

INFORME FINAL

“Revisión Sistemática de la Literatura y Evaluación de las Tecnologías Sanitarias en Osteosarcoma para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica”

**Investigadores: Marcela Pezzani.
Metodóloga Jefe y Coordinadora: Gabriela Moreno.
Directora: Vivienne Bachelet.**

Santiago, 01 de julio de 2008.

Tabla de Contenido

1	INTRODUCCIÓN	8
2	DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR	8
3	OBJETIVO GENERAL.....	8
4	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	8
4.1	Diagnóstico, Etapificación.....	8
4.2	Tratamiento	9
4.3	Seguimiento	9
5	MÉTODOS.....	9
5.1	Búsqueda Bibliográfica	9
5.1.1	Fuentes:	9
5.1.2	Palabras clave:	10
5.1.3	Cobertura temporal de la búsqueda:	10
5.1.4	Idiomas:	10
5.2	Criterios de Inclusión	10
5.3	Criterios de Exclusión.....	10
6	CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO	10
7	SÍNTESIS DE RESULTADOS	11
8	RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA	12
8.1	Revisiones Sistemáticas	12
8.2	Estudios Primarios	12
9.	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	13
9.1	Diagnóstico y Etapificación	13

9.1.1	¿Cuáles son los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que se ven beneficiados por alguna de las formas de tratamiento, estos es, mejoran su sobrevida o calidad de vida con el tratamiento?.....	13
9.1.2	¿Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con estadios mayores de la y IIb de Enneking?	17
9.1.3	Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con puntajes de escala funcional de ECOG>3?.....	19
9.1.4	¿Cuál es la incidencia de este tumor en menores de 14 años y mayores de 60?	19
9.2	Tratamiento	19
9.2.1	¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada de los siguientes esquemas de tratamiento para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?	19
9.2.2	¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia neoadyuvante para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?.....	23
9.2.3	¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia post cirugía para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?	29
9.2.4	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad del haloinjerto óseo en la cirugía?.....	32
9.2.5	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de la endoprótesis ósea en la cirugía?.....	32
9.2.6	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de las transfusiones sanguíneas?	32
9.3	Seguimiento	32
9.3.1	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la evidencia de efectividad y seguridad de los distintos esquemas de seguimiento (periodicidad de los controles)?.....	32
9.3.2	En pacientes adultos con diagnóstico de osteosarcoma, ¿qué exámenes y estudios de imágenes son efectivos para el seguimiento de estos pacientes?	33
10.	RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS.....	34
10.1	Diagnóstico, Etapificación.....	34

10.1.1	¿Cuáles son los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que se ven beneficiados por alguna de las formas de tratamiento, estos es, mejoran su sobrevivida o calidad de vida con el tratamiento?.....	34
10.1.2	¿Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con estadios mayores de la y IIb de Enneking?.....	39
10.1.3	Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con puntajes de escala funcional de ECOG>3?.....	42
10.1.4	¿Cuál es la incidencia de este tumor en menores de 14 años y mayores de 60? ...	42
10.2	Tratamiento	42
10.2.1	¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada de los siguientes esquemas de tratamiento para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?	42
10.2.2	¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia neoadyuvante para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?.....	46
10.2.3	¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia post cirugía para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?	52
10.2.4	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad del haloinjerto óseo en la cirugía?	56
10.2.5	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de la endoprótesis ósea en la cirugía?.....	56
10.2.6	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de las transfusiones sanguíneas?	57
10.3	Seguimiento	57
10.3.1	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la evidencia de efectividad y seguridad de los distintos esquemas de seguimiento (periodicidad de los controles)?.....	57
10.3.2	En pacientes adultos con diagnóstico de osteosarcoma, ¿qué exámenes y estudios de imágenes son efectivos para el seguimiento de estos pacientes?	58
11.	SÍNTESIS DE EVIDENCIA.....	59
11.1	Diagnóstico, Etapificación.....	59

11.1.1	¿Cuáles son los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que se ven beneficiados por alguna de las formas de tratamiento, esto es, mejoran su sobrevivencia o calidad de vida con el tratamiento?.....	59
11.1.2	¿Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con estadios mayores de la y IIb de Enneking?.....	59
11.1.3	Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con puntajes de escala funcional de ECOG>3?.....	60
11.1.4	¿Cuál es la incidencia de este tumor en menores de 14 años y mayores de 60? ...	60
11.2	Tratamiento	61
11.2.1	¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada de los siguientes esquemas de tratamiento para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?	61
11.2.2	¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia neoadyuvante para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?.....	61
11.2.3	¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia post cirugía para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?	62
11.2.4	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad del haloinjerto óseo en la cirugía?	63
11.2.5	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de la endoprótesis ósea en la cirugía?.....	63
11.2.6	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de las transfusiones sanguíneas?	64
11.3	Seguimiento	64
11.3.1	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la evidencia de efectividad y seguridad de los distintos esquemas de seguimiento (periodicidad de los controles)?.....	64
11.3.2	En pacientes adultos con diagnóstico de osteosarcoma, ¿qué exámenes y estudios de imágenes son efectivos para el seguimiento de estos pacientes?	64
12.	CONCLUSIONES.....	65
12.1	Conclusiones Generales.....	65
12.2	Diagnóstico, Etapificación.....	65

12.2.1	¿Cuáles son los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que se ven beneficiados por alguna de las formas de tratamiento, estos es, mejoran su sobrevivida o calidad de vida con el tratamiento?.....	65
12.2.2	¿Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con estadios mayores de la y IIb de Enneking?.....	65
12.2.3	¿Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con puntajes de escala funcional de ECOG>3?.....	65
12.2.4	¿Cuál es el rango de edad en que se observa este diagnóstico?	66
12.2.5	¿Cuál es la incidencia de este tumor en menores de 14 años y mayores de 60? ...	66
12.3	Tratamiento	66
12.3.1	¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada de los siguientes esquemas de tratamiento para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?	66
12.3.2	¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia neoadyuvante para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?.....	66
12.3.3	¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia post cirugía para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?	67
12.3.4	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad del haloinjerto óseo en la cirugía?	67
12.3.5	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de la endoprótesis ósea en la cirugía?	67
12.3.6	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de las transfusiones sanguíneas?	67
12.4	Seguimiento	67
12.4.1	En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la evidencia de efectividad y seguridad de los distintos esquemas de seguimiento (periodicidad de los controles)?	67
12.4.2	En pacientes adultos con diagnóstico de osteosarcoma, ¿qué exámenes y estudios de imágenes son efectivos para el seguimiento de estos pacientes?	67
13.	ANEXOS.....	68
13.1	Revisiones Sistemáticas Seleccionadas.....	68

13.2	Revisiones Excluidas	68
13.3	Estudios Primarios Seleccionados.....	68
13.4	Literatura Gris	72
13.5	Revisiones	72
13.6	Estudios Primarios Excluidos	74
14.	ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS PRIMARIOS	76

1 INTRODUCCIÓN

Este informe ha sido elaborado dentro del marco de la adquisición número 757-905-LE07 llamada "Revisión de Literatura Científica y Evaluación de Tecnologías Sanitarias para el Desarrollo de Guías de Práctica Clínica", solicitada por la Subsecretaría de Salud Pública del Ministerio de Salud de Chile, y adjudicado a Medwave Estudios Ltda. mediante Resolución Número 834, con fecha 19 de diciembre de 2007 y firmada por la subsecretaria de salud pública, Doña Lidia Amarales Osorio, y correspondiente a convenio aprobado mediante Resolución Número 889. Las bases del presente estudio corresponden a los términos fijados en la Resolución No. 754 y el convenio corresponde a la resolución No. 889.

2 DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA A EVALUAR

El osteosarcoma es el tumor óseo maligno más común en la juventud, se origina en las células osteoblásticas de la cubierta externa del hueso, puede formar metástasis o propagarse a los tejidos cercanos al pie, a los tendones o a los músculos. También puede propagarse a través de la corriente sanguínea a otros órganos o huesos del cuerpo.

Existen distintos estadios en este tipo de cáncer. El tratamiento ha sufrido constantes cambios en los últimos años. En la década de los ochenta, la sobrevida del tumor era 10 a 20% con la cirugía, que en ese entonces consistía en la amputación. Con el uso de la quimioterapia la sobrevida mejoró, más aún con la quimioterapia asociada antes o después de la cirugía.

Se requiere evaluar la efectividad, la seguridad y resultados en la sobrevida del paciente, aplicando los distintos protocolos existentes (Zúñiga N, 2007).

3 OBJETIVO GENERAL

- Identificar, sintetizar y evaluar la mejor evidencia disponible sobre la utilidad de los métodos diagnósticos, efectividad y seguridad de los tratamientos y seguimiento para el osteosarcoma.

4 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar y sintetizar la evidencia disponible en la literatura internacional sobre los métodos diagnósticos de acuerdo a la etapificación del osteosarcoma.

4.1 Diagnóstico, Etapificación

- ¿Cuáles son los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que se ven beneficiados por alguna de las formas de tratamiento, estos es, mejoran su sobrevida o calidad de vida con el tratamiento?
- ¿Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con estadios mayores de Ia y IIb de Enneking?
- Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con puntajes de escala funcional de ECOG > 3?

- Para el diagnóstico de osteosarcoma:
 - ¿Cuál es el rango de edad en que se observa este diagnóstico?
 - ¿Cuál es la incidencia de este tumor en menores de 14 años y mayores de 60?

4.2 Tratamiento

- ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada de los siguientes esquemas de tratamiento para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?
 - Cirugía-quimioterapia-rehabilitación.
 - Quimioterapia-cirugía-quimioterapia-rehabilitación.
- ¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia neoadyuvante para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?
- ¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia post cirugía para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?
- En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad del haloinjerto óseo en la cirugía?
- En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de la endoprótesis ósea en la cirugía?
- En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de las transfusiones sanguíneas?

4.3 Seguimiento

- En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la evidencia de efectividad y seguridad de los distintos esquemas de seguimiento (periodicidad de los controles)?
- En pacientes adultos con diagnóstico de osteosarcoma, ¿qué exámenes y estudios de imágenes son efectivos para el seguimiento de estos pacientes?

5 MÉTODOS

La revisión sistemática se desarrollará en las siguientes etapas:

5.1 Búsqueda Bibliográfica

5.1.1 Fuentes:

Bases de datos electrónicas: Medline, Lilacs, bases de datos del CRD de la Universidad de York (DARE, HTA Database). The Cochrane Database for Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness and The Cochrane Clinical Trials Register in the Cochrane Library

Fuentes Literatura gris:

http://www.elcomprimido.com/INFORMED/PDC_HUSD19_ONCO/PDC_HUSD_Curso19_OSTEOSARCOMA.ppt (visitado 25/5/2008)

Boletín Baumer 2006, N° 6 (Noviembre):

<http://www.aminternacional.cl/subidos/noticias/docs/noviembre2005.pdf>

5.1.2 Palabras clave:

MeSH: Osteosarcoma, Sarcoma, Osteogenic, Osteogenic Sarcoma, Osteogenic Sarcomas, Sarcomas, Osteogenic, diagnosis, treatment, drug therapy, chemotherapy, surgery, physiopathology, rehabilitation, therapeutic use, rehabilitation, randomized clinical controlled trial, bone sarcomas.

No MeSH: Enneking, seguimiento, no Ewing.

Filtros utilizados: humanos, español, inglés, revisión sistemática, Clinical Queries, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Systematic Reviews, Review, English, Spanish.

5.1.3 Cobertura temporal de la búsqueda:

Desde 1985 hasta marzo de 2008.

5.1.4 Idiomas:

Estudios en inglés o español.

5.2 Criterios de Inclusión

- Estudios en seres humanos a escala individual, grupal o poblacional, referidos a los ítems específicos de las preguntas sobre tratamiento de osteosarcoma.
 1. En preguntas sobre diagnóstico:
 - 1.1. Revisiones sistemáticas de test diagnósticos.
 - 1.2. Estudios diagnósticos individuales.
 2. En preguntas sobre tratamiento o intervenciones:
 - 2.1. Revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
 - 2.2. Guías de práctica clínica con evidencia.
 - 2.3. Informes de evaluación de tecnologías en salud.
 - 2.4. En estudios primarios: ECA y ensayos clínicos no aleatorizados (ECNA) individuales, y estudios de cohorte, casos y controles, series de casos.

5.3 Criterios de Exclusión

No hay criterios de exclusión ya que se derivan de la no conformidad de los criterios de inclusión.

6 CRITERIOS DE ANÁLISIS CRÍTICO

Cada estudio será analizado individualmente en términos de su validez interna y de acuerdo al diseño, considerando:

Revisiones sistemáticas:

- Calidad del proceso de búsqueda bibliográfica.
- Calidad de los criterios de selección de los estudios (pertinencia del tipo de diseño).
- Calidad del análisis crítico realizado sobre los estudios.

Ensayos clínicos:

- Diseño.
- Método de asignación.
- Encubrimiento de la asignación.
- Pérdidas de seguimiento.
- Ciego.

Estudios de cohorte:

- Prospectiva / retrospectiva.
- Métodos de ajuste de variables confusoras.
- Pérdidas de seguimiento.

Estudios de casos y controles:

- Método de selección de los controles.
- Métodos de ajuste de variables confusoras.
- Principales potenciales de sesgo: sesgo de recuerdo, otros.

Serie de casos:

- Análisis cualitativo.

Estudios de pruebas diagnósticas:

- Calidad del estándar de referencia (gold standard o patrón de oro).
- Calidad de la descripción de la prueba.
- Principales potenciales de sesgo: información clínica, verificación parcial o diferencial, incorporación.

7 SÍNTESIS DE RESULTADOS

Se confeccionó tablas resumen con las características y resultados del análisis crítico de cada estudio seleccionado.

Para cada pregunta específica se entrega una síntesis final de los hallazgos de la revisión, que incluye:

- Cantidad y calidad de los estudios.
- Síntesis de resultados, considerando:
 - Magnitud de los efectos.
 - Heterogeneidad de los estudios (tipo de pacientes, tipo de intervención).
 - Heterogeneidad de los resultados de los estudios.
 - Moderadores de efecto: análisis de subgrupos para distintos tipos de paciente y de intervención, según exista evidencia al respecto.
- Conclusiones: apreciación sobre la efectividad y seguridad de la intervención conforme a los hallazgos de la revisión.
- Validez externa.
- Nivel de evidencia asociado.

8 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

8.1 Revisiones Sistemáticas

La búsqueda bibliográfica permitió identificar, en Medline, 4 remisiones sistemáticas (véase 13.2 de Anexos) que posteriormente se excluyeron por no cumplir con los criterios de inclusión.

Tabla 1: Revisiones sistemáticas

Fuente	Nº estudios seleccionados
Medline	0
EMBASE	0
DARE / HTA Database	0
Lilacs	0
TOTAL	0
TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS	0

8.2 Estudios Primarios

La búsqueda bibliográfica permitió identificar un total de 34 estudios primarios (22 ECC, 9 serie de casos y 2 estudios de diagnóstico, 14.3 de Anexos) que cumplieron los criterios de inclusión y 7 revisiones y 2 otras consideradas literatura gris.

Tabla 2: Estudios primarios

Fuente	Nº estudios seleccionados
Medline	34
EMBASE	
DARE / HTA Database	
Lilacs	
Otras*	9
TOTAL	49
TOTAL EXCLUYENDO DUPLICADOS	43

* Fuentes de literatura gris, listas de referencias

9. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

9.1 Diagnóstico y Etapificación

9.1.1 ¿Cuáles son los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que se ven beneficiados por alguna de las formas de tratamiento, estos es, mejoran su sobrevida o calidad de vida con el tratamiento?

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Calidad metodológica	Observaciones
4	Bacci, 2007	Evaluación de la terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma de extremidades no metastático entre 41 y 60 años (edad promedio 50 años). Seguimiento promedio de 8 años (5 a 11 años). Los pacientes recibieron 4 ciclos de QX con múltiples drogas (1 preoperatorio y 3 post cirugía). Cada ciclo asoció cisplatino/adriamicina, ifosfamida/cisplatino e ifosfamida/adriamicina. Evaluación versus grupo control con pacientes menores de 41 años (n=296) con osteosarcoma sin metástasis de extremidades, que fueron tratados con altas dosis de metotrexato, cisplatino, adriamicina e ifosfamida.	Evaluación de la terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma de extremidades no metastático entre 41 y 60 años (edad promedio 50 años). Seguimiento promedio de 8 años (5 a 11 años).	ECNA	Respuesta histológica. Tiempo de sobrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad. Tiempo de recurrencia enfermedad.	Estudio clínico no aleatorizado, no ciego de calidad media.	Estudio clínico no aleatorizado.
17	Gooring, 2003	Evaluación de dos intervenciones: G1: Qx neoadyuvante inmediata seguida de cirugía. G2: Cirugía inmediata + terapia	Pacientes con osteosarcoma de alto grado, menores de 20 años, sin metástasis, principalmente de raza blanca, con tumor	ECA	Sobrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad a 5	ECA aleatorizado, multicéntrico, con seguimiento de pérdidas, evaluación de	Análisis estadístico. Criterios de inclusión y

		<p>adyuvante.</p> <p>Qx igual en ambos grupos: altas dosis de metotrexato, + leucovorina de rescate + doxorubicina + cisplatino + bleomicina + ciclofosfamida + dactinomicina.</p>	<p>localizado en fémur y tibia; n=100.</p>		<p>años.</p> <p>Toxicidad</p>	<p>resultados en ambos grupos de igual forma. Grupos homogéneos.</p>	<p>exclusión.</p>
7	Berend, 2001	<p>Se evaluó el tratamiento QX neoadyuvante + cirugía. QX neoadyuvante + cirugía + QX adyuvante.</p> <p>Terapia utilizada doxorubicina + cisplatino intrarterial o altas dosis de metotrexato, ifosfamida, ciclofosfamida, actinomicina D, etopósido y bleomicina, dependiendo del protocolo asignado.</p>	<p>54 pacientes con osteosarcoma, edad promedio 22,8 años.</p>	<p>Cohorte retrospectiva.</p>	<p>Sobrevida.</p>	<p>Estratificación por edad.</p>	
20	Le Deley, 2007	<p>Se comparó:</p> <p>A: Altas dosis metotrexato + leucovorina + doxorubicina (n=116).</p> <p>B: Altas dosis metotrexato + asociación etopósido + iforfamida (n = 118).</p>	<p>Pacientes con osteosarcoma alto grado sin metástasis, niños y adolescentes. La terapia post cirugía se adaptó de acuerdo a la respuesta histológica. (n= 234). La edad promedio fue de 13 años. Los pacientes fueron sometidos a cirugía 14,3 semanas (promedio) después de iniciado el tratamiento.</p>	<p>ECA</p>	<p>Respuesta histológica. Sobrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad. Toxicidad.</p>	<p>Estudio con un buen diseño metodológico. Buena calidad.</p>	<p>Estudio aleatorizado, pacientes homogéneos en ambos grupos.</p>

21	Lewis, 2007	Se comparan 2 terapias que se diferencian en la intensidad de la dosis. A: cisplatino más doxorubicina (n=241), 6 ciclos cada 3 semanas antes de la cirugía. B: cisplatino más doxorubicina 6 ciclos cada 2 semanas mas GCSF a partir del cuarto día, se inicia antes de la cirugía. Periodo de evaluación 5 años.	Pacientes < 40 años, no tratados previamente, sin metástasis, con osteosarcoma de extremidades (n=504), edad promedio 15 años (4-41).	ECA	Tasa sobrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad. Toxicidad. Tasa mortalidad al 2005. Respuesta histológica.	Estudio de buena calidad metodológica.	Estudio Fase III, controlado, aleatorizado, no ciego.
22	Meyers, 2008	Pacientes reciben 1 de los 4 tratamientos: cisplatino+metotrexato+doxorubicina antes de la cirugía. Pacientes reciben posteriormente en forma aleatorizada ifosfamida y/o MTP en un diseño factorial 2 x 2. A con MTP A sin MTP B con MTP B sin MTP MPT = Muramiltripéptido fosfatidil etanolamina.	Pacientes < 40 años, no tratados previamente, sin metástasis, con osteosarcoma de extremidades (n=504), edad promedio 15 años (4-41).	ECA	Tasa sobrevida a 5 años. Tasa de sobrevida.	Estudio con un buen diseño metodológico, aun cuando no se especifica si fue ciego. Calidad buena.	
1	Arpaci, 2005	Terapia neoadyuvante con QX con cisplatino, doxorubicina, ifosfamida, seguida de altas dosis de QX y transplante de células rojas, cirugía y QX por 6 ciclos.	Pacientes mayores de 15 años y menores de 60 años, sin historia previa de cáncer. Diagnóstico: osteosarcoma estadio IIB sin metástasis.	ECA	Tasa necrosis de al menos 90%. Sobrevida. Tiempo libre de enfermedad. Toxicidad.	Buen diseño metodológico.	Estudio Fase II. Consentimiento informado. Método Kaplan-Meier.
28	Provisor, 1997	Evaluación de QX con adriamicina + bleomicina+ ciclofosfamida + dactinomicia (4 ciclos) como terapia neoadyuvante y para decidir la	Pacientes con osteosarcoma no metastásico recién diagnosticado. Edad	ECNA	Tiempo libre de enfermedad Sobrevida	Buen diseño, no aleatorizado. Hay seguimiento de pacientes y	Método Kaplan-Meier Criterios de inclusión y

		terapia adyuvante.	promedio 22 años; n= 268 pacientes. Mayor parte de los pacientes de raza blanca.		Tasa de respuesta Factores de riesgo	causas de abandono.	exclusión.
8	Bramwell, 1992	Comparación de dos esquemas de QX: Grupo 1: doxorubicina + cisplatino IV Grupo 2: doxorubicina + cisplatino IV + altas dosis de metotrexato. QX se administra antes y después de la cirugía.	Pacientes adultos jóvenes y niños con osteosarcoma. G1: 155 pacientes. G2: 152 pacientes. Terapia neoadyuvante: 179 pacientes. Terapia adyuvante: 10 pacientes. Edad promedio G1: 15 años. Edad promedio G2: 16 años.	ECA	Toxicidad. Tasa de necrosis histológica después de QX. Sobrevida. Tiempo libre de enfermedad. Mortalidad. Metástasis.	ECA aleatorizado, multicéntrico, con estratificación.	Criterios de inclusión y exclusión. Seguimiento. Causas de pérdida.
25	Petrelli, 2006	Evaluación de QX (neoadyuvante y adyuvante) basada en la asociación de epirubicina + carboplatino + ifosfamida y/o metotrexato o carboplatino + doxorubicina + ifosfamida.	Pacientes menores de 25 años con osteosarcoma de extremidades, con y sin metástasis, brasileros; n= 225.	ECA	Sobrevida a 5 y 10 años. Tiempo libre de enfermedad a 5 y 10 años. Factores pronósticos.	Estudio multicéntrico prospectivo. Diseño adecuado.	Comité de ética Análisis estadístico.
19	Jaffe, 2002	Evaluación de Qx con altas dosis de metotrexato + cisplatino intraarterial + doxorubicina.	Pacientes menores de 16 años, con osteosarcoma sin metástasis.	ECC	Sobrevida. Tasa libre de enfermedad.	No hay descripción de metodología claramente. Muestra pequeña de pacientes.	Análisis estadístico. Consentimiento informado.
14	Ferrari, 2003	Sobrevida en pacientes con recurrencia de osteosarcoma que recibieron QX y cirugía. QX: Metotrexato, doxorubicina + cisplatino + ifosfamida.	Pacientes con osteosarcoma de extremidades o metastásico de alto grado; n= 162. Edad promedio: 23 años.	Cohorte	Tasa libre de enfermedad. Sobrevida. Factores de riesgo	Cohorte retrospectiva, pacientes de protocolo de estudio. Descripción metodológica.	Criterios de inclusión y exclusión. Análisis estadístico. Método Kaplan–Meier.

