RESOLUCIÓN DIRECTORAL

N° 327-2023-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG

Trujillo, 01 de agosto de 2023

VISTO:

El Expediente Administrativo Consignado con el N° 00005228-23 que contiene el Informe N° 218-2023-GRLL/GGR-IREN NORTE-DG-DAME-DPTO ONCO MED, emitido por la Jefe del Dpto., de Oncología Médica, Informe N° 64-2023-GRLL-GRSS/IREN NORTE/DCC/NORMATIVDAD, emitido por el responsable de la Unidad Funcional de Normatividad e Informe N°218-2023-GRLL-GGR-GRSS-IREN NORTE-DCC, emitido por l Dirección de Control del Cáncer del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, y;

REGIÓN LA LIBERTAD V°B° DIRECTOR GENERAL GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

CONSIDERANDO:

Que, el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza"- IREN Norte es un órgano desconcentrado que depende administrativamente de la Gerencia Regional de Salud del Gobierno Regional La Libertad y técnica y normativamente del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN; el mismo que está encargado de brindar servicios médicos especializados oncológicos a toda la zona Nor-oriente del país, siendo la promoción de la salud y la prevención del cáncer sus principales lineamientos y políticas;

REGIÓN LA LIBERTAD V°B° Dirección de Control del Cáncer GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

Que, mediante Resolución Ministerial N°826-2021-MINSA, de fecha 05 de julio del año 2021, que aprueba el documento denominado "Norma para la elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud" numeral 6.1.3, la Guía Técnica (...) es el documento normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen metodologías, instrucciones o indicaciones que permitan al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso, procedimientos o actividades y al desarrollo de una buena práctica (...);

REGIÓN LA LIBERTAD V°B° ASESORÍA LEGAL GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

Que, mediante Resolución Directoral N° 333-2023-GR-LL/GGR/GRS/IREN NORTE-DG, Aprueba la Directiva Administrativa: "Pautas para le Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte", con el objeto de establecer las pautas en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expiden en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte;

Que, mediante Resolución Jefatural N° 180-2020-J/INEN, de fecha 15 de junio del 2020, se aprobó la "GUIA DE PRACTICA CLINICA TUMOR OSEO DE CELULAS GIGANTES IRRESECABLES" del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN siendo su finalidad reducir la mortalidad asociada al tumor óseo de células gigantes (TOCG) irresecables y mejorar la calidad de vida;

Que, el artículo 31° del DS. N° 013-2002-SA, Reglamento de la Ley N° 27657-Ley del Ministerio de Salud, establece como uno de los objetivos funcionales de los Institutos Especializados lograr la eficacia, calidad y eficiencia en la prestación de los servicios especializados de salud; y en el artículo 34° establece que el Instituto Nacional de Salud es el organismo encargado de promover desarrollar y difundir la investigación científica y tecnológica en salud;

Que, mediane Informe N° 64-2023-GRLL-GRSS/IREN NORTE/DCC/NORMATIVIDAD, de fecha 26 de julio del 2023, emitido por el responsable d la Unidad Funcional de Normatividad – Dirección Ejecutiva de Control de Cáncer – IREN Norte, quien concluye y recomienda: i) La Unidad Funcional de Normatividad emite Opinión Técnica favorable a la Adopción de la GPC TUMOR OSEO DE CELULAS GIGANTES IRRESECABLES, aprobada con Resolución Jefatural N° 180-2020-J/INEN, propuesta presentada por el Departamento de Oncología Médica, ii) Siendo un documento que contribuye a mejorar la prestación de servicios, así como mejorar la calidad y seguridad de los procedimientos realizados, corresponde tramitar su aprobación, (...);

Que, el Departamento de Medicina Oncológica del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, es el órgano encargado de proponer y participar en la formulación de las normas nacionales de manejo multidisciplinario del cáncer y de lograr la capacitación de los recursos humanos necesarios; en ese sentido, mediante el Informe del visto, por consiguiente, a través del Informe N° 218-2023-GRLL/GRS-IREN NORTE-DG-DAME-DPTO. ONCO MED. Solicita aprobar por adopción la GUIA PRACTICA CLINICA TUMOR OSEO DE CELULAS GIGANTES IRRESECABLES; para el uso institucional del documento técnico descrito en el tercer considerando;

Que, en ejercicio a las atribuciones conferidas por la Ley Nº 27783 Ley de Bases de la Descentralización, Ley N° 27867-Ley Orgánica de Gobiernos Regionales y Ordenanza Regional Nº 009-2018–GR-LL/CR, que aprueba el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Regional" IREN Norte; Resolución Ejecutiva Regional Nº 170-2023-GRLL/GOB, y con las visaciones correspondientes;

REGIÓN LA LIBERTAD V° B° Dirección de Control del Cáncer GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

SE RESUELVE:

REGIÓN LA LIBERTAD V° B° ASESORÍA LEGAL GERENCIA REGIONAL DE SALUD - IREN NORTE

ARTICULO PRIMERO. - APROBAR el Uso en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" IREN Norte, la "GUIA PRACTICA CLINICA TUMOR OSEO DE CELULAS GIGANTES IRRESECABLES", el cual como anexo forma parte integrante de la presente resolución.

ARTICULO SEGUNDO. - **ENCARGAR** a la Oficina de Informática realice la publicación de la presente Resolución en el portal Web del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Norte "Dr. Luis Pinillos Ganoza" – IREN Norte.

ARTICULO TERCERO. - NOTIFICAR, la presente Resolución Directoral en el modo y forma de ley.

Regístrese, Comuníquese y Archívese.

REGION LA LIBERTAD
GERENCIA REGIONAL DE SALUD

Dr. MANUEL ALIPIO CEDANO GUADIAMOS
DIRECTOR (o) DEL PROGRAMA SECTORIAL III
Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas
"Dr. Luis Pinillos Ganoza" - IREN-NORTE

Distribución:
Interesados (01)
Informática (01)
Archivo (01)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

Nº 180 2020 – J/INEN

REPUBLICA DEL PERU

RESOLUCION JEFATURAL

Lima, 15 de JUNIO del 2020

VISTO:

El Informe N° 176-2020-DICON/INEN, de la Dirección de Control del Cáncer, Memorando N° 222-2020-OGPP/INEN, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, el Informe N° 020-2020-OO-OGPP/INEN, de la Oficina de Organización, el Informe N° 726-2019-DOM-DIMED/INEN, del Departamento de Oncología Médica, el Memorando N° 1366-2019-DIMED/INEN, de la Dirección de Medicina, el Informe N° 106-2020-DNCC-DICON/INEN, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, y el Informe N° 396-2020-OAJ/INEN emitido por la Oficina de Asesoría Jurídica, y;

CONSIDERANDO:

Que, a través de la Ley N° 28748, se creó como Organismo Público Descentralizado al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN, con personería jurídica de derecho público interno, con autonomía económica, financiera, administrativa y normativa, adscrito al Sector Salud, constituyendo Pliego Presupuestal y calificado como Organismo Público Ejecutor en concordancia con la Ley N° 29158, Ley Orgánica del Poder Ejecutivo y el Decreto Supremo N° 034-2008-PCM;

Que, mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, publicado en el Diario Oficial "El Peruano" con fecha 11 de enero de 2007, se aprobó el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (ROF-INEN), estableciendo la jurisdicción, funciones generales y estructura orgánica del Instituto, así como las funciones inherentes a sus Unidades Orgánicas y Departamentos;

Que, la Resolución Ministerial N° 850-2016-MINSA/INEN, que aprueba el documento denominado "Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud", numeral 6.1.3, la Guía Técnica *(...) es el Documento Normativo del Ministerio de Salud, con el que se define por escrito y de manera detallada el desarrollo de determinados procesos, procedimientos y actividades administrativas, asistenciales o sanitarias. En ella se establecen procedimientos, metodologías instrucciones o indicaciones que permiten al operador seguir un determinado recorrido, orientándolo al cumplimiento del objeto de un proceso y al desarrollo de una buena práctica (...);*

Que, mediante Resolución Jefatural N° 276-2019-J/INEN, que aprueba la Directiva Administrativa N° 001-2019-INEN/DICON-DNCC "Lineamientos para la Elaboración de Documentos Normativos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN" con la finalidad de establecer los criterios en el proceso de formulación, elaboración, aprobación y actualización de los documentos normativos que se expidan en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, logrando mayores niveles de eficiencia y eficacia en su aplicación;

Que, de manera institucional, debe manifestarse que el proyecto "GUIA DE PRACTICA CLINICA TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE" Usuario Final y "GUIA DE PRACTICA CLINICA TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE" Versión Extensa, ha sido elaborado por el Departamento de Oncología Médica, encontrándola acorde a los parámetros de elaboración de Documentos Normativos;

Que, mediante Memorando N° 222-2020-OGPP/INEN de fecha 07 de febrero de 2020, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, alcanza el Informe N° 020-2020-OO-OGPP/INEN de fecha 06 de febrero de 2020, a través del cual la Oficina de Organización, emite opinión técnica favorable al proyecto de documento normativo denominado "GUIA DE PRACTICA CLINICA TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE" Usuario Final y "GUIA DE PRACTICA CLINICA TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE" Versión Extensa;

Que, tomando en cuenta el sustento técnico por la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, se aprecia que la Oficina de Organización ha revisado y emite opinión técnica favorable al proyecto denominado "GUIA DE PRACTICA CLINICA TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE" Usuario Final y "GUIA DE PRACTICA CLINICA TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE" Versión Extensa, para su correspondiente aprobación;

Que, conforme a lo expuesto, y según se desprende del proyecto denominado "GUIA DE PRACTICA CLINICA TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE" Usuario Final y "GUIA DE PRACTICA CLINICA TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE" Versión Extensa, tiene como finalidad de la presente Guía de Práctica Clínica (GPC) es reducir la morbilidad asociada al Tumor Óseo de Células Gigantes (TOCG) Irresecable y mejorar la calidad de vida y como objetivo general estandarizar el manejo oncológico médico del Tumor Óseo de Células Gigantes Irresecable que se realicen en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas – INEN;

Que, conforme se desprende de los documentos de Vistos, la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, la Oficina de Organización y la Oficina de Asesoría Jurídica han efectuado su revisión al proyecto en mención, el mismo que recomiendan su aprobación;

Contando con el visto bueno de la Sub Jefatura Institucional, de la Gerencia General, de la Oficina General de Planeamiento y Presupuesto, de la Oficina de Organización, de la Dirección de Control del Cáncer, del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos, de la Dirección de Medicina, del Departamento de Oncología Médica, del Departamento de Especialidades Quirúrgicas, del Departamento de Patología, de la Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento y de la Oficina de Asesoría Jurídica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas;

Con las facultades conferidas en el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas - INEN, aprobado mediante Decreto Supremo N° 001-2007-SA, y de conformidad con la Resolución Suprema N° 011-2018-SA;

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. - APROBAR la "GUIA DE PRACTICA CLINICA TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE" Usuario Final y "GUIA DE PRACTICA CLINICA TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE" Versión Extensa, que como anexo forma parte integrante de la presente Resolución Jefatural.

ARTÍCULO SEGUNDO. - ENCARGAR a la Oficina de Comunicaciones de la Gerencia General del INEN, la publicación de la presente Resolución en el Portal Web Institucional.

REGÍSTRESE Y COMUNÍQUESE.

Dr. EDUARDO PAYET MEZA
Jefe Institucional
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE

-Usuario Final-

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Lima – Perú
2020

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE**	CÓDIGO **GPC.DNCC.INEN.001**	
EMISOR: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**	IMPLEMENTACIÓN **2020**	VERSIÓN **V.01**

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional

M.C. Gustavo Sarria Bardales
Sub Jefe Institucional

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General
Dirección de Control de Cáncer

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General
Dirección de Medicina

M.C. Mg. Francisco Berrospi Espinoza
Director General
Dirección de Cirugía

M.C. Sheila Vilchez Santillán
Directora General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento

Dr. Henry Gómez Moreno
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica

M.C. Ricardo Delgado Binasco
Director Ejecutivo
Departamento de Especialidades Quirúrgicas

M.C. Adela Heredia Zelaya
Director Ejecutivo
Departamento de Radioterapia

M.C. Rolando Henry Guerra Miller
Director Ejecutivo
Departamento de Patología

M.C. José Rodriguez Lira
Director Ejecutivo
Departamento de Radiodiagnóstico

M.C. Mg. Ebert Poquioma Rojas
Director Ejecutivo
Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE**	CÓDIGO **GPC.DNCC.INEN.001**	
EMISOR: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**	IMPLEMENTACIÓN **2020**	VERSIÓN **V.01**

Revisión y Validación:

- **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**
  - M.C. Iván Belzusarri Padilla
  - M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano
  - Lic. Yoseline Aznarán Isla
- **Oficina de Organización:**
  - Lic. Adm. Ángel Winston Riquez Quispe
  - Bach. Sharon Flores Salazar

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA

PANEL DE EXPERTOS

M.C. Víctor Castro Oliden
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mg. Paola Montenegro Beltrán
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Christian Pacheco Román
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mariana Serrano Cardoso
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Darwin Salazar Salazar
Médico Asistente del Departamento de Especialidades Quirúrgicas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Roy Arangoytia Arias
Médico Asistente del Departamento de Especialidades Quirúrgicas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Lourdes Huanca Amesquita
Médico Asistente del Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jenny Malca Vásquez
Médico Asistente del Departamento de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Vanessa Velezmoro Díaz
Médico Asistente del Departamento de Radiodiagnóstico
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

EQUIPO TÉCNICO GPC ONCOLOGÍA MÉDICA

M.C Karina Aliaga Llerena
Médico Asistente del Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C Guillermo Valencia Mesías
Médico Asistente del Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C Marco Gálvez Niño
Médico Asistente del Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mg. Carlos Alva Díaz
Metodólogo Experto
Epidemiólogo e Investigador Clínico
Médico Asistente del Departamento de Neurología Clínica
Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión

REVISIÓN EXTERNA

- **Dr. Martin-Broto Javier**
  Médico Oncólogo. Hospital Universitario Virgen del Rocio - Centro de referencia del sistema nacional de salud para la atención de Sarcomas. Sevilla - España.

- **Dr. Marco Gálvez Villanueva**
  Médico Oncólogo. Director ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" - IREN Norte - Trujillo.

- **Dra. Isabel Pinedo Torres**
  Médico Epidemiólogo y Endocrinólogo. Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Docente de Metodología de la Investigación de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

- **Dr. Marlon Yovera Aldana.**
  Médico Epidemiólogo y Endocrinólogo. Hospital Departamental Huancavelica.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y representantes de los pacientes por su participación en el desarrollo de las recomendaciones de la guía.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Todos los miembros del grupo elaborador de la guía declararon no tener conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

La elaboración de la presente guía fue financiada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE

I. FINALIDAD

La finalidad de la presente Guía de Práctica Clínica (GPC) es reducir la morbilidad asociada al Tumor Óseo de Células Gigantes (TOCG) Irresecable y mejorar la calidad de vida.

II. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

2.1.1 Estandarizar el manejo oncológico médico del Tumor Óseo de Células Gigantes Irresecable.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Establecer las recomendaciones para el manejo sistémico de los pacientes con diagnóstico de Tumor Óseo de Células Gigantes Irresecable.

2.2.2 Servir para la toma de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

Está dirigido a los profesionales de la salud asistenciales vinculados con la atención de pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de TOCG. El médico especialista tomará decisiones para la asistencia médica de dichos pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

El ámbito de aplicación de la Guía de Práctica Clínica (GPC) es el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y los establecimientos de salud del MINSA que estén involucrados en el manejo de la patología.

IV. NOMBRE DEL PROCESO A ESTANDARIZAR

NOMBRE: Tumor Óseo de Células Gigantes

CÓDIGO CIE-10: D48.

V. CONSIDERACIONES GENERALES

5.1 DEFINICIÓN

El Tumor Óseo de Células Gigantes (TOCG) es una neoplasia primaria ósea originada de células mesenquimáticas indiferenciadas de la médula ósea. Se considera una neoplasia benigna con comportamiento potencialmente agresivo y con capacidad de metástasis(1).

5.2 ETIOLOGÍA

No se conoce la causa exacta de esta neoplasia, aunque se ha encontrado que genéticamente, el 80% de las personas con tumor de células gigantes, presentan una

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

anormalidad(2) citogenética de asociación telomérica y se representa en la fusión de los terminales de los diferentes cromosomas, que trae como consecuencia en algunos casos la proliferación de células clonales y formación de tumor(2)(3). Como consecuencia de estas alteraciones estructurales, se han encontrado aberraciones citogenéticas, pero hasta la actualidad no se ha descubierto la alteración numérica o estructural uniforme para el desarrollo del TOCG(4)

Se ha establecido relación con varios factores involucrados en la vía del RANK/RANKL-osteoprotegerina, el cual juega un papel crítico en la diferenciación de precursores en osteoclastos multinucleados y la activación de osteoclastos lo que conduce a la resorción ósea(4)(5).

5.3 FISIOPATOLOGÍA

El tumor óseo de células gigantes está compuesto por 3 tipos celulares, las células tipo I son fibroblastos intersticiales que producen colágeno y tienen la capacidad de proliferar, por lo que se cree que ésta célula es probablemente el componente tumoral; las células tipo II son células intersticiales similares a la familia de monocitos/macrófagos, se cree que estas células son precursoras de las células gigantes multinucleadas; y las células tipo III son células gigantes multinucleadas que comparten características de los osteoclastos y tienen morfologías similares y pueden exceder el 50% de la composición(6).

Fisiológicamente, la formación de osteoclastos requiere de la interacción con los osteoblastos, ésta se realiza por medio de la interacción con el RANKL (también conocido como ODF- factor de diferenciación del osteoclasto) y el receptor RANK(7)(8). El RANKL es expresado por las células estromales del TOCG, así mismo, éstas células también secretan factores que pueden prevenir o regular la osteoclastogénesis; lo cual incluye la osteoprotegerina, que bloquea la interacción osteoblastos/osteoclastos y funciona como un regulador negativo del RANKL(9).

Se cree que la sobreexpresión del RANKL por el osteoblasto o por las células estromales mononucleares estimulan el reclutamiento de células osteoclásticas derivadas de monocitos normales (células pre-osteoclásticas), promueve la migración y supervivencia de las mismas, lo que trae como consecuencia la resorción ósea a través de la catepsina K y la metaloproteinasa 13, lo que explicaría la osteólisis asociada a estos tumores(10). Asimismo, la sobreexpresión de interleukina 6 (IL-6) en el TOCG se ha visto involucrado en la formación de células multinucleadas gigantes, ésta desempeña un papel en la regulación de la reabsorción de células gigantes(4)(11).

Sin embargo, no se ha aclarado la base subyacente del alto nivel de expresión de RANKL, que se encuentra en el locus del cromosoma 13q14. Algunos estudios sugieren que el factor de transcripción CCAT/enhancer binding protein beta (C/EBTbeta) se sobreexpresa y regula el RANKL, aunque aún no se ha encontrado que causa la expresión de C/EBTbeta(12). También se ha descrito, que es probable que las células del estroma neoplásico posean un fenotipo de osteoblastos inmaduros, cuyo repertorio transcripcional incluye al RANKL, además de otros marcadores de linaje de osteoblastos precoces (colágeno I, sialoproteína y osteonectina)(5).

Las modificaciones epigenéticas y las mutaciones en el gen de la familia de histonas H3F3A, que están presentes en más del 90% de TOCG y restringidas a la población de células del estroma pueden provocar inicio de la tumorogénesis(13)(14).

