

**ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DOS ASPECTOS
CLÍNICOS, HISTOPATOLÓGICOS E
TERAPÊUTICOS EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES COM OSTEOSSARCOMA**

ANA LUIZA DE SOUZA BEZERRA LIRA

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação Interinstitucional em Oncologia da
Fundação Antônio Prudente em Parceria com a
Sociedade Pernambucana de Combate ao Câncer,
para obtenção do título de Mestre em Ciências
Área de concentração: Oncologia**

**Orientadora: Dra. Célia Beatriz Gianotti Antoneli
Co-Orientador: Dr. Antônio Marcelo Gonçalves de
Souza**

São Paulo

2019

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Lira, Ana Luiza De Souza Bezerra

Análise da associação dos aspectos clínicos, histopatológicos e terapêuticos em crianças e adolescentes com osteossarcoma / Ana Luiza de Souza Bezerra Lira - São Paulo, 2019.

78p.

Dissertação(Mestrado)-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em parceria com o Hospital de Câncer de Pernambuco

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Célia Beatriz Gianotti Antoneli

Descritores: 1. Osteossarcoma/Osteossarcoma. 2. Neoplasias/Neoplasms. 3. Criança/Child. 4. Estudos de Coortes/Cohort Studies. 5. Estudos Retrospectivos/Retrospective Studies. 6. Estimativa de Kaplan-Meie/Kaplan-Meier Estimate

*“Ninguém poderá jamais aperfeiçoar-se, se não tiver o mundo como mestre. A
experiência se adquire na prática”
William Shakespeare*

DEDICATÓRIA

A **minha família** por ter acreditado em minha capacidade e colaborado sempre com muito amor em todos os momentos e orações.

Ao meu **esposo Luiz Carlos**, por toda a dedicação e estímulo durante os momentos mais difíceis, não deixando jamais, que o desânimo se apoderasse de mim.

Ao meu filho amado **Luiz Gabriel** que alegra os meus dias, mesmo em momentos de aflição. Sendo uma criança, compreensiva me alegrando e entusiasmando com os seus conselhos durante o período do curso, quem mais me incentivou e colaborou com paciência, “*calma mamãe, vá*

estudar, você sempre consegue, estou rezando por você". Foi em você que busquei forças pra essa conquista.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por mais uma conquista alcançada e que na sua infinita bondade me fortalece e me guia para que eu possa seguir enfrente e trilhar meus caminhos com esperança e dedicação.

À minha orientadora Dra. Célia Beatriz Gianotti Antoneli pela contribuição na construção desse estudo e revisões efetuadas. Obrigada pela oportunidade de poder fazer parte de sua jornada científica.

Ao meu co-orientador Dr. Antônio Marcelo Gonçalves de Souza pela confiança, disponibilidade quando precisei, receptividade e oportunidade de aprendizado em oncologia ortopédica, minha admiração e agradecimento.

Em especial à Dra. Leuridan Torres pela sua atenção, buscando sempre o melhor para cada aluno, sem medir esforços, sempre disponível e por compartilhar todos os seus conhecimentos acadêmicos e experiência profissional. Agradeço também a sua amizade e lições de humildade e competência.

Ao Hospital de Câncer de Pernambuco pela oportunidade para realização desse trabalho.

A equipe de auditoria do HCP, muito obrigada pelo carinho e incentivo, tenho muito orgulho de fazer parte dessa equipe.

A Adriana Jano, por todo apoio, compreensão e carinho e pelas palavras de motivação sempre oportunas e a sua cumplicidade em todos os momentos.

A equipe da DGPCS/SES, por todo carinho que recebi durante meus momentos de aflição e por toda compreensão de Cláudia Assis e Amélia Caldas.

A Kirley Texeira, por todo carinho, torcida e abraços dados, sempre me apoiando e incentivando.

Aos meus pais e minha irmã Cintia, por tantas palavras de carinho e orações, mesmo distante não deixando me abater em momentos difíceis.

A minha querida sogra e amiga Cecé e meu sogro Luiz Carlos, pelo apoio e por proporcionar meus momentos de estudo, cuidado com tanto amor e carinho do seu neto.

A querida Fátima que me ajuda a enfrentar tantas batalhas que trilham no meu

caminho e sempre cuidando do meu filho com um amor de mãe, principalmente durante esses anos de curso.

Às minhas amigas que o mestrado me proporcionou: Ana Maria, Cintia, Conceição Hander, Edla, Gabriela, Juvanier, por toda parceria, motivação e escuta em todos os momentos, com grandes risadas das situações vivenciadas.

A equipe do SAME e do RHC do HCP pela cooperação e no recrutamento dos prontuários e ajuda nas coletas de dados.

Meu Muito Obrigada!

RESUMO

Lira ALSB. **Análise da associação dos aspectos clínicos, histopatológicos e terapêuticos em crianças e adolescentes com osteossarcoma.** São Paulo, 2019. [Dissertação de Mestrado-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com o Hospital de Câncer de Pernambuco]

Introdução: O osteossarcoma é um tumor maligno raro, tipo mais comum de câncer ósseo, com maior frequência em crianças e adolescentes. É um tumor agressivo que evolue rapidamente, porém quando diagnosticado precocemente aumenta as chances de cura e, por conta da evolução das técnicas cirúrgicas e de novas drogas quimioterápicas, vem a permitir um tratamento mais específico. **Objetivo:** Avaliar, no osteossarcoma, a associação entre as características sociodemográficas, clínicas-patológicas e terapêuticas em crianças e adolescentes com a evolução da doença. **Metodologia:** Estudo de coorte retrospectivo entre os anos de 2010 a 2017, onde foram incluídos um total de 64 pacientes com osteossarcoma de ambos os sexos com idade ≤ 21 anos. Os dados foram provenientes de prontuários e para a análise estatísticas de associação foram utilizados os testes exato de Fischer e Qui-quadrado, sendo considerado significativo $p < 0,05$. A estimativa do tempo de sobrevida foi realizada pela curva de Kaplan-Meier e teste de *Log-rank*. **Resultados:** A mediana da idade foi 14 anos, a maioria do sexo masculino (57,8%) e raça não branca (89,1%). No sexo feminino, houve uma maior frequência de tumor no fêmur (66,7%), de localização distal (66,7%) e tamanho menor que 15 cm (85,2%) quando comparado ao grupo masculino ($p=0,041$; $p=0,043$; $p=0,025$, respectivamente). No sexo masculino, houve uma maior frequência de órbito (59,5%; $p=0,023$). Na faixa etária <13 , a quimioterapia metronômica foi realizada em 79,7% dos casos ($p < 0,0001$). No grupo com tamanho tumoral ≥ 15 , obteve uma maior frequência de estágio III (94,4%), cirurgias com amputação (72,0%), quimioterapia metronômica (70,8%), metástases e órbitos (72,0%) ($p < 0,05$). O grupo com aparecimento de metástases, verificou-se uma maior frequência de recidiva local (30,0%). A mediana

de sobrevida global (SG) foi 4,08 anos dos paciente com o mínimo de 0,15 anos e máximo de 9,55 anos. A mediana de SG no grupo do sexo masculino foi de 2,5 anos com taxa de SG de 50,6%, e no sexo feminino foi de 73,2% ($p=0,0188$). A mediana de SG no grupo com tumor < 15 cm foi de 1,86 anos com taxa de SG de 83,6% e de 46,6% no grupo com tumores ≥ 15 cm ($p=0,0002$). **Conclusão:** No osteossarcoma, os principais fatores associados ao prognóstico desfavorável foram ser do sexo masculino e ter tamanho tumoral acima de 15 cm.

Palavras chave: Câncer infantil, Tumor ósseo, Osteossarcoma, Estudos Retrospectivos.

SUMMARY

Lira ALSB. [Analysis of the association of clinical, histopathological e therapeutic aspects, in children and teenagers with osteosarcoma]. São Paulo, 2019. [Dissertação de Mestrado-Programa de Pós-Graduação Interinstitucional em Oncologia da Fundação Antônio Prudente em Parceria com o Hospital de Câncer de Pernambuco]

Introduction: Osteosarcoma is a rare malignant tumor and the most prevalent bone malignant tumor in children and teenagers. They are aggressive and grow rapidly but when diagnosed early, chances of cure raise and, due to appropriate polichemotherapy and surgical management limb salvage is more frequent than amputation. **Objective:** Analyze the clinical follow up of pediatric patients with osteosarcoma treated at the Cancer Hospital of Pernambuco. **Methods:** This is a retrospective cohort study where 64 patients with osteosarcoma of both genders were included. Age varied from > 4 to ≤ 21 years old during the period from 2010 to 2017. All data were collected from patients hospital files and submitted to Fischer and Chi Square tests, being considered significative a $p < 0,05$. The overall survival and free disease survival rates were represented by a Kaplan-Meyer curve and compared to the Log Rank. For the analysis of death association, the Hazard ratio was applied. **Results:** the median age was 14 and the majority of males (57,8%) and non white. Most came from the countryside of Pernambuco and neighbor states (68,8%) and Recife and its metropolitan area (31,3%). Analysing the clinical aspects, the most frequent symptom was a growing mass (40,6%) and intensive pain (34,4%). The histological subtype was the osteoblastic (77,1%) and most frequent tumor site was the femur ($p=0,041$) distally ($p=0,043$) and size $<15\text{cm}$ ($p=0,025$) all significative and associated to the female gender. In the association survival status and gender, the male one was significative to death ($p=0,023$). In relation to TNM staging the most prevalent was stage III (73,4%) being significative to tumors $<15\text{cm}$ ($p=0,040$) and Enneking stage most prevalent was IIB (90,5%). Significance was observed in the association of tumors $<15\text{cm}$, limb salvage surgery ($p=0,037$),

metronomic polichemotherapy ($p=0,024$), overall survival ($p=0,004$) and metastasis ($p=0,004$). Follow up with metastasis during treatment was observed in 46,9% of all cases and associated to local recurrence ($p=0,005$) being the lungs the most frequent site (76,7%). The treatment applied was polichemotherapy (95,3%), surgery (96,9%) being 54,9% amputation and radiotherapy 1,6%. Metronomic chemotherapy was used in 79,7% of all patients showing significance for the age ranging from >4 to <13 ($p=0,0001$). Local recurrence occurred in 15,9% of cases and among them 50% died. The overall survival median was of 4,08 years with a minimum of 0,15 years and free overall survival and disease progression was greater for those using methotexate in high doses. **Conclusion:** It was concluded that tumors $< 15\text{cm}$, female gender and a metronomic polichemotherapy were positive prognostic factors for osteosarcoma and overall survival. The male gender showed to be a negative risk factor leading to death.

Key words: Infantile cancer, bone tumor, osteosarcoma, retrospective studies

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Imagens de Raio X e tomografia computadorizada de um osteossarcoma em úmero proximal	5
Figura 2	Osteossarcoma em criança localizado na tíbia proximal e no fêmur distal	6
Figura 3	Radiografia de uma osteossarcoma em úmero proximal mostrando a aparência do raio de sol, com formação óssea em tecidos moles e triângulos de Codman.....	9
Figura 4	Histologia do osteossarcoma antes (A) e após (B) quimioterapia neoadjuvante.....	10
Figura 5	Desenho ilustrativo da quimioterapia metronômica como terapia multi direcionada.....	14
Figura 6	Trans-operatório em paciente do sexo feminino (14 anos) com tumor em fêmur.....	17
Figura 7	Fluxograma de captação dos pacientes.....	23
Figura 8	Curva de estimativa de sobrevida global em anos dos 64 pacientes com osteossarcoma tratados no Hospital de Câncer de Pernambuco (2010-2017).....	51
Figura 9	Curva de sobrevida global em anos dos 64 pacientes com osteossarcoma segundo o sexo masculino e feminino. Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) 2010-2017	52

Figura 10	Curva de sobrevida global em anos dos 64 pacientes com osteossarcoma segundo faixa etária. Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) 2010-2017	53
Figura 11	Curva de sobrevida global em anos dos 64 pacientes com osteossarcoma dos grupos com tumor < 15 cm e \geq 15 cm. Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) 2010-2017	54
Figura 12	Curva de sobrevida livre de doença e do tempo de progressão em meses dos pacientes com osteossarcoma de acordo com o protocolo quimioterápico	56

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes com osteossarcoma.....	25
Quadro 2	Variáveis anatomopatológicas do Osteossarcoma.....	26
Quadro 3	Variáveis envolvendo características do diagnóstico, da terapêutica e da evolução dos pacientes com osteossarcoma	28
Tabela 1	Distribuição de frequências absolutas e relativas das características sociodemográficas e clínicas dos 64 pacientes com osteossarcoma atendidos no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), 2010-2017...	32
Tabela 2	Distribuição de frequências absolutas e relativas das características clínicas-patológicas dos 64 pacientes com osteossarcoma atendidos no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), 2010-2017	34
Tabela 3	Distribuição de frequências absolutas e relativas das características terapêutica dos 64 pacientes com osteossarcoma atendidos no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), 2010-2017	36
Tabela 4	Distribuição das frequências absolutas e relativas das variáveis relacionadas à evolução dos 64 pacientes com osteossarcoma no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), 2010-2017	37
Tabela 5	Análise das características sociodemográficas e clínicas-patológicas entre os grupos de pacientes com osteossarcoma segundo o sexo feminino e masculino. HCP, 2010-2017	39
Tabela 6	Análise das características terapêuticas e da evolução da doença entre os grupos de pacientes com osteossarcoma segundo o sexo feminino e masculino. HCP, 2010-2017	40

Tabela 7	Análise das características sociodemográficas e clínicas-patológicas dos pacientes com osteossarcoma de acordo com a faixa etária HCP, 2010-2017.....	42
Tabela 8	Análise das características terapêuticas e da evolução da doença dos pacientes com osteossarcoma de acordo com a faixa etária. HCP, 2010-2017.....	43
Tabela 9	Análise das características sociodemográficas e clínicas-patológicas dos pacientes com osteossarcoma de acordo com o tamanho tumoral HCP, 2010-2017.....	45
Tabela 10	Análise das características terapêuticas e da evolução da doença dos pacientes com osteossarcoma de acordo com o tamanho tumoral HCP, 2010-2017.....	46
Tabela 11	Análise das características sociodemográficas e clínicas-patológicas dos pacientes com osteossarcoma de acordo com protocolo terapêutico utilizado no tratamento. HCP, 2010-2017.....	47
Tabela 12	Análise das características terapêuticas e da evolução da doença dos pacientes com osteossarcoma de acordo com protocolo terapêutico utilizado no tratamento. HCP, 2010-2017.....	48
Tabela 13	Análise das características sociodemográficas e clínicas-patológicas entre os grupos dos pacientes com osteossarcoma ao diagnóstico HCP, 2010-2017.....	49
Tabela 14	Análise das características terapêuticas e da evolução da doença entre os grupos de pacientes com osteossarcoma metastático e não metastático. HCP, 2010-2017.....	50

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AJCC	American Joint Commission on Cancer
EUA	Estados Unidos da América
GBTO	Grupo Brasileiro de Tratamento de Osteossarcoma
HCP	Hospital de Câncer de Pernambuco
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MTX	Metotrexato
OMS	Organização Mundial da Saúde
OS	Osteossarcoma
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatística
SG	Sobrevida Global
SLE	Sobrevida livre de doença
SLP	Sobrevida livre de progressão
SNC	Sistema Nervoso Central
TNM	Classificação dos tumores malignos
UICC	International Union Against Cancer

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Osteossarcoma	1
1.1.1	Epidemiologia	1
1.1.2	Etiologia.....	2
1.1.3	Características clínicas.....	3
1.1.4	Localização e classificação histopatológica.....	5
1.1.5	Estadiamento	10
1.1.6	Tratamento	12
1.1.7	Fatores prognósticos	17
2	OBJETIVOS.....	20
2.1	Objetivo Geral.....	20
2.2	Objetivos Específicos.....	20
3	CASUÍSTICA E MÉTODO	21
3.1	Tipo de estudo	21
3.2	Local e período do estudo	21
3.3	Casuística	21
3.4	Crítérios de elegibilidade	22
3.4.1	Crítérios de inclusão.....	22
3.4.2	Crítérios de exclusão	22
3.5	Captção e coleta de dados dos pacientes.....	22
3.6	Variáveis do estudo	24
3.6.1	Variáveis sociodemográficas e clínicas	24
3.6.2	Variáveis anatomopatológicas	24
3.6.3	Variáveis terapêuticas e da evolução	24
3.7	Aspectos éticos.....	29
3.8	Análise estatística.....	29
3.8.1	Análises descritivas e de associação	29
3.8.2	Análises sobrevida global (SG).....	29
3.8.3	Análises sobrevida livre de doença e tempo de progressão	30
4	RESULTADOS	31

