

ROSALVO ZÓSIMO BISPO JÚNIOR

Fatores prognósticos da sobrevida no osteossarcoma
primário: grau I *versus* II de Huvos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

SÃO PAULO
2009

ROSALVO ZÓSIMO BISPO JÚNIOR

Fatores prognósticos da sobrevida no osteossarcoma
primário: grau I *versus* II de Huvos

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Ortopedia e Traumatologia
Orientador: Prof. Dr. Olavo Pires de Camargo

SÃO PAULO
2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bispo Júnior, Rosalvo Zósimo

Fatores prognósticos da sobrevida no osteossarcoma primário : grau I *versus* II de Huvos / Rosalvo Zósimo Bispo Júnior. -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Ortopedia e Traumatologia.

Área de concentração: Ortopedia e Traumatologia.

Orientador: Olavo Pires de Camargo.

Descritores: 1.Neoplasias ósseas/patologia 2. Neoplasias ósseas/epidemiologia
3.Neoplasias ósseas/cirurgia 4. Neoplasias ósseas/quimioterapia 5.Prognóstico
6.Sobrevida

USP/FM/SBD-333/09

DEDICATÓRIA

À **minha família**, cada vez maior e suficiente.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor **Olavo Pires de Camargo**, que me acolheu e proporcionou as oportunidades na minha iniciação científica, sendo o esteio desta tese. A ele devo grande parte da minha formação na especialidade e persistência da realização profissional na Academia. Agradeço ainda a sua amizade e lições de humildade e competência.

Especialmente à minha maravilhosa Família que sempre me fez acreditar na busca do meu melhor.

Ao meu sogro **José Loureiro Lopes** pelo apoio e estímulo com sua inesgotável fonte de conhecimento e cultura.

À minha querida esposa **Patrícia de Medeiros Loureiro Lopes** pelo indispensável apoio, conforto e carinho em todo caminho da confecção desta. Mulher ímpar! Meu amor!

Aos meus colegas oncologistas ortopédicos do IOT, **André Mathias Baptista** e **Marcelo Tadeu Caiero** que lutam pelo melhor tratamento dos nossos pacientes com tumores ósseos, buscando a excelência.

A **Sr^a. Creusa Dal Bó** pelos prestimosos cálculos estatísticos realizados.

Ao **Sr. Mário Dias** pelo auxílio na busca aos prontuários médicos, dedicando toda sua presteza e paciência.

Esta tese está de acordo com:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos: *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

A ortografia foi revisada de acordo o dicionário ortográfico de língua portuguesa através do site: www.academia.org.br.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

1.	INTRODUÇÃO _____	01
2.	OBJETIVOS _____	05
3.	REVISÃO DA LITERATURA _____	06
4.	CASUÍSTICA E MÉTODO _____	10
4.1	CASUÍSTICA _____	10
4.1.1	ESTUDO DA CASUÍSTICA _____	10
4.2	MÉTODO _____	11
4.2.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO ESTUDO _____	11
4.2.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO ESTUDO _____	12
4.2.3	VARIÁVEIS ESTUDADAS _____	12
4.2.4	CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS _____	13
4.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA _____	14
5.	RESULTADOS _____	17
5.1	FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVA LOCAL _____	23
5.2	FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À SOBREVIDA LIVRE DE METÁSTASE _____	27

5.3	FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À SOBREVIDA	
	GLOBAL_____	30
6.	DISCUSSÃO _____	34
7.	CONCLUSÕES _____	42
8.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____	43

LISTA DE SIGLAS

FMUSP	Faculdade de Medicina da USP
GBTO	Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma
HC	Hospital das Clínicas
IOT	Instituto de Ortopedia e Traumatologia
OMS	Organização Mundial da Saúde
SLRL	Sobrevida Livre de Recidiva Local
SLM	Sobrevida Livre de Metástase
SG	Sobrevida Global
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Quadro explicativo demonstrando o Estudo V utilizado pelo Grupo Brasileiro Cooperativo de Tratamento do Osteossarcoma (GBTO) _____ 16
- Figura 2 - Imagens de Ressonância Magnética demonstrando processo expansivo tumoral (osteossarcoma) na metáfise e epífise distais do fêmur esquerdo, acometendo também, partes moles (extra-compartimental). Imagens coronais (A) e axiais (B) em T1 _____ 16
- Figura 3 - Fotomicrografia mostrando o subtipo anatomopatológico telangectásico do osteossarcoma (não osteoblástico) _____ 20
- Figura 4 - Preparação de uma peça cirúrgica (macroscopia) e sua radiografia para análise microscópica (histopatológica) tumoral pós-quimioterapia _____ 21
- Figura 5 - Fotomicrografia mostrando o grau de necrose tumoral (14,3%) pós-quimioterapia segundo os critérios de Huvos _____ 21
- Figura 6 - Fotografia do intra-operatório evidenciando a ressecção ampla tumoral da região distal do fêmur esquerdo _____ 22
- Figura 7 - Radiografia em perfil da região do joelho, onde observamos a substituição osteo-articular por endoprótese modular não convencional _____ 22
- Figura 8 - Curva da sobrevida livre de recidiva local em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico ____ 24
- Figura 9 - Curva da sobrevida livre de recidiva local em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico segundo o grau de necrose tumoral pós efeito quimioterápico (I e II de Huvos) _ 24
- Figura 10 - Curva da sobrevida livre de recidiva local em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico segundo o tipo histológico _____ 25
- Figura 11 - Curva da sobrevida livre de recidiva local em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico segundo o tamanho do tumor _____ 25
- Figura 12 - Curva da sobrevida livre de metástase em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico ____ 28

Figura 13 - Curva da sobrevida livre de metástase em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico segundo o grau de necrose tumoral pós efeito quimioterápico (I e II de Huvos) _	28
Figura 14 - Curva da sobrevida livre de metástase em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico segundo o tipo histológico _____	29
Figura 15 - Curva da sobrevida global em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico _____	31
Figura 16 - Curva da sobrevida global em meses para os 24 pacientes portadores portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico segundo o grau de necrose tumoral pós efeito quimioterápico (I e II de Huvos) _	31
Figura 17 - Curva da sobrevida global em meses para os 24 pacientes portadores portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico segundo o tipo histológico _____	32
Figura 18 - Curva da sobrevida global em meses para os 24 pacientes portadores portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico segundo o tamanho do tumor _____	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das variáveis epidemiológicas e clínicas para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico _____	15
Tabela 2 – Distribuição suplementar das variáveis epidemiológicas e clínicas para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico _____	19
Tabela 3 – Distribuição das variáveis anatomopatológicas para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico _____	19
Tabela 4 – Distribuição das variáveis terapêuticas para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico _____	20
Tabela 5 – Modelo multivariado de COX para SLRL _____	26
Tabela 6 – Modelo multivariado de COX para SLM _____	29
Tabela 7 – Modelo multivariado de COX para SG _____	33

RESUMO

RESUMO

Bispo Jr. RZ. **Fatores prognósticos da sobrevida no osteossarcoma primário: grau I versus II de Huvos**. São Paulo, 2009. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

O objetivo deste trabalho foi comparar o prognóstico de sobrevida da graduação histológica após efeito da quimioterapia (graus I *versus* II de Huvos), visando também identificar fatores prognósticos no que diz respeito à sobrevida livre de recidiva local (SLRL), sobrevida livre de metástase (SLM) e sobrevida global (SG), em pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico. Vinte e quatro entre 45 pacientes admitidos no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – IOT/HC/FMUSP, entre 2000 e 2004, foram eleitos para o estudo, segundo os critérios de inclusão e exclusão utilizados. As probabilidades de sobrevida acumuladas foram feitas pela técnica de Kaplan-Meier e os índices I e II de HUVOS comparados pelos testes de Log Rank. A análise multivariada foi feita pela técnica de regressão logística com modelo de risco proporcional de COX e a validade estatística estabelecida para valores de $p < 0,05$. Os graus I e II de Huvos, quando comparados, não foram considerados de valor prognóstico em nenhuma das sobrevidas estudadas (SLRL, SLM e SG). Os fatores adversos que influenciaram o risco de recidiva local e a sobrevida global, na análise univariada foram: subtipo histológico diferente do osteoblástico ($p=0,017$) e o tamanho tumoral maior que 15 cm ($p=0,048$). Em relação à SLM o subtipo não osteoblástico ($p=0,007$) teve um pior

prognóstico. O subtipo histológico manteve sua significância na análise multivariada em todas as sobrevidas estudadas.

SUMMARY

SUMMARY

Bispo Jr. RZ. **Prognostic factors of survivor in primary osteosarcoma: Huvos's grade I versus II.** São Paulo, 2009. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

The purpose of this study was to compare the prognostic of survivor of histologic graduation post chemotherapy (Huvos's grade I *versus* II), aiming to identify prognostic factors concerning to local recurrence free survival (LRFS), metastases free survival (MFS) and overall survival (OS) in patients with nonmetastatic primary osteosarcoma. This study included 24 patients registred in the Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Brazil, from 2000 to 2004. Survivor rates were calculed using Kaplan-Meier method. Huvos's grade (I e II) were compared using the Log Rank test. Cox proportional hazards model was used for multifatorial analysis. Statistical significance was defined as a p value less than 0,05. The Huvos's grade I *versus* II was not significant factor for LRFS, MFS or OS. The adverse factors for LRFS and OS in univariate analysis were nonosteoblastic histologic subtypes (p=0,017) and large tumor (p=0,048). For MFS nonosteoblastic histologic subtypes (p=0,007) had worse prognostic. The histologic subtypes maintained their significance in multivariate testing on all studied survivor.

1. INTRODUÇÃO

Os tumores primários que atingem o tecido ósseo são incomuns dentre as neoplasias em geral (DORFMAN, CZERNIAK, 1995).

O osteossarcoma é uma neoplasia maligna agressiva, de origem mesenquimal, caracterizada por formação irregular de osso imaturo, produção de matriz osteóide e células fusiformes estromais malignas (SCHAJOWICZ et al., 1995). É um dos mais comuns sarcomas ósseos primários, não hematopoiéticos (DORFMAN, CZERNIAK, 1995; DORFMAN, CZERNIAK, 1998; RAYMOND et al., 2002) com pequena predileção pelo gênero masculino sobre o oposto (DAHLIN, UNNI, 1996; DORFMAN, CZERNIAK, 1998; RAYMOND et al., 2002).

Os osteossarcomas podem ser primários ou secundários. Estes últimos são formas de sarcomas que ocorrem em ossos afetados por anormalidades preexistentes (FOREST et al., 2002), como Doença de Paget, pós-radiação, infartos ósseos, displasia fibrosa ou osteomielite (DAHLIN, UNNI, 1996; DORFMAN, CZERNIAK, 1998; FOREST et al., 2002); já nos primários, essas condições precursoras não são observadas.

Quando primários, são considerados uma doença do jovem (RAYMOND et al., 2002), com o pico de incidência na segunda década de vida (DAHLIN, UNNI, 1996; DORFMAN, CZERNIAK, 1998) correspondendo em crianças maiores e adolescentes (12-18 anos) à terceira causa das neoplasias mais freqüentes, precedida pelas leucemias e linfomas (PROVISOR, 1997).