Se ha demostrado la expresión de cJUN en las células madre mesenquimales neoplásicas,

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

a diferencia de las normales, esa activación se considera la causa de la sobreexpresión de IL-6 y también puede estar involucrada en cambios en la regulación de las proteínas de la matriz extracelular, inhibir la diferenciación osteoblástica o condroblástica y desempeñar un papel como protooncogen en la oncogénesis de TCG(15). Otro gen involucrado, es el gen supresor tumoral NME2, el cual es un factor de transcripción activador conocido para c-myc(4)(16).

5.4 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El TOCG tiene una incidencia de 1.3 personas por millón anual, ocupa el 3-5% del total de los tumores primarios óseos y el 20% de los tumores óseos benignos.(5,6) Se ha descrito una incidencia significativamente mayor en la población asiática(16)(17).

Afecta frecuentemente a adultos jóvenes, presentándose entre la segunda y tercera década de la vida. Es raro en menores de 15 años, y afecta con más frecuencia al sexo femenino (2:1)(18).

En nuestra institución (INEN), entre los años 2013 y 2017, se han reportado 182 casos de tumores óseos de células gigantes, con edad de promedio de 33 años (rango de 13 a 85 años), registrándose 6 casos con una edad mayor a 50 años, con una proporción en sexo de 1:1, siendo 90 casos mujeres y 92 varones (Fuente: Departamento de Estadística y Epidemiología del Cáncer - INEN).

5.5 FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los factores de riesgo son desconocidos, sin embargo se ha descrito una incidencia mayor de TOCG en pacientes con enfermedad de Paget del hueso, que suele aparecer en el cráneo o los huesos pélvicos.(19)(20) También se ha visto una predisposición a desarrollar TCG de la mandíbula en los pacientes con síndrome de Noonan(21)(22)(23).

VI. CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS

6.1 CUADRO CLÍNICO

6.1.1 SIGNOS Y SÍNTOMAS

Afecta comúnmente la epífisis de los huesos largos (fémur distal o tibia proximal) y los principales signos y síntomas son dolor, edema y limitación funcional de la articulación comprometida.

Además el cuadro clínico puede derivar de las complicaciones secundarias como compresión medular, en caso de compromiso del esqueleto axial o fracturas patológicas en huesos que soportan carga(24)(25)(26)(27).

6.1.2 INTERACCIÓN CRONOLÓGICA

En general se considera un tumor de comportamiento "benigno" aunque con cierta variabilidad ya que depende del grado de invasión local y la ubicación del compromiso óseo. Algunos tienen una replicación muy lenta con potencial necrosis, apoptosis y regresión espontánea; otros sin embargo, progresará rápidamente a nivel de los tejidos circundantes e incluso desarrollarán metástasis(24)(28)(29).

A pesar que el primer reporte de metástasis pulmonar fue al momento del diagnóstico de la lesión primaria. Se ha postulado que el desarrollo de metástasis es el resultado de la diseminación iatrogénica de las células tumorales en el torrente sanguíneo durante el manejo quirúrgico del primario(30).

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Para establecer el diagnóstico se requiere de estudio histopatológico(31)(32). Microscópicamente, el tumor está compuesto por láminas de células mononucleares redondas u ovaladas, poligonales o alargadas, intercaladas con osteoclastos gigantes. El núcleo de las células del huso es idéntico al de las células gigantes. Macroscópicamente, el tumor es de color marrón y es de consistencia sólida, aunque algunos tumores pueden tener un componente quístico hemorrágico(1).

En caso de dudas, se debe detectar la presencia de mutaciones en el gen H3 de la familia de las histonas (H3F3A)(13).

La clasificación de Enneking **(Tabla N° 1)** para tumores benignos del sistema musculoesquelético es utilizado para el TOCG. Basado en las características radiográficas del margen del tumor se clasifica en tumores no activos o latentes, cuando los bordes son bien delimitados, y en tumores agresivos cuando los bordes son confusos con penetración hacia hueso(33)(34).

Tabla N° 1: Clasificación de Enneking para tumores benignos

Enneking estadio I	Tumores no activos y asintomáticos. Están rodeados por una cápsula a menudo vista como un borde esclerótico en radiografías simples.
Enneking estadio II	Tumor activo con progresión lenta y evidencia de reacción ósea y de tejidos blandos (borde osteoesclerótico, corteza adelgazada o pseudocápsula densa de tejidos blandos).
Enneking estadio III	Tumor altamente vascularizado y agresivo con una masa que rodea la reacción ósea y de tejidos blandos. La ruptura cortical se acompaña por una masa en tejidos blandos.

Fuente: Boriani S, Bandiera S, Casadei R, et al. Tumor de células gigantes de la columna móvil: una revisión de 49 casos. Columna vertebral (Phila Pa 1976) 2012; 37: E37. Copyright © 2012.

6.2.2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro de los diagnósticos diferenciales se tiene al quiste óseo aneurismático, fibroma no osificante, defectos metafisarios fibrosos, osteosarcoma rico en células gigantes, condroblastoma, tumores marrones asociados con hiperparatiroidismo y cáncer metastásico(4).

6.3 EXÁMENES AUXILIARES

Tabla N° 2: Exámenes auxiliares a considerar con el uso de Denosumab

Exámenes auxiliares		Comentario
Patología clínica	Calcio sérico(58)(59)(61)	Denosumab puede causar hipocalcemia severa sintomática. Se debe corregir el calcio previo a su administración, así como monitorizar su nivel sérico durante el tratamiento(58).
Imágenes	Radiografías(61)	**Radiografía del área comprometida**, describe una lesión lítica expansiva con ubicación excéntrica a nivel de la epífisis y la metáfisis adyacente con extensión frecuente al platillo subcondral, comprometiendo a veces la articulación. Típicamente hay ausencia de calcificación de la matriz y reacción perióstea. **Radiografía de tórax,** considerar previo al planeamiento quirúrgico.
	Tomografía axial computarizada(61)	**TAC del área comprometida,** evalúa con mayor precisión el adelgazamiento y penetración de la cortical, así como la presencia o ausencia de mineralización ósea. **TAC tórax,** indicado en casos de recurrencia para descartar metástasis pulmonar.
	Resonancia magnética nuclear(61)	**Resonancia magnética nuclear,** útil para evaluar la integridad de los tejidos blandos subyacentes, incluyendo estructuras neurovasculares y la extensión subcondral de las articulaciones adyacentes. Los hallazgos característicos son una masa hipervascular con cambios quísticos e intensidad de señal heterogénea de bajo a intermedio en T1 y de intermedio a alto en T2(35,36). A menudo hay grandes cantidades de hemosiderina, que representa áreas de baja intensidad de señal en las imágenes T1 y T2.
Exámenes especializados complementarios	PET/CT(37)(38)(39)(61)	Las células gigantes "osteoclastic like" son metabólicamente activas(37)(38). Los cambios en la absorción de FDG a lo largo del tiempo se correlacionan con el metabolismo tumoral y la actividad angiogénica del TOCG(39).
	Gammagrafía ósea (opcional)(61)	Útil para descartar multicentricidad, aunque no está indicado de rutina.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

6.4 MANEJO SEGÚN NIVEL DE COMPLEJIDAD Y CAPACIDAD RESOLUTIVA

6.4.1 MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

Tabla N° 3: Medidas generales y preventivas a considerar en el tratamiento

Antes del tratamiento	• Historia clínica y examen físico. • Imagen de la región comprometida y radiografía de tórax. • Solicitar evaluación por Estomatología (dental). • Solicitar calcio sérico basal.
Durante el tratamiento	Suplemento de calcio (500 mg) y Vitamina D (400 UI) diarios
Después del tratamiento	Solicitar calcio sérico mensual.

6.4.2 TERAPÉUTICA

6.4.2.1 RECOMENDACIONES DE MANEJO EN PACIENTES CON TOCG IRRESECABLE

El Tumor Óseo de Células Gigantes (TOCG) es una neoplasia benigna de comportamiento agresivo y recurrente, que ocasiona morbilidad y deterioro de la calidad de vida de los pacientes, además de una carga de enfermedad importante para los sistemas de salud, ya que afecta predominantemente a pacientes jóvenes (20-40 años). En los casos de TOCG resecable, la resección quirúrgica logra remisión de la enfermedad. No obstante, cuando la enfermedad es irresecable, se cuentan con limitadas opciones de tratamiento como embolización arterial seriada, interferón, radioterapia y Denosumab. Solo este último ha demostrado beneficio en tasa de respuesta ya que al reducir el tumor lo puede convertir en resecable y permite realizar cirugías menos cruentas. Además, se ha reportado un beneficio clínico al reducir el dolor y preservar la funcionalidad del miembro afectado, mejorando así la calidad de vida de los pacientes.

La estandarización del tratamiento médico en enfermedad irresecable continúa siendo un desafío en la práctica clínica diaria. Por lo tanto, se genera la necesidad de brindar recomendaciones de manejo basado en la mejor evidencia científica disponible. A continuación, brindamos las recomendaciones de manejo (2) y puntos de buena práctica clínica (8) del uso de Denosumab en pacientes con TOCG Irresecable **(Tabla N° 4)**.

Tabla N° 4: Recomendaciones de manejo en pacientes con TOCG Irresecable

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección de recomendación	Certeza de la evidencia
1.	**Se sugiere** el uso de Denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes irresecable definido como toda enfermedad no tributaria de cirugía radical por tamaño tumoral, localización (sacra, espinal, etc.) o contraindicación quirúrgica.[a]	Condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección de recomendación	Certeza de la evidencia
2.	**Se sugiere** el uso de Denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes con enfermedad "potencialmente resecable"[a]	Condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
N°	**Puntos de Buena Práctica Clínica**		
1.	Pacientes con criterios de amputación según decisión de junta médica, no son tributarios de uso de Denosumab.	Buena Práctica Clínica	
2.	La dosis recomendada de Denosumab es 120 mg SC cada 4 semanas durante 6 meses, en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo, con dosis adicionales de 120 mg los días 8 y 15 de tratamiento. **(Anexo N° 1)**	Buena Práctica Clínica	
3.	Solicitar calcio sérico basal y en caso de evidenciarse hipocalcemia, realizar la corrección antes de la administración del Denosumab.	Buena Práctica Clínica	
4.	Los pacientes deben tomar suplementos de Calcio 500 mg y Vitamina D 400 UI al menos una vez al día, durante el tratamiento con Denosumab.	Buena Práctica Clínica	
5.	Los pacientes deben contar con evaluación por el servicio de dental previo al inicio de Denosumab, cada 3 meses durante el tratamiento y hasta los 6 meses de concluido el tratamiento.	Buena Práctica Clínica	
6.	El seguimiento durante el tratamiento se realizará con radiografías del área comprometida de forma mensual. Además, incluir TAC tórax basal y previo al procedimiento quirúrgico. El uso de RNM del área comprometida es opcional. Control con TAC tórax y/o RMN del área afectada se realizará a los 6 meses de tratamiento con Denosumab durante los 2 primeros años, luego anualmente.	Buena Práctica Clínica	
7.	Se debe dar por concluido el tratamiento con Denosumab en los siguientes escenarios: a. Lograr resección completa del tumor, luego de la administración del Denosumab. b. Progresión de enfermedad sin evidencia de beneficio clínico. c. Toxicidad limitante. d. Decisión del paciente de no continuar con Denosumab.	Buena Práctica Clínica	

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

N°	Puntos de Buena Práctica Clínica	
8.	Pacientes con tumor óseo de células gigantes metastásico no son tributarios de uso de Denosumab.	Buena Práctica Clínica

[a]Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios:
- Pacientes mayores de 18 años y en menores de 18 años, si hay evidencia de esqueleto maduro, previa Junta Médica.
- Los pacientes con Karnofsky Performance Status scores ≥50% o ECOG ≥3 no son aptos Denosumab.

6.4.2.2 OTRAS OPCIONES DE MANEJO EN EL ESCENARIO TOCG IRRESECABLE

6.4.2.2.1 Radioterapia

La RT se ha utilizado como tratamiento primario o en combinación con cirugía para mejorar el control local y la SLE para pacientes con enfermedad marginalmente resecada, no resecable, progresiva o recurrente. El rol de la RT en el tratamiento multidisciplinario del TOCG debe de ser redefinido luego de la llegada del Denosumab. Por otro lado, la Radioterapia puede estar asociada con un incremento de riesgo de transformación maligna(40).

Su indicación está considerada en:
- Enfermedad localizada resecable con morbilidad inaceptable y/o lesiones axiales irresecables(41)(43)
- Enfermedad residual
- Enfermedad recurrente(41)(42)(43)
- Cuando Denosumab está contraindicado, no esté disponible o sea inefectivo.

La dosis de RT considerada es de 50-60 Gy para enfermedad irresecable/recurrente/progresiva que no responde a Denosumab, embolizaciones seriadas, interferón (IFN) u otros tratamientos.

6.4.2.2.2 Interferón alfa 2b

El interferón alfa 2b está considerado dentro de las alternativas de tratamiento en pacientes con TOCG (categoría 2A, NCCN). Sin embargo, su uso ha sido limitado a reportes de casos, donde se consigna que no es un tratamiento estándar y la experiencia es limitada. Se considera por su acción antiangiogénica(44) que es una opción de tratamiento en pacientes con TCG quimiorefractarios(45) o como una opción perioperatoria asociada a curetaje(46)

En el país, al momento no se cuenta con la presentación de interferón alfa 2b para tratamiento de TCG (en los estudios la dosis utilizada fue $3x10^6$ U/m^2 diario intramuscular). En el INEN sólo se cuenta con interferón alfa con la condición de uso para tratamiento de melanoma maligno en escenario adyuvante.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4891. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

6.4.2.2.3 Embolización arterial seriada

La embolización arterial seriada (SAE) ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de TCG, principalmente en tumores sacros(47). No obstante, sólo se tiene reportes de casos, con beneficio clínico y estabilización de la enfermedad a largo plazo. Actualmente se está valorando la posibilidad de tratamiento combinado con Denosumab + SAE como neoadyuvancia para reducir la extensión de la enfermedad y morbilidad previo a la cirugía(48).

En el país no se cuenta con revisión sistemática de uso de SAE. En el INEN al momento no se cuenta con embolización arterial seriada.

6.4.3 EVENTOS ADVERSOS DEFINIDOS COMO INCIDENCIA POR PACIENTE

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción del Denosumab **(Anexo N° 2)**, los eventos adversos más frecuentes (incidencia por paciente mayor o igual al 25%) son fatiga, astenia, hipofosfatemia y náusea. El evento adverso serio más frecuente es disnea y las causas de discontinuación de la droga incluyen hipocalcemia y osteonecrosis mandibular **(Tabla N° 5)**.

Tabla N° 5: Reacciones adversas de cualquier gravedad

Eventos adversos	Denosumab (N = 2841, %)	Ácido zoledrónico (N = 2836, %)
Fatiga/ Astenia	45	46
Náusea	31	32
Diarrea	20	19
Hipocalcemia	18	9
Hipofosfatemia	32	20
Cefalea	13	14
Disnea	21	18
Tos	15	15

Fuente: Adaptado de Información de la prescripción de Denosumab, FDA 2013. Basado en 3 ensayos clínicos.

6.4.4 SIGNOS DE ALARMA

Los signos de alarma están relacionados a los eventos adversos (Ver apartado **N° 6.4.3)** y a las complicaciones del tratamiento **(Ver apartado N° 6.5)**.

6.4.5 CRITERIOS DE ALTA Y SEGUIMIENTO

El manejo oncológico clínico del TOCG es ambulatorio y la indicación de hospitalización depende del desarrollo de complicaciones **(Ver apartado N° 6.5)**.

Según consenso de NCCN, el seguimiento debe incluir una evaluación clínica y estudios de imagen (Radiografía, TAC con o sin RNM, ambos con contraste) de

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

la región afectada cada 6 meses durante los primeros dos años y luego anualmente **(Anexo N° 3)**

6.4.6 PRONÓSTICO

A pesar de la condición "benigna" del TOCG, un 3 % de los pacientes desarrollarán metástasis pulmonar. El intervalo de tiempo desde el diagnóstico hasta el desarrollo de metástasis es de aproximadamente 18 a 24 meses(49) y se observa un mayor riesgo de metástasis pulmonar en pacientes jóvenes (< 30 años), estadío III de la clasificación de Enneking, recurrencia local y/o localización axial(49)(50). La historia natural de la metástasis es impredecible, ya que pacientes con escisión completa tienen una sobrevida prolongada; sin embargo, aquellos con enfermedad inoperable pueden fallecer por el tumor.

Por otro lado, la transformación maligna espontánea a sarcoma de alto grado(43)(51)(52)(53)(54), es de mal pronóstico con tasas de sobrevida a 5 años del 50 %(51)(54).

6.5 COMPLICACIONES

Las principales complicaciones asociadas al tratamiento sistémico son:

- Hipocalcemia severa, se ha reportado mayores eventos de hipocalcemia con Denosumab comparado con el ácido zoledrónico (9.6% vs. 5%), a pesar de recibir suplementos de calcio y vitamina D(55).
- Osteonecrosis mandibular (ONM), forma de necrosis avascular con exposición ósea persistente mayor de 8 semanas y sin historia de malignidad local o exposición a RT en la región afectada(56). La tasa acumulada de ONM, reportada en un análisis integrado de tres estudios fase III en pacientes con metástasis ósea fue de 1.8%. La mediana de duración de exposición al tratamiento fue de 14 meses y la extracción dental fue el principal factor de riesgo asociado con el desarrollo de ONM(56)(57).

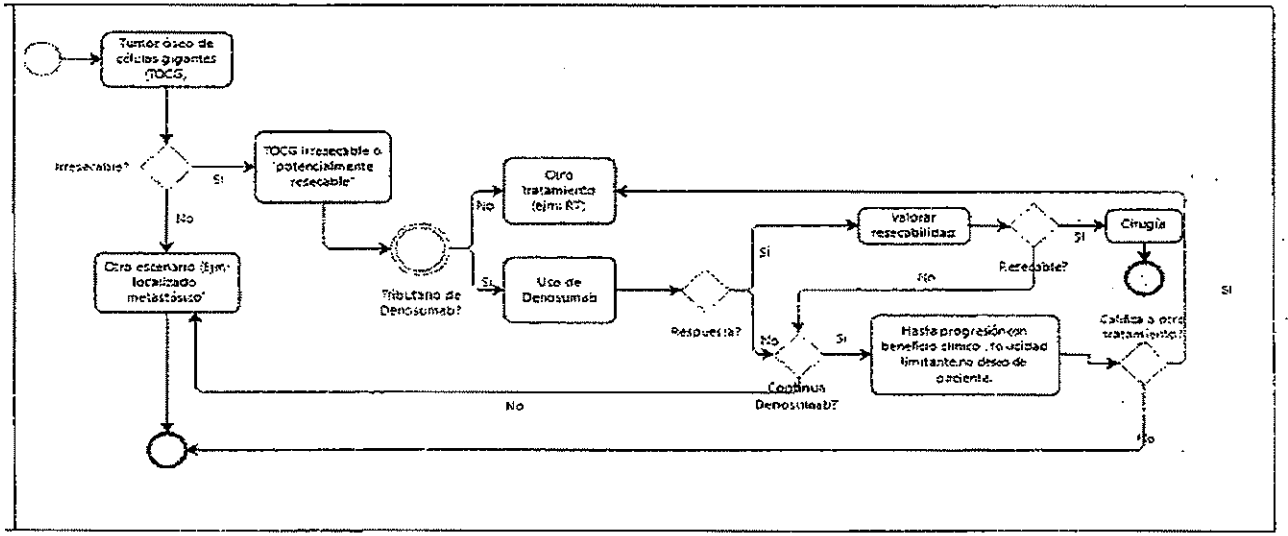
6.6 CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas es un establecimiento de salud nivel III-2 con alta capacidad resolutiva por contar con recursos humanos y tecnológicos que brindan una atención de calidad según los más altos estándares; por lo que no realiza referencias a otras instituciones.

