% at 5 years and the overall survival was 21% in the same period. We propose alternatives for oportune diagnosis and a good treatment in order to get limb savege and better survival.

Key words: osteogenic sarcoma, disease free survival and overall survival.

INTRODUCCION

El Sarcoma Osteogénico es el tumor óseo más frecuente en pacientes pediátricos, haciéndose su desarrollo más notable durante la adolescencia (1,2).

Se define como una neoplasia ósea primaria maligna, que tiene la característica de que sus células tumorales producen osteoide y se ha descrito varios tipos histológicos (3,4).

Dentro de las manifestaciones clínicas, el síntoma inicial más frecuente es el dolor en la zona de localización del tumor, relacionándolo tanto los pacientes como los familiares con un traumatismo, posteriormente se presenta limitación palpable o visible. Las zonas de metástasis son los pulmones, otros huesos, ganglios linfáticos y en forma rara en el sistema nervioso central (4-6).

Para el diagnóstico de esta lesión, el cuadro clínico requiere además de un examen radiográfico del hueso afectado, donde se muestran zonas líticas y blásticas dentro y fuera del mismo, con imagen de Sol Naciente y Triángulo de Codman (7).

El estudio inicial del paciente incluye además de radiografías de la zona lesionada, de gammagrafía ósea y una tomografía torácica para buscar lesiones metastásicas. En fecha reciente, se ha probado también la eficacia de la resonancia magnética para completar la valoración integral de los pacientes afectados por un sarcoma osteogénico (8-10).

En lo que respecta al tratamiento, la cirugía radical más la quimioterapia pre y postoperatoria, son una forma de ofrecer mayor sobrevida. Actualmente y en forma ideal, si la lesión es incipiente puede hacerse salvamento el miembro afectado (12,13). El esquema terapéutico lógico y sistematizado para este tumor ha dado como resultado que el índice de sobrevida se haya visto incrementado en los últimos 20 años, reportes recientes de la literatura internacional dan un 65% de sobrevida a 5 años libres de enfermedad en los pacientes en los cuales al momento del diagnóstico se encontró sólo el tumor primario, utilizando quimioterapia preoperatoria, resección de la lesión y

esquema de inducción a la remisión con varias drogas anticancerosas como Metrotexate más cisplatino, Dactinomicina o Doxorubicina, Adriamicina y Ciclofosfamida (14-21). El pronóstico se hace más sombrío si al detectar un osteosarcoma ya existen metástasis a pulmones o sistema nervioso central (22,23).

En el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General del Centro Médico La Raza, el tratamiento inicial en los pacientes con sarcoma osteogénico es a base de quimioterapia preoperatoria con cisplatino más epirubicina, posteriormente se realiza la cirugía radical cuando está indicada y si no hay metástasis el esquema continúa por 7 ciclos con cisplatino más epirubicina. De haber metástasis pulmonares se indica metrotexate a dosis altas y resección quirúrgica del parénquima pulmonar dañado. Sin embargo, desconocemos cual es la sobrevida total y sobrevida libre de enfermedad en los pacientes que se tratan con nosotros y que están afectados por esta neoplasia, siendo esto el objetivo del presente estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo que se realizó en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico La Raza, durante el período comprendido entre el mes de enero de 1990 a diciembre de 1995, tomando como fuente de datos los expedientes de pacientes menores de 16 años a los cuales se les diagnosticó sarcoma osteogénico en nuestro servicio mediante cuadro clínico, estudio de gabinete y reporte histopatológico, esquemas de quimioterapia recibida, que tuvieron o no metástasis al diagnóstico, fecha y sitio de recaídas y estado actual del paciente y de la enfermedad.

Se excluyeron aquellos pacientes que abandonaron el tratamiento o que cursaron con una segunda neoplasia agregada.

El análisis estadístico se realizó con medidas de tendencia central, determinación de sobrevida por la fórmula de Kaplan y Meier.

En caso necesario se compararon las curvas de sobrevida con la fórmula de Mantel y Haenzel.

Finalmente, los resultados son presentados en cuadros, gráficas tablas y curvas de sobrevida.

