



Ministerio de  
Salud

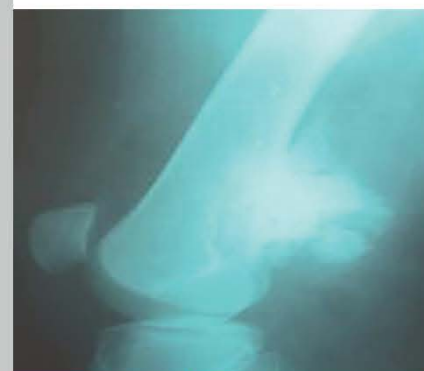
Gobierno de Chile

Guía Clínica AUGE

# OSTEOSARCOMA

en personas de 15 años y más

Serie Guías Clínicas MINSAL, 2013



MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica OSTEOSARCOMA EN PESONAS DE 15 AÑOS Y MÁS. SANTIAGO: Minsal, 2013.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de difusión y capacitación. Prohibida su venta.

ISBN:

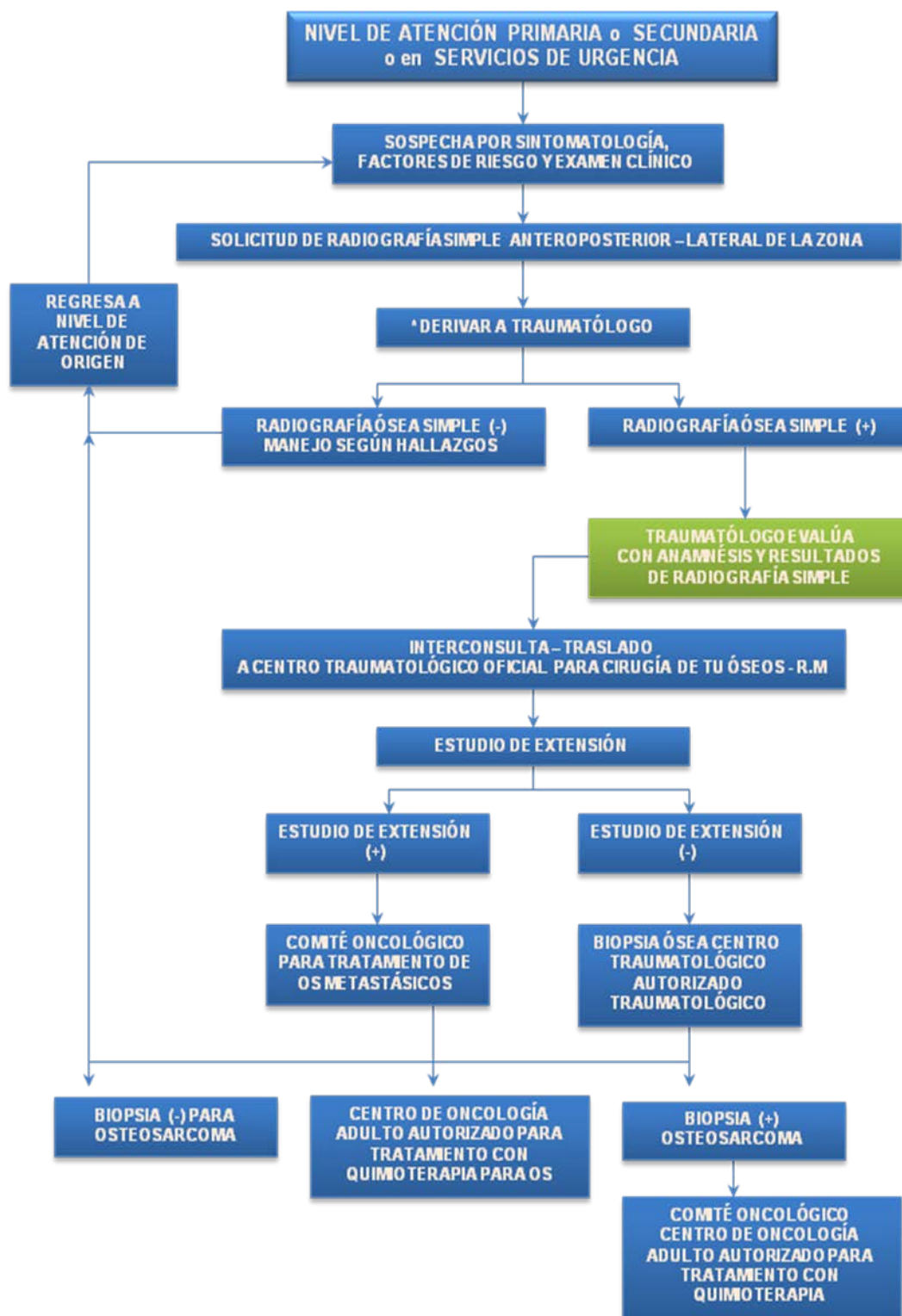
1ª edición y publicación: 2013

## ÍNDICE

Flujograma del proceso clínico del paciente con osteosarcoma localizado.....	5
Recomendaciones Clave.....	6
1. INTRODUCCIÓN .....	8
1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud.....	8
a) Clasificación.....	9
b) Factores de Riesgo.....	10
c) Pronóstico.....	11
1.2 Alcance de la guía.....	12
a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.....	12
b. Usuarios a los que está dirigida la guía .....	12
1.3 Declaración de intención.....	12
2. OBJETIVOS.....	14
3. RECOMENDACIONES.....	15
3.1. Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica.....	15
Síntesis de Evidencia / Racionalidad.....	15
Recomendaciones.....	15
3.2 Confirmación diagnóstica.....	16
Síntesis de Evidencia / Racionalidad.....	16
Recomendaciones.....	17
3.2.1 Consideraciones generales.....	17
3.2.2 Estudio de extensión.....	17
3.2.3 biopsia ósea por punción con trocar .....	18
3.2.4 anatomía patológica (ver Anexo 3) .....	18
3.2.5 Etapificación.....	18
3.3 Tratamiento.....	20
Síntesis de Evidencia / Racionalidad.....	20
Recomendaciones.....	22
3.3.1 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	22
3.3.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	23
3.3.3 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE (POST CIRUGÍA).....	25
3.3.4 RADIOTERAPIA .....	27

3.4 Seguimiento y Rehabilitación .....	28
3.4.1 Seguimiento.....	28
3.4.2 Rehabilitación .....	29
4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA.....	30
4.1 Difusión.....	30
4.2 Evaluación del cumplimiento de la guía.....	30
5. DESARROLLO DE LA GUIA.....	31
5.1 Grupo de trabajo .....	31
5.2 Declaración de conflictos de interés .....	32
5.3 Revisión sistemática de la literatura.....	33
5.4 Formulación de las recomendaciones.....	33
5.5 Validación de la guía.....	33
5.6 Vigencia y actualización de la guía.....	33
ANEXO 1: Glosario de Términos y Abreviaturas.....	34
ANEXO 2: Niveles de Evidencia y Grados de recomendación.....	35
ANEXO 3. Guía para el manejo e informe de las biopsias y piezas quirúrgicas con diagnóstico presunto o comprobado de osteosarcoma.....	36
ANEXO 4. Protocolo Kinésico.....	39
REFERENCIAS.....	42

## Flujograma Proceso Clínico Osteosarcoma



\* Cuando sea de cabeza o cuello derivar al Instituto Nacional del Cáncer.

## Recomendaciones Clave

Recomendaciones	Grado de recomendación
El OS debe sospecharse en toda persona con dolor (asociado o no a síntomas locales) en hueso largos, especialmente alrededor de la rodilla.	<b>B</b>
En general ante síntomas (clínicos) de dolor y/o aumento de volumen, siempre solicitar Rx simple del hueso comprometido y articulaciones adyacentes en dos planos: anteroposterior y lateral.	<b>B</b>
El médico general y también el especialista de nivel secundario deben tener presente que las características radiológicas de los osteosarcomas son variables dependiendo de la cantidad de hueso que genere el tumor. Sin embargo lo más típico es una lesión ósea con un patrón mixto de osteolisis y osteoesclerosis, de márgenes mal delimitados, cuya localización es habitualmente metafisiaria, excéntrica dentro del hueso y con frecuente compromiso de la cortical y que se puede acompañar de reacción perióstica de carácter agresivo (triángulo de Codman o rayos de sol).	<b>C</b>
Con radiografía con evidencia de enfermedad, derivar a centro especializado de tratamiento (debe acompañarse imágenes e informe). La radiografía debe ser informada por especialista con experiencia.	<b>C</b>
Previa a la biopsia ósea con trocar, se debe realizar estudio de extensión.	<b>B</b>
La biopsia ósea debe ser realizada en el mismo centro especializado que efectuará el tratamiento.	<b>C</b>
La biopsia ósea del área afectada debe ser realizada por especialista traumatólogo o cirujano oncólogo con experiencia.	<b>C</b>
El diagnóstico se realiza por confirmación histopatológica de OS efectuada por patólogo experimentado.	<b>C</b>
La etapificación se debe realizar según clasificación de Enneking.	<b>A</b>
El tratamiento con QT neoadyuvante <i>con intención curativa</i> está indicado en los pacientes con OS localizado hasta estadio IIB.	<b>B</b>
El tratamiento quirúrgico debe realizarse luego de la 3ª a la 4ª semana de finalizada la quimioterapia neoadyuvante.	<b>C</b>
La rehabilitación debe comenzar en el post operatorio inmediato.	<b>C</b>
Todo paciente debe recibir prevención de tromboembolismo pulmonar post cirugía, por 30 días.	<b>A</b>
Previo a la QT adyuvante se debe analizar el informe de anatomía patológica de la pieza quirúrgica para constatar % de necrosis tumoral.	<b>A</b>
Es recomendable la administración de Quimioterapia adyuvante en no más de 4 semanas de finalizada la cirugía.	<b>C</b>
La RT no está indicada en pacientes con OS.	<b>C</b>

La rehabilitación tanto como las ayudas técnicas de órtesis (bastones, andador, silla de ruedas, entre otros) deben mantenerse por el tiempo suficiente hasta lograr <i>en lo posible la recuperación funcional completa</i> (autonomía con calidad de vida).	<b>C</b>
Para los pacientes con amputación o cirugía radical deberá confeccionarse prótesis externa.	<b>C</b>
Para los pacientes con OS tratados por enfermedad localizada y que presenten metástasis pulmonares hasta 4 por hemitórax se benefician de resección completa de nódulos pulmonares.	<b>B</b>
Para los pacientes tratados con OS por enfermedad localizada y que presenten metástasis pulmonares, más de 4 por hemitórax ,se benefician de QT paliativa	<b>C</b>
Para los pacientes que debutan con metástasis pulmonares exclusivas se benefician de QT paliativa.	<b>C</b>
Para los pacientes tratados con OS localizado y que presentan metástasis óseas no se benefician de QT paliativa.	<b>C</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 Descripción y epidemiología del problema de salud

El osteosarcoma (OS) es un tumor óseo maligno de origen mesenquimatoso que tiene como característica principal la producción de material osteoide. Los tumores óseos ocupan el sexto lugar entre las neoplasias malignas en niños, y es la tercera causa de cáncer en adolescentes y adultos jóvenes<sup>1</sup>.

