



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GÓMEZ”

**“ANÁLISIS DEL IMPACTO DE LA RESECCIÓN DE
METÁSTASIS PULMONARES EN LA SOBREVIVENCIA DE
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON OSTEOSARCOMA”**

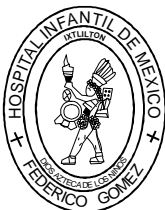
T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO PEDIATRA

P R E S E N T A:

DR. FRANCISCO JAVIER REED LÓPEZ GÜEREÑA



DIRECTOR DE TESIS:

DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE

HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ

Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

2009



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.

Dr. Jaime Nieto Zermeño

Director de Enseñanza y Desarrollo Académico

Dr. Pablo Lezama del Valle

Servicio de Cirugía Oncológica

Dr. Francisco Javier Reed López Güereña

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por darme la oportunidad de realizarme y lograr esta meta en mi vida; a pesar de los tropiezos y las vicisitudes; por darme la entereza de seguir adelante y lograrlo. Gracias por darme todo lo que tengo.

Al Dr. Pablo Lezama, en primer lugar por su amistad; por su tiempo y dedicación. También por sus enseñanzas, las cuales no fueron únicamente en el ámbito médico-quirúrgico, sino de la vida en general. Gracias por preocuparte por mí. “La vida está llena de detalles, y son éstos los que nos llevan al éxito”

Al Dr. Jaime Nieto, por su entrega incondicional para formarnos; por hacernos todos unos Cirujanos Pediatras. También le agradezco su apoyo en los momentos difíciles, en especial cuando mi destino era incierto; al igual que por su apoyo en el siguiente paso de mi carrera. Gracias por los regaños y por supuesto, por las enseñanzas.

A todos y cada uno de los maestros que tuve durante mi formación como Cirujano Pediatra; ya que no solo me llevo de ustedes lo quirúrgico, sino muchísimo más. Gracias por todo su tiempo, dedicación, entrega y apoyo. Gracias Dr. Bracho, Dr. Dávila, Dr. Hernández Plata, Dr. Ordorica, Dr. Varela, Dr. Tovilla, Dr. Blanco, Dr. Penchyna, Dr. Bolio, Dr. Ruiz, Dr. Molina, Dr. Espino, etc.

Gracias también a todos los que fueron R's superiores, también a ustedes les debo mucho y se los agradezco. Por nombrar a algunos: Estolano, Carmona, Los Rodríguez, Paco Galindo, Cortes, Juan Domingo Porras, Saúl Torres, Teyssier, Zalles, Felipe, César, Dorihele, Vanessa. Y por supuesto a los R's chiquitos: Emilio, Lupita, Javier, Iván, Joel y Andrea; y los nuevos.

Esto también es un logro para todos ustedes, y nunca los defraudaré, llevando siempre en alto el nombre de nuestra escuela.

DEDICATORIAS.

A mis padres, por el apoyo incondicional; por el ejemplo a seguir en la vida, por ser quienes son y por estar ahí siempre que lo necesité. Gracias a ustedes hemos llegado juntos hasta esta nueva “meta”; sin ustedes no hubiera podido salir adelante en varias ocasiones. Los quiero muchísimo.

A Angie y Arantza; también por su apoyo constante, y por su admiración. Este también es su logro; Gracias por ser como son las dos. Las adoro;¡¡.

A mis compañeros de residencia Bernie, Juanito y sobretodo Sayo; gracias por compartir y apoyarme durante estos 4 años de nuestra vida, pesados no?, pero INOLVIDABLES; Gracias por su amistad, los voy a extrañar; Emilius también entras en este rubro.

Al resto de mis amigos, independientemente de que “circulo” sean; gracias por el aguante y el apoyo y su amistad incondicional; recuerden que es reciproco.

A mi PiBou, por ser como eres y estar ahí, por amarme como lo haces y por darme la oportunidad de compartir esto contigo. Te amo.

A ti, que estas leyendo estas dedicatorias y esta tesis, porque por alguna razón lo consideraste importante.

En especial a ti **“hermano”**, porque este es un logro mutuo, sin ti en mi corazón y acompañándome en cada paso que daba y en cada cirugía, no lo hubiera logrado. Gracias por enseñarme tantas cosas y compartir conmigo esos 5 años en los que tuve la oportunidad de conocerte. Te extraño.

ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
MARCO TEÓRICO	3
OBJETIVOS	10
JUSTIFICACIÓN	10
METODOLOGÍA	11
RESULTADOS	12
ANÁLISIS	29
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	33

INTRODUCCIÓN.

El osteosarcoma es la neoplasia maligna primaria de hueso más frecuente en pediatría, ocupa el tercer lugar en frecuencia durante la adolescencia y el séptimo durante toda la edad pediátrica.

En nuestro hospital ocupa aproximadamente el séptimo lugar en frecuencia con 10 a 12 pacientes diagnosticados al año. De los pacientes diagnosticados con sarcoma osteogénico aproximadamente el 30% se presentan con metástasis pulmonares al diagnóstico^{1,2}, aunque casi el 50% de todos los casos presentarán metástasis pulmonares en algún momento de su vida. Por ello se ha hecho énfasis en la resección total de la enfermedad metastásica con un abordaje agresivo de la misma. Se ha descrito el número de nódulos pulmonares como factor pronóstico para la supervivencia; así, se ha reportado que la presencia de 5 ó menos nódulos metastásicos es de mejor pronóstico. Sin embargo, se considera que es de mayor importancia el hecho de lograr resección completa de las metástasis, incluso algunos autores lo han considerado como la única posibilidad de curación en este grupo^{3,4,5}. También se ha descrito junto con el número de metástasis un tiempo libre de enfermedad mayor a 3 años como un factor pronóstico para supervivencia.

En este trabajo intentaremos demostrar lo reportado por la literatura, en comparación con los tratamientos establecidos, tanto médicos como quirúrgicos, en pacientes con osteosarcoma metastásico del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en un período comprendido desde enero de 1998 a diciembre de 2008.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Sabemos que el osteosarcoma es el tumor maligno más frecuente en la adolescencia, ocupa el sexto lugar de neoplasias malignas en pediatría; además de que tiene una alta incidencia en presentar metástasis pulmonares, ya sea al momento del diagnóstico, durante el tratamiento o como recaída.

Desconocemos realmente el impacto que tiene el número de nódulos metastásicos resecaados en la supervivencia global en pacientes con osteosarcoma metastático en nuestra población.

La población estudiada comprende pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez de cualquier edad y género, diagnosticados con osteosarcoma de huesos largos tanto de miembros superiores como inferiores, con metástasis pulmonares.

MARCO TEÓRICO.

El sarcoma osteogénico u osteosarcoma es el tumor maligno más frecuente del hueso, comprende una compleja y heterogénea gama de neoplasias. Se define como un sarcoma que directamente produce tejido osteoide o hueso. El osteosarcoma clásico es una lesión de alto grado, pero existen varios tipos que varían tanto en grado como en comportamiento. Este es caracterizado por una distribución etaria bimodal, con el primer pico en la segunda década de la vida, y el segundo pico entre la sexta y séptima décadas.

El osteosarcoma convencional o clásico corresponde a la mayoría de los tipos de sarcoma osteogénico. Se presenta principalmente en las metáfisis de los adolescentes con fisis abiertas. La mayoría de los pacientes con osteosarcoma clásico tiene menos de 30 años y pueden no tener factores predisponentes.⁶ La lesión más frecuentemente proviene de un hueso largo y con mayor actividad epifisaria, por ejemplo, fémur distal, tibia proximal, húmero proximal; pero también puede provenir de huesos delgados de la pelvis, del cráneo, escápula, parrilla costal o columna vertebral.⁷

El sarcoma osteogénico, siendo el tumor óseo maligno más frecuente en niños y adolescentes, se reporta con aproximadamente 400 casos anualmente en los Estados Unidos de Norteamérica. Cabe mencionar que ocupa el tercer lugar en frecuencia durante la adolescencia y el séptimo durante toda la edad pediátrica. En nuestro hospital ocupa aproximadamente el séptimo lugar en frecuencia con 10 a 12 pacientes diagnosticados al año.

Existen algunas predisposiciones genéticas, como el síndrome de Li-Fraumeni, retinoblastoma hereditario o incluso pacientes que hayan recibido radioterapia por retinoblastoma, linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; ya que tienen un riesgo de 5 a 10% de generar osteosarcoma.

Para la estadificación del sarcoma osteogénico se utiliza generalmente el sistema Enneking o Sistema de estadiage quirúrgico o SSS por sus siglas en

inglés (Surgical Staging System).⁸ Las lesiones malignas son designadas I si son de bajo grado y II si son de alto grado. Posteriormente se designan A o B lo cual denota enfermedad intracompartamental o extracompartamental, respectivamente. El estadio III corresponde a la enfermedad metastásica.