4.1	Características sociodemográficas, clínicas-patológicas e terapêuticas	31
4.2	Descrição das características anatomopatológicas.....	32
4.3	Descrição das características terapêuticas e de evolução.....	35
4.4	Análise da associação das características sociodemográficas, clínicas-patológicas e terapêuticas de acordo com o sexo.....	38
4.5	Análise da associação das características sociodemográficas, clínicas-patológicas e terapêuticas de acordo com a faixa etária	41
4.6	Análise da associação das características sociodemográficas, clínicas-patológicas e terapêuticas de acordo com o tamanho tumoral.....	44
4.7	Análise das características clínicas de acordo com protocolo terapêutico.....	46
4.8	Análise das características clínicas dos pacientes metastáticos e não metastáticos.....	48
4.9	Análise da sobrevida global	51
4.10	Análise de sobrevida livre e tempo de progressão de doença de acordo com o tipo de tratamento quimioterápico	55
5	DISCUSSÃO.....	57
6	CONCLUSÃO.....	67
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA.....	68

APÊNDICE

Apêndice 1 Ficha de Identificação e Avaliação do Osteossarcoma

ANEXOS

Anexo 1 Carta de anuência (Ensino e Pesquisa)

Anexo 2 Termo de autorização do setor para realização da pesquisa (Ortopedia)

Anexo 3 Termo de autorização do setor para realização da pesquisa (pediatria)

Anexo 4 Termo de autorização do setor para realização da pesquisa (SAME)

Anexo 5 Termo de autorização do setor para realização da pesquisa (RHC)

Anexo 6 Termo de confidencialidade

Anexo 7 Parecer consubstanciado do CEP

Anexo 8 Estadiamento patológico TNM 8º edição AJCC-Tumores ósseo

Anexo 9 Estadiamento de Enneking para tumores musculoesqueléticos

Anexo 10 Protocolo GBTO 2000

Anexo 11 Protocolo GBTO 2006

1 INTRODUÇÃO

1.1 OSTEOSSARCOMA

O osteossarcoma (OS), também denominado sarcoma osteogênico é um tumor ósseo maligno, derivado do mesenquima primitivo, sendo o tipo mais frequente dos tumores ósseos na infância e adolescência (TOLEDO 2004; BIAZZO 2016). Sua incidência totaliza 5% dos tumores sólidos em pediatria (WARD 2014, Ministério da Saúde 2018, SIEGEL 2019). É um tumor produtor de osteóide, geralmente com histologia de alto grau, bastante agressivo e com tendência a metastizar para o pulmão (CAMARGO 2013a). Pode ocorrer em qualquer osso, sendo os mais acometidos os ossos longos de membros inferiores em especial ao redor do joelho (BIELACK et al. 2009; MALUF 2013; American Cancer Society-ACS 2019). A porção metafisária é a de maior ocorrência inicial e podem se estender para diáfise ou epífisi, com predileção para o fêmur distal, a tíbia proximal e o úmero proximal (MEYERS 1997; TOLEDO 2004; PETRILLI et al. 2006a; MALUF 2013). A ocorrência dos casos é maior para o sexo masculino (PETRILLI et al. 2006a; BIELACK et al. 2009; MALUF 2013; Ministério da Saúde 2016).

1.1.1 Epidemiologia

Os tumores ósseos malignos são raros quando comparado com outros tipos de câncer, sendo considerado o sexto entre os tumores malignos de maior incidência na infância e adolescência nos EUA (WARD 2014; ACS 2019). A incidência geral da

população com osteossarcoma tem uma variação, em média 2 - 3 casos por milhão de pessoas ano, sendo nos adolescentes a taxa de 8-11 casos/milhão na faixa etária de 15 a 19 anos (BIELACK et al. 2009). Configura-se como o primeiro tumor ósseo mais frequente, podendo ocorrer em qualquer idade, sendo em grande parte, em menores de 20 anos, com maior predominância para a faixa etária de 15 a 19 anos e raramente acomete antes dos cinco anos de idade (MALUF 2013). Essa incidência ocorre frequentemente na segunda década de vida, devido ao período de crescimento ósseo na adolescência. Na terceira década de vida, o osteossarcoma pode ocorrer secundário a radiação ou a doença de Paget (TOLEDO 2004; MALUF 2013; CAMARGO 2013a).

O osteossarcoma representou 2% dos casos em menores de 14 anos nos EUA de 2011 a 2015, com uma sobrevida para 5 anos de 69,6%, e na faixa etária de 15 a 19 anos representou 3% com uma sobrevida para 5 anos de 65,7% (SIEGEL 2019). Dados do Registro Hospitalar de Câncer em Pernambuco, mostraram que no período de 2010 a 2016, o osteossarcoma ocorreu em 5,8% dos casos de tumores malignos pediátricos, levando o OS para o terceiro lugar de casos em crianças e adolescentes, perdendo apenas para as leucemias e linfomas.

1.1.2 Etiologia

A etiologia do OS ainda não foi totalmente esclarecida (TOLEDO 2004; UNNI 2013b; MALUF 2013). Os sintomas por não serem bem específicos, levam ao diagnóstico tardio podendo levar a lesões de alto grau. A dor local persistente e mais intensa é o sintoma frequentemente referido podendo ter características intermitentes (CAMARGO 2013a), além disso, pode ocorrer também um edema na região de origem do tumor, uma massa dolorosa ou fratura, sendo raro um paciente não

apresentar sintomas. A fratura é considerada patológica sendo outro sintoma raro e indicativo de mau prognóstico (KLEIN 2006; UNNI 2013b; MALUF 2013).

Alguns fatores de risco bem pontuais podem estar associados ao desenvolvimento do osteossarcoma, como exposição à irradiação, predisposições genéticas como o retinoblastoma hereditário, a síndrome de Li-Fraumeni, a síndrome de Rothmund-Thomson, a doença de Paget, porém, grande parte dos OS podem surgir esporadicamente (FLETCHER et al. 2002; TOLEDO 2004; SAVAGE 2011; AMANKWAH 2013; CAMARGO 2013a; UNNI 2013b).

A identificação dos genes é fundamental para avaliar se há metástase e para proposição de novos alvos terapêuticos. O OS apresenta alterações genéticas que inativam os genes supressores do tumor e hiperexpressão de oncogeneses, estando essas associadas ao c-MYC, FOS, ERBB2 e MET/HGF (CAMARGO 2013b). Os genes com maior envolvimento para osteossarcoma são o Retinoblastoma (RB1) no cromossomo 13q14 e o gene supressor tumoral *TP53*. O RB1 foi a primeira síndrome genética que mostrou risco de desenvolvimento do osteossarcoma (TOLEDO 2004; CAMARGO 2013b; BENDIT 2013; MALUF 2013). Os genes MPK7 e MAP2K são marcadores importantes na avaliação da resposta ao tratamento e desenvolvimento do osteossarcoma, porém ainda não há um marcador molecular que possa estar relacionado a melhor sobrevida para esses pacientes (TESSER-GAMBA et al. 2012).

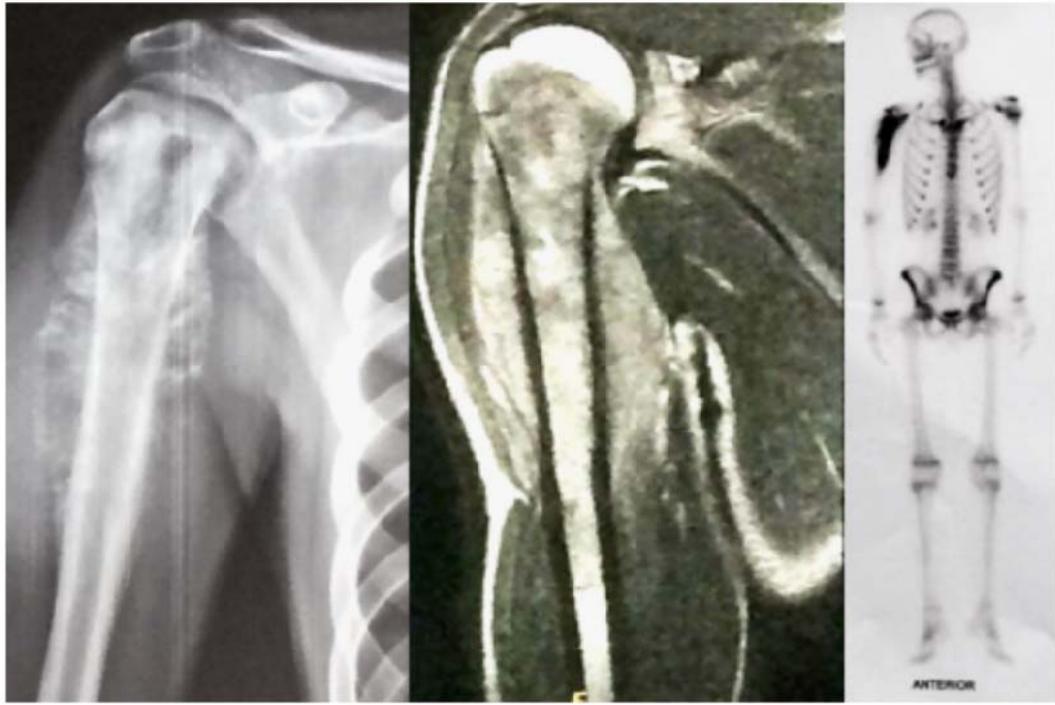
1.1.3 Características clínicas

A história clínica, os exames físicos e clínicos de imagens, a idade, sexo, cor e localização da lesão são importantes para o diagnóstico dos pacientes com OS, pois auxiliam o médico a diferenciar as lesões (REIS et al. 2013). É notável o progresso

dos tumores pediátricos com chances de cura se dignósticados precocemente e tratados por profissionais especializados (Ministério da Saúde 2008).

As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network-NCCN* (2019) recomendam para estadiamento do osteossarcoma os seguintes exames diagnósticos: raio X e ressonância magnética da área acometida, cintilografia óssea ou PET/CT e tomografia de tórax.

A radiografia simples para os tumores ósseos é o primeiro exame de imagem a ser solicitado, porém não é suficiente, mas se torna indispensável para a correlação durante a investigação clínica na suspeita diagnóstica de neoplasia maligna, pois mostra a destruição cortical e a formação óssea irregular (MARINA et al. 2004). A aparência radiográfica é de um tumor lítico e/ou esclerótico, difuso ou opaco (UNNI 2013b). A tomografia computadorizada e a cintilografia óssea com tecnécio 99 fazem parte dos exames diagnósticos e para o estadiamento dos tumores ósseos. Já a ressonância magnética tem sido o exame de escolha para determinação do tamanho do tumor e avaliar estruturas vizinhas (CAMARGO 2013a). Todos esses exames devem anteceder a realização da biópsia óssea por conta de defeitos corticais ou hematomas que possam vir a alterar a imagem da lesão. A biópsia óssea é o método diagnóstico mais indicado, sendo realizada de forma incisional ou de maneira percutânea por agulha (TANAKA et al. 2001; MARINA et al. 2004; REIS et al. 2013). Avanços em procedimentos de diagnóstico por imagem favorecem a capacidade de estadiamento e contribui para identificação de metástases nos casos de osteossarcoma (Figura 1).



Fonte: Arquivo do Serviço de Ortopedia Oncológica do HCP.

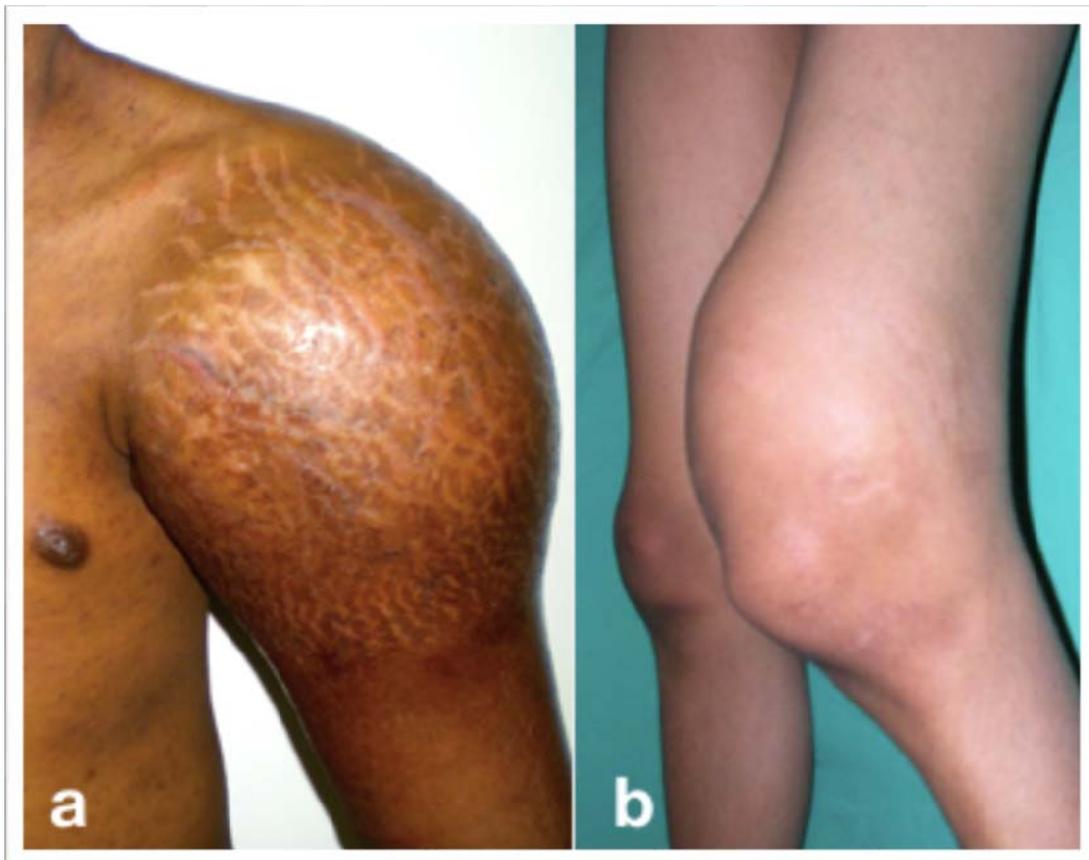
Figura 1 - Imagens de Raio X, ressonância e cintilografia de um osteossarcoma em úmero proximal.

1.1.4 Localização e classificação histopatológica

A localização do tumor é freqüente na metáfise dos ossos longos, acometendo o esqueleto apendicular do fêmur distal, tíbia e úmero proximais, sendo maior ocorrência dos casos ao redor do joelho, conforme ilustrado na Figura 2 (TOLEDO 2004; MALUF 2013, CAMARGO 2013a; UNNI 2013a).

Os ossos ulna, fíbula e metacarpianos são pouco atingidos e o OS esporadicamente se manifesta na pélvis e nas vértebras, esses acarretam um mau prognóstico aos pacientes. A localização tibial tem um melhor prognóstico que os tumores que acometem o fêmur, e os tumores que ocorrem nas extremidades distais e de membros superiores também demonstra um prognóstico mais favorável (MALUF

2013). As células são de origem mesenquimal primitivas cuja característica histológica é a produção de osteóide (CARRLE e BIELACK 2006; KLEIN 2006; MALUF 2013). O período de crescimento osséo durante a adolescência e jovens mais altos que a média de sua idade, vem sendo associado ao desenvolvimento do OS (MALUF 2013).



Fonte: Arquivo do Serviço de Ortopedia Oncológica do HCP

Figura 2 - Aspecto clínico de osteossarcoma em 1/3 proximal do úmero esquerdo (a) e de 1/3 distal do fêmur esquerdo (b)

O osteosarcoma é subdividido em três subtipos histológicos: intramedular (centrais), superficial (periféricos) e extraósseos (secundários). O intramedular pode ser de alto grau, classificado em convencional e correspondente a 80% dos casos e de

baixo grau que corresponde a 2% dos casos acometendo mais terceira e quarta décadas de vida. O superficial tem como variantes os parosteal e periosteal e o subtipo extraósseo são de alto grau e geralmente são secundários a radioterapia ou a Doença de Paget (KLEIN 2006; CAMARGO 2013a).

A classificação do OS, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), apresenta vários subtipos histológicos, sendo baseado no tipo celular predominante a matriz extracelular, e subdividida em: convencional, telangectásico, parosteal, periosteal, secundário, de pequenas células, central de baixo grau e variante de superfície de alto grau (TOLEDO 2004; MALUF 2013; CAMARGO 2013a).

O osteossarcoma do tipo convencional é considerado também como clássico ou central, sendo o mais prevalente. É um tumor de alto grau e cuja origem é a cavidade intramedular. São tumores grandes que invadem a córtex podendo estar associados às partes moles. Sua morfologia é de células redondas, ovóides, epitelióide, fusiforme, mono ou multinucleadas com osteoclastos gigantes. O osteossarcoma convencional dividi-se em três categorias, conforme a sua matriz dominante: osteoblástico, condroblástico e o fibroblástico (TOLEDO 2004; KLEIN 2006; CARRLE e BIELACK 2006; RITTER 2010; MALUF 2013; CAMARGO 2013a).