Para realizar la contrarreferencia a su centro de origen para continuar los controles de salud, los pacientes tienen que cumplir las siguientes condiciones: curado, mejorado o retiro voluntario.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

6.7 FLUJOGRAMA DE ATENCIÓN DE PACIENTES CON TOCG IRRESECABLE



Fuente: Guía para la Elaboración de Diagramas de Flujo. Mideplan. Ministerio de Planificación Nacional y Política Económica. Julio 2009.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

VII. ANEXOS

ANEXO N° 1: POSOLOGÍA DE DENOSUMAB

Fármaco	Dosis	Vía de administración	Ajuste según función renal	Ajuste según función hepática
Denosumab (indicación en TOCG)	120mg día 1, 8 y 15 el primer mes y luego cada 4 semanas	Subcutánea	No necesita ajuste de dosis	No necesita ajuste de dosis*
Denosumab (indicación en prevención de eventos óseos relacionados)	120mg cada 4 semanas	Subcutánea	No necesita ajuste de dosis	No necesita ajuste de dosis*

*No se realizó ningún ensayo específico en pacientes con insuficiencia hepática; sin embargo, anticuerpos monoclonales no se eliminan por metabolismo hepático.

Fuente: Xgeva (Denosumab) label, injection for SC use. U.S. Food and Drug Administration. FDA
Xgeva (Denosumab). European Medicines Agency (EMA)
Denosumab. DIGEMID. Resolución Directoral. MINSA. Febrero 2013

ANEXO N° 2: MECANISMO DE ACCIÓN E INDICACIONES APROBADAS DE DENOSUMAB

Fármaco	Mecanismo de acción
Denosumab	Anticuerpo monoclonal IgG2 humano que específicamente actúa en RANK ligando (RANKL), inhibiendo su unión al receptor RANK y previniendo la formación del osteoclasto. Esto resulta en una disminución de la resorción ósea e incremento de la masa ósea en osteoporosis. En tumores óseos con metástasis ósea, la inhibición del RANKL disminuye la destrucción inducida por el tumor y los eventos esqueléticos relacionados (SREs).

Fuente: Xgeva (Denosumab) label, injection for SC use. U.S. Food and Drug Administration (FDA)
Xgeva (Denosumab). European Medicines Agency (EMA)
Denosumab. DIGEMID. Resolución Directoral. MINSA. Febrero 2013

Fármaco	Indicaciones aprobadas
Denosumab	. Tratamiento de adultos y adolescentes esqueléticamente maduros con tumor óseo de células gigantes que es irresecable o cuando la resección quirúrgica puede resultar en severa morbilidad. . Prevención de eventos esqueléticos relacionados (skeletal-related events, SREs) en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos(*) (*)Limitación de uso: Denosumab (Xgeva) no está indicado en la prevención de eventos óseos relacionados en pacientes con mieloma múltiple.

Fuente: Xgeva (Denosumab) label, injection for SC use. U.S. Food and Drug Administration (FDA)
Xgeva (Denosumab). European Medicines Agency (EMA)
Denosumab. DIGEMID. Resolución Directoral. MINSA. Febrero 2013

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N° 3: SEGUIMIENTO AL USO DE DENOSUMAB

Evaluación clínica	Frecuencia	Indicaciones especiales	Guía de práctica clínica
Historia clínica Examen físico Método de imagen en zona quirúrgica indicada (Radiografía, Tomografía, RMN)**(2A, NCCN)**	Imágenes cada 6 meses por 2 años, luego anualmente **(2A, NCCN)**	En recurrencia local resecable: considerar imagen del tórax y Denosumab previo a la cirugía **(2A, NCCN)**	NCCN Bone cancer. V1. 2020)

Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Bone Cancer. V1.2020

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Sobti A, Agrawal P, Agarwala S, Agarwal M. Giant Cell Tumor of Bone - An Overview. Arch Bone Jt Surg [Internet]. 2016 Jan;4(1):2–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26894211
2. Szendröi M. Giant-cell tumour of bone. J Bone Joint Surg Br [Internet]. 2004 Jan;86(1):5–12. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14765857
3. Schwartz HS, Dahir GA, Butler MG. Telomere reduction in giant cell tumor of bone and with aging. Cancer Genet Cytogenet [Internet]. 1993 Dec;71(2):132–8. Available from: doi:10.1016/0165-4608(93)90018-h
4. Werner M. Giant cell tumour of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. Int Orthop. 2006 Dec;30(6):484–9. Available from: doi:10.1007/s00264-006-0215-7
5. Atkins GJ, Haynes DR, Graves SE, Evdokiou A, Hay S, Bouralexis S, et al. Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors. J Bone Miner Res [Internet]. 2000 Apr;15(4):640–9. Available from: doi: 10.1359/jbmr.2000.15.4.640
6. Biermann JS, Sybil Biermann J, Chow W, Reed DR, Lucas D, Adkins DR, et al. NCCN Guidelines Insights: Bone Cancer, Version 2.2017. Vol. 15, Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017. p. 155–67. Available from: doi.org/10.6004/jnccn.2017.0017
7. Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, Rohrbach K, Brasel K, De Smedt T, et al. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. Genes Dev [Internet]. 1999 Sep 15;13(18):2412–24. Available from: doi:10.1101/gad.13.18.2412
8. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. Cell [Internet]. 1997 Apr 18;89(2):309–19. Available from: doi.10.1016/s0092-8674(00)80209-3
9. Lau YS, Sabokbar A, Gibbons CLMH, Giele H, Athanasou N. Phenotypic and molecular studies of giant-cell tumors of bone and soft tissue. Hum Pathol [Internet]. 2005 Sep;36(9):945–54. Available from: doi: 10.1016/j.humpath.2005.07.005
10. Mak IWY, Seidlitz EP, Cowan RW, Turcotte RE, Popovic S, Wu WCH, et al. Evidence for the role of matrix metalloproteinase-13 in bone resorption by giant cell tumor of bone. Hum Pathol [Internet]. 2010 Sep;41(9):1320–9. Available from: doi.10.1016/j.humpath.2010.03.001
11. Jamshidi K, Gharehdaghi M, Hajialiloo SS, Mirkazemi M, Ghaffarzadehgan K, Izanloo A. Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor and Its Recurrence: A Systematic Review. Arch Bone Jt Surg [Internet]. 2018 Jul;6(4):260–8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30175172
12. Ng PK-S, Tsui SK-W, Lau CP-Y, Wong C-H, Wong WH-T, Huang L, et al. CCAAT/enhancer binding protein beta is up-regulated in giant cell tumor of bone and regulates RANKL expression. J Cell Biochem [Internet]. 2010 May 15;110(2):438–46. Available from: doi: 10.1002/jcb.22556
13. Lüke J, von Baer A, Schreiber J, Lübbehüsen C, Breining T, Mellert K, et al. H3F3A mutation in giant cell tumour of the bone is detected by immunohistochemistry using a monoclonal antibody against the G34W mutated site of the histone H3.3 variant. Histopathology [Internet]. 2017 Jul;71(1):125–33. Available from: doi: 10.1111/his.13190

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

14. Amary F, Berisha F, Ye H, Gupta M, Gutteridge A, Baumhoer D, et al. H3F3A (Histone 3.3) G34W Immunohistochemistry: A Reliable Marker Defining Benign and Malignant Giant Cell Tumor of Bone. Am J Surg Pathol [Internet]. 2017 Aug;41(8):1059–68. Available from: doi: 10.1097/PAS.0000000000000859

15. Wuelling M, Delling G, Kaiser E. Differential gene expression in stromal cells of human giant cell tumor of bone. Virchows Arch [Internet]. 2004 Dec;445(6):621–30. Available from: doi: 10.1007/s00428-004-1113-2

16. Oda Y, Walter H, Radig K, Röse I, Neumann W, Roessner A. Immunohistochemical analysis of nm23 protein expression in malignant bone tumors. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 1995;121(11):667–73. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7593131

17. Guo W, Xu W, Huvos AG, Healey JH, Feng C. Comparative frequency of bone sarcomas among different racial groups. Chin Med J [Internet]. 1999 Dec;112(12):1101–4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11721448

18. Hofer W. Tumor de células gigantes: clínica. Medwave [Internet]. 2003 Dec 1;3(11). Available from: http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3280

19. Kim GS, Kim SH, Cho JK, Park JY, Shin MJ, Shong YK, et al. Paget bone disease involving young adults in 3 generations of a Korean family. Medicine [Internet]. 1997 May;76(3):157–69. Available from: doi: 10.1097/00005792-199705000-00002

20. Rendina D, Mossetti G, Soscia E, Sirignano C, Insabato L, Viceconti R, et al. Giant cell tumor and Paget's disease of bone in one family: geographic clustering. Clin Orthop Relat Res [Internet]. 2004 Apr;(421):218–24. Available from: doi: 10.1097/00000118702.46373.e3

21. Karbach J, Coerdt W, Wagner W, Bartsch O. Case report: Noonan syndrome with multiple giant cell lesions and review of the literature. Am J Med Genet A [Internet]. 2012 Sep;158A(9):2283–9. Available from: doi: 10.1002/ajmg.a.35493

22. Neumann TE, Allanson J, Kavamura I, Kerr B, Neri G, Noonan J, et al. Multiple giant cell lesions in patients with Noonan syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome. Eur J Hum Genet [Internet]. 2009 Apr;17(4):420–5. Available from: doi: 10.1038/ejhg.2008.188

23. Cohen MM Jr, Gorlin RJ. Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome. Am J Med Genet [Internet]. 1991 Aug 1;40(2):159–66. Available from: doi: 10.1002/ajmg.1320400208

24. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. J Bone Joint Surg Am [Internet]. 1987 Jan;69(1):106–14. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3805057

25. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. Clin Orthop Relat Res [Internet]. 2003 Oct;(415):4–18. Available from: doi: 10.1097/01.blo.0000093891.12372.0f

26. Kivioja AH, Blomqvist C, Hietaniemi K, Trovik C, Walloe A, Bauer HCF, et al. Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: a Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years. Acta Orthop [Internet]. 2008 Feb;79(1):86–93. Available from: doi: 10.1080/17453670710014815

27. Salunke AA, Chen Y, Chen X, Tan JH, Singh G, Tai BC, et al. Does pathological fracture affect the rate of local recurrence in patients with a giant cell tumour of bone?: a meta-analysis. Bone Joint J [Internet]. 2015 Nov;97-B(11):1566–71. Available from: doi:

10.1302/0301-620X.97B11.35326

28. Dahlin DC, Cupps RE, Johnson EW Jr. Giant-cell tumor: a study of 195 cases. Cancer [Internet]. 1970 May;25(5):1061–70. Available from: doi: 10.1002/1097-0142(197005)25:5<1061::aid-cncr2820250509>3.0.co;2-e

29. Goldenberg RR, Campbell CJ, Bonfiglio M. Giant-cell tumor of bone. An analysis of two hundred and eighteen cases. J Bone Joint Surg Am [Internet]. 1970 Jun;52(4):619–64. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5479455

30. Bertoni F, Present D, Enneking WF. Giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases. J Bone Joint Surg Am [Internet]. 1985 Jul;67(6):890–900. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4019539

31. Cavanna L, Biasini C, Monfredo M, Maniscalco P, Mori M. Giant cell tumor of bone. Oncologist [Internet]. 2014 Nov;19(11):1207. Available from: doi: 10.1634/theoncologist.2014-0267

32. Turcotte RE. Giant cell tumor of bone. Orthop Clin North Am [Internet]. 2006 Jan;37(1):35–51. Available from: doi: 10.1016/j.ocl.2005.08.005

33. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. Clin Orthop Relat Res [Internet]. 1980 Nov;(153):106–20. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7449206

34. Boriani S, Bandiera S, Casadei R, Boriani L, Donthineni R, Gasbarrini A, et al. Giant cell tumor of the mobile spine: a review of 49 cases. Spine [Internet]. 2012 Jan 1;37(1):E37–45. Available from: doi: 10.1097/BRS.0b013e3182233ccd

35. Murphey MD, Nomikos GC, Flemming DJ, Gannon FH, Temple HT, Kransdorf MJ. From the archives of AFIP. Imaging of giant cell tumor and giant cell reparative granuloma of bone: radiologic-pathologic correlation. Radiographics [Internet]. 2001 Sep;21(5):1283–309. Available from: doi: 10.1148/radiographics.21.5.g01se251283

36. Kwon JW, Chung HW, Cho EY, Hong SH, Choi S-H, Yoon YC, et al. MRI findings of giant cell tumors of the spine. AJR Am J Roentgenol [Internet]. 2007 Jul;189(1):246–50. Available from: doi: 10.2214/AJR.06.1472

37. McKinney AM, Reichert P, Short J, Dhurairaj T, SantaCruz K, McKinney Z, et al. Metachronous, multicentric giant cell tumor of the sphenoid bone with histologic, CT, MR imaging, and positron-emission tomography/CT correlation. AJNR Am J Neuroradiol. 2006 Nov;27(10):2199–201. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17110693

38. Aoki J, Watanabe H, Shinozaki T, Takagishi K, Ishijima H, Oya N, et al. FDG PET of primary benign and malignant bone tumors: standardized uptake value in 52 lesions. Radiology. 2001 Jun;219(3):774–7. Available from: doi: 10.1148/radiology.219.3.r01ma08774

39. Strauss LG, Dimitrakopoulou-Strauss A, Koczan D, Bernd L, Haberkorn U, Ewerbeck V, et al. 18F-FDG kinetics and gene expression in giant cell tumors. J Nucl Med [Internet]. 2004 Sep;45(9):1528–35. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15347720

40. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay J-Y, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. Lancet Oncol [Internet]. 2013 Aug;14(9):901–8. Available from: doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8

41. Caudell JJ, Baffo MT, Zagars GK, Lewis VO, Weber KL, Lin PP, et al. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2003 Sep 1;57(1):158–65. Available from: doi: 10.1016/s0360-3016(03)00416-4

42. Malone S, O'Sullivan B, Catton C, Bell R, Fornasier V, Davis A. Long-term follow-up of efficacy and safety of megavoltage radiotherapy in high-risk giant cell tumors of bone. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 1995 Oct 15;33(3):689–94. Available from: doi: 10.1016/0360-3016(95)00159-V

43. Ruka W, Rutkowski P, Morysiński T, Nowecki Z, Zdzienicki M, Makula D, et al. The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone. Int J Radiat Oncol Biol Phys [Internet]. 2010 Oct 1;78(2):494–8. Available from: doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1704

44. Yasko AW. Interferon therapy for giant cell tumor of bone. Curr Opin Orthop [Internet]. 2006 Dec [cited 2019 Sep 28];17(6):568. Available from: https://journals.lww.com/co-ortho/Abstract/2006/12000/Interferon_therapy_for_giant_cell_tumor_of_bone.17.aspx

45. Kaiser U, Neumann K, Havemann K. Generalised giant-cell tumour of bone: successful treatment of pulmonary metastases with interferon alpha, a case report. J Cancer Res Clin Oncol [Internet]. 1993;119(5):301–3. Available from: doi: 10.1007/bf01212729

46. Kaban LB, Troulis MJ, Ebb D, August M, Hornicek FJ, Dodson TB. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2002 Oct;60(10):1103–11; discussion 1111–3. Available from: doi: 10.1053/joms.2002.34975

47. Hosalkar HS, Jones KJ, King JJ, Lackman RD. Serial arterial embolization for large sacral giant-cell tumors: mid- to long-term results. Spine [Internet]. 2007 May 1;32(10):1107–15. Available from: doi: 10.1097/01.brs.0000261558.94247.8d

48. Ji T, Yang Y, Wang Y, Sun K, Guo W. Combining of serial embolization and denosumab for large sacropelvic giant cell tumor: Case report of 3 cases. Medicine [Internet]. 2017 Aug;96(33):e7799. Available from: doi: 10.1097/MD.0000000000007799

49. Chan CM, Adler Z, Reith JD, Gibbs CP Jr. Risk factors for pulmonary metastases from giant cell tumor of bone. J Bone Joint Surg Am [Internet]. 2015 Mar 4;97(5):420–8. Available from: doi: 10.2106/JBJS.N.00678

50. Donthineni R, Boriani L, Ofluoglu O, Bandiera S. Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine. Int Orthop. 2009 Apr;33(2):497–501. Available from: doi: 10.1007/s00264-008-0560-9

51. Domovitov SV, Healey JH. Primary malignant giant-cell tumor of bone has high survival rate. Ann Surg Oncol [Internet]. 2010 Mar;17(3):694–701. Available from: doi: 10.1245/s10434-009-0803-z

52. Grote HJ, Braun M, Kalinski T, Pomjanski N, Back W, Bleyl U, et al. Spontaneous malignant transformation of conventional giant cell tumor. Skeletal Radiol. 2004 Mar;33(3):169–75. Available from: doi: 10.1007/s00256-003-0682-5

53. Brien EW, Mirra JM, Kessler S, Suen M, Ho JK, Yang WT. Benign giant cell tumor of bone with osteosarcomatous transformation ("dedifferentiated" primary malignant GCT): report of two cases. Skeletal Radiol. 1997 Apr;26(4):246–55. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9151375

54. Anract P, De Pinieux G, Cottias P, Pouillart P, Forest M, Tomeno B. Malignant giant-cell tumours of bone. Clinico-pathological types and prognosis: a review of 29 cases. Int Orthop [Internet]. 1998;22(1):19–26. Available from: doi: 10.1007/s002640050201

55. Xu SF, Adams B, Yu XC, Xu M. Denosumab and giant cell tumour of bone-a review and future management considerations. Curr Oncol [Internet]. 2013 Oct;20(5):e442–7. Available from: doi: 10.3747/co.20.1497

56. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Ostenonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2007 Mar;65(3):369–76. Available from: doi.org/10.1016/j.joms.2006.11.003

57. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol [Internet]. 2012 May;23(5):1341–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr435

58. Denosumab (Xgeva) label. U.S. Food and Drug Administration. FDA. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf

59. Xgeva (Denosumab). An overview of Xgeva and why it is authorized in the EU. European Medicines Agency (EMA). Science Medicines Health. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/xgeva-epar-medicine-overview_en.pdf

60. Denosumab. Resolución Directoral. DIGEMID, MINSA. Febrero 2013.

61. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Bone Cancer. V1.2020. National Comprehensive Cancer Network. PA Washington. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE

-Versión Extensa-

DIRECCIÓN DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA

Lima – Perú
2020

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE**	CÓDIGO **GPC.DNCC. INEN.001**	
EMISOR: **DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA MÉDICA**	IMPLEMENTACIÓN **2020**	VERSIÓN **V.01**

M.C. Mg. Eduardo Payet Meza
Jefe Institucional

M.C. Gustavo Sarria Bardales
Sub Jefe Institucional

M.C. Jorge Dunstan Yataco
Director General
Dirección de Control de Cáncer

Dra. Silvia Neciosup Delgado
Directora General
Dirección de Medicina

M.C. Francisco Berrospi Espinoza
Director General
Dirección de Cirugía

M.C. Sheila Vilchez Santillán
Directora General
Dirección de Servicios de Apoyo al Diagnóstico y Tratamiento

Dr. Henry Gómez Moreno
Director Ejecutivo
Departamento de Oncología Médica

M.C. Ricardo Delgado Binasco
Director Ejecutivo
Departamento de Especialidades Quirúrgicas

M.C. Adela Heredia Zelaya
Director Ejecutivo
Departamento de Radioterapia

M.C. Rolando Henry Guerra Miller
Director Ejecutivo
Departamento de Patología

M.C. José Rodríguez Lira
Director Ejecutivo
Departamento de Radiodiagnóstico

M.C. Mg. Ebert Poquioma Rojas
Director Ejecutivo
Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer

Revisión y Validación:

- **Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos**
  - M.C. Iván Belzusarri Padilla
  - M.C. Mg. Carmela Barrantes Serrano
  - Lic. Yoseline Aznarán Isla

- **Oficina de Organización**
  - Lic. Adm. Angel Riquez Quispe
  - Bach. Sharon Flores Salazar

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA

PANEL DE EXPERTOS

M.C. Victor Castro Oliden
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mg. Paola Montenegro Beltrán
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Christian Pacheco Román
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mariana Serrano Cardoso
Médico Asistente del Departamento de Medicina Oncológica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Darwin Salazar Salazar
Médico Asistente del Departamento de Especialidades Quirúrgicas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Roy Arangoitia Arias
Médico Asistente del Departamento de Especialidades Quirúrgicas
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Lourdes Huanca Amesquita
Médico Asistente del Departamento de Patología
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Jenny Malca Vásquez
Médico Asistente del Departamento de Radioterapia
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Vanessa Velezmoro Díaz
Médico Asistente del Departamento de Radiodiagnóstico
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

EQUIPO TÉCNICO GPC ONCOLOGÍA MÉDICA

M.C Karina Aliaga Llerena
Médico Asistente del Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C Guillermo Valencia Mesías
Médico Asistente del Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C Marco Gálvez Niño
Médico Asistente del Departamento de Oncología Médica
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Mg. Carlos Alva Díaz
Metodólogo Experto
Epidemiólogo e Investigador Clínico
Médico Asistente del Departamento de Neurología Clínica
Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión

REVISIÓN EXTERNA

- **Dr. Martin-Broto Javier**
  Médico Oncólogo. Hospital Universitario Virgen del Rocío - Centro de referencia del Sistema Nacional de Salud para la Atención de Sarcomas. Sevilla - España.