Aproximadamente 15% de los pacientes con osteosarcoma se presentan con metástasis al diagnóstico^{9,10,11,12} y más del 75% de las metástasis sincrónicas son pulmonares.^{1,13,14,15} Cerca del 50% de los pacientes con osteosarcoma no metastásico presentarán metástasis pulmonares en algún momento de su vida, ya sea durante el tratamiento o como recaída.^{16,17} Incluso algunos autores consideran que en más del 80% de los casos existen micrometástasis pulmonares al momento del diagnóstico.^{18,19}

Antes de la era de la quimioterapia, la supervivencia en sarcoma osteogénico era menor al 20%; entre 1972 y 1981 los protocolos de quimioterapia para osteosarcoma revolucionaron el tratamiento llegando a una tasa de supervivencia libre de tumor a 5 años entre 60% y 76%. En la actualidad el tratamiento estándar para el sarcoma osteogénico se basa en terapia neoadyuvante, seguida de una resección definitiva del tumor y posteriormente terapia adyuvante.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se han empleado tres diferentes esquemas de quimioterapia por parte del servicio de Oncología. Una de ellas, empleada desde 1990 a 1996 la cual consistía en la administración de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino intravenoso y doxorubicina con quimioterapia postoperatoria por 6 ciclos más. La segunda estrategia se empleó desde 1996 a 2004, comprendiendo la administración de quimioterapia neoadyuvante con cisplatino intra-arterial y doxorubicina seguido de quimioterapia adyuvante corta, 2 ciclos similares a neoadyuvancia para aquellos con necrosis mayor al 90%, y con cambio de tratamiento para aquellos con necrosis menor al 90%.

Desde 2004 se ha empleado quimioterapia neoadyuvante con cisplatino intravenoso y doxorubicina en 4 ciclos preoperatorios; de acuerdo a la respuesta histopatológica al tratamiento neoadyuvante se emplean dos ciclos más de cisplatino/doxorubicina en buenos respondedores (necrosis mayor del 90%), seguidos de 4 ciclos de ifosfamida y etopósido. En los respondedores parciales y malos respondedores (necrosis menor al 90%) se emplea quimioterapia adyuvante con ifosfamida a altas dosis y etopósido por 8 a 10 ciclos.

En algunos casos también se empleó metrotexate a altas dosis, sobre todo en recaídas pulmonares, alternando con esquema de quimioterapia previamente seleccionado. A partir del 2002 también se empleó el uso de alfa-interferón junto con etopósido e ifosfamida como un intento de mejorar la supervivencia en pacientes con segunda o tercera recaída.

Cabe mencionar que en algunos casos con varias recaídas, como medidas de rescate, se dio quimioterapia con melfalán a altas dosis y etopósido, para depleción medular, seguido de autotrasplante de médula ósea; ya sea en dos, tres o hasta cuatro ciclos.

La intensificación de la quimioterapia en los últimos 15 años no ha otorgado resultados halagadores, ya que se han agregado efectos adversos tardíos, tales como la cardiotoxicidad, la nefrotoxicidad, la ototoxicidad y la esterilidad^{20,21,22,23}, llevando a cambio en el esquema de quimioterapia en algunos casos.

Mundialmente se están realizando estudios para poder mejorar la supervivencia de los pacientes con metástasis pulmonares, sea cual sea el tumor primario; para lo cual se está estudiando la aplicación de varios agentes quimioterapéuticos directo en la circulación pulmonar. Se ha administrado con la técnica de perfusión pulmonar aislada (Isoleted Lung Perfusion), con el fin de aumentar hasta 7 veces la dosis del medicamento, únicamente con acción local pulmonar, sin tener que pasar por el resto del cuerpo; y así disminuyendo considerablemente el riesgo de los efectos adversos de los agentes quimioterapéuticos; siendo una técnica posible y segura.²⁴

Con respecto a la cirugía del sitio primario de afectación, la mayoría de los diagnósticos se realizan por biopsia tanto percutánea como a cielo abierto y posteriormente se decide ya sea por una cirugía radical como amputación, así como de salvamento de la extremidad que consiste en tumorectomía y colocación tanto de endoprótesis o fijadores externos, entre otras.

A nivel internacional, así como ha mejorado la supervivencia, la cirugía de salvamento o preservación de la extremidad se ha incrementado de 10% hasta 80 a 90%, con una correspondiente disminución en los casos de amputación; ya que se ha reportado que los procedimientos para preservar la extremidad son seguros y no ponen en riesgo el desenlace del paciente.²⁵

El diagnóstico de metástasis pulmonares se puede realizar tanto por radiografía simple de tórax, como por tomografía axial computada, siendo ésta última el método diagnóstico ideal desde 1979²⁶; aunque es bien sabido que no tiene una sensibilidad ni especificidad muy elevadas, ya que se ha descrito que lesiones menores de 5 mm pueden resultar ausentes en los estudios de imagen.²⁷ Incluso en un estudio publicado por Pastorino, et al, en 1997, reportó que 2988 pacientes del Registro Internacional de Metástasis Pulmonares, con nódulos pulmonares de diferentes histologías diagnosticados radiológicamente, en el 25% de los casos se diagnosticaron menos lesiones.²⁸

Se ha descrito que una opción terapéutica para las metástasis pulmonares puede ser la toracoscopia o VATS (Video-Assisted Thoracoscopic Surgery)^{29,30}, y que la cirugía toracoscópica es eficaz para pacientes con metástasis pulmonares con osteosarcoma³¹; sin embargo, la resección de metástasis por toracoscopia requiere, como prerrequisito absoluto, que las lesiones visibles en la superficie del pulmón o en cualquier otra parte hayan sido localizadas acertadamente en los estudios de imagen preoperatorios. Existen publicaciones donde se evidencia que pacientes a los que se resecaron metástasis pulmonares por toracoscopia, más del 50% de estos tenían lesiones malignas por toracotomía, las cuales no habían sido evidenciadas por toracoscopia³². Es por eso que algunos autores han

recomendado que si la resección de todas las metástasis es la finalidad de la cirugía, se deberá realizar una toracotomía en pacientes con más de un nódulo torácico.³³

La primer metastasectomía pulmonar fue reportada por Davis en 1927³⁴, posteriormente Barney y Churchill³⁵ demostraron que la metastasectomía podría llevar a la cura. En 1971, Martini et al³⁶, reportó una serie de 22 pacientes jóvenes con osteosarcoma metastásico a los cuales se les realizaron un total de 59 toracotomías, con una supervivencia final a 5 años de 32%, comparada con una supervivencia de 17% de los pacientes sin resección metastásica.^{37,38}

A pesar de que las metástasis pulmonares generalmente son bilaterales, aproximadamente del 24% al 40% de los pacientes pueden presentarse únicamente con nódulos pulmonares unilaterales en estudios de imagen^{39,40,41,42,43}, siendo controvertido el manejo quirúrgico del hemitórax contralateral.⁴⁴ Algunas instituciones sólo exploran el lado afectado clínicamente, mientras que algunas otras evalúan ambas cavidades torácicas. En el estudio realizado por LaQuaglia en el 2004 demostró que existe una incidencia de metástasis pulmonares contralaterales, en pacientes con osteosarcoma con nódulos pulmonares unilaterales detectados por tomografía computada, en los primeros 2 años después del diagnóstico primario. La incidencia de metástasis pulmonares contralaterales no sospechadas varía del 30% al 60%. Así sugieren toracotomía unilateral en todos los pacientes con nódulos pulmonares unilaterales; sin embargo, si se detectan metástasis pulmonares antes de 2 años del diagnóstico, se deberá explorar el lado contrario. Excepto pacientes con carga tumoral muy elevada o progresión de la enfermedad con involucro pleural o metástasis óseas.⁴⁵

La pronta resección de metástasis pulmonares mejora la supervivencia notoriamente^{28,46,47}, incluso la supervivencia a 5 años puede alcanzar hasta un 50% aunque la cura es rara. Las metástasis múltiples, unilaterales o bilaterales, y la recurrencia de metástasis son frecuentes; obligando a resecciones múltiples, abordajes bilaterales y toracotomías repetidas.³⁶ Sin embargo, el número de

metástasis, la bilateralidad y futuras cirugías; no parecen influenciar significativamente la supervivencia. Actualmente el número de metástasis que pueden ser reseçadas, sólo está limitado por la capacidad para eliminar toda la enfermedad metastásica; pero dejando la cantidad suficiente de parénquima pulmonar que mantenga una capacidad pulmonar funcional razonable.⁴¹

Pfannschmidt J, et al; de la universidad de Heidelberg, Alemania; demostraron que la resección completa de las metástasis pulmonares es un factor pronóstico significativo para supervivencia seguido de metastasectomía ($p=0.04$); así como una tendencia hacia una supervivencia más prolongada en pacientes con menos de 7 nódulos pulmonares, aunque la diferencia no tuvo significancia estadística.⁴⁸ Por otro lado, Tronc F, et al; del Hospital Louis Pradel, de Lyon, Francia; demostraron en 52 pacientes pediátricos con metástasis pulmonares, aunque no únicamente secundarias a osteosarcoma; que una resección completa de dos o menos metástasis pulmonares reflejaba una supervivencia significativamente mayor ($p=0.0004$).⁴⁹

Thompson et al de la Universidad de Minnesota demostró que en pacientes con osteosarcoma metastásico que la supervivencia fue de 43% a un mínimo de 4 años desde la última toracotomía.¹⁴ En las series reportadas por Inoue et al⁵⁰ demuestra una supervivencia a 3 y 5 años de 30% y 12% respectivamente; mientras que las series de la Universidad de California en Los Ángeles¹⁷ reportó una supervivencia a 5 años después de la resección de metástasis pulmonares de 23%.

Por lo tanto, el uso de quimioterapia de salvamento con resección pulmonar, con la intención de resecar totalmente la enfermedad metastásica, está asociado con un considerable incremento en la supervivencia, por lo que se sugiere altamente la metastasectomía.