Nos Estados Unidos a incidência anual de osteossarcoma é de 6,5 pacientes por milhão de crianças ou 900 casos novos (Detailed Guide: Osteosarcoma What Are The Key Statistics About Osteosarcoma?, 2009). No Brasil, a real incidência é difícil de ser

determinada pela falta de registros adequados. Porém, estima-se que haja 350 casos novos por ano (PETRILLI et al., 2006).

Sua etiologia permanece desconhecida (DAHLIN, UNNI, 1996; RAYMOND et al., 2002), mas sabe-se que seu período de maior incidência coincide com o estirão da puberdade, época de crescimento rápido dos ossos longos, sugerindo assim, uma correlação entre esta fase da vida e o aparecimento do tumor (DORFMAN, CZERNIAK, 1998; LINK et al., 2002).

Podem ocorrer em qualquer localização anatômica. Acometem preferencialmente as metáfises dos ossos longos, com os três principais sítios no fêmur distal, tíbia e úmero proximais (DAHLIN, COVENTRY, 1967; PETRILLI et al., 1991a; GLASSER et al., 1992; JESUS-GARCIA et al., 1996; CASSONE et al., 1998; FUCHS et al., 1998; FERRARI et al., 2001; RAYMOND et al., 2002; RECH et al., 2004; PETRILLI et al., 2006). Aproximadamente metade dos casos está localizada na região do joelho (DAHLIN, UNNI, 1996; DORFMAN, CZERNIAK, 1998).

Histologicamente, os osteossarcomas podem ser classificados em diversos tipos: osteoblástico, condroblástico, fibroblástico, rico em células gigantes, epitelióide, pequenas células ou telangectásico, dependendo do elemento celular dominante. Quanto a localização da lesão no osso, esses são denominados parosteal, periosteal ou intra-medular. O tipo convencional, emergindo da cavidade intra-medular, representa aproximadamente 75% de todos os osteossarcomas (MERTENS et al., 1993).

Clinicamente estes tumores manifestam-se, no início, com dor local, geralmente inespecífica, com ou sem tumor palpável associado, podendo variar de semanas a meses (DAHLIN, UNNI, 1996; DORFMAN, CZERNIAK, 1998; RAYMOND et al., 2002; GUERRA et al., 2006).

O diagnóstico é confirmado pelo exame anatomopatológico, através da biópsia óssea da lesão, devendo esta, ser realizada por profissional experiente e familiarizado com a doença, para que não haja risco de disseminação do tumor (LINK et al., 2002; RECH et al., 2004).

O tratamento adequado do osteossarcoma de alto grau de malignidade consiste em uma abordagem multidisciplinar baseada na quimioterapia pré-operatória (neo-adjuvante), cirurgia e quimioterapia pós-operatória (adjuvante).

O prognóstico dos pacientes portadores de osteossarcoma melhorou consideravelmente nas últimas décadas. Isto se deve ao estadiamento adequado desses tumores, apurados métodos de imagem e principalmente a poliquimioterapia. A sobrevida livre de doença em cinco anos pode chegar a 60-70%, com os protocolos de quimioterapia mais recentes (MEYERS et al., 1992; BACCI et al., 1993; PROVVISOR et al., 1997; SOUHAMI et al., 1997; FERRARI et al., 2001).

A má resposta histológica à quimioterapia pré-operatória, avaliada pelo grau de necrose da peça cirúrgica, é também considerada um dos fatores prognósticos desfavoráveis mais relevantes na sobrevida de pacientes com osteossarcoma (HUDSON et al., 1990; LINK et al., 1991; PETRILLI et al., 1991a; GLASSER et al., 1992; MEYERS et al., 1992; DAVIS et al., 1994; SAETER et al., 1997; BACCI et al., 2002; BIELACK et al. 2002; RECH et al., 2004; PETRILLI et al., 2006; PAKOS et al., 2009). Na literatura, o método ainda mais utilizado, é o descrito por HUVOS et al. em 1977, no qual esses autores dividiram o grau de necrose em 4 tipos: Grau I – sem efeito da quimioterapia; Grau II – resposta parcial com mais de 50% de necrose; Grau III – mais que 90% de necrose, com tumor viável presente; ou Grau IV – sem tumor viável. Segundo ROSEN et al. (1982) são considerados bons e maus respondedores, os pacientes que apresentam na peça ressecada,

necrose tumoral acima e abaixo de 90%, respectivamente. Com base nestas classificações, questionamos: haveria diferença no prognóstico de pacientes que apresentam 80 ou 10% de necrose tumoral induzida pela quimioterapia, apesar de ambos serem considerados maus respondedores?

A identificação de variáveis que determinem o prognóstico do osteossarcoma poderia permitir a estratificação em subgrupos com melhor ou pior risco de recidiva local, metástases e óbito pela doença. A descoberta desses fatores prognósticos permite a seleção de pacientes de risco, visando à melhoria dos resultados terapêuticos.

2. OBJETIVOS

1. Comparar o prognóstico de sobrevida da graduação histológica (graus I *versus* II de Huvos) após quimioterapia nos pacientes portadores de osteossarcoma, tratados segundo o Estudo V do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma (GBTTO).

2. Identificar fatores prognósticos no que diz respeito à sobrevida livre de recidiva local (SLRL), sobrevida livre de metástase (SLM) e sobrevida global (SG) em pacientes portadores de osteossarcoma primário de alto grau de malignidade, não metastático ao diagnóstico, com má resposta quimioterápica (graduação anatomopatológica I e II de Huvos).

3. REVISÃO DA LITERATURA

BOYER (1805) citado por MEHLMAN & CRIPE em 2008, foi o primeiro autor a utilizar o termo osteossarcoma, o descrevendo como uma entidade distinta de outras lesões ósseas mais freqüentes.

Em 1921, nos Estados Unidos, CODMAN *apud* MEHLMAN & CRIPE (2008) cria o Registro de Sarcoma Ósseo, um importante passo nos estudos desta rara neoplasia. Ainda no século XX, JAFFE, publica livros textos sobre patologia óssea, organizando esta área.

Até o início dos anos 70, o único tratamento proposto para o paciente portador de osteossarcoma era a amputação, sem a disponibilidade de tratamentos adjuvantes efetivos. Apesar das cirurgias ablativas, o prognóstico era sombrio, com apenas 10-25% dos pacientes sem metástases visíveis ao diagnóstico inicial permanecendo vivos sem doença após cinco anos de seguimento (DAHLIN, COVENTRY, 1967; MARCOVE et al., 1970; TAYLOR et al., 1978; CAMPANACCI et al., 1981).

Os agentes quimioterápicos como a doxorrubicina e metotrexato, passam a ser utilizados na década de 70 (CORES et al., 1972; JAFFE et al., 1974; ROSEN et al., 1974; JAFFE et al., 1977; JAFFE et al., 1978) com resultados mais animadores, surgindo um novo conceito no tratamento dos sarcomas ósseos.

De forma concomitante, iniciando na década de 70, vários estudos clínicos são publicados com o objetivo de identificar fatores prognósticos que influenciem na sobrevida destes pacientes. Entretanto, devido à grande variação na metodologia utilizada nesses estudos, os resultados são inconsistentes sendo difícil determinar o real efeito prognóstico das variáveis avaliadas (DAVIS et al., 1994). Visando também a avaliação de fatores preditores em larga escala, uma atual colaboração internacional (PAKOS et al., 2009), onde

participaram 10 times de investigadores em diversos continentes, totalizou 2680 pacientes. Apesar da significativa casuística, diversos vieses das variáveis estudadas fazem persistir dúvidas quanto aos seus efetivos efeitos prognósticos.

Na segunda metade da década de 70, ROSEN et al. (1976/1979) introduzem a quimioterapia pré-operatória, também denominada neo-adjuvante, com os objetivos de diminuir a probabilidade de metástases e facilitar o ato cirúrgico (permitindo cirurgias mais conservadoras).

Em 1977, HUVOS et al. idealizam uma forma de avaliar o grau de necrose tumoral (medindo a porcentagem) induzido pela quimioterapia pré-operatória, através do estudo anatomopatológico da peça cirúrgica.

Na contramão da tendência difundida por diversos artigos que favorecem o uso da quimioterapia no tratamento do sarcoma ósseo, um estudo conduzido pela Mayo Clinic (Rochester, EUA) não consegue demonstrar o benefício da mesma (GILCHRIST et al., 1981).

Logo no início da década de 80, ENNEKING e seus colaboradores, propõem um sistema para estadiamento cirúrgico dos sarcomas músculo-esqueléticos, baseado nos compartimentos anatômicos, com uma notável aplicação prática. Nele os tumores ósseos malignos, como os osteossarcomas, são divididos em baixo (estádio I) e alto grau (estádio II), podendo ser intra (A) ou extra-compartimental (B). Os pacientes com metástases ao diagnóstico são considerados como estágio III.

Ainda nos anos 80, o desenvolvimento da ressonância magnética proporciona imagens mais acuradas definindo melhor a extensão do tumor em relação às regiões anatômicas (KRICUN, 1993), facilitando de sobremaneira o estadiamento locorregional.

Em 1982, com objetivo de testar o real papel da quimioterapia no tratamento dos osteossarcomas, surge o *MIOS*, do inglês, *Estudo Multi-Institucional sobre Osteossarcoma*. O primeiro estudo randomizado e controlado, que foi logo interrompido dois anos após seu início: as análises preliminares indicam expressiva diferença na sobrevida dos pacientes que receberam quimioterapia (60%) comparada aos que só trataram com cirurgia (11%) (LINK et al., 1991).

Uma revisão sistemática, publicada por DAVIS e colaboradores (1994), baseada na análise crítica de oito principais artigos selecionados em duas décadas (1973 a 1992), conclui ser a necrose tumoral a variável prognóstica mais importante para os pacientes com osteossarcoma. Nesta revisão, o gênero, idade, localização e tamanho do tumor, não são consensos para significância prognóstica.

Nos anos 90, alguns trabalhos afirmam que o fator prognóstico desfavorável mais importante ao diagnóstico inicial é a presença de metástases sistêmicas (MEYERS, GORLICK, 1997), com uma sobrevida livre de eventos menor que 10% em cinco anos (BACCI et al., 1997; HARRIS et al., 1998).

De forma evolutiva, o tratamento cirúrgico vem alcançando índices de preservação dos membros em torno de 50-80% dos casos (LINK et al., 1991; SIM, FRASSICA, 1992; BACCI et al., 2001), sem, contudo, aumentar significativamente o risco de recidiva local ou de óbito (ROUGRAFF et al., 1994), fatos observados inclusive em nosso meio (JESUS-GARCIA et al., 1996; CASSONE et al., 1998; PETRILLI et al., 2006).

Um recente estudo retrospectivo multiinstitucional (PAKOS et al., 2009) sugere que a combinação de cirurgia e quimioterapia parece ser a escolha padrão de tratamento e, de forma similar, a quimioterapia pode ser melhor utilizada se pré e pós-operatoriamente.