RESULTADOS

En este estudio de 5 años, obtuvimos 58 expedientes de pacientes con osteosarcoma que cumplieron en gran parte con los criterios de selección, encontrando que el 50% fué del sexo masculino y el otro 50% del sexo femenino sin embargo, llama la atención el gran porcentaje de afectación del sarcoma osteogénico en las niñas y cabe indicar que algo más relevante es que los casos de menor edad fueron también en el sexo femenino, específicamente a los 4, 6 y 7 años de edad (tablas 1 y 2) (Gráfica 1).

Para el sexo masculino, el rango de edad de presentación fué de 7 a 15 años, con un promedio de 11.3 años y con más casos de 15 años (6 pacientes), seguidos de los pacientes de 9 años (5 niños).

En el sexo femenino, el rango de edad fué de 4 a 15 años, con un promedio de 10.6 años y con más reportes de osteosarcoma en las niñas de 12 años (6 pacientes), siguiéndole las pacientes de 10 años (5 casos).

En cuanto a los sitios primarios nos damos cuenta que los fémures son los más afectados, seguidos de las tibias, resaltando el predominio de la del lado derecho en ambos sexos. La representación poco habitual de un tumor primario óseo como fué en maxilar y sacrococcigeo afectó al sexo femenino (tabla 3).

Se reportó en un 61.5% de nuestros casos que el primer lugar de recaída fué en los pulmones, seguidos de la afectación ósea, que a diferencia de lo esperado fué en huesos no contiguos (o ipsilaterales) en la mayoría de los casos. La también rara pero catastrófica actividad metastásica en sistema nervioso central, ocurrió en 4 de nuestros pacientes, afectando al sexo masculino en su totalidad (tabla 4).

Respecto a la sobrevida total, en el sexo femenino fué del 71% a 12 meses, en el 2º año de 35%, disminuye a 23% en el tercer año manteniéndose igual hasta el 5º año observado (fig.1).

Para los varones, la sobrevida total en el primer año fué del 71%, hacia los 2 años de 56%, 48% a 3 años y partir del cuarto y quinto año de 23% (fig.2).

En forma general la sobrevida total para nuestros pacientes afectados por sarcoma osteogénico fué del 70% en el primer año, 45% en el segundo año, 34% en el tercer año, disminuyendo a partir del cuarto y hasta el quinto año del estudio a 21% (fig. 3).

Se encontró una sobrevida libre de enfermedad en ambos sexos al año de 29%, 13% a 2 años, disminuye a 10% en el tercer año y dramáticamente queda en 5% para el 4º. y 5º. año, con un total de 45 eventos de recaída (fig.4).

EDAD Y SEXO

	M	F	T
0 - 4	0	1	1
5 - 9	8	6	14
10 - 14	15	20	35
15 +	6	2	8
	29	29	58

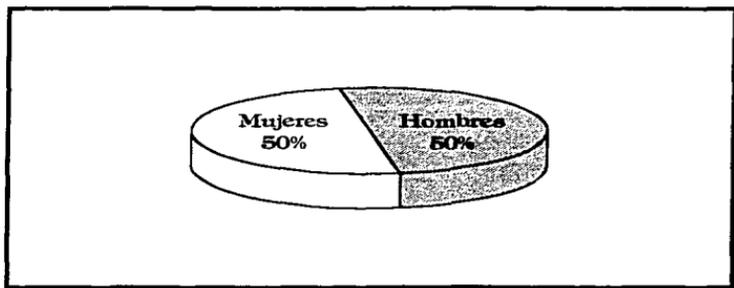
Tabla No. 1: Grupos de edad en ambos sexos afectados por Osteosarcoma.

EDAD Y SEXO

	M (%)	F (%)
0 - 4	0	1.7
5 - 9	13.8	10.3
10 - 14	25.9	34.5
15 +	10.3	3.5
	50	50

Tabla No. 2: Afectación por grupos de edad, expresada en porcentajes.

Gráfica No. 1: Porcentaje de afectación de Sarcoma Osteogénico por Sexo.