			Metástasis pulmonar: 77%			Seguimiento de pacientes	
--	--	--	-----------------------------	--	--	-----------------------------	--

9.1.2 ¿Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con estadios mayores de Ia y IIb de Enneking?

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Calidad metodológica	Observaciones
29	Seibel, 2007	Uso de topotecan en dosis inicial de 3mg/m ² /día x 5 días seguido de QX (cisplatino + doxorubicina o ifosfamida, carboplatino y etopósido).	Pacientes menores de 30 años (n= 28), con diagnóstico reciente de osteosarcoma con metástasis (17 con metástasis pulmonar y 11 con metástasis en otros sitios). 72% de raza blanca y 14% hispanos.	ECC	Sobrevida. Tiempo libre de enfermedad. Toxicidad relacionada con la dosis.	Buen diseño metodológico.	Consentimiento informado. Análisis estadístico. Se elimina 1 paciente por toxicidad.
10	Chou, 2005	Tratamiento para recurrencia de osteosarcoma basado en QX sola, cirugía sola o asociación de QX + cirugía.	Pacientes con osteosarcoma de alto grado, con recurrencia después de haber sido sometido a tratamiento con cirugía y QX estándar basada en altas dosis de metotrexato, cisplatino, doxorubicina e ifosfamida. N= 43; 51% con recurrencia pulmonar. Edad promedio: 15 años.	Cohorte	Sobrevida. Tiempo libre de enfermedad entre recurrencia 1 y recurrencia 2.	Estudio retrospectivo de pocos pacientes, lo que limita la extrapolación de los resultados.	Análisis estadístico: Método Kaplan–Meier; chi cuadrado.
3	Bacc, 2003	QX neoadyuvante con cisplatino + doxorubicina + metotrexato altas dosis + ifosfamida. Grupo control pacientes del mismo protocolo, sin metástasis.	Pacientes con osteosarcoma con metástasis al inicio, menores de 40 años; n= 57. Principales sitios de tumor: fémur, tibia y húmero. Metástasis principalmente pulmonar.	Cohorte	Tiempo libre de enfermedad a 2 años. Tasa remisión. Sobrevida. Toxicidad.	Caso y control. Estudio es parte de un protocolo multicéntrico con buen diseño metodológico.	Método Kaplan–Meier. Estratificación de los pacientes.
18	Gooring, 2002	Evaluación de QX neoadyuvante etopósido y	Pacientes con osteosarcoma y metástasis pulmonar y/o	ECC	Tasa respuesta. Toxicidad.	Poco detalle metodológico, muestra	Análisis estadístico.

		altas dosis de ifosfamida. Se adiciona factor estimulante de granulocitos.	pulmonar más ósea y hepática, menores de 30 años, recién diagnosticados. N= 43 Edad promedio: 14 años.			pequeña de pacientes, resultados poco concluyentes.	Criterios de inclusión y exclusión.
23	Mialou, 2005	Respuesta a tratamiento con QX neoadyuvante, cirugía y QX adyuvante. QX basada en protocolos habituales.	Pacientes con osteosarcoma al diagnóstico menores de 20 años, franceses. Edad promedio: 13,5 años; n = 78 59% pacientes 1 sitio metástasis.	Cohorte	Tasa libre de enfermedad a 5 años. Sobrevida. Factores pronósticos.	Retrospectiva, multicéntrica, estratificación según sitio de metástasis. Buen diseño metodológico.	Análisis estadístico. Seguimiento de al menos 3 años.
14	Ferrari, 2003	Sobrevida en pacientes con recurrencia en osteosarcoma que recibieron QX y cirugía. QX: Metotrexato, doxorubicina + cisplatino + ifosfamida.	Pacientes con osteosarcoma de extremidades o metastásico de alto grado. N= 162 Edad promedio: 23 años. Metástasis pulmonar: 77%.	Cohorte retrospectiva.	Tasa libre de enfermedad Sobrevida. Factores de riesgo.	Serie de casos retrospectiva, pacientes de protocolo de estudio. Descripción metodológica. Seguimiento de pacientes.	Criterios de inclusión y exclusión. Análisis estadístico: Kaplan-Meier
12	Faghioli, 2002	QX en altas dosis en dos ciclos antes y después de la cirugía (4-6 semanas). QX: Carboplatino + etopósido + células madres.	Pacientes menores de 40 años con osteosarcoma y recaída. Edad promedio: 15 años. Se incluyen pacientes con primera, segunda y tercera recaída. N= 32 Pacientes europeos.	Cohorte de un solo brazo.	Sobrevida. Tasa libre de enfermedad. Toxicidad.	Retrospectiva de pacientes italianos. Seguimiento de pacientes, causas de pérdidas.	Análisis estadístico: Kaplan-Meier Criterios de inclusión y exclusión. Seguimiento: 18,5 meses
24	Najat, 2006	Evaluación quimioterapia. G1: Ifosfamida+ carboplatino + doxorubicina + altas dosis de metotrexato. G2: Ifosfamida+ cisplatino + doxorubicina + altas dosis de metotrexato.	Pacientes con osteosarcoma con metástasis pulmonar y metástasis ósea. G1: edad promedio 15,1 años; 12 pacientes (11 con metástasis	Dos cohortes	Tasa Sobrevida. Factores pronósticos.	Grupos homogéneos en cuanto a características demográficas. Seguimiento y pérdidas. Pacientes	Consentimiento informado. Criterios de inclusión y exclusión.

			<p>pulmonar y 1 con metástasis en otro sitio).</p> <p>G2: Edad promedio 15,1 años, 17 pacientes (12 con metástasis pulmonar, 2 ósea y 1 en otro sitio).</p> <p>Predomina en ambos grupos la raza blanca.</p>			italianos.	Análisis estadístico.
--	--	--	---	--	--	------------	-----------------------

9.1.3 Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con puntajes de escala funcional de ECOG > 3?

- Para el diagnóstico de osteosarcoma.
- ¿Cuál es el rango de edad en que se observa este diagnóstico?

No se encontraron RS ni EP para responder esta pregunta.

9.1.4 ¿Cuál es la incidencia de este tumor en menores de 14 años y mayores de 60?

No se encontraron RS ni EP para responder esta pregunta.

9.2 Tratamiento

9.2.1 ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada de los siguientes esquemas de tratamiento para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

- Cirugía-quimioterapia-rehabilitación.
- Quimioterapia-cirugía-quimioterapia-rehabilitación

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Calidad metodológica	Observaciones
4	Bacci, 2007	Evaluación de la terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma de extremidades no metastático, entre 41 y 60 años (edad promedio 50 años). Seguimiento promedio de 8 años (5 a 11	Evaluación de la terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma de extremidades no	ECNA	Respuesta histológica. Sobrevida a 5 años. Tiempo libre de	Estudio clínico no aleatorizado, no ciego de calidad media.	

		años). Los pacientes recibieron 4 ciclos de QX con múltiples drogas (1 preoperatorio y 3 post cirugía). Cada ciclo asoció cisplatino/adriamicina, ifosfamida/cisplatino y ifosfamida/adriamicina. Evaluación versus grupo control con pacientes menores de 41 años (n= 296) con osteosarcoma de extremidades sin metástasis, que fueron tratados con altas dosis de metotrexato, cisplatino, adriamicina e ifosfamida.	metastático, entre 41 y 60 años (edad promedio 50 años). Seguimiento promedio de 8 años (5 a 11 años).		enfermedad. Tiempo de recurrencia de enfermedad.		
17	Gooring, 2003	Evaluación de dos intervenciones: G1: QX neoadyuvante inmediata seguida de cirugía. G2: Cirugía inmediata + terapia adyuvante. QX igual en ambos grupos: altas dosis de metotrexato, + leucovorina de rescate + doxorubicina + cisplatino + bleomicina + ciclofosfamida + dactinomicina.	Pacientes con osteosarcoma de alto grado, menores de 20 años, sin metástasis, principalmente de raza blanca, con tumor localizado en fémur y tibia. N= 100.	ECA	Sobrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad a 5 años. Toxicidad.	ECC aleatorizado, multicéntrico, con seguimiento de pérdidas, evaluación de resultados en ambos grupos de igual forma. Grupos homogéneos.	Análisis estadístico. Criterios de inclusión y exclusión.
11	Eilber, 1987	Se comparó a pacientes con terapia adyuvante (n=32) que recibieron altas dosis de metotrexato + adriamicina + bleomicina) versus grupo control sin quimioterapia y grupo con control histórico.	ECA que evalúa la terapia adyuvante en pacientes con osteosarcoma. Pacientes sin metástasis (n=59).	ECA	Recurrencia. Tasa de supervivencia a 2 años. Tiempo libre de enfermedad a 2 años.	ECA de buena calidad aún cuando no es ciego.	
10	Chou, 2005	Tratamiento para recurrencia de osteosarcoma basado en QX sola, cirugía sola o asociación de QX + Cirugía.	Pacientes con osteosarcoma de alto grado con recurrencia después de haber sido sometidos a	Cohorte	Sobrevida Tiempo libre de enfermedad entre recurrencia 1 y	Retrospectivo de pocos pacientes, lo cual limita la extrapolación de los resultados.	Análisis estadístico: Método Kaplan-Meier, chi cuadrado.

			<p>tratamiento con cirugía y QX estándar basada en altas dosis de metotrexato, cisplatino, doxorubicina e ifosfamida. N= 43</p> <p>51% con recurrencia pulmonar. Edad promedio: 15 años</p>		recurrencia 2.		
28	Provisor, 1997	Evaluación de QX con adriamicina + bleomicina+ Ciclofosfamida + dactinomicina (4 ciclos) como terapia neoadyuvante y para decidir la terapia adyuvante.	<p>Pacientes con osteosarcoma no metastásico recién diagnosticado. Edad promedio 22 años. N= 268 pacientes. Mayor parte de los pacientes de raza blanca.</p>	ECNA	<p>Tiempo libre de enfermedad.</p> <p>Sobrevida.</p> <p>Tasa de respuesta.</p> <p>Factores de riesgo.</p>	Buen diseño, no aleatorizado. Hay seguimiento de pacientes y causas de abandono.	<p>Método Kaplan–Meier.</p> <p>Criterios de inclusión y exclusión.</p>
8	Bramwell, 1992	Comparación de dos esquemas de QX: Grupo 1: doxorubicina + cisplatino IV Grupo 2: doxorubicina + cisplatino IV + altas dosis de metotrexato. QX se administra antes y después de la cirugía.	<p>Pacientes adultos jóvenes y niños con osteosarcoma.</p> <p>G1: 155 pacientes. G2: 152 pacientes</p> <p>Terapia neoadyuvante: 179 pacientes. Terapia adyuvante: 10 pacientes.</p> <p>Edad promedio G1: 15 años. Edad promedio G2: 16 años.</p>	ECA	<p>Toxicidad.</p> <p>Tasa de necrosis histológica después de QX.</p> <p>Sobrevida.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad.</p> <p>Mortalidad.</p> <p>Metástasis.</p>	ECA aleatorizado, multicéntrico, estratificación.	<p>Criterios de inclusión y exclusión.</p> <p>Seguimiento.</p> <p>Causas de pérdida</p>
30	Patel, 1997	Eficacia y toxicidad de altas dosis de ifosfamida (14 mg/m ² por ciclo) asociado a mesna y factor estimulante de colonias.	<p>Pacientes adultos con osteosarcoma de huesos y partes blandas.</p> <p>Edad promedio: 38 años.</p>	ECC	<p>Tasa respuesta.</p> <p>Toxicidad.</p>	Estudio clínico fase II controlado. No hay mayores antecedentes del diseño del estudio.	<p>Consentimiento informado.</p> <p>Criterios de inclusión y exclusión.</p>

23	Mialou, 2005	Respuesta a tratamiento con QX neoadyuvante, cirugía y QX adyuvante. QX basada en protocolos habituales.	Pacientes con osteosarcoma, al diagnóstico menores de 20 años, franceses. Edad promedio: 13,5 años. N = 78 59% pacientes 1 sitio metástasis.	Cohorte	Tasa libre de enfermedad a 5 años. Sobrevida Factores pronósticos.	Retrospectiva, multicéntrica, estratificación según sitio de metástasis. Buen diseño metodológico.	Análisis estadístico. Seguimiento de al menos 3 años.
15	Ferrari, 2005	Reciben QX con altas dosis de ifosfamida, cisplatino, metotrexato y doxorubicina.	Pacientes con osteosarcoma de extremidades, sin metástasis, menores de 40 años, europeos. Principal sitio tumor: fémur 53% Edad promedio: 16 años. N= 182 pacientes	ECNA	Tasa libre de enfermedad a 5 años. Sobrevida Toxicidad	Con control histórico, no aleatorizado, prospectivo.	Criterios de inclusión y exclusión.
14	Ferrari, 2003	Sobrevida en pacientes con recurrencia en osteosarcoma que recibieron QX y cirugía. QX: metotrexato, doxorubicina + cisplatino + ifosfamida.	Pacientes con osteosarcoma de extremidades o metastásico de alto grado. N= 162; edad promedio: 23 años. Metástasis pulmonar: 77%	Cohorte	Tasa libre de enfermedad Sobrevida Factores de riesgo	Serie de casos retrospectiva, pacientes de protocolo de estudio. Descripción metodológica. Seguimiento de pacientes.	Criterios de inclusión y exclusión. Análisis estadístico: Kaplan-Meier
12	Faghioli, 2002	QX en altas dosis en dos ciclos antes y después de la cirugía (4-6 semanas). QX: carboplatino + etopósido + células madres.	Pacientes menores de 40 años con osteosarcoma y recaída. Edad promedio: 15 años. N= 32 Se incluyen pacientes con primera, segunda y tercera recaída. Pacientes europeos.	Cohorte	Sobrevida Tasa libre de enfermedad Toxicidad	Retrospectiva de pacientes italianos. Seguimiento de pacientes, causas de pérdidas.	Análisis estadístico: Kaplan-Meier Criterios de inclusión y exclusión. Seguimiento: 18,5 meses

13	Ferrari, 1997	Evaluación de siguiente estrategia terapéutica: QX neoadyuvante + Cirugía + QX adyuvante dependiendo de respuesta según porcentaje de necrosis obtenido: QX neoadyuvante: metotrexato (1 grupo con altas dosis y un grupo con dosis moderadas) + cisplatino. QX adyuvante: < 60% necrosis: adriamicina + BCD < ó igual a 60% y < 90%: metotrexato + CDP + adriamicina. > 90%: metotrexato + CDP.	Pacientes con osteosarcoma de extremidades sin metástasis. N= 127.	Cohorte	Factores predictivos. Tasa libre de enfermedad	Retrospectiva de pacientes incluidos en estudios clínicos, causas de pérdidas.	Análisis multivariado. Seguimiento promedio: 134 meses.
6	Basaran, 2007	Evaluación esquema QX cisplatino + ifosfamida + epirubicina como terapia neoadyuvante (3 ciclos) y adyuvante (3 ciclos).	Pacientes con osteosarcoma de extremidades, sin metástasis. Edad promedio: 22 años; n= 55. Sitio tumor: tibia 42%; fémur 36%. Histología clásica 90%.	ECA	Tiempo libre de enfermedad a 5 años. Sobrevida a 5 años. Toxicidad	ECA Fase II, buen diseño metodológico. Tiempo de seguimiento 64 meses.	Criterios de inclusión y exclusión.

9.2.2 ¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia neoadyuvante para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Calidad metodológica	Observaciones
2	Atsumasa 1997,	Comparación de tres esquemas: A: doxorubicina altas dosis más metotrexato (n= 23). B: doxorubicina altas dosis más metotrexato más cisplatino (n= 25). C: doxorubicina altas dosis más metotrexato más cisplatino más ifosfamida (n= 19).	Pacientes < 19 años con osteosarcoma de extremidades sin metástasis (n= 67). 90% pacientes con cirugía "limb sparing" y 10% con autogenous y allogenic bone grafo.	ECNA	Tasa sobrevida a 5 años. Toxicidad	Estudio que no cumple con características de aleatorización, ciego, no se explica criterios de seguimiento, método de asignación. En resumen baja	Estudio no aleatorizado, no ciego. Utiliza método Kaplan Meier para interpretación estadística.

						calidad metodológica.	
4	Bacci, 2007	Evaluación de la terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma de extremidades, no metastático, entre 41 y 60 años (edad promedio 50 años). Seguimiento promedio de 8 años (5 a 11 años). Los pacientes recibieron 4 ciclos de QX con múltiples drogas (1 preoperatorio y 3 post cirugía). Cada ciclo asoció cisplatino/adriamicina, ifosfamida/cisplatino y ifosfamida/adriamicina. Evaluación versus grupo control con pacientes menores de 41 años (n= 296) con osteosarcoma sin metástasis de extremidades, que fueron tratados con altas dosis de metotrexato, cisplatino, adriamicina e ifosfamida.	Evaluación de la terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma de extremidades, no metastático, entre 41 y 60 años (edad promedio 50 años). Seguimiento promedio de 8 años (5 a 11 años).	ECNA	Respuesta histológica. obrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad. Tiempo de recurrencia de enfermedad.	Estudio clínico no aleatorizado, no ciego de calidad media.	
17	Gooring, 2003	Evaluación de dos intervenciones: G1: QX neoadyuvante inmediata seguida de cirugía. G2: cirugía inmediata + terapia adyuvante. Qx igual en ambos grupos: altas dosis de metotrexato, + leucovorina de recate + Doxorubicina + Cisplatino + Bleomicina + Ciclofosfamida + Dactinomicina.	Pacientes con osteosarcoma de alto grado, menores de 20 años, sin metástasis, principalmente de raza blanca, con tumor localizado en fémur y tibia. N= 100.	ECA	Sobrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad a 5 años. Toxicidad	EC aleatorizado, multicéntrico, con seguimiento de pérdidas, evaluación de resultados en ambos grupos de igual forma. Grupos homogéneos.	Análisis estadístico. Criterios de inclusión y exclusión.
20	Le Deley, 2007	Se comparó: A: altas dosis metotrexato + leucovorina + doxorubicina (n=116).	Pacientes con osteosarcoma alto grado sin metástasis, niños y adolescentes. La terapia post cirugía	ECA	Respuesta histológica. Sobrevida a 5 años. Tiempo libre de	Estudio con un buen diseño metodológico. Buena calidad.	Estudio aleatorizado, pacientes homogéneos en

		B: altas dosis metotrexato+ asociación etoposido + ifosfamida (n=118).	se adaptó de acuerdo a la respuesta histológica; (n= 234). La edad promedio fue de 13 años. Los pacientes fueron sometidos a cirugía 14,3 semanas (promedio) después de iniciado el tratamiento.		enfermedad. Toxicidad		ambos grupos.
22	Meyers, 2008	Pacientes reciben 1 de los 4 tratamientos: cisplatino+metotrexato+ doxorubicina antes de la cirugía. Pacientes reciben posteriormente en forma aleatorizada ifosfamida y/o MTP en un diseño factorial 2 x 2. A con MTP A sin MTP B con MTP B sin MTP MTP = Muramiltripeptido fosfatidil etanolamina.	Pacientes < 40 años, no tratados previamente, sin metástasis, con osteosarcoma de extremidades (n= 504), edad promedio 15 años (4-41).	ECA	Tasa sobrevida a 5 años. Tasa de sobrevida.	Estudio con un buen diseño metodológico, aun cuando no se especifica si fue ciego. Calidad buena.	
33	Wuisman, 1990	Pacientes con osteosarcoma estadio II B y metástasis en lugares alejados de la lesión primaria. Se comparó la efectividad de la quimioterapia en pacientes con y sin metástasis alejados del lugar de la lesión primaria (n= 23).	Pacientes con osteosarcoma estadio II B y metástasis en lugares alejados de la lesión primaria. Edad promedio en grupo sin metástasis alejada del lugar primario: 20,6 años (4-70 años); en grupo con metástasis alejada 22,3 años (8-74 años).	Cohorte	Pronóstico Sobrevida. Tiempo libre de enfermedad. Metástasis distante. Recurrencia local.	Serie de casos de pacientes. Muestra pequeña. Criterios de exclusión especificados, pacientes homogéneos en sus características.	