Nas últimas décadas houve uma grande mudança no diagnóstico e tratamento desses tumores gerando um significativo acréscimo da sobrevida dos pacientes em cinco anos, que outrora atingia cerca de 10-25% e atualmente mantém-se na casa dos 50-75%, segundo estudos norte-americanos e europeus (ROSEN et al., 1979; HUDSON et al., 1990; BRAMWELL et al., 1992; GLASSER et al., 1992; MEYERS et al., 1992; BACCI et al., 1993; PROVVISOR et al. 1997; SOUHAMI et al., 1997; FUCHS et al., 1998; BACCI et al., 2000; BIELACK et al., 2002). Os estudos brasileiros (PETRILLI et al., 1991a,b; JESUS-GARCIA et al., 1996; CASSONE et al., 1998; PETRILLI et al., 2006), também comprovam esta evolução na terapêutica multidisciplinar com os nossos pacientes apresentando sobrevidas cada vez maiores, apesar de inferiores à maioria das taxas estrangeiras citadas.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. CASUÍSTICA

Foram estudados os prontuários de pacientes com diagnóstico anatomopatológico de osteossarcoma primário realizado pelo Grupo de Oncologia Ortopédica do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 2000 a 2004, tratados de acordo com o Estudo V do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma (Figura 1). Destes 45 pacientes, 19 foram excluídos do estudo por apresentarem metástases na avaliação inicial a época do diagnóstico. Outros dois casos foram também excluídos: um por não ter sido submetido à quimioterapia neo-adjuvante/baixo grau de malignidade (osteossarcoma de superfície - parosteal -); e outro, pelo óbito pré-operatório, oriundo de complicação pela quimioterapia. A análise das variáveis foi realizada, então, em 24 prontuários de pacientes submetidos a tratamento no IOT/HC/FMUSP. A revisão anatomopatológica foi feita a partir de blocos de parafina contendo fragmentos do tumor através da peça cirúrgica, em todos os casos.

4.1.1 ESTUDO DA CASUÍSTICA

1. Variáveis epidemiológicas e clínicas

Gênero e idade

Dos 24 pacientes estudados, 14 (58,3%) eram do sexo masculino e 10 (41,7%) do feminino, com uma proporção de 1,4:1,0 (Tabela 1).

A idade variou entre cinco e 44 anos, com uma média de $15,75 \pm 7,57$ anos (mediana de 15 anos).

Localização anatômica

Dezessete (70,8 %) dos pacientes apresentaram tumor no fêmur, especificamente no seu terço distal (Figura 2). Dos remanescentes, a tíbia foi afetada quatro (16,7 %) vezes e o úmero duas (8,3 %), todos na região proximal. A maxila foi acometida uma vez (4,2%). A região do joelho (fêmur distal e tíbia proximal) foi a mais freqüente, com 87,5 % dos casos (Tabela 1).

Quadro clínico e seu tempo de duração

A queixa clínica mais presente foi a dor local. O tumor foi o sinal mais freqüente, ocorrendo em associação com a dor em 58,3 % dos casos. A fratura patológica, geralmente como primeira manifestação clínica, ocorreu em 12,5% dos casos (Tabela 1).

O tempo entre o início do sinal e/ou sintoma e a procura ao médico, variou entre 0 e 12 meses, com uma média de $3,67 \pm 2,81$ meses (mediana de três meses), nos pacientes estudados.

4.2. MÉTODO

4.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NO ESTUDO

Todos os pacientes incluídos no presente estudo obedeceram aos seguintes critérios de elegibilidade:

- Confirmação anatomopatológica de osteossarcoma primário: todas as lâminas foram revisadas por uma patologista, especializada em tecidos músculos-esqueléticos;
- Pacientes tratados (no período) pelo mesmo protocolo de quimioterapia neoadjuvante (Estudo V, GBTO);
- Pacientes operados no I.O.T. para controle local do tumor primário pós-quimioterapia;

- Pacientes considerados maus respondedores da quimioterapia instituída pré-operatória (Graus I e II) segundo a classificação de HUVOS et al. (1977).

4.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO ESTUDO

Foram excluídos os seguintes pacientes:

- Com metástases pulmonares ou ósseas na avaliação inicial;
- Com tumores de baixo grau de malignidade;
- Que não foram submetidos à quimioterapia neo-adjuvante ou faleceram na eminência da mesma;
- Submetidos a algum tratamento prévio (do tumor) à matrícula no I.O.T.

4.2.3. VARIÁVEIS ESTUDADAS

O valor prognóstico de algumas importantes variáveis epidemiológicas e clínicas, anatomopatológicas e terapêuticas foi avaliado, também, com base nas curvas de sobrevida livre de recidiva local (SLRL), sobrevida livre de metástase (SLM) e sobrevida global (SG):

1. Variáveis epidemiológicas e clínicas: em todos os casos foram analisados os registros referentes ao gênero, idade ao diagnóstico, região anatômica acometida, sinal e/ou sintoma clínico mais freqüente e seu tempo de duração, presença ou não de metástase pulmonar e de óbito pela neoplasia durante o tempo de seguimento desses pacientes.

2. Variáveis anatomopatológicas: todas as lâminas foram revisadas por uma patologista experiente em neoplasias musculoesqueléticas, em uma análise cega da identidade e situação clínica dos pacientes. O subtipo histológico e a resposta histológica (grau de necrose celular) à quimioterapia neo-adjuvante também foram determinados em todos os casos. O tamanho do tumor foi mensurado na peça cirúrgica após sua exérese, assim como, a margem de ressecção operatória, expressos em centímetros.

3. Variáveis terapêuticas: o tipo de tratamento cirúrgico utilizado, assim como os casos de recidivas locais.

4.2.4. CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DAS VARIÁVEIS

1. Variáveis epidemiológicas e clínicas

- Gênero – masculino e feminino;
- Idade – os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo o ponto de corte 15 anos (mediana): idade menor/igual e superior a 15;
- Região anatômica (localização do tumor) – consideramos dois principais grupos: tumor no fêmur e extra-fêmur;
- Quadro clínico – sinal e/ou sintoma mais freqüente. Aqui, dois grupos foram formados: os que apresentaram e não, fratura patológica ao diagnóstico;
- Tempo de duração da queixa clínica – tempo desde o surgimento do primeiro sinal ou sintoma até a consulta ao médico. O ponto de corte foi três (meses pela mediana) no grupo estudado;
- Metástase pulmonar – presença ou ausência, durante o seguimento;
- Óbito – ocorrência ou não, pela doença.

2. Variáveis anatomopatológicas

- Tipo histológico – a classificação dos osteossarcomas em tipos foi realizada com base nos aspectos histológicos segundo os critérios da Classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) (FLETCHER et al., 2002). A subdivisão compreendeu dois grupos: osteoblástico e não osteoblástico;
- Grau de necrose – os tumores foram classificados em graus, I e II, levando-se em conta o aspecto histológico pós-quimioterapia, segundo HUVOS et al. (1977).

- Tamanho do tumor – a peça cirúrgica foi mensurada nos três planos (dimensões), utilizando-se uma escala em centímetros, sendo registrada a maior medida. Após mensurado o tumor seria enquadrado em um dos intervalos a seguir: menor e igual a 15 e maior que 15 centímetros (PETRILLI et al. 1991a);
- Margem cirúrgica – todas consideradas adequadas. O ponto de corte foi dois milímetros (média) no grupo estudado.

3. Variáveis terapêuticas

- Tipo de tratamento cirúrgico – os pacientes foram submetidos à exérese cirúrgica do tumor, realizando-se amputação ou preservação do membro com substituição óssea;
- Recidiva local – ocorrência ou não, durante o seguimento ambulatorial.

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

O banco de dados foi confeccionado em uma tabela do programa “Exel 2007 *for* Windows” após aplicação de um protocolo aos prontuários, e as análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico SPSS (Versão 12.0; Inc., Chicago, IL).

Inicialmente, foi feita a análise descritiva da amostra através de médias, medianas e porcentagens. Foram calculadas as freqüências simples de todas as variáveis estudadas. As probabilidades de sobrevida acumuladas foram feitas pela técnica de Kaplan-Meier.

Todas as variáveis foram analisadas quanto à sua importância em relação ao prognóstico para sobrevida livre de recidiva local, sobrevida livre de metástase e sobrevida global. Os índices I e II de HUVOS, para o grau de necrose pós o efeito quimioterápico, foram avaliados como variáveis para determinação de seu valor prognóstico, em relação às sobrevidas utilizando-se o teste Log-Rank.

Efetuamos a simplificação dos números utilizando técnicas de arredondamento padronizadas com eliminação das casas decimais para os valores das frequências e taxas de sobrevida. A análise multivariada foi feita pela técnica de regressão logística com modelo de risco proporcional de COX. A significância estatística foi definida para os valores de $p < 0,05$.

Tabela 1 – Distribuição das variáveis epidemiológicas e clínicas para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico

Variável	Categoria	Frequência (n)	Percentual (%)
Gênero	Masculino	14	58.3
	Feminino	10	41.7
Idade (anos)	≤ 15	16	66.7
	> 15	8	33.3
Queixa Clínica	Dor	7	29.2
	Dor + Tumor	14	58.3
	Fratura Patológica	3	12.5
Duração da Queixa (meses)	< 3	9	37.5
	≥ 3	15	62.5
Localização	Maxila	1	4.2
	Úmero proximal	2	8.3
	Fêmur distal	17	70.8
	Tíbia proximal	4	16.7

Sem 0	Sem 3	Sem 6	Sem 9	Aval
cispl	Ifos	cispl	Ifos	pré-op
adria	AD	adria	AD	
	Sem 12	Sem 15	Sem 18	Sem 21
CIRURGLA	cispl	Ifos	cispl	Ifos
	adria	AD	adria	AD
	cisplatina 120 mg/m ² /ciclo		DT- 180 mg/m ²	
	adriamicina 80 mg/m ² /ciclo		DT- 320 mg/m ²	
	ifosfamida 13,5g/m ² /ciclo		DT- 54 g/m ²	

Figura 1 - Quadro explicativo demonstrando o Estudo V utilizado pelo Grupo Brasileiro Cooperativo de Tratamento do Osteossarcoma (GBTO)

adria= adriamicina; **cispl**= cisplatina; **ifos**= ifosfamida; **DT**= dose total

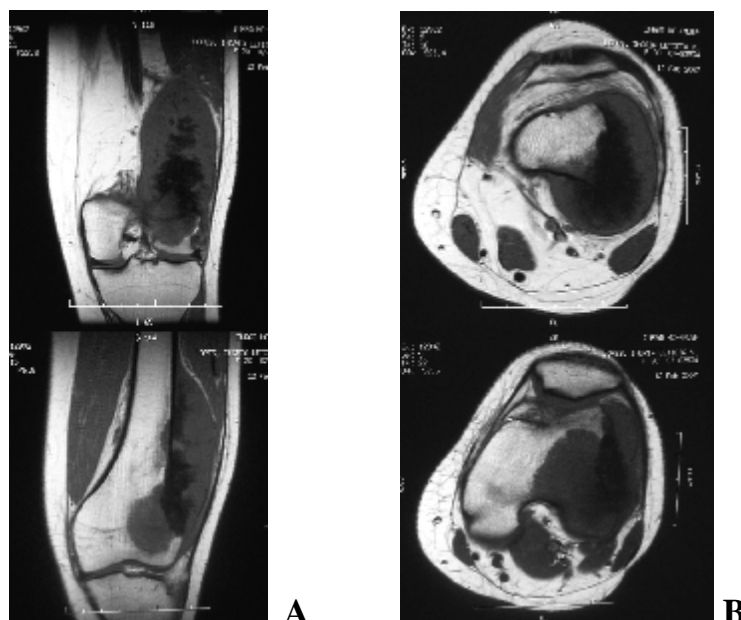


Figura 2 – Imagens de Ressonância Magnética demonstrando processo expansivo tumoral (osteossarcoma) na metáfise e epífise distais do fêmur esquerdo, acometendo também, partes moles (extra-compartimental). Imagens coronais (A) e axiais (B) em T1

5. RESULTADOS

1. Variáveis epidemiológicas e clínicas

Metástase pulmonar

A metástase pulmonar foi identificada em nove (37%) pacientes (Tabela 2). Todos desenvolveram metástases pulmonares após o diagnóstico de osteossarcoma e oito foram a óbito, variando de dois a 54 meses de seguimento. Um paciente encontra-se vivo com doença pulmonar há 17 meses.