El pronóstico de los pacientes con osteosarcoma metastásico, ya sea al diagnóstico o metacrónico, ha mejorado a lo largo de las últimas 2 décadas, con una tasa de supervivencia sin enfermedad que ha aumentado del 0 al 17% hasta

30 a 50%. Esta mejoría refleja una mejoría en la clasificación, el uso de quimioterapia combinada, mejor control local de la enfermedad, mejor tecnología diagnóstica, y un manejo más agresivo de la enfermedad metastásica.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años con enfermedad local ha incrementado hasta un 70%; en cambio, el pronóstico para pacientes con osteosarcoma metastásico continua siendo malo, con una tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años aproximadamente de 20% ⁵¹. A pesar de la quimioterapia con múltiples agentes, cerca del 75 al 85% de las recaídas son a nivel pulmonar, y más del 25% de estos pacientes a los que se les realizará toracotomía, sobrevivirán 5 años.⁵²

Dentro de algunos de los factores pronósticos estudiados hasta el momento son la respuesta histológica al tratamiento preoperatorio; así como un resultado malo para pacientes a los que se les realizó amputación, aquellos tratados con terapia adyuvante y aquellos con pobre respuesta a la terapia neoadyuvante.⁵³

En un estudio realizado en la Universidad de Minnesota en 2002 se encontró que los factores pronósticos altamente significativos fueron: 1) existe un pronóstico considerablemente mejor mientras mayor sea el tiempo entre el diagnóstico y la primera resección de metástasis pulmonares; y 2) cuando se realizaba una toracotomía, un mayor número de metástasis resecadas se correlacionaba con una recaída más temprana y una supervivencia disminuida asociada.¹⁴ Existen reportes donde se identificó que el número de metástasis pulmonares resecadas (menos de tres o cuatro) y la duración del intervalo libre de tumor antes de metástasis pulmonares, es un factor pronóstico significativo en osteosarcoma metastásico metacrónico.

El estudio multinstitucional de Osteosarcoma⁵⁴ identificó como un factor pronóstico significativo el lograr una resección completa de las metástasis pulmonares. Por lo anterior, es razonable aceptar como factores pronósticos que predicen una supervivencia pobre tanto a metástasis pulmonares múltiples, como un intervalo corto entre el tiempo libre de tumor y la aparición de metástasis.

OBJETIVOS.

Evaluar el impacto de la resección de metástasis pulmonares y la supervivencia global de los pacientes con osteosarcoma metastásico.

Evaluar si existe un número de metástasis más allá del cual la resección de las mismas no tenga impacto.

Evaluar si el tiempo de presentación de las metástasis (al diagnóstico, durante el tratamiento y en recaída) tienen una diferente evolución clínica.

JUSTIFICACIÓN.

El osteosarcoma es el tumor más común de los tumores de hueso; es uno de los tumores más frecuentes en la adolescencia. Un gran porcentaje de los pacientes con osteosarcoma presentan metástasis pulmonares, tanto al diagnóstico, durante el tratamiento o como recaída.

Aunque la resección de metástasis se realiza desde hace varias décadas, no está claro hasta qué punto este tipo de intervención realmente prolonga la supervivencia de los pacientes o incluso llegar a la curación; aunque existe literatura al respecto, es controversial; en particular, en relación al tiempo de presentación de las metástasis y al número límite de metástasis que pueden ser reseçadas para tener un impacto verdadero en la supervivencia o incluso llegar a la curación.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez, son sometidos a cirugía de resección de metástasis todos los pacientes referidos al servicio de cirugía oncológica, salvo casos excepcionales. En el presente estudio se realizarán estudios para determinar los resultados de la conducta establecida y si es necesario realizar un cambio en la misma.

METODOLOGÍA.

Se trata de un estudio transversal retrospectivo, donde se revisaron expedientes de pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con diagnóstico de Osteosarcoma de huesos largos de extremidades inferiores o superiores además de diagnóstico de metástasis pulmonares, en un período comprendido entre enero de 1998 y diciembre de 2008.

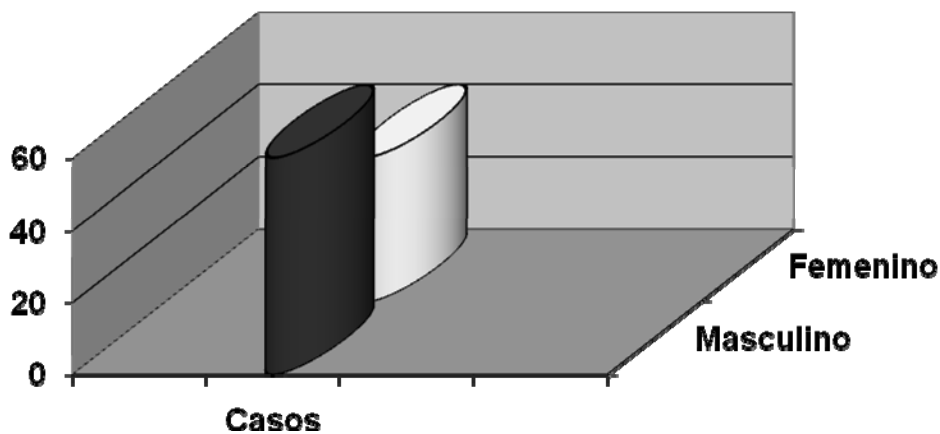
Criterios de inclusión: Todos los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma de huesos largos tanto en miembros superiores como en inferiores, se encontraron 164 pacientes en el registro por clave de la clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (CIE-10). Posteriormente se realizó una búsqueda conjugada de “osteosarcoma en huesos largos de miembros superiores o inferiores” con “metástasis pulmonar”; de lo cual resultaron 55 pacientes en el registro del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Criterios de eliminación: Se eliminaron todos los pacientes que su expediente clínico no se encontrara a disposición del archivo clínico general ni en la bodega del Hospital Infantil de México Federico Gómez; que el expediente no estuviera completo; también se eliminaron los pacientes con reporte histopatológico negativo para metástasis de osteosarcoma o células neoplásicas.

De los 55 sujetos principales; se eliminaron seis expedientes por no encontrarse en el archivo general o en bodega. De los cuarenta y nueve restantes, 4 sujetos tenían el diagnóstico erróneo de metástasis pulmonares, ya que se les realizó toracotomía y resección de nódulo pulmonar, con reporte de patología diferente a metástasis pulmonar por osteosarcoma ni presencia de células neoplásicas; por lo que la población a estudiar fue de 45 casos.

RESULTADOS.

De la población total a estudiar de 45 pacientes; 27 pacientes (60%) fueron del género masculino y 18 sujetos (40%) eran del género femenino. Se obtuvo una media para la edad de 10.2 años (3 a 16) al momento del diagnóstico; y una media de 2.29 meses (1 a 11), con respecto del inicio de los síntomas hasta el diagnóstico.



Porcentaje de casos por género.

Con respecto a la localización del tumor primario, el 66.7% de los casos se encontró en el fémur, el 26.7% de los casos en tibia y sólo 3 pacientes lo presentaron en peroné. Cabe mencionar que sólo un paciente con osteosarcoma en húmero se tenía registrado como con “metástasis pulmonares” pero fue uno de los sujetos eliminados por no tener diagnóstico histopatológico de metástasis pulmonar. Se observó una distribución equitativa con respecto al lado afectado.

El 80% de los casos (36 pacientes) reportaron osteosarcoma osteoblástico; el segundo en frecuencia fue el telangiectásico representando el 11%. El osteosarcoma condroblástico correspondió al 4.5% de los casos; y solamente con 1 caso fueron representados el tipo fibroblástico y el anaplásico.

Podemos decir que del total de los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma de huesos largos tanto de miembros inferiores como superiores (164 casos), más del 27% presentan metástasis pulmonares, tanto al diagnóstico, durante el tratamiento o como recaída. El 12.8% de todos los casos de osteosarcoma se presentaron con metástasis al diagnóstico; de los pacientes con metástasis pulmonares cerca de la mitad de los casos (46.7%) se presentaron al diagnóstico; mientras que el 49% de los casos presentaron recaída pulmonar, por lo menos en su primer recaída.