- **Dr. Marco Gálvez Villanueva**
  Médico Oncólogo. Director Ejecutivo del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas "Dr. Luis Pinillos Ganoza" - IREN Norte - Trujillo.

- **Dra. Isabel Pinedo Torres**
  Médico Epidemiólogo y Endocrinólogo. Hospital Nacional Daniel Alcides Carrión. Docente de Metodología de la Investigación de la Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas.

- **Dr. Marlon Yovera Aldana.**
  Médico Epidemiólogo y Endocrinólogo. Hospital Departamental Huancavelica.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y representantes de los pacientes por su participación en el desarrollo de las recomendaciones de la guía.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

Todos los miembros del grupo elaborador de la guía declararon no tener conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

La elaboración de la presente guía fue financiada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA
TUMOR ÓSEO DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE

I. GENERALIDADES

1.1 Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

El Tumor Óseo de Células Gigantes (TOCG) es una neoplasia benigna de comportamiento agresivo y recurrente, que ocasiona morbilidad y deterioro de la calidad de vida de los pacientes, además de una carga de enfermedad importante para los sistemas de salud, siendo predominantemente en pacientes jóvenes (20-40 años). En los casos de TOCG resecable, la resección quirúrgica logra remisión de la enfermedad. No obstante, cuando la enfermedad es irresecable, se cuentan con limitadas opciones de tratamiento. La estandarización del tratamiento médico en enfermedad irresecable y el acceso a medicamentos continúa siendo un desafío en la práctica clínica diaria. Por lo tanto, se genera la necesidad de contar con un tratamiento que pueda ser utilizado en estos pacientes.

En otras revisiones sistemáticas y evaluaciones de tecnología sanitaria realizadas por otras instituciones sobre el tema, se cuentan escasas opciones de tratamiento (embolización arterial seriada, interferón, radioterapia, Denosumab) para paciente cuya enfermedad es irresecable. Adicionalmente, algunas de estas opciones de tratamiento no se encuentran disponibles en el país. Es por ello que se realiza la presente Guía de Práctica Clínica, con la mejor evidencia científica disponible hasta la fecha (agosto 2019), enfocada en la revisión sistemática del tratamiento médico.

El beneficio del Denosumab, se encuentra principalmente, en la tasa de respuesta ya que al reducir el tumor lo puede convertir en resecable y permite realizar cirugías menos cruentas, además de tener un beneficio clínico (reducción del dolor, funcionalidad del miembro afectado). Por lo tanto, puede permitir la preservación del miembro y su funcionalidad, mejorando así la calidad de vida de los pacientes(1).

A pesar de tratarse de una enfermedad rara o huérfana, los estudios revisados son consistentes, parecen promisorios y demuestran el beneficio del tratamiento médico en este escenario. La GPC permitirá además el acceso a medicamentos los cuales tienen un impacto en la equidad en salud. En la práctica clínica diaria se utilizan bifosfonatos, los cuales no están mencionados dentro de GPC internacionales, y no tienen evidencia suficiente de beneficio clínico en este escenario.

Por todo lo expuesto previamente, es necesario la creación de la GPC para lograr disminuir la variabilidad y estandarizar el tratamiento médico, y ofrecer a los pacientes un tratamiento eficaz que pueda llevarlos a la resección quirúrgica y mayor sobrevida.

1.2 Conformación del Grupo Elaborador de Guías (GEG)

El grupo elaborador de la presente guía está conformado por un equipo multidisciplinario que incluye metodólogos expertos, oncólogos clínicos, cirujanos de ortopedia oncológica, y representantes del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos. De esta forma se cumple con los lineamientos del Ministerio de Salud del Perú y del Sistema GRADE(2).

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

1.3 Siglas y acrónimos

CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society of Medical Oncology
EtD	Evidence to Decision
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	Food and Drug Administration
GEG	Grupo Elaborador de la Guía
GPC	Guía de Práctica Clínica
GRADE	Grading Recommendations, Assesment, Development and Evaluation
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OMS	Organización Mundial de la Salud
OS	Sobrevida Global
RANK	Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B
RANKL	Ligando del Receptor del Activador del Factor Nuclear Kappa-B
TCG	Tumor de Células Gigantes
TOCG	Tumor Óseo de Células Gigantes

1.4 Declaración de conflictos de interés

El GEG declaró sus conflictos de interés en base al formulario para declaración de conflictos de interés del Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud(2). Todos los integrantes afirmaron no tener conflictos de interés personal y/o familiar en el área financiera, profesional u otros que afecten la objetividad e independencia de las recomendaciones vertidas en la presente GPC.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

1.5 Antecedentes

No se registran antecedentes previos de GPC sobre Tumor de Células Gigantes en el país.

II. MÉTODOS

2.1 Alcance y objetivos de la GPC

2.1.1 Alcance

La presente GPC formula recomendaciones y puntos de buena práctica del uso de Denosumab en pacientes con Tumor Óseo de Células Gigantes (TOCG) irresecable.

2.1.2 Objetivos

2.1.2.1 Objetivo general

2.1.2.1.1 Estandarizar el manejo oncológico médico del Tumor Óseo de Células Gigantes Irresecable.

2.1.2.2 Objetivos específicos

2.1.2.2.1 Establecer las recomendaciones para el manejo sistémico en los pacientes con diagnóstico de Tumor Óseo de Células Gigantes Irresecable.

2.1.2.2.2 Servir para la toma de decisiones en salud dentro del marco del manejo multidisciplinario.

2.2 Ámbito asistencial

Está dirigido a los profesionales de la salud asistenciales vinculados con la atención de pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de TOCG. El médico especialista tomará decisiones para la asistencia médica de dichos pacientes en base a criterios clínicos y a las recomendaciones vertidas en la presente guía, primando el juicio clínico en caso de existir controversias.

El ámbito de aplicación de la Guía de Práctica Clínica (GPC) es el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) y los establecimientos de salud del MINSA que estén involucrados en el manejo de la patología.

2.3 Formulación de las preguntas

Las preguntas clínicas seleccionadas fueron formuladas bajo la estructura PICO (Población, Intervención, Comparación y Desenlaces). El panel de expertos decidió por consenso considerar la estructura PICO inicialmente formulada por el equipo técnico de GPC **(Tabla N° 01).**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500 Fax. 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N° 01. Pregunta clínica en formato PICO

Pregunta Clínica: En pacientes con Tumor Óseo de Células Gigantes (TOCG) irresecable ¿Es eficaz y seguro el uso de Denosumab?	
Población (P)	Pacientes con diagnóstico de TOCG irresecable
Intervención (I)	Denosumab
Comparador (C)	Bifosfonatos Ninguna intervención Placebo
Desenlace (O)	Sobrevida Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos serios Tasa de respuesta según RECIST Respuesta patológica Beneficio clínico (reducción del dolor, movilidad mejorada y función mejorada) Reducción del dolor Eventos adversos

2.4 Identificación de desenlaces

Los desenlaces se establecieron de acuerdo con la revisión de la literatura considerando la valoración del panel de expertos, escogiendo aquellos que son clínicamente relevantes **(Tabla N° 02)**. Se utilizaron desenlaces clínicos específicos de sobrevida, tasas de respuesta y eventos adversos. Para la formulación de recomendaciones, se seleccionaron solo los desenlaces críticos.

Tabla N° 02. Desenlaces clínicos específicos

Desenlaces clínicos	**Importancia de la Decisión**
Sobrevida Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos serios Tasa de respuesta según RECIST Respuesta patológica	Crítico
Beneficio clínico (reducción del dolor, movilidad mejorada y función mejorada) Reducción del dolor Eventos adversos	Importante

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

2.5 Búsqueda de la evidencia

Se realizó una búsqueda de la evidencia de novo por pregunta PICO utilizando las bases de datos Medline (Pubmed) y Central, considerando solo revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) **(Tabla N° 03).**

Tabla N° 03. Estrategia de búsqueda

Base de datos: Medline		
Fecha de búsqueda: agosto del 2019		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	Término
#1	Población	(Giant Cell Tumors[mh]) OR ((giant[tiab] AND cell[tiab]) OR "primary bone"[tiab])
#2	Intervención	"Denosumab"[mh] OR Denosumab[tiab] OR Xgeva[tiab] OR "AMG 162"[tiab] OR prolia[tiab]
#3	Comparación	Diphosphonates[mh] OR Diphosphonates[tiab] OR alendronate[tiab] OR risedronate[tiab] OR ibandronate[tiab] OR zoledronate[tiab] OR pamidronate[tiab] OR zoledronic[tiab] OR risedronic[tiab] OR placebos[mh] OR placebo*[tiab]
#4	Desenlace	NO
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: agosto 2019		
Filtros: Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	(MeSH descriptor: [Giant Cell Tumors] explode all trees) OR ((giant TI.AB AND cell TI.AB) OR "primary bone" TI.AB)
#2	Intervención	MeSH descriptor: [Denosumab] explode all trees or Denosumab TI.AB OR Xgeva TI.AB OR "AMG 162" TI.AB OR prolia TI.AB
#3	Comparación	MeSH descriptor: [Diphosphonates] explode all trees OR Diphosphonates TI.AB OR alendronate TI.AB OR risedronate TI.AB OR ibandronate TI.AB OR zoledronate TI.AB OR pamidronate TI.AB OR zoledronic TI.AB OR risedronic TI.AB OR MeSH descriptor: [Placebos] explode all trees OR placebo* TI.AB
#4	Término final	#1 AND #2 AND #3

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

2.6 Revisión y síntesis de la evidencia identificada

La revisión siguió un proceso por pares independientes que inició con una fase de lectura de títulos y resúmenes, seguida por una fase de lectura a texto completo de las citas potencialmente relevantes identificadas en la fase previa. Cualquier discrepancia fue resuelta por consenso entre los dos evaluadores, y en caso de no acuerdo, mediante la intervención de un tercer revisor dirimente.

Se obtuvo 249 citaciones identificadas en las bases de datos MEDLINE y CENTRAL excluyéndose 3 artículos por duplicación. Finalmente, se evaluaron 246 artículos en la fase de títulos y resúmenes, siendo elegibles tras la lectura a texto completo solo 5 estudios, el estudio de *Li et al (2019)* para la pregunta PICO 1.1 y los estudios de *Chawla et al (2013), Martin-Broto et al (2014), Thomas et al (2010)* y *Branstetter et al (2012)* para la pregunta PICO 1.2 **(Tabla N° 04).**

Tabla N° 04. Síntesis de la evidencia identificada

N°	Pregunta PICO (criterios de elegibilidad de los estudios)	Tipo de estudio	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada base de datos	Número de citaciones evaluadas a texto completo/ Número de estudios incluidos
1.1	P: Pacientes con diagnóstico de TCG irresecable I: Denosumab C: Bifosfonatos O: Eficacia y seguridad	RS o ECA	Inicio de los tiempos a julio 2019	• MEDLINE: 245 • CENTRAL: 4 • Citaciones después de excluir duplicados: 246	14/1
1.2	P: Pacientes con diagnóstico de TCG irresecable I: Denosumab C: Ninguna intervención O: Eficacia y seguridad	RS o ECA	Inicio de los tiempos a julio 2019	• MEDLINE: 245 • CENTRAL: 4 • Citaciones después de excluir duplicados: 246	14/4

Se muestra el diagrama de flujo PRISMA y los listados de citaciones excluidas con su respectiva justificación, así como el listado de citaciones incluidas en el **Anexo N° 01.**

2.7 Graduación de la evidencia

La elaboración de las tablas de evidencia y la evaluación de la calidad global para los desenlaces de las preguntas clínicas se realizó siguiendo la metodología GRADE, utilizando la plataforma electrónica GRADE pro (https://gradepro.org/). El riesgo de

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520 Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

sesgo de los estudios fue evaluado utilizando la herramienta de la colaboración Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados. **(Tabla N° 05)**

Tabla N° 05. Graduación de la certeza de la evidencia según GRADE

Grado	Interpretación
Alta (⊕⊕⊕⊕)	Hay una confianza alta en que el verdadero efecto está cercano al efecto estimado.
Moderada (⊕⊕⊕⊖)	Hay una confianza moderada en el efecto estimado: el verdadero efecto es probable que esté cercano al efecto estimado, pero hay una posibilidad que sea sustancialmente diferente.
Baja (⊕⊕⊖⊖)	La confianza en el efecto estimado es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto estimado.
Muy baja (⊕⊖⊖⊖)	Se tiene muy baja confianza en el efecto estimado: el verdadero efecto es probable que sea sustancialmente diferente al efecto estimado.

Fuente: The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. Manual GRADE, versión en español. 2017.

2.8 Formulación de las recomendaciones

Basado en el sistema GRADE, por cada una de las preguntas clínicas y sus desenlaces, el panel de experto a través de diálogos deliberativos desarrolló el GRADE EtD "De la evidencia a la recomendación", para definir la fuerza y dirección de la recomendación **(Tabla N° 06).**

Tabla N° 06. Criterios para el desarrollo del GRADE EtD

N°	Criterios	Preguntas dirigidas al panel de expertos y representante de los pacientes
1.	Problema de salud	¿Es el problema de salud una prioridad?
2.	Efectos deseables	¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?
3.	Efectos indeseables	¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?
4.	Certeza de la evidencia	¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre efectos?
5.	Valores	¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?
6.	Balance de efectos	¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

N°	Criterios	Preguntas dirigidas al panel de expertos y representante de los pacientes
7.	Recursos necesarios	¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?
8.	Certeza de la evidencia de recursos necesarios	¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)?
9.	Costo-efectividad	¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?
10.	Equidad	¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?
11.	Aceptabilidad	¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?
12.	Factibilidad	¿Es factible implementar la intervención?

2.9 Revisión externa

La presente GPC ha sido revisada por 02 experto temático y 02 metodológicos, quienes avalan las recomendaciones vertidas, así como los puntos de buena práctica clínica **(Anexo N° 02).**

III. RESUMEN DE LA GPC

3.1 Flujograma del manejo del problema (Anexo N° 03)

3.2 Lista completa de Recomendaciones y Puntos de Buena Práctica Clínica

N°	Recomendaciones	Fuerza y Dirección de recomendación	Certeza de la evidencia
1.	**Se sugiere** el uso de Denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes irresecable definido como toda enfermedad no tributaria de cirugía radical por tamaño tumoral, localización (sacra, espinal, etc.) o contraindicación quirúrgica[a].	Condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)
2.	**Se sugiere** el uso de Denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes con enfermedad "potencialmente resecable"[a].	Condicional a favor	Muy baja (⊕⊖⊖⊖)

N°	Puntos de Buena Práctica Clínica	
1.	Pacientes con criterios de amputación según decisión de junta médica, no son tributarios de uso de Denosumab.	Buena práctica clinica
2.	La dosis recomendada de Denosumab es 120 mg SC cada 4 semanas durante 6 meses, en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo, con dosis adicionales de 120 mg los días 8 y 15 de tratamiento.	Buena práctica clínica
3.	Solicitar calcio sérico basal y en caso de evidenciarse hipocalcemia, realizar la corrección antes de la administración del Denosumab.	Buena práctica clinica
4.	Los pacientes deben tomar suplementos de Calcio 500 mg y Vitamina D 400 UI al menos una vez al día, durante el tratamiento con Denosumab.	Buena práctica clinica
5.	Los pacientes deben contar con evaluación por el servicio de dental previo al inicio de Denosumab, cada 3 meses durante el tratamiento y hasta los 6 meses de concluido el tratamiento.	Buena práctica clínica
6.	El seguimiento durante el tratamiento se realizará con radiografías del área comprometida de forma mensual. Además, incluir TAC tórax basal y previo al procedimiento quirúrgico. El uso de RNM del área comprometida es opcional. Control con TAC tórax y/o RMN del área afectada se realizará a los 6 meses de tratamiento con Denosumab durante los 2 primeros años, luego anualmente.	Buena práctica clínica
7.	Se debe dar por concluido el tratamiento con Denosumab en los siguientes escenarios: a. Lograr resección completa del tumor, luego de la administración del Denosumab. b. Progresión de enfermedad sin evidencia de beneficio clínico. c. Decisión del paciente de no continuar con Denosumab.	Buena práctica clínica
8.	Pacientes con tumor óseo de células gigantes metastásico no son tributarios de uso de Denosumab.	Buena práctica clínica

[a] Los pacientes deben cumplir los siguientes criterios:
- Pacientes mayores de 18 años y en menores de 18 años, si hay evidencia de esqueleto maduro, previa Junta Médica.
- Los pacientes con Karnofsky Performance Status scores ≥50% o ECOG ≥3 no son aptos Denosumab.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

IV. DESARROLLO DE LAS PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES BASADAS EN LA EVIDENCIA

4.1 Tratamiento del TOCG Irresecable

4.1.1 Conceptos generales y específicos

El tratamiento del TOCG irresecable es médico, y cuenta con las siguientes opciones según NCCN: embolización arterial seriada (SAE), Interferón(3)(4), Denosumab; siendo las 2 primeras no disponibles en nuestro país. Dentro de ellas, Denosumab está recomendado por su beneficio clínico (reducción de dolor, funcionalidad del miembro afectado), puede convertir a un tumor resecable y permite realizar cirugías menos cruentas. Por lo tanto, facilita la preservación del miembro y su funcionalidad, con un impacto en la calidad de vida (categoría 2A, NCCN)(5).

Según la evaluación de tecnología sanitaria del IETSI - EsSalud, 2016 realizada en Perú, se precisa que a la fecha no existen alternativas de tratamiento para enfermedad irresecable excepto tratamiento sistémico con Ácido zoledrónico y Denosumab. No obstante, los bifosfonatos no están incluidos dentro de las GPC y la información sobre ellos es escasa en la revisión sistemática. Recogiendo la mejor evidencia científica a la fecha de emisión de la ETS, Denosumab demostró ser eficaz y seguro para el tratamiento de Tumor Óseo de Células Gigantes en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable y fue aprobado su uso(6).