Tempo de acompanhamento

O tempo médio de acompanhamento dos portadores de osteossarcoma não metastático em nossa casuística foi de 39,08 meses (com desvio-padrão de 28,16 meses e mediana de 47 meses), variando de dois a 83 meses.

Óbito pela neoplasia

O óbito decorrente do osteossarcoma foi 41,7 % dos casos (Tabela 2).

2. Variáveis anatomopatológicas

Histologia e tamanho do tumor

A variante osteoblástica representou o tipo histológico mais comum, acometendo 10 dos 24 casos. A frequência de casos por subtipo histológico de osteossarcoma foi a seguinte: osteoblástico (41,7%) e não osteoblástico (58,3%) (condroblástico, misto, telangectásico, rico em células gigantes e fibroblástico) (Figura 3).

O tamanho do tumor variou de quatro a 29 centímetros em seu maior parâmetro, com uma média de $12,26 \pm 6,15$ cm (mediana de 10,50 cm), segundo mensurações das peças após ressecções cirúrgicas. Posteriormente foram separados conforme os grupos: menor igual a 15cm (78,3%) e maior que 15cm (21,7%) (Tabela 3).

Grau de necrose tumoral pós-quimioterapia (HUVOS et al. 1977)

Quanto à resposta histológica à quimioterapia pré-operatória, de acordo com os critérios de HUVOS, na amostra de 24 casos: 18 (75,0%) apresentavam HUVOS grau I e seis (25,0%) HUVOS grau II (Figuras 4 e 5).

Margem cirúrgica

A margem de ressecção cirúrgica variou de 0,10 a 1,00 centímetros, com uma média de 0,26 (desvio-padrão de 0,24) e mediana de 0,10 (Tabela 3).

3. Variáveis terapêuticas

Tratamento cirúrgico e adjuvante

Os tumores foram ressecados em todos os casos com ressecção ampla ou radical, segundo a classificação de ENNEKING et al. (1980). Cirurgias preservadoras de membros e função foram realizadas na grande maioria dos casos (91,7%) (Figura 6). Nas substituições foram utilizadas endopróteses não convencionais (81,8%) e aloenxertos (18,2%) (Figura 7).

Todos os pacientes receberam quimioterapia (QT) pré-operatória segundo o Estudo V do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma (com cisplatina, ifosfamida e adriamicina, totalizando nove ciclos para pacientes não metastáticos ao diagnóstico).

Recidiva local

Foram observadas recidivas locais em dois (8,3%) casos, ambos não osteoblásticos (Tabela 4). Os dois (100%) pacientes que sofreram recidiva local apresentaram metástase pulmonar e evoluíram ao óbito.

Tabela 2 – Distribuição suplementar das variáveis epidemiológicas e clínicas para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico

Variável	Categoria	Frequência (n)	Percentual (%)
Metástase Pulmonar	Sim	9	37.0
	Não	15	63.0
Óbito	Sim	10	41.7
	Não	14	58.3

Tabela 3 – Distribuição das variáveis anatomopatológicas para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico

Variável	Categoria	Frequência (n)	Percentual (%)
Grau de Huvos	I	18	75.0
	II	6	25.0
Tipo Histológico	Osteoblástico (O)	10	41.7
	Condrolástico (C)	5	20.8
	Fibroblástico	1	4.2
	Misto (O + C)	3	12.5
	Rico em células gigantes	1	4.2
	Telangectásico	2	8.3
	Não classificado	2	8.3
Tamanho do Tumor * (centímetros)	≤ 15	18	78.3
	> 15	5	21.7
Margem Cirúrgica (milímetros)	< 2	13	54.2
	≥ 2	11	45.8

* Avaliado em 23 pacientes.

Tabela 4 – Distribuição das variáveis terapêuticas para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico

Variável	Categoria	Frequência (n)	Percentual (%)
Recidiva Local	Sim	2	8.3
	Não	22	91.7
Tipo de Cirurgia	Preservadora	22	91.7
	Ablativa	2	8.3

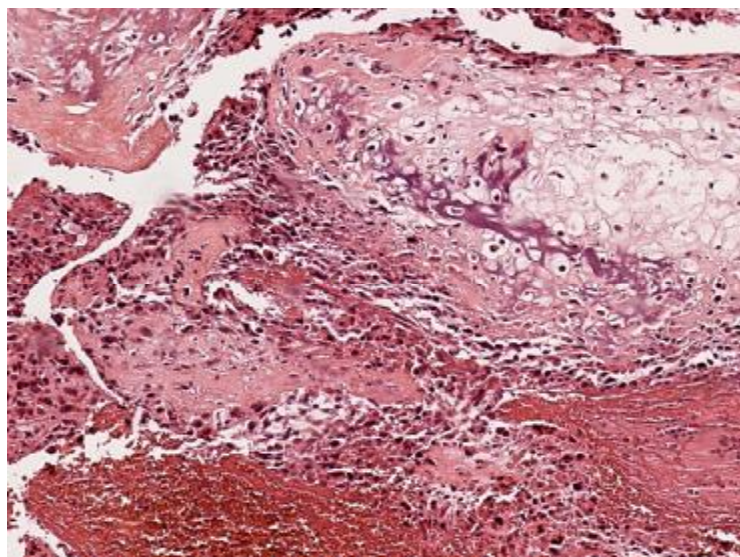


Figura 3 – Fotomicrografia mostrando o tipo telangectásico de osteossarcoma (não osteoblástico) (200 X-HE)

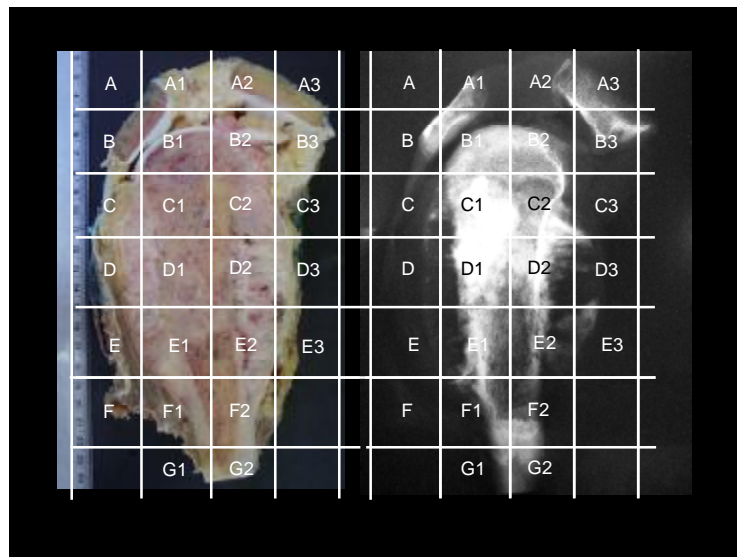


Figura 4 – Preparação de uma peça cirúrgica (macroscopia) e sua radiografia para análise microscópica (histopatológica) tumoral pós-quimioterapia

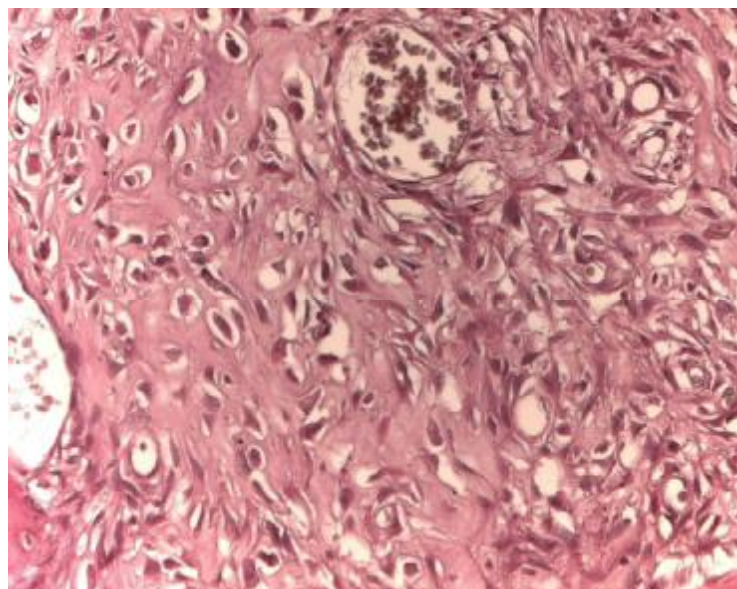


Figura 5 – Fotomicrografia mostrando o grau de necrose tumoral (14,3%) pós-quimioterapia segundo os critérios de Huvos (Grau I)



Figura 6 – Fotografia do intra-operatório evidenciando a ressecção ampla tumoral da região distal do fêmur esquerdo



Figura 7 – Radiografia em perfil da região do joelho, onde observamos a substituição osteo-articular por endoprótese modular não convencional

5.1 FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À SOBREVIDA LIVRE DE RECIDIVA LOCAL

A curva de sobrevida livre de recidiva local para os 24 pacientes é apresentada na Figura 8. As taxas de SLRL para esses pacientes foram 61% e 55% respectivamente em dois e cinco anos. Os fatores que influenciaram o risco de recidiva local na análise univariada foram: o tamanho do tumor ($p=0,048$) e subtipo histológico ($p=0,017$). Tumor com mais de 15 cm em seu maior eixo foi considerado fator adverso; os subtipos considerados não osteoblásticos apresentaram maior índice de recidiva local comparados aos tipos osteoblásticos. Os demais fatores estudados não atingiram níveis de significância estatística para valores de $p<0,05$ (gênero, idade, localização do tumor, quadro clínico e seu tempo de duração, margem cirúrgica e tipo de tratamento cirúrgico efetuado).

Os graus de necrose tecidual pós-quimioterápica (I *versus* II de Huvos) não atingiram níveis de significância estatística e não foram considerados fatores prognósticos para a SLRL (Figura 9).

As curvas de sobrevida para as variáveis com significância estatística (tipo histológico e tamanho do tumor) podem ser observadas nas Figuras 10 e 11.

Realizamos a análise multivariada pelo modelo de regressão logística de riscos proporcionais de COX para avaliação do risco de recidiva local. Para esta análise usamos as variáveis tipo histológico e tamanho do tumor, pois foram as variáveis que apresentaram um $p<0,10$ na univariada (Curva de Kaplan-Meier). Aplicamos no modelo um processo de seleção de variáveis “stepwise” e observamos que a variável que se associa com a SLRL é o tipo histológico. Portanto, o risco de um paciente não sobreviver com recidiva local é 8,4 vezes maior, quando ele apresenta o tipo histológico diferente do osteoblástico (Tabela 5).