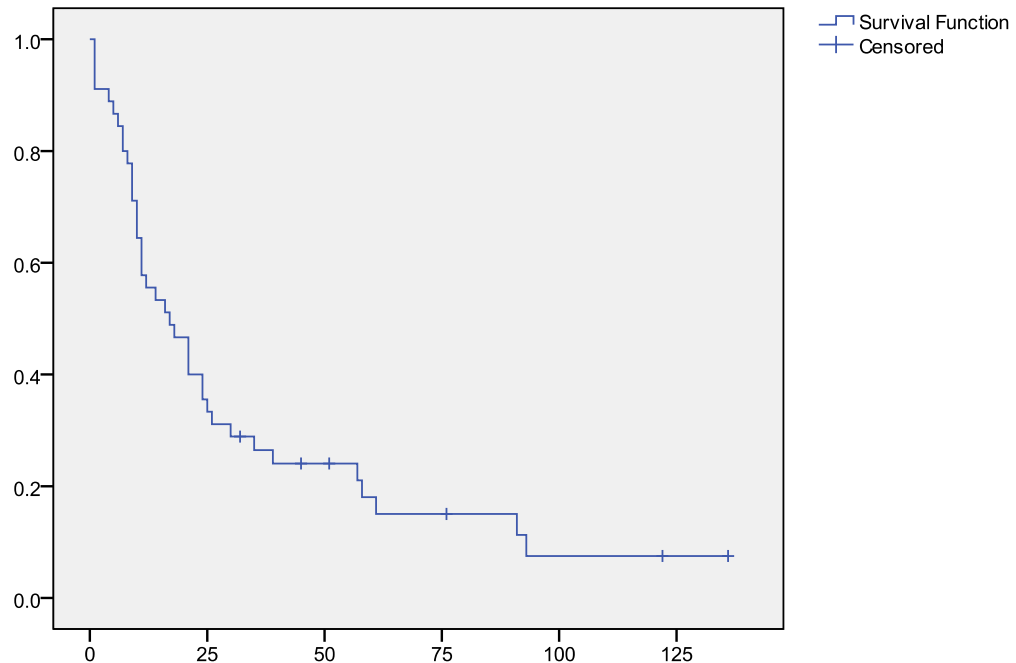
De los pacientes con metástasis pulmonares al diagnóstico, 17 casos (81%) correspondían al tipo histológico de osteosarcoma osteoblástico; mientras que 4 casos (19%) corresponden al tipo telangiectásico. Ningún paciente con tipo histológico condroblástico, fibroblástico o anaplásico se presentó con metástasis pulmonares al diagnóstico.

Se realizaron en total 88 toracotomías; 42 (47.7%) fueron derechas, 40 (45%) izquierdas y 6 (6.8%) bilaterales. A siete pacientes no se les realizó ninguna toracotomía, ya sea por tener metástasis irresecables, por progresión de la enfermedad o por abandono del tratamiento; por lo que en promedio se realizaron 2.3 toracotomías por paciente.

De la población que se les realizó toracotomía (38 pacientes), al 100% se les realizó por lo menos 1 toracotomía; a 24 sujetos (63%) se les realizó una segunda toracotomía; a 14 pacientes (36.8%) se les realizó una tercera toracotomía; a 8 (21%) una cuarta toracotomía; y sólo a 4 pacientes (10.5%) se les realizaron 5 o más toracotomías.

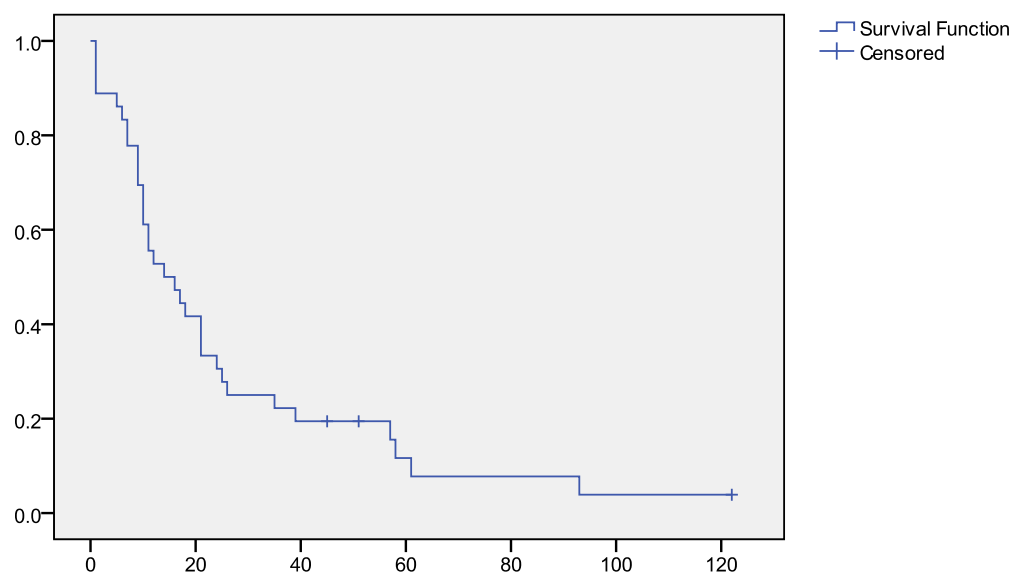
Con respecto a los nódulos pulmonares resecados, se extirparon un total de 576 nódulos pulmonares (1 a 69 nódulos pulmonares); lo que nos da un promedio de 6.5 nódulos pulmonares resecados por toracotomía.

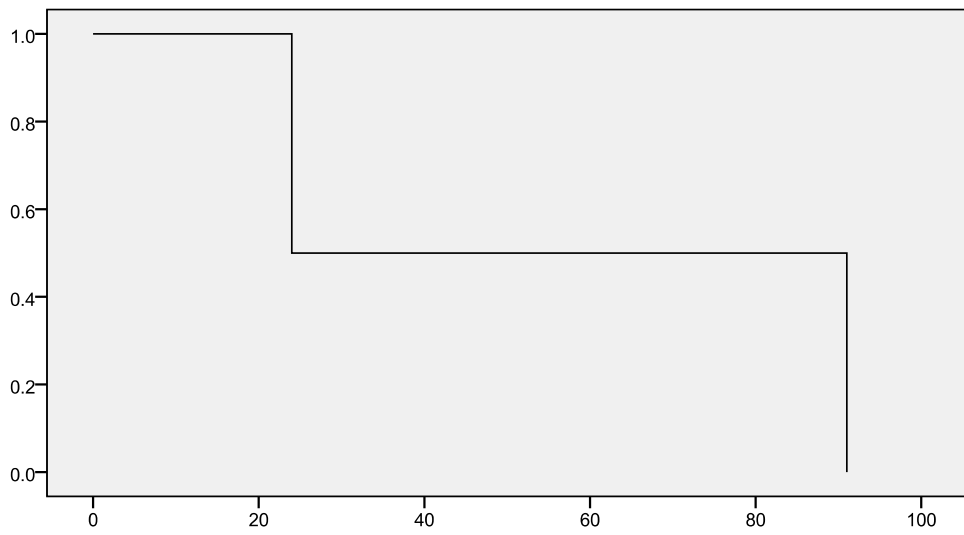
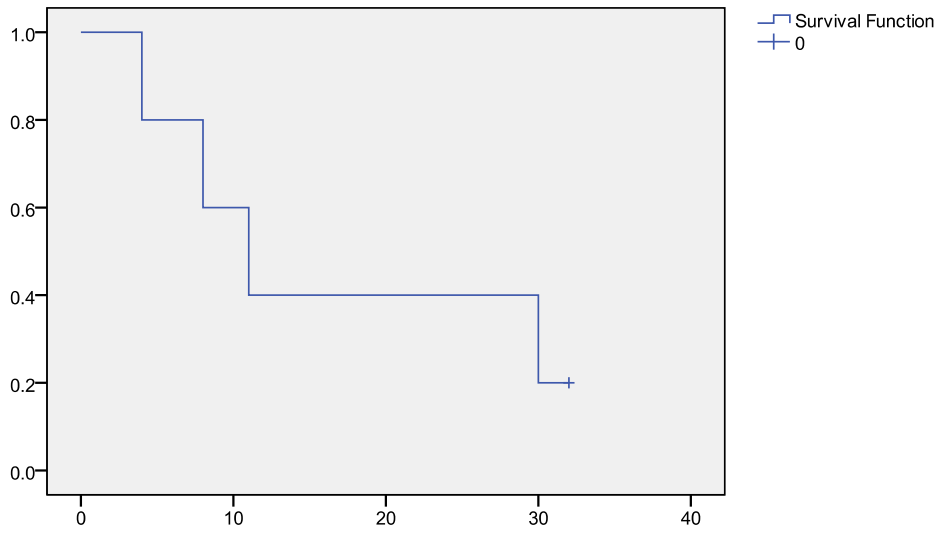
Con respecto a la supervivencia global obtenida por método de Kaplan-Meier, obtuvimos una supervivencia a 10 años de 13.3%, y a 5 años de 18%; podemos deducir que a 2 y 3 años es de 30% y 24% respectivamente.



No existió diferencia significativa en la supervivencia por tipo histológico de osteosarcoma debido al tamaño de la muestra. De los 6 sobrevivientes hasta el final del estudio, 3 corresponden al tipo histológico osteoblástico (6.7%), y 1 (2.2%) a cada tipo histológico de telangiectásico, fibroblástico y anaplásico. Los dos pacientes correspondientes al tipo histológico condroplásico fallecieron. A continuación se muestran las gráficas de supervivencia de los 3 tipos histológicos más frecuentes; no se incluyen a los tipos fibroblástico y anaplásico por no tener mortalidad hasta el término del estudio.