Es de baja incidencia<sup>2</sup>. Representa entre el 0,2 al 0,3% de todos los cánceres, y su presentación es bimodal. Tiene su máxima expresión en la niñez, adolescencia (5%) y en la 2ª década de la vida, volviendo a aparecer en adultos después de los 60 años<sup>3</sup>. La mediana de edad para todos los pacientes de OS es de 20 años. La relación hombre: mujer es de 3:2 a 2:1.

Se disemina por vía hematógena y las localizaciones más frecuentes de las metástasis son pulmón y hueso. Hasta hace 3 décadas, el tratamiento de la enfermedad era la amputación de la extremidad, y el pronóstico era casi siempre letal, dentro de los dos años post-diagnóstico en la mayoría de los casos.

Debido al avance producido en todos los frentes de la estrategia multidisciplinaria del tratamiento, hoy en día estos pacientes exhiben un 75-80% de sobrevida y cifras elevadas de salvataje de la extremidad. El avance más importante ha sido determinar y tabular la necrosis tumoral en la pieza operatoria, después de la quimioterapia neoadyuvante, la cual se correlaciona con la sobrevida. La necrosis tumoral al cabo de 3 ciclos de quimioterapia debe ser sobre el 95%; si se consiguen cifras menores, debe modificarse el esquema de la quimioterapia post-operatoria. También han mejorado el enfrentamiento clínico, la evaluación radiográfica con técnicas de mayor precisión, las técnicas quirúrgicas y las combinaciones de quimioterapia.

La racionalidad de la quimioterapia adyuvante en OS deriva de la evidencia experimental que indica que la enfermedad microscópica puede ser erradicada si el tratamiento es instituido cuando el volumen tumoral de la enfermedad es suficientemente bajo.

Las drogas antineoplásicas (AD) utilizadas en OS son: Adriamicina, Cisplatino, altas dosis de Metotrexato y más recientemente Ifosfamida. La racionalidad de la neoadyuvancia se basa en establecer en vivo la respuesta a quimioterapia, tratar las micrometástasis precozmente, reducir la posibilidad de clones resistentes, y la posibilidad de intentar cirugía conservadora y contar con una respuesta histológica de la acción de la quimioterapia sobre el tumor.



## a) Clasificación

Los Os se pueden clasificar en osteosarcomas primarios y secundarios.

Los OS **primarios** son todos de alto grado de malignidad y se subclasifican en:

- OS clásico o convencional, que aporta el 85% de los casos.
- OS yuxtacortical (7%), que puede ser parostal (5%) o periostal (2%).
- OS telangectásico, que representa 3%, de menor grado y de mejor pronóstico.
- OS varios, que no representan más allá de 1% cada uno: OS multicéntrico, de células pequeñas, fibrohistiocítico y OS central de bajo grado.

Los OS **secundarios** pueden aparecer a partir o con quimioterapia o radioterapia por otros tumores previos, lesiones benignas que se irradiaron, como el tumor de células gigantes, o por su asociación con otras patologías, por ejemplo a partir de la enfermedad de Paget, que puede sufrir sarcomatización.

Desde el punto de vista de la localización, se distinguen los OS del esqueleto axial y los del esqueleto apendicular.

Desde el punto de vista histológico, según el predominio celular, puede ser un OS de tipo fibroblástico, condroblástico u osteoblástico.

Según sean únicos o múltiples son conocidos como unifocales o multifocales.

### **Osteosarcoma convencional**

- Corresponde a 85% de los osteosarcomas.
- Predomina entre los 15 y 25 años de edad.
- Se ve de preferencia en el sexo masculino (3:2).
- En 75% de los casos se localiza alrededor de la rodilla y el resto en distintas localizaciones, como húmero, ala ilíaca, cadera, radio distal y fémur proximal.
- En 90% de los casos, se localizan en la metáfisis y 10% en la diáfisis.

### **Osteosarcoma paraostal**

Es un tipo de OS yuxtacortical; corresponde a 5% de los OS, afecta a edades mayores, entre la cuarta y la quinta década de la vida, y tiene una localización característica en la cara posterior del fémur (la más frecuente). Son de mejor pronóstico.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el osteosarcoma es un tumor maligno de alto grado, primario del hueso, intramedular, en el que las células neoplásicas producen por lo menos pequeñas cantidades de osteoide<sup>4,5</sup>.

<b>La clasificación de la OMS incluye los osteosarcomas dentro del grupo de Tumores osteogénicos, a saber:</b>
Osteosarcoma convencional
Osteosarcoma Condrolástico
Osteosarcoma Fibroblástico
Osteosarcoma Osteoblástico
Osteosarcoma telangiectásico
Osteosarcoma de células pequeñas
Osteosarcoma de bajo grado central
Osteosarcoma Secundario
Osteosarcoma Parosteal
Osteosarcoma Periosteal
Osteosarcoma de alto grado de la superficie 1.

Por último, también se clasifican en centrales o medulares, y de la superficie, según se localizan en la cavidad medular o en la superficie del hueso, y en bajo y alto grado, según el grado histológico del grupo de oncología músculo esquelético, o en los cuatro grados establecidos en la clasificación de la Clínica Mayo.

## **b) Factores de Riesgo**

**Radiaciones:** es el único factor ambiental conocido que puede producir tumores óseos, particularmente Sarcomas Osteogénicos, Condrosarcomas y Fibrosarcomas. Esta acción la tendrían las radiaciones usadas con fines terapéuticos o diagnósticos (radioisótopos). Se ha señalado también un exceso de Osteosarcomas en niños con Retinoblastoma, tanto por la mutación del gen Rb, como por las secuelas del tratamiento con radioterapia.

**Defectos óseos preexistentes:** la enfermedad de Paget predispone principalmente para la aparición del Sarcoma Osteogénico, pero también para el Fibrosarcoma, el Condrosarcoma y el Tumor de células gigantes. Los hombres con enfermedad de Paget tendrían el doble de posibilidades de desarrollar un tumor que las mujeres. Se ha pensado que la intensidad de la exposición solar puede estar vinculada a la transformación de una Enfermedad de Paget en un Tumor óseo.

**Acúmulos familiares:** se conoce la existencia de acúmulos familiares de Osteosarcomas y también, aunque con menor frecuencia, para el Sarcoma de Ewing y para el Condrosarcoma. En estas familias existiría un gen autosómico dominante que generaría la neoplasia ósea.

**Virosis:** la posibilidad de producir Osteosarcomas en animales de laboratorio mediante la inoculación de virus, ha motivado la realización de estudios procurando encontrar una

relación entre virosis y tumores de los huesos, pero en el ser humano no se ha podido confirmar la asociación.

**Edad, sexo y raza:** el Sarcoma Osteogénico tiene dos picos de incidencia, uno en la adolescencia, y otro en la edad adulta. Afecta en mayor proporción a hombres que a mujeres con una relación 3:2 a 2:1. El Condrosarcoma muestra un progresivo aumento de frecuencia con la edad, en la 6ª ó 7ª década. El Sarcoma de Ewing presenta un aumento en la adolescencia, similar para ambos sexos, y raramente ocurre después de los 25 años. Los tumores óseos predominan en el sexo masculino con tasas de 0.9 por 100.000 para los hombres y de 0.7 por 100.000 para las mujeres. Las personas de raza negra de todas las áreas geográficas parecen tener una resistencia para el Sarcoma de Ewing. En los otros tipos histológicos las tasas son parecidas.

### c) Pronóstico

El osteosarcoma es un tumor de alta malignidad y alto potencial metastásico. El pronóstico depende del tipo histológico, del estado evolutivo de la enfermedad al iniciarse el tratamiento (enfermedad metastásica), así como el tamaño y respuesta histológica posterior a la quimioterapia primaria (ésta es evaluada en porcentaje de necrosis tumoral, de modo que a mayor % de respuesta, mayor grado de necrosis y menor evidencia de tumor viable).

Los factores de mal pronóstico más relevantes son:<sup>6</sup>

- Género masculino.
- Tumor primario en pelvis o esqueleto axial.
- Pobre necrosis del tumor < del 95% luego de la quimioterapia.
- Volumen tumoral.
- Elevación de Fosfatasas alcalinas y LDH.
- Inadecuados márgenes quirúrgicos.
- Enfermedad metastásica (la presentación metastásica es el factor pronóstico más desfavorable):
  - Enfermedad localizada SLE 70%
  - Enfermedad metastásica SLE 20-30%

Desde la década de los años 70, el tratamiento del osteosarcoma ha evolucionado desde la amputación o cirugía radical, como única modalidad terapéutica, hasta la cirugía de preservación de extremidad y la introducción de la quimioterapia. La administración de la radioterapia no mostró beneficios porque no es tumor radiosensible<sup>7,8,9,10,11</sup>.

Luego se lograron avances en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) con la incorporación de quimioterapia combinada<sup>12,13</sup>. Con el uso de altas dosis de cisplatino (CDDP) se provocó una regresión significativa del osteosarcoma metastásico; utilizado como agente único se obtuvo 20% de respuesta y su combinación con adriamicina (ADR) duplicó la respuesta al 40%; esta modalidad terapéutica llevó a dos años de SLE en más del 90% de los casos<sup>14,15</sup>. La quimioterapia prequirúrgica aumenta la SLE y facilita la cirugía de preservación de extremidad ya que disminuye el tamaño del tumor primario<sup>16,17,18</sup>.