O osteossarcoma osteoblástico produz osteóide ou matriz óssea, com células osteoblásticas do tipo plasmocitóide e epitelióide, pequenas ovóides, fusiformes e anaplásicas gigantes, sendo mononucleadas ou multinucleadas (AGUIAR 2006; MALUF 2013). O osteossarcoma condroblástico dispõe de matriz condróide com células malignas formando lacunas ou pseudotrabeculares, com cartilagem hialina de alto grau e o tipo fibroblástico contém células fusiformes de alto grau, com pouca

área de matriz osteóide, com focos homogêneos de material eosinofílico (AGUIAR 2006; CAMARGO 2013a).

O osteossarcoma central de baixo grau ou intramedular de baixo grau apresenta células fusiformes de pouca atípia citológica e afeta mais indivíduos na terceira e quarta década de vida. Aspectos apresentados em radiografias mostram uma lesão lítica, esclerótica, com grandes lesões envolvendo a região metadiafisária dos ossos longos. Seu prognóstico é excelente e nos casos é raro encontrar um diagnóstico com metastase (ANDRESEN et al. 2004; UNNI 2013a; CAMARGO 2013a).

O osteossarcoma telangiectásico acomete menos de 4% dos casos, a lesão é osteolítica, rompendo a metafise, sendo observados espaços separados por septos contendo sangue correspondente a um cisto ósseo aneurismático. É um tipo histológico de bom prognóstico, quando tratado com quimioterapia (KLEIN 2006; MESSERSCHMITT et al. 2009; UNNI 2013a; CAMARGO 2013a). Osteossarcoma de pequenas células é um tumor com semelhança ao sarcoma de Ewing, diferenciando-se por uma matriz intercelular específica com uma rede capilar de paredes finas, compostas de pequenas células redondas, com citoplasma escasso e bordas celulares distintas. Sua incidência é menor que 1,3% dos casos (MARTIN et al. 1982; MESSERSCHMITT et al. 2009).

Osteossarcoma paraosteal ou justacortical tem comportamento clínico diferente dos demais tipos de OS, é um tumor de baixo grau e está localizado na superfície externa do córtex de um osso com trabéculas ósseas bem organizadas, e que representa 3,7% dos casos, acometendo mais o sexo feminino e na terceira década de vida (UNNI 2013b; CAMARGO 2013a). O tipo periosteal são tumores

justacorticais mais agressivos que os paraosteal, acometem mais adolescentes e a incidência é em média de 1 a 2% dos casos. Sua aparência na radiografia é de um raio de sol ou do triângulo de Codman, lobulado e de aparência condróide, localizado na superfície e tem um bom prognóstico (KLEIN 2006; UNNI 2013a; CAMARGO 2013a) (Figura 3).

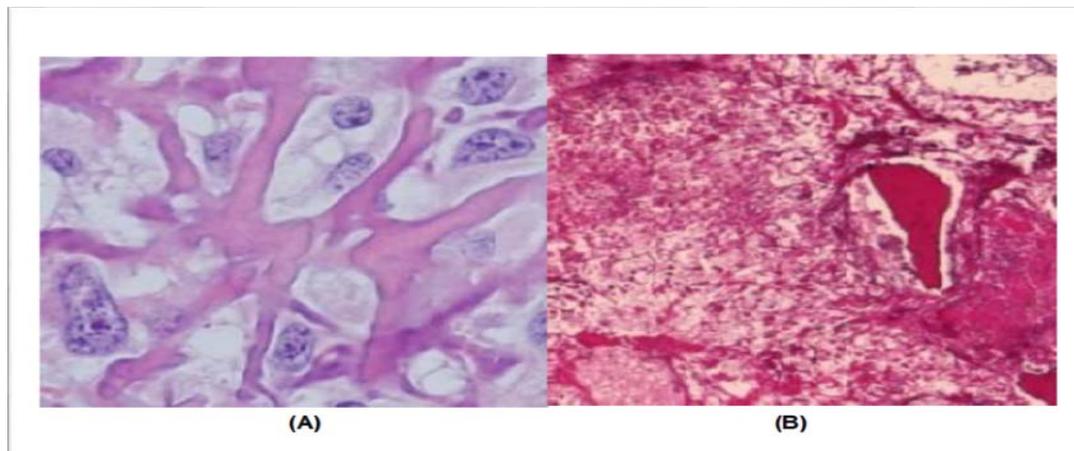


Fonte: Arquivo do Serviço de Ortopedia Oncológica do HCP

Figura 3 - Radiografia de uma osteossarcoma em fêmur distal mostrando a aparência do raio de sol, com formação óssea em tecidos moles e triângulo de Codman e enorme componente extracompartimental sob o pontilhado (vide seta).

O OS de superfície de alto grau ocorre na superfície de um osso, histologicamente é semelhante ao OS tipo convencional (UNNI 2013b; CAMARGO 2013a). O OS secundário ocorre em ossos quando a uma doença prévia como a

doença de paget ou pós uma radiação. A maioria dos pacientes acometidos são idosos e o prognóstico é ruim (UNNI 2013b) (Figura 4).



Fonte: CARRLE e BIELACK (2006).

Figura 4 - Histologia do osteossarcoma. Antes (A) e após (B) quimioterapia neoadjuvante (resposta eficaz).

1.1.5 Estadiamento

O estadiamento é uma forma de classificar a extensão do tumor, sendo fundamental para reduzir complicações agudas e tardias do tratamento e contribuir com aumento de cura, sobrevida e uma melhor qualidade de vida dos pacientes. A identificação e conhecimento do estágio do tumor podem definir o tipo de tratamento e prognóstico dos pacientes, desde o procedimento cirúrgico, até no risco de uma recidiva da doença, bem como na identificação de metástases (NETTER 2015).

O sistema usado no estadiamento do câncer ósseo é o TNM (*tumor, node, metastasis*) desenvolvido pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) e do *International Union Against Cancer* (UICC), que classifica o tumor com base em tumor primário (T), na quantidade de linfonodos regionais com presença de tumor (N) de nódulos e na presença de metástases à distância (M) e o estadiamento cirúrgico

pelo Sistema de Enneking o qual é avaliado pelo Musculoskeletal Tumor Society (MSTS), e se baseia no grau do tumor, na extensão e na presença de metástase (LOPES e ROSSI 1999; MALAWER 2005; AMIN et al. 2017; ACS 2018).

O sistema AJCC e UICC utilizam as mesmas categorias e um sistema de três graus, o qual a letra G indica o grau, GX (não pode ser avaliado), G1 (bem diferenciado, baixo grau), G2 (moderadamente diferenciado, alto grau) e G3 (mal diferenciado, alto grau). A UICC em sua oitava edição agrupa os sarcomas ósseos para tumores primários em: esqueleto apendicular, incluindo tronco, ossos do crânio e da face, pelvis e coluna. Para descrição utiliza-se de prefixos “c” para estadiamento clínico sendo utilizado antes de iniciar o tratamento e “p” para o estadiamento patológico, realizado após o procedimento cirúrgico. Também são utilizados os sufixos “m” (múltiplos tumores), e os prefixos “r” (tumor recorrente) e “y” (extensão do tumor no momento do exame, pós-terapia clínica neoadjuvante), para casos que exigem uma análise separadamente (LAURINI et al. 2017).

O estadiamento TNM patológico é realizado a partir de resultados de exames de uma amostra ressecada, o qual avalia o tipo e o grau histopatológico de T, linfonodos regionais e as metastases à distância (LAURINI et al. 2017).

O sistema de estadiamento cirúrgico de Enneking é seguro e muito importante para o prognóstico dos sarcomas musculoesqueléticos de malignidade mesenquimal, principalmente os originados no esqueleto axial (JAWAD 2010). Sua classificação é quanto ao grau cirúrgico (G, G1 e G2), o qual demonstra a agressividade do tumor, sendo utilizado para os tumores de baixo grau (G1) e de alto grau (G2). A extensão local (T, T1, T2) é denominada intracompartimental (T1) quando o tumor está dentro do compartimento intraósseo, intrafascial, intramuscular,

periosteal ou paraósseo e o extracompartimental (T2) se o tumor vai além do seu compartimento de origem, atingindo estruturas próximas, surgindo em limites de espaço como fossa poplíteia, axila ou região inguinal. A presença de metástase é definida por M1 e sua ausência por M0 (NETTER 2015). São considerados três estágios, o estágio III representa qualquer tumor com metástase à distância, e os estágios I e II são baseadas no grau cirúrgico do tumor. Cada estágio é dividido em duas subcategorias (A e B) com base na extensão local do tumor. É o estágio do tumor que determina a extensão da ressecção cirúrgica e sua margem (WOLF 1996; ENNEKING 1999; LOPES e ROSSI 1999).

1.1.6 Tratamento

Consensualmente, o tratamento do osteossarcoma é quimioterapia e cirurgia, podendo também realizar radioterapia. O objetivo é curar e preservar o máximo de função possível da extremidade, sendo necessário utilizar ambas as modalidades de tratamento para alcançar um controle local e sistêmico (PETRILLI et al. 2006b). No passado a terapêutica de escolha para o tratamento do osteossarcoma, era a amputação do membro acometido pelo tumor, e mesmo assim, a maioria dos pacientes morriam de metástase pulmonar (SILVA 2007; MALUF 2013).

A quimioterapia e a cirurgia têm sido as modalidades padrão de tratamento para o osteossarcoma. A radioterapia não é muito utilizada por ser um tumor radioresistente, porém sua eficácia já foi comprovada em casos de recidiva local, em tumores que não foram removidos com margem de segurança e em tumores em que a quimioterapia não alcançou a necrose favorável (PETRILLI et al. 2006b, SILVA 2007; MALUF 2013; BIAZZO 2016).

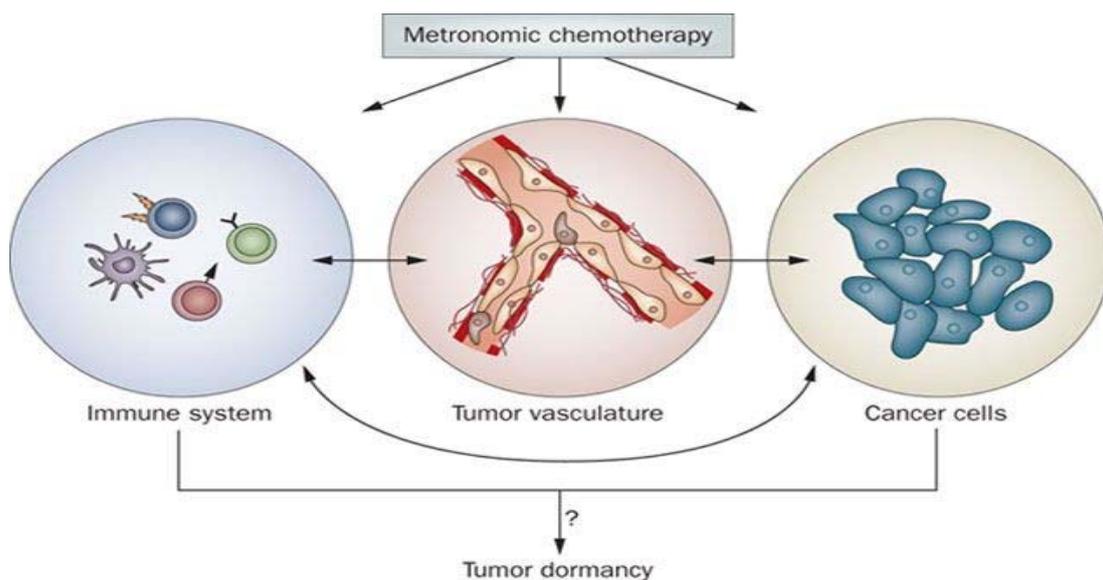
Na radioterapia as células do osteossarcoma não são facilmente destruídas, tornando esse tipo de tratamento indicado em algumas situações especiais, como em casos de tumores inoperáveis de pelve e de face (PETRILLI et al. 2006b, ACS 2018). Com os avanços para o tratamento do OS, a radioterapia trás uma terapêutica mais avançada, uma nova modulação de intensidade (IMRT) onde os feixes de radiação são moldados para se ajustarem ao tumor e apontados para ele de vários ângulos, esse ajuste limita a dose para que chegue aos tecidos normais próximos. Alguns hospitais e centros de câncer estão usando a IMRT, especialmente para tumores em áreas de difícil tratamento, como a coluna vertebral ou pélves. Também em estudos a radioterapia esteriotáxica (SRS), a terapia com feixe de prótons, íons de carbono, dentre outras drogas radioativas (ACS 2018).

Atualmente com novas técnicas cirúrgicas e novas drogas quimioterápicas, os membros vem sendo mais poupados, bem como um aumento nos índices de cura, com qualidade de vida e preservação da função motora dos pacientes (PETRILLI et al. 2006a; NETTER 2015). O protocolo clássico para tratamento do osteossarcoma consiste em quimioterapia neoadjuvante ou pré-operatória, cirurgia e quimioterapia adjuvante ou pós-operatória, com uma abordagem multidisciplinar. (PRÓSPERO 1999; WITTIG et al. 2002; BIELACK et al. 2008; REIS et al. 2013).

A quimioterapia é um tratamento sistêmico, para o OS e um dos objetivos é erradicar a doença micrometastática, destruindo as células tumorais que atingem tanto as células cancerígenas como as células saudáveis do corpo humano. A sua efetividade também ajuda a realização de uma cirurgia com mais segurança, diminuindo o tamanho dos tumores. A administração é em ciclos com períodos de descanso e as principais medicações quimioterápicas utilizadas no tratamento do

osteossarcoma são: metotrexato em altas doses, doxorrubicina, cisplatina, bleomicina, ifosfamida e ciclofosfamida estes podem ser utilizados em combinações (BIELACK et al. 1996; PETRILLI et al. 2006b; MALUF 2013; ACS 2018).

Outro tipo de tratamento utilizado para OS é a quimioterapia metronômica, que compreende o uso de quimioterápicos em doses menores que a dose máxima, inibindo a angiogênese, sendo utilizada na fase de manutenção (KERBEL et al. 2000; PETRILLI et al. 2006b) (Figura 5). Novos quimioterápicos estão sendo estudados em vários estudos clínicos para o OS, bem como medicamentos com imunoterapia e drogas de terapia direcionadas (ACS 2018).



Fonte: PASQUIER et al. (2010).

Figura 5- Desenho ilustrativo da quimioterapia metronômica como terapia multi direcionada.

A resposta à quimioterapia é avaliada pelo grau de necrose tumoral, sendo um fator prognóstico importante para o osteossarcoma (DAVIS et al. 1994). Um método utilizado para análise do grau de necrose é o de HUVOS et al. (1997) o qual utiliza quatro tipos de grau: o grau I que demonstra sem efeito da quimioterapia, o grau II

que a resposta é parcial com mais de 50% de necrose, o grau III onde mais que 90% de necrose, com tumor viável presente e o grau IV sem tumor viável.

A abordagem cirúrgica é fundamental, para pacientes com OS e tem por objetivo retirar o tumor de forma segura, preservando o máximo possível a função do membro (PETRILLI et al. 2006b). A cirurgia pode ser intralesional, marginal, ampla ou radical (ENNEKING 1980). Para a ressecção do osteossarcoma, as opções são preservação do membro com reconstituição ou a amputação, o que vem a depender da localização do tumor. O procedimento cirúrgico tem como princípio a ressecção ampla do tumor, seguindo critérios oncológicos e margem de segurança adequada, minimizando o risco de recidiva (PETRILLI et al. 2006b). A indicação cirúrgica conservadora do membro, deve garantir sobrevida semelhante à da amputação, sendo de grande importância um diagnóstico precoce para iniciar o tratamento de lesões pequenas, evitando assim a perda de função dos membros. Caso a ressecção com reconstituição venha a tornar o membro não funcional, poderá ser indicada a amputação desse membro (REIS et al. 2013; CAMARGO 2013a).

As reconstruções são realizadas utilizando endopróteses metálicas, pois essas apresentam menos complicações para o paciente. Recentemente passou a ser utilizada próteses internas sem a necessidade de a criança realizar vários procedimentos cirúrgicos para sua substituição à medida que forem crescendo (ACS 2018).

As taxas de cirurgias ablativas no Brasil ainda são superiores as das estatísticas norte-americanas, sendo considerada uma das razões o diagnóstico tardio da neoplasia, pois os pacientes são encaminhados aos centros oncológicos com

doença em estágio avançado. É fundamental uma reabilitação precoce e um apoio psicológico para uma melhor qualidade de vida desses pacientes (REIS et al. 2013).