Tipo histológico de Osteosarcoma	Total	Fallecidos	Censados	
			Vivos	%
Osteoblástico	36	33	3	8.3%
Telangiectásico	5	4	1	20.0%
Condroblástico	2	2	0	.0%
Fibroblástico	1	0	1	100.0%
Anaplásico	1	0	1	100.0%
<i>General</i>	45	39	6	13.3%

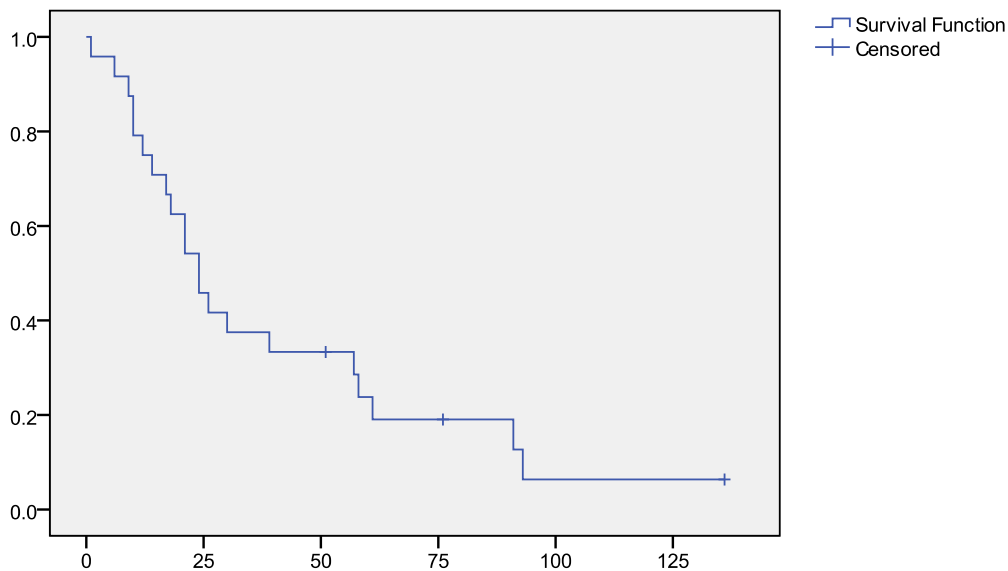




En relación a la presencia o no de metástasis al diagnóstico, se encontró un porcentaje global de 14.3% vs. 12.5% respectivamente; al analizarlo con la prueba exacta de Fisher la p fue de 0.600; con esto no encontramos diferencia estadísticamente significativa.

Tabla cruzada de presencia de metástasis al diagnóstico con supervivencia.

Metástasis al diagnóstico	Total de casos	Casos finados	Censados	
			Vivos	%
No	24	21	3	12.5%
Sí	21	18	3	14.3%
TOTAL	45	39	6	13.3%



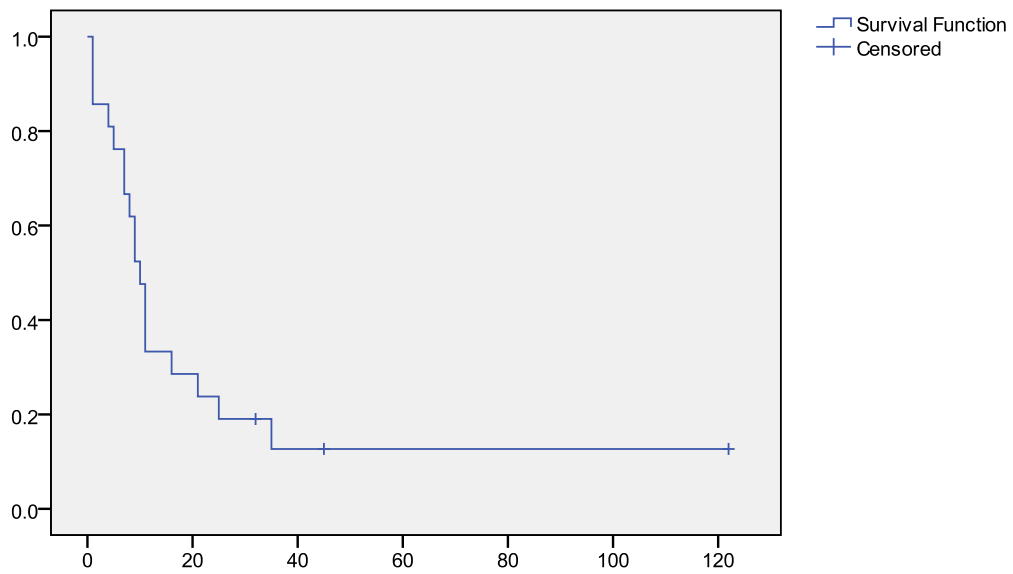


Tabla cruzada 2x2 de metástasis al diagnóstico y supervivencia.

Metástasis al diagnóstico	Casos		Total
	vivos	Finados	
NO	3	21	24
SI	3	18	21
TOTAL	6	39	45

Pruebas de Chi cuadrada

Metástasis al diagnóstico si/no	Valor	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson de Chi-cuadrada	.031 ^a	1	.860		
Corrección continua ^b	.000	1	1.000		
Razón de verosimilitud	.031	1	.861		
Prueba exacta de Fisher				1.000	.600
N de casos validos	45				

Tabla 2 x 2 de presencia de metástasis al diagnóstico con supervivencia

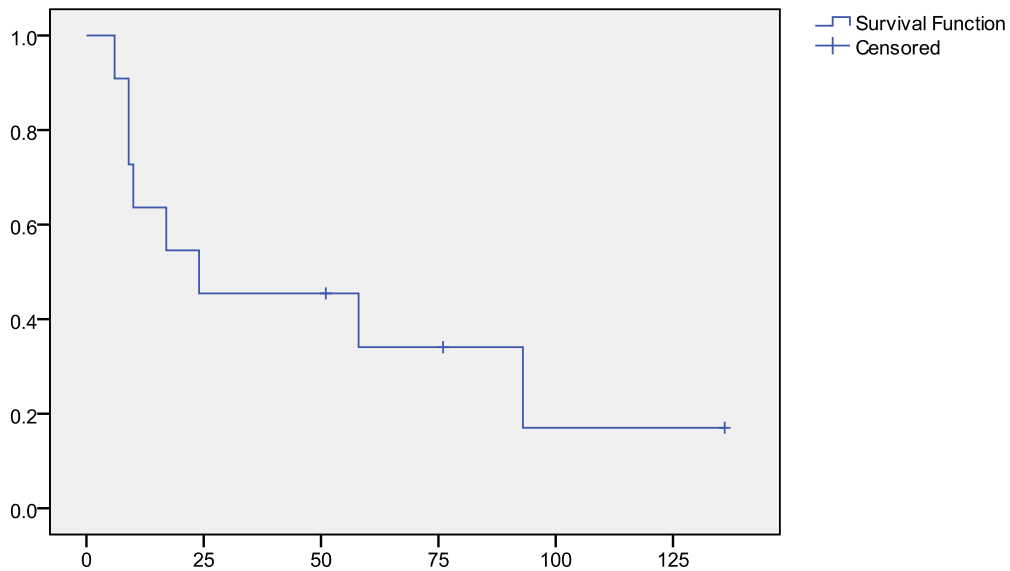
	Con metástasis al diagnóstico	Sin metástasis al diagnóstico	Total
Muerto	18	21	39
Vivo	3	3	6
	21	24	45

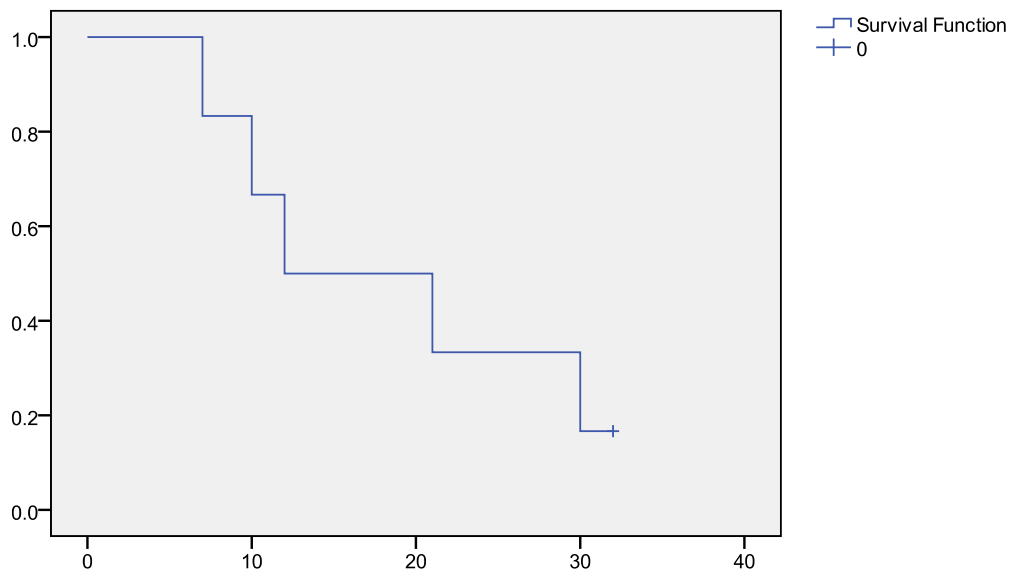
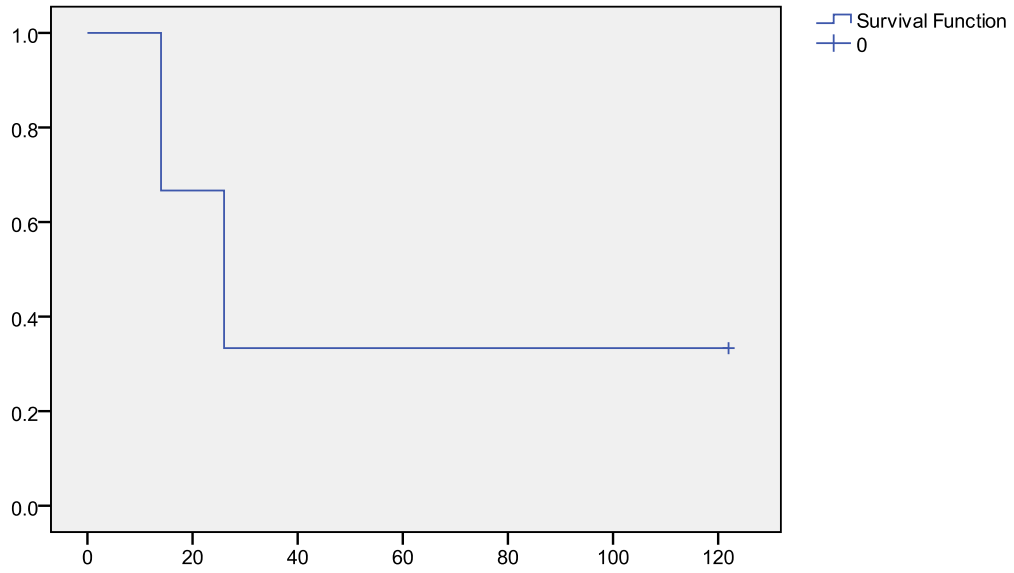
Chi² 0.07, valor de p=0.792, (para la prueba exacta de Fisher p= 0,6)