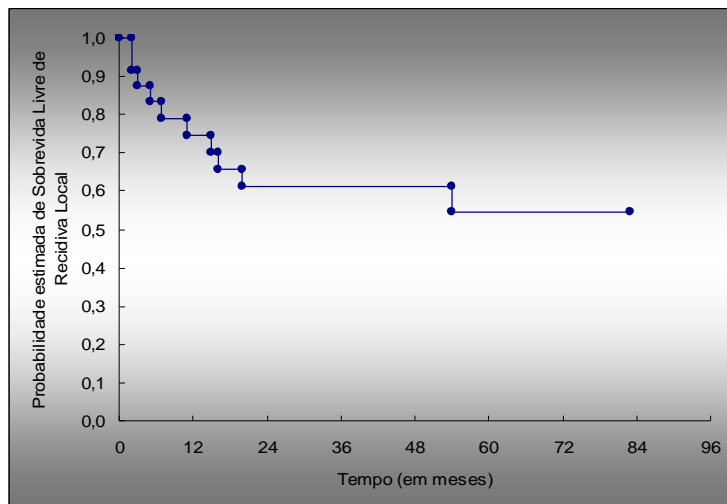


Figura 8 - Curva da sobrevida livre de recidiva local em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico

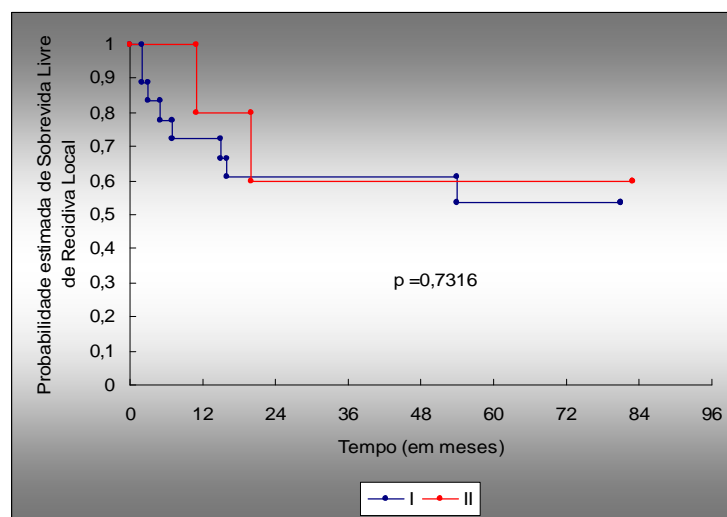


Figura 9 - Curva da sobrevida livre de recidiva local em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico, segundo o grau de necrose tumoral pós efeito quimioterápico (I e II de Huvos)

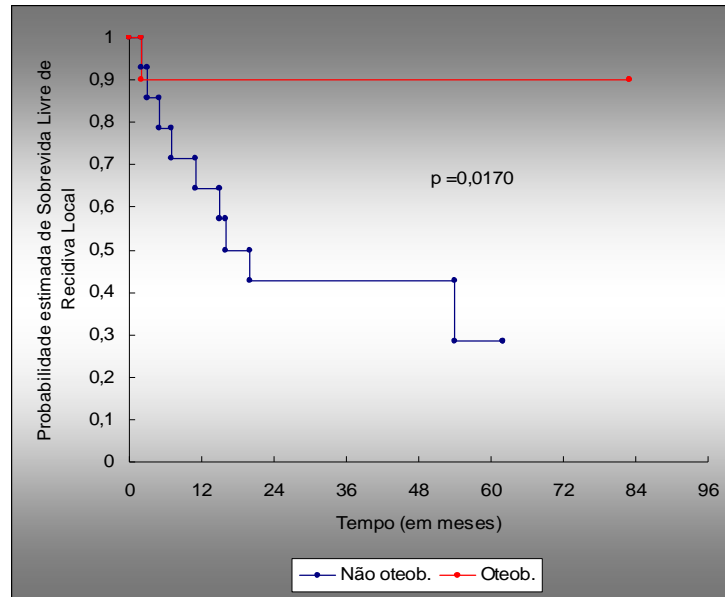


Figura 10 - Curva da sobrevida livre de recidiva local em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico, segundo o tipo histológico

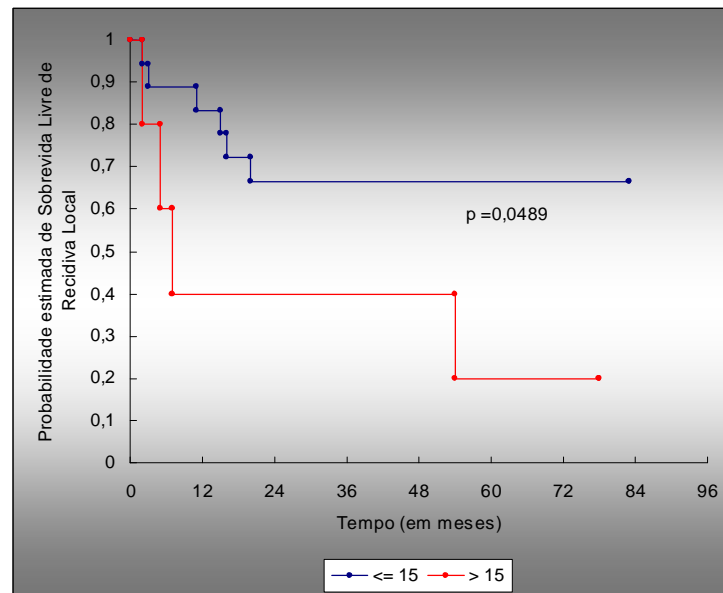


Figura 11 - Curva da sobrevida livre de recidiva local em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico, segundo o tamanho do tumor

Tabela 5 – Modelo multivariado de COX para SLRL

Total		Eventos	Censurados	Percentual Censurados		
23		10	13	56.52		
Variável	gl	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	Qui-quadrado de Wald	p	Risco Relativo
Tipo Histológico	1	2.123306	1.06087	4.00590	0.0453	8.359

5.2 FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À SOBREVIDA LIVRE DE METÁSTASE

A curva de sobrevida livre de metástase para os 24 pacientes é apresentada na Figura 12. As taxas de SLM para esses pacientes foram 57% e 51% respectivamente em dois e cinco anos. Influenciou o risco de metástase na análise univariada apenas o subtipo histológico ($p=0,007$). O subtipo não osteoblástico apresentou maior índice de metástase comparado ao tipo osteoblástico. Os outros fatores estudados não atingiram níveis de significância estatística para valores de $p<0,05$ (idade, gênero, localização do tumor, quadro clínico e seu tempo de duração, tamanho do tumor, margem cirúrgica e tipo de tratamento cirúrgico).

Comparados os graus de necrose tumoral (Huvos I *versus* II), os mesmos não atingiram níveis de significância estatística, não sendo considerados fatores prognósticos para a SLM (Figura 13).

A curva de sobrevida para a variável com significância estatística (tipo histológico) é exposta na Figura 14.

Observamos que o parâmetro tipo histológico é o único estatisticamente significativo na análise multivariada pelo modelo de regressão de COX, para sobrevida livre de metástase. Então, o risco de um paciente que apresente metástase pulmonar, no decorrer do tratamento, não sobreviver é 10 vezes maior quando possui osteossarcoma diferente do tipo osteoblástico (Tabela 6).

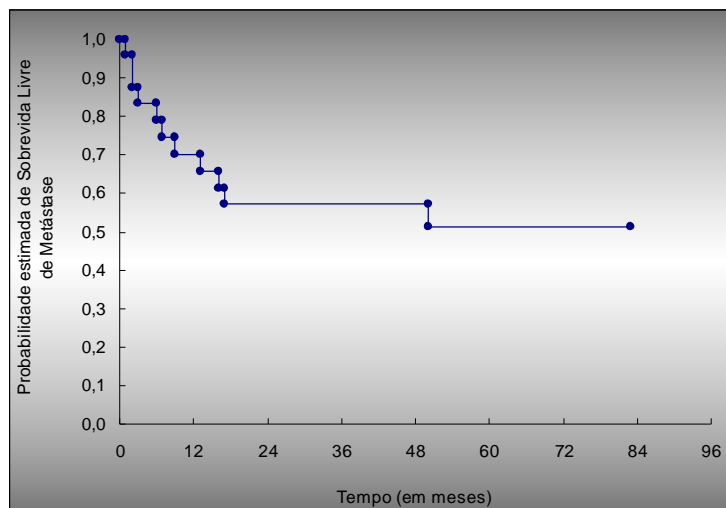


Figura 12 - Curva da sobrevida livre de metástase em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico

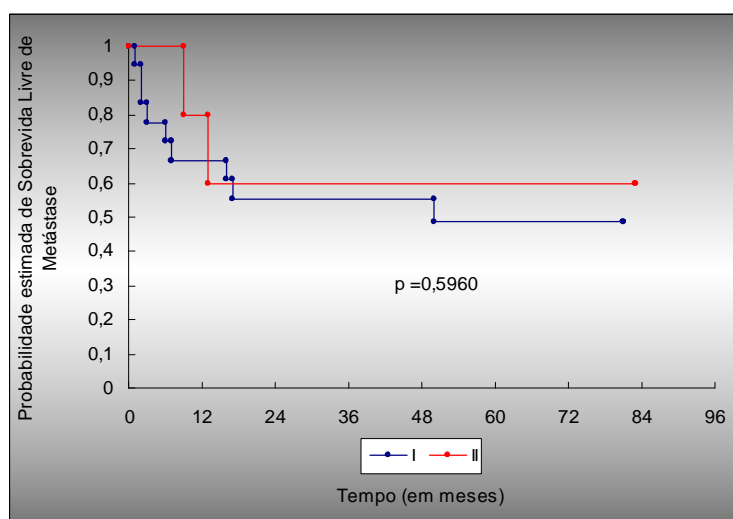


Figura 13 - Curva da sobrevida livre de metástase em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico, segundo o grau de necrose tumoral pós efeito quimioterápico (I e II de Huvos)

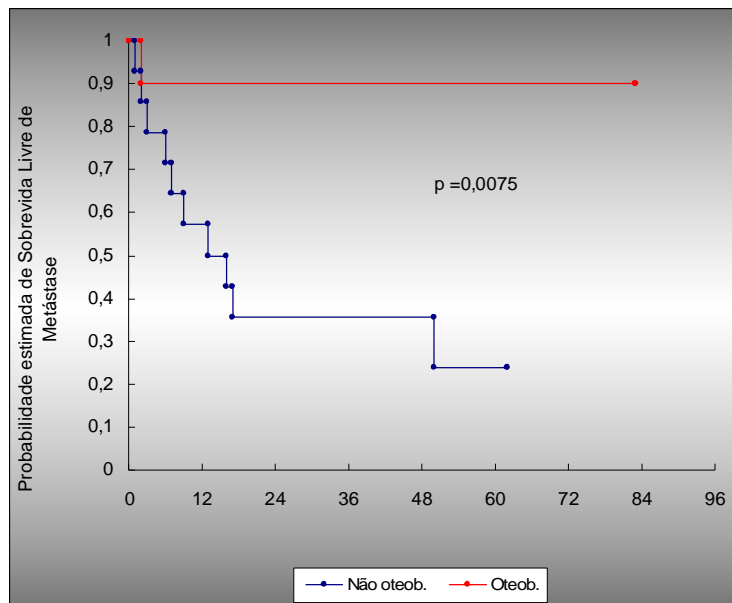


Figura 14 - Curva da sobrevida livre de metástase em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico, segundo o tipo histológico

Tabela 6 – Modelo multivariado de COX para SLM

Total		Eventos	Censurados	Percentual Censurados		
23		11	12	52.17		
Variável	gl	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	Qui-quadrado de Wald	p	Risco Relativo
Tipo Histológico	1	2.306045	1.05647	4.76454	0.0291	10.035

5.3 FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS À SOBREVIDA GLOBAL

A curva de sobrevida global é mostrada na Figura 15. Em dois e cinco anos as taxas de sobrevida global para os 24 pacientes estudados foram 61% e 55%, respectivamente. Os seguintes fatores influenciaram o risco de óbito na análise univariada: subtipo histológico ($p=0,017$) e o tamanho do tumor ($p=0,048$). Gênero, idade, localização do tumor, quadro clínico e seu tempo de duração, margem cirúrgica e tipo de tratamento cirúrgico realizado, não atingiram níveis de significância estatística para valores de $p<0,05$.