1	Arpaci, 2005	Terapia neoadyuvante con QX con cisplatino, doxorubicina, ifosfamida, seguida de altas dosis de QX y trasplante de células rojas, cirugía y QX por 6 ciclos.	Pacientes mayores de 15 años y menores de 60 años, sin historia previa de cáncer. Diagnóstico: osteosarcoma Estadio IIB sin metástasis	ECA	Tasa necrosis de al menos 90%. Sobrevida Tiempo libre de enfermedad. Toxicidad	Buen diseño metodológico.	Estudio Fase II. Consentimiento informado. Método Kaplan–Meier.
34	Zalupski, 2004	Evaluación de la triterapia (doxorubicina+ cisplatino + ifosfamida) antes y después de la cirugía en pacientes con osteosarcoma estadio I y II sin metástasis.	Pacientes mayores de 11 años con diagnóstico de osteosarcoma sin metástasis estadio I y II; n = 63. Edad promedio: 22 años Principal sitio tumor: fémur. 73% pacientes de raza blanca	ECC	Sobrevida Tiempo libre de enfermedad. Tasa de necrosis tumoral. Toxicidad	Se realiza en 63 pacientes, no se especifica en metodología mayores detalles. Cumple con el protocolo establecido.	Consentimiento informado. Criterios de inclusión y exclusión. Método Kaplan–Meier.
32	Winkler, 1988	Evaluación terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma Grupo 1: altas dosis de metotrexato+ bleomicina +ciclofosfamida + dactinomicina Grupo 2: altas dosis de metotrexato + doxorubicina + cisplatino.	Pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, menores de 40 años, sin metástasis. N= 141.	ECA	Tasa de respuesta. Tiempo libre de enfermedad a 4 años.	EC aleatorizado multicéntrico. Estratificación por edad, género, tamaño y lugar del tumor.	Comité de ética: aprobación.
28	Provisor, 1997	Evaluación de QX con adriamicina + bleomicina+ ciclofosfamida + dactinomicina (4 ciclos) como terapia neoadyuvante y para decidir la terapia adyuvante.	Pacientes con osteosarcoma no metastásico recién diagnosticado. Edad promedio 22 años. N= 268 pacientes. Mayor parte de los pacientes de raza blanca.	ECNA	Tiempo libre de enfermedad. Sobrevida Tasa de respuesta. Factores de riesgo.	Buen diseño, no aleatorizado. Hay seguimiento de pacientes y causas de abandono.	Método Kaplan–Meier Criterios de inclusión y exclusión.
3	Bacci, 2003	QX neoadyuvante con cisplatino + doxorubicina + metotrexato altas dosis + ifosfamida Grupo control pacientes del mismo protocolo sin metástasis.	Pacientes con osteosarcoma con metástasis al inicio, menores de 40 años. N=57. Principales sitios	Cohorte	Tiempo libre de enfermedad a 2 años. Tasa remisión.	Estudio es parte de un protocolo multicéntrico con buen diseño metodológico.	Método Kaplan–Meier. Estratificación de los pacientes

			de tumor: fémur, tibia y húmero. Metástasis principalmente pulmonar.		Sobrevida Toxicidad		
18	Gooring, 2002	Evaluación de QX neoadyuvante etopósido y altas dosis de ifosfamida. Se adiciona factor estimulante de granulocitos.	Pacientes con osteosarcoma y metástasis pulmonar y/o pulmonar más ósea y hepática, menores de 30 años, recién diagnosticados; n= 43. Edad promedio: 14 años.	ECC	Tasa respuesta. Toxicidad	Poco detalle metodológico, muestra pequeña de pacientes, resultados poco concluyentes.	Análisis estadístico. Criterios de inclusión y exclusión.
25	Petrelli, 2006	Evaluación de QX (neoadyuvante y adyuvante) basada en la asociación de epirubicina + carboplatino + ifosfamida y/o metotrexato o carboplatino + doxorubicina + ifosfamida.	Pacientes menores de 25 años con osteosarcoma de extremidades con y sin metástasis, brasileros; n= 225.	ECA	Sobrevida a 5 y 10 años. Tiempo libre de enfermedad a 5 y 10 años. Factores pronósticos.	Estudio multicéntrico prospectivo. Diseño adecuado.	Comité de ética. Análisis estadístico.
23	Mialou, 2005	Respuesta a tratamiento con QX neoadyuvante, cirugía y QX adyuvante. QX basada en protocolos habituales.	Pacientes con osteosarcoma, al diagnóstico menores de 20 años, franceses. Edad promedio: 13,5 años N = 78 59% pacientes 1 sitio metástasis.	Cohorte	Tasa libre de enfermedad a 5 años. Sobrevida Factores pronósticos	Retrospectiva, multicéntrica, estratificación según sitio de metástasis. Buen diseño metodológico.	Análisis estadístico. Seguimiento de al menos 3 años.
14	Ferrari, 2003	Sobrevida en pacientes con recurrencia de osteosarcoma que recibieron QX y cirugía. QX: metotrexato, doxorubicina + cisplatino + ifosfamida.	Pacientes con osteosarcoma de extremidades o metastásico de alto grado. N= 162. Edad promedio: 23 años.	Cphorte	Tasa libre de enfermedad. Sobrevida Factores de riesgo.	Serie de casos retrospectiva, pacientes de protocolo de estudio. Descripción metodológica.	Criterios de inclusión y exclusión. Análisis estadístico: Kaplan-Meier

			Metástasis pulmonar: 77%			Seguimiento de pacientes	
12	Faghioli, 2002	QX en altas dosis en dos ciclos antes y después de la cirugía (4-6 semanas). QX: carboplatino + etopósido + células madres.	Pacientes menores de 40 años con osteosarcoma y recaída. Edad promedio: 15 años. N= 32. Se incluyen pacientes con primera, segunda y tercera recaída. Pacientes europeos.	Cohorte	Sobrevida Tasa libre de enfermedad. Toxicidad	Retrospectiva de pacientes italianos. Seguimiento de pacientes, causas de pérdidas.	Análisis estadístico: Kaplan-Meier Criterios de inclusión y exclusión. Seguimiento: 18,5 meses.
26	Phillip, 1999	Evalúa la administración de altas dosis de metotrexato + ifosfamida + videsina + doxorubicina + cisplatino como terapia neoadyuvante.	Pacientes con osteosarcoma no metastásico de extremidades. N= 62. Edad promedio: 14 años. Sitios: fémur 44% y tibia 26% Pacientes franceses.	ECA	Respuesta histológica. Sobrevida Tasa libre de enfermedad. Toxicidad	Estudio multicéntrico, seguimiento de pacientes, causa de pérdida de pacientes.	Criterios de inclusión y exclusión. Seguimiento promedio 57 meses. Análisis estadístico.
13	Ferrari, 1997	Evaluación de siguiente estrategia terapéutica: QX neoadyuvante + cirugía + QX adyuvante dependiendo de respuesta según porcentaje de necrosis obtenido: Qx neoadyuvante: metotrexato (1 grupo con altas dosis y un grupo con dosis moderadas) + cisplatino. Qx adyuvante: < 60% necrosis: adriamicina + BCD < ó igual a 60% y < 90%: metotrexato + CDP + adriamicina. > 90%: metotrexato + CDP	Pacientes con osteosarcoma de extremidades sin metástasis. N= 127.	Cohorte	Factores predictivos Tasa libre de enfermedad.	Retrospectiva de pacientes incluidos en estudios clínicos, causas de pérdidas.	Análisis multivariado. Seguimiento promedio: 134 meses.

9.2.3 ¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia post cirugía para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Calidad metodológica	Observaciones
17	Gooring, 2003	Evaluación de dos intervenciones: G1: Qx neoadyuvante inmediata seguida de cirugía. G2: Cirugía inmediata + terapia adyuvante. QX igual en ambos grupos: altas dosis de metotrexato + leucovorina de rescate + doxorubicina + cisplatino + bleomicina + ciclofosfamida + dactinomicina.	Pacientes con osteosarcoma de alto grado, menores de 20 años, sin metástasis, principalmente de raza blanca, con tumor localizado en fémur y tibia. N= 100.	ECA	Sobrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad a 5 años. Toxicidad	EC aleatorizado, multicéntrico, con seguimiento de pérdidas, evaluación de resultados en ambos grupos de igual forma. Grupos homogéneos.	Análisis estadístico. Criterios de inclusión y exclusión.
11	Eilber, 1987	Se comparó a pacientes con terapia adyuvante (n=32) que recibieron altas dosis de metotrexato + adriamicina + bleomicina) versus grupo control sin quimioterapia y grupo con control histórico.	Estudio Clínico Aleatorizado que evalúa la terapia adyuvante en pacientes con osteosarcoma. Pacientes sin metástasis (n= 59).	ECA	Recurrencia Tasa de supervivencia a 2 años. Tiempo libre de enfermedad a 2 años.	ECA de buena calidad aun cuando no es ciego.	
22	Meyers, 2008	Pacientes reciben 1 de los 4 tratamientos: cisplatino+metotrexato+doxorubicina antes de la cirugía. Pacientes reciben posteriormente en forma aleatorizada ifosfamida y/ MTP en un diseño factorial 2 x 2. A: Con MTP A sin MTP B con MTP B sin MPT	Pacientes < 40 años, no tratados previamente, sin metástasis, con osteosarcoma de extremidades (n= 504), edad promedio 15 años (4-41).	ECA	Tasa de supervivencia a 5 años.	Estudio con un buen diseño metodológico, aun cuando no se especifica si fue ciego. Calidad buena.	

		MTP = Muramiltripeptido fosfatidil etanolamina.					
34	Zalupski, 2004	Evaluación de la triterapia (doxorubicina+ cisplatino + ifosfamida) antes y después de la cirugía en pacientes con osteosarcoma estadio I y II sin metástasis.	Pacientes mayores de 11 años con diagnóstico de osteosarcoma sin metástasis estadio I y II. N = 63. Edad promedio: 22 años. Principal sitio tumor: fémur. 73% pacientes de Raza blanca	ECC	Sobrevida Tiempo libre de enfermedad. Tasa de necrosis tumoral. Toxicidad	Se realiza en 63 pacientes, no se especifica en metodología mayores detalles. Cumple con el protocolo establecido.	Consentimiento informado. Criterios de inclusión y exclusión. Método Kaplan–Meier.
16	Duch, 1998	QX adyuvante basada en doxorubicina, altas dosis de metotrexato, cisplatino e ifosfamida (alto riesgo). cisplatino se administró por vía IV o intraarterial.	Pacientes < 40 años con osteosarcoma no metastásico. N= 171 pacientes, de los cuales 141 eran de alto riesgo.	ECNA	Tiempo libre de enfermedad a 10 años. Sobrevida a 10 años. Vía de administración cisplatino. Mortalidad Recurrencia y metástasis. Toxicidad	ECC, no aleatorizado, abierto, multicéntrico, análisis por intención de tratar. Seguimiento de pacientes.	Método Kaplan–Meier. Comité de ética. Todos los pacientes recibieron terapia neoadyuvante. Tiempo seguimiento promedio: 9,46 años.
8	Bramwell, 1992	Comparación de dos esquemas de QX: Grupo 1: doxorubicina + cisplatino IV. Grupo 2: doxorubicina + cisplatino IV + altas dosis de metotrexato. QX se administra antes y después de la cirugía.	Pacientes adultos jóvenes y niños con osteosarcoma. G1: 155 pacientes. G2: 152 pacientes Terapia neoadyuvante: 179 pacientes. Terapia adyuvante: 10 pacientes. Edad promedio G1: 15 años. Edad promedio G2: 16 años.	ECA	Toxicidad Tasa de necrosis histológica después de QX. Sobrevida Tiempo libre de enfermedad. Mortalidad Metástasis	ECC aleatorizado, multicéntrico, estratificación.	Criterios de inclusión y exclusión. Seguimiento Causas de pérdida
25	Petrelli, 2006	Evaluación de QX (neoadyuvante y adyuvante) basada en la asociación de	Pacientes menores de 25 años con osteosarcoma de	ECA	Sobrevida a 5 y 10 años.	Estudio multicéntrico prospectivo. Diseño	Comité de ética.

		epirubicina + carboplatino + ifosfamida y/o metotrexato o carboplatino + doxorubicina + ifosfamida.	extremidades con y sin metástasis, brasileros. N= 225		Tiempo libre de enfermedad a 5 y 10 años. Factores pronósticos.	adecuado.	Análisis estadístico.
23	Mialou, 2005	Respuesta a tratamiento con QX neoadyuvante, cirugía y QX adyuvante. QX basada en protocolos habituales.	Pacientes con osteosarcoma, al diagnóstico menores de 20 años, franceses. Edad promedio: 13,5 años. N = 78. 59% pacientes 1 sitio metástasis.	Cohorte	Tasa libre de enfermedad a 5 años. Sobrevida Factores pronósticos.	Retrospectivo, multicéntrico, estratificación según sitio de metástasis. Buen diseño metodológico.	Análisis estadístico. Seguimiento de al menos 3 años.
12	Faghioli 2002	Qx en altas dosis en dos ciclos antes y después de la cirugía (4-6 semanas). Qx: Carboplatino + Etopósido + células madres.	Pacientes menores de 40 años con osteosarcoma y recaída. Edad promedio: 15 años. Se incluyen pacientes con primera, segunda y tercera recaída. N= 32 Pacientes europeos.	Cohorte	Sobrevida Tasa libre de enfermedad Toxicidad	Retrospectiva de pacientes italianos. Seguimiento de pacientes, causas de pérdidas.	Análisis estadístico: Kaplan-Meier Criterios de inclusión y exclusión. Seguimiento: 18,5 meses
13	Ferrari, 1997	Evaluación de siguiente estrategia terapéutica: QX neoadyuvante + cirugía + QX adyuvante dependiendo de respuesta según porcentaje de necrosis obtenido Qx neoadyuvante: metotrexato (1 grupo con altas dosis y un grupo con dosis moderadas) + cisplatino. Qx adyuvante: < 60% necrosis: adriamicina + BCD. < ó igual a 60% y < 90%: metotrexato + CDP +	Pacientes con osteosarcoma de extremidades sin metástasis. N= 127.	Cohorte	Factores predictivos. Tasa libre de enfermedad.	Retrospectiva de pacientes incluidos en estudios clínicos, causas de pérdidas.	Análisis multivariado. Seguimiento promedio: 134 meses.

		adriamicina. > 90%: metotrexato + CDP.					
--	--	---	--	--	--	--	--

9.2.4 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad del haloinjerto óseo en la cirugía?

No se encontró evidencia en estudios con diseño adecuado. Sólo literatura gris que se describe en anexos.

9.2.5 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de la endoprótesis ósea en la cirugía?

No se encontró evidencia en estudios con diseño adecuado. Sólo literatura gris que se describe en anexos.

9.2.6 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de las transfusiones sanguíneas?

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	Variables de resultado	Calidad metodológica	Observaciones
9	Chesi, 1989	Efecto de la transfusión preoperatoria en la sobrevida de los pacientes con osteosarcoma con terapia multimodal.	Pacientes con osteosarcoma que fueron sometidos a cirugía y quimioterapia adyuvante, edad entre 5 y 59 años. Edad promedio para grupo con transfusión 19,98 años y para grupo sin transfusión 17,8 años. (n=155). Osteosarcoma principalmente en el fémur y tibia. Estudio realizado en Italia.	Cohorte	Tiempo libre de enfermedad sólo en pacientes con metástasis. Sobrevida.	Serie de casos retrospectiva	

9.3 Seguimiento

9.3.1 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la evidencia de efectividad y seguridad de los distintos esquemas de seguimiento (periodicidad de los controles)?

No se encontró evidencia para contestar esta pregunta.

9.3.2 En pacientes adultos con diagnóstico de osteosarcoma, ¿qué exámenes y estudios de imágenes son efectivos para el seguimiento de estos pacientes?

#	Estudio	Intervención	Población y contexto	Diseño	VARIABLES DE RESULTADO	Calidad metodológica	Observaciones
5	Baldini, 1995	Asociación de niveles de glicoproteína P con la respuesta clínica de osteosarcomas de alto grado.	Pacientes con osteosarcoma estadio II que recibieron cirugía y quimioterapia (n= 92).	Estudio diagnóstico.	Asociación de glicoproteína P (GP) con riesgo de eventos adversos.	Descripción metodología de cuantificación de GP. No hay comparación con gold estándar.	Análisis estadístico.
27	Picci, 2001	Evaluación de valor predictivo de tomografía computada (TC) en osteosarcoma con metástasis pulmonar.	Pacientes con osteosarcoma y metástasis pulmonar; n=51	Estudio diagnóstico.	Valor predictivo positivo.	Estudio diagnóstico, utiliza como estándar gold estudios histológicos. Muestra con pocos pacientes. Se realizó en pacientes seleccionados.	Dos expertos en forma independiente analizan las TC de los pacientes.
31	Szendriiii, 1993	Evaluación de tomografía axial y resonancia magnética para evaluar los márgenes quirúrgicos de tumores remanentes.	Pacientes con osteosarcoma, 6 de los 10 casos evaluados	Serie de casos.	Evaluación de imágenes.	Serie de casos, muestra pequeña, sin mayor descripción metodológica. Resultados cualitativos	

10. RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

10.1 Diagnóstico, Etapificación

10.1.1 ¿Cuáles son los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que se ven beneficiados por alguna de las formas de tratamiento, estos es, mejoran su sobrevida o calidad de vida con el tratamiento?

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
4	Bacci, 2007	Estudio clínico no aleatorizado, evaluación de la terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma de extremidades no metastático, entre 41 y 60 años (edad promedio 50 años). Seguimiento promedio de 8 años (5 a 11 años). A: Los pacientes recibieron 4 ciclos de QX con múltiples drogas (1 preoperatorio y 3 post cirugía). Cada ciclo asoció cisplatino/adriamicina, ifosfamida/cisplatino y ifosfamida/adriamicina. B: evaluación versus grupo control con pacientes menores de 41 años (n= 296) con osteosarcoma sin metástasis de extremidades, que fueron tratados con altas dosis de metotrexato, cisplatino, adriamicina e ifosfamida.	Tiempo libre de enfermedad a 5 años. Sobrevida a 5 años. Respuesta histológica. Tiempo de recaída /meses). Recurrencia local. Tiempo de ocurrencia de mortalidad (meses).	Grupo A: 56% Grupo B: 59% p= 0,3. Grupo A: 71% Grupo B: 71%. Buena Grupo A: 48% Grupo B: 65% p=0,4 Mala Grupo A 52% Grupo B: 36% Grupo A: 17 Grupo B: 25 Grupo A: 12% Grupo B: 6% p= 0,2 Grupo A: 30 Grupo B: 36. En general en pacientes con osteosarcoma no metastático de las extremidades demuestran que la terapia neoadyuvante en pacientes mayores de 40 años no es diferente a pacientes menores de 40 años.
17	Gooring, 2003	ECC de pacientes con osteosarcoma de alto grado menores de 20 años sin metástasis. Evaluación de dos intervenciones: G1: QX neoadyuvante inmediata seguida de cirugía. G2: Cirugía inmediata + terapia adyuvante. QX igual en ambos grupos: altas dosis de metotrexato, + leucovorina de rescate + doxorubicina + cisplatino + bleomicina + ciclofosfamida + dactinomicina.	Sobrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad a 5 años. Toxicidad	Sobrevida a 5 años: G1: 76% +/- 7% G2: 79% +/- 7% p=0,6 Tiempo libre de enfermedad a 5 años G1: 61% +/- 8% G2: 69% +/- 8% p=0,8 Toxicidad: Neutropenia: G1: 89% G2: 93%

7	Berend, 2001	Serie de casos de 54 pacientes con osteosarcoma, se evaluó el tratamiento quimioterapia, cirugía y quimioterapia. Terapia utilizada doxorubicina + cisplatino intrarterial o altas dosis de metotrexato, ifosfamida, ciclofosfamida, actinomicina D, etopósido y bleomicina, dependiendo del protocolo asignado. Edad promedio 22,8 años.	Sobrevida	Sobrevida general 54% con un seguimiento promedio de 64,8 meses (5-160). En el grupo sin terapia adyuvante sobrevivieron 46,3 meses (8-146 meses). Sobrevida 46%, con un promedio de 87,6 meses. La sobrevida general para pacientes sin terapia adyuvante fue 67% (5-160 meses), el tiempo medio de sobrevida fue 114 meses. La sobrevida a 5 y 10 años fue 76,2% y 66,7% para el grupo sin terapia adyuvante y 62% y 47,7% para el grupo con terapia adyuvante. La respuesta con terapia adyuvante no fue predictor de los resultados $p=0,39$.
20	le Deley, 2007	Estudio multicéntrico aleatorizado. Evaluó la terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma alto grado sin metástasis, niños y adolescentes. La terapia post cirugía se adaptó de acuerdo a la respuesta histológica. (n= 234). La edad promedio fue de 13 años. Los pacientes fueron sometidos a cirugía 14,3 semanas (promedio) después de iniciado el tratamiento. Se comparó: A: altas dosis metotrexato + leucovorina + doxorubicina (n=116) B: altas dosis Metotrexato + asociación etopósido + ifosfamida (n = 118).	<p>Respuesta histológica.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 5 años.</p> <p>Tasa de sobrevida a 5 años.</p> <p>Toxicidad</p>	<p>Respuesta histológica: A: 56% B: 39% $p=0,009$</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 5 años: En la población total fue de un 62%, levemente superior en B, pero sin significación estadística (HR 0,71 (IC95% 0,5-1,069 y $p=0,09$)).</p> <p>Tasa de sobrevida a 5 años: En la población total fue de 76%, similar en ambos grupos con un HR 0,95 (IC= 0,6-1,6) $p=0,85$, sin significación estadística).</p> <p>Toxicidad: En todos los pacientes (2027 ciclos), el 98% presentó toxicidad. Ningún paciente murió por esta causa. La toxicidad hematológica fue superior en B (80% versus 60% en A) con $p=0,01$. Neutropenia se observó en 74% de pacientes con B versus 59% de pacientes con A con $p=0,02$. Transfusión fue necesaria en 37% pacientes B versus 18% pacientes A. Toxicidad no hematológica fue mayor en pacientes A (79% versus 63% $p=0,005$).</p>
21	Lewis, 2007	Estudio Fase II, controlado, aleatorizado, pacientes < 40 años, no tratados previamente, sin metástasis, con osteosarcoma de extremidades (n= 504), edad promedio 15 años (4-41). Se compara 2 terapias que se diferencian en la intensidad de la dosis. A: cisplatino más	<p>Tasa sobrevida a 5 años.</p> <p>Tiempo libre de</p>	<p>A: 39% (IC95% 33-46) B: 41% (IC 95% 34-77) HR: 0,98 (IC95% 0,77-1,24) $p=0,83$.</p> <p>HR 0,82 (IC95% 0,63-1,08) $p=0,15$ a favor de</p>

		doxorubicina (n= 241), 6 ciclos cada 3 semanas antes de la cirugía. B: cisplatino más doxorubicina 6 ciclos cada 2 semanas mas GCSF a partir del cuarto día, se inicia antes de la cirugía. Periodo de evaluación 5 años	enfermedad. Toxicidad Tasa mortalidad al 2005. Respuesta histológica.	terapia B. B se asoció a menor riesgo de leucopenia y neutropenia, pero con un alto riesgo de trombocitopenia y mucositis. A: 95% B: 93% A: 36% B: 50% p =0,03
22	Meyers, 2008	Estudio Fase III controlado, aleatorizado, prospectivo. Pacientes < 30 años, sin metástasis, con osteosarcoma (n=662), edad promedio 13 años (1 a 30). Pacientes reciben 1 de los 4 tratamientos: cisplatino+metotrexato+ doxorubicina antes de la cirugía. Pacientes reciben posteriormente en forma aleatorizada ifosfamida y/ MTP en un diseño factorial 2 x 2. A con MTP A sin MTP B con MTP B sin MTP MTP = Muramiltripeptido fosfatidil etanolamina.	Tasa de sobrevida a 4 y 6 años. Tiempo libre de eventos.	A: Con MTP 4 años: 82%, 6 años 75%; A sin MTP 4 años 78%, 6 años 71%; B con MTP 4 años 86% 6 años 81%; B sin MTP 4 años 77% 6 años 70%. La incorporación de ifosfamida a la terapia no mejoró la tasa de sobrevida a los 4 o 6 años. La adición de MTP mejoró significativamente la tasa de sobrevida a los 4 y 6 años. Quimioterapia con MTP: 4 años 84% Quimioterapia con MTP: 6 años 78%. Quimioterapia sin MTP: 4 años 78%. Quimioterapia sin MTP: 6 años 70%. A con MTP 4 años: 65% 6 años 63%. A sin MTP 4 años 66% 6 años 64%. B con MTP 4 años 74% 6 años 71%. B sin MTP 4 años 60% 6 años 58%. La incorporación de ifosfamida a la terapia no mejoró el tiempo libre de eventos de sobrevida a los 4 o 6 años. La adición de MTP mejoró significativamente este parámetro. Quimioterapia con MTP: 4 años 69%. Quimioterapia con MTP: 6 años 67%. Quimioterapia sin MTP: 4 años 63%. Quimioterapia sin MTP: 6 años 61%.
1	Arpaci, 2005	Estudio clínico controlado. Pacientes mayores de 15 años y menores de 60 años, sin historia previa de cáncer. Diagnóstico Osteosarcoma estadio IIB sin metástasis.	Tasa necrosis de al menos 90%. Sobrevida Tiempo libre de enfermedad.	Tasa necrosis de al menos 90%: 82%. Sobrevida: 83%. Tiempo libre de enfermedad: 70%. Toxicidad: No hay mortalidad asociada a QX;