Uma técnica cirúrgica de Canadell que surgiu em 1984 preserva a epífise durante a cirurgia e salva o membro afetado pelo tumor, garantindo uma boa função no membro, vem sendo utilizada por vários hospitais em diferentes países, sendo um deles no Brasil. Essa técnica de distração epifisária fornece uma margem segura durante o procedimento cirúrgico, evitando a perda da epífise, sendo sua indicação para os tumores localizados na metáfise sem transgressão (XU et al. 2016).

As inovações cirúrgicas vêm sendo empregadas no tratamento do osteossarcoma, como a combinação da técnica do congelamento ósseo, a qual consiste em eliminar as células tumorais do paciente, e a técnica de epifíseo distração, cujo objetivo é de ampliar a margem de segurança do tumor ósseo para tentar minimizar os efeitos de uma cirurgia convencional. O objetivo dessa combinação é uma forma de ampliar a margem do osso através da colocação de um aparelho que promova a separação do tumor ósseo, afastando-o da área sadia, sendo congelado o osso em nitrogênio líquido para eliminar as células tumorais resistentes à quimioterapia pré-operatória e reimplanta-lo na cavidade, com margem de segurança ampliada (XU et al. 2016).



Fonte: Arquivo do Serviço de Ortopedia Oncológica do HCP.

Figura 6 - Trans-operatório em paciente do sexo feminino (14 anos) com tumor em fêmur. (A e B), com congelamento ósseo em nitrogênio líquido (C) e pós-cirúrgico (D).

1.1.7 Fatores Prognósticos

Um dos fatores prognósticos no osteossarcoma é o local do tumor primário, os tumores de extremidade distal têm um prognóstico mais favorável do que os tumores de extremidade proximal, já os tumores do esqueleto axial estão associados a um risco maior de óbito pela incapacidade de ressecção cirúrgica completa (BIELACK et al. 2002). A idade em menores de 14 anos e do sexo masculino têm demonstrado, serem fatores prognóstico negativos em pacientes com OS (BACCI et al. 2006). Um fator positivo de prognóstico é o acompanhamento por uma equipe multiprofissional para reabilitação, tornando melhor a qualidade de vida e a resiliência desses pacientes no enfrentamento da doença (ACS 2018).

O surgimento da metástase em paciente com osteossarcoma, tem predileção de acometimento dos pulmões e em seguida os ossos. Esses pacientes apresentam um prognóstico reservado, com sobrevida global em 5 anos que varia entre 10% a 15%, mesmo quando submetidos a tratamento quimioterápico ou algum tipo de procedimento cirúrgico (CAMARGO 2013a). A recidiva local também vem sendo associada a um mau prognóstico, pois quando o tumor recidiva no mesmo local de origem após uma cirurgia conservadora, a amputação é uma opção indicada. Para esses tumores recidivados, pode-se utilizar a quimioterapia seguida de uma nova cirurgia, porém em casos de tumores inoperáveis a terapia de escolha é a radioterapia, pois irá controlar e bloquear o crescimento do tumor (ACS 2018).

À sobrevida dos pacientes com OS, vem progredindo com avanços da quimioterapia, das técnicas cirúrgicas conservadoras dos membros, da genética e da biologia molecular. A sobrevida livre de doença de 3 anos encontra-se na média de 70% o que antes era em torno de 20%. Observa-se que outros fatores clínicos também vêm contribuindo para um melhor prognóstico, como o tamanho e a localização do tumor (MARINA et al. 2004).

A mortalidade do osteossarcoma pode ser reduzida se os casos forem precocemente diagnosticados e tratados, sendo fundamental o acesso ao cuidado, tratamento e a avaliação clínica, o que pode contribuir para uma melhor qualidade de vida.

Com intuito de desenvolver terapias individualizadas e de reconhecer fatores de risco que possam influenciar no prognóstico de pacientes com osteossarcoma, muitas variáveis clínicas tem sido avaliadas como fatores preditivos de sobrevida nesses pacientes. O osteossarcoma acomete um grande percentual de crianças e

adolescentes, e quando diagnosticado de forma precoce, aumenta as chances de cura. Estudos que identifiquem fatores prognósticos que interferem no acompanhamento e na qualidade de vida desses pacientes durante o tratamento, possibilita a escolha de um tratamento mais adequado, com redução das taxas de recorrência local e de cirurgias multiladoras, podendo aumentar a chance de resposta e de sobrevida desses pacientes. Diante da importância do tema, foi delineado um estudo retrospectivo para avaliar a associação entre as características sociodemográficas, clínicas-patológicas e terapêuticas com a evolução da doença dos pacientes com osteossarcoma admitidos para tratamento no Hospital de câncer de Pernambuco.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar, no osteossarcoma, a associação entre as características sociodemográficas, clínicas-patológicas e terapêuticas em crianças e adolescentes com a evolução da doença.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar as frequências das características sociodemográficas, clínicas-patológicas e terapêuticas;
- Analisar as características sociodemográficas, clínicas e terapêuticas com o prognóstico no osteossarcoma;
- Associar as variáveis idade, sexo e tamanho do tumor com a sobrevida global;
- Avaliar a sobrevida livre de doença e de progressão de acordo com os tipos de protocolos terapêuticos.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional e descritivo.

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

O presente estudo foi desenvolvido no Hospital de Câncer de Pernambuco em pacientes com osteossarcoma, admitidos em 2010 a 2017.

3.3 CASUÍSTICA

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos com idade ≤ 21 anos, com diagnóstico de osteossarcoma primário que se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão. Foram selecionados inicialmente o registro de 83 pacientes, após a avaliação, treze foram excluídos do estudo por apresentarem metástase ao diagnóstico, outros seis casos também excluídos: três por não realizarem quimioterapia e dois por não realizarem cirurgia ambos na instituição e um paciente desde o ano 2013 abandonou o tratamento e não foi encontrado óbito nos bancos de dados, permanecendo então elegíveis para análise das variáveis, 64 prontuários de pacientes submetidos a tratamento no HCP.

3.4 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

3.4.1 Critérios de Inclusão

- Pacientes com idade ≤ 21 anos;
- Pacientes com confirmação anatomopatológica de osteossarcoma primário;
- Pacientes sem doença metastática ao diagnóstico;
- Pacientes que realizaram tratamento cirúrgico e/ou quimioterápico no HCP.

3.4.2 Critérios de Exclusão

- Pacientes com idade superior a 21 anos;
- Pacientes com osteossarcoma secundário;
- Pacientes com metástase ao diagnóstico;
- Cirurgia e quimioterapia realizada em outra instituição.

3.5 CAPTAÇÃO E COLETA DE DADOS DOS PACIENTES

Foi realizado levantamento dos pacientes diagnosticados com osteossarcoma entre os anos de 2010 a 2017 com idade menor ou igual a 21 anos, no banco de dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do HCP. Foram solicitados os prontuários no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HCP, sendo analisados 83 prontuários, bem como as informações contidas no banco de dados do RHC e do sistema de informática interno do hospital. Os dados foram registrados em uma ficha de identificação e avaliação do osteossarcoma (Apêndice 1) desenhada para o estudo, sendo as informações compiladas e arquivadas em um banco de dados

com auxílio do programa da microsoft office excel 2010. A seguir fluxograma de captação dos pacientes (Figura 7).

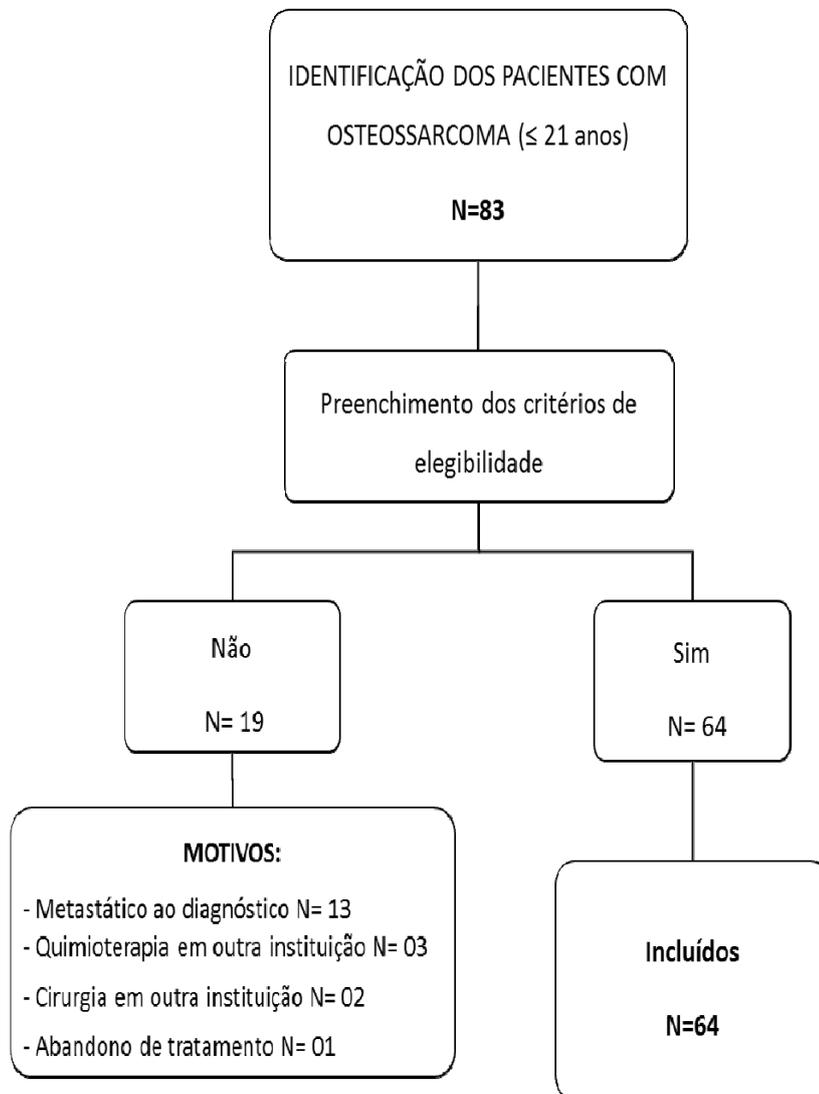


Figura 7- Fluxograma de captação dos pacientes.

3.6 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram estudadas variáveis sociodemográficas, clínicas, anatomopatológicas e terapêuticas sendo avaliadas também com base nas curvas de sobrevida livre de doença e de progressão e sobrevida global.

3.6.1 Variáveis sociodemográficas e clínicas

Analisado registros referentes à idade, gênero, procedência, raça, sinal e/ou sintoma mais frequente e seu tempo inicial até a procura do médico especialista. Segue quadro com os critérios de avaliação (Quadro 1).

3.6.2 Variáveis anatomopatológica

Resultados dos laudos anatomopatológicos onde constava o subtipo histológico, tamanho do tumor mensurado pelo laudo da peça cirúrgica após sua exérese, expressos em centímetros em sua maior dimensão. Para reduzir os vieses da análise, as lâminas das biópsias foram revisadas quanto ao diagnóstico e realizada o estadiamento TNM, utilizando a AJCC 8^o edição, sendo realizado o patológico o pT e pN baseado no laudo histopatológico da ressecção do tumor primário e pM em laudos de exames diagnósticos por imagem (LAURINI et al. 2017) (Quadro 2).

3.6.3 Variáveis terapêuticas e da evolução

Tipos de tratamento realizados: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. A cirurgia foi avaliada pelas descrições cirúrgicas, a quimioterapia e radioterapia pelos seus protocolos e evoluções médicas dos pacientes. Presença ou não de metástase

pelos exames de imagem e histopatológico e óbito ocorrência ou não pela neoplasia.

Segue quadro com os critérios de avaliação (Quadro 3).

Quadro 1 - Variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes com osteossarcoma.

VARIÁVEL SOCIODEMOGRÁFICA	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Idade	Expressa em anos completos, determinada pelo número de anos completos do nascimento até a data do diagnóstico por biópsia. Foram divididas em três faixa etárias, com caracterização no Estatuto da Criança e do Adolescente para até 12 anos crianças e adolescentes de 12 a 18 anos, e nos casos expressos em lei, às pessoas até 21anos (Centro de Defesa dos Direitos da Criança e do Adolescente-CEDECA 1990).	Variável contínua <ul style="list-style-type: none"> • <13anos • ≥13 <18 anos • ≥18 ≤ 21anos
Sexo	De acordo com o sexo do paciente.	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Feminino
Raça/Cor	Conforme autorreferida pelo paciente ou responsável. Para raça não branca foi considerado a parda, negra, indígenas e amarela.	Variável nominal policotômica <ul style="list-style-type: none"> • Branca • Não branca
Procedência	Conforme comprovante de residência apresentado no cadastro inicial ao hospital sendo estratificado em grupos: Recife e/ou região metropolitana e outros (municípios do interior de Pernambuco e estados vizinhos).	Variável nominal policotômica <ul style="list-style-type: none"> • Recife/região metropolitana • Outros
Quadro Clínico	Sintoma e/ou sinal mais relatado pelo paciente, sendo estratificado em grupos de frequência.	Variável nominal policotômica <ul style="list-style-type: none"> • Dor • Aumento de volume • Dificuldade de locomoção • Fratura patológica
Tempo de queixa clínica	Avaliado por meio do tempo de surgimento referida pelo paciente e/ou responsável do primeiro sintoma até a data da primeira consulta ao médico especialista. O ponto de corte foi de 3 (meses pela mediana do grupo estudado).	Variável ordinal policotômica <ul style="list-style-type: none"> • ≤ 3 meses • > 3 meses

Quadro 2 - Variáveis anatomopatológicas do osteossarcoma

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Tipo Histológico	Classificação utilizada, segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), para OS primário, descrita no laudo histopatológico. Sendo classificado em osteossarcoma convencional ou clássico (osteoblástico, condroblástico e fibroblástico) e não convencional os demais subtipos histológicos (CAMARGO 2013a).	Variável nominal policotômica <ul style="list-style-type: none"> • Osteoblástico • Condroblástico • Fibroblástico • Telangiectásico • Parosteal • Periosteal • Pequenas células • Central baixo grau
Localização do tumor	Localização do tumor identificada pelos exames diagnósticos de imagem.	Variável nominal <ul style="list-style-type: none"> • Qualquer estrutura óssea acometida
Extremidade da lesão	Classificação para os tumores de membros inferior e superior, considerando identificação pelos exames diagnósticos de imagem.	Variável nominal policotômica <ul style="list-style-type: none"> • Distal • Proximal
Tamanho do tumor	Definida pela análise anatomopatológica da ressecção do tumor, registrando sua maior medida, mensurando em <15 cm e ≥ 15 cm medida considerado fator prognóstico no estudo GBTO II (PETRILLI et al. 1991).	Variável nominal policotômica <ul style="list-style-type: none"> • <15 cm • ≥ 15 cm
Tumor (T)	Tumor primário segundo a classificação TNM para tumores ósseos para o esqueleto apendicular, tronco, crânio e ossos faciais: pTX: O tumor primário não pode ser avaliado. pT0: Nenhuma evidência de tumor primário pT1: Tumor ≤ 8 cm na maior dimensão pT2: tumor >8 cm em maior dimensão pT3: Tumores descontínuos no sítio ósseo primário (LAURINI et al. 2017).	Variável nominal policotômica <ul style="list-style-type: none"> • pTX • pT0 • pT1 • pT2 • pT3
	Pélvis: pTX: O tumor primário não pode ser avaliado pT0: Nenhuma evidência de tumor primário pT1: Tumor confinado a um segmento pélvico sem extensão extraóssea pT2: Tumor confinado a um segmento pélvico com extensão extra óssea ou dois segmentos sem extensão extraóssea pT3: Tumor abrangendo dois segmentos pélvicos com extensão extraóssea pT4: Tumor abrangendo três segmentos pélvicos ou atravessando a articulação sacroilíaca (LAURINI et al. 2017)	Pélvis: <ul style="list-style-type: none"> • pTX • pT0 • pT1 • pT2 • pT3 • pT4