El porcentaje de sobrevida a cinco años está actualmente en torno a 40% para el Sarcoma de Ewing, a 45% para el Sarcoma Osteogénico, y a 68% para el Condrosarcoma.

## 1.2 Alcance de la guía

### a. Tipo de pacientes y escenarios clínicos a los que se refiere la guía.

Esta GPC plantea las recomendaciones para la pesquisa, confirmación diagnóstica, tratamiento y seguimiento de adolescentes y adultos con osteosarcoma no metastásico (osteosarcoma localizado), de cualquier localización anatómica, excluidos los de cabeza y cuello

### b. Usuarios a los que está dirigida la guía

- Médicos Generales, de Atención Primaria (APS), de Servicios de Urgencia Primaria (SAPUS), de Servicios de Urgencia Secundarios
- Médicos Traumatólogos
- Médicos Cirujanos Oncólogos
- Médicos Anátomo Patólogos
- Médicos Radiólogos
- Médicos Oncólogos

También orienta a Enfermeras, nutricionistas, tecnólogos médicos, kinesiólogos, terapeutas ocupacionales, psicólogos clínicos, y técnicos paramédicos.

## 1.3 Declaración de intención

Esta guía no fue elaborada con la intención de establecer estándares de cuidado para pacientes individuales, los cuales sólo pueden ser determinados por profesionales competentes sobre la base de toda la información clínica respecto del caso, y están sujetos a cambio conforme al avance del conocimiento científico, las tecnologías disponibles en cada contexto en particular, y

según evolucionan los patrones de atención. En el mismo sentido, es importante hacer notar que la adherencia a las recomendaciones de la guía no asegura un desenlace exitoso en cada paciente.

No obstante lo anterior, se recomienda que las desviaciones significativas de las recomendaciones de esta guía o de cualquier protocolo local derivado de ella sean debidamente fundadas en los registros del paciente.

En algunos casos las recomendaciones no aparecen avaladas por estudios clínicos, porque la utilidad de ciertas prácticas resulta evidente en sí misma, y nadie consideraría investigar sobre el tema o resultaría éticamente inaceptable hacerlo. Es necesario considerar que muchas prácticas actuales sobre las que no existe evidencia pueden de hecho ser ineficaces, pero otras pueden ser altamente eficaces y quizás nunca se generen pruebas científicas de su efectividad. Por lo tanto, la falta de evidencia no debe utilizarse como única justificación para limitar la utilización de un procedimiento o el aporte de recursos.

## 2. OBJETIVOS

Esta guía es una referencia para la atención de los pacientes con osteosarcoma (OS) localizado en personas de 15 años y más, y tiene por objetivos contribuir a:

- Aumentar la supervivencia global (SG) actual, considerando como línea base la conocida al año 2007 (alrededor del 61%).
- Contribuir a mejorar la calidad de vida de las personas tratadas, con conservación de la extremidad (actualmente 67%).
- Reducir la mortalidad por causa país, ajustada por sexo, considerando como línea base el año 2007.
- Estandarizar el proceso de atención integral de las personas con OS.

### 3. RECOMENDACIONES

#### 3.1. Prevención primaria, tamizaje y sospecha diagnóstica

##### Síntesis de Evidencia / Racionalidad

No existe evidencia de intervenciones efectivas para la prevención primaria ni para el tamizaje de OS en adultos. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D**

Su presentación más frecuente es en la adolescencia, por ser la etapa donde ocurre un mayor crecimiento óseo. El sitio de aparición es a nivel metafisiario en huesos largos y, en forma principal **alrededor de la rodilla**, en los tercios distal de fémur y proximal de tibia y húmero (los tumores de metáfisis distal del fémur y metáfisis proximal de la tibia representan el 70% de los casos), en ese orden<sup>19,20,21</sup>. En los adultos, más del 50% de los OS se ubican en los huesos del tronco.

EL OS, no tiene síntomas específicos<sup>22</sup>. Las manifestaciones clínicas principales de esta entidad tienen una duración promedio de tres meses y son:

- Dolor local, disminución del movimiento articular.
- Aumento de volumen del hueso afectado con limitación para la deambulación.
- Afectación variable de tejidos blandos adyacentes (masa visible o palpable de tejidos blandos) y
- Neoformación vascular.

También suele presentarse con fractura en hueso patológico. También puede haber calor local, circulación colateral y limitación de la movilidad. Todos estos síntomas son más bien tardíos. Otros síntomas, como fiebre y pérdida de peso, ocurren en presencia de enfermedad metastásica<sup>23</sup>.

Los signos radiológicos sugerentes de osteosarcoma incluyen:

- Lesión ósea lítica y/o esclerótica de márgenes mal delimitados.
- Destrucción de la cortical asociada a reacción perióstica agresiva (rayos de sol - triangulo de Codman).
- Aumento de volumen de partes blandas adyacentes a la lesión ósea.

##### Recomendaciones

No existen medidas de prevención primaria ni métodos de detección precoz efectivos para este tipo de tumores. **Recomendación I.**

El OS debe sospecharse en toda persona con dolor (asociado o no a síntomas locales) en hueso largos, especialmente alrededor de la rodilla. **Nivel de evidencia 2. Recomendación B.**

En general ante síntomas (clínicos) de dolor y/o aumento de volumen, siempre solicitar Rx simple del hueso comprometido y articulaciones adyacentes en dos planos: anteroposterior y lateral)<sup>24</sup>. **Nivel de evidencia 2. Recomendación B.**

El médico general y también el especialista de nivel secundario deben tener presente que las características radiológicas de los osteosarcomas son variables dependiendo de la cantidad de hueso que genere el tumor. Sin embargo lo más típico (45-50%) es una lesión ósea con un patrón mixto de osteolisis y osteoesclerosis, de márgenes mal delimitados, cuya localización es habitualmente metafisiaria, excéntrica dentro del hueso y con frecuente compromiso de la cortical y que se puede acompañar de reacción perióstica de carácter agresivo (triángulo de Codman o rayos de sol). **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

En el diagnóstico diferencial de la imagen radiológica se debe considerar lesiones como el quiste óseo aneurismático, osteoblastoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewing y osteomielitis crónica. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

## 3.2 Confirmación diagnóstica

### Síntesis de Evidencia / Racionalidad

El mal pronóstico del OS está dado porque al momento del diagnóstico un porcentaje importante (30%) está diseminado a otros órganos, principalmente pulmón. El 80% de los pacientes pueden desarrollar metástasis a nivel pulmonar; un 20% ó más suele presentarlas al momento de la primera consulta. **Nivel de evidencia 3. Recomendación C.**

El 20% de las metástasis no son visibles en las radiografías simples de tórax, pero pueden ser detectadas en su mayoría por tomografía computada<sup>25,26</sup>.

La tomografía computada y la resonancia magnética (siendo la RM superior al TC) son útiles para objetivar la extensión intraósea e intramedular del tumor, así como la infiltración a nivel muscular, articular o en tejido subcutáneo y estructuras neurovasculares<sup>27,28,57</sup>. El cintigrama permite detectar compromiso óseo a distancia.

Enneking<sup>29</sup> diseñó un sistema de estapificación para las neoplasias musculoesqueléticas que es universalmente aceptado y ha desplazado a la clasificación TNM (si bien existe la etapificación TNM, ésta no se utiliza).



## Recomendaciones

### 3.2.1 Consideraciones generales

Frente a una sospecha de OS fundada siempre solicitar radiografía simple de extremidades o esqueleto central siempre en dos planos: anteroposterior y lateral. Con radiografía con evidencia de enfermedad, derivar a centro especializado de tratamiento (debe acompañarse imágenes e informe). La radiografía debe ser informada por especialista con experiencia. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

Previa a la biopsia ósea con trocar, se debe realizar estudio de extensión<sup>30,31</sup>: **Nivel de evidencia 2. Recomendación B** en el centro que realizará el tratamiento quirúrgico oncológico.

### 3.2.2 Estudio de extensión

La etapificación inicial del osteosarcoma contempla los siguientes estudios por imágenes. **Nivel de evidencia 2. Recomendación B:**

- Radiografía anteroposterior y lateral del hueso comprometido en toda su longitud y articulaciones adyacentes.
- TC Tórax.
- Cintigrama óseo.
- Resonancia magnética y/o TC con contraste endovenoso del hueso comprometido en toda su longitud y articulaciones adyacentes para obtener una aproximación de la extensión local del tumor.

Previo a la cirugía y post quimioterapia neoadyuvante es necesario realizar los siguientes exámenes de imágenes: **Nivel de evidencia 2. Recomendación B.**

- RM del hueso comprometido: con la que se terminará de precisar la extensión local del tumor que ya había sido estudiada previamente. Esto involucra la evaluación del compromiso intraóseo así como extraóseo (compromiso neurovascular, articular y muscular) del tumor. Cabe destacar que los estudios por RM deben abarcar toda la longitud del hueso afectado por el tumor y articulaciones adyacentes, de manera de descartar la presencia de metástasis saltadas, cuya presencia modifica el plan quirúrgico.
- Una nueva TC de Tórax.
- TC de cerebro, si se sospecha por sintomatología o signos neurológicos (excepcionalmente).

Exámenes de Laboratorio indispensables. **Nivel de evidencia 3. Recomendación C):**

- Hemograma, VHS
- Función Renal
- Perfil Bioquímico completo (perfil hepático, renal y LDH)
- Función cardíaca, en mayores de 65 años o patología cardiovascular concomitante (ventriculografía isotópica o bien ecodoppler cardíaco).
- Exámenes preoperatorios convencionales (Grupo y RH, protrombina, TTPK, orina completa, ECG).