Na graduação anatomopatológica, Huvos I *versus* II, também não influenciou a SG (Figura 16).

As curvas de sobrevida para as variáveis com significância estatística (tamanho tumoral e tipo histológico) podem ser visibilizadas nas Figuras 17 e 18.

Para a análise multivariada usamos as variáveis tipo histológico e tamanho do tumor (com $p<0,10$ na análise univariada). Aplicamos no modelo um processo de seleção de variáveis “stepwise” e observamos que a variável que se associa com a SG é o tipo histológico. O risco do paciente não sobreviver é 8,4 vezes maior quando ele apresenta o tipo não osteoblástico (Tabela 7).

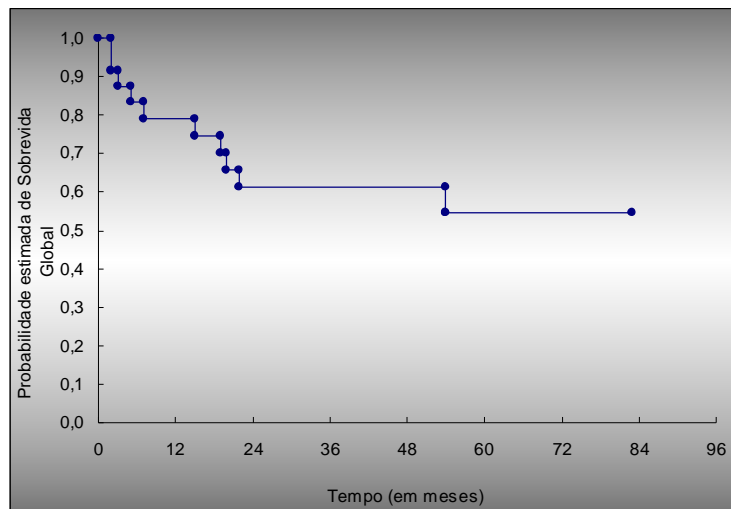


Figura 15 - Curva da sobrevida global em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico

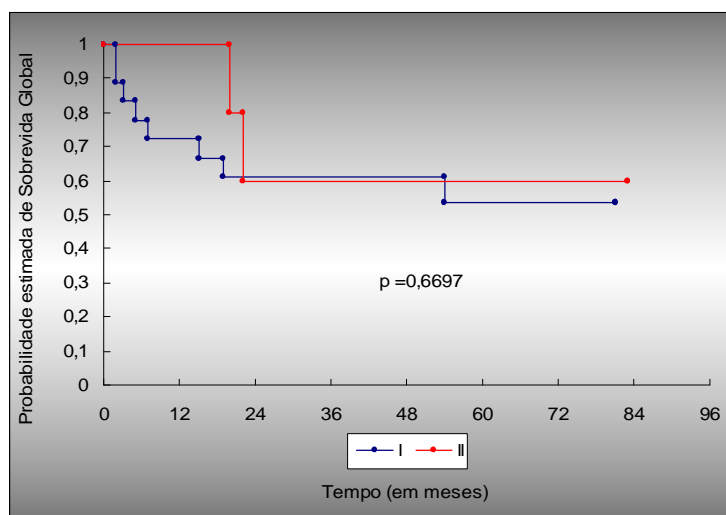


Figura 16 - Curva da sobrevida global em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico segundo o grau de necrose tumoral pós efeito quimioterápico (I e II de Huvos)

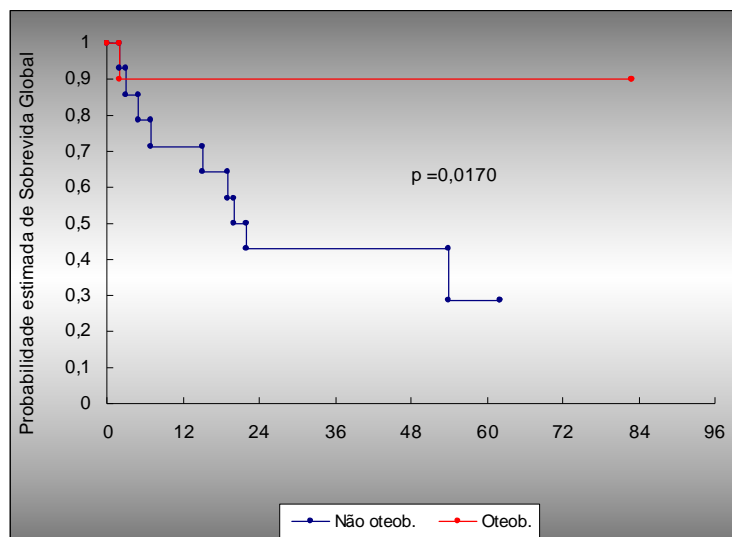


Figura 17 - Curva da sobrevida global em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico, segundo o tipo histológico

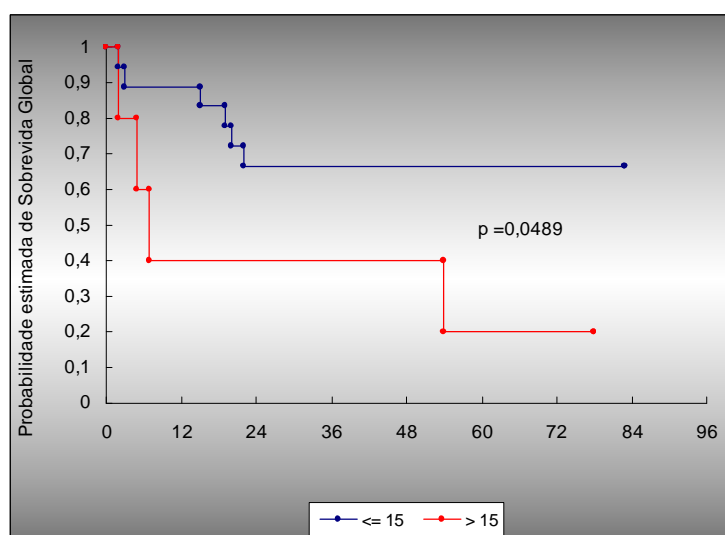


Figura 18 - Curva da sobrevida global em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico, segundo o tamanho do tumor

Tabela 7 – Modelo multivariado de COX para SG

Total		Eventos	Censurados	Percentual Censurados		
23		10	13	56.52		
Variável	gl	Parâmetro Estimado	Erro Padrão	Qui-quadrado de Wald	p	Risco Relativo
Tipo Histológico	1	2.123306	1.06087	4.00590	0.0453	8.359

6. DISCUSSÃO

Apesar da relativa raridade do osteossarcoma, diversos estudos, inclusive no nosso meio (BENTZEN et al., 1988; PETRILLI et al., 1991a; GLASSER et al., 1992; DAVIS et al., 1994; BIELING et al., 1996; JESUS-GARCIA et al., 1996; CASSONE et al., 1998; FERRARI et al., 2001; BIELACK et al., 2002; RECH et al., 2004, PAKOS et al., 2009), têm procurado identificar fatores de riscos que possam influenciar na história natural do tumor e no prognóstico do paciente.

A própria frequência reduzida dessa patologia explicaria a nossa pequena casuística, somem-se a isto, diversos e rígidos critérios de inclusão e exclusão utilizados neste estudo visando manter uma amostra homogênea e assim, avaliar fielmente os fatores prognósticos.

No contexto geral, a idade de distribuição destes tumores é bimodal, com o primeiro e maior pico de incidência ocorrendo durante a segunda década de vida (DAHLIN, UNNI, 1996; DORFMAN, CZERNIAK, 1998). O segundo, e menor pico pode ser observado em pacientes com mais de 40-50 anos de idade (DORFMAN, CZERNIAK, 1998; FOREST et al., 2002), geralmente secundário a uma alteração óssea preexistente (DAHLIN, UNNI, 1996; DORFMAN, CZERNIAK, 1998; FOREST et al., 2002). O clássico portador do osteossarcoma primário é jovem e do gênero masculino (PETRILLI et al., 1991a; GLASSER et al., 1992; FUCHS et al., 1998; DAHLIN, UNNI, 1996; JESUS-GARCIA et al., 1996; CASSONE et al., 1998; FERRARI et al., 2001; RAYMOND et al., 2002; RECH et al., 2004; PAKOS et al., 2009), concordantes com os resultados da nossa série. As variáveis idade (RAYMOND et al., 1987; SPANIER et al., 1990; BIELACK et al., 2002) e gênero (GOORIN et al., 1987; RAYMOND et al., 1987) foram consideradas fatores prognósticos em algumas séries, apenas na análise univariada. Porém, PETRILLI et al.,

(1991a) afirmaram ser o sexo masculino um mau prognóstico e FERRARI et al. (2001) indicaram que a idade influenciou de forma significativa na sobrevida de seus pacientes, na dupla análise (uni e multivariada). Aqui, o gênero e a idade não se mostraram significantes variáveis prognósticas, em concordância com outros estudos (HUDSON et al., 1990; BIELING et al., 1996).

Analisando a região anatômica mais afetada por estes tumores a literatura evidencia o fêmur como o sítio mais freqüente, seguido pela tíbia e úmero, respectivamente (DAHLIN, COVENTRY, 1967; PETRILLI et al., 1991a; GLASSER et al., 1992; JESUS-GARCIA et al., 1996; CASSONE et al., 1998; FUCHS et al., 1998; FERRARI et al., 2001; RAYMOND et al., 2002; RECH et al., 2004; GUERRA et al., 2006; PETRILLI et al., 2006; PAKOS et al., 2009). Aqui também, foram os locais mais acometidos. Quando avaliado o sítio do tumor como variável prognóstica, alguns trabalhos demonstram uma relevância adversa dos tumores axiais comparados aos do esqueleto apendicular (SIMON, 1978; BIELACK et al., 2002). Nesta série, não concordamos com esses achados, muito provavelmente por possuímos apenas um caso de acometimento axial (maxila). Em relação ao osso, GLASSER et al. (1992) e PAKOS et al. (2009) relatam um pior prognóstico para os tumores localizados no fêmur e, de forma divergente, GOORIN et al. (1987) no úmero. Nossos dados, estatisticamente, são discordantes, não evidenciando a localização do osteossarcoma como um fator adverso, em semelhança com muitos artigos (HUDSON et al., 1990; BACCI et al., 1993; FUCHS et al., BACCI et al., 2002).