Cont/Quadro 2

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Linfonodos (N)	Linfonodos regionais segundo a classificação TNM para tumores ósseos: Nx: linfonodos regionais não podem ser avaliados N0: Ausência de metástases nos linfonodos regionais pN1: Metástases em linfonodos regionais (LAURINI et al. 2017)	Variável nominal policotômica <ul style="list-style-type: none"> • pNx • pN0 • pN1
Metástase (M)	Metástase segundo a classificação TNM para tumores ósseos: MX: A presença de metástase à distância não pode ser avaliada M0: Ausência de metástase à distância M1: Metástase à distância (LAURINI et al. 2017)	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • MX • M0 • M1
Grau histológico	Utilização do sistema de estadiamento do AJCC, os sistemas de 3 graus convertidos em um sistema de 2 graus (TNM) da seguinte maneira: grau 1 = baixo grau; grau 2 e grau 3 = alto grau (LAURINI et al. 2017)	Variável contínua <ul style="list-style-type: none"> • G1: Baixo grau • G2 e G3: Alto grau
Estádio Anatômico	Esqueleto apendicular, tronco, crânio e ossos faciais Estádio I: Baixo grau Estádio II: Alto grau Estádio III: Alto grau Estádio IV: Metástase Não há grupos de estádios de prognóstico na AJCC para coluna vertebral e pélvis. (LAURINI et al. 2017).	Variável nominal policotômica <ul style="list-style-type: none"> • I • II • III • IV

Quadro 3 - Variáveis envolvendo características do diagnóstico, da terapêutica e da evolução dos pacientes com osteossarcoma

VARIÁVEL	DEFINIÇÃO OPERACIONAL	CATEGORIZAÇÃO
Cirurgia	Refere-se à realização de exérese cirúrgica do tumor para tratamento da neoplasia atual.	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Tipo de cirurgia	Referente à forma de tratamento cirúrgico.	Variável nominal policotômica <ul style="list-style-type: none"> • Conservadora • Amputação
Quimioterapia neoadjuvante	Administração quimioterápica antes da cirurgia para reduzir o tumor.	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Quimioterapia adjuvante	Administração de quimioterapia após a remoção do tumor.	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Quimioterapia paliativa	Quimioterapia com o objetivo principal de controlar os sintomas, quando já não há perspectiva de cura e o tratamento tenta melhorar a qualidade de vida do paciente.	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Tratamento metronômico	Consiste em um tratamento de manutenção com quimioterapia oral diária de baixa doses, sendo utilizado a ciclofosfamida e o metotrexato (MTX) (PETRILLI et al. 2006b).	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Quimioterapia com altas doses de metotrexato	Consiste no uso do metotrexato (MTX) em altas doses, conforme o Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento para Osteossarcoma (GBTO) 2006 que só foi iniciado na instituição a partir do ano 2014 e os que não utilizaram, realizaram os protocolos GBTO 2000 e o esquema de CDDP + Doxorubicina (PETRILLI et al. 2006a). Sendo estratificado GBTO1(uso do MTX) e GBTO2 (sem MTX). Anexo 10 e 11.	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Radioterapia	Emissão de radiação para tratamento da neoplasia	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Recidiva Local	Ocorrência ou não durante o seguimento, sendo analisado o laudo anatomopatológico.	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Metástase	Presença e localização ou ausência durante o seguimento, sendo diagnosticada pelo anatomopatológico e exames de imagens descritos no prontuário.	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • Não • Sim
Evolução ao término do estudo	Estado vital por ocasião do término de acompanhamento da coorte.	Variável nominal dicotômica <ul style="list-style-type: none"> • Óbito • Sobrevivente

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Esse estudo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Pernambuco, sendo aprovado em 15/06/2016 sob CAAE n° 55473016.9.0000.5205 de acordo com a Resolução 466/2012, sob parecer consubstanciado número: 1.590.650 (Anexo 7).

3.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

3.8.1 Análises descritivas e de associação

As variáveis categóricas foram apresentadas com suas respectivas frequências absolutas e relativas. Para verificação da existência de associação entre variáveis categóricas foram usados o Teste de Qui-Quadrado e o Teste Exato de Fisher. As variáveis numéricas estão representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. As análises estatísticas foram feitas no programa estatístico *graphpad prism* (versão 8.0). Foi considerado significativo $p < 0.05$.

3.8.2 Análises sobrevida global (SG)

Todas as curvas de sobrevida foram expressas em percentuais versus tempo em anos. O óbito foi considerado o evento final. A SG foi considerada do período de admissão do paciente até o último status do paciente (vivo ou óbito).

A estimativa de sobrevida global foi calculada pelo método de Kaplan-Meier (KAPLAN e MEIER 1958). No caso dos pacientes vivos (censurado), foi considerada do período do diagnóstico até o a última consulta. A idade, o sexo e

tamanho do tumor foram avaliadas como variáveis para determinação de seu valor prognóstico, em relação sobrevida global, usando-se o teste Log-Rank. As análises estatísticas foram feitas no programa estatístico *graphpad prism* (versão 8.0). Foi considerado significativo $p < 0.05$.

3.8.3 Análises sobrevida livre de doença e tempo de progressão

A sobrevida livre de doença (SLD) foi calculada em meses a partir da data do término do tratamento dos pacientes até a recidiva ou óbito. O tempo em meses de progressão foi definido a partir da data do início do tratamento até a data da recidiva. Os cálculos foram estimados pelo teste de log rank para comparar os protocolos terapêuticos GBTO 1 e GBTO 2. As análises estatísticas foram feitas no programa estatístico *graphpad prism* (versão 8.0). Foi considerado significativo $p < 0.05$.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS-PATOLÓGICAS E TERAPÊUTICAS

Foram avaliados 64 pacientes diagnosticados com osteossarcoma primário sem metástase ao diagnóstico. A mediana da idade foi de 14anos (04 - 21 anos), sendo 57,8% pacientes do sexo masculino e 42,2% do sexo feminino e a cor da pele mais frequente foi a não branca (89,1%).

A maioria dos pacientes eram provenientes de municípios do interior de Pernambuco e Estados vizinhos (68,8%), sendo de Recife e Região Metropolitana 31,2 %. Dos principais sintomas relatados o de maior frequência foi o aumento de volume (40,6%), seguido de dor intensa (34,4%), dificuldade de locomoção (20,3%) e 4,7% dos pacientes apresentaram fratura patológica. Em 56,3% o tempo da queixa dos sintomas foi até três meses antes de chegar ao hospital e 43,7% foi após os três meses, a mediana foi de 3 meses, variando de 15 dias a 17 meses (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição de frequências absolutas e relativas das características sociodemográficas e clínicas dos 64 pacientes com osteossarcoma atendidos no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIAS	
	N=64	
	N	(%)
IDADE (anos)		
Mediana(min-máx.)	14(4-21)	
SEXO		
Masculino	37	57,8
Feminino	27	42,2
COR DA PELE		
Branca	7	10,9
Não branca	57	89,1
PROCEDÊNCIA		
Recife e Região metropolitana	20	31,2
Outros*	44	68,8
PERÍODO DO INÍCIO DOS SINTOMAS		
≤ 3 meses	36	56,3
> 3 meses	28	43,7
PRINCIPAIS SINTOMAS		
Dor intensa	22	34,4
Aumento de volume ósseo	26	40,6
Dificuldade de locomoção	13	20,3
Fratura patológica	3	4,7

* Interior de PE e estados vizinhos

4.2 CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS

O tipo histológico de maior ocorrência foi o convencional ou clássico que é dividido em osteoblástico, condroblástico e fibroblástico, sendo o de maior relevância o osteoblástico com 70,3% dos casos, seguido pelo fibroblástico com 12,5% e o condroblástico 7,8%, também teve ocorrência para o tipo telangiectásico (6,3%) e o paraosteal (3,1%). Quanto à graduação histopatológica do tumor, 96,9%

foram de alto grau, com exceção de dois pacientes com OS parosteal por ser um tipo histológico de baixo grau.

Os sítios mais comuns de localização do tumor foram na região do fêmur (48,1%) e tibia (35,1%), e úmero (9,1%), e 9,4% foram os tumores axiais (pélvicos) com acometimento do osso ilíaco em três pacientes, um na fíbula, um em una e outro com localização no osso orbitário do crânio.

O estadiamento TNM patológico realizado nos pacientes com tumores apendiculares, através da biopsia após a cirurgia de exérese do tumor, apresentou-se com 75,8% para tumores avançados e descontinuo da sua localização primária, sem presença de linfonodo e metástase, sendo a maioria em estágio III (73,4%). A maioria dos pacientes tinha tumor com tamanho menor que 15 cm (58,7%). No estadiamento de Enneking, maioria dos tumores era de alto grau e extracompartmentais em 90,5% dos casos e 9,5% foram tumores intracompartmentais (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição de frequências absolutas e relativas das características anatomopatológicas dos 64 pacientes com osteossarcoma atendidos no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIAS	
	N=64	
	N	(%)
SUBTIPO HISTOLÓGICO		
Osteoblático	45	70,3
Condrolástico	5	7,8
Fibroblástico	8	12,5
Telangiectásico	4	6,3
Paraosteal	2	3,1
LOCAL DO TUMOR		
Fêmur	31	48,4
Tíbia	20	31,3
Úmero	7	10,9
Outros*	6	9,4
EXTREMIDADE DO TUMOR		
Distal	34	56,7
Proximal	26	43,3
TUMOR PRIMÁRIO**		
pT1	3	4,8
pT2	11	17,7
pT3	47	75,8
pT4	1	1,6
GRAU		
1	2	3,1
3	62	96,9
ESTADIAMENTO TNM		
I	2	3,1
II	11	17,2
III	47	73,4
Sem informações	4	6,3
TAMANHO DO TUMOR**		
<15 cm	37	58,7
≥ 15 cm	25	39,7
ESTADIAMENTO DE ENNEKING***		
IA	2	3,2
IIA	4	6,3
IIB	57	90,5

*Fíbula, Una, Pélvis e Crânio. **Dois pacientes com osteossarcoma foram a óbito antes da cirurgia.

*** Um paciente não realizou estadiamento de enneking

4.3 DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS TERAPÊUTICAS E DE EVOLUÇÃO

A terapêutica empregada para o tratamento do osteossarcoma foi à quimioterapia em 95,3% dos pacientes, a cirurgia em 96,9% e a radioterapia (1,6%) em um paciente com tumor no crânio. A cirurgia de amputação foram realizadas na grande maioria dos casos (54,9%), sendo o nível de amputação transfemural (64,7%) o mais efetivado, a cirurgia conservadora foi em 45,1% dos casos e 3,1% não realizou cirurgia.

Os protocolos quimioterápicos instituídos foram o do Grupo Brasileiro de Tratamento para Osteossarcoma (GBTO), o GBTO 2000 e o GBTO 2006 que utiliza metotrexato (MTX) em altas doses com dosagem do nível sérico, o total de pacientes que realizaram os protocolos foram semelhantes, sendo 47,5% dos casos tratados com MTX e 49,1% com GBTO 2000, 3,3% realizaram o protocolo apenas com cisplatina e doxorubicina, 4,7% não realizaram quimioterapia e desses 3,1% eram osteossarcoma parosteal, não sendo este tipo histológico um bom respondedor a quimioterapia e 1,6% não realizou quimioterapia por chegar grave com uma fratura patológica indo a óbito. Todos os pacientes receberam quimioterapia neoadjuvante e apenas um não realizou quimioterapia adjuvante, pois foi a óbito antes de realizar a cirurgia. A quimioterapia paliativa foi realizada em 9,7% dos casos e a quimioterapia metronômica com cisplatina e metotrexato em baixas doses em 79,3% (Tabela 3).

Trinta pacientes (51,3%) apresentaram metástase ao longo do seguimento, sendo a maioria localizada no pulmão (76,7%). As metástases múltiplas em pulmão, osso, cerebral e inguinal foram em 23,3% dos casos. Foram observadas recidiva local

em 15,6% dos pacientes, durante o tratamento a maioria não apresentou recidiva local (81,3%). Com relação ao status de sobrevivência desses pacientes, 50,0% foram a óbito e 50% estão vivos. Dos sobreviventes, 68,8% estão em remissão clínica completa, fora de terapia, 6,3% em remissão parcial, 6,3% com doença em progressão e 21,9 estão em tratamento, realizando quimioterapia adjuvante com altas doses de Metotrexato.

Tabela 3 - Distribuição de frequências absolutas e relativas das características terapêuticas dos 64 pacientes com osteossarcoma atendidos no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), 2010 -2017.

CARACTERÍSTICAS	FREQUÊNCIAS	
	N=64	
	N	(%)
CIRURGIA		
Sim	62	96,9
Não	02	3,1
TIPO DE CIRURGIA		
Conservadora	28	45,1
Amputação	34	54,9
NÍVEL DE AMPUTAÇÃO		
Amputação transfemural	22	64,7
Desarticulação de quadril	05	14,7
Desarticulação interescapulotorácica	02	5,9
Desarticulação do joelho	04	11,8
Amputação transtibial	01	2,9
QUIMIOTERAPIA		
Sim	61	95,3
Não	3	4,7
PROTOCOLO COM MTX ALTAS DOSES*		
Sim	29	47,5
Não	32	52,5
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE		
Sim	61	95,3
Não	03	4,7
QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE		
Sim	60	93,8
Não	04	6,2
QUIMIOTERAPIA PALIATIVA		
Sim	6	9,4
Não	58	90,6
QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA		
Sim	51	79,7
Não	13	20,3

Metotrexato(MTX)

Tabela 4 - Distribuição das frequências absolutas e relativas das variáveis relacionadas à evolução dos 64 pacientes com osteossarcoma, no Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP), 2010 -2017.

VARIÁVEL	FREQUÊNCIAS	
	N=64	
	N	(%)
METÁSTASE		
Sim	30	46,9
Não	34	53,1
LOCALIZAÇÃO DA METÁSTASE		
Pulmão	23	76,7
Múltiplas*	7	23,3
RECIDIVA LOCAL		
Sim	10	15,6
Não	52	81,3
Não realizou cirurgia	2	3,1
STATUS DE SOBREVIVÊNCIA		
Vivo	32	50,0
Óbito	32	50,0

* Óssea, pulmonar, Cerebral e linfonodo inguinal.

4.4 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS-PATOLÓGICAS E TERAPÊUTICAS DE ACORDO COM O SEXO

- Análise das variáveis sociodemográficas, clínicas e anatomopatológica

Neste estudo, verificou-se uma maior frequência de tumor no fêmur (66,7%), de localização distal (66,7%) e tamanho menor que 15 cm (85,2%) no grupo do sexo feminino quando comparado ao grupo masculino ($p=0,041$; $p=0,043$; $p=0,025$, respectivamente). Nas demais variáveis estudadas, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Tabela 5).

- Análise das variáveis terapêuticas e da evolução da doença

Verificou-se uma maior frequência de óbito no grupo do sexo masculino (59,5%) quando comparado ao observado no grupo feminino (29,5%; $p=0,023$) respectivamente. Nas demais variáveis estudadas, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Tabela 6).

Tabela 5 - Análise das características sociodemográficas e clínicas-patológicas entre os grupos de pacientes com osteossarcoma entre os grupos de sexo feminino e masculino. HCP, 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	FEMININO		MASCULINO		p-valor
	N=27		N=37		
	N	(%)	N	(%)	
FAIXA ETÁRIA					0,527**
<13	8	29,6	15	40,5	
≥13 <18	11	40,7	15	40,5	
≥18 ≤21	8	29,6	7	18,9	
COR DA PELE					0,689*
Branca	2	7,4	5	13,5	
Não branca	25	92,6	32	86,5	
PROCEDÊNCIA					0,790*
Recife e Região metropolitana	9	33,3	11	29,7	
Interior de PE e estados vizinhos	18	66,7	26	70,3	
PERÍODO DO INÍCIO DOS SINTOMAS					0,313*
≤ 3 meses	13	48,1	23	62,2	
> 3 meses	14	51,9	14	37,8	
PRINCIPAIS SINTOMAS INICIAIS					0,190**
Dor intensa	12	44,4	10	27,0	
Aumento de volume ósseo	11	40,7	15	40,5	
Dificuldade de locomoção/fratura patológica	4	14,8	12	32,4	
TOPOGRAFIA DO TUMOR					0,041**
Fêmur	18	66,7	13	35,1	
Tíbia	6	22,2	14	37,8	
Outros#	3	11,1	10	27,0	
LOCALIZAÇÃO					0,043*
Distal	18	66,7	17	51,52	
Proximal	9	33,3	16	48,48	
TAMANHO DO TUMOR					0,025*
< 15 cm	23	85,2	20	57,1	
≥15 cm	4	14,8	15	42,9	
TIPO HISTOLÓGICO					1,00*
Convencional	25	92,6	33	89,19	
Não convencional	2	7,4	4	10,81	
ESTADIAMENTO TNM					0,217*
I-II	8	29,6	5	15,2	
III	19	70,4	28	84,8	
ESTADIAMENTO DE ENNEKING					0,075*
IA/IIA	5	18,5	1	2,8	
IIB	22	81,5	35	97,2	

PE: Pernambuco; *Teste exato de Fischer; **Teste Qui-quadrado. Foi considerado significativo $p < 0,05$. Pacientes sem informações para algumas das variáveis estudadas foram excluídos das análises. #outros: úmero, una, fibula, crânio e pélvis

Tabela 6 - Análise das características terapêuticas e da evolução da doença entre os grupos de pacientes com osteossarcoma segundo o sexo feminino e masculino. HCP, 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	FEMININO		MASCULINO		*p-valor
	N=27		N=37		
	N	(%)	N	(%)	
TIPO DE CIRURGIA					0,442
Conservadora	14	51,9	14	40,0	
Amputação	13	48,1	21	60,0	
QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE					1,00
Sim	26	96,3	35	94,6	
Não	1	3,7	2	5,4	
QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE					0,632
Sim	26	96,3	34	91,9	
Não	1	3,7	3	8,1	
QUIMIOTERAPIA PALIATIVA					1,00
Sim	1	3,7	2	5,4	
Não	26	96,3	35	94,6	
PROTOCOLO COM MTX ALTAS DOSES					0,801
Sim	13	48,1	16	43,2	
Não	14	51,9	21	56,8	
QUIMIOTERAPIA METRONOMICA					1,00
Sim	22	96,3	29	78,4	
Não	5	3,7	8	21,6	
METÁSTASE					0,211
Sim	10	37,0	20	54,1	
Não	17	63,0	17	45,9	
LOCALIZAÇÃO DA METÁSTASE					0,371
Pulmão	9	90,0	14	70,0	
Múltiplas#	1	10,0	6	30,0	
RECIDIVA LOCAL					1,00
Sim	4	14,8	6	17,1	
Não	23	85,2	29	82,9	
STATUS DE SOBREVIDA					0,023
Vivo	19	70,4	15	40,5	
Óbito	8	29,6	22	59,5	

*Teste exato de Fischer; Foi considerado significativo $p < 0,05$. Múltiplas: ósea, cerebral, inguinal. MTX: metotrexato

4.5 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS-PATOLÓGICAS E TERAPEUTICAS DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA

Como idade é considerada um fator prognóstico importante no osteossarcoma, foi realizadas análises das frequências das variáveis estudadas , comparando três grupos de acordo com a faixa etária de <13 anos (crianças), ≥ 13 <18 anos (adolescentes) e $\geq 18 \leq 21$ anos (adolescentes jovens).