4.1.1.1 Epidemiología

El tumor óseo de células gigantes tiene una incidencia de 1.3 personas por millón anual, ocupa el 3-5% del total de los tumores primarios óseos y el 20% de los tumores óseos benignos.(7)(8) Afecta más frecuentemente a adultos jóvenes, presentándose entre la tercera y cuarta década de la vida. Es raro en menores de 15 años, y tiene una tendencia a afectar más frecuente al sexo femenino (2:1).(9)(10).

En el INEN, la frecuencia del tumor de células gigantes durante los años 2013-2017 es de 182 casos, con una edad promedio de 33 años (rango 13-85 años) y proporción sexo 1:1 (Fuente: Departamento de Epidemiología y Estadística del Cáncer, INEN).

4.1.1.2 Definición

El tumor óseo de células gigantes (TOCG) es una neoplasia primaria ósea originada de células mesenquimáticas indiferenciadas de la médula ósea(11). Se considera una neoplasia benigna con comportamiento potencialmente agresivo y con capacidad de metástasis. La localización más frecuente es el fémur distal, tibia proximal, radio distal y el sacro, en orden decreciente(12).

No se conoce la causa exacta, aunque se ha encontrado que genéticamente, el 80% de las personas con tumor de células gigantes, presentan una anormalidad citogenética de asociación telomérica (tas) y

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

se representa en la fusión de los terminales de los de diferentes cromosomas, que trae como consecuencia en algunos casos la proliferación de células clonales y formación de tumor.(11)(13) También se ha establecido relación con varios factores involucrados en la vía del RANK - RANKL - osteoprotegerina, el cual juega un papel crítico en la diferenciación de precursores en osteoclastos multinucleados y la activación de osteoclastos lo que conduce a la resorción ósea; existe (RANK) y del ligando RANK (RANKL). Esta vía de señalización es clave en la remodelación ósea(7)(14).

4.1.1.3 Signos y síntomas

Los principales signos y síntomas son dolor, edema y limitación funcional de la articulación comprometida. Además el cuadro clínico puede derivar de las complicaciones secundarias como compresión medular en caso de compromiso del esqueleto axial o fracturas patológicas en huesos que soportan carga(15)(18)(19)

4.1.1.4 Diagnóstico

Para establecer el diagnóstico definitivo, se requiere el estudio histopatológico(20)(21). En caso de dudas, se debe detectar la presencia de mutaciones en el gen H3 de la familia de las histonas (H3F3A). Además, se debe solicitar una radiografía de tórax y una resonancia magnética, para poder evaluar la posibilidad de resecabilidad quirúrgica(22)(23).

En estadios tempranos el tratamiento es quirúrgico, enfocado a la resección completa del tumor, en lo posible preservando la articulación y su funcionalidad. En estadio metastásico o irresecable el tratamiento es médico, y el único tratamiento que ha demostrado eficacia en la actualidad es el Denosumab, es un anticuerpo monoclonal que se une al RANKL, una citocina que se produce por las células estromales(12).

4.1.1.5 Aprobación de Denosumab por entidades de alta vigilancia

La aprobación de denosumab a dosis de 120 mg vía subcutánea cada 4 semanas con dosis adicional el día 8 y 15 del primer mes, como terapia neoadyuvante está dada por la FDA(24) y la EMA(25), los estudios han mostrado que se puede obtener una respuesta luego de aproximadamente 12 semanas de neoadyuvancia. Para los pacientes que no logren resección el uso debe ser crónico. No se ha demostrado evidencia de beneficio en el set adyuvante(26)(27).

Denosumab también cuenta con aprobación nacional por DIGEMID, así como sus modificaciones en registro sanitario y reportes de riesgo(28).

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

4.1.2 Presentación de la pregunta y resumen de la evidencia identificada

4.1.2.1 Preguntas PICO

a) ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Denosumab comparado con bifosfonatos en pacientes con Tumor Óseo de Células Gigantes Irresecable?

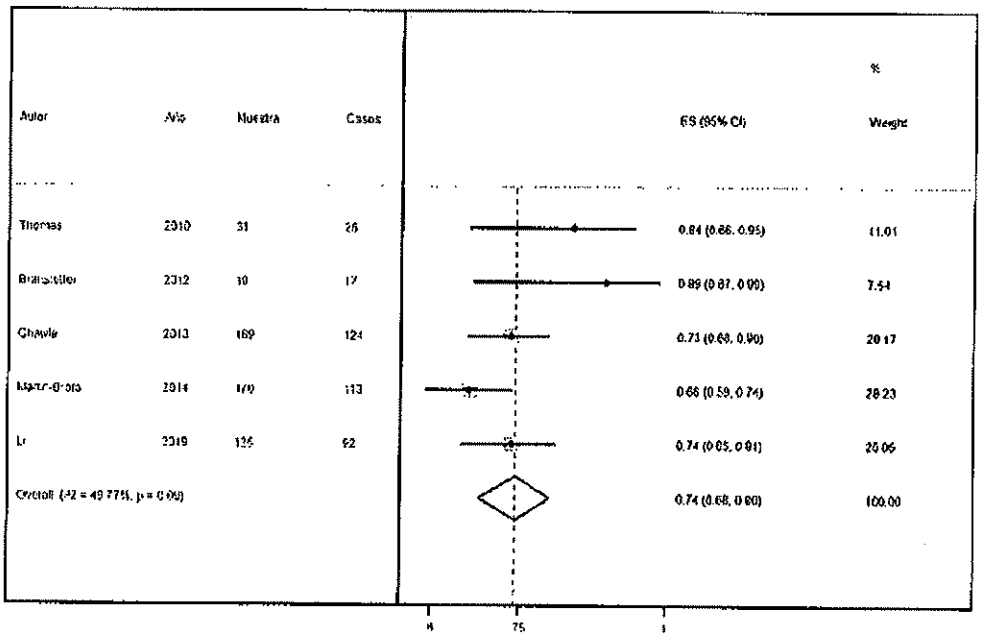
b) ¿Cuál es la eficacia y seguridad de Denosumab comparado con no tratamiento en pacientes con Tumor Óseo de Células Gigantes Irresecable?

4.1.2.2 Resumen de la evidencia

4.1.2.2.1 Beneficio clínico

El término "beneficio clínico" agrupa los términos: reducción del dolor, movilidad mejorada, función mejorada **(Tabla N° 07)**. Como resultado, se obtuvo un beneficio clínico del 74% con el uso de Denosumab comparado con bifosfonatos o control (tasa de evento: 0.74; IC 95%, 0.68-0.80). Este evento fue catalogado por el panel con una certeza "muy baja" e importancia "crítico".

Tabla N° 07. Beneficio clínico

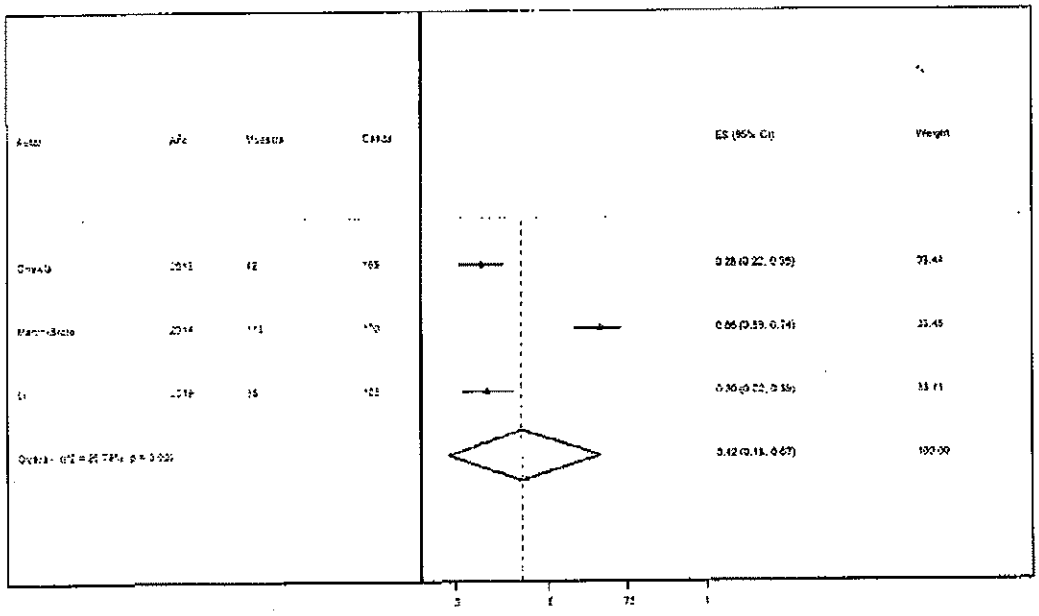


INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

4.1.2.2.2 Reducción del dolor

Se refiere a una condición deteriorada que es mejorada en el paciente. El dolor se midió por cualquier medio válido o usando una escala analógica visual [Branstetter: ECOG performance status, Chawla: valoración de cada investigador según inventario del paciente, Martin-Broto: Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF)] **(Tabla N° 08).**
Como resultado, se obtuvo una reducción del 42% de dolor en los pacientes con el uso de Denosumab comparado con bifosfonatos o control (tasa de evento: 0.42; IC 95%, 0.18-0.67). Este evento fue catalogado por el panel con una certeza "muy baja" e importancia "importante".

Tabla N° 08. Reducción del dolor



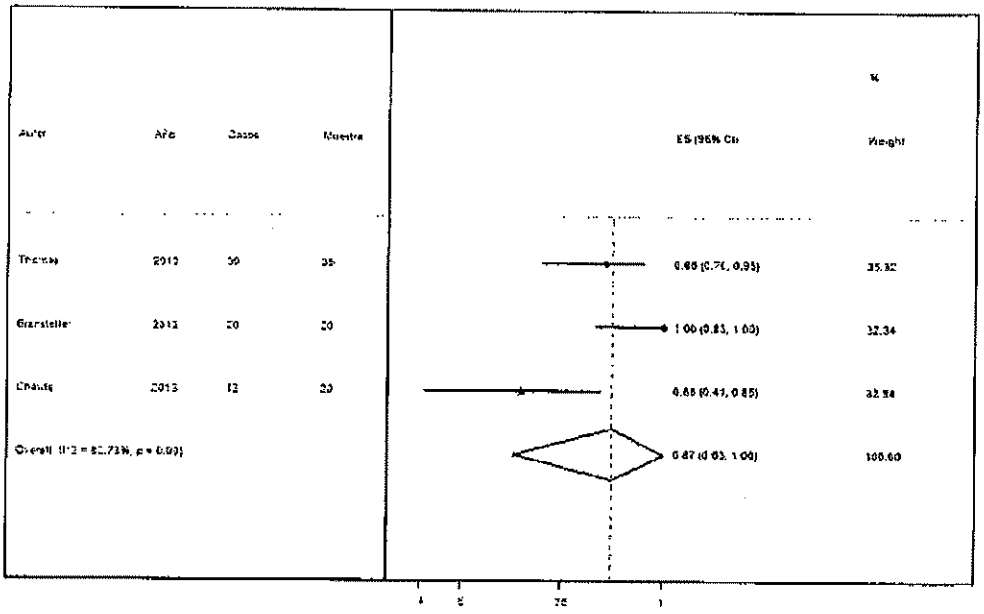
4.1.2.2.3 Respuesta tumoral

Se refiere a la ausencia de más del 80% de las células gigantes osteoclásticas (Tabla N° 09). [Thomas: "...90% or greater elimination of giant cells relative to baseline...", Branstetter: "...decrease in tumor giant cells of 90% or more...", Chawla: "...elimination of at least 90% of giant cells..."].

Como resultado, se obtuvo una respuesta tumoral de 87% con el uso de Denosumab comparado con control (evento evaluado en estudios fase 2). Este evento fue catalogado por el panel con una certeza "muy baja" e importancia "crítico".

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N° 09. Respuesta tumoral

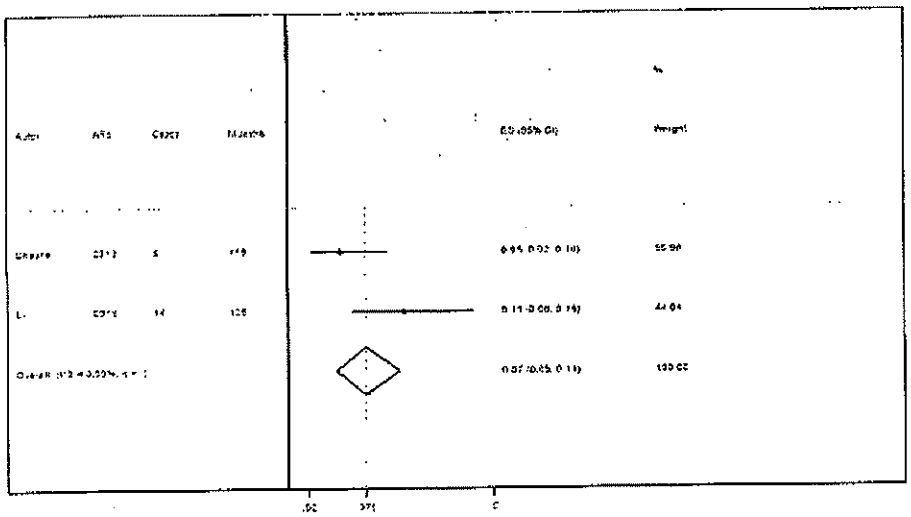


4.1.2.2.4 No progresión

La "no progresión" fue medida a través de imágenes radiológicas. Cabe señalar que este término no consideró los criterios RECIST de progresión de enfermedad **(Tabla N° 10).** Como resultado, se obtuvo que el 67% de pacientes no progresa con el uso de Denosumab comparado con bifosfonatos o control (tasa de evento: 0.67; IC 95%, 0.38-0.88). Este evento fue catalogado por el panel con una certeza "baja" e importancia "importante".

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax. 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N° 10. No progresión

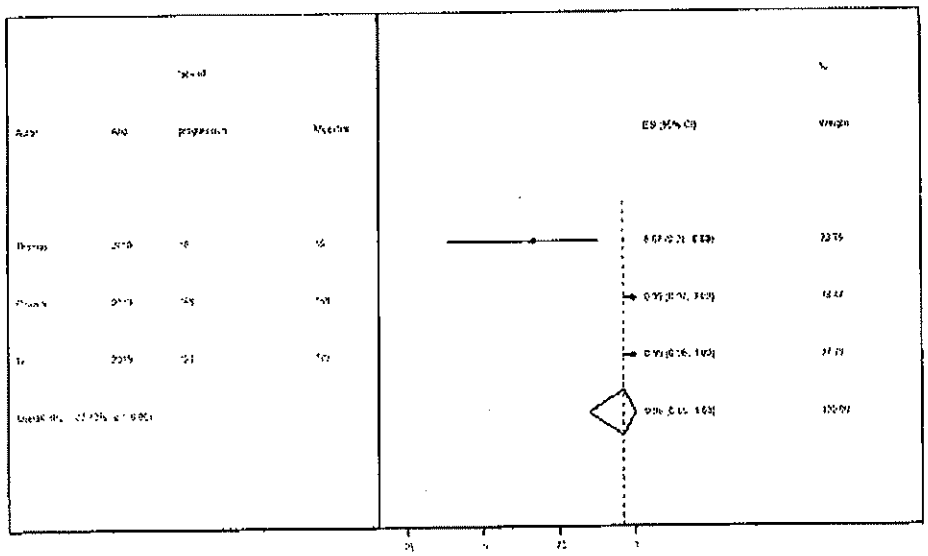


4.1.2.2.5 Respuesta patológica según RECIST v1.1

4.1.2.2.5.1 Respuesta completa

Se evaluó respuesta completa según criterios RECIST **(Tabla N° 11).** Como resultado, se tuvo que el 7% de los pacientes alcanzó respuesta completa con el uso de Denosumab (tasa de evento: 0.07; IC 95%, 0.5-0.11). Este evento fue catalogado por el panel con una certeza "baja" e importancia "crítico".

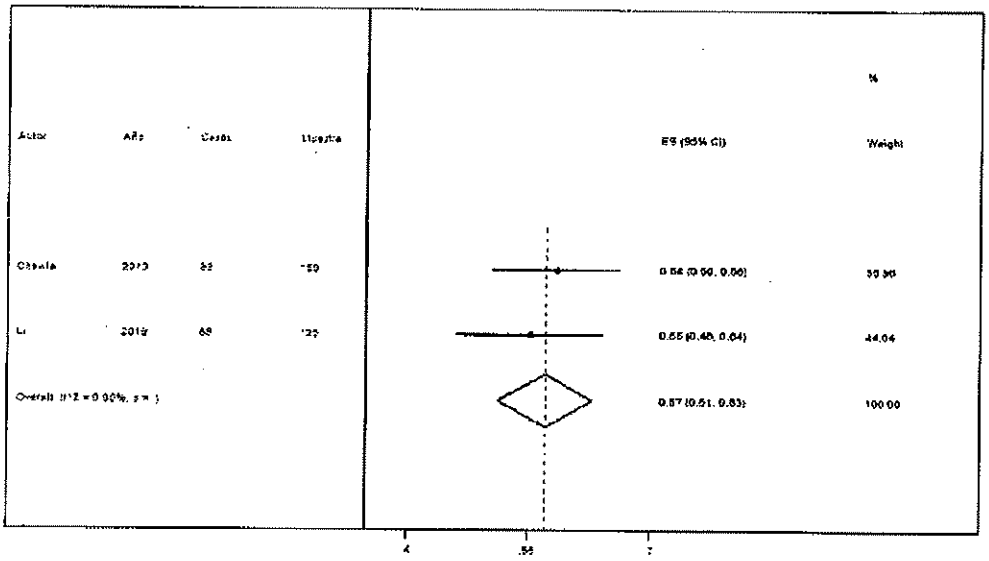
Tabla N° 11. Respuesta completa según RECIST



4.1.2.2.5.2 Respuesta parcial

Se evaluó respuesta parcial según criterios RECIST **(Tabla N° 12).** Como resultado, se tuvo que el 34% de los pacientes alcanzó respuesta parcial con el uso de Denosumab (tasa de evento: 0.34; IC 95%, 0.29-0.40). Este evento fue catalogado por el panel con una certeza "baja" e importancia "crítico".

Tabla N° 12. Respuesta parcial según RECIST

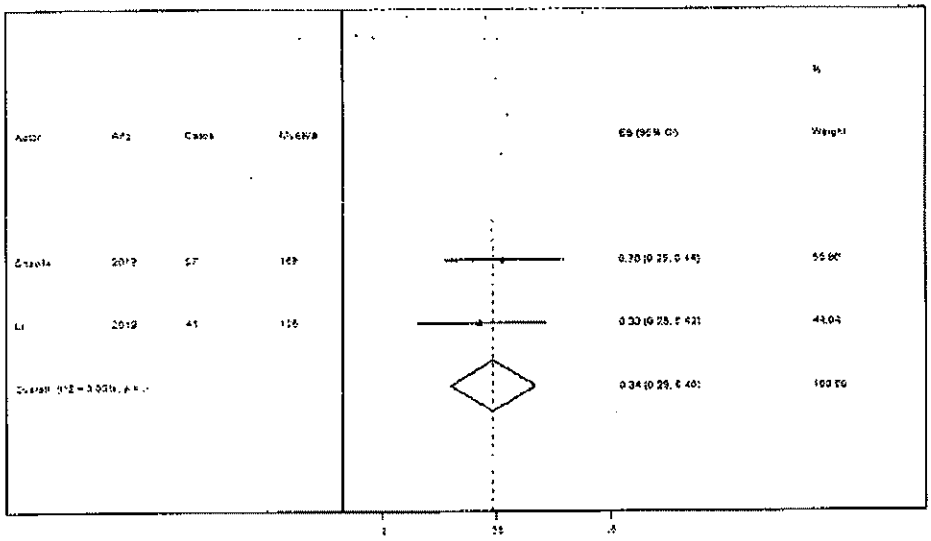


4.1.2.2.5.3 Enfermedad estable

Se evaluó enfermedad estable según criterios RECIST **(Tabla N° 13).** Como resultado, se tuvo que el 57% de los pacientes alcanzó enfermedad estable con el uso de Denosumab (tasa de evento: 0.57; IC 95%, 0.51-0.63). Este evento fue catalogado por el panel con una certeza "baja" e importancia "importante".