Em duas revisões literárias sobre os fatores prognósticos no osteossarcoma (DAVIS et al., 1994; SAETER et al., 1997), os autores afirmam que a idade, gênero e localização do tumor não são tratados pela literatura de forma consensual como variáveis relevantes.

A queixa clínica frequentemente encontrada é a dor. Este sintoma, geralmente está presente no processo como forma de alerta, exceto nos casos de fratura patológica. Nesta série a queixa de aumento de volume local encontrava-se associada ao processo algico em pouco mais da metade dos casos, similares a outros estudos (CASSONE et al., 1998; RECH et al., 2004).

A literatura demonstra uma variação de sete a 17% de fratura patológica nas séries de osteossarcoma (HUDSON et al., 1990; GLASSER et al., 1992; CASSONE et al., 1998; GUERRA et al., 2006), compatível com este trabalho (12,5%). Em concordância com alguns estudos (HUDSON et al., 1990; GLASSER et al., 1992), nesta casuística não observamos um pior prognóstico nos casos de fratura patológica ao diagnóstico inicial.

O tempo médio entre o primeiro sinal/sintoma e a procura ao médico, por parte dos nossos pacientes foi de aproximadamente quatro meses, variando entre zero e 12 meses. Apesar da sua elevada média, o tempo de duração dos sinais/sintomas não demonstrou um pior prognóstico nas sobrevidas estudadas, assim como na série de PETRILLI et al. (2006). Outros autores brasileiros (JESUS-GARCIA et al., 1996; CASSONE et al., 1998; GUERRA et al., 2006; PETRILLI et al., 2006) também evidenciaram uma maior média, se comparadas às médias estrangeiras (BIELACK et al., 2002). Estes dados sugerem que o estágio da doença na sua apresentação, depende mais das propriedades biológicas (BACCI et al., 2002) do tumor que do diagnóstico tardio. Contudo, é importante salientar que na presente série foram incluídos somente pacientes não metastáticos ao diagnóstico.

O seguimento adequado dos pacientes identificou metástases pulmonares em pouco mais de um terço deles, através de Tomografia Computadorizada do tórax. A presença de metástases está diretamente relacionada à pior prognóstico na sobrevida: oito dos nove

pacientes que desenvolveram doença metastática, foram a óbito (88.8%) em dois a 54 meses.

Neste estudo, o tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 40 meses. Relativo a esse tempo de seguimento na avaliação de recidiva local, o mesmo pode ser considerado adequado: segundo alguns autores, as recorrências surgem, com maior frequência, nos primeiros dois anos (PICCI et al., 1994). Na avaliação das metástases o fato é similar, visto que BACCI et al. (1991) afirmam que apenas 9% dos pacientes apresentam doença metastática após 24 meses de seguimento.

Na grande maioria dos estudos (PETRILLI et al., 1991a; GLASSER et al., 1992; DORFMAN, CZERNIAK, 1995; CASSONE et al., 1998; FERRARI et al., 2001; RECH et al., 2004; PAKOS et al., 2009) a variante osteoblástica representa o tipo histológico mais comum. Fato similar ocorreu nesta série. De acordo com outros artigos (PETRILLI et al., 1991a; FERRARI et al., 2001), aqui o tipo histológico se apresentou como um forte preditor em relação às sobrevidas livre de recidiva local (SLRL), livre de metástase (SLM) e global (SG), tanto nas análises uni como multivariadas. O risco do paciente não sobreviver com recidiva local é 8,4 vezes maior quando ele apresenta tumor diferente do osteoblástico; ainda, o risco do portador de osteossarcoma, que venha apresentar metástase pulmonar, não sobreviver, é 10 vezes maior quando o tumor é também do tipo não osteoblástico. Discordantes com estes artigos, HUDSON et al. (1990) demonstraram que o tipo condroblástico foi mais favorável que o osteoblástico ($p=0,05$). Contudo, essa variável foi marginalmente significativa (limítrofe), observada apenas na análise univariada e relacionada somente à doença recorrente.

Resultados contraditórios são observados na literatura no que diz respeito à correlação entre o tamanho do tumor e o prognóstico do paciente, inclusive nas principais revisões

(DAVIS et al., 1994; SAETER et al., 1997). Os parâmetros utilizados nos estudos (ponto de corte) e a forma de mensuração dos tamanhos tumorais (de uma a três dimensões) podem ser os principais motivos da falta de consenso (HUDSON et al., 1990; PETRILLI et al., 1991a; DAVIS et al., 1994; SAETER et al., 1997; FUCHS et al., 1998; FERRARI et al., 2001; BIELACK et al., 2002; PAKOS et al., 2009). Nesta série, apenas um quinto dos osteossarcomas ressecados mediam mais de 15 cm em seu maior eixo; entretanto, esta minoria apresentou piores resultados em relação a SLRL ($p=0,048$) e SG ($p=0,048$), na análise univariada, corroborando com os dados de vários trabalhos (RAYMOND et al., 1987; SPANIER et al., 1990; LINK et al., 1991; PETRILLI et al., 1991a; WUISMAN et al., 1992; SAETER et al., 1997; FERRARI et al., 2001). Em nossa análise multivariada essa variável prognóstica (tamanho) não manteve sua significância, diferentemente dos trabalhos de PETRILLI e colaboradores (1991a, 2006), apesar dos diferentes pontos de corte utilizados nos seus dois estudos no passado: 15 e 12 cm, respectivamente em 1991 e 2006.

A eficácia da quimioterapia e seu impacto na sobrevida dos pacientes com osteossarcoma estão bem documentados (PETRILLI et al., 2006). Parece ser quase um consenso na literatura (HUDSON et al., 1990; MEYERS et al., 1992; DAVIS et al., 1994; SAETER et al., 1997; FERRARI et al., 2001; BACCI et al., 2002; PAKOS et al., 2009) que o grau de necrose tumoral induzido pela quimioterapia pré-operatória é considerado um importante fator prognóstico nas sobrevidas dos pacientes portadores de osteossarcoma primário, sendo também observado em estudos nacionais (PETRILLI et al., 1991a; JESUS-GARCIA et al., 1996; CASSONE et al., 1998; RECH et al., 2004; PETRILLI et al., 2006), possuindo um melhor prognóstico os pacientes que apresentam na peça cirúrgica ressecada necrose tumoral acima de 90% (tipos III e IV de Huvos); e um pior prognóstico aqueles

cuja peça apresente necrose do tumor inferior a 90% (tipos I e II de Huvos). Assim sendo, comparamos os maus respondedores (< 90% de necrose do tumor): os tipos I (< 50%) *versus* tipo II (50 e 90%) de Huvos, em relação às sobrevidas (SLRL, SLM e SG), constatando que não são fatores adversos. A estratificação nesses grupos (I e II), segundo os critérios de HUVOS et al. (1977), não se mostrou necessária, neste estudo, em virtude do comportamento similar apresentado por ambos os grupos, na análise estatística. Estes resultados estatísticos sugerem uma homogeneidade de comportamento dos grupos I e II de Huvos, inclusive às respostas terapêuticas efetuadas, confirmando uma tendência da literatura mundial, onde o ponto de corte é 90% na análise histológica.

Também não detectamos fatores que influenciem no prognóstico dos tipos I (*n* 18) ou II (*n* 06) de Huvos (separadamente), em todas as variáveis analisadas (epidemiológicas; clínicas; anatomopatológicas; terapêuticas), corroborando, mais uma vez, com um único padrão comportamental destes grupos.

Com o objetivo de reforçar a hipótese de homogeneidade dos grupos I e II de Huvos, quando analisados conjuntamente (*n* 24), em relação às sobrevidas, algumas variáveis de prognóstico tomaram-se significantes: tipo histológico não osteoblástico e o tamanho do tumor maior que 15 centímetros.

A escolha entre o tipo de cirurgia (se conservadora ou ablativa), é multifatorial: depende da possibilidade de obter margens cirúrgicas adequadas, do comprometimento cutâneo e das estruturas neurovasculares, da idade do paciente e das opções do método reconstrutivo (CASSONE et al., 1998). Na imensa maioria dos casos (91,7%), no presente estudo, foram realizadas cirurgias preservadoras dos membros. Nas substituições ósseas, quando realizadas, foram utilizadas aloenxertos em aproximadamente um quinto dos casos, e endopróteses não-convencionais, nos demais.

As margens cirúrgicas microscópicas avaliadas foram consideradas adequadas, apesar de exíguas em alguns casos, variando de um a dez milímetros, com uma média de 0,26 centímetros. A variável margem, neste estudo, não se mostrou um fator prognóstico significativo.

De acordo com a literatura mundial a taxa de recidiva local em osteossarcoma varia de dois a 10% (PICCI et al., 1990; BRAMWELL et al., 1992; GLASSER et al., 1992; BACCI et al., 2000) repetida, também, nas mãos dos cirurgiões brasileiros, apesar das grandes dimensões que o tumor comumente apresenta no momento do diagnóstico em quase todas as séries (PETRILLI et al., 1991a; JESUS-GARCIA et al., 1996; CASSONE et al., 1998; PETRILLI et al., 2006). A nossa série, também, manteve o baixo índice de recidiva local (8,3%).

As taxas de sobrevida global em cinco e 10 anos dos estudos III e IV (GBTO) foram inferiores às taxas reportadas nos ensaios norte-americanos e europeus (PETRILLI et al., 2006). Neste nosso estudo (V do GBTO), entretanto, devemos considerar que as taxas de 61% e 55%, respectivamente em dois e cinco anos, são de um grupo formado por maus respondedores a ação quimioterápica, com uma comprovada tendência às menores taxas de sobrevida. Ainda assim, a estimada taxa de sobrevida global aos cinco anos, deste estudo V (55%) é superior a dos dois estudos anteriores (50.1%), indicando uma tendência à melhora da sobrevida dos pacientes portadores de osteossarcoma tratados em nosso meio.

Neste estudo, a estratificação nos grupos (I e II), segundo os critérios de Huvos, não se mostrou necessária em virtude do comportamento similar apresentado por ambos os grupos, na análise estatística. Estes resultados estatísticos sugerem uma homogeneidade de comportamento dos grupos I e II de Huvos, inclusive às respostas terapêuticas efetuadas,

confirmando uma tendência da literatura mundial, onde o ponto de corte é 90% na análise histológica.

Uma avaliação preliminar deste estudo parece demonstrar ser de comportamentos prognósticos semelhantes os pacientes com os graus I e II (Huvos) da necrose tumoral após quimioterapia neo-adjuvante, apesar da ampla diferença de faixa percentual observada nestes dois grupos quando somados (0 a 90%), necessitando, contudo, de outras pesquisas que estabeleçam uma análise comparativa (grupos I e II de Huvos) para corroborar com a referida afirmação.

7. CONCLUSÕES

1. Os graus I e II de Huvos, quando comparados, não são de valor prognóstico em nenhuma das sobrevidas estudadas (SLRL, SLM e SG), comportando-se de forma semelhante.

2. O tipo histológico do osteossarcoma é um significante e independente preditor das SLRL, SLM e SG.

3. Tamanho do tumor maior que 15cm é fator adverso para a SLRL e SG, não influenciando a SLM.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bacci G, Ferrari S, Bertoni F, Ruggieri P, Picci P, Longhi A et al. Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at Istituto Ortopedico Rizzoli according to the Istituto Ortopedico Rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: an updated report. *J Clin Oncol*. 2000;18:4016-27.

Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Perin S, Forni C, Fabbri N et al.. Pattern of relapse in patients with osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2001;37:23-8.

Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Forni C, Zavatta M, Versari M, Smith K. High grade osteosarcoma of the extremity: Differences between localized and metastatic tumors at presentation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:27-30.

Bacci G, Mercuri M, Briccoli A, Ferrari S, Bertoni F, Donati D, Monti C, Zanoni A, Forni C, Manfrini M. Osteogenic sarcoma of the extremity with detectable lung metastases at presentation. Results of treatment of 23 patients with chemotherapy followed by simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *Cancer*. 1997;79(2):245-54.

Bacci G, Picci P, Ferrari S, Ruggieri P, Casadei R, Tiengui A et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for non metastatic osteosarcoma of the extremity. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate, followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer*. 1993;72:3227-38.

Bacci G, Picci P, Pignatti G, De Cristofaro R, Dallari D, Avella M et al. Neoadjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;270:80-98.

Bentzen SM, Poulsen HS, Kaae S, Jensen OM, Johansen H, Mouridsen HT et al. Prognostic factors in osteosarcomas. A regression analysis. *Cancer.*1988;62:194-200.

Bielack S, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol.* 2002;20:776-90.

Bieling P, Rehan N, Winkler P, Helmke K, Maas R, Fucs N et al. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J Clin Oncol.* 1996;14:848-58.

Bramwell VHC, Burgers M, Sneath R, Souhami R, van Oosterom AT, Voût PA et al. A comparison of two short intensive adjuvant chemotherapy regimens in operable osteosarcoma of limbs in children and young adults: The first study of the European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol.* 1992;10:1579-91.

Campanacci M, Bacci G, Bertoni F, Picci P, Minutillo A, Franceschi C. The treatment of osteosarcoma of the extremities: twenty year's experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli. *Cancer.* 1981;48(7):1569-81.

Cassone AE, Gonçalves JCB, Silva AAM, Epelman S, Amstalden EMI. Tratamento multidisciplinar do osteossarcoma . *Rev Bras Ortop*. 1998;33(11):835- 40.

Cores EP, Holland JF, Wang JJ, Sinks LF. Doxorubicin in disseminated osteosarcoma. *JAMA*. 1972;221:1132-8.

Dahlin DC, Coventry MB. Osteogenic sarcoma: A study of six hundred cases. *J Bone Joint Surg Am*. 1967;49:101-10.

Dahlin DC, Unni KK. *Bone tumor: General aspects and data on 11,087 cases*. 5th ed Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. Chapter 11, p.143-178: Osteosarcoma.

Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol*. 1994;12:423-31.

Detailed Guide: Osteosarcoma. What Are The Key Statistics About Osteosarcoma? [online]. Revisado em 14/01/2009. Disponível em: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_What_are_the_key_statistics_for_osteosarcoma_52.asp?sitearea. Acesso em 28 março 2009.

Dorfman HD, Czerniak B. Bone Cancers. *Cancer*. 1995;75:203-210.

Dorfman HD, Czerniak B. *Bone Tumors*. 1th ed. St Louis: Mosby; 1998. Chapter 5, p.128-247: Osteosarcoma.

Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. Current concepts review. The surgical satging of musculoskeletal sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 1980;62(6):1027-30.

Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, Picci P, Giacomini S, Longhi A, Bacci G. Predictive factors of disease- free survival for nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Ann Oncol.* 2001;12(8):1145-50.

Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. *Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone.* Lyon: IARC Press; 2002.

Forest M, De Pinieux G, Knuutila S. Secondary osteosarcoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editores. *Pathology and genetics of tumours of the soft tissues and bones.* Lyon: IARC Press; 2002. p.277-8.

Fuchs N, Bielack SS, Epler D, Bieling P, Delling G, Körholz D et al. Long-term results of the cooperative German-Austrian-Swiss osteosarcoma study group's protocol COSS-86 of intensive multidrug chemotherapy and surgery for osteosarcoma of the limbs. *Ann Oncol.* 1998;9(8):893-9.

Gilchrist GS, Pritchard DJ, Dahlin DC, Ivins JC, Taylor WF, Edmonson JH. Management of osteogenic sarcoma: a perspective based on the Mayo Clinic experience. *Nat Cancer Inst Monogr.* 1981;56:193-9.

Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rosen G. Survival, prognosis and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer*. 1992;69(3):698-708.

Goorin AM, Perez-Atayde A, Gebhardt M, Andersen JW, Wilkinson RH, Delorey MJ et al.. Weekly high-dose methotrexate and doxorubicin for osteosarcoma: The Dana-Farber Cancer Institute/The Children's Hospital-Study III. *J Clin Oncol*. 1987;5(8):1178-84.

Guerra RB, Tostes MD, Miranda LC, Camargo OP, Batista AM, Caiero MT et al.. Comparative analysis between osteosarcoma and Ewing's sarcoma: evaluation of the time from onset of signs and symptoms until diagnosis. *Clinics*. 2006;61(2):99-106.

Harris MB, Gieser P, Goorin AM, Ayala A, Shochat SJ, Ferguson WS, Holbrook T, Link MP. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3641-8.

Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, Ayala A, Raymond K, Carrasco H, Wallace S, Murray J, Robertson R. Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from 10-year experience. *J Clin Oncol*. 1990;8:1988-97.

Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, en bloc resection and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med*. 1977;101(1):14-8.

Jaffe N, Frei E 3rd, Traggis D, Cassady D, Watts JR, Fuller RM. Adjuvant methotrexate and citovorum factor treatment of osteogenic sarcoma. *N Engl J Med.* 1974;291:994-7.

Jaffe N, Frei E 3rd, Traggis D, Watts H. Weekly high-dose methotrexatecitrovorum factor in osteogenic sarcoma. *Cancer.* 1977;39(1):45-50.

Jaffe N, Frei E 3rd, Watts H, Traggis D. High dose methotrexate in osteogenic sarcoma: a 5-year experience. *Cancer Treat Rep.* 1978;62(2):259-64.

Jesus-Garcia R., Consentino E., Camargo OP, Baptista PPR, Croci AT, Korukian M et al.. Tratamento ortopédico do osteossarcoma. Grupo cooperativo brasileiro de tratamento do osteossarcoma. *Rev Bras Ortop.* 1996;31(11):871-8.

Kricun ME. Imaging of bone tumors. Philadelphia: W. B. Saunders;1993. p.677.

Link MP, Gebhardt MC, Eilber F. Osteosarcoma. In: Pizzo, PA; Poplack, DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 4th Edition, 2002. p.889-920.

Link MP, Goorin AM, Horowitz M, Meyer WH, Belasco J, Baker A et al. Adjuvant chemotherapy of high grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multiinstitutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;270:8-14.

Marcove RC, Miké V, Hajeh JV, Levin AG, Hutter RV. Osteosarcoma under the age of twenty-one: a review of one hundred and forty- five operative cases. *J Bone Joint Surg Am.* 1970;52(3):411-23.

Mehlman CT, Cripe TP. Osteosarcoma. In: eMedicine-Osteosarcoma [online]. Revisado em 28/03/2008. Disponível em: <http://www.emedicine.com/orthoped/topic531.htm>. Acesso em 28 março 2009.

Mertens F, Mandahl N, Orndal C, Baldetorp B, Bauer HC, Rydholm A, Wiebe T, Willén T, Akerman M, Heim S, Mitelman F. Cytogenetic findings in 33 osteosarcomas. *Int J Cancer.* 1993;55(1):44-50.

Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(4):973- 89.

Meyers PA, Heller G, Healy J, Huvos A, Lane J, Marcove R et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: The Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol.* 1992;10(1):5-15.

Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, Koumoullis HD, Abudu A, Brammer JAM et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. *Eur J Cancer.* 2009, doi:10.1016/j.ejca.2009.03.005.

Petrilli AS, Camargo B, Odone Filho V, Bruniera P, Brunetto, A, Penna V et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma treatment group studies III and IV: prognostic factors and impact on survival. *J Clin Oncol*. 2006;24:1161-1167.

Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, Lopes LF, Bianch A, Lopes A et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer*. 1991a;68(4):733-7.

Petrilli AS, Penna V, Lopes A et al.. IIIB osteossarcoma. Current management, local control, and survival statistics. *Clin Orthop*. 1991b;270:60-6.

Picci P, Capanna R, Bacci G, Mercuri M, Biagini R, Ruggieri P et al. Margins, necrosis and local recurrence after conservative surgery in osteosarcoma. *Chir Organi Mov*. 1990;75(1 Suppl):82-5.

Picci P, Sangiorgi L, Rougraff BT, Neff JR, Casadei R, Campanacci M. Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1994;12(12):2699-705.

Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, Krailo MD, Makley JT, Yunis EJ et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):76-84.

Raymond AK, Chawla SP, Carrasco CH, Ayala AG, Fanning CV, Grice B et al. Osteosarcoma chemotherapy effect: A prognostic factor. *Semin Diagn Pathol.* 1987;4(3):212-36.

Raymond AK, Ayala AG, Knuutila S. Secondary osteosarcoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editores. *Pathology and genetics of tumours of the soft tissues and bones.* Lyon: IARC Press; 2002. p.264-70.

Rech A, Castro Junior CG, Mattei J, Gregianin L, Di Leone L, David A et al. Clinical features in osteosarcoma and prognostic implications. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(1):65-70.

Rosen G, Caparros B, Huvos AG, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer.* 1982;49(6):1221-30.

Rosen G, Marcove RC, Caparros B, Nirenberg A, Kosloff C, Huvos AG. Primary osteogenic sarcoma: the rationale for preoperative chemotherapy and delayed surgery. *Cancer.* 1979;43(6):2163-77.

Rosen G, Murphy ML, Huvos AG, Gutierrez M, Marcove RC. Chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement in the treatment of osteogenic sarcoma. *Cancer.* 1976;37(1):1-11.

Rosen G, Suwansirikul S, Kwon C, Tan C, Wu SL, Beattie EJ Jr, Murphy ML. High-dose methotrexate with citrovorum factor rescue and adriamycin in osteogenic osteosarcoma. *Cancer*. 1974;33(4):1151-63.

Rouggraff BT, Simmon MA, Kneisl JS, Grenberg DB, Mankin HJ. Limb salvage compared with amputation for osteosarcoma of the distal and of the femur: a long-term oncological, functional, and quality-of-life study. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76:649-56.

Saeter G, Elomaa I, Wahlqvist Y, Alvegard TA, Wiebe T, Monge O et al. Prognostic factors in bone sarcomas. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1997;273:156-60.

Schajowicz F, Sissons HA, Sobin LH. The World Health Organization's Histologic Classification of Bone Tumors. A Commentary on the Second Edition. *Cancer*. 1995;75:1208-1214.

Sim FH, Frassica FJ. General perspectives, pathogenesis, pathophysiology and skeletal dysfunction. *Orthopaedics*. 1992;15(5):599-604.

Simon R. Clinical prognostic factors in osteosarcoma. *Cancer Treat Rep*. 1978;62(2):193-7.

Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, Nooij M, Spooner D, Bramwell VH et al. Randomized trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: A study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet*. 1997;350(9082):911-7.

Spanier SS, Shuster JJ, Vander Griend RA. The effect of local extent of the tumor on prognosis in osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 1990;72(5):643-53.

Wuisman P, Enneking WF, Roesner A. Local growth and the prognosis of osteosarcoma. *Int Orthop.* 1992;16(1):55-8.