LOCALIZACION

Sitio Primario	M	F	TOTAL
Fémur Derecho	10	7	17
Fémur Izquierdo	9	8	17
Tibia Derecha	4	5	9
Tibia Izquierda	2	2	4
Húmero Derecho	1	0	1
Húmero Izquierdo	2	4	6
Radio Derecho	1	1	2
Radio Izquierdo	0	0	0
Maxilar Izquierdo	0	1	1
Sacroccoccigeo	0	1	1
	29	29	58

Tabla No. 3: Localización Anatómica Primaria de Osteosarcoma, distribución por sexo.

METASTASIS

Sitio Metástasis	M	F	TOTAL
Pulmón	20	20	40
Otro(s) Hueso(s)	7	5	12
Hueso Contiguo	2	4	6
S.N.C.	4	0	4
Hígado	2	0	2
Ganglios	0	1	1

Tabla No. 4: Sitios de presentación de metástasis más frecuentes en ambos sexos.

SBVT

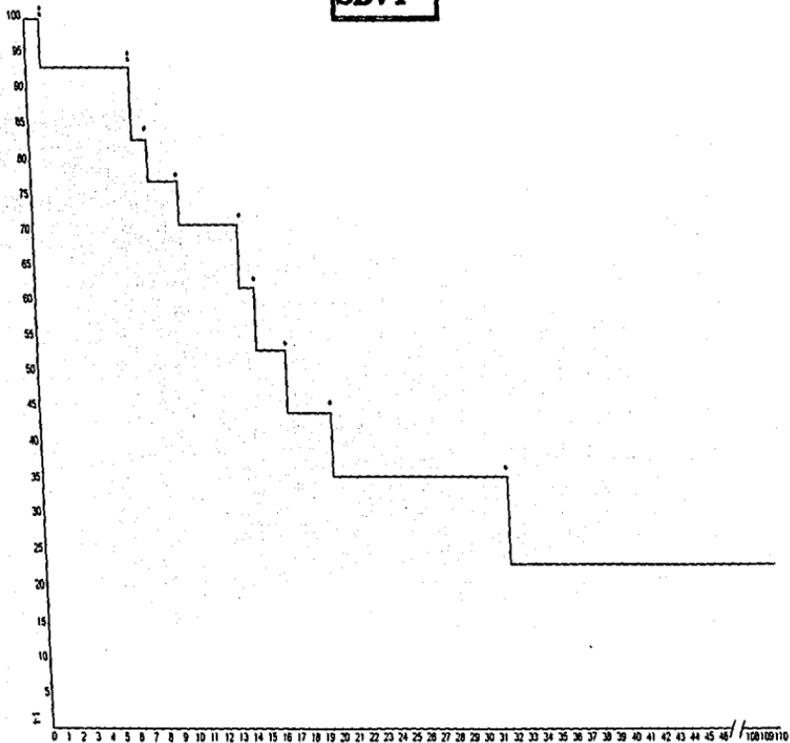


FIGURA 1: Sobrevida total en 29 pacientes femeninas afectadas por Sarcoma Osteogénico en un periodo de 5 años.