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: posimaster@inen.sld.pe

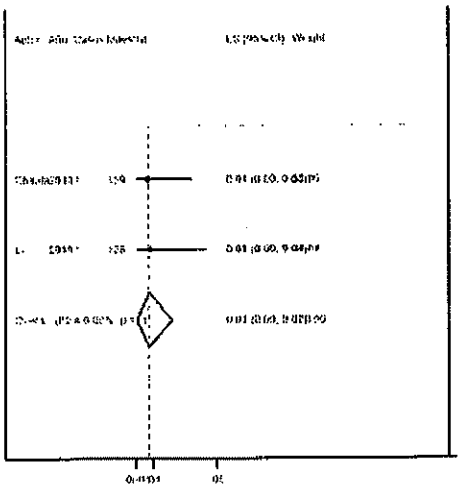
Tabla N° 13. Enfermedad estable según RECIST



4.1.2.2.5.4 Progresión de enfermedad

Se evaluó progresión de enfermedad según criterios RECIST **(Tabla N° 14).** Como resultado, se tuvo que el 1% de los pacientes tuvo progresión de enfermedad con el uso de Denosumab (tasa de evento: 0.01; IC 95%, 0.0-0.02). Este evento fue catalogado por el panel con una certeza "baja" e importancia "importante"

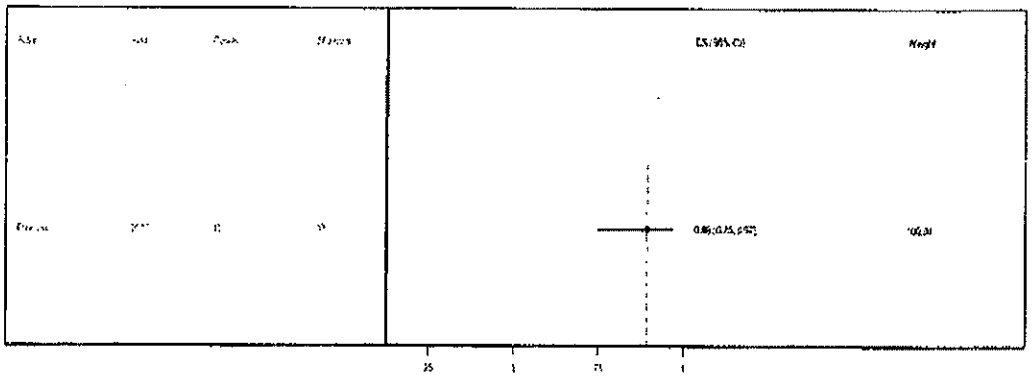
Tabla N° 14. Progresión de enfermedad según RECIST



4.1.2.2.6 Cualquier evento adverso

El término "cualquier evento adverso" abarca los eventos desde grado 1 hasta grado 5 según CTCAE v4.0. **(Tabla N° 15)**. Como resultado, se reportó que el 89% de pacientes presenta algún (cualquier) evento adverso con el uso de Denosumab (tasa de evento: 0.89; IC 95%, 0.75-0.97). Este evento fue catalogado por el panel con una certeza "baja" e importancia "importante".

Tabla N° 15. Cualquier evento adverso



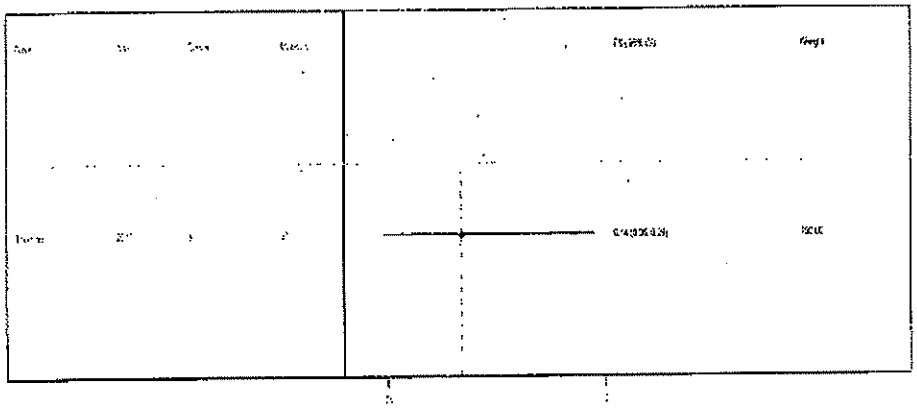
Dentro del análisis por subgrupos de eventos adversos leves y serios, se observa que la mayoría de eventos adversos son leves (grado 1 y 2), dentro de los cuales destacan según el estudio de Li (2019) la fatiga (p=0.0004) y dolor de espalda (p<0.0001) como los más frecuentes y son estadísticamente significativos.(29)

4.1.2.2.7 Evento adverso serio

El término "evento adverso serio" abarca los eventos desde grado 3 hasta grado 5 según CTCAE v4.0. **(Tabla N° 16)** y son fundamentales para valorar la seguridad de un fármaco. Como resultado, se reportó que el 14% de pacientes presenta algún evento adverso serio con el uso de Denosumab (tasa de evento: 0.14; IC 95%, 0.05-0.29). Este evento fue catalogado por el panel con una certeza "baja" e importancia "importante".

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N° 16. Evento adverso serio



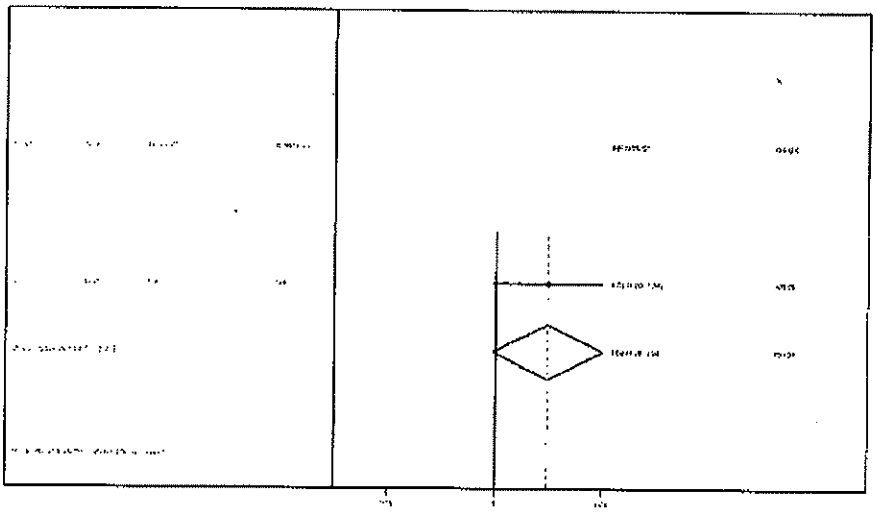
Dentro del análisis de eventos adversos serios, se describe en el estudio de Li (2019) a la hipocalcemia (7%), osteonecrosis de mandíbula (3%), osteomielitis (3%) en el grupo Denosumab. Cabe señalar que la hipocalcemia fue más frecuente en el grupo de bifosfonatos (36%, p<0.0001), además que ningún evento serio en el grupo de Denosumab llevó a la muerte en los pacientes.

4.1.2.2.8 Sobrevida global

La sobrevida global fue medida en 01 sólo estudio fase 3 (Li et al, 2019), donde se comparó el uso de Denosumab vs. bifosfonato. Como resultado, se tuvo que la sobrevida global (OS) fue similar, siendo no estadísticamente significativo (razón de riesgo: 1.02; IC 95%, 1.00-1.04) **(Tabla N° 17).** Este evento fue catalogado por el panel con una certeza "moderado" e importancia "crítico".
Dentro del análisis, se señala que la medida de tiempo en los pacientes que usaron Denosumab fue de 574+/- 29 días.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N° 17. Sobrevida global



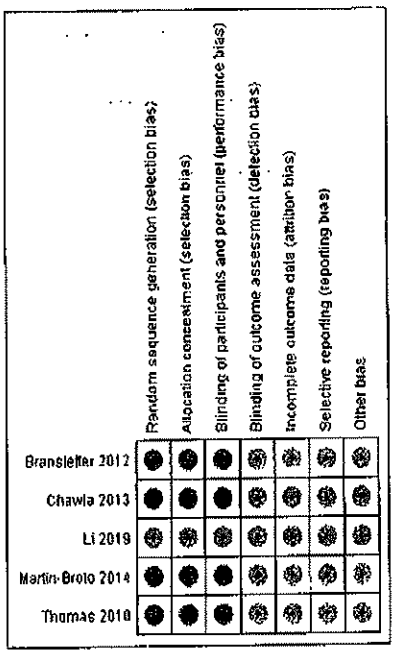
4.1.3 Graduación de la calidad de la evidencia según GRADE

Previo a la evaluación GRADE, se realizó una evaluación de los riesgos de sesgos de los ensayos clínicos seleccionados a través del instrumento Cochrane, el cual considera los sesgos de selección, realización, detección, desgaste, notificación, entre otros.

Según el instrumento Cochrane, el estudio de *Li et al (2019)* obtuvo un bajo riesgo de sesgo en los ítems evaluados. Sin embargo, los estudios de *Chawla et al (2013), Martin-Broto et al (2014), Thomas et al (2010)* y *Branstetter et al (2012)* obtuvieron un alto riesgo en los ítems de riesgo de selección y realización **(Tabla N° 18).**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Tabla N° 18. Evaluación de la calidad PICO 1.1



La descripción, así como la fundamentación de los riesgos de sesgos de los estudios incluidos según el instrumento Cochrane se describen en el **Anexo N° 04.**

La evaluación de la calidad de los desenlaces de los 5 estudios incluidos, fueron evaluados con la herramienta GRADE. Los desenlaces considerados críticos tales como sobrevida global, tasa de respuesta completa o parcial, beneficio clínico, respuesta patológica y evento adverso severo; obtuvieron una calidad de evidencia de moderada a muy baja. La certeza general de la evidencia se definió como el nivel de certeza más bajo de los desenlaces considerados como críticos, siendo esta MUY BAJA **(Anexo N° 05).**

4.1.4 Recomendaciones

Para definir la fuerza y dirección de la recomendación se aplicaron los 12 criterios del GRADE EtD con el panel de expertos y se detallan los resultados del diálogo deliberativo en el **Anexo N° 06.**

Se obtuvieron 02 recomendaciones y 08 puntos de buena práctica clínica. Además, el panel consideró que los pacientes deben cumplir los siguientes criterios para ser aptos al tratamiento con Denosumab:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes menores de 18 años, solo en adolescentes con evidencia de esqueleto maduro, previa Junta Médica.
- Los pacientes con Karnofsky Performance Status scores ≥ 50% o ECOG ≥ 3 no son tributarios de uso de Denosumab.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

FUERZA Y DIRECCIÓN DE LAS RECOMENDACIONES
Recomendación N° 1. Se sugiere el uso de Denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes irresecable definido como toda enfermedad no tributaria de cirugía radical por tamaño tumoral, localización (sacra, espinal, etc.) o contraindicación quirúrgica. **Recomendación débil a favor de la intervención, basada en muy baja calidad de evidencia.**
Recomendación N° 2. Se sugiere el uso de Denosumab en pacientes con tumor óseo de células gigantes con enfermedad "potencialmente resecable". **Recomendación débil a favor de la intervención, basada en muy baja calidad de evidencia.**

PUNTOS DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA
1. Pacientes con criterios de amputación según decisión de junta médica, no son tributarios de uso de Denosumab. 2. La dosis recomendada de Denosumab es 120 mg SC cada 4 semanas durante 6 meses, en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo, con dosis adicionales de 120 mg los días 8 y 15 de tratamiento. 3. Solicitar calcio sérico basal y en caso de evidenciarse hipocalcemia, realizar la corrección antes de la administración del Denosumab. 4. Los pacientes deben tomar suplementos de Calcio 500 mg y Vitamina D 400 UI al menos una vez al día, durante el tratamiento con Denosumab. 5. Los pacientes deben contar con evaluación por el servicio de dental previo al inicio de Denosumab, cada 3 meses durante el tratamiento y hasta los 6 meses de concluido el tratamiento. 6. El seguimiento durante el tratamiento se realizará con radiografías del área comprometida de forma mensual. Además, incluir TAC tórax basal y previo al procedimiento quirúrgico. El uso de RNM del área comprometida es opcional. Control con TAC tórax y/o RMN del área afectada se realizará a los 6 meses de tratamiento. 7. Se debe dar por concluido el tratamiento con Denosumab en los siguientes escenarios: a. Lograr resección completa del tumor, luego de la administración del Denosumab. b. Progresión de enfermedad sin evidencia de beneficio clínico. c. Decisión del paciente de no continuar con Denosumab. 8. Pacientes con tumor óseo de células gigantes metastásico no son tributarios de uso de Denosumab.

V. PLAN PARA LA ACTUALIZACIÓN DE LA GPC

La presente GPC se actualizará cada 3 años o en un periodo menor si se cumple alguna de las siguientes condiciones:

- Nuevas intervenciones diagnósticas y/o de manejo avalada por guías internacionales.
- Reciente aprobación de drogas por la agencia regulatoria nacional DIGEMID o agencias regulatorias internacionales de alta vigilancia como FDA y/o EMA.
- Indicaciones consideradas en el documento técnico que hayan perdido vigencia o hayan sido reemplazadas por otras.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

El proceso inicia con la monitorización de nueva evidencia a cargo del GEG y los grupos de interés (médicos staff, participantes del tumor board, médicos en formación académica, entre otros). El GEG ampliará los periodos de búsqueda en base a la pregunta PICO para obtener evidencia actualizada y de hallarse nueva evidencia continuará el proceso de elaboración ya descrito.

VI. PLAN PARA LA EVALUACIÓN Y MONITOREO DE LA GPC

El proceso de implementación inicia con la difusión de la GPC en el portal web del INEN (https://portal.inen.sld.pe/). Dentro de las estrategias de implementación se realizarán capacitaciones continuas al personal de salud y/o administrativo, envío de recordatorios (mails, protectores de pantalla, etcétera) así como considerar a la guía como referente en las reuniones multidisciplinarias.

La difusión y la adherencia a la GPC estará a cargo del Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos. La evaluación y el monitoreo de la implementación de las recomendaciones estará a cargo del Departamento de Oncología Médica, el cual será realizado con una frecuencia anual en base a indicadores de proceso y de resultado **(Anexo N° 07).**

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono. 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay J-Y, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study [Internet]. Vol. 14, The Lancet Oncology. 2013. p. 901–8. Available from: doi: 10.1016/s1470-2045(13)70277-8

2. Documento Técnico: Metodología para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud. RM N° 414-2015/MINSA. Ministerio de Salud. Perú. Setiembre 2015. Available from: http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3301.pdf

3. Yasko AW. Interferon therapy for giant cell tumor of bone. Curr Opin Orthop. 2006 Dec;17(6):568.

4. Mavrogenis AF, Igoumenou VG, Megaloikonomos PD, Panagopoulos GN, Papagelopoulos PJ, Soucacos PN. Giant cell tumor of bone revisited. SICOT J. 2017 Sep 14; 3:54.

5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Bone Cancer. V1.2020. National Comprehensive Cancer Network. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf

6. IETSI [Internet]. [cited 2019 Oct 8]. Available from: http://www.essalud.gob.pe/ietsi

7. Atkins GJ, Haynes DR, Graves SE, Evdokiou A, Hay S, Bouralexis S, et al. Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors. J Bone Miner Res. 2000 Apr;15(4):640–9.

8. Biermann JS, Sybil Biermann J, Chow W, Reed DR, Lucas D, Adkins DR, et al. NCCN Guidelines Insights: Bone Cancer, Version 2.2017 [Internet]. Vol. 15, Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017. p. 155–67. Available from: doi: 10.6004/jnccn.2017.0017

9. Hofer W. Tumor de células gigantes: clínica. Medwave [Internet]. 2003 Dec 1;3(11). Available from: http://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/Cursos/3280

10. Eckardt JJ, Grogan TJ. Giant cell tumor of bone. Clin Orthop Relat Res. 1986 Mar;(204):45–58.

11. Szendröi M. Giant-cell tumour of bone. J Bone Joint Surg Br. 2004 Jan;86(1):5–12.

12. Sobti A, Agrawal P, Agarwala S, Agarwal M. Giant Cell Tumor of Bone - An Overview. Arch Bone Jt Surg. 2016 Jan;4(1):2–9.

13. Schwartz HS, Dahir GA, Butler MG. Telomere reduction in giant cell tumor of bone and with aging. Cancer Genet Cytogenet. 1993 Dec;71(2):132–8.

14. Werner M. Giant cell tumour of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. Int Orthop. 2006 Dec;30(6):484–9.

15. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. J Bone Joint Surg Am. 1987 Jan;69(1):106–14.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

16. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. 1980. Clin Orthop Relat Res. 2003 Oct;(415):4–18.

17. Kivioja AH, Blomqvist C, Hietaniemi K, Trovik C, Walloe A, Bauer HCF, et al. Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: a Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years. Acta Orthop. 2008 Feb;79(1):86–93.

18. Salunke AA, Chen Y, Chen X, Tan JH, Singh G, Tai BC, et al. Does pathological fracture affect the rate of local recurrence in patients with a giant cell tumour of bone?: a meta-analysis. Bone Joint J. 2015 Nov;97-B(11):1566–71.

19. Jeys LM, Suneja R, Chami G, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Impending fractures in giant cell tumours of the distal femur: incidence and outcome [Internet]. Vol. 30, International Orthopaedics. 2006. p. 135–8. Available from: doi: 10.1007/s00264-005-0061-z

20. Cavanna L, Biasini C, Monfredo M, Maniscalco P, Mori M. Giant cell tumor of bone. Oncologist. 2014 Nov;19(11):1207.

21. Turcotte RE. Giant cell tumor of bone. Orthop Clin North Am. 2006 Jan;37(1):35–51.

22. Murphey MD, Nomikos GC, Flemming DJ, Gannon FH, Temple HT, Kransdorf MJ. From the archives of AFIP. Imaging of giant cell tumor and giant cell reparative granuloma of bone: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2001 Sep;21(5):1283–309.

23. Kwon JW, Chung HW, Cho EY, Hong SH, Choi S-H, Yoon YC, et al. MRI findings of giant cell tumors of the spine. AJR Am J Roentgenol. 2007 Jul;189(1):246–50.

24. Denosumab. FDA Approves XGEVA denosumab. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf

25. Xgeva - European Medicines Agency [Internet]. European Medicines Agency. 2018 Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva

26. Van der Heijden L, Dijkstra PDS, Blay J-Y, Gelderblom H. Giant cell tumour of bone in the denosumab era. Eur J Cancer. 2017 May; 77:75–83.

27. Jamshidi K, Gharehdaghi M, Hajialiloo SS, Mirkazemi M, Ghaffarzadehgan K, Izanloo A. Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor and Its Recurrence: A Systematic Review. Arch Bone Jt Surg. 2018 Jul;6(4):260–8.