### 3.2.3 biopsia ósea por punción con trocar

El traumatólogo tratante informará al paciente respecto de objetivos, alternativas y riesgos del procedimiento. Consentimiento informado. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

La biopsia ósea debe ser realizada en el mismo centro especializado que efectuará el tratamiento. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

La biopsia ósea debe ser realizada por especialista traumatólogo con experiencia. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

### 3.2.4 anatomía patológica (ver Anexo 3)

La confirmación del diagnóstico de OS es siempre efectuada por el patólogo con experiencia en OS. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

La biopsia ósea debe ser procesada por especialistas con experiencia, y contempla inmunohistoquímica y citogenética. **Nivel de evidencia 3 Recomendación C.**

Con resultado de anatomía patológica positivo para OS, el médico tratante debe informar al paciente. Consentimiento informado. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

### 3.2.5 Etapificación

La estadificación de Enneking se basa en el grado, sitio y la presencia de metástasis. **Nivel de Evidencia 1. Recomendación A.**

Con respecto al grado histológico:

G1 es de bajo grado

G2 es de alto grado

Para la localización:

T1 es intracompartimental

T2 es extracompartimental

En cuanto a las metástasis:

M0, sin metástasis

M1, con metástasis

Con estos tres parámetros, se clasifica al tumor en una determinada etapa, con su correspondiente pronóstico asociado:

<p><b>Estadio I:</b> Son tumores de bajo grado y sin metástasis.  <b>Ia</b> es intracompartimental, <b>Ib</b> es extracompartimental  Sobrevida a 5 años 80%-85%</p>
<p><b>Estadio II:</b> No tiene metástasis, pero es de alto grado.  <b>Ila</b> intracompartimental, <b>Ilb</b> extracompartimental  Sobrevida a 5 años 60%</p>
<p><b>Estadio III:</b> Tiene metástasis y puede ser de alto o bajo grado.  <b>IIla</b> es intracompartimental y <b>IIlb</b> es extracompartimental.  Sobrevida a 5 años no pasa de 35 a 40%</p>
<p><i>Promediados todos los estadios, los mejores centros describen 75% de sobrevida global.</i></p>

Todos los osteosarcomas convencionales son de grado alto. El sitio se clasifica como intracompartimental o extracompartimental. Para ser intracompartimental, el osteosarcoma debe estar confinado dentro del periosteum. Este tipo de lesiones pertenecerían al grado IIA en el sistema de Enneking. La gran mayoría de osteosarcomas se extienden más allá del periosteum, lo cual los clasifica como IIB.

La presencia de metástasis clínicamente detectables se clasifica como estadio III en este sistema. Por razones prácticas, esencialmente hay dos tipos de pacientes: los que se presentan sin enfermedad metastásica clínicamente detectable

(osteosarcoma localizado) y los que se presentan con enfermedad metastásica clínicamente detectable (osteosarcoma metastásico).

### 3.3 Tratamiento

#### Síntesis de Evidencia / Racionalidad

Los pacientes con osteosarcoma sin metástasis, se ven favorecidos al recibir una terapia basada en quimioterapia neoadyuvante, cirugía y terapia adyuvante con diferentes esquemas de más de dos drogas, respecto de cirugía sola u otras combinaciones de tratamiento. Las series -y algunos ensayos controlados- han ido demostrando sucesivamente una mejoría en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con este esquema respecto de la experiencia histórica<sup>57</sup>. **Nivel de Evidencia 2. Recomendación B.**

La mayoría de los pocos ensayos aleatorizados realizados en esta área se limita a comparar distintos esquemas de QT entre sí. Un ensayo que comparó QT neoadyuvante + cirugía vs. cirugía seguida de QT adyuvante no encontró diferencias significativas entre los grupos. Por su parte, el tiempo libre de enfermedad y la supervivencia están directamente relacionados con la respuesta histológica de los pacientes a la terapia neoadyuvante. **Nivel de Evidencia 2. Recomendación B.**

Con la introducción de la quimioterapia adyuvante en general, antes y después de la cirugía en pacientes con enfermedad localizada, la tasa de supervivencia a 5 años se elevó de 20 a 70%.

Los pacientes con recurrencia no operable se pueden ver beneficiados con la administración de QT de segunda línea<sup>57</sup> **Nivel de Evidencia 3. Recomendación C.**

**QT neoadyuvante:** es un concepto introducido por Rosen en 1983, teniendo presente que no hay evidencias que retrasar la cirugía por la quimioterapia de inducción afecte a la supervivencia. La racionalidad de la QT neoadyuvante (preoperatoria) está en<sup>32,33,34,35,36</sup>:

- a. Probar in vivo la sensibilidad del tumor a la QT, expresado en % de necrosis tumoral en la pieza operatoria, la cual es un factor pronóstico independiente de SG.
- b. Reducir tamaño tumoral para lograr cirugía conservadora (preservación de extremidad)<sup>37,38</sup>.
- c. Controlar la enfermedad metastásica microscópica pulmonar, que esta presente al diagnóstico y que no es detectada por las imágenes y que es responsable de la progresión de enfermedad si no reciben QT. **Nivel de Evidencia 1. Recomendación A.**

La QT se basa en la combinación de drogas antineoplásicas conocidas porque el OS es sensible en forma individual a cada una de ellas: adriamicina, cisplatino, ifosfamida.

**QT adyuvante:** La racionalidad de la QT adyuvante se basa en que la enfermedad micrometastásica puede ser controlada antes que alcance gran volumen tumoral. Ya en 1987 Eilber<sup>57</sup> demostró las ventajas –en sobrevida a 2 años– de la QT adyuvante en estos pacientes. **Nivel de Evidencia 1. Recomendación A.**

Estudios posteriores han comparado distintos esquemas de terapia, pero no hay datos concluyentes al respecto.

**Aloinjerto óseo:** esta técnica se utilizaba con mayor frecuencia antes de la incorporación de las endoprótesis, aunque se sigue indicando para reconstrucciones intercalares o de hombros. **Nivel de Evidencia 4. Recomendación D.**

**Endoprótesis ósea:** en la experiencia nacional esta tecnología ha permitido efectuar cirugía conservadora en un alto porcentaje de casos. **Nivel de Evidencia 3. Recomendación C.**

**Radioterapia:** este tipo de tumores no son radiosensibles<sup>39,40,41,42,43</sup>. **Nivel de Evidencia 3. Recomendación C.**

**Kinesioterapia:** Pese a la escasez de estudios controlados<sup>44,45,46,47,48,49,50</sup>, existe consenso y la experiencia nacional<sup>51</sup> sugiere que es imprescindible someter a estos pacientes a un programa de rehabilitación y que éste debe comenzar en el post operatorio inmediato. **Nivel de Evidencia 3. Recomendación C.**

La mayoría de los autores sugiere que la rehabilitación que incluye kinesioterapia, terapia ocupacional y adaptación psicológica está indicada especialmente para el entrenamiento de la colocación de prótesis y entrenamiento de su uso cuando se trata de cirugía radical o la aplicación de de protocolos kinésicos específicos cuando se trata de cirugía conservadora lo que mejora la calidad de vida y funcionalidad de los pacientes. **Nivel de Evidencia 4. Recomendación D.**

**Prevención de TVP/TEP:** Pese a que no existen ensayos aleatorizados específicamente en esta población de pacientes, la evidencia en otros subgrupos sugiere que la profilaxis debiera reducir la incidencia de TVP, y que ésta debe realizarse por al menos 4 semanas<sup>52</sup>. **Nivel de Evidencia 1. Recomendación A,** uso de medias elásticas antitrombóticas y ejercicios para prevención o vaciamiento de edema.

**Transfusiones sanguíneas:** Sólo se encontró un estudio de cohorte retrospectiva de baja calidad que evaluó la asociación entre el uso de transfusión preoperatoria y sobrevida en

pacientes con terapia multimodal, que no demostró diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes transfundidos y no transfundidos. **Nivel de Evidencia 3. Recomendación C.**

### Recomendaciones

Los pacientes sin compromiso de órganos a distancia deben recibir información de su médico tratante sobre objetivos, riesgos y alternativas de tratamiento. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D**

El tratamiento es decidido y realizado esencialmente por equipo multidisciplinario. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

Una vez confirmado el diagnóstico de OS:

- El 100% de los pacientes se hospitaliza durante el tratamiento de quimioterapia. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**
- Todos los pacientes requerirán de catéter venoso central con o sin bolsillo subcutáneo. Mientras el paciente esté hospitalizado, efectuar curación diaria. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**
- El 50% de los pacientes post quimioterapia puede presentar neutropenia febril de alto riesgo. Durante el curso de ésta, hospitalizar en sala de aislamiento. **Nivel de evidencia 3. Recomendación C.**
- Todas (100%) las personas deben recibir tratamiento para el dolor si fuese necesario. **Nivel de evidencia 3. Recomendación C.**

#### 3.3.1 QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

El tratamiento con quimioterapia está indicado en los pacientes con OS localizado hasta estadio IIB. **Nivel de evidencia 2. Recomendación B.**

Todo paciente debe recibir control por oncólogo médico; examen físico y exámenes de laboratorio: hemograma, función hepática y renal, más LDH, antes de cada ciclo de QT (niveles normales). **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

El oncólogo tratante informará al paciente respecto de objetivos, alternativas y riesgos del procedimiento. Consentimiento informado. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

Los pacientes deben ser evaluados funcionalmente con hemograma (reserva medular), perfil bioquímico (función hepática y renal), LDH y FA para acceder con seguridad a la quimioterapia de inducción (neoadyuvante). **Nivel de evidencia 4. Recomendación C.**

Previo a la QT se debe instalar un catéter con reservorio para QT, el cual tiene por objeto evitar la toxicidad venosa periférica (dolor, flebitis, extravasación, necrosis de tejidos por adriamicina). **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

Se recomienda 3 ciclos de QT cada 21-28 días, según recuperación hematológica, con Hg > 8.0 gr/dl; RAN: >1500 neutrofilos y Plaquetas > 100.000.

Los ciclos 1º y 3º corresponden a:

Cisplatino:

Doxorubicina

El ciclo 2º:

- Ifosfamida
- Mesna
- Doxorubicina, con profilaxis primaria de neutropenia.

Durante el tratamiento se recomienda efectuar control clínico con examen físico completo, hemograma y creatininemia los días 1, 21, 30, 42 y 55. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

Posterior a la quimioterapia neoadyuvante es necesario realizar los siguientes exámenes de imágenes. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D:**

RM del hueso comprometido: con la que se terminará de precisar la extensión local del tumor que ya había sido estudiada previamente. Esto involucra la evaluación del compromiso intraóseo y extraóseo (compromiso neurovascular, articular y muscular) del tumor. Cabe destacar que los estudios por RM deben abarcar toda la longitud del hueso afectado por el tumor y las articulaciones adyacentes, de manera de descartar la presencia de metástasis saltadas, cuya presencia modifica el plan quirúrgico.