		Terapia neoadyuvante con QX con cisplatino, doxorubicina, ifosfamida, seguida de altas dosis de QX y trasplante de células rojas, cirugía y QX por 6 ciclos.	Toxicidad	principales RAM: leucopenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, vómitos y mucositis. Recurrencia: 4,5%.
28	Provisor, 1997	ECC en pacientes con osteosarcoma no metastásico recién diagnosticado que reciben adriamicina + bleomicina+ ciclofosfamida + dactinomicina (4 ciclos) como terapia neoadyuvante y para decidir la terapia adyuvante.	Tiempo libre de enfermedad. Sobrevida Tasa de respuesta. Factores de riesgo.	Tiempo libre de enfermedad: 53% Sobrevida: 60% Tasa respuesta: 28% Buenos respondedores: Tiempo libre de enfermedad 81%, supervivencia 87%. Malos respondedores: Tiempo libre de enfermedad 46% y supervivencia 52%. Factores de riesgo: sitio del tumor y aumento de fosfatasa alcalina aumenta riesgo de eventos adversos. El tiempo libre de enfermedad y supervivencia están directamente relacionados con la respuesta histológica de la terapia neoadyuvante.
8	Bramwell, 1992	ECC. Pacientes adultos jóvenes y niños con osteosarcoma. Comparación de dos esquemas de QX: Grupo 1: doxorubicina + cisplatino IV. Grupo 2: doxorubicina + cisplatino IV + altas dosis de metotrexato. QX se administra antes y después de la cirugía.	Toxicidad Tasa de necrosis histológica después de QX. Sobrevida Tiempo libre de enfermedad Mortalidad Metástasis	Toxicidad: Mayor toxicidad hepática G2 ($p < 0,005$); mayor toxicidad neurológica G1 ($p = 0,01$). Tasa de necrosis histológica después de QX. G1: 41% G2: 22% $p = 0,108$. Sobrevivencia a 5 años: G1: 64% G2: 50% $p = 0,1$. Tiempo libre de enfermedad. G1: 57% G2: 41% $p = 0,02$ Mortalidad: G1: 32 pacientes, G2: 45 pacientes. Metástasis: G1: 39 pacientes, G2: 53 pacientes principalmente pulmonar.

25	Petrelli, 2006	ECC de pacientes menores de 25 años con osteosarcoma de extremidades, con y sin metástasis, brasileros. Evaluación de QX (neoadyuvante y adyuvante) basada en la asociación de epirubicina + carboplatino + ifosfamida y/o metotrexato o carboplatino + doxorubicina + ifosfamida	Sobrevida a 5 y 10 años. Tiempo libre de enfermedad a 5 y 10 años. Factores pronósticos. Riesgo relativo.	Sobrevida a 5 y 10 años: A 5 años: 50,1% +/- 3,5. A 10 años: 46,7% +/- 3,6. Tiempo libre de enfermedad a 5 y 10 años: A 5 años: 39% +/- 3,4. A 10 años: 39% +/- 3,4. Factores pronósticos Disminuye la supervivencia la metástasis al momento del diagnóstico ($p < 0,001$); necrosis grado 1 y 2 ($p = 0,046$) y tamaño tumoral > 12 cm ($p = 0,0071$). Riesgo Relativo: Sobrevida Con metástasis: RR = 3,016 (IC95% 1,72-5,288) $p < 0,001$. Tamaño tumor > 12 cm: RR = 1,931 (IC95% 1,931-3,112) $p = 0,007$. Grado necrosis 1 y 2: RR = 3,15 (IC95% 1,608-6,174) $p < 0,001$. Tiempo libre de enfermedad: Con metástasis: RR = 2,617 (IC95% 1,522-4,501) $p < 0,001$. Tamaño tumor > 12 cm: RR = 1,578 (IC95% 1,022-2,437) $p = 0,039$. Grado necrosis 1 y 2: RR = 2,775 (IC95% 1,56-4,935) $p = 0,001$.
19	Jaffe, 2002	ECC de pacientes menores de 16 años, con osteosarcoma sin metástasis, reciben QX con altas dosis de metotrexato + cisplatino intraarterial + doxorubicina	Sobrevida Tasa libre de enfermedad	Sobrevida: 48%. Tasa libre de enfermedad: 23% sólo 10% alcanza cura sólo con QX.
15	Ferrari, 2005	ECC de pacientes con osteosarcoma de extremidades, sin metástasis, menor de 40 años, europeos, reciben QX con altas dosis de ifosfamida, cisplatino, metotrexato y doxorubicina.	Tasa libre de enfermedad a 5 años. Sobrevida a 5 años. Toxicidad	Tasa libre de enfermedad a 5 años: 64% (IC95% 57-71). Sobrevida a 5 años: 77% (IC95% 67-81). Toxicidad Leucopenia Grado 4: 521%.

				Trombocitopenia grado 4: 31%. Renal: 10%. Neurotoxicidad: 5%. Ototoxicidad: 40%. Cardiotoxicidad: 0,4%.
14	Ferrari, 2003	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma de extremidades o metastásico de alto grado que reciben QX y cirugía. QX: metotrexato, doxorubicina + cisplatino + ifosfamida.	Tasa libre de enfermedad. Factores de riesgo.	Tasa libre de enfermedad a 5 años: 28%. En pacientes con cirugía complicada: 39%. Sin cirugía a 3 años, tasa libre de enfermedad: 0% (p< 0,0001). Pacientes con metástasis pulmonar: 44%. Pacientes con metástasis en otros sitios: 19% (p< 0,06). Factores de riesgo: Sitio de metástasis, número de nódulos pulmonares e intervalo de recaída son los principales factores asociados a un mal pronóstico. Pacientes con recurrencia no operable se benefician con QX de segunda línea.

10.1.2 ¿Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con estadios mayores de Ia y IIb de Enneking?

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
29	Seibel, 2007	Estudio clínico controlado Pacientes menores de 30 años (n= 28) con diagnóstico reciente de osteosarcoma con metástasis (17 con metástasis pulmonar y 11 con metástasis en otros sitios). 72% pacientes de raza blanca y 14% hispanos. Uso de topotecan en dosis inicial de 3mg/m ² /día x 5 días seguido de QX (cisplatino + doxorubicina o ifosfamida, carboplatino y etopósido).	Sobrevida a 2 y 5 años Tiempo libre de enfermedad a 2 y 5 años. Toxicidad relacionada con la	Sobrevida a 2 y 5 años: 44%(SE 9,6%) y 22.2% (SE 9,2%) en total de pacientes. Sobrevida a 2 y 5 años: 64,7% (SE 11,6%) y 35,3% (SE 13,6%) en pacientes con metástasis pulmonar. Tiempo libre de enfermedad a 2 y 5 años: 11,8% (SE 7,8%) y 5,9% (SE 5,7%) en pacientes con metástasis pulmonar. 7,1% (SE 4,9%) y 3,6% (SE 3,5%) en todos los pacientes No hay toxicidad relacionada con la dosis. Principales

			dosis.	RAM a nivel GI y hematológica.
10	Chou, 2005	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma de alto grado con recurrencia después de haber sido sometido a tratamiento con cirugía y QX estándar basado en altas dosis de metotrexato, cisplatino, doxorubicina e ifosfamida.	Sobrevida a 36 meses. Tiempo libre de enfermedad entre recurrencia 1 y recurrencia 2.	35% (IC95% 20-50%). 14% (IC95% 5-29%). El 60% de los pacientes presentó una segunda recurrencia.
3	Bacci, 2003	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma con metástasis al inicio, menores de 40 años. QX neoadyuvante con cisplatino + doxorubicina + metotrexato altas dosis + ifosfamida Grupo control pacientes del mismo protocolo sin metástasis.	Tiempo libre de enfermedad a 2 años. Tasa remisión. Sobrevida a 2 años. Toxicidad	Tiempo libre de enfermedad a 2 años: Grupo casos: 21%. Grupo control: 32%. Tasa remisión: Metástasis pulmonar con menos 5 nódulos: 100%; con más de 5 nódulos: 40% p=0,0001. Respuesta radiológica a QX: parcial o completa 100%; estable o progresión: 60% p<0,02. Grupo casos: 61% Grupo control: 78% Sobrevida a 2 años: Grupo casos: 55%. Grupo control: 53%. Toxicidad: Hematológica grado 4: 21%.
18	Goorng, 2002	ECC. Pacientes con osteosarcoma y metástasis pulmonar y/o pulmonar más ósea y hepática, menores de 30 años, recién diagnosticados. Evaluación de QX neoadyuvante etopósido y altas dosis de ifosfamida. Se adiciona factor estimulante de granulocitos.	Tasa respuesta. Toxicidad Tiempo libre de enfermedad a 2 años.	Tasa respuesta: TR completa: 10%. TR Parcial: 49%. TR Total: 59% +/- 8%. Toxicidad: Neutropenia grado 4: 83%. Trombocitopenia grado 4: 29%. Sepsis: 24%. Tiempo libre de enfermedad a 2 años Metástasis pulmonar: 39 +/- 11%. Otra metástasis: 58 +/- 17%.
23	Mialou,	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma al	Tasa libre de enfermedad a 5	Tasa libre enfermedad a 5 años: 19%

	2005	diagnóstico, menores de 20 años, franceses. Respuesta a tratamiento con QX neoadyuvante, cirugía y QX adyuvante. QX basada en protocolos habituales.	años. Sobrevida Factores pronósticos.	Sobrevida: 14% Factores pronósticos: Número de sitios de metástasis y niveles altos de fosfatasa alcalina presentan peor pronóstico.
14	Ferrari 2003	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma de extremidades o metastásico de alto grado que reciben QX y cirugía. QX: metotrexato, doxorubicina + cisplatino + ifosfamida	Tasa libre de enfermedad. Factores de riesgo.	Tasa libre de enfermedad a 5 años: 28%. En pacientes con cirugía complicada: 39%. Sin cirugía a 3 años, tasa libre de enfermedad: 0% ($p < 0,0001$). Pacientes con metástasis pulmonar: 44%. Pacientes con metástasis en otros sitios: 19% ($p < 0,06$). Factores de riesgo: Sitio de metástasis, número de nódulos pulmonares e intervalo de recaída son los principales factores asociados a un mal pronóstico. Pacientes con recurrencia no operable se benefician con QX de segunda línea.
12	Faghioli, 2002	Serie de casos de pacientes menores de 40 años con osteosarcoma y recaída que reciben QX en altas dosis en dos ciclos antes y después de la cirugía (4-6 semanas). Qx: carboplatino + etopósido + células madres.	Sobrevida Tasa libre de enfermedad. Toxicidad	Sobrevida a 3 años: 20 %. Tasa libre de enfermedad a 3 años: 12%. Tasa de recaída: 84,4%. Toxicidad: No se observan diferencias en la toxicidad entre el primer curso y segundo curso de tratamiento con QX.
24	Najat, 2006	ECC de pacientes con osteosarcoma con metástasis pulmonar y metástasis ósea, que reciben quimioterapia. G1: ifosfamida+ carboplatino + doxorubicina + altas dosis de metotrexato. G2: ifosfamida+ cisplatino + doxorubicina + altas dosis de metotrexato.	Tasa de Sobrevida. Factores pronósticos.	Tasa de Sobrevida: Pacientes con metástasis pulmonar: G1: 45 +/- 13,7 %. G2: 8,3 +/- 5,6 $p = 0,084$. Factores pronósticos Metástasis pulmonar unilateral ($p=0,006$). Nódulos < 3 ($p= 0,014$). Remisión post cirugía ($p = 0,001$).. Todos estos factores se asocian con mayor sobrevida.

10.1.3 Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con puntajes de escala funcional de ECOG > 3?

- Para el diagnóstico de osteosarcoma:
- ¿Cuál es el rango de edad en que se observa este diagnóstico?

Se encontraron 4 artículos de literatura gris que se mencionan en anexos.

10.1.4 ¿Cuál es la incidencia de este tumor en menores de 14 años y mayores de 60?

Se encontraron 4 fuentes de literatura gris que se describen en los anexos.

10.2 Tratamiento

10.2.1 ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada de los siguientes esquemas de tratamiento para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

- Cirugía-quimioterapia-rehabilitación.
- Quimioterapia-cirugía-quimioterapia-rehabilitación.

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
4	Bacci, 2007	<p>Estudio clínico no aleatorizado, evaluación de la terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma de extremidades, no metastático, entre 41 y 60 años (edad promedio 50 años). Seguimiento promedio de 8 años (5 a 11 años).</p> <p>A: Los pacientes recibieron 4 ciclos de QX con múltiples drogas (1 preoperatorio y 3 post cirugía). Cada ciclo asoció cisplatino/adriamicina, ifosfamida/cisplatino y ifosfamida/adriamicina.</p> <p>B: Evaluación versus grupo control con pacientes menores de 41 años (n= 296) con osteosarcoma, sin metástasis, de extremidades, que fueron tratados con altas dosis de metotrexato, cisplatino, adriamicina e ifosfamida.</p>	<p>Tiempo libre de enfermedad a 5 años.</p> <p>Sobrevida a 5 años</p> <p>Respuesta histológica.</p> <p>Tiempo de recaída /meses).</p> <p>Recurrencia local.</p> <p>Tiempo de ocurrencia de</p>	<p>Grupo A: 56% Grupo B: 59% p= 0,3</p> <p>Grupo A: 71% Grupo B: 71%</p> <p>Buena Grupo A: 48% Grupo B: 65% p=0,4 Mala Grupo A 52% Grupo B: 36%.</p> <p>Grupo A: 17 Grupo B: 25.</p> <p>Grupo A: 12% Grupo B: 6% p= 0,2.</p> <p>Grupo A: 30 Grupo B: 36. En general, en pacientes con osteosarcoma no metastático de las extremidades demuestran que la terapia neoadyuvante en pacientes mayores de 40 años no es diferente a pacientes</p>

			mortalidad (meses).	menores de 40 años.
17	Gooring, 2003	ECC de pacientes con osteosarcoma de alto grado menores de 20 años, sin metástasis. Evaluación de dos intervenciones: G1: Qx neoadyuvante inmediata seguida de cirugía. G2: Cirugía inmediata + terapia adyuvante. QX igual en ambos grupos: altas dosis de metotrexato, + leucovorina de rescate + doxorubicina + cisplatino + bleomicina + ciclofosfamida + dactinomicina.	Sobrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad a 5 años. Toxicidad.	Sobrevida a 5 años: G1: 76% +/- 7%. G2: 79% +/- 7% p=0,6. Tiempo libre de enfermedad a 5 años: G1: 61% +/- 8%. G2: 69% +/- 8% p=0,8. Toxicidad: Neutropenia: G1: 89% G2: 93%.
11	Eilber, 1987	Estudio clínico aleatorizado que evalúa la terapia adyuvante en pacientes con osteosarcoma. Pacientes sin metástasis (n= 59) versus grupo control sin quimioterapia (N=27), y un grupo de control histórico (n=18) con terapia adyuvante recibieron (n=32) altas dosis de metotrexato + adriamicina + bleomicina). Seguimiento de 2 años. Edad promedio 16,7 años.	Tiempo libre de enfermedad a dos años.	Grupo con QX: 55%; grupo sin QX: 27% p< 0,01. Grupo histórico: 15%.
33	Wuisman, 1990	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma estadio II B y metástasis de lugares alejados de la lesión primaria. Se comparó la efectividad de la quimioterapia en pacientes con y sin metástasis alejadas del lugar de la lesión primaria (n= 23).	Pronóstico	El seguimiento demostró que la terapia adyuvante no mejora el mal pronóstico de los pacientes con metástasis en lugares alejados de la lesión primaria.
10	Chou, 2005	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma de alto grado con recurrencia después de haber sido sometido a tratamiento con cirugía y QX estándar basado en altas dosis de metotrexato, cisplatino, doxorubicina e ifosfamida.	Sobrevida a 36 meses. Tiempo libre de enfermedad entre recurrencia 1 y recurrencia 2.	35% (IC95% 20-50%). 14% (IC95% 5-29%). El 60% de los pacientes presentó una segunda recurrencia.
28	Provisor, 1997	ECC en pacientes con osteosarcoma no metastásico recién diagnosticado que reciben adriamicina + bleomicina+ ciclofosfamida + dactinomicina (4 ciclos) como terapia neoadyuvante y para decidir la terapia adyuvante.	Tiempo libre de enfermedad. Sobrevida	Tiempo libre de enfermedad: 53% Sobrevida: 60% Tasa respuesta: 28%

			Tasa de respuesta. Factores de riesgo.	Buenos respondedores: Tiempo libre de enfermedad: 81%, sobrevida 87%. Malos respondedores: Tiempo libre de enfermedad 46% y sobrevida 52%. Factores de riesgo: sitio del tumor y aumento de fosfatasa alcalina aumenta riesgo de eventos adversos. El tiempo libre de enfermedad y sobrevida están directamente relacionados con la respuesta histológica de la terapia neoadyuvante.
8	Bramwell, 1992	ECC. Pacientes adultos jóvenes y niños con osteosarcoma. Comparación de dos esquemas de QX: Grupo 1: doxorubicina + cisplatino IV. Grupo 2: doxorubicina + cisplatino IV + altas dosis de metotrexato. QX se administra antes y después de la cirugía.	Toxicidad Tasa de necrosis histológica después de QX. Sobrevida Tiempo libre de enfermedad. Mortalidad Metástasis	Toxicidad: Mayor toxicidad hepática G2 ($p < 0,005$); mayor toxicidad neurológica G1 ($p = 0,01$). Tasa de necrosis histológica después de QX: G1: 41% G2: 22% $p = 0,108$. Sobrevida a 5 años: G1: 64% G2: 50% $p = 0,1$. Tiempo libre de enfermedad: G1: 57% G2: 41% $p = 0,02$. Mortalidad: G1: 32 pacientes, G2: 45 pacientes. Metástasis: G1: 39 Pacientes, G2: 53 pacientes. Principalmente pulmonar.
30	Patel, 1997	ECC: Pacientes adultos con osteosarcoma de huesos y partes blandas. Eficacia y toxicidad de altas dosis de ifosfamida (14 mg/m ² por ciclo) asociado a mesna y factor estimulante de colonias.	Tasa de respuesta. Toxicidad	Tasa de respuesta: 40% (IC95% 24-56%). Toxicidad grado 3-4: Renal: 1%. SNC: 1%. Neuropatía: 1%. Cardíaca: 0,5%.
23	Mialou, 2005	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma, al diagnóstico menores de 20 años, franceses. Respuesta a tratamiento con QX neoadyuvante, cirugía y QX adyuvante. QX basada en protocolos habituales.	Tasa libre de enfermedad a 5 años. Sobrevida	Tasa libre enfermedad a 5 años: 19% Sobrevida: 14% Factores pronósticos: Número de sitios de metástasis y niveles

			Factores pronósticos.	altos de fosfatasa alcalina presentan peor pronóstico.
14	Ferrari, 2003	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma de extremidades o metastásico de alto grado que reciben QX y cirugía. QX: metotrexato, doxorubicina + cisplatino + ifosfamida.	Tasa libre de enfermedad. Factores de riesgo.	Tasa libre de enfermedad a 5 años: 28%. En pacientes con cirugía complicada: 39%. Sin cirugía a 3 años, tasa libre de enfermedad: 0% ($p < 0,0001$). Pacientes con metástasis pulmonar: 44%. Pacientes con metástasis en otros sitios: 19% ($p < 0,06$). Factores de riesgo: Sitio de metástasis, número de nódulos pulmonares e intervalo de recaída principales son factores asociados a un mal pronóstico. Pacientes con recurrencia no operable se benefician con QX de segunda línea.
12	Faghioli, 2002	Serie de casos de pacientes menores de 40 años con osteosarcoma y recaída que reciben QX en altas dosis en dos ciclos antes y después de la cirugía (4-6 semanas). QX: carboplatino + etopósido + células madres.	Sobrevida Tasa libre de enfermedad. Toxicidad	Sobrevida a 3 años: 20 %. Tasa libre de enfermedad a 3 años: 12%. Tasa de recaída: 84,4%. Toxicidad: No se observan diferencias en la toxicidad entre el primer curso y segundo curso de tratamiento con QX.
13	Ferrari, 1997	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma de extremidades, sin metástasis. N= 127. Evaluación de siguiente estrategia terapéutica: QX neoadyuvante + cirugía + QX adyuvante dependiendo de respuesta según porcentaje de necrosis obtenido: QX neoadyuvante: metotrexato (1 grupo con altas dosis y un grupo con dosis moderadas) + cisplatino. Qx adyuvante: < 60% necrosis: adriamicina + BCD < ó igual a 60% y < 90%: metotrexato + CDP + adriamicina. > 90%: metotrexato + CDP.	Factores predictivos Tasa libre de enfermedad	Factores predictivos: Respuesta histológica buena, valores de IDH en rango normal y uso de altas dosis de metotrexato se asocian a un buen pronóstico. Pacientes con intervalo de recaída > 24 meses, presentan mejor sobrevida (40%; $p = 0,0159$). Pacientes no sometidos a cirugía presentaron progresión de su enfermedad y mueren dentro de los 40 meses siguientes a la primera recaída. Tasa libre enfermedad a 12 años: 46%.
6	Basaran, 2007	ECC de pacientes con osteosarcoma de extremidades, sin metástasis, mayores de 15 años. Evaluación esquema QX cisplatino + ifosfamida + epirubicina como terapia neoadyuvante (3 ciclos) y adyuvante (3	Tasa libre de enfermedad a 5 años.	Tasa libre de enfermedad a 5 años: 41,9% (IC95% 33,6-50,2).