28. Denosumab (Xgeva). DIGEMID [Internet]. [cited 2019 Oct 7]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Buscador.asp?q=denosumab

29. Li S, Chen P, Yang Q. Denosumab versus zoledronic acid in cases of surgically unsalvageable giant cell tumor of bone: A randomized clinical trial. J Bone Oncol. 2019 Apr; 15:100217.

VIII. ANEXOS

ANEXO N° 01: REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA.

ANEXO N° 02: REVISIÓN EXTERNA.

ANEXO N° 03: FLUJOGRAMA DEL MANEJO DEL PROBLEMA.

ANEXO N° 04: EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

ANEXO N° 05: GRADUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA SEGÚN GRADE.

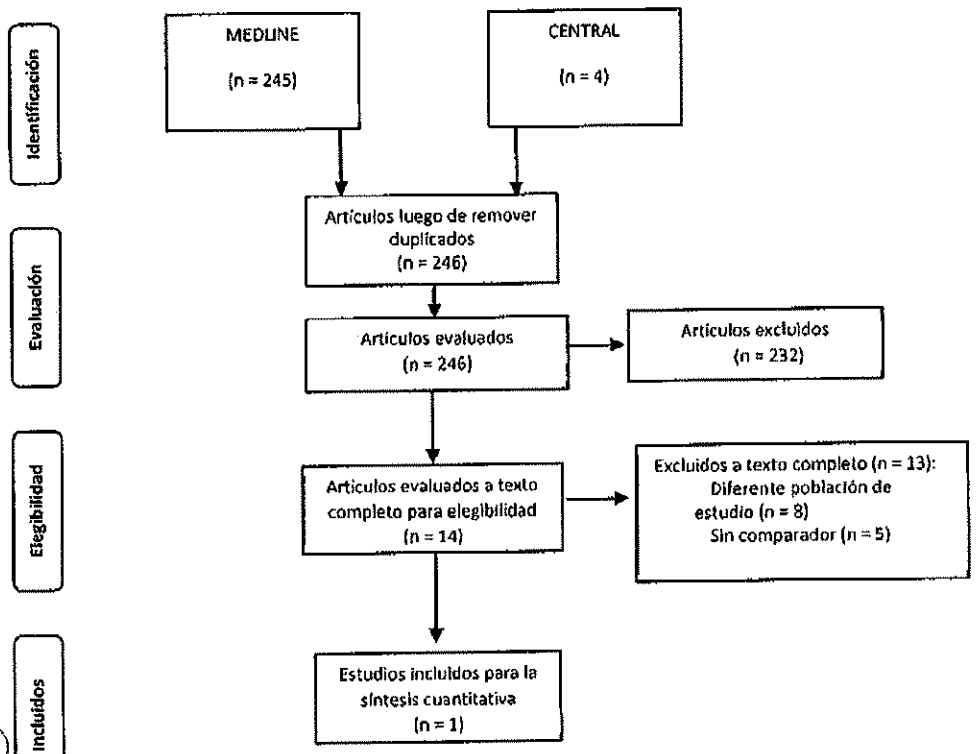
ANEXO N° 06: FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN GRADE EtD.

ANEXO N° 07: INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500, Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N° 01
REVISIÓN Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA IDENTIFICADA

Diagrama de Flujo PRISMA PICO 1.1



Listado de citaciones evaluadas a texto completo y excluidas para la pregunta PICO 1.1

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Jamshidi K, Gharehdaghi M, Hajialiloo SS, Mirkazemi M, Ghaffarzadehgan K, Izanloo A. Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor and Its Recurrence: A Systematic Review. The archives of bone and joint surgery. 2018;6(4):260-8.	RS	• Otra población de estudio • Estudios observacionales • Sin comparador
Luengo-Alonso G, Mellado-Romero M, Shemesh S, Ramos-Pascua L, Pretell-Mazzini J. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. Archives of orthopaedic and trauma surgery. 2019.	RS	• Otra población de estudio • Estudios observacionales • Sin comparador • Revisión cualitativa
Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2013;14(9):901-8.	*Open-label*	• Sin comparador (*single-arm*)
Martin-Broto J, Cleeland CS, Glare PA, Engellau J, Skubitz KM, Blum RH, et al. Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: interim results from a phase II study. Acta oncológica (Stockholm, Sweden). 2014;53(9):1173-9.	*Open-label*	• Sin comparador (*single-arm*)
Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - Multicenter analysis outside clinical trial. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2018;44(9):1384-90.	*Open-label*	• Sin comparador (*single-arm*)
Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay JY, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2010;11(3):275-80.	*Open-label*	• Sin comparador (*single-arm*)
Ueda T, Morioka H, Nishida Y, Kakunaga S, Tsuchiya H, Matsumoto Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(10):2149-54.	*Open-label*	• Otra población de estudio • Sin comparador (*single-arm*)
Borkowska A, Goryn T, Pienkowski A, Wagrodzki M, Jagiello-Wieczorek E, Rogala P, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone. Oncology letters. 2016;12(6):4312-8.	*Open-label*	• Otra población de estudio • Sin comparador (*single-arm*)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

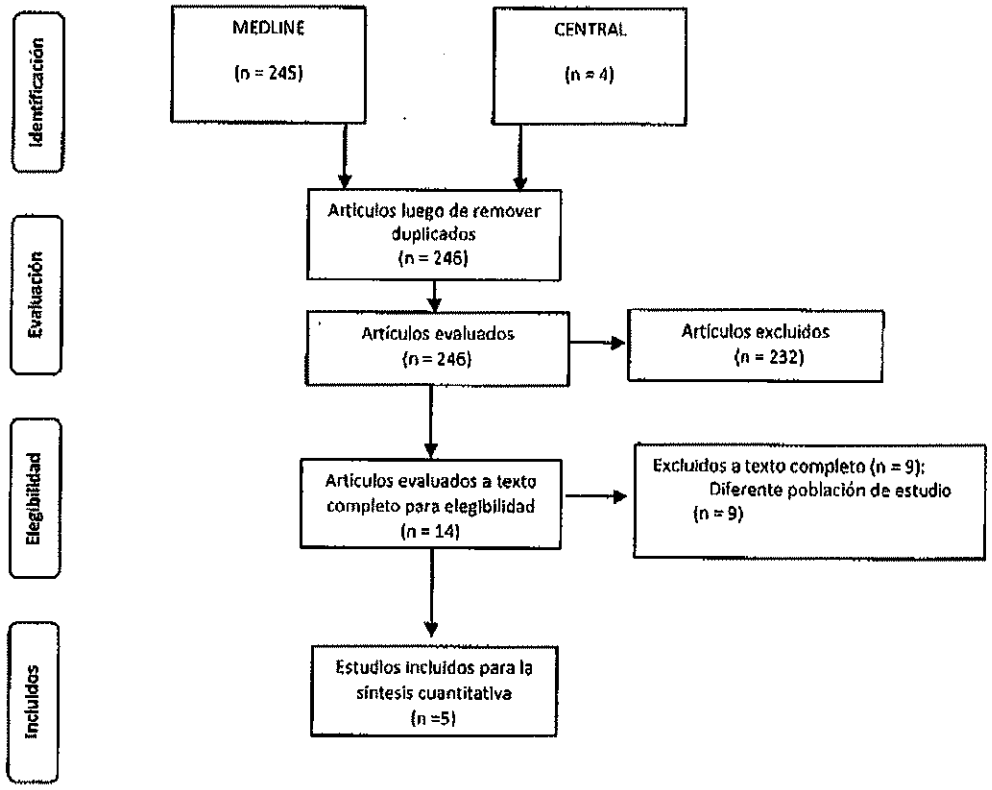
Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(16):4415-24.	*Open-label*	• Sin comparador (*single-arm*)
Girolami I, Mancini I, Simoni A, Baldi GG, Simi L, Campanacci D, et al. Denosumab treated giant cell tumour of bone: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of a series. Journal of clinical pathology. 2016;69(3):240-7.	Obs	• Otra población de estudio • Sin comparador
Rekhi B, Verma V, Gulia A, Jambhekar NA, Desai S, Juvekar SL, et al. Clinicopathological Features of a Series of 27 Cases of Post-Denosumab Treated Giant Cell Tumors of Bones: A Single Institutional Experience at a Tertiary Cancer Referral Centre, India. Pathology oncology research: POR. 2017;23(1):157-64.	*Open-label*	• Otra población de estudio • Sin comparador (*single-arm*)
Traub F, Singh J, Dickson BC, Leung S, Mohankumar R, Blackstein ME, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2016; 59:1-12.	*Open-label*	• Otra población de estudio • Sin comparador (*single-arm*)
Wojcik J, Rosenberg AE, Bredella MA, Choy E, Hornicek FJ, Nielsen GP, et al. Denosumab-treated Giant Cell Tumor of Bone Exhibits Morphologic Overlap With Malignant Giant Cell Tumor of Bone. The American journal of surgical pathology. 2016;40(1):72-80.	Obs	• Otra población de estudio • Sin comparador

RS. Revisión sistemática, Obs. Observacional.

Listado de citaciones evaluadas a textos completos e incluidos para la pregunta PICO 1.1

Estudios	Diseño
Li S, Chen P, Yang Q. Denosumab versus zoledronic acid in cases of surgically unsalvageable giant cell tumor of bone: A randomized clinical trial. Journal of bone oncology. 2019; 15:100217.	ECA

Diagrama de Flujo PRISMA PICO 1.2



INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas** para la pregunta PICO 1.2

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Jamshidi K, Gharehdaghi M, Hajialiloo SS, Mirkazemi M, Ghaffarzadehgan K, Izanloo A. Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor and Its Recurrence: A Systematic Review. The archives of bone and joint surgery. 2018;6(4):260-8.	RS	• Otra población de estudio • Estudios observacionales • Sin comparador
Luengo-Alonso G, Mellado-Romero M, Shemesh S, Ramos-Pascua L, Pretell-Mazzini J. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. Archives of orthopaedic and trauma surgery. 2019.	RS	• Otra población de estudio • Estudios observacionales • Sin comparador • Revisión cualitativa
Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - Multicenter analysis outside clinical trial. European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology. 2018;44(9):1384-90.	*Open-label*	• Otra población de estudio • Sin comparador (*single-arm*)
Ueda T, Morioka H, Nishida Y, Kakunaga S, Tsuchiya H, Matsumoto Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology. 2015;26(10):2149-54.	*Open-label*	• Otra población de estudio • Sin comparador (*single-arm*)
Borkowska A, Goryn T, Pienkowski A, Wagrodzki M, Jagiello-Wieczorek E, Rogala P, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone. Oncology letters. 2016;12(6):4312-8.	*Open-label*	• Otra población de estudio • Sin comparador (*single-arm*)
Girolami I, Mancini I, Simoni A, Baldi GG, Simi L, Campanacci D, et al. Denosumab treated giant cell tumour of bone: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of a series. Journal of clinical pathology. 2016;69(3):240-7.	Obs	• Otra población de estudio • Sin comparador
Rekhi B, Verma V, Gulia A, Jambhekar NA, Desai S, Juvekar SL, et al. Clinicopathological Features of a Series of 27 Cases of Post-Denosumab Treated Giant Cell Tumors of Bones: A Single Institutional Experience at a Tertiary Cancer Referral Centre, India. Pathology oncology research: POR. 2017;23(1):157-64.	*Open-label*	• Otra población de estudio • Sin comparador (*single-arm*)

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono. 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Traub F, Singh J, Dickson BC, Leung S, Mohankumar R, Blackstein ME, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. European journal of cancer (Oxford, England: 1990). 2016; 59:1-12.	*Open-label*	• Otra población de estudio • Sin comparador (*single-arm*)
Wojcik J, Rosenberg AE, Bredella MA, Choy E, Hornicek FJ, Nielsen GP, et al. Denosumab-treated Giant Cell Tumor of Bone Exhibits Morphologic Overlap With Malignant Giant Cell Tumor of Bone. The American journal of surgical pathology. 2016;40(1):72-80.	Obs	• Otra población de estudio • Sin comparador
Li S, Chen P, Yang Q. Denosumab versus zoledronic acid in cases of surgically unsalvageable giant cell tumor of bone: A randomized clinical trial. Journal of bone oncology. 2019; 15:100217.	ECA	• Otro comparador

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas** para la pregunta PICO 1.2

Estudios	Diseño
Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2013;14(9):901-8.	*Open-label*
Martin-Broto J, Cleeland CS, Glare PA, Engellau J, Skubitz KM, Blum RH, et al. Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: interim results from a phase II study. Acta oncológica (Stockholm, Sweden). 2014;53(9):1173-9.	*Open-label*
Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay JY, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2010;11(3):275-80.	*Open-label*
Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(16):4415-24.	*Open-label*

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N° 02
REVISIÓN EXTERNA

1. Revisión temática

M.C. Marco Gálvez Villanueva - Médico Oncólogo, Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas - IREN Norte.

Apreciaciones del revisor:

- Excelente trabajo. Demuestra el profundo y actualizado conocimiento que tienen los autores acerca del tema.
- La metodología es clara.
- Las recomendaciones de manejo se respaldan de manera sólida con la evidencia científica. Felicitaciones a todos los autores.

Dr. Martín Broto Javier - Médico Oncólogo, Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Apreciaciones del revisor:

- Comentarios en los apartados de ámbito de aplicación, fisiopatología, aspectos epidemiológicos, diagnóstico diferencial, exámenes auxiliares, medidas generales y preventivas, certeza de la evidencia, radioterapia y flujograma, El grupo elaborador de la guía evaluaron los comentarios y dieron solución con modificación u omisión de las observaciones.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

FORMATO DE REVISIÓN EXTERNA DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA TUMOR ÓSEO DE CELULAS GIGANTES

A. UTILIDAD Y RELEVANCIA

Explorar si el tema abordado por la guía aporta información útil y relevante para el contexto asistencial, y si se incluye la relevancia social del tema.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) la **utilidad y relevancia** de esta guía de práctica clínica, siendo 1 suboptimo y 10 excelente.

1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 ( )	5 ( )	6 ( )	7 ( )	8 ( )	9 ( )	10 (x)

B. CONTENIDO Y ESTRUCTURA DE LA GUÍA

Valorar si las recomendaciones propuestas en la guía tienen respaldo científico y son claras. Observar, además, si la guía está estructurada en un orden adecuado y lógico, y si los materiales gráficos, algoritmos, tablas y anexos son útiles. Considerar también si la información vertida es adecuada, útil y suficiente.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) el **contenido y estructura** de esta guía de práctica clínica, siendo 1 suboptimo y 10 excelente.

1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 ( )	5 ( )	6 ( )	7 ( )	8 ( )	9 ( )	10 (x)

C. ASPECTOS FORMALES

Valorar si el lenguaje empleado para informar al profesional de la salud es correcto y claro.

Por favor, evalúe (del 1 a 10) los **aspectos formales** de esta guía de práctica clínica, siendo 1 suboptimo y 10 excelente.

1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 ( )	5 ( )	6 ( )	7 ( )	8 ( )	9 ( )	10 (X)

D. APLICABILIDAD REGIONAL

Por favor, evalúe (del 1 a 10) la aplicabilidad de esta guía de práctica clínica en su realidad asistencial, siendo 1 menos aplicable y 10 muy aplicable.

1 ( )	2 ( )	3 ( )	4 ( )	5 ( )	6 ( )	7 ( )	8 ( )	9 ( )	10 (x)

APRECIACIONES DEL REVISOR EXTERNO
SIN OBSERVACIONES

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

2. Revisión metodológica – AGREE II

IPT: M.C. Isabel Pinedo Torres - Médico Epidemiólogo y Endocrinólogo
MYA: M.C. Marlon Yovera Aldana - Médico Epidemiólogo y Endocrinólogo

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE MANEJO DE TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES IRRESECABLE – AGREE II

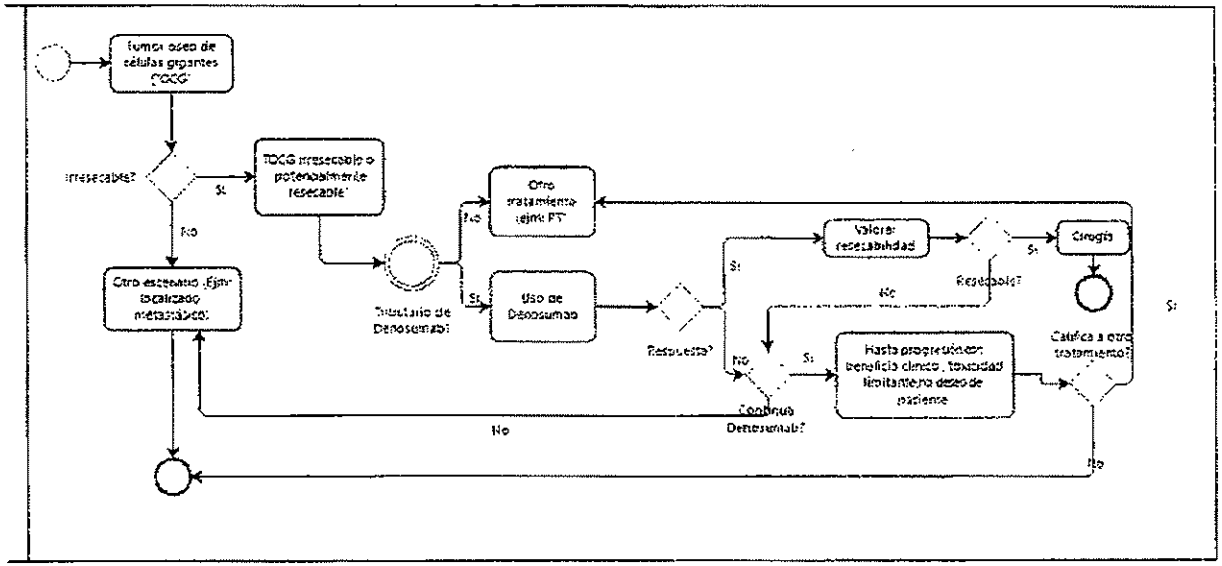
Total # of Appraisers	Appraiser		
2			
Dominio 1 - Alcance y objetivo	IPT	MYA	
Q1 - El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	5	7	12
Q2 - El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	6	7	13
Q3 - La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita.	4	6	10
	15	20	**35**
			81%
Dominio 2 - Participación de los implicados			
Q4 - El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes.	6	6	12
Q5 - Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	5	5	10
Q6 - Los usuarios diana de la guía están claramente definidos.	7	7	14
	18	18	**36**
			83%
Dominio 3 - Rigor en la evaluación			
Q7 - Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.	5	6	11
Q8 - Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	7	7	14
Q9 - Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	6	7	13
Q10 - Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos.	6	6	12
Q11 - Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos.	7	7	14

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web. www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Dominio 3 - Rigor en la evaluación			
Q12 - Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	7	6	13
Q13 - La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	2	6	8
Q14 - Se incluye un procedimiento para actualizar la guía.	7	6	13
	47	51	**98**
			86%
Dominio 4 - Claridad de presentación			
Q15 - Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	7	13
Q16 - Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan claramente.	4	5	9
Q17 - Las recomendaciones clave son fácilmente identificables.	7	7	14
	17	19	**36**
			83%
Dominio 5 - Aplicabilidad			
Q18 - La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	1	4
Q19 - La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica.	6	5	11
Q20 - Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	6	4	10
Q21 - La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria.	7	5	12
	22	15	**37**
			60%
Domain 6 - Independencia editorial			
Q22 - Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	5	7	12
Q23 - Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador de la guía	5	4	9
	10	11	**21**
			71%
Evaluación global de la guía			
1. Puntúe la calidad total de la guía. *Score: 1(la más baja calidad) - 7(la más alta calidad)*	6	6	
2. Yo recomendaría esta guía para el uso. *Score: "SI", "SI, con modificaciones", NO"*	SI	SI	