- Una nueva TC de Tórax.
- TC de cerebro, si se sospecha por sintomatología o signos neurológicos (excepcionalmente).

### 3.3.2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Es recomendable su ejecución luego de la 3ª a la 4ª semana de finalizada la quimioterapia neoadyuvante. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

El paciente requiere de catéter venoso transitorio, sonda vesical y antibióticos profilácticos, previo a la cirugía. ***Nivel de evidencia 4. Recomendación D.***

Junto a los exámenes preoperatorios, se debe re-etapificar al paciente con TC de tórax y resonancia magnética ósea de la zona comprometida. Solicitar consentimiento informado para la cirugía. ***Nivel de evidencia 4. Recomendación D.***

Existen dos alternativas quirúrgicas:

### **Cirugía Radical**

Cuando existe compromiso extenso de partes blandas y del paquete vículo nervioso.

- Amputación (a través del hueso).
- Desarticulación (en articulación proximal al compromiso óseo).

### **Cirugía Conservadora**

Se realiza resección oncológica con margen amplio. Debe realizarse citología intraoperatoria del margen de sección quirúrgica ósea y eventualmente de los márgenes del compromiso de las partes blandas (biopsia rápida).

Dependiendo de localización, la reconstrucción se puede realizar con:

- aloinjerto con hueso de banco (puede ser intercalar u osteoarticular)
- endoprótesis de resección Prótesis modular con articulación con rotación y de titanio pulido
- aloprótesis (compuesto de aloinjerto más prótesis)
- 80% rodilla
- 10% humero proximal

Pueden requerir de reparación vascular: sutura o puentes, así como colgajos musculares.

Técnica quirúrgica:

- Resección en bloque del tumor y la cicatriz de la biopsia previa.
- Al menos un margen de tejido normal > 1 cm o al menos una barrera anatómica (fascia, perineurio, adventicia, periostio)
- Sustitución protésica o por injerto (alo o auto injerto)
- Si se encuentra compromiso de estructuras vitales, se procede a amputación o desarticulación.

En general todos los casos requieren de transfusión de hemoderivados durante el acto quirúrgico, pero su indicación debe estar basada en las necesidades fisiológicas. ***Nivel de evidencia 4. Recomendación D.***



Post cirugía se requiere en general de 1-3 días de hospitalización en Unidad de tratamiento intermedio, y luego hospitalización simple, en promedio 7 días.

La rehabilitación debe comenzar en el post operatorio inmediato (ver Anexo 4). **Nivel de evidencia 4. Recomendación D**

Todo paciente debe recibir prevención de tromboembolismo pulmonar post cirugía, por 30 días, con heparina de bajo peso molecular. **Nivel de evidencia 1. Recomendación A.**

### **Imágenes posteriores a la cirugía**

Se requiere una radiografía anteroposterior y lateral de control dentro de las primeras 24 horas.

Si fuese necesario, radiografía de control de la zona antes del mes post cirugía ante sospecha de complicaciones.

### **Kinesioterapia postoperatoria**

Todos los pacientes iniciarán la rehabilitación, según indicación médica lo más precozmente posible (postoperatorio inmediato). En rodillas se indica uso de aparato de movilización pasiva permanente desde la recuperación anestésica. **Nivel de evidencia 4. Recomendación C.**

### **3.3.3 QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE (POST CIRUGÍA)**

Es recomendable su ejecución luego de 4 semanas de finalizada la cirugía<sup>53</sup>, con resultados de anatomía patológica de la pieza quirúrgica, hemograma completo, creatinina y LDH. **Nivel de evidencia 3. Recomendación C.**

Se realizan 3 ciclos de QT de igual esquema de drogas antineoplásicas (DA) pero en orden inverso: Ifosfamida - adriamicina; Cisplatino - adriamicina; Ifosfamida-adriamicina. Si la necrosis tumoral es inferior a 95% deben administrarse los 3 ciclos con Ifosfamida. **Nivel de evidencia 3. Recomendación C.**

Durante la quimioterapia adyuvante, se efectuará control clínico con hemograma completo, LDH y creatininemia los días 1, 21, 42 y 55 de iniciada la QT. **Nivel de evidencia 3. Recomendación C.**

Al término de la QT los pacientes son re-evaluados con los mismos exámenes que en la etapificación para definir su estado de enfermedad. ***Nivel de evidencia 3. Recomendación C.***

#### **Imágenes posteriores a la cirugía y quimioterapia adyuvante:**

- TC tórax cada 3 meses durante los dos primeros años y semestral durante los siguientes 3 años.
- Cintigrama óseo, que se realizará en forma anual durante los cinco siguientes años, siendo el primero de estos controles 1 año después de finalizada la quimioterapia adyuvante.
- Radiografías Anteroposterior y lateral, indispensables para controles trimestrales de los dos primeros años y semestrales de los siguientes tres años. Eventual TC si existiera sospecha de recidiva local.

#### **Tratamientos Adicionales:**

Posterior a la administración de quimioterapia, se recomienda administrar factor estimulante de colonias. ***Nivel de evidencia 3. Recomendación C.***

Si la necrosis tumoral de la pieza operatoria es inferior al 95%, se recomienda efectuar los ciclos post operatorios con ifosfamida. ***Nivel de evidencia 3. Recomendación C.***

Los pacientes deben recibir la información médica y educación de enfermería respecto de su autocuidado durante todo su tratamiento, así también sobre los probables síntomas secundarios, entre ellos: complicaciones post cirugía inmediatas (11,3%), tardías (7,7%); complicaciones durante y posteriores a la quimioterapia: náuseas y vómitos (60%), alopecia (100%), neutropenia febril (20%); toxicidad tardía (infertilidad, 2º neoplasias). ***Nivel de evidencia 4. Recomendación D.***

Si el paciente presenta neutropenia febril, al ciclo siguiente debe recibir 80% de la dosis de ifosfamida e igualmente emplear factor estimulante de granulocitos. ***Nivel de evidencia 2. Recomendación B.***

### *¿Qué ofrecer a los pacientes con OS metastásico o avanzados?*<sup>54</sup>

Alrededor del 20-30% de los pacientes con OS debutan con metástasis, de ellas el 80% son pulmonares.

Los pacientes que debutan con enfermedad metastásica: pulmonar masiva, ósea múltiple, cerebral, o simultanea, generalmente se asocian pese al uso de poliquimioterapia de igual esquema que para enfermedad localizada, a pobre sobrevida, alrededor de 20% a 5 años, lo cual no ha mejorado desde la introducción de la QT en la década del 70. En estos casos se recomienda tratamiento sintomático paliativo en Hospital de origen.

Dentro de los pacientes que debutan con enfermedad metastasica pulmonar, existe un subgrupo de pacientes: aquellos con 4 ó menos metástasis por hemotórax, que se benefician de la QT neoadyuvante, si se agrega resección completa de los nódulos pulmonares, inmediatamente después de la cirugía del tumor primario y completan QT adyuvante, con lo cual se eleva la sobrevida a alrededor del 40% a 5 años. En este grupo particular se recomienda proceder como enfermedad localizada.

Para aquellos pacientes que fueron tratados por OS localizado y que presentan metástasis pulmonares<sup>55</sup>, si éstas son 4 ó menos por hemitórax, estos pacientes deben ser sometidos a resección completa de los nódulos pulmonares, dado que este sólo procedimiento mejora su sobrevida **Nivel de evidencia 2. Recomendación B.** En aquellos casos que las lesiones pulmonares son irresecables (más de 4 nódulos por hemitórax), por número o tamaño se pueden beneficiar de QT paliativa, la cual mejora calidad de vida, pero no la sobrevida.

En QT de segunda línea se recomienda Cisplatino-etoposido, según evaluación del comité oncológico.

En aquellos pacientes tratados por OS localizado, que recaen a nivel óseo u otro diferente a pulmón no se ha visto beneficio con el uso de quimioterapia paliativa.

#### **3.3.4 RADIOTERAPIA**

No está indicada en pacientes con OS. **Nivel de evidencia 3. Recomendación C.**

### 3.4 Seguimiento, Recaída<sup>56</sup> y Rehabilitación

#### 3.4.1 Seguimiento

El 20% de los pacientes tratados por OS recaerán.

De estos el 80% lo hará en los primeros dos años de seguimiento. La recidiva local puede ser exclusiva o simultánea a metástasis a distancia; en ambos casos está indicada la resección y/o amputación o desarticulación. La localización a distancia más frecuente es pulmón. En este caso, si las lesiones son resecables, independiente del número, deben ser resecadas, dado que es lo único que en esta fase de la enfermedad ha mejorado la sobrevida. Posteriormente se puede plantear quimioterapia paliativa, la cual puede ser con Cisplatino - etoposido por un máximo de 6 ciclos, o ingresar en protocolo de investigación dependiendo del Centro. La localización metastásica ósea, hepática o cerebral es de mal pronóstico y solo se planteará tratamiento paliativo. **Nivel de evidencia 3. Recomendación C.**

En la medida que estos pacientes han mejorado su sobrevida, también se han visto recaídas tardías y segundas neoplasias (leucemias secundarias y tumores sólidos), por lo que se recomienda seguimiento de por vida. **Nivel de evidencia 3. Recomendación C.**

Actividades recomendadas para el seguimiento. **Nivel de evidencia 4. Recomendación D.**

Cronograma	Frecuencia	Actividad	
1º control	30 días	De finalizado el tratamiento quirúrgico con Radiografía simple local.	
2º control	30 días	De finalizado el tratamiento quimioterapia adyuvante con Radiografía simple local, TC Tórax y CO.	
1º año	Cada tres meses	Control clínico en forma paralela entre Traumatología o cirujano Oncólogo y Oncología médica: examen físico.	Radiografía simple local, TC Tórax
	Mensual	Si es aloinjerto	Rx local
	Anual	Control clínico: examen físico, hemograma y perfil bioquímico completo.	Cintigrama óseo

2° año	Cada tres meses	Control clínico en forma simultaneo en Traumatología y Oncología	TC de tórax Rx simple local	
	Anual	Control clínico: examen físico, hemograma y perfil bioquímico completo.		CO
3° al 5° año	Cada 6 meses	Control clínico en forma simultánea en Traumatología y Oncología	TC de tórax Rx simple local	
	Anual	Control clínico: examen físico, hemograma y perfil bioquímico completo.		CO según indicación
6° año en adelante	Anual	Control clínico: examen físico, hemograma y perfil bioquímico completo.	Rx de tórax y Rx simple local	
En caso de sospecha de recidiva local se solicitará TC o RNM				

### 3.4.2 Rehabilitación

La rehabilitación tanto como las ayudas técnicas de órtesis (bastones, andador, silla de ruedas, entre otros) deben mantenerse por el tiempo suficiente hasta **lograr la recuperación funcional en lo posible completa** (autonomía con calidad de vida).