	ciclos).	Sobrevida a 5 años. Toxicidad	Sobrevida a 5 años: 48,2% (IC95% 39,6-56,8). Toxicidad: Neutropenia grado 4: 32%. No se presenta toxicidad cardíaca.
--	----------	----------------------------------	--

10.2.2 ¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia neoadyuvante para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
2	Atsumasa, 1997	Estudio retrospectivo no aleatorizado. Pacientes < 19 años con osteosarcoma de extremidades, sin metástasis (n= 67). 90% pacientes con cirugía "limb sparing" y 10% con autogenous y allogenic bone graft. Comparación de tres esquemas noadyuvantes: A: doxorubicina altas dosis más metotrexato, (n= 23). B: doxorubicina altas dosis más metotrexato más cisplatino (n= 25). C: doxorubicina altas dosis más metotrexato más cisplatino más ifosfamida (n= 19).	Tasa sobrevivida a 5 años. Toxicidad	A: 40,6% B: 67,5% C: 72,5% p entre B y C vs A p<0,001. Entre B y C no hay diferencia estadísticamente significativa. Moderada a severa en todos los pacientes.
4	Bacci, 2007	Estudio clínico no aleatorizado, evaluación de la terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma de extremidades, no metastático, entre 41 y 60 años (edad promedio 50 años). Seguimiento promedio de 8 años (5 a 11 años). A: Los pacientes recibieron 4 ciclos de QX con múltiples drogas (1 preoperatorio y 3 post cirugía). Cada ciclo asoció cisplatino/adriamicina, ifosfamida/cisplatino y ifosfamida/adriamicina. B: Evaluación versus grupo control con pacientes menores de 41 años (n= 296) con osteosarcoma sin metástasis, de extremidades, que fueron tratados con altas dosis de metotrexato, cisplatino, adriamicina e ifosfamida.	Tiempo libre de enfermedad a 5 años. Sobrevida a 5 años. Respuesta histológica. Tiempo de recaída /meses). Recurrencia local.	Grupo A: 56% Grupo B: 59% p= 0,3. Grupo A: 71% Grupo B: 71%. Buena: Grupo A: 48% Grupo B: 65% p=0,4. Mala: Grupo A 52% Grupo B: 36%. Grupo A: 17 Grupo B: 25. Grupo A: 12% Grupo B: 6% p= 0,2. Grupo A: 30 Grupo B: 36. En general en pacientes con osteosarcoma no metastático de las extremidades demuestran que la terapia neoadyuvante en pacientes mayores de 40 años no es diferente a pacientes menores de 40 años.

			Tiempo de ocurrencia de mortalidad (meses).	
17	Gooring, 2003	<p>ECC de pacientes con osteosarcoma de alto grado, menores de 20 años sin metástasis. Evaluación de dos intervenciones:</p> <p>G1: QX neoadyuvante inmediata seguida de cirugía. G2: Cirugía inmediata + terapia adyuvante.</p> <p>QX igual en ambos grupos: altas dosis de metotrexato + leucovorina de rescate + doxorubicina + cisplatino + bleomicina + ciclofosfamida + dactinomicina.</p>	<p>Sobrevida a 5 años.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 5 años.</p> <p>Toxicidad</p>	<p>Sobrevida a 5 años: G1: 76% +/- 7%. G2: 79% +/- 7% p=0,6.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 5 años: G1: 61% +/- 8%. G2: 69% +/- 8% p=0,8.</p> <p>Toxicidad: Neutropenia: G1: 89% G2: 93%</p>
20	le Deley, 2007	<p>Estudio multicéntrico aleatorizado. Evaluó la terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma alto grado sin metástasis, niños y adolescentes. La terapia post cirugía se adaptó de acuerdo a la respuesta histológica (n= 234). La edad promedio fue de 13 años. Los pacientes fueron sometidos a cirugía 14,3 semanas (promedio) después de iniciado el tratamiento. Se comparó: A: altas dosis metotrexato + leucovorina + doxorubicina (n=116). B: altas dosis metotrexato + asociación etopósido + ifosfamida (n = 118).</p>	<p>Respuesta histológica.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 5 años.</p> <p>Tasa de supervivencia a 5 años.</p> <p>Toxicidad</p>	<p>Respuesta histológica: A: 56% B: 39% p= 0,009.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 5 años: En la población total fue de 62%, levemente superior en B, pero sin significación estadística (HR 0,71 (IC95% 0,5-1,069 y p=0,09)).</p> <p>Tasa de supervivencia a 5 años En la población total fue de 76%, similar en ambos grupos con un HR0 0,95 (IC= 0,6-1,6) p= 0,85, sin significación estadística.</p> <p>Toxicidad: En todos los pacientes (2027 ciclos), 98% presentó toxicidad. Ningún paciente murió por esta causa. La toxicidad hematológica fue superior en B (80% versus 60% en A) con p=0,01. Neutropenia se observó en el 74% de pacientes con B versus 59% de pacientes con A con p = 0,02. Transfusión fue necesaria en 37% pacientes B versus 18% pacientes A. Toxicidad no hematológica fue mayor en pacientes A (79% versus 63% p= 0,005).</p>

22	Meyers, 2008	<p>Estudio Fase III controlado, aleatorizado, prospectivo. Pacientes < 30 años, sin metástasis, con osteosarcoma (n=662), edad promedio 13 años (1 a 30). Pacientes reciben 1 de los 4 tratamientos: cisplatino+metotrexato+doxurubicina antes de la cirugía. Pacientes reciben posteriormente en forma aleatorizada ifosfamida y/ MTP en un diseño factorial 2 x 2.</p> <p>A con MTP A sin MTP B con MTP B sin MTP MTP = Muramiltripeptido fosfatidil etanolamina.</p>	<p>Tasa de sobrevida a 4 y 6 años.</p> <p>Tiempo libre de eventos.</p>	<p>A: Con MTP 4 años: 82% 6 años 75%. A sin MTP 4 años 78% 6 años 71%. B con MTP 4 años 86% 6 años 81%. B sin MTP 4 años 77% 6 años 70%. La incorporación de ifosfamida a la terapia no mejoró la tasa de sobrevida a los 4 o 6 años. La adición de MTP mejoró significativamente la tasa de sobrevida a los 4 y 6 años. Quimioterapia con MTP: 4 años 84%. Quimioterapia con MTP: 6 años 78%. Quimioterapia sin MTP: 4 años 78%. Quimioterapia sin MTP: 6 años 70%.</p> <p>A: Con MTP 4 años: 65% 6 años 63%. A sin MTP 4 años 66% 6 años 64%. B con MTP 4 años 74% 6 años 71%. B sin MTP 4 años 60% 6 años 58%. La incorporación de ifosfamida a la terapia no mejoró el tiempo libre de eventos de sobrevida a los 4 o 6 años. La adición de MTP mejoró significativamente este parámetro. Quimioterapia con MTP: 4 años 69%. Quimioterapia con MTP: 6 años 67%. Quimioterapia sin MTP: 4 años 63%. Quimioterapia sin MTP: 6 años 61%.</p>
1	Arpaci, 2005	<p>Estudio clínico controlado.</p> <p>Pacientes mayores de 15 años y menores de 60 años, sin historia previa de cáncer.</p> <p>Diagnóstico osteosarcoma estadio IIB sin metástasis.</p> <p>Terapia neoadyuvante con QX con cisplatino, doxorubicina, ifosfamida, seguida de altas dosis de QX y trasplante de células rojas, cirugía y QX por 6 ciclos.</p>	<p>Tasa necrosis de al menos 90%.</p> <p>Sobrevida</p> <p>Tiempo libre de enfermedad.</p> <p>Toxicidad</p>	<p>Tasa necrosis de al menos 90%: 82%.</p> <p>Sobrevida: 83%.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad: 70%.</p> <p>Toxicidad: No hay mortalidad asociada a QX. Principales RAM: leucopenia, anemia, trombocitopenia, náuseas, vómitos y mucositis.</p> <p>Recurrencia: 4,5%.</p>
34	Zalupski, 2004	<p>ECC. Evaluación de la triterapia (doxorubicina+ cisplatino + ifosfamida) antes y después de la cirugía en pacientes con osteosarcoma estadio I y II, sin metástasis, mayores de 11 años.</p>	<p>Sobrevida a 5 años.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad.</p>	<p>Sobrevida a 5 años: 58% (IC95% 46-71%).</p> <p>Tiempo libre de enfermedad: 19 meses (IC95% 12-41)</p> <p>Tasa de necrosis tumoral > 90%: 48%.</p>

			Tasa de necrosis tumoral. Toxicidad	Toxicidad: Hematológica grado 4 en el 89%.
32	Winkler, 1988	ECC. Evaluación terapia neoadyuvante en pacientes con osteosarcoma. Grupo 1: altas dosis de metotrexato+ bleomicina +ciclofosfamida + dactinomicina. Grupo 2: altas dosis de metotrexato + doxorubicina + cisplatino. Pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, menores de 40 años, sin metástasis.	Tasa de respuesta. Tiempo libre de enfermedad a 4 años.	Tasa de respuesta: G1: 26% G2: 60% p<0,01 Tiempo libre de enfermedad a 4 años malos respondedores: G1: 41% G2: 53%. Tiempo libre de enfermedad a 4 años buenos respondedores: G1: 73% G2: 79%.
28	Provisor, 1997	ECC en pacientes con osteosarcoma no metastásico recién diagnosticado que reciben adriamicina + bleomicina+ ciclofosfamida + dactinomicia (4 ciclos) como terapia neoadyuvante y para decidir la terapia adyuvante.	Tiempo libre de enfermedad. Sobrevida Tasa de respuesta. Factores de riesgo.	Tiempo libre de enfermedad: 53% Sobrevida: 60% Tasa respuesta: 28% Buenos respondedores: Tiempo libre de enfermedad 81%, sobrevida 87%. Malos respondedores: Tiempo libre de enfermedad 46%, sobrevida 52%. Factores de riesgo: sitio del tumor y aumento de fosfatasa alcalina aumenta riesgo de eventos adversos. El tiempo libre de enfermedad y sobrevida están directamente relacionados con la respuesta histológica de la terapia neoadyuvante.
3	Bacci, 2003	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma con metástasis al inicio, menores de 40 años. QX neoadyuvante con cisplatino + doxorubicina + metotrexato altas dosis + ifosfamida. Grupo control pacientes del mismo protocolo sin metástasis.	Tiempo libre de enfermedad a 2 años. Tasa remisión. Sobrevida a 2 años.	Tiempo libre de enfermedad a 2 años: Grupo casos: 21%; grupo control: 32%. Tasa remisión: Metástasis pulmonar con menos 5 nódulos: 100%; con más de 5 nódulos: 40% p=0,0001. Respuesta radiológica a QX: parcial o completa

			Toxicidad	<p>100%; estable o progresión: 60% $p < 0,02$. Grupo casos: 61%; grupo control: 78%.</p> <p>Sobrevida a 2 años: Grupo casos: 55%; grupo control: 53%.</p> <p>Toxicidad: Hematológica grado 4: 21%.</p>
18	Gooring, 2002	<p>ECC. Pacientes con osteosarcoma y metástasis pulmonar y/o pulmonar más ósea y hepática, menores de 30 años, recién diagnosticados.</p> <p>Evaluación de QX neoadyuvante etopósido y altas dosis de ifosfamida. Se adiciona factor estimulante de granulocitos.</p>	<p>Tasa respuesta.</p> <p>Toxicidad</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 2 años.</p>	<p>Tasa respuesta (TR) TR completa: 10%; TR parcial: 49%. TR Total: 59% +/- 8%.</p> <p>Toxicidad Neutropenia grado 4: 83%. Trombocitopenia grado 4: 29% Sepsis: 24%.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 2 años Metástasis pulmonar: 39 +/- 11%. Otra metástasis: 58 +/- 17%.</p>
25	Petrelli, 2006	<p>ECC de pacientes menores de 25 años con osteosarcoma de extremidades, con y sin metástasis, brasileros. Evaluación de QX (neoadyuvante y adyuvante) basada en la asociación de epirubicina + carboplatino + ifosfamida y/o metotrexato o carboplatino + doxorubicina + ifosfamida.</p>	<p>Sobrevida a 5 y 10 años.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 5 y 10 años.</p> <p>Factores pronósticos.</p> <p>Riesgo Relativo.</p>	<p>Sobrevida a 5 y 10 años. A 5 años: 50,1% +/- 3,5. A 10 años: 46,7% +/- 3,6.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 5 y 10 años A 5 años: 39% +/- 3,4. A 10 años: 39% +/- 3,4.</p> <p>Factores pronósticos Disminuye la sobrevida la metástasis al diagnóstico ($p < 0,001$); necrosis grado 1 y 2 ($p = 0,046$) y tamaño tumoral > 12 cm ($p = 0,0071$).</p> <p>Riesgo Relativo: Sobrevida Con metástasis: RR = 3,016 (IC95% 1,72-5,288) $p < 0,001$. Tamaño tumor > 12 cm: RR = 1,931 (IC95% 1,931-3,112) $p = 0,007$. Grado necrosis 1 y 2: RR = 3,15 (IC95% 1,608-6,174) $p < 0,001$.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad Con metástasis: RR = 2,617 (IC95% 1,522-4,501) $p < 0,001$.</p>

				Tamaño tumor > 12 cm: RR = 1,578 (IC95% 1,022-2,437) p = 0,039. Grado necrosis 1 y 2: RR = 2,775 (IC95% 1,56-4,935) p = 0,001.
23	Mialou, 2005	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma, al diagnóstico menores de 20 años, franceses. Respuesta a tratamiento con QX neoadyuvante, cirugía y QX adyuvante. QX basada en protocolos habituales.	Tasa libre de enfermedad a 5 años. Sobrevida Factores pronósticos.	Tasa libre enfermedad a 5 años: 19%. Sobrevida: 14%. Factores pronósticos: Número de sitios de metástasis y niveles altos de fosfatasa alcalina presentan peor pronóstico.
14	Ferrari, 2003	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma de extremidades o metastásico de alto grado que reciben QX y cirugía. QX: metotrexato, doxorubicina + cisplatino + ifosfamida	Tasa libre de enfermedad. Factores de riesgo.	Tasa libre de enfermedad a 5 años: 28%. En pacientes con cirugía complicada: 39%. Sin cirugía a 3 años, tasa libre de enfermedad: 0% (p < 0,0001). Pacientes con metástasis pulmonar: 44%. Pacientes con metástasis en otros sitios: 19% (p < 0,06). Factores de riesgo: sitio de metástasis, número de nódulos pulmonares e intervalo de recaída son los principales factores asociados a un mal pronóstico. Pacientes con recurrencia no operable se benefician con QX de segunda línea.
12	Faghioli, 2002	Serie de casos de pacientes menores de 40 años con osteosarcoma y recaída que reciben QX en altas dosis en dos ciclos antes y después de la cirugía (4-6 semanas). QX: carboplatino + etopósido + células madres.	Sobrevida Tasa libre de enfermedad. Toxicidad	Sobrevida a 3 años: 20 %. Tasa libre enfermedad a 3 años: 12%. Tasa de recaída: 84,4%. Toxicidad: No se observan diferencias en la toxicidad entre el primer curso y segundo curso de tratamiento con QX.
26	Philip, 1999	ECC de pacientes con osteosarcoma no metastásico de extremidades. Evalúa la administración de altas dosis de metotrexato + ifosfamida + videsina + doxorubicina como terapia neoadyuvante.	Respuesta histológica. Sobrevida a 5 años. Tasa libre de enfermedad.	Respuesta histológica: Buena: 64% con sobrevida de 89%. Mala 36% con sobrevida 86%. Diferencia no es estadísticamente significativa. Sobrevida: 59% Tasa libre de enfermedad: 77%

			Toxicidad	Toxicidad: Terapia neoadyuvante: GI: 74%; hepática: 12%, infecciones: 11%; neurotoxicidad 5%. Neutropenia grado 3: 59%; Trombocitopenia grado 3: 42%.
13	Ferrari, 1997	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma de extremidades, sin metástasis; n= 127. Evaluación de siguiente estrategia terapéutica: QX neoadyuvante + cirugía + QX adyuvante dependiendo de respuesta según porcentaje de necrosis obtenido QX neoadyuvante: metotrexato (1 grupo con altas dosis y un grupo con dosis moderadas) + Cisplatino. Qx adyuvante: < 60% necrosis: adriamicina + BCD. < ó igual a 60% y < 90%: metotrexato + CDP + adriamicina. > 90%: Metotrexato + CDP.	Factores predictivos. Tasa libre de enfermedad a 12 años.	Factores predictivos: Respuesta histológica buena, valores de IDH en rango normal y uso de altas dosis de metotrexato se asocian a un buen pronóstico. Pacientes con intervalo de recaída > 24 meses, presentan mejor sobrevida (40%; p = 0,0159). Pacientes no sometidos a cirugía presentaron progresión de su enfermedad y mueren dentro de los 40 meses siguientes a la primera recaída. Tasa libre de enfermedad a 12 años: 46%.

10.2.3 ¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia post cirugía para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
17	Gooring, 2003	ECC de pacientes con osteosarcoma de alto grado, menores de 20 años, sin metástasis. Evaluación de dos intervenciones: G1: Qx neoadyuvante inmediata seguida de cirugía. G2: Cirugía inmediata + terapia adyuvante. Qx igual en ambos grupos: altas dosis de metotrexato, + leucovorina de rescate + doxorubicina + cisplatino + bleomicina + ciclofosfamida + dactinomina.	Sobrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad a 5 años. Toxicidad	Sobrevida a 5 años: G1: 76% +/- 7%. G2: 79% +/- 7% p=0,6. Tiempo libre de enfermedad a 5 años: G1: 61% +/- 8%. G2: 69% +/- 8% p=0,8. Toxicidad: Neutropenia: G1: 89% G2: 93%.

11	Eilber, 1987	Estudio clínico aleatorizado que evalúa la terapia adyuvante en pacientes con osteosarcoma. Pacientes sin metástasis (n= 59) versus grupo control sin quimioterapia (n=27) y un grupo de control histórico (n=18) con terapia adyuvante recibieron (n=32) altas dosis de metotrexato + adriamicina + bleomicina). Seguimiento de 2 años. Edad promedio 16,7 años.	Tiempo libre de enfermedad a dos años.	Grupo con QX: 55% Grupo sin QX: 27% p< 0,01. Grupo histórico: 15%.
34	Zalupski, 2004	ECC. Evaluación de la triterapia (doxorubicina+ cisplatino + ifosfamida) antes y después de la cirugía en pacientes con osteosarcoma estadio I y II sin metástasis, mayores de 11 años.	Sobrevida a 5 años. Tiempo libre de enfermedad. Tasa de necrosis tumoral. Toxicidad	Sobrevida a 5 años: 58% (IC95% 46-71%). Tiempo libre de enfermedad: 19 meses (IC95% 12-41). Tasa de necrosis tumoral > 90%: 48%. Toxicidad: Hematológica grado 4 en 89%.
16	Fuch, 1998	ECC en pacientes < 40 años con osteosarcoma no metastásico. QX post cirugía basada en doxorubicina, altas dosis de metotrexato, cisplatino e ifosfamida (alto riesgo). Cisplatino se administró por vía IV o intraarterial.	Tiempo libre de enfermedad a 10 años. Sobrevida a 10 años. Vía de administración cisplatino. Mortalidad Recurrencia y metástasis. Toxicidad	Tiempo libre de enfermedad a 10 años: 66%. Sobrevida a 10 años: 72%. No se observan beneficios adicionales en la supervivencia con la administración intraarterial de cisplatino. Mortalidad: 4,1%. Recurrencia y metástasis: 42 pacientes con metástasis a distancia y 10 pacientes con recurrencia local. 16,9% de los pacientes desarrollaron ototoxicidad con la asociación de cisplatino/ifosfamida. Cardiotoxicidad asociada a antraciclinas.