SBVT

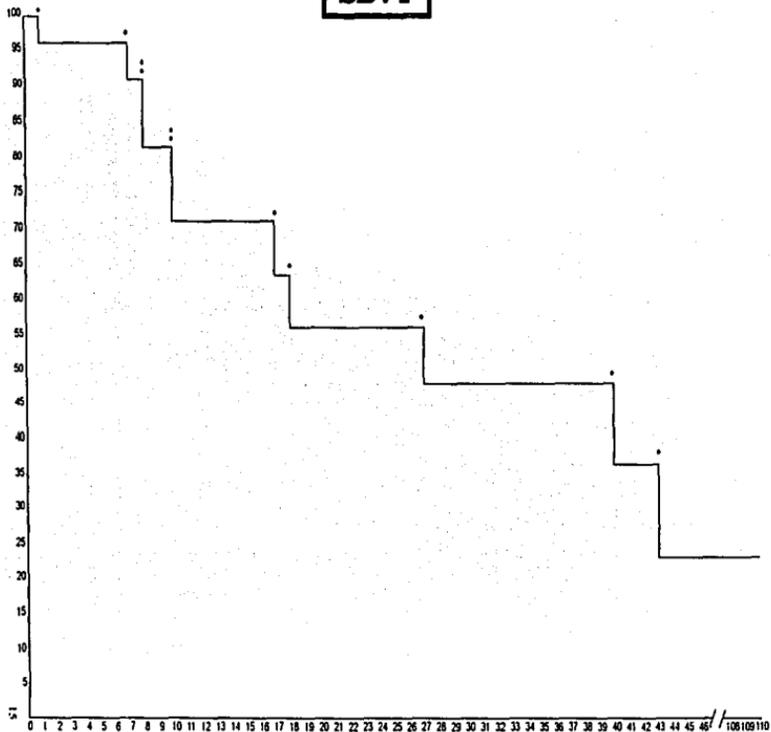


FIGURA 2: Sobrevida total en 29 pacientes masculinos con osteosarcoma en un periodo de 5 años.

SBVT

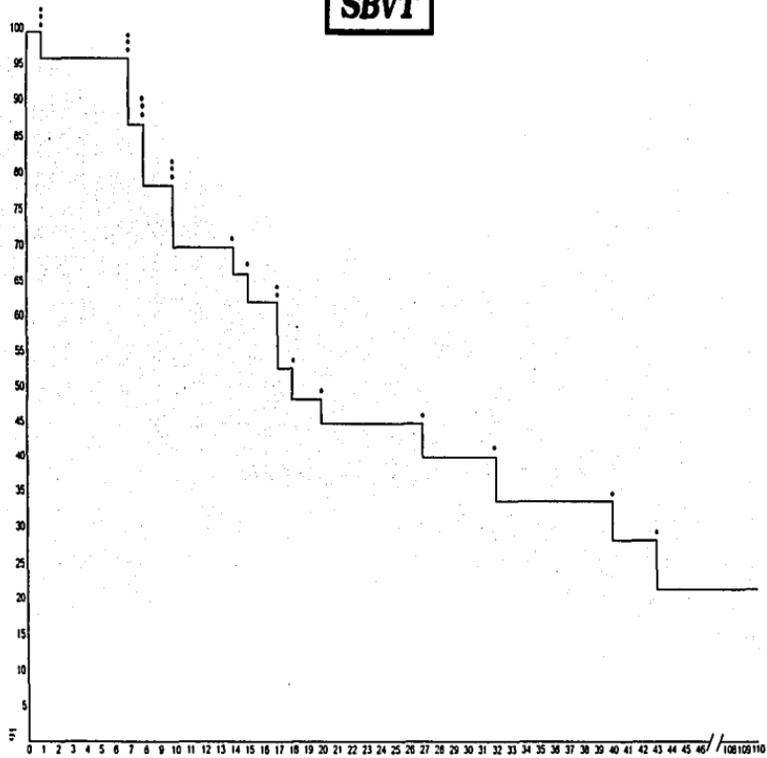


FIGURA 3: Distribución de sobrevida total de osteosarcoma en un periodo de 5 años en ambos sexos.