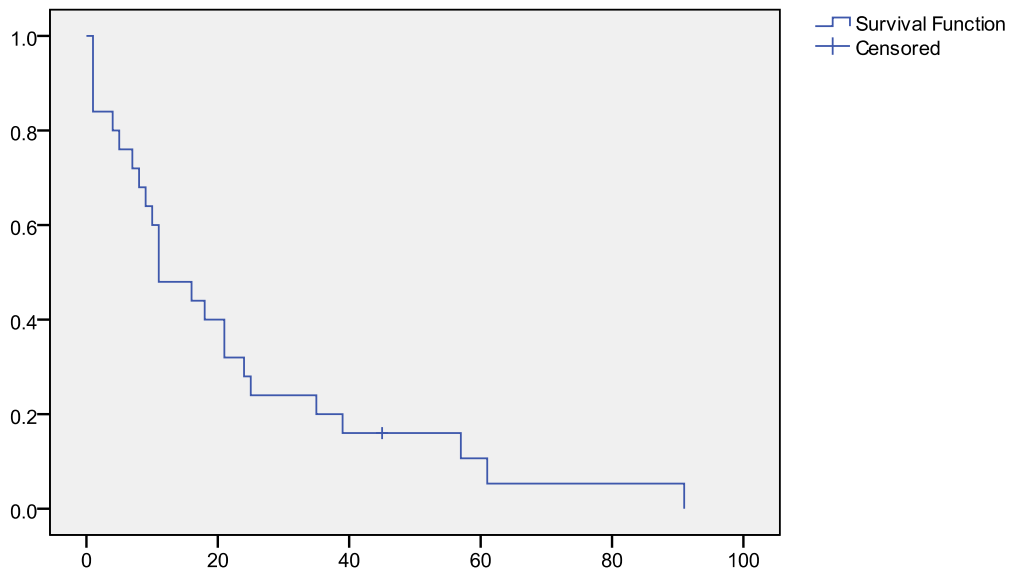
OR 0.857 (IC 95% 0.154 – 4.875)

Al estratificar la supervivencia por el número de nódulos metastásicos se hicieron 4 categorías; con 3 o menos nódulos, con 4 a 5 nódulos, con 5 a 8 nódulos y más de 8 nódulos. Los porcentajes respectivamente fueron de 27.3, 33.3, 16.7, 4.0. Más de la mitad de los casos (25 pacientes) tuvieron más de 8 nódulos y la supervivencia en ellos fue de apenas 4%.

Grupos según número de metástasis	Total N	Casos finados		
			Vivos	%
3 o menos	11	8	3	27.3%
4 o 5	3	2	1	33.3%
6 a 8	6	5	1	16.7%
Más de 8	25	24	1	4.0%
Total	45	39	6	13.3%







Al buscar un punto de corte, se encontró que el tener 5 o menos nódulos metastásicos tiene impacto en la mortalidad con una $p=0.012$ (prueba exacta de Fisher). No ocurrió lo mismo al subir el punto de corte a 8 metástasis o menos debido a que la $p=0.377$.

Tabla cruzada para punto de corte en 5 metástasis

Cinco metástasis o menos	Vivo	finado	Total
No	1	29	30
Si	5	10	15
Total	6	39	45

5 Metástasis	Valor	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson de Chi-cuadrada	7.788 ^a	1	.005		
Corrección continua ^b	5.409	1	.020		
Razón verosimilitud	7.477	1	.006		
Prueba exacta de Fisher				.012	.012
No. casos válidos	45				

Tabla cruzada para punto de corte en 8 metástasis

Ocho metástasis o menos	Vivo	Finado	Total
No	2	24	26
Sí	4	15	19
Total	6	39	45

8 Metástasis	Valor	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson de Chi-cuadrada	1.696 ^a	1	.193		
Corrección continua ^b	.737	1	.391		
Razón verosimilitud	1.682	1	.195		
Prueba exacta de Fisher				.377	.195
No. casos válidos	45				

Al obtener razón de momios en este grupo de pacientes con 5 o menos metástasis pulmonares se obtuvo un OR de 14.5 (IC 95% 1.57 – 139.538); el intervalo de confianza es bastante amplio debido al tamaño de la muestra, ya que es relativamente pequeño. En el grupo con 8 o menos metástasis pulmonares se obtuvo una razón de momios de OR=0.312, lo que nos traduce que no tiene significancia estadística al igual que la prueba de Chi cuadrada.

Tabla de 2 x 2, grupo de 5 o menos metástasis o más de 5 metástasis.

	> 5 metástasis	5 o < metástasis	Total
Muerto	29	10	39
Vivo	1	5	6
	30	15	45

Chi² 5.409, valor de p = 0.02

OR 14.5 (IC 95% 1.57 – 139.538)

Tabla de 2 x 2, grupo de 8 o menos metástasis o más de 8 metástasis.

	> 8 metástasis	8 o < metástasis	Total
Muerto	15	24	39
Vivo	4	2	6
	19	26	45

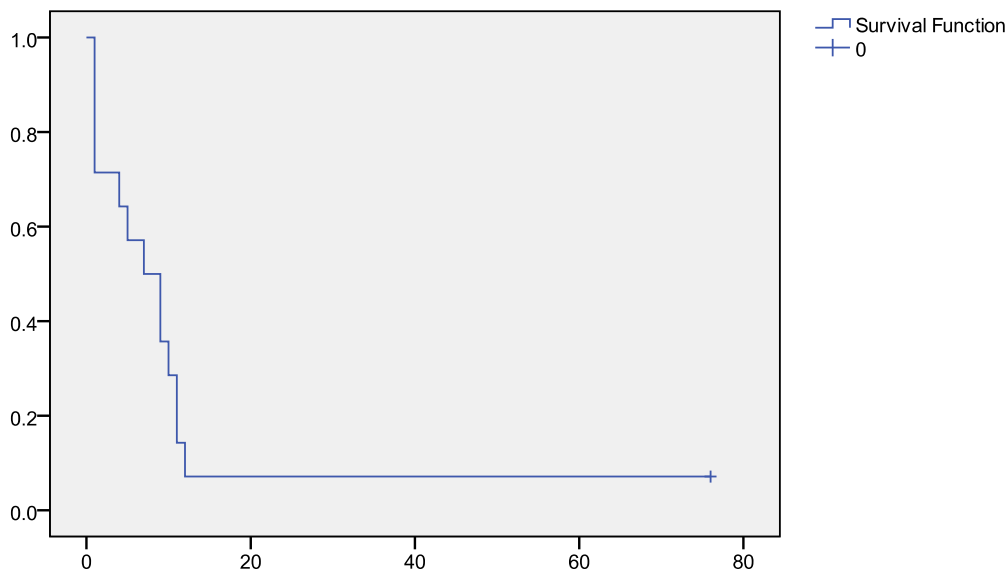
Chi² 0.737, valor de p = 0.391

OR 0.312 (IC 95% 0.051 – 1.921)

En los pacientes estudiados con metástasis pulmonares, la presencia de recaída antes de 1 año o después de 1 año, tampoco tuvo significancia estadística para mortalidad con una $p = 0.67$.