Para los pacientes con amputación o cirugía radical deberá confeccionarse prótesis **externa y realizar un programa de entrenamiento protésico y kinésico a fin de adaptar la prótesis y reeducar la marcha.**

## 4. IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

### 4.1 Difusión

Se publicará una versión resumida (Versión de bolsillo) de la guía.

### 4.2 Evaluación del cumplimiento de la guía

Se recomienda evaluar la adherencia a las recomendaciones de la presente guía y los desenlaces de los pacientes mediante alguno(s) de los indicadores siguientes:

#### **Indicadores de proceso**

Proporción de pacientes operados por OS no metastático dentro de las 4 semanas siguientes a la fecha de confirmación diagnóstica

#### **Indicadores de resultado**

##### Sobrevida:

Sobrevida global a 2 (dos) años (de terminado el tratamiento) de los pacientes tratados por OS no metastático

Sobrevida global a 5 (cinco) años (de terminado el tratamiento) de los pacientes tratados por OS no metastático

Sobrevida global a 2 (dos) años (de terminado el tratamiento) de los pacientes tratados por OS metastático

Sobrevida global a 5 (cinco) años (de terminado el tratamiento) de los pacientes tratados por OS metastático

##### Conservación de la extremidad / autonomía:

Proporción de pacientes operados por OS no metastático que permanecen vivos y sin amputación a los 2 (dos) años de terminado el tratamiento.

Proporción de pacientes operados por OS no metastático que permanecen vivos y sin amputación a los 5 (cinco) años de terminado el tratamiento.

## 5. DESARROLLO DE LA GUÍA

No existen versiones previas de esta guía.

### 5.1 Grupo de trabajo

Los siguientes profesionales aportaron a la elaboración de esta guía. El Ministerio de Salud reconoce que algunas de las recomendaciones o la forma en que han sido presentadas pueden ser objeto de discusión, y que éstas no representan necesariamente la posición de cada uno de los integrantes de la lista.

<b>Berta Cerda A.</b>	Oncólogo Médico Jefe Unidad de Oncología Médica Instituto Nacional del Cáncer, Servicio de Salud Metropolitano Norte Coordinadora Programa Cáncer del Adulto, PANDA MINSAL Asesor Médico Unidad de Cáncer
<b>Orlando Wevar C.</b>	Médico-Cirujano, Traumatólogo Representante Oficial Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología Jefe del Equipo de Tumores del Instituto Traumatológico de Santiago. Asesor Médico Unidad de Cáncer
<b>Miguel Sepúlveda H.</b>	Médico-Cirujano, Traumatólogo Representante Oficial Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología Ex Jefe y actual asesor del Equipo de Tumores del Instituto Traumatológico de Santiago
<b>Virginia Martínez C.</b>	Médico Anatómo Patólogo Sociedad Chilena de A. Patológica Royal College of pathologists (UK) Academia Americana y Canadiense de Patología Profesor Titular de Anatomía Patológica, Fac Medicina U. de Chile. Presidente de la Comisión de A. Patológica de ASOFAMECH y CONACEM Dpto. A. Patológica Fac. Medicina U. de Chile
<b>Jorge Díaz J.</b>	Médico-Cirujano. Especialidad Radiología. Representante Oficial Sociedad Chilena de Radiología. Centro de Imagenología. Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Jefe de la Unidad de Radiología Músculo-esquelética.
<b>Patricio Garrido S.</b>	Kinesiólogo Representante Oficial Colegio de Kinesiólogos de Chile Integrante equipo de tumores músculo esqueléticos Instituto Traumatológico de Santiago
<b>Eduardo Ramírez C.</b>	Kinesiólogo Presidente Colegio de Kinesiólogos de Chile A.G.

<b>Patricia Fuentes I.</b>	Matrona División de Gestión de Redes Asistenciales Subsecretaría de Redes Asistenciales
<b>Verónica Medina U.</b>	Departamento de Planificación Institucional FONASA
<b>M<sup>a</sup>Lea Derio P. (Coordinadora del Grupo)</b>	Enfermera, Especialista en Oncología del adulto Licenciada en Salud Pública Encargada Cáncer del Adulto Unidad de Cáncer MINSAL Departamento de Enfermedades No Transmisibles División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública
<b>Dra. Beatriz Heyermann G.</b>	Unidad de Fortalecimiento y Desarrollo del AUGE División de Gestión de Redes Asistenciales Subsecretaria de Redes Asistenciales
<b>Patricia Kraemer G.</b>	Documentalista Secretaría Técnica AUGE División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública
<b>Dolores Toha T.</b>	Médico-Cirujano, pediatra neonatóloga Jefa Secretaría Técnica AUGE División de Prevención y Control de Enfermedades Subsecretaría de Salud Pública

*Diseño y diagramación de la Guía*

*Lilian Madariaga S.*

*Secretaría Técnica GES  
División de Prevención y Control de Enfermedades  
Subsecretaría de Salud Pública  
Ministerio de Salud*

## 5.2 Declaración de conflictos de interés

Ninguno de los participantes ha declarado conflicto de interés respecto a los temas abordados en la guía.

Fuente de financiamiento: El desarrollo y publicación de la presente guía han sido financiados íntegramente con fondos estatales.



### 5.3 Revisión sistemática de la literatura

La mayor parte de la bibliografía fue aportada por los miembros del panel de expertos y profesionales del Ministerio de Salud.

Se realizó además una revisión sistemática de la literatura a cargo de un grupo de metodólogos externos<sup>57</sup> (detalles de esta revisión pueden ser consultados en la Unidad de Cáncer, Departamento de Enfermedades no Trasmisibles, División de Prevención y Control de Enfermedades, Subsecretaría de Salud Pública).

### 5.4 Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron elaboradas por consenso simple del grupo de expertos.

### 5.5 Validación de la guía

No se realizaron aplicaciones piloto de la guía, ni fue entregada a revisores externos previo a su publicación.

### 5.6 Vigencia y actualización de la guía

**Plazo estimado de vigencia:** 3 años desde la fecha de publicación.

Esta guía será sometida a revisión cada vez que surja evidencia científica relevante, y como mínimo, al término del plazo estimado de vigencia.

**ANEXO 1: Glosario de Términos y Abreviaturas**

<b>GPC</b>	Guía Práctica Clínica
<b>OS</b>	Osteosarcoma
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>DA</b>	Drogas antineoplásicas
<b>FA</b>	Fosfatasas alcalinas
<b>LDH</b>	Deshidrogenasa láctica
<b>QT Neoadyuvante</b>	Quimioterapia antes de la cirugía
<b>QT Adyuvante</b>	Quimioterapia después de la cirugía
<b>IC</b>	Infusión continua
<b>CO</b>	Cintigrama óseo
<b>TC</b>	Tomografía axial computarizada
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>SLE</b>	Sobrevida libre de enfermedad
<b>SG</b>	Sobrevida global
<b>TEP</b>	Tromboembolismo pulmonar
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda

## ANEXO 2: Niveles de Evidencia y Grados de recomendación

**Tabla 1: Niveles de evidencia**

Nivel	Descripción
1	Ensayos aleatorizados
2	Estudios de cohorte, estudios de casos y controles, ensayos sin asignación aleatoria
3	Estudios descriptivos
4	Opinión de expertos

**Tabla 2: Grados de recomendación**

Grado	Descripción <sup>(1)</sup>
A	Altamente recomendada, basada en estudios de buena calidad.
B	Recomendada, basada en estudios de calidad moderada.
C	Recomendación basada exclusivamente en opinión de expertos o estudios de baja calidad.
I	Insuficiente información para formular una recomendación.

(1): Estudios de "buena calidad": En intervenciones, ensayos clínicos aleatorizados; en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte con análisis multivariado; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar, adecuada descripción de la prueba y ciego. En general, resultados consistentes entre estudios o entre la mayoría de ellos.

Estudios de "calidad moderada": En intervenciones, estudios aleatorizados con limitaciones metodológicas u otras formas de estudio controlado sin asignación aleatoria (ej. Estudios cuasi experimentales); en factores de riesgo o pronóstico, estudios de cohorte sin análisis multivariado, estudios de casos y controles; en pruebas diagnósticas, estudios con gold estándar pero con limitaciones metodológicas. En general, resultados consistentes entre estudios o la mayoría de ellos.

Estudios de "baja calidad": Estudios descriptivos (series de casos), otros estudios no controlados o con alto potencial de sesgo. En pruebas diagnósticas, estudios sin gold estándar. Resultados positivos en uno o pocos estudios en presencia de otros estudios con resultados negativos.

Información insuficiente: Los estudios disponibles no permiten establecer la efectividad o el balance de beneficio/daño de la intervención, no hay estudios en el tema, o tampoco existe consenso suficiente para considerar que la intervención se encuentra avalada por la práctica.

### ANEXO 3. Guía para el manejo e informe de las biopsias y piezas quirúrgicas con diagnóstico presunto o comprobado de osteosarcoma

#### **Biopsia Ósea en Osteosarcoma**

- Biopsia con trocar: dependiendo del diámetro, dividir longitudinalmente. Buscar y disecar separadamente material blando y procesar sin descalcificar.
- Fijación en formalina por 6 a 12 horas según el diámetro de la biopsia.
- Decalcificar por 12 a 24 horas en ácido nítrico al 10%. Lavar en agua corriente durante 5 minutos.
- Procesar.

#### *Notas:*

- *La biopsia diagnóstica debería ser realizada por el mismo equipo que efectuará el tratamiento.*
- *El paciente con sospecha de osteosarcoma debería ser remitido con sus imágenes al centro de tratamiento.*
- *Anatomía Patológica entregará en sobre cerrado el resultado de la biopsia para ser entregada al médico tratante.*

#### **Decalcificación**

La lámina ósea completa, una vez fijada debe someterse a decalcificación en ácido nítrico al 10% con 0.5% de urea, en un volumen aproximado de 10 a 1 respecto al tejido. Cambiar la solución decalcificadora día por medio. El hueso estará listo cuando se pueda cortar con bisturí.