SBVLE

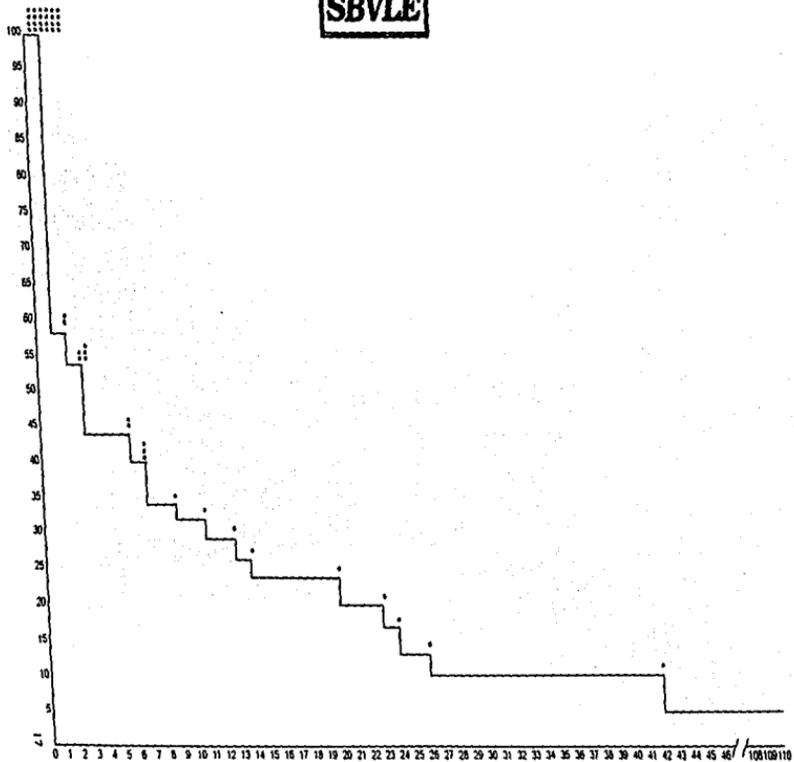


FIGURA 4: Sobrevida libre de enfermedad de Sarcoma Osteogénico en ambos sexos.

DISCUSION

Según un registro nacional de E.E.U.U., se detectaron 350 casos de osteosarcoma en 14 años, en nuestro estudio registramos 73 pacientes menores de 16 años de edad con diagnóstico de sarcoma osteogénico en 5 años, obteniendo información aceptable en 58 de ellos; otros estudios mencionan que el sexo femenino se ve más afectado por este tumor que el sexo masculino, con predominio en el grupo de 10 a 14 años de edad (15). Nosotros observamos relación entre hombre y mujer de 1:1 en nuestros pacientes, lo que no concordó con la literatura internacional. (14,15). Además de que en las niñas menores de 7 años hubo sitios primarios raros del osteosarcoma, como en el maxilar y sacrocóccigeo. Todo lo anterior se relaciona con el hecho de que la mujer empieza a crecer antes que el hombre en forma comparativa en cualquier etapa pediátrica.

En cuanto a la localización primaria del tumor coincidimos en que el fémur es el hueso más frecuentemente afectado (4). Los pacientes de nuestro estudio que presentaron en forma temprana metástasis pulmonares, con afectación de bronquios, pleura o fueron multinodales, en su mayoría ya fallecieron, lo cual concuerda con los reportes mundiales que indican que las metástasis pulmonares múltiples o tempranas, enfermedad reseca, lesiones hiliares, nodales o pleurales confieren un pronóstico desfavorable (5,21,22). Por lo anterior se debe realizar una detección oportuna e intencionada de la actividad magnética, para dar quimioterapia y tratamiento quirúrgico intensivo, con lo cual lograríamos mejorar la sobrevida total de nuestros pacientes (13).

Marina y cols. (6), detectaron en 17 años a 254 pacientes con sarcoma osteogénico y sólo 5% de estos con metástasis en sistema nervioso central, e indica que los pacientes con actividad tumoral a este nivel coexisten con lesiones pulmonares metastásicas y con sistema nervioso central. Sin embargo, nosotros detectamos 4 casos (6.89%) con metástasis cerebrales y en todos ellos también metástasis pulmonares, uno de estos pacientes además con actividad tumoral en hueso temporal y en otro con daño hepático y en hueso parietal. Este último y único caso de los cuatro pacientes mencionados, con

sobrevida mayor de 32 meses, los restantes por el contrario, con una sobrevida muy corta.

Analizando lo anterior, no concuerda el hecho de que encontrando metástasis pulmonares, los pacientes deban cursar con una sobrevida larga para desarrollar actividad tumoral en el sistema nervioso central, sino que se requiere que existan lesiones neoplásicas en más de un sitio en el paciente. Por lo cual es recomendable realizar TAC de cráneo o resonancia magnética a los pacientes con recaídas multisistémicas, buscando el año cerebral, lo cual sería un hecho catastrófico y con un pronóstico malo (23).