8	Bramwell, 1992	<p>ECC. Pacientes adultos jóvenes y niños con osteosarcoma.</p> <p>Comparación de dos esquemas de QX:</p> <p>Grupo 1: doxorubicina + cisplatino IV. Grupo 2: doxorubicina + cisplatino IV + altas dosis de metotrexato. QX se administra antes y después de la cirugía.</p>	<p>Toxicidad</p> <p>Tasa de necrosis histológica después de QX.</p> <p>Sobrevida</p> <p>Tiempo libre de enfermedad.</p> <p>Mortalidad</p> <p>Metástasis</p>	<p>Toxicidad: Mayor toxicidad hepática G2 ($p < 0,005$); mayor toxicidad neurológica G1 ($p=0,01$).</p> <p>Tasa de necrosis histológica después de QX. G1: 41% G2: 22% $p=0,108$.</p> <p>Sobrevida a 5 años: G1: 64% G2: 50% $p=0,1$.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad G1: 57% G2: 41% $p =0,02$.</p> <p>Mortalidad: G1: 32 pacientes G2: 45 pacientes.</p> <p>Metástasis: G1: 39 pacientes G2: 53 pacientes. Principalmente pulmonar</p>
25	Petrelli, 2006	<p>ECC de pacientes menores de 25 años con osteosarcoma de extremidades, con y sin metástasis, brasileros.</p> <p>Evaluación de QX (neoadyuvante y adyuvante) basada en la asociación de epirubicina + carboplatino + ifosfamida y/o metotrexato o carboplatino + doxorubicina + ifosfamida.</p>	<p>Sobrevida a 5 y 10 años.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 5 y 10 años.</p> <p>Factores pronósticos.</p>	<p>Sobrevida a 5 y 10 años A 5 años: 50,1% +/- 3,5. A 10 años: 46,7% +/- 3,6.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad a 5 y 10 años A 5 años: 39% +/- 3,4. A 10 años: 39% +/- 3,4.</p> <p>Factores pronósticos Disminuye la sobrevida la metástasis al diagnóstico ($p < 0,001$); necrosis grado 1 y 2 ($p =0,046$) y tamaño tumoral > 12 cm ($p= 0,0071$).</p> <p>Riesgo Relativo: Sobrevida: Con metástasis: RR = 3,016 (IC95% 1,72-5,288) $p < 0,001$. Tamaño tumor > 12 cm: RR = 1,931 (IC95% 1,931-3,112) $p = 0,007$. Grado necrosis 1 y 2: RR = 3,15 (IC95% 1,608-6,174) $p <$</p>

				<p>0,001.</p> <p>Tiempo libre de enfermedad Con metástasis: RR = 2,617 (IC95% 1,522-4,501) p < 0,001. Tamaño tumor > 12 cm: RR = 1,578 (IC95% 1,022-2,437) p = 0,039. Grado necrosis 1 y 2: RR=2,775 (IC95% 1,56-4,935) p=0,001.</p>
23	Mialou, 2005	<p>Serie de casos de pacientes con osteosarcoma, al diagnóstico menores de 20 años, franceses.</p> <p>Respuesta a tratamiento con QX neoadyuvante, cirugía y QX adyuvante.</p> <p>QX basada en protocolos habituales.</p>	<p>Tasa libre de enfermedad a 5 años.</p> <p>Sobrevida</p> <p>Factores pronósticos.</p>	<p>Tasa libre de enfermedad a 5 años: 19%.</p> <p>Sobrevida: 14%.</p> <p>Factores pronósticos: Número de sitios de metástasis y niveles altos de fosfatasa alcalina presentan peor pronóstico.</p>
12	Faghioli, 2002	<p>Serie de casos de pacientes menores de 40 años con osteosarcoma y recaída que reciben QX en altas dosis en dos ciclos, antes y después de la cirugía (4-6 semanas).</p> <p>QX: carboplatino + etopósido + células madres.</p>	<p>Sobrevida</p> <p>Tasa libre de enfermedad a 3 años.</p> <p>Toxicidad</p>	<p>Sobrevida a 3 años: 20 %.</p> <p>Tasa libre de enfermedad a 3 años: 12%.</p> <p>Tasa de recaída: 84,4%.</p> <p>Toxicidad: No se observan diferencias en la toxicidad entre el primer curso y segundo curso de tratamiento con QX.</p>
13	Ferrari, 1997	<p>Serie de casos de pacientes con osteosarcoma de extremidades, sin metástasis; n= 127.</p> <p>Evaluación de siguiente estrategia terapéutica: QX neoadyuvante + cirugía + QX adyuvante dependiendo de respuesta según porcentaje de necrosis obtenido. Qx neoadyuvante: metotrexato (1 grupo con altas dosis y un grupo con dosis moderadas) + cisplatino. Qx adyuvante: < 60% necrosis: adriamicina + BCD.</p>	<p>Factores predictivos.</p> <p>Tasa libre de enfermedad.</p>	<p>Factores predictivos: Respuesta histológica buena, valores de IDH en rango normal y uso de altas dosis de metotrexato se asocian a un buen pronóstico.</p> <p>Pacientes con intervalo de recaída > 24 meses presentan mejor sobrevida (40%; p = 0,0159).</p> <p>Pacientes no sometidos a cirugía presentaron progresión</p>

		<p>< ó igual a 60% y < 90%: metotrexato + CDP + adriamicina. > 90%: metotrexato + CDP.</p>		<p>de su enfermedad y mueren dentro de los 40 meses siguientes a la primera recaída.</p> <p>Tasa libre de enfermedad a 12 años: 46%.</p>
22	Meyers, 2008	<p>Estudio Fase III controlado, aleatorizado, prospectivo. Pacientes < 30 años, sin metástasis, con osteosarcoma (n=662), edad promedio 13 años (1 a 30). Pacientes reciben 1 de los 4 tratamientos: cisplatino+metotrexato+doxorubicina antes de la cirugía. Pacientes reciben posteriormente en forma aleatorizada ifosfamida y/MTP en un diseño factorial 2 x 2.</p> <p>A con MTP A sin MTP B con MTP B sin MTP MTP = Muramiltripeptido fosfatidil etanolamina.</p>	<p>Tasa de sobrevida a 4 y 6 años.</p> <p>Tiempo libre de eventos</p>	<p>A: Con MTP 4 años: 82% 6 años 75%. A sin MTP 4 años 78% 6 años 71%. B con MTP 4 años 86% 6 años 81%. B sin MTP 4 años 77% 6 años 70%. La incorporación de ifosfamida a la terapia no mejoró la tasa de sobrevida a los 4 o 6 años. La adición de MTP mejoró significativamente la tasa de sobrevida a los 4 y 6 años. Quimioterapia con MTP: 4 años 84%. Quimioterapia con MTP: 6 años 78%. Quimioterapia sin MTP: 4 años 78%. Quimioterapia sin MTP: 6 años 70%.</p> <p>A con MTP 4 años: 65% 6 años 63%. A sin MTP 4 años 66% 6 años 64%. B con MTP 4 años 74% 6 años 71%. B sin MTP 4 años 60% 6 años 58%. La incorporación de ifosfamida a la terapia no mejoró el tiempo libre de eventos a los 4 ó 6 años. La adición de MTP mejoró significativamente este parámetro. Quimioterapia con MTP: 4 años 69%. Quimioterapia con MTP: 6 años 67%. Quimioterapia sin MTP: 4 años 63%. Quimioterapia sin MTP: 6 años 61%.</p>

10.2.4 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad del haloinjerto óseo en la cirugía?

No se encontró evidencia para responder esta pregunta. Un estudio literatura gris que se describe en anexos.

10.2.5 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de la endoprótesis ósea en la cirugía?

No se encontró evidencia en estudios con diseño adecuado. Sólo literatura gris que se describe en anexos.

10.2.6 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de las transfusiones sanguíneas?

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
9	Chesi, 1989	Serie de casos retrospectiva que evalúa el efecto de la transfusión preoperatoria en la sobrevida de los pacientes con osteosarcoma con terapia multimodal.	<p>Tiempo libre de enfermedad sólo en pacientes con metástasis.</p> <p>Tiempo de sobrevida (sólo pacientes que fallecieron).</p>	<p>Tiempo libre de enfermedad sólo en pacientes con metástasis: Transfundidos: 10,6 meses +/- 7,4 meses. No transfundidos: 11,9 meses +/- 10,98 meses; p = 0,550.</p> <p>Sobrevida (sólo pacientes que fallecieron): Transfundidos: 24,4 meses +/- 15,3 meses. No transfundidos: 23,7 meses +/- 18,1 meses. p= 0,418. Diferencias no fueron estadísticamente significativas. Se observa mejores resultados de la transfusión en la sobrevida en pacientes con osteosarcoma localizado.</p>

10.3 Seguimiento

10.3.1 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la evidencia de efectividad y seguridad de los distintos esquemas de seguimiento (periodicidad de los controles)?

No se encontró evidencia para contestar esta pregunta.

10.3.2 En pacientes adultos con diagnóstico de osteosarcoma, ¿qué exámenes y estudios de imágenes son efectivos para el seguimiento de estos pacientes?

#	Estudio	Características	Variable de resultado	Efecto
5	Baldini, 1995	Estudio diagnóstico.	Asociación de glicoproteína P (GP) con riesgo de eventos adversos.	Asociación estadísticamente significativa entre niveles aumentados de GP con el aumento del riesgo de eventos adversos.
27	Picci, 2001	Estudio diagnóstico. Pacientes con osteosarcoma y metástasis pulmonar. Evaluación de valor predictivo de tomografía computada en osteosarcoma con metástasis pulmonar.	Valor predictivo positivo.	VP positivo 53% con respecto a los nódulos y 57% con respecto a pacientes.
31	Szendriiii, 1993	Serie de casos de pacientes con osteosarcoma (6 de los 10 pacientes), para evaluar dos métodos de imágenes (tomografía computada y resonancia magnética) para determinar los márgenes quirúrgicos de tumores remanentes.	Extensión resección.	TC es un mejor método para demostrar cambios corticales, la RM es mejor para evaluar la extensión del tumor de tejidos blandos.

11. SÍNTESIS DE EVIDENCIA

11.1 Diagnóstico, Etapificación

11.1.1 ¿Cuáles son los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que se ven beneficiados por alguna de las formas de tratamiento, esto es, mejoran su sobrevida o calidad de vida con el tratamiento?

Osteosarcoma es el principal cáncer óseo presentándose principalmente en las extremidades y en pacientes jóvenes. En la revisión de la información se encontraron 11 estudios clínicos controlados (ECC), 2 estudios de cohortes (SE) y varias revisiones de la literatura consideradas estas últimas como literatura gris. El pronóstico y sobrevida de los pacientes con osteosarcoma depende de factores como el sitio del tumor, la respuesta histológica al tratamiento adyuvante, presencia o ausencia de metástasis, tamaño tumoral, entre otros.

Los pacientes con osteosarcoma de extremidades sin metástasis, menores de 25 años, se ven favorecidos al recibir una terapia basada en quimioterapia neoadyuvante, cirugía y terapia adyuvante con diferentes esquemas de más de dos drogas. En pacientes mayores de 40 años la respuesta no es diferente a pacientes menores de 40 años.

En presencia de metástasis el pronóstico es menor. La sobrevida disminuye si existe metástasis al diagnóstico y un tamaño tumoral mayor de 12 cm. Pacientes con recurrencia no operable se ven beneficiados con la administración de quimioterapia (QX) de segunda línea. En general, los avances en el desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento, nuevos esquemas, técnicas diagnósticas y de cirugía han mejorado la sobrevida de los pacientes y su calidad de vida.

Nivel de Evidencia: 1.

11.1.2 ¿Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con estadios mayores de Ia y IIb de Enneking?

Se encontraron 3 ECC, 5 estudios de cohorte y dos referencias consideradas literatura gris. El Sistema Enneking estatifica el osteosarcoma en 6 categorías, IA, IB, IIA, IIB; IIIA; IIIB. Estadios mayores corresponderían a osteosarcoma grado 1 o 2, intra o extracompartimental con presencia de metástasis regional o a distancia.

En enfermedad metastásica el pronóstico es menor a la condición sin metástasis. Hasta el año 1982, la gran mayoría de estos pacientes moría, las nuevas técnicas de diagnóstico, tratamientos y cirugía han permitido aumentar la sobrevida a 2 años, a valores que fluctúan entre 30% y 50%. A 5 años, la sobrevida es menor. En pacientes con sólo metástasis pulmonar la sobrevida y la tasa libre de enfermedad es mejor que aquellos pacientes que presentan metástasis en otros sitios, como hepático y óseo. En estos pacientes se ha evaluado la asociación de quimioterapia neoadyuvante, cirugía y quimioterapia adyuvante logrando mejores resultados, aun cuando se asocia a toxicidad grado 3 y 4, principalmente neutropenia, trombocitopenia e infección.

Ferrari 2003, en su estudio evidencia que pacientes con osteosarcoma de extremidades con metástasis de alto grado tratados con quimioterapia basada en la asociación de metotrexato, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida más cirugía, la tasa de

sobrevida a 5 años es de 28%, valor estadísticamente significativo cuando se compara con los pacientes que no fueron sometidos a cirugía. Estos resultados son mejores a los evidenciados por Faghiolo 2002, que mostró en pacientes menores de 40 años con osteosarcoma y recaídas que altas dosis de QX presentan una sobrevida a 3 años de 20%. El ECC realizado por Najat et al 2006, demostró que pacientes con osteosarcoma y metástasis pulmonar y ósea que reciben QX basada en altas dosis de metotrexato presentan una mejor respuesta cuando la metástasis pulmonar es unilateral y la cantidad de nódulos pulmonares es menor de 3.

Nivel de evidencia: 2.

11.1.3 Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con puntajes de escala funcional de ECOG > 3?

- Para el diagnóstico de osteosarcoma:
- ¿Cuál es el rango de edad en que se observa este diagnóstico?

Se encontraron 4 fuentes de literatura gris que señalan que el diagnóstico de osteosarcoma se observa con mayor frecuencia en la niñez y la adolescencia, con una edad promedio de 15 años (10 y 25 años). Es más frecuente en hombres que en mujeres en la adolescencia. Estos mismos resultados se mencionan en las introducciones de los estudios evaluados en la presente revisión.

Nivel de evidencia: 4.

11.1.4 ¿Cuál es la incidencia de este tumor en menores de 14 años y mayores de 60?

Se encontraron 4 fuentes de literatura gris. El osteosarcoma es la neoplasia maligna más frecuentes en niños y adolescentes, representa el 5% de los cánceres en la niñez. En Estados Unidos aparecen 400 casos nuevos cada año. Picci, en el año 2007, publicación reciente sobre el tema, señala que la incidencia es baja, 0,2% de todos los tumores malignos, estimando una incidencia de 3 casos por millón de habitantes por año.

La revisión realizada por Stiller et al y publicada en el año 2006, recopila información de 5572 niños y adolescentes europeos con diagnóstico de tumores malignos en los huesos entre 1978 y 1997. Encontró que la incidencia entre los niños fue similar en hombres y mujeres (5,5-5,6 por millón), mientras que en el grupo de adolescentes entre 14 y 19 años, los hombres presentan una incidencia mayor que las mujeres (19,3 por millón y 10,7 por millón respectivamente. En el grupo de los niños, la incidencia de osteosarcoma fue de 51% y en los adolescentes de 55%.

Nivel de evidencia: 4.

11.2 Tratamiento

11.2.1 ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada de los siguientes esquemas de tratamiento para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

- Cirugía-quimioterapia-rehabilitación.
- Quimioterapia-cirugía-quimioterapia-rehabilitación.

Se encontraron 7 ECC algunos aleatorizados y otros no aleatorizados, 6 estudios de cohorte de tipo retrospectiva y fuentes de literatura gris. No se encontraron RS de buena calidad.

El esquema de tratamiento QX + Cirugía + QX + rehabilitación presenta mejores resultados en tasa libre de enfermedad y sobrevida en los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma. Bacci 2007, en su estudio clínico concluye que en los pacientes con osteosarcoma no metastásico de extremidades, la quimioterapia antes y después de la cirugía es similar en pacientes menores y mayores de 40 años. La comparación de dos esquemas (terapia neoadyuvante + cirugía versus cirugía inmediata + terapia adyuvante (Gooring 2003) a base de altas dosis de metotrexato + leucovorina de rescate + doxorubicina + cisplatino + bleomicina + ciclofosfamida y dactinomicina, no presenta diferencias estadísticamente significativas.

La quimioterapia adyuvante ha demostrado mejores resultados que la cirugía sola en pacientes sin metástasis. El tiempo libre de enfermedad y la sobrevida están directamente relacionados con la respuesta histológica de los pacientes a la terapia neoadyuvante. La respuesta histológica es mayor cuando la quimioterapia se basa en esquemas con altas dosis de metotrexato. Los pacientes a quienes no se les realiza cirugía, la progresión de la enfermedad es mayor.

En pacientes con metástasis, la terapia adyuvante no mejora el mal pronóstico cuando la metástasis se presenta en lugares alejados de la lesión primaria. En Mialou 2005, la tasa libre de enfermedad a 5 años de pacientes menores de 20 años, el esquema de quimioterapia antes y después de la cirugía fue de 19% con una sobrevida del 14%. El número de sitios de metástasis y altos niveles de fosfatasa alcalina son factores de mal pronóstico. La terapia adyuvante presenta mejores resultados en pacientes con metástasis pulmonar que en pacientes con metástasis en otros sitios.

La mayoría de los autores sugiere que la rehabilitación que incluye fisioterapia y terapia ocupacional, y adaptación psicológica está indicada especialmente para el entrenamiento de la colocación de prótesis y entrenamiento de su uso, de manera de mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Nivel de evidencia: 2.

11.2.2 ¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia neoadyuvante para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

Se encontraron 12 ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, 6 estudios de cohortes y 5 fuentes de literatura gris. No hubo RS de buena calidad.

La evidencia sugiere que la terapia neoadyuvante presenta buenos resultados en la mejoría de la sobrevida, ha demostrado que no es inferior a la terapia adyuvante, convirtiéndose en un factor pronóstico importante para la respuesta a la terapia postcirugía.

El estudio realizado por le Deley en el año 2007 demostró que, en niños y adolescentes sin metástasis, el tratamiento con altas dosis de metotrexato asociado a Leucovorina y doxorubicina versus la asociación de altas dosis de metotrexato más ifosfamida y etopósido presentó una tasa similar de sobrevida, de 76%, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Sin embargo, agregar cisplatino y/o ifosfamida a la asociación de altas dosis de metotrexato más doxorubicina, mejora la tasa de sobrevida a 5 años a valores cercanos a 70% con diferencias estadísticamente significativas. Esto mismo ha sido demostrado por otros autores.

Para pacientes con osteosarcoma estadio II b sin metástasis, la terapia neoadyuvante con cisplatino, doxorubicina, ifosfamida asociado a altas dosis de quimioterapia y trasplante de células rojas (Asparci 2005), la tasa de necrosis de al menos 90% fue de 82% con una sobrevida de 70%, mientras que cuando se utilizó quimioterapia neoadyuvante (doxorubicina, cisplatino e ifosfamida), la tasa de necrosis mayor de 90% fue de 48%. En general, la sobrevida mejora si los pacientes son buenos respondedores a la terapia neoadyuvante.

En pacientes con metástasis, menores de 40 años, la terapia neoadyuvante con cisplatino, doxorubicina, altas dosis de metotrexato e ifosfamida, el tiempo libre de enfermedad a 2 años fue de 21%, inferior al grupo control sin metástasis. La tasa de remisión es mejor en casos de metástasis pulmonar con menos de 5 nódulos.

Resultados más alentadores se han observado en otros estudios, donde la sobrevida a 5 y 10 años alcanzó valores de 50 y 46,7% respectivamente. La metástasis, tamaño tumoral mayor de 12 cm y grado de necrosis 1 y 2, son factores de riesgo que disminuyen la sobrevida. En caso de pacientes menores de 40 años con recaída y que reciben carboplatino, etopósido y células madres, la sobrevida a 3 años fue de 20% con una tasa de recaída de 84,4%.

Con respecto a la toxicidad de la quimioterapia neoadyuvante, el estudio de le Deley, demostró que con altas dosis metotrexato más la asociación etopósido + ifosfamida, la toxicidad hematológica fue superior que la terapia altas dosis metotrexato + leucovorina +doxorubicina (80% versus 60%) con $p=0,01$. En cambio la toxicidad no hematológica fue mayor en pacientes que recibieron el segundo esquema (79% versus 63% $p= 0,005$).

Nivel de evidencia: 1.

11.2.3 ¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia post cirugía para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

Se encontraron 6 ECA, 1 ECNA, 3 estudios de cohorte y 3 fuentes de literatura gris. Los estudios tienen una buena calidad metodológica en general, los grupos comparados son homogéneos. No hubo RS.

A partir de la década de los 80 se inician los estudios clínicos aleatorizados para evaluar la efectividad y seguridad de la terapia adyuvante. Eilber, en 1987, evaluó la terapia adyuvante en pacientes adolescentes con osteosarcoma sin metástasis versus

un grupo control, encontrando que la sobrevida a dos años fue de 80% versus 48% del grupo control. El grupo que recibió QX presentó menor recurrencia con respecto al grupo control. En este caso recibieron altas dosis de metotrexato más adriamicina más bleomicina. Estos resultados comenzaron a demostrar la efectividad de utilizar la terapia adyuvante en pacientes con osteosarcoma. Gooring, 2003, demostró al comparar la terapia neoadyuvante más cirugía versus cirugía más terapia adyuvante en pacientes con osteosarcoma sin metástasis, en menores de 20 años, que las diferencias en la sobrevida y tiempo libre de enfermedad no fueron estadísticamente significativas. Fuch, 1998, evidenció que la terapia basada en altas dosis de metotrexato, doxorubicina más cisplatino e ifosfamida presentó una sobrevida a 10 años de 72% y una tasa de recurrencia y metástasis de 42%.

Meyers, en 2008, publicó un estudio Fase III controlado, aleatorizado en pacientes menores de 30 años con osteosarcoma. De los cuatro esquemas evaluados, la tasa de sobrevida a 4 y 6 años fue mayor para la asociación de Ifosfamida con muramiltripeptido fosfatidil etanolamina (MTP). La investigación de interacción entre estos dos fármacos es necesaria. Se concluye que el tratamiento adyuvante está claramente indicado, utilizando la asociación de dos o más drogas, metotrexato, doxorubicina y cisplatino.

Nivel de evidencia: 1.

11.2.4 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad del haloinjerto óseo en la cirugía?

No se encontró evidencia sobre esta técnica para el tratamiento del osteosarcoma, sólo una fuente de literatura gris. De acuerdo a lo expresado por el Dr. Jesús Ortega del Hospital Calvo Mackenna (Boletín Baumer), esta técnica se utilizaba con mayor frecuencia antes de la incorporación de las endoprótesis utilizando hueso del Banco de Hueso. A pesar de la disminución en su utilización, se sigue indicando para reconstrucciones intercalares o las de hombros.

Nivel de evidencia: 4.

11.2.5 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de la endoprótesis ósea en la cirugía?

Se encontraron dos fuentes de literatura gris. La sobrevida con endoprotesis es 86%, 80% y 69% a 3, 5 y 10 años de seguimiento. Esta técnica no está libre de complicaciones como necrosis, crecimiento exagerado de los huesos en niños, infecciones, fracturas, osteoartritis tardía, lo cual implica una alta tasa de revisiones. La literatura señala que la tasa de infecciones puede llegar hasta 23% específicamente por *Streptococcus aureus*. Tampoco se ha asociado a un aumento de la calidad de vida de los pacientes. En opinión de expertos, la endoprótesis ha venido a solucionar el problema para niños menores de 10 años en los cuales la única solución era la amputación de la extremidad. Esta información se basa en 3 revisiones de la literatura de buena calidad metodológica y una fuente de literatura gris del 2005.