- Análise das variáveis sociodemográficas, clínicas e anatomopatológica

Nas variáveis sociodemográficas, clínicas e anatomopatológica estudadas, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Tabela 7).

- Análise das variáveis terapêuticas e da evolução da doença

Verificou-se uma maior frequência de quimioterapia metronômica nas faixa etária < 13 anos (91,3%) e $\geq 18 \leq 21$ anos (66,35) quando comparado a grupo com faixa etária de ≥ 13 <18 anos (15,4%; $p < 0,0001$) (Tabela 8). Nas demais variáveis estudadas, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Tabela 8).

Tabela 7 - Análise das características sociodemográficas e clínicas-patológicas dos pacientes com osteossarcoma de acordo com a faixa etária. HCP, 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	FAIXA ETÁRIA (anos)						*p-valor
	<13		≥13 <18		≥18 ≤ 21		
	N=23		N=26		N=15		
	N	%	N	%	N	%	
SEXO							0,527
Feminino	8	34,8	11	42,3	8	53,3	
Masculino	15	65,2	15	57,7	7	46,7	
COR DA PELE							0,788
Branca	3	13,0	2	7,7	2	13,3	
Não branca	20	87,0	24	92,3	13	86,7	
PROCEDÊNCIA							0,980
Recife e Região metropolitana	7	30,4	8	30,8	5	33,3	
Interior de PE e estados vizinhos	16	69,6	18	69,2	10	66,7	
PERÍODO DO INÍCIO DOS SINTOMAS							0,705
≤ 3 meses	14	60,9	13	50,0	9	60,0	
> 3 meses	9	39,1	13	50,0	6	40,0	
PRINCIPAIS SINTOMAS INICIAIS							0,237
Dor intensa	6	26,1	12	46,2	4	26,7	
Aumento de volume ósseo	10	43,5	7	26,9	9	60,0	
Dificuldade de locomoção/ Fratura patológica	7	30,4	7	26,9	2	13,3	
TOPOGRAFIA DO TUMOR							0,113
Fêmur	13	56,5	12	46,2	6	40,0	
Tíbia	9	39,1	8	30,8	3	20,0	
Outros#	1	4,3	6	23,1	6	40,0	
LOCALIZAÇÃO							0,560
Distal	14	63,6	12	52,2	7	46,7	
Proximal	8	36,4	11	47,8	8	53,3	
TAMANHO DO TUMOR							0,373
<15 cm	15	68,2	13	52,0	9	60,0	
≥ 15 cm	7	31,8	12	48,0	6	40,0	
TIPO HISTOLÓGICO							NA
Convencional	23	100,0	24	92,3	11	73,3	
Não convencional##	0	0,0	2	7,7	4	26,7	
ESTADIAMENTO TNM							0,980
I-II	5	22,7	5	21,7	3	20,0	
III	17	77,3	18	78,3	12	80,0	
ESTADIAMENTO DE ENNEKING							1,00
IA-IIA	1	4,5	2	7,7	3	20,0	
IIB	21	95,5	24	92,3	12	80,0	

PE: Pernambuco; PE: Pernambuco; *Teste Qui-quadrado. Foi considerado significativo $p < 0,05$. NA: Não foi possível realizar a análise estatística. Outros: úmero, una, fíbula, pélvis e crânio. Não Convencional: (telangiectásico, periosteal e paraosteal). Pacientes sem informações para algumas das variáveis estudadas foram excluídos das análises.

Tabela 8 - Análise das características terapêuticas e da evolução da doença dos pacientes com osteossarcoma de acordo com a faixa etária. HCP, 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	FAIXA ETÁRIA (anos)						*p-valor
	<13 N=23		≥13 <18 N=26		≥18 ≤ 21 N=15		
	N	%	N	%	N	%	
TIPO DE CIRURGIA							0,833
Conservadora	9	40,9	11	44,0	8	53,3	
Amputação	13	59,1	14	56,0	7	46,7	
QUIMIOTERAPIA PALIATIVA							0,251
Sim	1	4,3	2	7,7	3	20,0	
Não	22	95,7	24	92,3	12	80,0	
PROTOCOLO COM MTX ALTAS DOSES							0,703
Sim	12	52,2	11	42,3	6	50,0	
Não	11	47,8	15	57,7	6	50,0	
QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA							<0,0001
Sim	21	91,3	4	15,4	8	66,7	
Não	2	8,7	22	84,6	4	33,3	
METÁSTASE							0,142
Sim	9	77,8	16	87,5	5	40,0	
Não	14	22,2	10	12,5	10	60,0	
LOCALIZAÇÃO DA METÁSTASE							0,090
Pulmão isoladamente	7	8,7	14	15,4	2	26,7	
Múltiplas#	2	91,3	2	84,6	3	73,3	
RECIDIVA LOCAL							0,328
Sim	2	9,1	4	16,0	4	13,3	
Não	20	90,9	21	84,0	11	86,7	
STATUS DE SOBREVIDA							0,748
Vivo	13	43,5	12	46,2	7	40,0	
Óbito	10	56,5	14	53,8	8	60,0	

*Teste Qui-quadrado. Foi considerado significativo $p < 0,05$. #Múltiplas: óssea, cerebral e inguinal *
Pacientes sem informações para algumas das variáveis estudadas foram excluídos das análises

4.6 ANÁLISE DA ASSOCIAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS-PATOLÓGICAS E TERAPÊUTICAS DE ACORDO COM O TAMANHO TUMORAL

Segundo JADÃO et al. (2012), o tamanho tumoral < 15 cm e ≥ 15 cm foi um fator prognóstico para os pacientes com osteossarcoma tratados no Hospital Filantropico de Teresina (PI), foram realizadas análises das frequências das variáveis estudadas, comparando dois grupos de acordo com o tamanho tumoral.

- Análise das variáveis sociodemográficas, clínicas e anatomopatológica

Neste estudo, verificou-se uma maior frequência de tumores ≥ 15 cm em pacientes em estágio III (94,5%) quando comparado ao grupo com tumor menor que 15 cm (64,9%; $p=0,040$). Nas demais análises, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Tabela 9).

- Análise das variáveis terapêuticas e da evolução da doença

No grupo de pacientes com tumores < 15 cm, verificou-se maiores frequências de cirurgias conservadoras (56,8%) e de quimioterapia metronômica (94,3%) quando comparadas ao grupo com tamanho ≥ 15 cm ($p=0,037$ e $p=0,024$, respectivamente). No grupo de paciente com tamanho tumoral ≥ 15 cm (85,2%), foi observado maiores frequências de metástases e de óbitos (72,0%) quando comparado ao grupo com tamanho < 15 cm ($p=0,004$). Nas demais variáveis estudadas, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos (Tabela 10).

Tabela 9 - Análise das características sociodemográficas e clínicas-patológicas dos pacientes com osteossarcoma de acordo com o tamanho tumoral. HCP, 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	TAMANHO TUMORAL				p-valor
	< 15 cm		≥ 15 cm		
	N=37		N=25		
	N	%	N	%	
FAIXA ETÁRIA					0,2851**
<13	15	68,2	5	31,8	
≥13 <18	13	52,0	12	48,0	
≥18 ≤21	9	60,0	6	40,0	
COR DA PELE					0,2254*
Branca	6	16,2	1	4,0	
Não branca	31	83,8	24	96,0	
PROCEDÊNCIA					0,256*
Recife e Região metropolitana	14	37,8	9	36,0	
Interior de PE e estados vizinhos	11	29,7	16	64,0	
PERÍODO DO INÍCIO DOS SINTOMAS					0,799*
≤ 3 meses	22	59,5	14	56,0	
> 3 meses	15	40,5	11	44,0	
PRINCIPAIS SINTOMAS INICIAIS					0,498**
Dor intensa	14	37,8	8	32,0	
Aumento de volume ósseo	16	43,2	9	36,0	
Dificuldade de locomoção/fratura patológica	7	18,9	8	32,0	
TOPOGRAFIA DO TUMOR					0,074**
Fêmur	16	43,2	15	60,0	
Tíbia	16	43,2	4	16,0	
Outros#	5	13,5	6	24,0	
LOCALIZAÇÃO					1,00*
Distal	20	54,1	14	56,0	
Proximal	16	43,2	10	40,0	
TIPO HISTOLÓGICO					0,209*
Convencional	35	94,6	21	84,0	
Não convencional	2	5,4	4	16,0	
ESTADIAMENTO TNM					0,040*
I/II	12	32,4	1	5,6	
III	24	64,9	17	94,4	
ESTADIAMENTO DE ENNEKING					0,072*
IA/IIA	6	16,2	0	0,0	
IIB	31	83,8	25	100,0	

PE: Pernambuco; *Teste exato de Fischer; **Teste Qui-quadrado. Foi considerado significativo $p < 0,05$. #Outros (una, fíbula, úmero, crânio e pélvis). Pacientes sem informações para algumas das variáveis estudadas foram excluídos das análises

Tabela 10 - Análise das características terapêuticas e da evolução da doença dos pacientes com osteossarcoma de acordo com o tamanho tumoral. HCP, 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	TAMANHO TUMORAL				*p valor
	< 15 cm		≥ 15 cm		
	N=37	N=25	N	(%)	
TIPO DE CIRURGIA					0,037
Conservadora	21	56,8	7	28,0	
Amputação	16	43,2	18	72,0	
PROTOCOLO COM MTX ALTAS DOSES					0,652
Sim	15	42,9	12	50,0	
Não	20	57,1	12	50,0	
QUIMIOTERAPIA METRONÔMICA					0,024
Sim	33	94,3	17	70,8	
Não	2	5,7	7	29,2	
METÁSTASE					0,004
Sim	12	37,2	18	72,0	
Não	25	62,8	7	28,0	
LOCALIZAÇÃO DA METÁSTASE					0,193
Pulmão	11	91,7	12	66,7	
Múltiplas#	1	8,3	6	33,3	
RECIDIVA LOCAL					0,074
Sim	3	8,1	7	28,0	
Não	34	91,9	18	72,0	
STATUS DE SOBREVIVÊNCIA					0,004
Vivo	25	67,6	7	28,0	
Óbito	12	32,4	18	72,0	

*Teste exato de Fischer. Foi considerado significativo $p < 0,05$. #Múltiplas: óssea, inguinal e cerebral

* Pacientes sem informações para algumas das variáveis estudadas foram excluídos das análises

4.7 ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ACORDO COM PROTOCOLO TERAPÊUTICO

Uso do metotrexato (MTX) em altas doses, conforme o Protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento para Osteossarcoma (GBTO 1) publicado em 2006 que só foi iniciado na instituição a partir do ano 2014 e os que não utilizaram, realizaram os protocolos GBTO 2 publicado em 2000 (PETRILLI et al. 2006b).

Não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos em todas as variáveis estudadas (Tabelas 11 e 12).

Tabela 11 - Análise das características sociodemográficas e clínicas-patológicas dos pacientes com osteossarcoma de acordo com protocolo terapêutico utilizado no tratamento. HCP, 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	PROTOCOLOS				p-valor
	GBTO 1		GBTO 2		
	N=29		N=30		
	N	%	N	%	
FAIXA ETÁRIA					0,456**
<13	15	51,7	11	36,7	
≥13 <18	11	37,9	15	50,0	
≥18 ≤ 21	6	20,7	4	13,3	
TOPOGRAFIA DO TUMOR					0,105**
Fêmur	15	51,7	11	36,7	
Tíbia	6	20,7	14	46,7	
Outros#	8	27,6	5	16,7	
TAMANHO DO TUMOR*					0,597*
<15 cm	15	51,7	19	63,3	
≥15 cm	12	41,4	11	36,7	
TIPO HISTOLÓGICO					1,00*
Convencional	28	96,6	28	93,3	
Não convencional	1	3,4	2	6,7	
ESTADIAMENTO TNM					0,184*
I/II	3	11,5	8	27,6	
III	23	88,5	21	72,4	
ESTADIAMENTO DE ENNEKING					0,344*
IIA	3	10,7	1	3,3	
IIB	25	89,3	29	96,7	

pacientes que não realizaram um ou outro protocolo, foram retirados da análise. *Teste exato de Fischer; **Teste Qui-quadrado. Foi considerado significativo p<0,05.
#Outros:una,úmero,fíbula,crânio e pélvis.

Tabela 12 - Análise das características terapêuticas e da evolução da doença dos pacientes com osteossarcoma de acordo com protocolo terapêutico utilizado no tratamento. HCP, 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	PROTOCOLOS				*p-valor
	GBTO 1		GBTO 2		
	N=29		N=30		
	N	%	N	%	
TIPO DE CIRURGIA					0,592
Conservadora	10	34,5	14	46,7	
Amputação	17	58,6	16	53,3	
METÁSTASE					0,605
Sim	13	44,8	16	53,3	
Não	16	55,2	14	46,7	
LOCALIZAÇÃO DA METÁSTASE					0,183
Pulmão	12	92,3	11	68,8	
Múltiplas#	1	7,7	5	31,3	
RECIDIVA LOCAL					0,722
Sim	5	17,2	4	13,3	
Não	22	75,9	26	86,7	
STATUS DE SOBREVIVÊNCIA					0,301
Vivo	17	58,6	13	43,3	
Óbito	12	41,4	17	56,7	

pacientes que não realizaram um ou outro protocolo, foram retirados da análise. *Teste exato de Fischer. Foi considerado significativo $p < 0,05$. # Múltiplas(óssea, cerebral e inguinal).

4.8 ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES METASTÁTICOS E NÃO METASTÁTICOS

Os grupos de pacientes com metástase apresentaram uma maior frequência de recidiva local (30,0%) quando comparado ao grupo sem metástase (2,9%; $p=0,005$). Nas demais variáveis, não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os grupos dos pacientes metastáticos e não metastáticos para todas as variáveis estudadas (Tabelas 13 e 14).

Tabela 13 - Análise das características terapêuticas e da evolução da doença entre os grupos de pacientes com osteossarcoma metastático e não metastático. HCP, 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	METÁSTASE				*p valor
	SIM		NÃO		
	N=30		N=34		
	N	(%)	N	(%)	
TIPO DE CIRURGIA					0,456
Conservadora	12	40,0	16	47,1	
Amputação	18	60,0	16	47,1	
QUIMIOTERAPIA PALIATIVA					0,210
Sim	5	16,7	1	2,9	
Não	25	83,3	23		
PROTOCOLO COM MTX ALTAS DOSES					0,611
Sim	13	43,3	16	47,1	
Não	17	56,7	15	44,10	
QUIMIOTERAPIA METRONOMICA					0,182
Sim	23	76,7	28	82,4	
Não	7	23,3	3	8,8	
RECIDIVA LOCAL					0,005
Sim	9	30,0	1	2,9	
Não	21	70,0	31	91,2	

*Teste exato de Fischer. Foi considerado significativo $p < 0,05$. NA: Não foi possível realizar a análise estatística

Tabela 14 - Análise das características sociodemográficas e clínicas-patológicas entre os grupos dos pacientes comosteossarcoma ao diagnóstico. HCP, 2010-2017.