#### **Informe Histopatológico**

- Resección segmentaria
- Amputación

#### **Procedimiento:**

- a. Revisión de las radiografías previas a la operación.
- b. Mediciones.
- c. Determinación de presencia, posición y dimensión de los sitios de biopsias.
- d. Búsqueda de ganglios linfáticos.
- e. Separar un corte transversal del extremo óseo proximal.
- f. Separar los tejidos blandos hasta el periostio; si hay extensión del tumor a partes blandas, disecar a su alrededor: compromiso articular.
- g. Separar una muestra del tejido de biopsia.
- h. Seccionar longitudinalmente los huesos de la pieza operatoria (ant. y post.).
- i. Fotografías, fotocopias de la lesión. Mapa de los cortes a examinar.
- j. Cortar una lámina ósea de 5 mm de espesor, de toda la altura del hueso comprometido.

- Biopsia
- Resección segmentaria
- Amputación

**Descripción:**

- a. Presencia, posición y dimensión de la cicatriz o sitios de biopsia
- b. Características del tumor:

**Localización**

Hueso comprometido

- Diáfisis, metáfisis, epífisis
- Medula, corteza, periostio
- Compromiso articular
- Compromiso de tejidos blandos
- Levantamiento del periostio
- Compromiso del trayecto de biopsia

Del tumor: tamaño, forma, color, límites, consistencia (mixoide, fibroso, cartilagíneo, óseo), hemorragias, quistes, necrosis

Distancia del tumor al margen de resección óseo

Hueso no tumoral; lesiones satélites

Características de las partes blandas

Ganglios linfáticos; paquete vasculonervioso

**Cortes para histología:**

- a. Tumor: 4 ó más cortes dependiendo del tamaño, cualquier área diferente; límites del tumor: corteza adyacente, médula, línea epifisaria, cartílago articular, periostio, tejidos blandos.
- b. Sitio de biopsia previa.
- c. Hueso no comprometido, a mitad de distancia del margen.
- d. Margen óseo de resección.
- e. Cualquier zona anormal de hueso, tejidos blandos o piel.
- f. Ganglios linfáticos.

En casos de quimioterapia preoperatoria:

- Tomar sección longitudinal de toda la altura del hueso comprometido, incluida su extensión a partes blandas o articulación.
- Fotografiar, fotocopiar.
- Hacer mapa de los cortes, que deben incluir la totalidad de dicha lámina (10-20 bloques).
- Estimar el porcentaje de necrosis y tejido tumoral sobreviviente post-quimioterapia (tejidos blandos, cortical, subcortical, ligamentos, áreas en contacto con cartílago).

El informe histopatológico debe estar disponible para el oncólogo dentro de las 4 semanas post cirugía.

### **Referencias**

1. Rosai, J. Rosai and Ackerman´s SURGICAL PATHOLOGY. Vol.2, 9º edición, cap.24, pág. 2150. Apéndice E pág.2916. Mosby, Edimburgo, Nueva York, Oxford, Filadelfia, St. Louis, Sidney, Toronto 2004.
2. Fletcher, C, Unni, K y Mertens, F. Pathology & Genetics. Tumours of Soft Tissue and Bone. Cap.11, pág.264. IARC Press, Lyon, 2002.
3. Unni, K, Inwards, C, Bridge, J, Kindblom, L-G y Wold, L. AFIP Atlas of Tumor Pathology, serie 4. Tumors of the Bones and Joints. Cap.5, pág.135. ARP Press, 2005.

## ANEXO 4. Protocolo Kinésico

### Manejo Kinésico en Cirugías de Reconstrucción Alrededor de la Rodilla

Kinesiólogo Patricio Garrido Silva, Integrante equipo de tumores músculo esqueléticos,  
Instituto Traumatológico Santiago de Chile

#### Objetivos

- El manejo kinésico debe ser precoz y va orientado a la movilización en el post operado inmediato a objeto de no adquirir rigideces de las articulaciones próximas a la cirugía, mejorar función, bipedestación y marcha con bastones.
- Mejorar la calidad de vida de las personas sometidas a cirugía oncológica a través de un programa de rehabilitación kinésica precoz tendiente a prevenir los efectos deletéreos del tratamiento quirúrgico, contribuyendo a recuperar la funcionalidad previa, entregándole herramientas para su reintegración social.

#### Criterio de Inclusión

Toda persona adulta, mayor de 15 años con diagnóstico de osteosarcoma sin metástasis confirmado.

#### Criterios De Exclusión

Pacientes con patología descompensada, multisistémica u otros cánceres activos.

#### Material y Métodos

Se describen las técnicas a realizar dependiendo de la cirugía y de la sustitución en el salvamento de la extremidad y para eso se diseñaron protocolos que se separan en:

- Resección Osteoarticular +Prótesis fémur distal.
- Resección Osteoarticular + Prótesis tibia proximal.
- Resección Osteoarticular + Aloinjerto fémur distal o tibia proximal.

#### Intervenciones Kinésicas Recomendadas

##### Etapa Hospitalización Post operatorio inmediato

Durante toda la hospitalización hasta el alta con pauta kinésica a domicilio.

##### Etapa Ambulatoria

A tres semanas de post operado se inicia plan terapéutico con electroestimulación de fortalecimiento y ejercicios progresivos.

**Condiciones de alta kinésica**

Rango articular sobre 90% de flexión. Fuerza muscular M4-M5. Marcha fluida sin claudicación con un bastón contra lateral discontinuado o sin bastón.

**Recomendaciones**

Protocolos kinésicos diseñados para las tres cirugías referidas.

**Resección Osteoarticular + Prótesis Fémur Distal**

Sin desinserción tendón rotuliano

Tratamiento post operado hospitalizado:

- 1º- 3º día: ejercicios movilidad de rodilla y extremidad en general.
- 4º- 5º día: deambulaci3n con carga parcial a tolerancia extremidad op (andador, 2 bastones)
- Alta hospitalaria con plan kinésico a domicilio.
- 3º semana: terapia fortalecimiento muscular, con corriente de fortalecimiento.
- 4º semana: fortalecimiento extremidad operada con resistencia externa

**Resección Osteoarticular + Prótesis Tibia Proximal**

Con desinserci3n tend3n rotuliano + resecci3n lca + lcp.

Embarillamiento del tend3n rotuliano, con malla, con fijaci3n proximal y distal adosada a la prótesis.

Protecci3n con rotaci3n de gemelo medial.

**Con desinserci3n tend3n rotuliano + resecci3n lca + lcp.**

Fijaci3n del tend3n rotuliano a la prótesis.

Protecci3n con rotaci3n de gemelo medial.

- 1º- 3º día movilidad de rodilla limitada (dentro del rango) (ejercicios isométricos + isotónicos).
- 4º- 5º día: deambulaci3n con andador y posteriormente con bastones con carga parcial axial, a tolerancia.
- Alta hospitalaria con plan kinésico a domicilio.
- 4º semana tto ambulatorio.
- Ejercicios de fortalecimiento con corriente de fortalecimiento muscular y resistencias progresivas.
- Plan progresivo de ejercicios seg3n protocolo específico.

**Resección Osteoarticular + Aloinjerto Fémur Distal o Tibia Proximal**

*Tratamiento Post Operado. Hospitalizado:*

- Sin carga por 3 a 4 meses aproximadamente, hasta consolidaci3n.
- 1º Día: Isométricos de cuádriceps + Isotónicos de tobillo y dedos del pie.
- 2º Día: Se adicionan ejercicios suaves y progresivos de flexo-extensi3n de cadera y rodilla, dentro de un rango limitado (20º A 25º aprox.) Sin solicitar tensi3n del tend3n rotuliano.



3º Día: Ejercicios de extremidad inferior contralateral y extremidades superiores.

4º-5º Día: marcha en andador y con 2 bastones, sin apoyar extremidad inferior operada

Alta hospitalaria con plan kinésico a domicilio.

*Tratamiento Ambulatorio:*

3º Semana: Control Médico

4º Semana: Inicia Kine

Plan Fortalecimiento Cuadriceps con corriente, fortalecimiento muscular.

Ejercicios dentro de un rango limitado (20º a 30º aprox.)

6º Semana: Inicia trabajo sin resistencia, con palanca larga.

10º Semana: inicia carga mínima (5%-10%), según control rx + ejercicios con resist. ext. con pesas, comienza con 1 kg.

14º Semana: aumenta carga progresiva. Según control. rx 25%-35%

18º Semana: aumenta carga progresiva. Según control rx. 50%- 75%.

Carga 100% una vez que haya consolidación del aloinjerto al hueso propio (6 - 8 meses aprox.)

Los últimos estudios demuestran que la consolidación plena se produce al año.

**Recomendaciones para el egreso**

- Evolución hacia condición paliativa
- Descompensación metabólica y/o de patología concomitante
- Indicación expresa del médico tratante de suspensión de tratamiento.