Nivel de evidencia: 4.

11.2.6 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de las transfusiones sanguíneas?

Se encontró un estudio de cohorte de buena calidad metodológica que evaluó el efecto de la transfusión preoperatorio en la supervivencia de los pacientes con terapia multimodal. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes transfundidos y no transfundidos, aunque se observaron mejores resultados en pacientes con osteosarcoma localizado. Se requieren mayores estudios.

Nivel de evidencia: 3.

11.3 Seguimiento

11.3.1 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la evidencia de efectividad y seguridad de los distintos esquemas de seguimiento (periodicidad de los controles)?

No se encontró evidencia.

11.3.2 En pacientes adultos con diagnóstico de osteosarcoma, ¿qué exámenes y estudios de imágenes son efectivos para el seguimiento de estos pacientes?

Se encontraron 3 estudios diagnósticos y fuentes de literatura gris. La tomografía computada (TC) en pacientes con osteosarcoma y metástasis pulmonar presentó un valor predictivo positivo de 53% con respecto a los nódulos y un 57% con respecto a los pacientes. La resonancia magnética nuclear es superior a la TC en la definición de la extensión de los tumores localizados.

El estudio de Baldini, 1995, encontró una asociación estadísticamente significativa entre los niveles aumentados de glicoproteína P con el aumento de riesgos adversos.

También se ha evidenciado que existen factores pronósticos que han sido ampliamente evaluados; entre ellos la necrosis tumoral es considerada el mejor factor pronóstico para la selección de la QX adyuvante más adecuada, el aumento de fosfatasa alcalina en pacientes con osteosarcoma no metastásico y en el 30% un aumento de la deshidrogenasa láctica.

Para el diagnóstico y seguimiento, la mayoría de los estudios evaluados en la presente revisión utilizan radiografías, TC, RMN, angiografía, cintigrafía dinámica de huesos en el diagnóstico del osteosarcoma de pacientes con y sin metástasis.

Nivel de evidencia: 2.

12. CONCLUSIONES

12.1 Conclusiones Generales

No se encontraron revisiones sistemáticas que cumplieran con criterios de inclusión y una metodología aceptable, por lo cual se revisaron los estudios primarios, estudios clínicos, series de casos y estudios diagnósticos. En general revisiones, son de buena calidad y actualizados. Además se consideraron fuentes de literatura gris que permitió obtener información relevante. A pesar de esto, para algunas preguntas no fue posible obtener información.

12.2 Diagnóstico, Etapificación

12.2.1 ¿Cuáles son los pacientes con diagnóstico de osteosarcoma que se ven beneficiados por alguna de las formas de tratamiento, estos es, mejoran su sobrevida o calidad de vida con el tratamiento?

En general, los pacientes menores de 25 años se ven favorecidos al recibir una terapia basada en quimioterapia neoadyuvante, cirugía y terapia adyuvante con diferentes esquemas de más de dos drogas, presentando un mejor pronóstico que cuando hay metástasis. La sobrevida disminuye si existe metástasis al diagnóstico y un tamaño tumoral mayor de 12 cm. Pacientes con recurrencia no operable se ven beneficiados con la administración de quimioterapia (QX) de segunda línea. En general, los avances en el desarrollo de nuevas alternativas de tratamiento, nuevos esquemas, técnicas diagnósticas y de cirugía han mejorado la sobrevida de los pacientes y su calidad de vida.

12.2.2 ¿Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con estadios mayores de Ia y IIb de Enneking?

En enfermedad metastásica el pronóstico es menor a la condición sin metástasis. Hasta 1982 la gran mayoría de estos pacientes moría, las nuevas técnicas de diagnóstico, tratamientos y cirugía han permitido aumentar la sobrevida a 2 años, a valores que fluctúan entre 30% y 50%. Pacientes con osteosarcoma de extremidades con metástasis de alto grado tratados con quimioterapia basada en la asociación de metotrexato, doxorubicina, cisplatino e ifosfamida más cirugía, la tasa de sobrevida a 5 años es de 28%, valor estadísticamente significativo cuando se compara con los pacientes que no fueron sometidos a cirugía.

12.2.3 ¿Existe evidencia de tratamientos efectivos en pacientes con puntajes de escala funcional de ECOG > 3?

No se encontró evidencia directa sobre tratamientos efectivos para pacientes con puntajes de escala funcional de ECOG > 3.

12.2.4 ¿Cuál es el rango de edad en que se observa este diagnóstico?

El osteosarcoma es el tumor óseo canceroso (maligno) más común en la juventud y la edad promedio de diagnóstico es a los 15 años. Los niños y niñas tienen una incidencia similar de este tumor hasta finales de la adolescencia, tiempo en el cual resultan más afectados los varones.

12.2.5 ¿Cuál es la incidencia de este tumor en menores de 14 años y mayores de 60?

El osteosarcoma es la neoplasia maligna más frecuentes en niños y adolescentes, representa el 5% de los cánceres en la niñez. En Estados Unidos aparecen 400 casos nuevos cada año. La incidencia es baja, 0,2% de todos los tumores malignos, estimando una incidencia de 3 casos por millón de habitantes por año.

En los estudios evaluados la edad de los pacientes fue inferior a los 25 años.

No se dispone de información de incidencia para pacientes mayores de 60 años.

12.3 Tratamiento

12.3.1 ¿Cuál es la efectividad y seguridad comparada de los siguientes esquemas de tratamiento para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

- Cirugía-quimioterapia-rehabilitación.
- Quimioterapia-cirugía-quimioterapia-rehabilitación.

En pacientes pediátricos, con OS localizado de extremidades, el tratamiento indicado con buenos resultados es la quimioterapia, cirugía, seguido de quimioterapia adyuvante y rehabilitación.

La quimioterapia adyuvante ha demostrado mejores resultados que la cirugía sola en pacientes sin metástasis. El tiempo libre de enfermedad y la sobrevida están directamente relacionados con la respuesta histológica de los pacientes a la terapia neoadyuvante.

En pacientes con metástasis, la terapia adyuvante no mejora el mal pronóstico cuando la metástasis se presenta en lugares alejados de la lesión primaria. El número de sitios de metástasis y altos niveles de fosfatasa alcalina son factores de mal pronóstico. La terapia adyuvante presenta mejores resultados en pacientes con metástasis pulmonar que en pacientes con metástasis en otros sitios.

12.3.2 ¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia neoadyuvante para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

La evidencia acumulada sugiere que la terapia neoadyuvante obtiene buenos resultados en la mejoría de la supervivencia, tiene ventajas y se ha demostrado que no es inferior al adyuvante, convirtiéndose en un factor pronóstico importante, en niños y adolescentes sin metástasis, el tratamiento de elección es doxorubicina, cisplatino, metrotexato e ifosfamida es el más efectivo, aun cuando puede presentar mayor

toxicidad hematológica que otras asociaciones. Respuesta del osteosarcoma a la quimioterapia neoadyuvante es un factor pronóstico importante.

12.3.3 ¿Cuál es el tratamiento quimioterápico más efectivo y seguro como terapia post cirugía para los estadios EI, EII y EIII del osteosarcoma?

La quimioterapia postcirugía muestra una mayor sobrevida y menor recurrencia en los pacientes con osteosarcoma. Se concluye que el tratamiento adyuvante está claramente indicado, utilizando la asociación de dos o más drogas, metotrexato, doxorubicina y cisplatino.

12.3.4 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad del haloinjerto óseo en la cirugía?

Esta técnica se utilizaba con mayor frecuencia antes de la incorporación de las endoprótesis utilizando hueso del Banco de hueso. A pesar de la disminución en su utilización, se sigue indicando para reconstrucciones intercalares o las de hombros.

12.3.5 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de la endoprótesis ósea en la cirugía?

La sobrevida con endoprotesis es 86%, 80% y 69% a 3, 5 y 10 años de seguimiento, solucionando el problema para niños menores de 10 años en los cuales la única solución era la amputación de la extremidad. Esta técnica no está libre de complicaciones como necrosis, crecimiento exagerado de los huesos en niños, infecciones, fracturas, osteoartritis tardía, lo cual implica una alta tasa de revisiones.

12.3.6 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la efectividad de las transfusiones sanguíneas?

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes transfundidos y no transfundidos, aunque se observaron mejores resultados en pacientes con osteosarcoma localizado. Se requieren mayores estudios.

12.4 Seguimiento

12.4.1 En pacientes con diagnóstico de osteosarcoma, ¿cuál es la evidencia de efectividad y seguridad de los distintos esquemas de seguimiento (periodicidad de los controles)?

No se encontró evidencia para contestar esta pregunta.

12.4.2 En pacientes adultos con diagnóstico de osteosarcoma, ¿qué exámenes y estudios de imágenes son efectivos para el seguimiento de estos pacientes?

Para el diagnóstico y seguimiento radiografías, TAC, RMN, angiografía, cintigrafía dinámica de huesos. La resonancia magnética nuclear es superior a la TAC en la definición de la extensión de los tumores localizados.

13. ANEXOS

13.1 Revisiones Sistemáticas Seleccionadas

No se encontraron revisiones sistemáticas que cumplieran con los criterios de inclusión.

13.2 Revisiones Excluidas

Se excluyeron 5 revisiones sistemáticas por razones metodológicas.

Referencia	Causal de exclusión
Kassir RR, Rassekh CH, Kinsella JB, Segas J, Carrau RL, Hokanson JA. Osteosarcoma of the head and neck: metaanalysis of nonrandomized studies. Laryngoscope. 1997 Jan; 107(1):56-61.	Estudios no aleatorizados.
Smele LE; Cónstense PJ; Van der Waal ; Snow GB. Effect of Chemotherapy on Survival of craniofacial osteosarcoma; A systematic review of 201 patients. J Clin Oncol 1997; 1: 363-367	No correspondía a la terapia propuesta.
Tortajada O, Ortega García JA, Claudio-Morales L, García I Castell J, Martí Perales V, Miranda Casas L. [Risk factors for pediatric malignant bone tumors] An Pediatr (Barc). 2005 Dec; 63(6):537-47.	No corresponde al contexto de las preguntas. Baja calidad metodológica.
Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. J Clin Oncol. 1994 Feb; 12(2):423-31. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. University of Musculoskeletal Oncology Unit, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada.	No fue posible encontrar la referencia.
Delepine N, Delepine G, Bacci G, Rosen G, Desbois JC. Influence of methotrexate dose intensity on outcome of patients with high grade osteogenic osteosarcoma. Analysis of the literature. Cancer. 1997 Aug 1; 80(3):516-8.	Revisión sistemática con problemas metodológicos. Se decide evaluar las fuentes primarias.

13.3 Estudios Primarios Seleccionados

#	Referencia
1	Allen M. Goorin, Douglas J. Schwartzentruber, Meenakshi Devidas, Mark C. Gebhardt, Alberto G. Ayala, Michael B. Harris, Lee J. Helman, Holcombe E. Grier, and Michael P. Link. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21: 1574-1580

2	Atsumasa U; Akira M; Nobuto A; Hideky Y; Yoshitaka S; Takafumi U. Neoadjuvant chemotherapy for pediatrics osteosarcoma patients. <i>Cancer</i> 1997;79, Issue 2: 11-415
3	Bacci G. A. Briccoli, M. Rocca, S. Ferrari ¹ , D. Donati, A. Longhi ¹ , F. Bertoni, P. Bacchini, S. Giacomini, C. Forni, M. Manfrini & S. Galletti ⁵ . 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. <i>Annals of Oncology</i> 14: 1126–1134, 2003
4	Bacci G; Ferrari S; Mercuri M; Longhi A; Fabbri N; et al. Neoadjuvant Chemotherapy for osteosarcoma of the extremities in patient aged 41-60 years. <i>Acta Orthopaedica</i> 2007; 78:377-384
5	Baldini N, M.D., Katia Scotland, M.S., Giovanni Barbanti-Bròdano, M.D., Maria Cristina Manara, M.D., Daniela Maurici et al. Expression of p-glycoprotein in high-grade osteosarcomas in relation to clinical outcome. <i>N Engl J Med</i> 1995; 333: 1380-5
6	Basaran M. a E. Sevil Bavbek a Sezer Saglam a Levent Eralp b Burak Sakar Ata Can Atalar Bilge Bilgic c Harzem Ozger b Haluk Onat. A Phase II Study of Cisplatin, Ifosfamide and Epirubicin Combination Chemotherapy in Adults with Nonmetastatic and Extremity Osteosarcomas. <i>Oncology</i> 2007; 72:255–260
7	Berend KR, Pietrobon R, Moore JO, Dibernardo L, Harrelson JM, Scully SP. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma may not increase survival after neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. <i>J Surg Oncol.</i> 2001 Nov; 78(3):162-70.
8	Bramwell V. Marion Burgers, Rodney Sneath, Robert Souhami, Allan T. van Oosterom, P.A. VoOte, Jacques Rouesse, David Spooner, Alan W. Craft, Reinier Somers, Jean Pringle, Archibald J. Malcolm, Jan van der Eijken, Denis Thomas, B. Uscinska, David Machin, and Martine van Glabbeke A Comparison of Two Short Intensive Adjuvant Chemotherapy Regimens in Operable Osteosarcoma of Limbs in Children and Young Adults: The First Study of the European Osteosarcoma Intergroup. <i>J Clin Oncol</i> 1992; 10: 1579- 1591.
9	Chesi R; Cazzola A; Bacci G; Borghi B; Balladelli A et al. Effect of perioperative transfusion on survival in osteosarcoma treated by multimodal therapy. <i>Cancer</i> 1989; 64:1727-1737.
10	Chou A, M.D.; Pamela R. Merola, M.D.; Leonard H. Wexler, M.D.; Richard G. Gorlick, M.D; Yatin M. Vyas, M.B.B.S., M.D et al. . Treatments of Osteosarcoma at First Recurrence after Contemporary Therapy the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. <i>Cancer</i> 2005; 104:2214–21.
11	Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. <i>J Clin Oncol.</i> 1987 Jan;5(1):21-6.
12	Fagioli F. M. Aglietta, A. Tienghi, S. Ferrari, A. Brach del Prever, E. Vassallo, A. Palmero, E. Biasin, G. Bacci, P. Picci, and E. Madon. High-Dose Chemotherapy in the Treatment of Relapsed Osteosarcoma: An Italian Sarcoma Group Study. <i>J Clin Oncol</i> 2002; 20:2150-2156

13	Ferrari s. G. Bacci, P. Picci, M. Mercuri, 1 A. Briccoli, D. Pinto, A. Gasbarrini, A. Tienghi ² & A. Brach del Prever ³ . Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy*. <i>Annals of Oncology</i> 1997; 8: 765-771.
14	Ferrari, S. Antonio Briccoli, Mario Mercuri, Franco Bertoni, Piero Picci, Amelia Tienghi, Adalberto Brach Del Prever, Franca Fagioli, Alessandro Comandone, and Gaetano Bacci. Postrelapse Survival in Osteosarcoma of the Extremities: Prognostic Factors for Long-Term Survival. <i>J Clin Oncol</i> 2003; 21: 710-715.
15	Ferrari S. Sigbjorn Smeland, Mario Mercuri, Franco Bertoni, Ales et al. Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity: A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. <i>J Clin Oncol</i> 2005; 23:8845-8852.
16	Fikret Arpacı, M.D.; Selmin Ataerğın, M.D.; Ahmet Ozet, M.D.; Kaan Erler, M.D.; Mustafa Basbozkurt, et al. The Feasibility of Neoadjuvant High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Nonmetastatic High Grade Localized Osteosarcoma. <i>Cancer</i> 2005; 104: 1058-65.
17	Fuchs N,1 S. S. Bielack,1 D. Epler,1 P. Biding,1 G. Delling,2 D. Korholz,3 N. Graf,4 U. Heise,5, H. Jurgens,6 R. Kotz,7 M. Salzer-Kuntschik,8 P.Weinel,9 M.Werner2 & K.Winkler1. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. <i>Annals of Oncology</i> 1998; 9: 893-899.
18	Goorin A. Michael B. Harris, Mark Bernstein, William Ferguson, Meenakshi Devidas, Gene P. Siegal, Mark C. Gebhardt, Cindy L. Schwartz, Michael Link, and Holcombe E. Grier. Phase II/III Trial of Etoposide and High-Dose Ifosfamide in Newly Diagnosed Metastatic Osteosarcoma: A Pediatric Oncology Group Trial. <i>J Clin Oncol</i> 2002; 20: 426-433
19	Jaffe N. M.D., D.Sc. Humberto Carrasco, M.D. Kevin Raymond, M.D. Alberto Ayala, M.D. Farzin Eftekhari, M.D. Can Cure in Patients with Osteosarcoma Be Achieved Exclusively with Chemotherapy and Abrogation of Surgery? <i>Cancer</i> 2002; 95: 2202-10.
20	Le Deley MC, Guinebretière JM, Gentet JC, Pacquement H, Pichon F, Marec-Bérard P, Entz-Werlé N, Schmitt C, Brugières L, Vanel D, Dupouy N, Tabone MD, Kalifa C; Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP). SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. <i>Eur J Cancer</i> . 2007 Mar; 43(4): 752-61. Epub 2007 Jan 30.
21	Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, Sydes MR, Grimer R, Hogendoorn PC, Memon MA, Weeden S, Uscinska BM, van Glabbeke M, Kirkpatrick A, Hauben EI, Craft AW, Taminiau AH; MRC BO06 and EORTC 80931 collaborators; European Osteosarcoma Intergroup. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. <i>J Natl Cancer Inst</i> . 2007

	Jan 17;99(2):112-28
22	Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, Ferguson WS, Gebhardt MC, Goorin AM, Harris M, Kleinerman E, Link MP, Nadel H, Nieder M, Siegal GP, Weiner MA, Wells RJ, Womer RB, Grier HE; Children's Oncology Group. Osteosarcoma: The addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2008 Feb 1; 26(4):633-8.
23	Mialou V. M.D.; Thierry Philip, M.D., Ph.D., Chantal Kalifa, M.D.; David Perol, M.D.; Jean-Claude Gentet, M.D. ET AL. Metastatic Osteosarcoma at Diagnosis Prognostic Factors and Long-Term Outcome—The French Pediatric Experience. Cancer 2005; 104:1100–9.
24	Najat C. Daw, M.D.; Catherine A. Billups, M.S.; Carlos Rodriguez-Galindo, M.D.; M. Beth McCarville, M.D.; Bhaskar N. Rao, M.D et al. Metastatic Osteosarcoma Results of Two Consecutive Therapeutic Trials at St. Jude Children's Research Hospital. Cancer 2006; 106:403–12.
25	Nita L. Seibel, MD; Mark Krailo, PhD; Zhengjia Chen, MS; John Healey, MD; Philip P. Breitfeld, MD et al. Upfront Window Trial of Topotecan in Previously Untreated Children and Adolescents With Poor Prognosis Metastatic Osteosarcoma. Cancer 2007; 109:1646–53.
26	Petrilli S, Beatriz de Camargo, Vicente Odone Filho, Paula Bruniera, Algimir L. Brunetto, Reynaldo Jesus-Garcia, Olavo P. Camargo, Walter Pena, Pedro Péricles, Alexandre Davi, José D. Prospero, Maria Teresa S. Alves, Claudia R. Oliveira, Carla R.D. Macedo, Wellington L. Mendes, Maria Teresa A. Almeida, Maria L. Borsato, Telma M. dos Santos, Jorge Ortega, and Elio Consentino. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impact on Survival. J Clin Oncol 2006; 24:1161-1168.
27	Philip T., C. Iliescu, M.-C. Demaille, H. Pacquement, J.-C. Gentet, I. Krakowski, ; P. Soler-Michel, P. Thiesse, F. Chauvin, J.-Y. Blay & M. Brunat-Mentigny. High-dose methotrexate and HELP [Holoxan (ifosfamide), Eldesine (vindesine), platinum] - doxorubicin in non-metastatic osteosarcoma of the extremity: A French multicentre pilot study. Annals of Oncology 1999; 10: 1065-1071.
28	Picci P. D.Vanel, A. Briccoli, K.Talle, U. Haakenaasen, C. Malaguti, C. Monti Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: The less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation. Annals of Oncology 12 1601-1604, 2001
29	Provisor A, Lawrence J. Ettinger, James B. Nachman, Mark D. Krailo, John T. Makley, Eduardo J. Yunis, Andrew G. Huvos, Donna L. Betcher, Edward S. Baum, C. Thomas Kisker, and James S. Miser Treatment of Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity With Preoperative and Postoperative Chemotherapy: A Report From the Children's Cancer Group J Clin Oncol 1997; 15:76-84.
30	Shreyaskumar R. Patel, Saroj Vadhan-Rai, Nicholas Papadopolous, Carl Plager, M. Andrew Burgess, Carolyn Hays, and Robert S. Benjamin. High-Dose Ifosfamide in Bone and Soft Tissue Sarcomas: Results of Phase II and Pilot Studies- Dose-Response and Schedule Dependence J Clin Oncol 1997; 15:2378-2384. O

31	Szendrii S, I. Antal , G. Liszka , and Z. Monostori. Examination and evaluation of surgical margins in bone tumours Comparative pre- and postoperative CT and MR imaging. International Orthopaedics (SICOT) 1993 17: 93- 97.
32	Winkler K, G. Beron, G. Dellng, U. Heise, H. Kabisch, C. Purfurst, J. Berger, J. Ritter, H. Jirgens, V. Gerein, N. Graf, W. Russe, E.R. Gruemayer, W. Ertelt, R. Kotz, P. Preusser, G. Prindull, W. Brandeis, and G. Landbeck Neoadjuvant Chemotherapy of Osteosarcoma: Results of a Randomized. J Clin Oncol 1988; 6: 329-337
33	Wuisman P, Enneking WF. W. Thaxton Springfield Center for Orthopaedic Study and Research, University of Florida Health Center, Gainesville 32610. Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastasis. J Bone Joint Surg Am. 1990 Jan; 72(1):60
34	Zalupski A, M.D.; Cathryn Rankin, M.S.; James R. Ryan, M.D.; David R. Lucas, M.D.; Jeffrey Muler, M.D.; Keith S. Lanier, M.D. et al. Adjuvant Therapy of Osteosarcoma—A Phase II Trial Southwest Oncology Group Study 9139. Cancer 2004; 100:818–25.