CARACTERÍSTICAS	METÁSTASE				p-valor
	SIM		NÃO		
	N=30		N=34		
	N	%	N	%	
SEXO					0,211*
Feminino	10	33,3	17	50,0	
Masculino	20	66,7	17	50,0	
FAIXA ETÁRIA					0,142**
> 4 <13	9	30,0	14	41,2	
≥13<18	16	53,3	10	29,4	
≥18 ≤21	5	16,7	10	29,4	
COR DA PELE					1,00*
Branca	3	10,0	4	11,8	
Não branca	27	90,0	30	88,2	
PROCEDÊNCIA					0,791*
Recife e Região metropolitana	10	33,3	10	29,4	
Interior de PE e estados vizinhos	20	66,7	24	70,6	
PERÍODO DO INÍCIO DOS SINTOMAS					0,321*
≤ 3 meses	19	66,3	17	50,0	
> 3 meses	11	36,7	17	50,0	
PRINCIPAIS SINTOMAS INICIAIS					0,118**
Dor intensa	8	26,7	14	41,2	
Aumento de volume ósseo	11	36,7	15	44,1	
Dificuldade de locomoção/fratura patológica	11	36,7	5	14,7	
TOPOGRAFIA DO TUMOR					0,852**
Fêmur	14	46,7	17	50,0	
Tíbia	9	30,0	11	32,4	
Outros	7		6	17,6	
LOCALIZAÇÃO					0,117*
Distal	13	43,3	21	67,7	
Proximal	16	53,3	10	32,3	
TIPO HISTOLÓGICO					1,00*
Convencional	27	90,0	31	91,2	
Não convencional	3	10,0	3	8,8	
ESTADIAMENTO DE ENNEKING					0,432*
IA/IIA	2	6,7	5	14,7	
IIB	28	93,3	29	85,3	

PE: Pernambuco; *Teste exato de Fischer; **Teste Qui-quadrado. Foi considerado significativo $p < 0,05$.

4.9 ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL

A análise da sobrevida global foi realizada considerando o tempo entre o diagnóstico e o último seguimento (óbito ou última consulta). A mediana de sobrevida global foi 4,08 anos dos paciente com o mínimo de 0,15 anos e máximo de 9,55 anos (Figura 8).

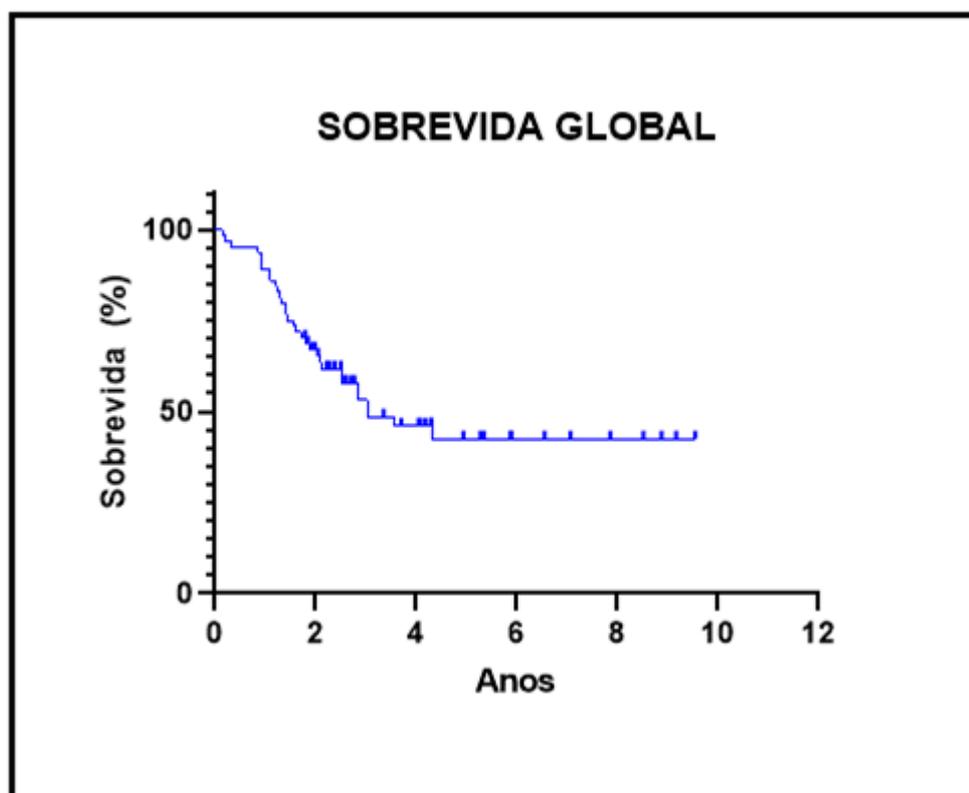


Figura 8 - Curva de estimativa de sobrevida global em anos dos 64 pacientes com osteossarcoma tratados no Hospital de Câncer de Pernambuco (2010-2017). Teste de Kaplan-Meier.

- **Analises de SG entre os grupos de sexo feminino e masculino**

A mediana de SG no grupo do sexo masculino foi de 2,5 anos com taxa de SG de 50,6%, e no sexo feminino foi de 73,2% ($p=0,0188$). Não foi possível determinar o valor da mediana de tempo de sobrevida do grupo do sexo feminino (Figura 9).

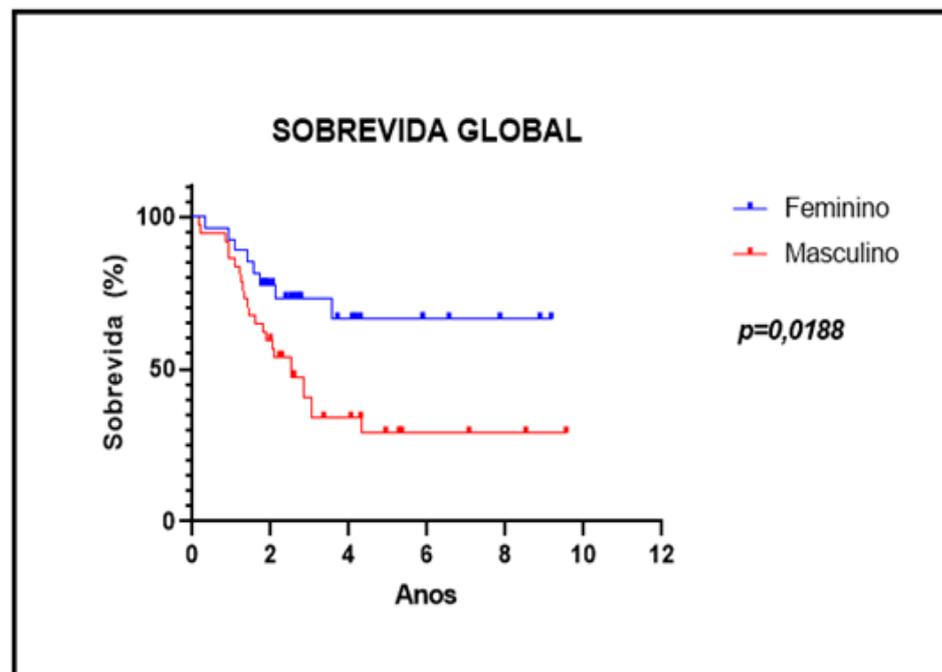


Figura 9 - Curva de sobrevida global em anos dos 64 pacientes com osteossarcoma segundo o sexo masculino e feminino. Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) 2010-2017. Teste de *log-rank*. Foi considerado significativo $p<0,05$

- **Análises de SG por faixa etária**

Não foi possível determinar o valor da mediana de tempo de sobrevida global por faixa etária. Não houve diferença significativa o tempo de sobrevida global entre os grupos (Figura 10).

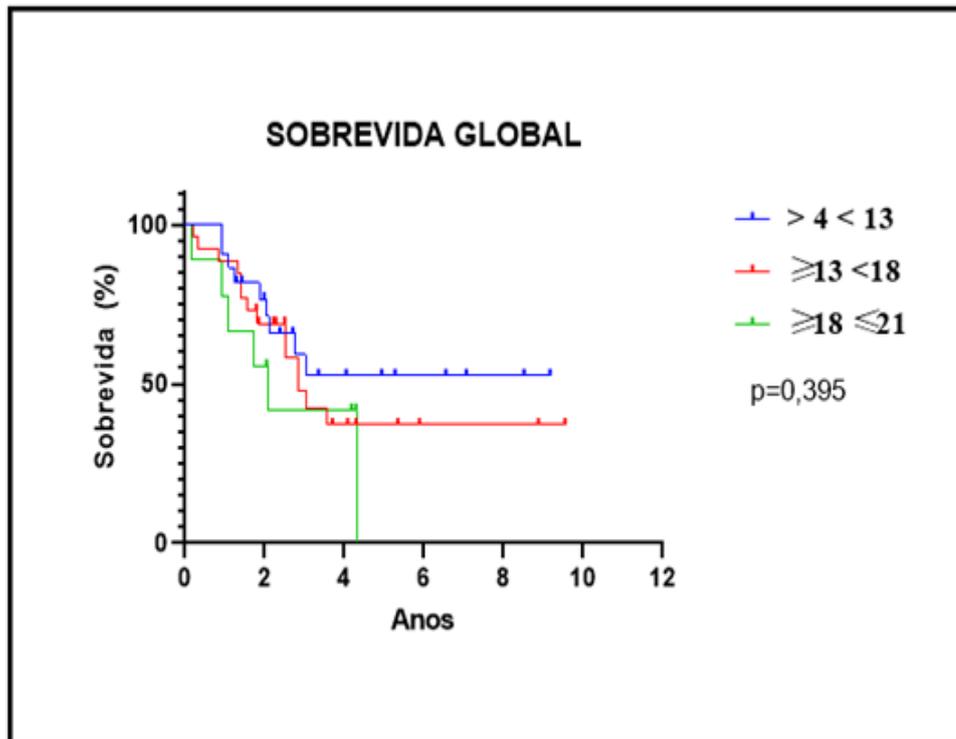


Figura 10 - Curva de sobrevida global em anos dos 64 pacientes com osteossarcoma segundo faixa etária. Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) 2010-2017. Teste de *log-rank*. Foi considerado significativo $p < 0,05$

- **Analises de SG por tamanho tumoral**

A mediana de SG no grupo com tumor < 15 cm foi de 1,86 anos com taxa de SG de 83,6%, e a mediana de SG do grupo ≥ 15 cm foi de 1,81 anos com taxa de SG de 46,6% ($p=0,0002$) (Figura 11)

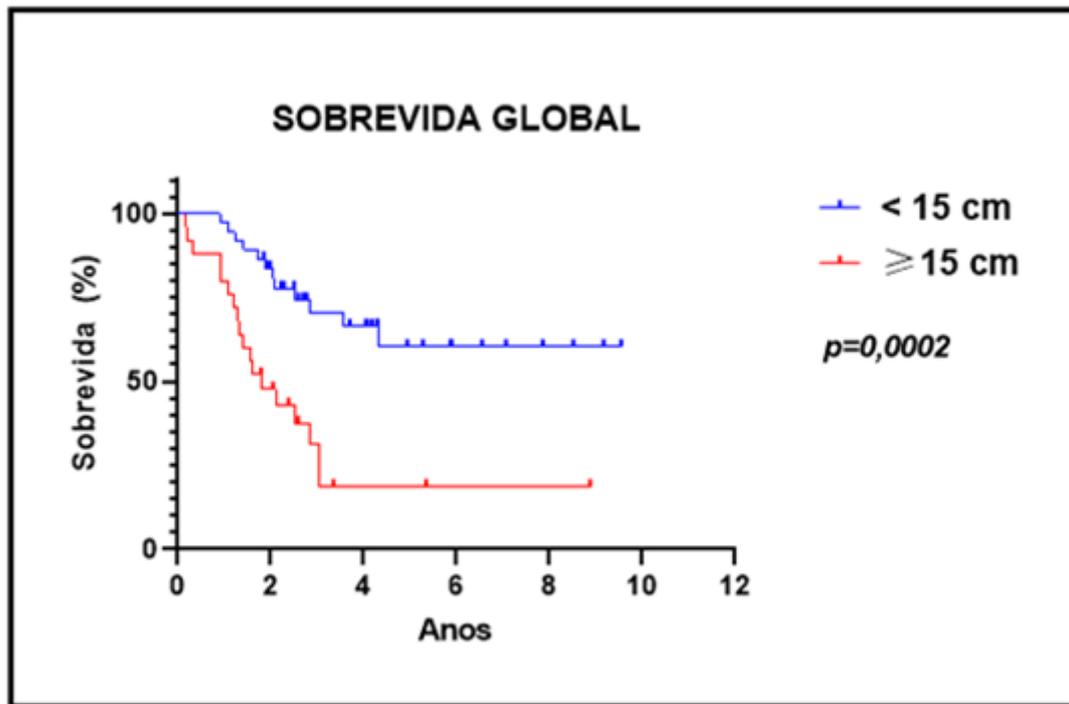


Figura 11 - Curva de sobrevivida global em anos dos 64 pacientes com osteossarcoma dos grupos com tumor < 15 cm e ≥ 15 cm. Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) 2010-2017. Teste de *log-rank*. Foi considerado significativo $p<0,05$

4.10 ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE E TEMPO DE PROGRESSÃO DE DOENÇA DE ACORDO COM O TIPO DE TRATAMENTO QUIMIOTERAPICO

O tempo de sobrevida livre de doença ou evento em meses (SLD) foi definida a partir da data do término do tratamento dos pacientes até a recidiva ou óbito. O tempo de progressão foi definido a partir da data do início do tratamento até a data da recidiva.

A mediana do tempo de sobrevida livre de doença foi de aproximadamente 19 meses no grupo GBTO2 com taxa de 53,3%, sendo no mesmo período de tempo no grupo GBTO 1 de 75,5%. Não foi possível determinar o valor da mediana SLD do grupo GBTO 1. Apesar de não ter sido observado diferença significativa para SLD entre os grupos, o grupo em tratamento com protocolo GBTO 1 apresentou uma maior taxa de SLD (Figura 12).

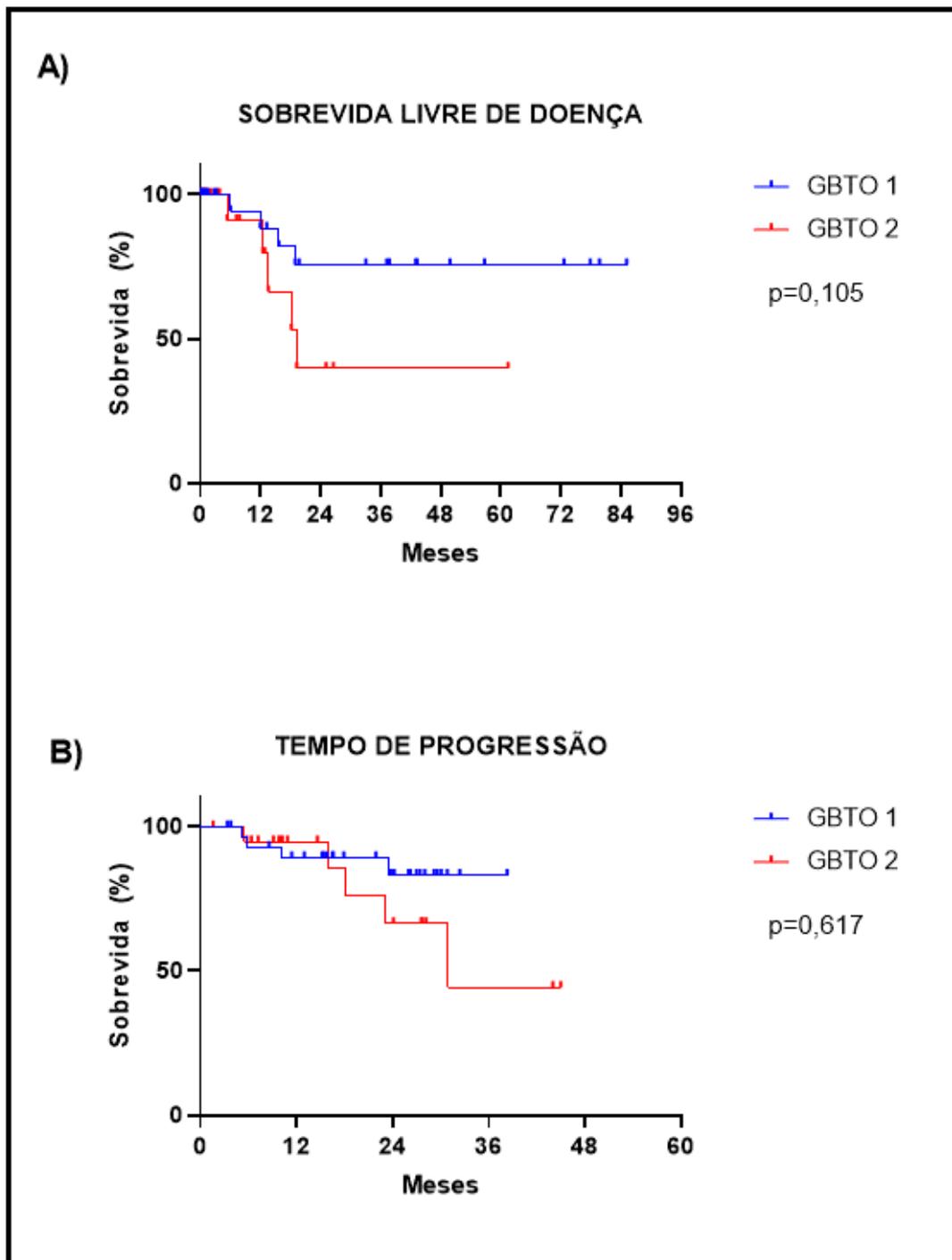


Figura 12 - Curva de sobrevida livre de doença e do tempo de progressão em meses dos pacientes com osteossarcoma de acordo com o protocolo quimioterápico. Hospital de Câncer de Pernambuco (HCP) 2010-2017. Teste de *log-rank*. Foi considerado significativo $p < 0,05$

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo foi analisado a evolução clínica dos pacientes com osteossarcoma, visando caracterizar o perfil sociodemográfico e anatomopatológico dos pacientes e identificar fatores de risco que influenciam no tratamento e prognóstico de pacientes com osteossarcoma, bem como a análise da sobrevida global, sobrevida livre de doença e sobrevida livre de progressão. As características clínicas e patológicas, como sexo, idade, tamanho do tumor, subtipo histológico e alguns fármacos vêm sendo apontados como fatores prognósticos. Nossa análise avaliou as variáveis prognósticas em no mínimo 2 anos de seguimento e todos os pacientes foram atendidos pela mesma equipe médica.