En los diferentes reportes de la literatura se menciona que las mayores sobrevidas se logran en tumores avanzados localmente pero sin metástasis. Asimismo, las mejores respuestas se han visto en pacientes con quimioterapia neoadyuvante y con regímenes intensivos de poliquimioterapia a base de MTXHD (metrotexate a dosis altas), Cisplatino y Adriamicina. El grupo japonés (18), reporta de 36 a 60% de sobrevida total con esquemas de quimioterapia poco intensivos, pero con un incremento de la sobrevida total de 68 a 73% si los fármacos utilizados dan como resultado un tratamiento intenso y agresivo. Por otra parte, el grupo oncológico europeo (13,20) para el mismo tipo de pacientes reporta a 5 años una sobrevida libre de enfermedad de 76.7% y una sobrevida total del 76%, este reporte coincide con un estudio realizado en Nueva York (11,14) que indica una sobrevida libre de enfermedad en 5 años de 77% y a 10 años de 74%; sin embargo, el reporte del grupo australiano (19) con el mismo tipo de pacientes solo da una sobrevida total en el mismo período de 5 años de 58%. Por otro lado los datos obtenidos de un reporte nacional de E.E.U.U. (15), nos dan para todo tipo de pacientes es decir, con metástasis o sin ellas una sobrevida total de 81% a 1 año, con un descenso a 49% a 3 años y de 44% a 5 años. En todos los estudios comentados, los esquemas de tratamiento usados son en base a Cisplatino, metrotexate y antraciclicos (adriamicina o epirrubicina), medicamentos que igualmente utilizamos en nuestros pacientes.

ESTA TESIS NO DEBE
SER DE LA BIBLIOTECA

En el presente estudio encontramos una Sobrevida libre de enfermedad a 1 año de 29%, de 10% a 3 años y en 5 años del 5%, con una sobrevida total a 1 año del 70%, a 3 años de 34% y a 5 años de 21% en forma general, lo que comparado con los datos arriba reportados nos indican cifras alarmantes, pero que se pueden explicar debido a que nuestros pacientes llegan al servicio con gran actividad tumoral loco-regional e incluso con lesiones metastásicas, o desarrollan estas últimas en forma temprana.

En este trabajo, además de obtener la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida total, se pretendía determinar la frecuencia de el osteosarcoma, el tipo histológico, así como la relación de la sobrevida total con el tipo de tratamiento recibido y la histología detectada, no siendo posible por carecer de un archivo adecuado ya que no se localizaron los expedientes completos o incluso ni siquiera el expediente de algunos casos captados en el registro general del Servicio de Oncología Pediátrica, quedando este estudio incompleto para las expectativas en las que se había situado originalmente.