Casos de tiempo de recaída

Recaída	Total	No. de casos	Censados	
			N	%
no recaída	14	13	1	7.1%
recaída antes de un año	8	7	1	12.5%
recaída después de un año	23	19	4	17.4%
Total	45	39	6	13.3%



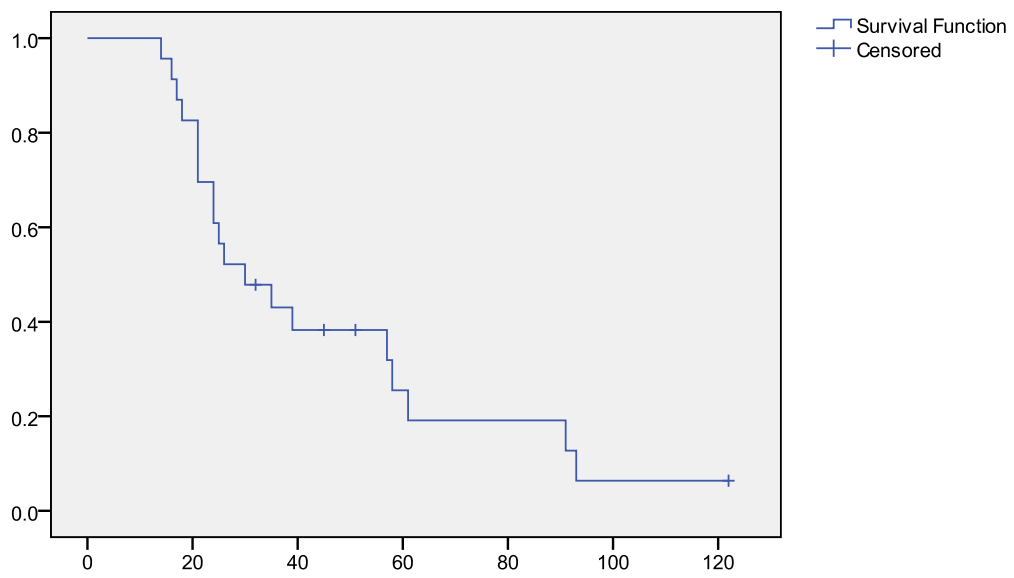
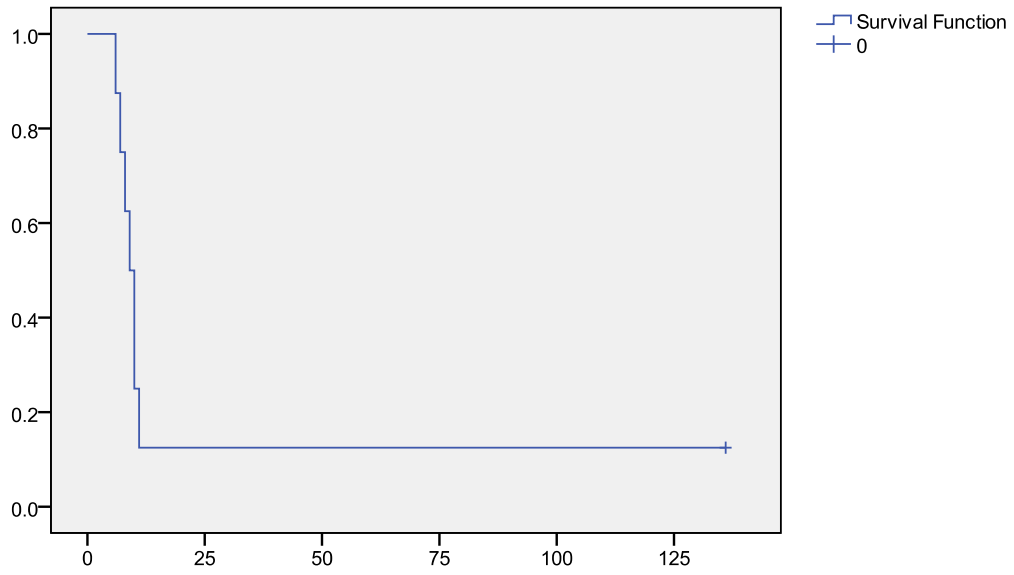


Tabla cruzada de tiempo de recaída y supervivencia

		Estado		Total
		Vivo	Finado	
Recaída	no recaída	1	13	14
	recaída antes de un año	1	7	8
	recaída después de un año	4	19	23
Total		6	39	45

Prueba de Chi-cuadrada			
Recaída	Valor	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson de Chi-cuadrada	.797 ^a	2	.671
Razón de verosimilitud	.854	2	.653
No. de casos válidos	45		

En particular, al correlacionar a los pacientes que no presentaron metástasis pulmonares al diagnóstico; con la presencia de tener recaída al año o presentarla después de un año; se encontró que 11 pacientes presentaron recaída antes de 1 año, y de estos, solo 1 está vivo; mientras que los pacientes con recaída después de 1 año, sumaron un total de 13 casos, de los cuales 11 fallecieron.

Con estos datos se obtuvo una chi cuadrada no significativa, con un valor de $p = 0.877$; pero con una razón de momios de 1.81, con un intervalo de confianza al 95% de 0.14 a 23.25.

Tabla de 2 x 2 de recaída al año o después del año con supervivencia.

	Recaída < 1 año	Recaída > 1 año	Total
Muertos	10	11	21
Vivos	1	2	3
	11	13	24

Chi² 0.024, valor de $p = 0.877$

OR 1.81 (IC 95% 0.142 – 23.25)

ANÁLISIS

Nuestro estudio demostró que el 12.8% del total de los pacientes con osteosarcoma de huesos largos tienen nódulos pulmonares metastásicos al diagnóstico, similar a lo reportado en la literatura mundial que corresponde al 15%.

En la literatura mundial se estima que aproximadamente el 14% de los pacientes con osteosarcoma de extremidades, se presentan con lesiones pulmonares al diagnóstico^{42,55}; comparado con lo encontrado en nuestro estudio, que resultó que el 46.7% de los pacientes con osteosarcoma con metástasis pulmonares las presentan al diagnóstico.

No encontramos una diferencia significativa al relacionar la presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico con la supervivencia; a diferencia de lo reportado mundialmente; donde se compara al grupo con metástasis al diagnóstico contra el resto de pacientes con osteosarcoma, ya sea metastásico o no.⁵²

En un estudio de Rao Bhaskar N; se refiere que al relacionar la presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico con el tipo histológico de osteosarcoma, se encontró una p estadísticamente significativa de 0.049 en el tipo histológico osteoblástico, seguido por el condroblástico; sin embargo en nuestro estudio ninguno de los pacientes con tipo histológico condroblástico presentó metástasis al diagnóstico; y todos menos 1 de los telangiectásicos presentaron metástasis al diagnóstico. No obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa ya que el 80% de los pacientes con metástasis al diagnóstico pertenecen al tipo histológico osteoblástico, y el 79% de los pacientes que no presentaron metástasis al diagnóstico también pertenecen al tipo histológico osteoblástico; lo anterior muy probablemente se deba al pequeño número de muestra.⁴²

En la literatura francesa se reporta una supervivencia del 20% a 5 años en pacientes pediátricos con osteosarcoma metastásico⁵¹, muy similar a lo encontrado en nuestro estudio donde la supervivencia global a 5 años es de aproximadamente 18% , y a 10 años es de 13.3%

A diferencia de lo esperado, no encontramos una significancia estadística al correlacionar la supervivencia global con el tipo histológico del osteosarcoma; aunque el seguimiento de algunos pacientes no es lo suficientemente prolongado.

Se observó que los pacientes con 5 o menos nódulos pulmonares metastásicos tienen una mejor supervivencia; esto referido con una p significativa de 0.02 y con una razón de momios de 14.5, refiriéndose a que los pacientes con mas de 5 nódulos pulmonares tiene 14 veces más riesgo de fallecer que los pacientes con 5 o menos nódulos pulmonares metastásicos.

Estos resultados difieren ligeramente de lo encontrado en la literatura internacional, ya que se ha demostrado que tener más de 8 metástasis pulmonares se asocia a un mal pronóstico⁵¹; mientras que en un estudio por Roby Thompson Jr. de la Universidad de Minnesota; demostró que el número de lesiones pulmonares (tres o menos) es un factor pronóstico para supervivencia, incrementando el riesgo de muerte en un 43% cada nódulo a partir de 4 nódulos pulmonares¹⁴; al igual que lo reportado en el Grupo Oncológico Musculoesquelético Japonés.⁵⁵

Del mismo modo, en un estudio realizado en el St. Jude Children's Research Hospital en Memphis; se demostró que el tener más de 3 metástasis pulmonares se correlacionaba con un incremento de 5.1 veces en el riesgo de mortalidad (IC 95%: 1.8 – 14.7).⁴²

Se vio que los pacientes con recaída después de 1 año, tienen una supervivencia mayor, siendo de 20% a 5 años, mientras que en los pacientes sin

recaída y en los pacientes con recaída antes de 1 año; tiene una supervivencia menor al 10%, y esta se mantiene igual desde 1 a 5 años. A pesar de no tener una significancia estadística; esto tiene un gran impacto clínico.

En los pacientes sin metástasis al diagnóstico se observó que no hubo una significancia estadística con respecto a tener una recaída de la enfermedad antes o después de 1 año; sin embargo al obtener la razón de momios se puede deducir que el tener una recaída antes del año tiene 1.8 veces más riesgo de muerte que si la recaída se presenta después del año; similar a lo reportado en la literatura europea.⁵

CONCLUSIONES.

Podemos concluir con este trabajo que los pacientes con osteosarcoma de huesos largos tanto de miembros inferiores como superiores, con metástasis pulmonares al diagnóstico tienen la misma supervivencia que los pacientes que no presentan las metástasis al diagnóstico y que las desarrollan después. Sin embargo, los pacientes que se presentan sin metástasis pulmonares al diagnóstico, pero que tienen una recaída antes del año, tienen 1.8 veces más riesgo de fallecer.

Con respecto al número de metástasis pulmonares reseçadas; concluimos los pacientes que tienen 5 o menos metástasis pulmonares al momento de la toracotomía, tienen 14.5 veces menos riesgo de fallecer, en comparación con los pacientes con más metástasis pulmonares.

De la literatura internacional y del presente trabajo se desprende claramente que la enfermedad metastásica en el osteosarcoma es un factor adverso muy claro. Se han trabajado mucho para mejorar la supervivencia en estos pacientes, pero los resultados son aún muy desalentadores. Sería erróneo sin embargo concluir que dichos resultados implicarían que no deben invertirse recursos y esfuerzos en estos pacientes, en particular en aquellos con más de cinco nódulos metastásicos. Al contrario, e incluso es correcta la conducta de realizar toractomías repetidas para prolongar la supervivencia el mayor tiempo posible.