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N° 03.
FLUJOGRAMA DEL MANEJO DEL PROBLEMA



Fuente: Guía para la Elaboración de Diagramas de Flujo. Mideplan. Ministerio de Planificación Nacional y Política Económica. Julio 2009.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web. www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N° 04.
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE ESTUDIOS INCLUIDOS - INSTRUMENTO COCHRANE

Li et al (2019)

Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Ítem	**Descripción** **(cita)**	**Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.**	**Evaluación del riesgo de sesgo** **(Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)**
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	"...simple randomization procedure (1:1 ratio). The required sample size was determined, using the online tool OpenEpi 3.01-English ((http://www.openepi.com)) ..."	Uso de un generador de números aleatorios por ordenador.	Bajo riesgo
Ocultación de la asignación	"The physicians participating in the randomization were not involved in any treatment decisions."	Sobres cerrados, oscuros y numerados de forma secuencial.	Bajo riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	"Pathological, nursing, radiological, and other medical staff (blinded to the groups assignments) with at least 3 years of experience were involved in the evaluation of outcomes."	Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento	Bajo riesgo

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	"Pathological, nursing, radiological, and other medical staff (blinded to the groups assignments) with at least 3 years of experience were involved in the evaluation of outcomes."	Se ha asegurado el cegamiento de la evaluación de los resultados y es improbable que se haya roto el cegamiento	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	"An intention-to-treat analysis method was adopted."	No hay datos de resultado faltantes.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	"This study was registered at the Research Registry (www.researchregistry.com; UID No. researchregistry4331, 1 January 2015)."	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados. (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.	Bajo riesgo
Otros sesgos			
	No detectado	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.	Bajo riesgo

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Thomas et al (2010)

Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Ítem	**Descripción** **(cita)**	**Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.**	**Evaluación del riesgo de sesgo** **(Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)**
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	*Open-label*	Imposibilidad de aleatorizar.	Alto riesgo
Ocultación de la asignación	*Single-arm*	Los participantes o los investigadores que reclutaron a los participantes podían prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección.	Alto riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	"...patients had histologically confirmed GCT..." "In this single-group, multicentre study, patients received subcutaneous injections of denosumab..."	Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento.	Alto riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	"...patients had histologically confirmed GCT..." "In this single-group, multicentre study, patients received subcutaneous injections of denosumab..."	No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada por la falta de cegamiento.	Bajo riesgo

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	"Four patients discontinued before completion of planned treatment: two because of disease progression of a malignant GCT, one for an administrative decision, and one withdrew consent."	Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener una repercusión clínicamente importante sobre la estimación del efecto de la intervención.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	"The sponsor developed the protocol and statistical analysis plan, provided the study drug, coordinated the activities of study sites, did the statistical analysis, participated in the interpretation of data, and provided writing assistance."	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.	Bajo riesgo
Otros sesgos			
	No detectado	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.	Bajo riesgo

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34, Teléfono: 201-6500, Fax: 620-4991, Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Branstetter et al (2012)

Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Ítem	**Descripción** **(cita)**	**Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.**	**Evaluación del riesgo de sesgo** **(Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)**
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	*Open-label*	Imposibilidad de aleatorizar.	Alto riesgo
Ocultación de la asignación	*Single-arm*	Los participantes o los investigadores que reclutaron a los participantes podían prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección.	Alto riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	"37 patients with recurrent or unresectable GCTB were treated with subcutaneous denosumab…"	Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento.	Alto riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	"37 patients with recurrent or unresectable GCTB were treated with subcutaneous denosumab…"	No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada por la falta de cegamiento.	Bajo riesgo

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	"...paired on-study samples were not available for all baseline samples..."	Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener una repercusión clínicamente importante sobre la estimación del efecto de la intervención.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	"...primary efficacy endpoint was the proportion of patients with a tumor response, defined histopathologically as at least 90% elimination of giant cells relative to baseline; or, where giant cells represented less than 5% of tumor cells at baseline, complete elimination of giant cells."	El protocolo del estudio no está disponible, pero está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esperados, incluidos los que se preespecificaron (puede ser poco frecuente la presencia de texto convincente de esta naturaleza).	Bajo riesgo
Otros sesgos			
	No detectado	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.	Bajo riesgo

Chawla et al (2013)

Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Ítem	**Descripción (cita)**	**Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.**	**Evaluación del riesgo de sesgo (Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)**
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	*Open-label*	Imposibilidad de aleatorizar.	Alto riesgo
Ocultación de la asignación	*Single-arm*	Los participantes o los investigadores que reclutaron a los participantes podían prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección.	Alto riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	"Patients had histologically confirmed GCTB..."	Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento.	Alto riesgo
Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	"Subcutaneous denosumab (120 mg) was given every 4 weeks (with additional doses on days 8 and 15 in cycle 1 only) to patients in cohorts 1 and 2."	No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada por la falta de cegamiento.	Bajo riesgo

Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	"Two patients in cohort 1 underwent surgery with curative intent (judged to be complete resection) after denosumab therapy. Two adolescent patients discontinued the study (one was lost to follow-up, one became pregnant)."	Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener una repercusión clinicamente importante sobre la estimación del efecto de la intervención.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	"The sponsor developed the protocol and statistical analysis plan, provided study drug, managed study sites, did statistical analyses, participated in the interpretation of data, and provided medial writing assistance."	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.	Bajo riesgo
Otros sesgos			
	No detectado	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.	Bajo riesgo

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34 Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Martin-Broto et al (2014)

Evaluaciones del riesgo de sesgo			
Ítem	**Descripción** **(cita)**	**Apoyo para la valoración, observaciones que fundamentan la evaluación.**	**Evaluación del riesgo de sesgo** **(Alto riesgo, Bajo riesgo, Riesgo poco claro)**
Sesgo de selección			
Generación de la secuencia de aleatorización	*Open-label*	Imposibilidad de aleatorizar.	Alto riesgo
Ocultación de la asignación	*Single-arm*	Los participantes o los investigadores que reclutaron a los participantes podían prever las asignaciones y por lo tanto introducir sesgo de selección.	Alto riesgo
Sesgo de realización			
Cegamiento de los participantes y del personal	"Briefly, adults or skeletally mature adolescents > 12 years of age who had histologically confirmed GCTB with measurable evidence of active disease were enrolled in the study."	Ningún cegamiento o cegamiento incompleto, y es probable que el resultado y la medición del resultado estén influidos por la falta de cegamiento.	Alto riesgo

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Sesgo de detección			
Cegamiento de los evaluadores del resultado	"Patients received denosumab (120 mg) subcutaneously at study visits every four weeks..."	No hay cegamiento de la evaluación de resultados, pero los revisores creen que la medida del resultado no es probable que esté influenciada por la falta de cegamiento.	Bajo riesgo
Sesgo de desgaste			
Manejo de los datos de resultado incompletos	None	Para los datos de resultado dicotómicos, la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no es suficiente para tener una repercusión clínicamente importante sobre la estimación del efecto de la intervención.	Bajo riesgo
Sesgo de notificación			
Notificación selectiva de resultados	None	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados (primarios y secundarios) del estudio que son de interés para la revisión se describieron de una manera preespecificada.	Bajo riesgo
Otros sesgos			
	No detectado	El estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo.	Bajo riesgo

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N° 05
GRADUACIÓN DE LA CALIDAD DE EVIDENCIA SEGÚN GRADE

Tablas GRADE: Denosumab comparado con Bifosfonatos y/o no tratamiento en pacientes adultos con tumor de células gigantes irresecable.

Bibliografía: 1. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2013;14(9):901-8. 2. Martin-Broto J, Cleeland CS, Glare PA, Engellau J, Skubitz KM, Blum RH, et al. Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: interim results from a phase II study. Acta oncológica (Stockholm, Sweden). 2014;53(9):1173-9. 3. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay JY, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. The Lancet Oncology. 2010;11(3):275-80. 4. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM, et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2012;18(16):4415-24. 5. Li S, Chen P, Yang Q. Denosumab versus zoledronic acid in cases of surgically unsalvageable giant cell tumor of bone: A randomized clinical trial. Journal of bone oncology. 2019; 15:100217.

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Sobrevida global (evaluado con: tiempo después de la detección)									
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	Medida de tiempo: 754 ± 29 days	⊕⊕⊕◯ MODERADO	CRÍTICO
Eficacia: Respuesta completa (evaluado con: RECIST)									
2	ensayos aleatorios	serio [b]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.07 (IC95% 0.05-0.11)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Eficacia: Respuesta parcial (evaluado con: RECIST)									
2	ensayos aleatorios	serio [b]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.34 (IC95% 0.29-0.40)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eficacia: Enfermedad estable (evaluado con: RECIST)									
2	ensayos aleatorios	serio [b]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.57 (IC95% 0.51-0 63)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Eficacia: Progresión de la enfermedad (evaluado con: RECIST)									
2	ensayos aleatorios	serio [b]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.01 (IC95% 0.00-0.02)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Eficacia: Con respuesta (evaluado con: RECIST: Respuesta completa y parcial)									
2	ensayos aleatorios	serio [b]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.42 (IC95% 0.37-0.48)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520, Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Eficacia: Sin respuesta (evaluado con: RECIST: estable + progresión)									
2	ensayos aleatorios	serio [b]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.58 (IC95% 0.52-0.63)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO
Eficacia: Sin progresión (evaluado con: radiología)									
1	ensayos aleatorios	serio [b]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.67 (IC95% 0.38-0.88)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Eficacia: Beneficio clínico (evaluado con: reducción del dolor, movilidad mejorada, función mejorada)									
5	ensayos aleatorios	serio [b]	serio [c]	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.74 (IC95%: 0.68-0.80)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Eficacia: Reducción del dolor (evaluado con: Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) / valoración del investigador)									
3	ensayos aleatorios	serio [b]	serio [c]	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.42 (IC95% 0.18-0.67)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	IMPORTANTE

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax. 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

Evaluación de la calidad							Impacto	Calidad	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Eficacia: Respuesta patológica (evaluado con: reducción del 90% o más de las células gigantes)									
3	ensayos aleatorios	serio [b]	serio [c]	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.87 (IC95% 0.63-1.00)	⊕◯◯◯ MUY BAJA	CRÍTICO
Seguridad: Cualquier evento adverso									
1	ensayos aleatorios	serio [b]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.89 (IC95% 0.75-0.97)	⊕⊕◯◯ BAJA	IMPORTANTE
Seguridad: Evento adverso severo (grado3-5)									
1	ensayos aleatorios	serio [b]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	Tasa de evento: 0.14 (IC95% 0.05-0.29)	⊕⊕◯◯ BAJA	CRÍTICO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. Tamaño de información óptimo (OIS, Optimal Information Size) de muestra o tasa de eventos pequeños, < 2000 o < 200 respectivamente.
b. Alto riesgo en los dominios de algunos de los estudios (Thomas, Branstetter o Chawla):
1) Generación de la secuencia de aleatorización,
2) Ocultación de la asignación
3) Cegamiento de los participantes y del personal.
c. I2 > 50%

ANEXO N° 06.
FORMULACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN SEGÚN GRADE EtD.

GRADE EtD: Denosumab comparado con Bifosfonatos y/o no tratamiento en pacientes adultos con tumor de células gigantes irresecable.

N°	Criterios	Comentarios del Panel	Votación del Panel
1.	¿El problema es una prioridad?	El TOCG se considera una prioridad por los siguientes aspectos: Es una enfermedad rara, la incidencia reportada del TOCG es de 1.3 personas por millón/anual, representando el 3 - 5% del total de los tumores primarios óseos y el 20% de los tumores óseos benignos; por tanto, es una prioridad Nacional según el Reglamento de Ley N° 29698, que declara de *Interés Nacional y Preferente Atención el Tratamiento de personas que padecen Enfermedades Raras o Huérfanas*. Además, es un padecimiento que se presenta en pacientes en edad económicamente activa (entre 20 y 40 años de edad) y causa gran morbilidad (discapacidad).	Si
2.	¿Qué tan significativos son los efectos deseables anticipados?	El panel considera que los efectos deseables (sobrevida, tasas de respuesta según RECIST, respuesta patológica y beneficio clínico) son moderados en el escenario de TOCG irresecable ya que el estudio de *Li et al 2019*, el único que evaluó sobrevida comparado con AZ, no resultó con significancia estadística y por otro lado ningún estudio evaluó la calidad per se basado en instrumentos validados.	Moderados

N°	Criterios	Comentarios del Panel	Votación del Panel
3.	¿Qué tan significativos son los efectos indeseables anticipados?	Se consideraron como efectos indeseables solo los eventos adversos severos (EAS) grado 3 - 5, el cual ha sido evaluado solo en el estudio de *Thomas et al (2010)* donde 5 de 37 (14%) desarrollaron náusea, dolor, neumonía, disnea, opresión precordial y disnea. Sin embargo, ninguno de los EAS se relacionó con el tratamiento. Además, el estudio de *Li et al (2019)*, evaluó los efectos adversos emergentes de Denosumab comparado con Ac. Zoledrónico (AZ), donde Denosumab causó mayor fatiga (p=0.0004) y dolor lumbar (p<0.0001), pero, AZ causó mayor hipocalcemia (p<0.0001), síntomas *flu-like* (p=0.021), hipotensión (p=0.021), hipocalemia (p=0.021) e hipofosfatemia (p=0.021).	Poco
4.	¿Cuál es la certeza general de la evidencia sobre los efectos?	La certeza general de la evidencia se definió como el nivel de certeza más bajo de los desenlaces considerados como críticos. Los desenlaces críticos fueron sobrevida global, tasa de respuesta completa o parcial, evento adverso severo, beneficio clínico y respuesta patológica; estos dos últimos obtuvieron una certeza/ calidad de la evidencia muy baja.	Muy baja

N°	Criterios	Comentarios del Panel	Votación del Panel
5.	¿Hay incertidumbre importante o variabilidad sobre qué tanto valora la gente los desenlaces principales?	El representante de los pacientes, considera que los desenlaces principales son "vivir más" y "no tener dolor"; dichos desenlaces calificados como sobrevida y beneficio clínico fueron considerados críticos al momento de formular la recomendación; por tanto, no hay variabilidad importante.	Probablemente no hay incertidumbre o variabilidad importante
6.	¿El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?	El panel considera que el balance de los efectos deseables (sobrevida, tasas de respuesta según RECIST, respuesta patológica y beneficio clínico) comparado con los efectos indeseables (eventos adversos serios), favorece ampliamente a la intervención vs. no tratamiento. Incluso en el estudio de *Li et al 2019*, el Denosumab fue superior al AZ en lograr respuesta completa (p=0.002).	A favor de la intervención
7.	¿Qué tan grandes son los recursos necesarios (costos)?	El costo unitario por vial según el Observatorio Nacional de Medicamentos es de S/.1400.00, considerando el menor precio ofertado por Tecnofarma. El costo del tratamiento durante 6 meses para un paciente es de S/. 11'200.00. El Panel, concluyó que los costos son moderados comparado con otro anticuerpo monoclonal aunado que es una patología con baja incidencia y que los pacientes deben de cumplir los criterios de selección descritos.	Costos moderados
8.	¿Cuál es la certeza de la evidencia sobre los recursos necesarios (costos)?	No se cuenta con estudios realizados en la región.	No se incluyeron estudios

N°	Criterios	Comentarios del Panel	Votación del Panel
9.	¿La costo-efectividad de la intervención beneficia la intervención o la comparación?	No se cuenta con estudios realizados en la región. Sin embargo, se presentó un análisis de costos en el estudio de *Li et al (2019)*, donde el costo del manejo de los efectos adversos emergentes fue mayor con AZ comparado con Denosumab (p=0.0425).	No se incluyeron estudios
10.	¿Cuál sería el impacto en equidad en salud?	La evaluación de tecnología sanitaria (ETS) sobre Eficacia y Seguridad de Denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable del IETSI, menciona "En la actualidad, el petitorio de medicamentos de EsSalud cuenta con bifosfonatos (e.g., ácido zoledrónico) el cual es mencionado como alternativa de tratamiento en algunas revisiones sobre TOCG. Sin embargo, los bifosfonatos no se mencionan dentro de las guías de práctica clínica internacionales revisadas y hasta la fecha no existe evidencia sólida de que dicho tratamiento haya probado un beneficio clínico en pacientes con TOCG". El panel refiere que ninguna de las opciones de manejo en el escenario irresecable descritas en la guía NCCN (Interferón alfa 2b y embolización arterial seriada), se encuentran disponibles en el INEN e incluso tienen evidencia limitada. La Radioterapia es una opción válida cuando Denosumab está contraindicado, no esté disponible o sea inefectivo. Entonces, contar con Denosumab como opción de manejo disponible en el escenario irresecable, representa un impacto alto para la equidad en Salud.	Aumentada

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

N°	Criterios	Comentarios del Panel	Votación del Panel
11.	¿La intervención es aceptable para las partes interesadas?	El Denosumab se considera aceptable para las partes interesadas ya que es de administración subcutánea, no requiere de personal calificado para su administración, los eventos adversos descritos como fatiga y dolor no repercutieron en los desenlaces evaluados y no hubo pérdidas de pacientes en el análisis luego de la randomización al brazo de Denosumab, según se describe en el estudio *Li et al (2019)*.	Si
12.	¿Es factible implementar la intervención?	La evaluación de tecnología sanitaria (ETS) sobre Eficacia y Seguridad de Denosumab para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes, en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecable del IETSI, menciona "Debido a la baja incidencia de casos, la falta de una alternativa dentro del petitorio farmacológico, y la alta carga de enfermedad que supone la morbilidad y disminución de calidad de vida, se considera necesario brindar una alternativa de tratamiento como Denosumab". El panel considera que la implementación del Denosumab es factible, ya que la Seguridad Social ha considerado su cobertura, cuenta con aprobación por el Comité Farmacoterapéutico del INEN como medicamento no PNUME y es un tratamiento que beneficiará a una patología rara y/o huérfana considerada parte del Plan Integral de Salud del MINSA.	Si

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe

ANEXO N° 07.
INDICADORES PARA EVALUAR LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GUIA

INDICADOR N° 01

Nombre del indicador	Proporción de pacientes en tratamiento con Denosumab
Tipo de indicador	Proceso
Cálculo	Por fórmula: Numerador / Denominador Numerador: Total de pacientes con TOCG irresecable en tratamiento con Denosumab. Denominador: Total de pacientes con TOCG irresecable.
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC)
Criterios de implementación	- Consignar en la HC la indicación de Denosumab según la GPC y verificar el sello de administración del Servicio de Quimioterapia Ambulatoria - Realizar los anexos N° 1 y 2 de la RM N° 721-2016/MINSA.

INDICADOR N° 02

Nombre del indicador	Tasa de respuesta según RECIST
Tipo de indicador	Resultado
Cálculo	Por fórmula: Numerador / Denominador Numerador: Número de pacientes con TOCG potencialmente resecables o irresecables en tratamiento con Denosumab durante 6 meses con respuesta completa y/o parcial Denominador: Total de pacientes con TOCG potencialmente resecables o irresecables en tratamiento con Denosumab.
Fuentes de datos	- Historia clínica (HC) - Informes de imágenes
Criterios de implementación	La proporción de pacientes con respuesta parcial y/o completa debe ser ≥ al 50% del total de pacientes tratados.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS
Av. Angamos Este N° 2520. Lima 34. Teléfono: 201-6500. Fax: 620-4991. Web: www.inen.sld.pe e-mail: postmaster@inen.sld.pe