CONCLUSION

Como hemos visto, los factores pronósticos más relevantes son en primer lugar que el tumor esté localizado y que tenga una respuesta adecuada a la quimioterapia intensiva, con el consiguiente control local, por lo que debemos hacer una programa de difusión de que el Osteosarcoma existe en nuestro medio para lograr una detección oportuna y dar a tiempo un tratamiento adecuado y para efectuar en un momento dado salvamento del miembro afectado, y si esto no es posible, al menos lograr sobrevida a largo plazo al evitar la actividad metastásica. Todo lo cual se lograría contando con una cooperación multidisciplinaria que incluya al médico de primer contacto, el Oncólogo, un cirujano, radiólogo, un patólogo y un equipo de investigación que además tenga un archivo adecuado, todos dedicados al tratamiento integral de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kozakewich H, Pérez-Arayde RA, Goorin MA, Wilkinson HR, Gebhardt CM, Vawter FG. Osteosarcoma in Young Children. *Cancer* 1991; 67: 638-42.
- 2.- Gradinger R, Rechl H, Hipp E. Pelvic Osteosarcoma Resection, reconstruction, local control, and survival statistics. *Clin- Orthop* 1991; 270: 149-58.
- 3.- Smith LM, Cor RS, Donaldson SS. Second cancers in long term survivors of Ewing's Sarcoma. *Clin- Orthop* 1992; 274: 275-81.
- 4.- Bertoni F, Bacchini P, Fabri N, Mercuri M, Picci P, Ruggeri P, Campanacci M. Osteosarcoma. *Cancer* 1993; 71: 338-45.
- 5.- Burk DC, Belasco BJ, O'neill AJ, Lange B. Pulmonary Metastases and Bone Sarcomas. *Clin- Orthop* 1991; 262: 88-92.
- 6.- Marina MN, Pratt BC, Shema JS, Brooks T, Meyer HW. Brain Metastases in Osteosarcoma. *Cancer* 1993; 71: 3656-60.
- 7.- Lawrence AJ, Babyn SP, Chan LH, Thorner SP, Pron EG, Krajibich JI. Extremity Osteosarcoma in childhood: Prognostic value of Radiologic Imaging. *Radiology* 1993; 189: 43-47.
- 8.- Bloem JL, Taminiau AHM, Eulerink F, Hermans J, Pauwels EK. Radiologic staging of primary bone sarcomas: MR imaging, scintigraphy, angiography and CT correlated with pathologic examination. *Radiology* 1988; 24: 174-84.
- 9.- Shreiman JS, Crass JR, Wick MR, Maile CW, Thompson RC. Osteosarcoma: role of CT in limb-sparing treatment. *Radiology* 1986; 16: 485-88.
- 10.- Schima W, Amann G, Stiglbauer R, Windhager R, Kramer J, et al. Preoperative Staging of Osteosarcoma: Efficacy of MR Imaging in Detecting Joint Involvement. *AJR* 1988; 163: 1171-75.
- 11.- Glasser DB, Lane JM. Stage IIB Osteogenic Sarcoma. *Clin- Orthop* 1992; 270: 29-39.
- 12.- Dubosset J, Missenard G, Kalifa C. Management of osteogenic sarcoma in children and adolescents. *Clin- Orthop* 1991; 270: 52-9.
- 13.- Kropf D, Schiller C, Ritschl P, Salzer KM, Kotz R. The Management of IIB Osteosarcoma. *Clin- Orthop* 1991; 270: 40-4.

- 14.- Glasser DB, Lane JM, Huvos GA, Marcove CR, Rosen G. Survival, Prognosis and Therapeutic Response in Osteogenic Sarcoma. *Cancer* 1992; 69: 698-708.
- 15.- Homa MD, Sowers RM, Schwartz GA. Incidence and Survival rates of Children and Young Adults With Osteogenic Sarcoma. *Cancer* 1991; 67: 2219-23.
- 16.- Stiller CA. Centralisation of treatment and survival rates for cancer. *Arch Dis Child* 1988; 63: 23-30.
- 17.- Veth RP. IIB Osteosarcoma. Current Management, Local Control, and Survival Statistics. The Netherlands. *Clin- Orthop* 1991; 270: 67-71.
- 18.- Ogihara Y, Sudo A, Fujinami S, Sato K, Miura R. Current Management, Local Management, and Survival Statistics of High-Grade Osteosarcoma. Experience in Japan. *Clin- Orthop* 1991; 270: 72-8.
- 19.- Marsden FW, Stephens FO, Mc Carthy SW, Ferrari A. IIB Osteosarcoma. Current Management, Local Control, and Survival Statistics. The Australian Experience. *Clin- Orthop* 1991; 270: 113-9.
- 20.- Winkler K, Bieling P, Bielack S, Delling G, Dose C, Jurgens H, et al. Local Control and Survival from the Cooperative Osteosarcoma Study Group Studies of the German Society of Pediatric Oncology and The Vienna Bone Tumor Registry. *Clin- Orthop* 1991; 270: 79-86.
- 21.- Heij HA, Vos A, de Kraker J, Voute PA. Prognostic factors in surgery for pulmonary metastases in children. *Surgery* 1994; 115: 687-93.
- 22.- Marina MN, Pratt BC, Rao B, Shema JS, Meyer HW. Improved Prognosis of Children with Osteosarcoma Metastatic to the Lung(s) at the Time of Diagnosis. *Cancer* 1992; 70: 2722-26.
- 23.- Wexler HL, De Laney FT, Saris S, Horowitz EM. Long-term Survival after Central Nervous System Relapse in a Patient with Osteosarcoma. *Cancer* 1993; 72: 1203-8.