La prevención y la detección oportuna deben ser la regla en oncología pediátrica, pero en tanto sigamos recibiendo pacientes con enfermedad avanzada, sea localmente o con metástasis, debemos contar con el mejor armamentario terapéutico. El enfoque entonces debe ser buscar nuevas estrategias, como la perfusión pulmonar aislada. De hecho, este trabajo servirá como un documento de diagnóstico situacional para plantear un protocolo de investigación al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meyers PA, Heller G, Healey JH, et al: Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993; 11:449-453.
2. Harris MB, Gieser P, Goorin AM, et al: Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: A pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16:3641-3648.
3. G. Bacci, A. Briccoli, M. Rocca, et al: Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. *Annals of Oncology* 2003; 14:1126–1134.
4. Leo Kager, Andreas Zoubek, Ulrike Poetschger, Ulrike Kastner, Silke Flege, et al: Primary Metastatic Osteosarcoma: Presentation and Outcome of Patients Treated on Neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group Protocols. *J Clin Oncol* 21:2011-2018.
5. Briccoli A, Rocca M, Salone M, et al: Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005 Oct 15;104(8):1721-5.
6. Huvos A: *Bone Tumors, Diagnosis, Treatment and Prognosis*, Philadelphia: WB Saunders; 1991:98
7. Dahlin D: *Bone Tumors: General Aspects and Data on 6,221 Cases*, Springfield, IL: Charles C Thomas; 1978
8. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(153):106-120.
9. Link M, Gebhardt M, Meyers PA: Osteosarcoma, in Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles & Practice of Pediatric Oncology* (ed 4). Philadelphia, RA, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
10. Szendroi M, Papai Z, Koos R, et al: Limb-salving surgery, survival, and prognostic factors for osteosarcoma: The Hungarian experience. *J Surg Oncol* 2000; 73:87-94.
11. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al: Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002; 20:776-790.
12. Bentzen SM: Prognostic factor studies in oncology: Osteosarcoma as a clinical example. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49:513-518.
13. Kandioler D, Kromer E, Tuchler H, et al: Long-term results alter repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:909-912.
14. Thompson RC Jr, Cheng EY, Clohisy DR, et al: Results of treatment for metastatic osteosarcoma with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Orthop* 2002; 397:240-247.
15. Bacci G, Picci P, Briccoli A, et al: Osteosarcoma of the extremity metastatic at presentation: results achieved in 26 patients treated with combined therapy (primary chemotherapy followed by simultaneous resection of the primary and metastatic lesions). *Tumori* 1992; 78:200-206.
16. Huth JF, Eilber FR: Patterns of recurrence after resection of osteosarcoma of the extremity: Strategies for treatment of metastases. *Arch Surg* 1989; 124:122-126.

17. Ward WG, Mikaelian K, Dorey F, et al: Pulmonary metastases of stage IIB extremity osteosarcoma and subsequent pulmonary metastases. *J Clin Oncol* 1994; 12:1849-1858.
18. Link MP, Goorlin AM, Miser A, et al: The effect of adjuvant chemotherapy in patients with osteosarcoma of the extremity. *N Engl J Med* 1986; 314:1600-1606.
19. Jefree GM, Price HG, Sissons HA. The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br. J Cancer* 1975; 32:87-107.
20. Winkler K, Beron G, Kotz R, et al: Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a cooperative German/Austrian study. *J Clin Oncol* 1984; 2:617-624.
21. Winkler K, Beron G, Delling G, et al: Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a randomized cooperative trail (COSS-82) with salvage chemotherapy based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 1988; 6:329-337.
22. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al. High-dose ifosfamide in combination with high-dose methotrexate, doxorubicin and cisplatin in the neoadjuvant treatment of extremity osteosarcoma: preliminary results of an Italian Sarcoma Group/Scandinavian Sarcoma Group pilot study. *J Chemother* 2002; 14:198-206.
23. Burgers JM, van Glabbeke M, Busson A, et al: Osteosarcoma of the limb. Report of the EORTC-SIOP 03 trial 20781 investigating the value of adjuvant treatment with chemotherapy and/or prophylactic lung irradiation. *Cancer* 1988; 61:1024-1031.
24. Van Schil P: Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33:486—495
25. Bacci G, Ferrari S, Longhi A, et al: Pattern of relapse in patients with osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer* 2001 Jan; 37(1):32-8.
26. Chang AE, Scanner EG, Conkle DM, et al: Evaluation of computer tomography in the detection of pulmonary metastasis: a prospective study. *Cancer* 1979; 43:913-6.
27. Waters DJ, Coakley FV, Cohen MD, et al: The detection of pulmonary metastases by helical CT: a clinicopathologic study in dogs. *J Comput Asist Tomogr* 1998; 22(2):235-40.
28. Pastrorino U, Buyse M, Friedel G, et al: Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analices based on 5206 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:37-49.
29. Gilbert JC, Powell DM, Hartman GE, et al: Video-assisted thoracic surgery (VATS) for children with pulmonary metastases from osteosarcoma. *Ann Surg Oncol* 1996 Nov; 3(6):539-42.
30. Yim AP, Lin J, Chan AT; et al: Video-assisted thoracoscopic wedge resections of pulmonary metastatic osteosarcoma: should it be performed? *Aust N Z J Surg* 1995 Oct; 65(10):737-9.
31. Smith TJ, Rothenberg SS, Brooks M, et al: Thoracoscopicsurgery in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24(6):429-35.
32. McCormack PM, Bains MS, Begg CB, et al: Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:213.7.

33. Castagnetti M, Delarue A, Gentet JC. Optimizing the surgical management of lung nodules in children with osteosarcoma: thoracoscopy for biopsias, thoracotomy for resections. *Surg Endosc* 2004 Nov; 18(11):1668-71.
34. Divis G. Einbertrag zur Operativen: Behandlung der Lungengeschwulste. *Acta Chir Scand* 1927; 62:329-334.
35. Barney JD, Churchill ED. Adenocarcinoma of the kidney with metastases to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. *J Urol* 1939; 42:269-76.
36. Martín N, Huvos AG, Mike V, et al. Multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma. *Ann Thorac Surg* 1971; 12:271-80.
37. Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest* 1995; 107:322S-331S.
38. Shah A, Exelby PR, Rao B, et al. Thoracotomy as adjuvant to chemotherapy in metastatic osteogenic sarcoma. *J Pediatr Surg* 1977; 12:983-90.
39. Mineo TC, Ambrogi V, Paci M, et al. Transaxillary bilateral palpation in video-assisted thoracoscopic lung metastasectomy. *Arch Surg* 2001; 136:783-88.
40. Pastorino U: Lung metastasectomy: Why, when, how. *Crit Rev Oncol Hematol* 1997; 26:137-145.
41. Antunes M, Bernardo J, Saletto M, et al. Excision of pulmonary metastases of osteogenic sarcoma of the limbs. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 15:592-96.
42. Kaste SC, Pratt CB, Cain AM, et al. Metastases detected at the time of diagnosis of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnosis: Imaging features. *Cancer* 1999; 86:1602-1608.
43. Pastorino U, Gasparini M, Tavecchio L, et al. The contribution of salvage surgery to the management of childhood osteosarcoma. *J Clin Oncol* 1991; 9:1357-1362.
44. Younes RN, Gross JL, Deheinzelin D. Surgical resection of unilateral lung metastases: Is bilateral thoracotomy necessary? *World J Surg* 2002; 26:9.
45. Su WT, Chawning J, LaQuaglia MP, et al. Surgical management and outcome of osteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases. *J Pediatr Surg* 2004 Mar; 39(3):418-423.
46. Mountain DF, McMurtrey MJ, Hermes KE. Surgery for pulmonary metastases: a 20 year experience. *Ann Thorac Surg* 1984; 38:323-330.
47. Lanza A, Miser S, Pass IH, et al. The role of resection in the treatment of pulmonary metastases from Ewing's sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:181-187.
48. Pfannschmidt J, Klode J, Muley T, et al. Pulmonary resection for metastatic osteosarcomas: a retrospective analysis of 21 patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 2006 Mar; 54(2):120-3.
49. Tronc F, Conter C, Marec-Berard P, et al. Prognostic factors and long-term results of pulmonary metastasectomy for pediatric histologies. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008 Dec; 34(6):1240-6.

50. Inoue K, Yamamoto R, Nishiyama N, et al. Examination of prognostic factors after resection of pulmonary metastasis of osteosarcoma by multivariate analysis. *Osaka City Med J* 1998; 44:35-42.
51. Milaou V, Philip T, Califa Ch, et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis. Prognostic factors and long-term outcome – The French pediatric experience. *Cancer* 2005; 104:1100-1109.
52. Bacci G, Mercuri M, Briccoli A, et al. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *Cancer* 1997; 79:245-254.
53. Bacci G, Longhi A, Bertoni F, et al. Primary high-grade osteosarcoma. Comparison between preadolescent and older patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27:129-134.
54. Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5:21-26.
55. Tsuchiya H, Kanazawa Y, Andel-Wanis M, et al. Effect of timing of pulmonary metastases identification on prognosis of patients with osteosarcoma: The Japanese Musculoskeletal oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:3470-3477.