## REFERENCIAS

---

- <sup>1</sup> Young J, Miller R. Incidence of malignant tumors in USA children. *J Pediatr* 1975;86:254-58.
- <sup>2</sup> ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of osteosarcoma.
- <sup>3</sup> Vassallo, J.A.; Barrios, E.- Actualización Ponderada de los Factores de Riesgo del Cáncer. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer, 2003.
- <sup>4</sup> Fletcher C, Unni K, Mertens F. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the soft tissue and bone. 1a Ed. Lyon: IARC Press. 2002: 262-285.
- <sup>5</sup> Jung J, Millar R. Incidence of malignant tumours in U.S children. *J Pediatr* 1975; 86:254. *Revista Venezolana de Oncología* 12; 4:143-170.
- <sup>6</sup> Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a clinical review. *J Clin Oncol* 1994;12(2):423-31.
- <sup>7</sup> Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, et al. Pediatric osteosarcoma. Therapeutic strategies, results and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* 1990;8:1988-97.
- <sup>8</sup> Jaffe N, Smith D, Jaffe MR, et al. Intra-arterial cisplatin in the management of stage IIB osteosarcoma in the pediatric and adolescent age group. *Clinical Orthop Rel Res* 1991;270:15-21.
- <sup>9</sup> Rosen G, Nirenberg A. Chemotherapy for osteogenic sarcoma an investigative method, not a recipe. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1687-97.
- <sup>10</sup> Rosen G, Caparros B, Huvos AG. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982;49:1221-30.
- <sup>11</sup> Winkler K, Beron G, Kotz R. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma. Results of a cooperative German-Austrian study. *J Clin Oncol* 1984;617-24.
- <sup>12</sup> Eilber F, Giuliano A, Eckardt J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma. A randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987;5:21-26.
- <sup>13</sup> Rosen G. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopedics* 1983;8:659-64.
- <sup>14</sup> Link MP, Grier HE, Donaldson SS. Sarcoma of bone. *Clinical Pediatric Oncology*. Mosby Year Book 1991;545-76.
- <sup>15</sup> Benjamin RS, Chawla SP, Carrasco CH, et al. Primary chemotherapy for osteosarcoma with systemic adriamycin and intra-arterial cisplatin. *The Cancer Bulletin* 1990;42:314-17.
- <sup>16</sup> Bielac SS, Erttmann R, Looft G, et al. Platinum disposition after intraarterial and intravenous infusion of cisplatin for osteosarcoma. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 1989;24:376-80.
- <sup>17</sup> Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji RC, et al. Renal and hepatic concentrations of Platinum. Relationship to cisplatin time, dose, and nephotoxicity. *Journal of Clinical Oncology* 1985;3:1251-56.

- 
- <sup>18</sup> Hayes DM, Civitkovic E, Golbey RB, et al. High dose cis-platinum diammine dichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977;39:1372-81
- <sup>19</sup> Link Michael P, Eilber Frederik. Osteosarcoma, En: Pizzo PA, Poplack DG (editors). *Principles and practice of pediatric oncology*. 3th ed. Philadelphia: Lippincott; 1997. p. 889-914.
- <sup>20</sup> Varela Duran J, Dehner L. Post-irradiation osteosarcoma in childhood. A clinic pathologic study of three cases and review of the literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980;2:263-71.
- <sup>21</sup> Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD, et al. For the late effects study group. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. *N Engl J Med* 1987;317:588-93.
- <sup>22</sup> Manual "Cuándo sospechar un cáncer en el adulto y cómo derivar" Unidad de Cáncer MINSAL.2005
- <sup>23</sup> Dahlin DC, Unni KK. *Bone tumors. General aspects and data on 8542 cases*, 4th ed. Springfield IL: Charles C Thomas; 1986.
- <sup>24</sup> David S. Geller, MD, and Richard Gorlick, MD. Osteosarcoma: A Review of Diagnosis, Management, and Treatment Strategies. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* Volume 8, Issue 10 October 2010.
- <sup>25</sup> Neifeld J, Michaelis L, Doppman J. Suspected pulmonary metastases. Correlation of chest X-ray, whole lung tomograms and operative findings. *Cancer* 1977;39:383-87.
- <sup>26</sup> Vanel D, Henry Amar M, Lumbroso J, et al. Pulmonary evaluation of patients with osteosarcoma. Roles of standard radiography, tomography, CT, scintigraphy, and tomoscintigraphy. *ARJ* 1984;143:519-23.
- <sup>27</sup> Murphy WA Jr. Imaging bone tumors in the 1990. *Cancer* 1991;67:1169-76.
- <sup>28</sup> McKillop J, Etcubanas E, goris M. The indications for and limitations of bone scintigraphy, and tomoscintigraphy. *ARJ* 1984;143:519-23.
- <sup>29</sup> Enneking WF: A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop*, 1986, 204, 9-24.
- <sup>30</sup> Neifeld J, Michaelis L, Doppman J. Suspected pulmonary metastases. Correlation of chest X-ray, whole lung tomograms and operative findings. *Cancer* 1977;39:383-87.
- <sup>31</sup> Vanel D, Henry Amar M, Lumbroso J, et al. Pulmonary evaluation of patients with osteosarcoma. Roles of standard radiography, tomography, CT, scintigraphy, and tomoscintigraphy. *ARJ* 1984;143:519-23
- <sup>32</sup> Bielac SS, Erttmann R, Looft G, et al. Platinum disposition after intraarterial and intravenous infusion of cisplatin for osteosarcoma. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 1989;24:376-80.
- <sup>33</sup> Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji RC, et al. Renal and hepatic concentrations of Platinum. Relationship to cisplatin time, dose, and nephotoxicity. *Journal of Clinical Oncology* 1985;3:1251-56.
- <sup>34</sup> Jaffe N, Keifer R, Robertson R, et al. Renal toxicity with cumulative doses of cisplatin in pediatric patients with osteosarcoma. Effect on creatinine clearance and metotrexate excretion. *1987;59:1577-81.*
- <sup>35</sup> Hayes DM, Civitkovic E, Golbey RB, et al. High dose cis-platinum diammine dichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977;39:1372-81
- <sup>36</sup> Bacci Gaetano; MercuriMario, Longhi Alexandra, Ferrari Stefano, Bertoni Franco et al: Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *European Journal of Cancer* 41 (2005) 2079 - 2085

- 
- <sup>37</sup> Stewart DJ, Mikhael NZ, Nanji RC, et al. Renal and hepatic concentrations of Platinum. Relationship to cisplatin time, dose, and nephotoxicity. *Journal of Clinical Oncology* 1985;3:1251-56.
- <sup>38</sup> Hayes DM, Civitkovic E, Golbey RB, et al. High dose cis-platinum diammine dichloride. Amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer* 1977;39:1372-81
- <sup>39</sup> Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, et al. Pediatric osteosarcoma. Therapeutic strategies, results and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* 1990;8:1988-97.
- <sup>40</sup> Jaffe N, Smith D, Jaffe MR, et al. Intra-arterial cisplatin in the management of stage IIB osteosarcoma in the pediatric and adolescent age group. *Clinical Orthop Rel Res* 1991;270:15-21.
- <sup>41</sup> Rosen G, Nirenberg A. Chemotherapy for osteogenic sarcoma an investigative method, not a recipe. *Cancer Treat Rep* 1982;66:1687-97.
- <sup>42</sup> Rosen G, Caparros B, Huvos AG. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor preoperative chemotherapy. *Cancer* 1982;49:1221-30.
- <sup>43</sup> Winkler K, Beron G, Kotz R. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma. Results of a cooperative German-Austrian study. *J Clin Oncol* 1984;6:17-24.
- <sup>44</sup> Katrak P, O'connor B, Woodgate I. Rehabilitation after total femur replacement: a report of 2 cases. *Arch Phys Med Rehabil*. 2003 Jul;84(7):1080-4.
- <sup>45</sup> Kawamura H, Fuchioka S, Inoue S, Kuratsu S, Yoshikawa H, Katou K, Uchida A. Restoring normal gait after limb salvage procedures in malignant bone tumours of the knee. *Scand J Rehabil Med*. 1999 Jun;31(2):77-81.
- <sup>46</sup> Lampert M., Sugarbaker P. Rehabilitation of patients with extremity sarcoma. In: Sugarbaker PH, Malawer MM, editors. *Musculoskeletal Surgery for Cancer*. New York: Thieme; 1992:55-73.
- <sup>47</sup> Lewis M. Musculoskeletal oncology: a multidisciplinary approach. In: Ragnarsson KT, editor. *Rehabilitation of Patients with Physical Disabilities Caused by Tumors of the Musculoskeletal System*. Philadelphia: WB Saunders; 1992:429-48.
- <sup>48</sup> Bunting R. Rehabilitation of cancer patients with skeletal metastases. *Clin Orthop Rel Res*. 1995; 312:197-200.
- <sup>49</sup> Frieden RA, Ryniker D, Kenan S *et al*. Assessment of patient function after limb-sparing surgery. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993; 74: 38-43.
- <sup>50</sup> J. Lane J., Christ G., Khan S., Backus S., Rehabilitation for Limb Salvage Patients Kinesiologic Parameters and Psychologic Assessment. *Cancer Supplement* August 15, 2001;92(4): 1013-19
- <sup>51</sup> Kigo. Patricio Garrido, Dr. Miguel Sepúlveda, Dr. Orlando Wevar, Dr. Ricardo Tolosa. *Terapia kinésica en lesiones tumorales alrededor de la rodilla con cirugía conservadora*. Equipo Tumores Músculo Esqueléticos. Instituto Traumatológico. Santiago, Chile. 2008. (No publicado)
- <sup>52</sup> American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer Gary H. Lyman, Alok A. Khorana, Anna Falanga, Daniel Clarke-Pearson, Christopher Flowers, Mohammad Jahanzeb, Ajay Kakkar, Nicole M. Kuderer, Mark N. Levine, Howard Liebman, David Mendelson, Gary Raskob, Mark R. Somerfield, Paul Thodiyil, David Trent, and Charles W. Francis. *J Clin Oncol* 2007; 25:5490-5505

---

<sup>53</sup> Effect of time to resumption of chemotherapy after definitive surgery on prognosis for non-metastatic osteosarcoma.

Imran H, Enders F, Krailo M, Sim F, Okuno S, Hawkins D, Neglia J, Randall RL, Womer R, Mascarenhas L, Arndt CA. University of South Alabama, 1504 Springhill Avenue, Room 5231, Mobile, AL 36604, USA.

<sup>54</sup> High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions.

Bacci G, Rocca M, Salone M, Balladelli A, Ferrari S, Palmerini E, Forni C, Briccoli A.

Chemotherapy, Department of Musculoskeletal Oncology, Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna, Italy. gaetano.bacci@ior.it Jpn J Clin Oncol. 2011 Nov;41(11):1244-50. Epub 2011 Oct 11.

<sup>55</sup> 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.

Bacci G, Mercuri M, Briccoli A, Ferrari S, Bertoni F, Donati D, Monti C, Zanoni A, Forni C, Manfrini M. Sezione di Chemioterapia, Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy.

<sup>56</sup> Protocolo Tumores sólidos Cancer del Adulto, Unidad de Cáncer MINSAL 2008.

<sup>57</sup> Marcela Pezzani, Gabriela Moreno, Vivienne Bachelet. "Revisión Sistemática de la Literatura y Evaluación de las Tecnologías Sanitarias en Osteosarcoma para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica" INFORME FINAL. Santiago, Mayo 2008. Estudio comisionado por el Ministerio de Salud.