13.4 Literatura Gris

#	Referencia
1	Boletín Baumer 2006, Nº 6 (Noviembre): http://www.aminternacional.cl/subidos/noticias/docs/noviembre2005.pdf .
2	Perello A, 2007 Presentación Programa Informed, Govern de les elles Balears. Actualización en Osteosarcoma Presentación en Power point. http://www.elcomprimido.com/INFORMED/PDC_HUSD19_ONCO/PDC_HUSD_Curso19_OSTEOSARCOMA.ppt (visitado 25/5/2008)

13.5 Revisiones

Asavamongkolkul A, Waikakul S, Phimolsarnti R, Kiatisevi P, Wangsaturaka P. Endoprosthetic reconstruction for malignant bone and soft-tissue tumors. J Med Assoc Thai. 2007 Apr;90(4):706-17

Revisión de casos sobre la reconstrucción con endoprótesis en pacientes con tumores malignos del hueso. Análisis funcional extremidad superior: 93% (86,7-100). Análisis funcional extremidad inferior: 89% (63,3-100). Falla en el 6,7% de los pacientes. En general, se observó un buen funcionamiento después de la cirugía con muy pocas complicaciones

C.A. Stillera,, S.S. Bielackb,c, G. Jundtd, E. Steliarova-Fouchere. Bone tumours in European children and adolescents,1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. E uropean Journal Câncer 4 2 (2 0 0 6) 2 1 2 4 –2135

Reporte de incidencia de tumores óseos en niños y adolescentes europeos entre 1978 y 1997.

Keith M; Skubitz D. D` Adamo. Sarcoma de tumores sólidos. Mayo Clin Proc 2007; 82(11):1409-1432.

Revisión del estado actual de sarcoma de tumores sólidos Afecta al 5% de los cánceres en niños. Aparecen 400 nuevos casos al año en Estados Unidos. La terapia adyuvante es beneficiosa, la sobrevida a dos años con QX alcanza valores de 66% versus 17% del grupo en observación. El tratamiento QX más efectivo esta compuesto por altas dosis de metotrexato, cisplatino, doxorubicina (adriamicina) e ifosfamida.

Longhi A, Errani C, De Paolis M, Mercuri M, Bacci G. Chemotherapy Surgery of the Musculoskeletal, Oncology Department at Rizzoli. Orthopaedic Institute, Bologna, Italy. alessandra.longhi@ior.it Cancer Treat Rev. 2006 Oct; 32(6):423-36. Epub 2006 Jul

Revisión del estado del arte del osteosarcoma en la población pediátrica actualizado al 2006. Aumento de fosfatasa alcalina en pacientes con osteosarcoma no metastático y en el 30% un aumento de la deshidrogenasa láctica. Metástasis se presentan en 20% de los casos, principalmente a nivel pulmonar. El fémur es el hueso más afectado (40%), seguido de la tibia (20%) y el húmero (19%). Cirugía sola: Tiempo libre de enfermedad a 5 años, 12% en pacientes con OS localizado de extremidades, la respuesta la terapia neoadyuvante fue 59%. Doxorubicina, cisplatino, metotrexato e ifosfamida son las drogas más efectivas. No existe terapia de segunda línea para el caso de recaídas que haya demostrado efectividad, siendo la cirugía la única alternativa. La sobrevida con endoprótesis es 86%, 80% y 69% a 3, 5 y 10 años de seguimiento. Se relaciona con la respuesta histológica. Pacientes con no más de 2 localizaciones en los huesos tienen mejor pronóstico, sometidos cirugía y QX. Los efectos adversos más importantes son a nivel hematológico, daño hepático (MTX) y daño renal (cisplatino e ifosfamida). Toxicidad cardiaca con antraciclinas en pacientes pediátricos entre 0 y 16%; esterilidad en hombres (ifosfamida), neuropatía periférica con cisplatino se reduce con un aumento del tiempo de infusión.

Marulanda G; Henderson E; Jonson D; Lestón D; Cheong D. Orthopedic surgery options for the treatment of primary osteosarcoma. Cancer Control 2008; 15(1): 13-20

Análisis de diferentes tipos de cirugía para pacientes con osteosarcoma. La sobrevida de la amputación y el uso de endoprótesis es similar, esta última presenta eventos adversos importantes y no siempre se relaciona con una mejor calidad de vida.

Picci P. Istituto ortopedici Rizzoli, Bologna, Italy. Curr Opin Oncol. 1992 Aug; 4(4):674-80. Osteosarcoma and other cancers of bone.

Revisión del estado actual del diagnóstico y tratamiento de osteosarcoma. Incidencia: la incidencia de osteosarcoma se observa principalmente en pacientes jóvenes. La resonancia magnética nuclear es superior a la TAC en la definición de la extensión de los tumores localizados La sobrevida se ha visto aumentada con el uso de terapia neoadyuvante, utilizando principalmente doxorubicina, cisplatino y metotrexato. Altas dosis de metotrexato como terapia neoadyuvante presentó una tasa de respuesta de 17%. La necrosis tumoral es considerada el mejor factor pronóstico para la selección de la QX adyuvante mas adecuada.

Picci P. Rizzoli Orthopaedic Institute, Scientific Institution for Research. Hospitalization and Health Care, Bologna, Italy. Orphanet J Rare Dis. 2007 Jan 23;2:6. Osteosarcoma (osteogenic sarcoma)

Revisión del estado actual del diagnóstico y tratamiento de osteosarcoma. Incidencia: La incidencia es baja, 0,2% de todos los tumores malignos. Se estima una incidencia de 3 casos por millón de habitantes por año. El 80 a 90% se presenta en huesos largos tubulares, en fémur, tibia en el 8,5% de los tumores de extremidades. Los medicamentos más utilizados son metotrexato en altas dosis, cisplatino, adriamicina e ifosfamida. Aún no es claro si la asociación

de 4 fármacos ofrece ventajas sobre la combinación de 3 fármacos / altas dosis de metotrexato, cisplatino y adriamicina). Radiografías, TC, RMN, angiografía, cintigrafía dinámica de huesos, niveles de fosfatasa alcalina. La resonancia magnética nuclear es superior a la TC en la definición de la extensión de los tumores localizados. Cirugía conservadora es más frecuente que la amputación, realizándose en 90% de los pacientes.

13.6 Estudios Primarios Excluidos

Se excluyeron 6 estudios primarios por razones metodológicas.

#	Referencia	Causal de exclusion
	Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, Kleinerman ES, Betcher D, Bernstein ML, Conrad E, Ferguson W, Gebhardt M, Goorin AM, Harris MB, Healey J, Huvos A, Link M, Montebello J, Nadel H, Nieder M, Sato J, Siegal G, Weiner M, Wells R, Wold L, Womer R, Grier H. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. J Clin Oncol. 2005 Mar 20; 23(9):2004-11	Mismos datos estudio 2008.
	Holcombe E. Grier, M.D., Mark D. Krailo, Ph.D., Nancy J. Tarbell, M.D., Michael P. Link, M.D., Christopher J.H. Fryer, M.D., Douglas J. Pritchard, M.D., Mark C. Gebhardt, M.D., Paul S. Dickman, M.D., Elizabeth J. Perlman, M.D., Paul A. Meyers, M.D., Sarah S. Donaldson, M.D., Sheila Moore, M.D., Aaron R. Rausen, M.D., Teresa J. Vietti, M.D., and James S. Miser, M.D. Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone. N Engl J Med, 2003; 20(348):694-701	No se refiere a osteosarcoma.
	S. Bruland, and A. Phil On the current management of osteosarcoma. A critical evaluation and a proposal for a modified treatment strategy Available online 19 January 1998. European Journal of Cancer, October 1997, 3: Pages 1725-1731	Revisión Antigua. Datos incluidos en revisiones más actualizadas.
	Bacci G, Longhi A, Forni C, Fabbri N, Briccoli A, Barbieri E, Mercuri M, Balladelli A, Ferrari S, Picci P. Neoadjuvant chemotherapy for radioinduced osteosarcoma of the extremity: The Rizzoli experience in 20 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Feb 1; 67(2):505-11.	Comentado en otro artículo del mismo autor.
	Gaetano Bacci , M.D.; Alessandra Longhi, M.D.; Marilena Cesari, M.D.; Michela Versari, M.A.; Franco Bertoni, M.D.. Influence of Local Recurrence on Survival in Patients with	Repetido

	Extremity Osteosarcoma Treated with Neoadjuvant Chemotherapy The Experience of a Single Institution with 44 Patients. <i>Cancer</i> 2006; 106:2701–6.	
	Bacci G, Longhi A, Forni C, Fabbri N, Briccoli A, Barbieri E, Mercuri M, Balladelli A, Ferrari S, Picci P. Neoadjuvant chemotherapy for radioinduced osteosarcoma of the extremity: The Rizzoli experience in 20 cases. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys.</i> 2007 Feb 1; 67(2):505-11	Repetido

14. ANÁLISIS CRÍTICO DE ESTUDIOS PRIMARIOS

Atsumasa U; Akira M; Nobuto A; Hideky Y; Yoshitaka S; Takafumi U. Neoadjuvant chemotherapy for pediatrics osteosarcoma patients. Cancer 1997.79, Issue 2: 11-415

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	Utiliza método Kaplan Meer para interpretación estadística
	Pérdidas de seguimiento	N	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	N	

Bacci G, Ferrari S, Mercuri M; Longhi A, , Fabbri N, Galletti S; Forni C et al Barbieri. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity in patients aged 41-60 years Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Feb 1;78(3):377-384

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Allen M. Goorin, Douglas J. Schwartzentruber, Meenakshi Devidas, Mark C. Gebhardt, Alberto G. Ayala, Michael B. Harris, Lee J. Helman, Holcombe E. Grier, and Michael P. Link. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. J Clin Oncol 2003; 21:1574-1580.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	S	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Berend KR, Pietrobon R, Moore JO, Dibernardo L, Harrelson JM, Scully SP. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma may not increase survival after neoadjuvant chemotherapy and surgical resection. J Surg Oncol. 2001 Nov;78(3):162-70.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
--------	----------	--------------	---------------

Serie de casos	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	N	
	Homogeneidad de los pacientes	N	
	Método de asignación	N	

Chesi R; Cazzola A; Bacci G; Borghi B; Balladelli A et al. Effect of perioperative transfusion on survival in osteosarcoma treated by multimodal therapy. Cancer 1989; 64:1727-1737.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Serie de casos	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Eilber F, Giuliano A, Eckardt J, Patterson K, Moseley S, Goodnight J. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. J Clin Oncol. 1987 Jan; 5(1):21-6.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	S	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Le Deley MC, Guinebretière JM, Gentet JC, Pacquement H, Pichon F, Marec-Bérard P, Entz-Werlé N, Schmitt C, Brugières L, Vanel D, Dupouy N, Tabone MD, Kalifa C; Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP). SFOP OS94: a randomised trial comparing preoperative high-dose methotrexate plus doxorubicin to high-dose methotrexate plus etoposide and ifosfamide in osteosarcoma patients. Eur J Cancer. 2007 Mar;43(4):752-61. Epub 2007 Jan 30

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	S	Utilizan sistema informático
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	Se explica claramente
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

	Método de asignación	S	
--	----------------------	---	--

Lewis IJ, Nooij MA, Whelan J, Sydes MR, Grimer R, Hogendoorn PC, Memon MA, Weeden S, Uscinska BM, van Glabbeke M, Kirkpatrick A, Hauben EI, Craft AW, Taminiau AH; MRC BO06 and EORTC 80931 collaborators; European Osteosarcoma Intergroup. Improvement in histologic response but not survival in osteosarcoma patients treated with intensified chemotherapy: a randomized phase III trial of the European Osteosarcoma Intergroup. J Natl Cancer Inst. 2007 Jan 17;99(2):112-28

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	S	Estudio Fase III
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	S	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD, Healey JH, Bernstein ML, Betcher D, Ferguson WS, Gebhardt MC, Goorin AM, Harris M, Kleinerman E, Link MP, Nadel H, Nieder M, Siegal GP, Weiner MA, Wells RJ, Womer RB, Grier HE; Children's Oncology Group. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2008 Feb 1; 26(4):633-8.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	S	Utilizan métodos estadísticos
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Wuisman P, Enneking WF. W. Thaxton Springfield Center for Orthopaedic Study and Research, University of Florida Health Center, Gainesville 32610. Prognosis for patients who have osteosarcoma with skip metastasis. J Bone Joint Surg Am. 1990 Jan;72(1):60-

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Serie de casos	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	N	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	N	

Nita L. Seibel, MD; Mark Krailo, PhD; Zhengjia Chen, MS; John Healey, MD; Philip P. Breitfeld, MD et al. Upfront Window Trial of Topotecan in Previously Untreated Children and Adolescents With Poor Prognosis Metastatic Osteosarcoma. *Cancer* 2007; 109:1646–53.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	N	
	Método de asignación	S	

Fikret Arpacı, M.D.; Selmin Ataerğın, M.D.; Ahmet Ozet, M.D.; Kaan Erler, M.D.; Mustafa Basbozkurt, et al. The Feasibility of Neoadjuvant High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Nonmetastatic High Grade Localized Osteosarcoma. *Cancer* 2005; 104:1058–65.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Alexander J. Chou, M.D.; Pamela R. Merola, M.D.; Leonard H. Wexler, M.D.; Richard G. Gorlick, M.D; Yatin M. Vyas, M.B.B.S., M.D et al. . Treatments of Osteosarcoma at First Recurrence alter Contemporary Therapy the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience. *Cancer* 2005; 104:2214–21.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Serie de casos	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Mark M. Zalupski, M.D.; Cathryn Rankin, M.S.; James R. Ryan, M.D.; David R. Lucas, M.D.; Jeffrey Muler, M.D.; Keith S. Lanier, M.D. et al. Adjuvant Therapy of Osteosarcoma—A Phase II Trial *Southwest Oncology Group Study 9139*. *Cancer* 2004; 100:818–25.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	

	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

K. Winkler, G. Beron, G. Dellling, U. Heise, H. Kabisch, C. Purfurst, J. Berger, J. Ritter, H. Jirgens, V. Gerein, N. Graf, W. Russe, E.R. Gruemayer, W. Ertelt, R. Kotz, P. Preusser, G. Prindull, W. Brandeis, and G. Landbeck Neoadjuvant Chemotherapy of Osteosarcoma: Results of a Randomized. *J Clin Oncol* 1988; 6:329-337.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	S	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Arthur J. Provisor, Lawrence J. Ettinger, James B. Nachman, Mark D. Krailo, John T. Makley, Eduardo J. Yunis, Andrew G. Huvos, Donna L. Betcher, Edward S. Baum, C. Thomas Kisker, and James S. Miser Treatment of Nonmetastatic Osteosarcoma of the Extremity With Preoperative and Postoperative Chemotherapy: A Report From the Children's Cancer Group *J Clin Oncol* 1997; 15:76-84.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

N. Fuchs, S. S. Bielack, D. Eple P. Biding, G. Dellling, D. Korholz, N. Graf, U. Heise,, H. Jurgens, R. Kotz, M. Salzer-Kuntschik, P.Weinel, M.Werner & K.Winkler. Long-term results of the co-operative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Annals of Oncology* 1998; 9: 893-899.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

G. Bacci, A. Briccoli, M. Rocca, S. Ferrari¹, D. Donati, A. Longhi¹, F. Bertoni, P. Bacchini, S. Giacomini, C. Forni, M. Manfrini & S. Galletti⁵. 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* 14: 1126–1134, 2003

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Caso y control	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	S	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Vivien H.C. Bramwell, Marion Burgers, Rodney Sneath, Robert Souhami, Allan T. van Oosterom, P.A. Voote, Jacques Rouesse, David Spooner, Alan W. Craft, Reinier Somers, Jean Pringle, Archibald J. Malcolm, Jan van der Eijken, Denis Thomas, B. Uscinska, David Machin, and Martine van Glabbeke A Comparison of Two Short Intensive Adjuvant Chemotherapy Regimens in Operable Osteosarcoma of Limbs in Children and Young Adults: The First Study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1579- 1591.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	S	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Baldini n; , m.d., katie scotland, m.s., giovanni barbanti-bròdano, m.d., mariacristina manara, m.d., daniela maurici et al expression of p-glycoprotein in high-grade osteosarcomas in relation to clinical outcome. *N engl j med* 1995; 333: 1380-5.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
DIAGNÓSTICO	Aleatorización	S	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Allan t. Van oosterom, p.a. voote, jacques rouesse, david spooner, alan w. Craft, reinier somers, jean pringle, archibald j. Malcolm, jan van der eijken, denis thomas, b. Uscinska, david machin, and martine van glabbeke a comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and

young adults: the first study of the european osteosarcoma intergroup. *J clin oncol* 1992; 10: 1579- 1591.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	S	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Shreyaskumar R. Patel, Saroj Vadhan-Rai, Nicholas Papadopolous, Carl Plager, M. Andrew Burgess, Carolyn Hays, and Robert S. Benjamin. High-Dose Ifosfamide in Bone and Soft Tissue Sarcomas: Results of Phase II and Pilot Studies- Dose-Response and Schedule Dependence *J Clin Oncol* 1997; 15:2378-2384. O

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

P. Picci, D.Vanel, A. Briccoli, K.Talle, U. Haakenaasen, C. Malaguti, C. Monti1 Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma:The less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation. *Annal of Oncology* 12 1601-1604, 2001

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
DIAGNOSTICO	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Allen M. Goorin, Michael B. Harris, Mark Bernstein, William Ferguson, Meenakshi Devidas, Gene P. Siegal, Mark C. Gebhardt, Cindy L. Schwartz, Michael Link, and Holcombe E. Grier. Phase II/III Trial of Etoposide and High-Dose Ifosfamide in Newly Diagnosed Metastatic Osteosarcoma: A Pediatric Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:426-433.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	Muestra pequeña
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	

	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Sérgio Petrilli, Beatriz de Camargo, Vicente Odone Filho, Paula Bruniera, Algimir L. Brunetto, Reynaldo Jesus-Garcia, Olavo P. Camargo, Walter Pena, Pedro Pérciles, Alexandre Davi, José D. Prospero, Maria Teresa S. Alves, Claudia R. Oliveira, Carla R.D. Macedo, Wellington L. Mendes, Maria Teresa A. Almeida, Maria L. Borsato, Telma M. dos Santos, Jorge Ortega, and Elio Consentino. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: Prognostic Factors and Impact on Survival. J Clin Oncol 2006; 24:1161-1168.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Norman Jaffe, M.D., D.Sc. Humberto Carrasco, M.D. Kevin Raymond, M.D. Alberto Ayala, M.D. Farzin Eftekhari, M.D. Can Cure in Patients with Osteosarcoma Be Achieved Exclusively with Chemotherapy and Abrogation of Surgery? Cancer 2002; 95:2202–10.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	N	
	Método de asignación	S	

Valerie Mialou, M.D.; Thierry Philip, M.D., Ph.D., Chantal Kalifa, M.D.; David Perol, M.D.; Jean-Claude Gentet, M.D. ET AL. Metastatic Osteosarcoma at Diagnosis Prognostic Factors and Long-Term Outcome—The French Pediatric Experience. Cancer 2005; 104:1100–9.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Serie de casos	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	N	
	Método de asignación	S	

Stefano Ferrari, Sigbjorn Smeland, Mario Mercuri, Franco Bertoni, Ales et al. Neoadjuvant Chemotherapy With High-Dose Ifosfamide, High-Dose Methotrexate, Cisplatin, and Doxorubicin for Patients With Localized Osteosarcoma of the Extremity:

A Joint Study by the Italian and Scandinavian Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2005; 23:8845-8852.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Stefano Ferrari, Antonio Briccoli, Mario Mercuri, Franco Bertoni, Piero Picci, Amelia Tienghi, Adalberto Brach Del Prever, Franca Fagioli, Alessandro Comandone, and Gaetano Bacci. Postrelapse Survival in Osteosarcoma of the Extremities: Prognostic Factors for Long-Term Survival. *J Clin Oncol* 2003; 21:710-715.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Serie de casos	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

F. Fagioli, M. Aglietta, A. Tienghi, S. Ferrari, A. Brach del Prever, E. Vassallo, A. Palmero, E. Biasin, G. Bacci, P. Picci, and E. Madon. High-Dose Chemotherapy in the Treatment of Relapsed Osteosarcoma: An Italian Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:2150-2156

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Serie de casos	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

Najat C. Daw, M.D.; Catherine A. Billups, M.S.; Carlos Rodriguez-Galindo, M.D.; M. Beth McCarville, M.D.; Bhaskar N. Rao, M.D et al. Metastatic Osteosarcoma Results of Two Consecutive Therapeutic Trials at St. Jude Children's Research Hospital. *Cancer* 2006; 106:403-12.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	

	Método de asignación	S	
--	----------------------	---	--

T. Philip, C. Iliescu, M.-C. Demaille, H. Pacquement, J.-C. Gentet, I. Krakowski, ; P. Soler-Michel, P. Thiesse,1 F. Chauvin, J.-Y. Blay1 & M. Brunat-Mentigny. High-dose methotrexate and HELP [HoloXan (ifosfamida), Eldesine (vindesine), platinum] - doxorubicin in non-metastatic osteosarcoma of the extremity: A French multicentre pilot study. *Annals of Oncology* 1999; 10: 1065-1071.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

S. Ferrari, G. Bacci, P. Picci, M. Mercuri,1 A. Briccoli, D. Pinto, A. Gasbarrini, A. Tienghi2 & A. Brach del Prever3. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy*. *Annals of Oncology* 1997; 8: 765-771.

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Serie de casos	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	

M. Szendrői, I. Antal, G. Lízka, and Z. Monostori. Examination and evaluation of surgical margins in bone tumours Comparative pre- and postoperative CT and MR imaging. *International Orthopaedics (SICOT)* 1993 17: 93-97

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
Serie de casos	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	N	
	Homogeneidad de los pacientes	N	
	Método de asignación	N	

Mert Basaran a E. Sevil Bavbek a Sezer Saglam a Levent Eralp b Burak Sakar Ata Can Atalar Bilge Bilgic c Harzem Ozger b Haluk Onat. A Phase II Study of Cisplatin, Ifosfamida and Epirubicin Combination Chemotherapy in Adult with Nonmetastatic and Extremity Osteosarcomas. *Oncology* 2007;72:255-260

Diseño	Criterio	Cumple (S/N)	Observaciones
ECC	Aleatorización	N	
	Ciego	N	
	Análisis por intención de tratar	N	
	Pérdidas de seguimiento	S	
	Homogeneidad de los pacientes	S	
	Método de asignación	S	