No estado de Pernambuco para o atendimento ao paciente oncológico pelo Sistema Único de Saúde, atualmente conta com nove Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e um Centro de Assistência especializado em Oncologia (CACON) (Brasil 2019). Dados do RHC demonstram que de 2010 a 2016 o HCP atendeu 60,0% dos casos diagnosticados em osteossarcoma no estado.

No perfil do presente estudo, observou-se que a maioria dos pacientes eram procedentes do interior de Pernambuco e estados vizinhos, e que apesar da distância a Capital, não foi identificada como fator de risco para os pacientes. Castro et al. 2014, percebeu em sua pesquisa que os pacientes residentes no interior apresentaram mais ocorrência ao óbito, acreditando que seja devido à falta de recursos e diagnóstico, tornando o acesso difícil e longe da capital.

Dos relatos clínicos, as dificuldades socioeconômicas e culturais desses pacientes, devido à raridade do tumor, gerou à falta de conscientização por parte dos familiares referentes aos sintomas iniciais, levando há um atraso a procura de um profissional médico, bem como a falta de suspeição diagnóstica de alguns profissionais de saúde, gerando também atraso no encaminhamento até um especialista, chegando em nosso meio com doença em estágio avançado, o tempo de início dos sintomas foi de três meses. O sintoma mais relatado foi o aumento de volume ósseo , seguido da dor intensa, geralmente associada a um acidente por trauma, sendo relatado outros fatores clínicos como dificuldade de locomoção e a fratura patológica, esses achados estão em consonância a outros estudos (BISPO 2009; RECH et al. 2004; FUNDATO et al. (2012). Analisando outras pesquisas, o tempo de início dos sintomas até o diagnóstico foi de cinco meses. Na América do Norte e Europa a média foi de 1 a 3 meses (GUERRA et al. 2006). Estudos comprovam que o tempo dos sintomas não estão relacionados a metástase (PETRILLI et al. 2006a). A fratura patológica é rara e considerada um fator de prognóstico ruim, podendo levar a indicação imediata de amputação. A ocorrência da fratura patológica em casos de Os pediátrico é em média de 5 a 10% (UNNI e INWARDS 2013b; MALUF 2013; HAYNES et al. 2017). No estudo de HAYNES et al. (2017) as fraturas patológicas foram variáveis e não aumentou o risco de recidiva local ou metástases à distância, porém os desfechos funcionais foram relevantes, mas não foi observado diminuição na sobrevida global.

Os casos de osteossarcoma prevaleceram entre os adolescentes com a mediana de 14 anos de idade, estando em consonância com dados encontrados na literatura nacional e internacional. A variação das idades foram de 4 a 21 anos,

porém a literatura pediátrica, refere ser raro um caso antes dos cinco anos (HAGLEITNER et al. 2012; ILIĆ et al. 2004; WARD et al. 2014; WANG et al. 2017). NAGARAJAN et al. (2011) em sua coorte, com 733 pacientes com osteossarcoma, relatou uma idade de 13,7 anos que variaram de 2 a 20 anos. Várias pesquisa demonstram que a incidência tende a aumentar com a idade até a puberdade (STILLER et al. 2006; MIRABELLO et al. 2009b; PETRILLI et al. 2006a; SUÁREZ et al. 2017). MALUF (2013) discorre que o osteossarcoma é mais freqüente antes dos 10 anos, porém raro antes dos cinco anos e que a grande maioria dos casos tem uma idade média de 16 anos. O RCBP do período de 2002 a 2007 salientou que três registros no Brasil, apresentaram informações de incidência em crianças menores de cinco anos, estando entre eles a cidade do Recife com casos para osteosarcoma de 1 a 4 anos de idade e do sexo feminino, os demais municípios foram Fortaleza e Porto Alegre para o sexo masculino (Ministério da Saúde 2016). Relacionando o prognóstico a idade dos pacientes tratados com osteossarcoma, nesse estudo em sua análise de sobrevida mostrou significância para menores de 13 anos a quimioterapia metronômica, as idades de 13 anos a menores de 18 anos apresentaram maiores taxas de óbito. No estudo de BACCI et al. (2006), os pacientes com idade menor que 14 anos, apresentaram um pior prognóstico, entretanto, para PETRILLI et al. (2006a) a idade não foi identificada como fator prognóstico significativo. WINKLER et al. (1984) em seu estudo mostra um melhor prognóstico para crianças menores ou iguais a 12 anos.

O sexo masculino foi o de maior incidência, não divergindo de dados encontrados na literatura 2:1 (masculino: feminino) (KAGER et al. 2003; ILIĆ et al. 2004; RECH et al. 2004; ESELGRIM et al. 2006; MIRABELLO 2009b; WARD et

al. 2014; GE et al. 2017; SUÁREZ et al. 2017; MORENO et al. 2017). O estudo de AGUIAR (2006) mostra a relação de 1,4: 1 (feminino: masculino), não havendo explicação para esses achados epidemiológicos bem como no estudo de WANG et al. (2017) o sexo feminino prevaleceu em relação ao sexo masculino. O sexo feminino mostra significância em nossa análise univariada. SMELAND et al. (2003), demonstra que o sexo feminino é um preditor favorável.

A distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo a cor da pele, demonstrou neste estudo que a raça não branca foi predominante, e todos os pacientes desta casuística foram da região nordeste, sendo os achados dessa população de estudo condizentes com os dados do Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística-IBGE em 2010 para esta região. Alguns estudos referenciaram a raça branca como a predominante (RECH et al. 2004, AGUIAR 2006, FUNDATO et al. 2012). Nos EUA, a prevalência para OS é maior na raça negra, a qual compõe grande parte da população americana (WARD et al. 2014).

A localização do tumor foi frequente no fêmur, seguidos da tíbia e do úmero, concordantes com os achados de outros estudos (TOLEDO 2004; PETRILLI et al. 2006b; ESELGRIM et al. 2006; AGUIAR et al. 2007; BISPO 2009; WARD et al. 2014; GE et al. 2017). Os demais sítios foram distribuídos em íliaco, fíbula, úmero, crânio e pélvis. O local anatômico e a extremidade distal do tumor nesse achado esteve associado ao sexo feminino. Em um relato de BISPO (2009) a localização do osteossarcoma não foi um fator adverso, já no estudo de PAKOS et al. (2009) o prognóstico pior foi para tumores localizados no fêmur.

O subtipo histológico mais prevalente é o osteoblástico seguido do fibroblástico e condroblástico, corroborando o resultado desse estudo. O

osteoblástico é o tumor de maior predomínio na literatura pediátrica (AGUIAR 2006; GUILLON et al. 2011; WANG et al. 2017). O osteossarcoma parosteal é raro e acomete mais mulheres do que homens, sendo de baixo grau e o tratamento apenas cirúrgico, no estudo da *Mayo Clinic* a localização mostrou-se a maioria ser no fêmur, os casos diagnosticados estavam na faixa etária de 30 a 40 anos e nenhum abaixo de 10 anos nem maior que 55 anos, nesse estudo o osteossarcoma paraosteal acometeu pacientes com idade de 20 anos, com localização do tumor no fêmur distal em ambos os sexos e não realizaram quimioterapia, condizente com a literatura (UNNI et al. 2013b; HOFF 2013).

O prognóstico também pode ser determinado pelo surgimento das metástases (BIELACK et al. 2002). A metástase apresentou significância em associação a tumores maiores que 15cm, sendo o pulmão o mais acometido, também foram encontradas metástases simultaneamente em pulmão, óssea, cerebral e inguinal, a localização da metástase pulmonar é concordante com outros estudos (ILIC' et al. 2004; KEMPF-BIELACK et al. 2005; AGUIAR 2006). No estudo de PETRILLI et al. (2006a), foi identificada que o tamanho do tumor é um fator expressivo, que influência no desfecho clínico do paciente, podendo exigir uma cirurgia ablativa. O tamanho tumoral é considerado um fator prognóstico independente para os pacientes com osteossarcoma (BIELACK et al. 2002). Nessa casuística houve associação ao tamanho do tumor a sobrevida, mostrando ser um fator prognóstico em tumores menores que 15 cm. No estudo de ILIC' et al. (2004) a mediana do tamanho do tumor foi de 8cm e não houve correlação com a sobrevida. PETRILLI et al. (2006a) relata em sua pesquisa que os tumores maiores que 12 cm foram fatores prognósticos independentes e com redução no tempo de sobrevida.

O estadiamento cirúrgico de Enneking, apresentou em maioria, tumores de alto grau com localização extracompartimental (IIB), não demonstrando nesse estudo significância quando comparado com o sexo, faixa etária, protocolo quimioterápico e tamanho do tumor. A presença de linfonodo é rara, sendo definida em ausência ou presença de metástase (MALAWER 2005). No estudo de MATOS et al. (2002) os pacientes foram classificados em IIB e IIIB, mostrando que a sobrevida global esteve relacionada com esta classificação, sendo que o grupo IIB apresentou uma sobrevida global maior. Neste estudo o estadiamento TNM mostrou significância em relação ao tamanho do tumor.

O tratamento é um fator prognóstico importante, com objetivo de curar e preservar a função. A cirurgia é parte essencial no tratamento do osteossarcoma, a literatura relata que o tratamento padrão deve ser realizado com quimioterapia neoadjuvante, cirurgia e quimioterapia adjuvante, podendo também realizar a radioterapia, mesmo está não sendo muito utilizada em osteossarcoma, por ser um tumor radioresistente, porém estudos mostram que a indicação da radioterapia para casos de tumores inoperáveis de pelve e de face, tem sido eficaz, no aumento da sobrevida (KEMPF-BIELACK et al. 2005; PETRILLI et al. 2006b; SILVA 2007; PIANOVISK 2007; MALUF 2013). A radioterapia nessa pesquisa foi realizada em um tumor de crânio, para conter uma hemorragia, porém o paciente foi a óbito. No estudo de ILIĆ et al. (2004) seis pacientes também receberam radioterapia, porém foi como terapia adicional após o pós-operatório, o qual foi comparado à sobrevida com aqueles que realizaram apenas cirurgia e quimioterapia, não apresentando diferença.

A quimioterapia neoadjuvante facilita a as margens de um cirurgia e melhora as taxas de preservação do membro. Em nossa análise todos os pacientes que

realizaram quimioterapia, fizeram a neoadjuvante. A cirurgia de amputação vem sendo menos realizada, ocorrendo com maior frequência cirurgias conservadoras com endopróteses, não estando em consonância com esse estudo, sendo a amputação um fator significativo aos tumores maiores que 15cm (RECH et al. 2004; JADÃO et al. 2013; CASTRO et al. 2014; AGUIAR 2006; SUÁREZ et al. 2017; PETRILLI et al. 2006b; BISPO 2009). Devido a um padrão de doença avançada ao diagnóstico, com grandes tumorações e recidivas locais, deixa ainda em discussão de qual a melhor técnica cirúrgica para uma melhor função e qualidade de vida. Em outro estudo não foi encontrado diferença em resultados funcionais em pacientes que realizaram cirurgia conservadora com cirurgia de amputação, a sobrevida é equivalente entre essas cirurgias, sendo relatado que as complicações podem ser maiores em pacientes que realizaram cirurgia conservadora (NAGARAJAN et al. 2002).

Alguns ensaios clínicos mostram a eficácia da quimioterapia para sobrevida de pacientes com osteossarcoma. Um ensaio com Grupos norte americanos e Europeus relataram que a sobrevida desses ensaios terapêuticos foram em torno de 50% a 75% para os pacientes (PETRILLI et al. 2006a). Os pacientes desse estudo realizaram quimioterapia neoadjuvante e adjuvante pelo protocolo GBTO 2000 até 2013 porém com associação da quimioterapia metronômica ou antiangiogênica que usou o MTX e a ciclofosfamida em baixas doses em um período prolongado, a qual mostrou significância nessa pesquisa. Em 2014 foi iniciado o protocolo GBTO 2006, pois o hospital conseguiu realizar a dosagem do nível sérico do MTX em altas doses, porém não foi demonstrado significância entre esses protocolos. Um fator de proteção verificado foi a quimioterapia metronômica, mostrando que os pacientes

que realizaram tiveram uma menor probabilidade de ir à óbito. No estudo randomizado de SENERCHIA et al. (2018) não houve estatisticamente uma melhor sobrevida livre de doença para os grupos que realizaram a quimioterapia metronômica e os que não realizaram.

Foi observado que os pacientes apresentaram recidiva local do tumor, a maioria realizou cirurgia conservadora, sendo subsequentemente submetidos a amputação e dois sobreviveram. Em nossa pesquisa a recidiva teve significância para os pacientes não metastáticos. No estudo de PETRILLI et al. (2006a), mostra que a recidiva local ocorreu em pacientes que foram submetidos a cirurgia conservadora e após realizaram a amputação. BACCI et al. (2006) em sua amostra, relatou que 25% obteve a cura após a recidiva. Na amostra de BISPO (2009) os fatores que influenciaram o risco de recidiva local em sua análise univariada foram tamanho do tumor e subtipo histológico (KEMPF-BIELACK et al. 2005) em sua coorte confirma o mau prognóstico ao paciente com recidiva.

PETRILLI et al. (2013) em seu estudo com o GBOT, mostra que em 15 anos a taxa de sobrevida global do osteossarcoma para 5 anos foi de 49% e a sobrevida livre de eventos foi de 39%, mostrando também que a localização do tumor primário, o tipo de cirurgia realizada tiveram significância na sobrevida global. Nesta casuística, observou-se que na sobrevida global, o tempo referente a probabilidade dos pacientes virem a óbito foi de 4,08 anos. Estudos relacionados a sobrevida global em 7 anos de acompanhamento de pacientes com osteossarcoma metastáticos foram de $42\% \pm 1,3\%$ e sobrevida livre de eventos foi de $25\% \pm 1,2\%$, os pacientes não metastáticos ao diagnóstico em 7 anos de seguimento apresentaram SLD de $65\% \pm$

1,2% (AGUIAR 2006; MARINA et al. 2004). NAGARAJAN et al. (2011) apresentou uma sobrevida global em crianças de 5 a 20 anos de 88,6%.

Estudos relatados por autores Europeus e Norte-Americanos, mostram que alguns resultados de estudos brasileiros, a taxa de sobrevida global em 5 anos ainda está abaixo dos 70% a 75% em pacientes não-metastáticos (MEYERS et al. 1998; BIELACK et al. 2002) e a Sobrevida livre de doença está em média de 48,9% (BIELACK et al. 2002).

Em nossa casuística o tamanho do tumor foi significativo em análises univariáveis e na sobrevida global, sendo um fator prognóstico significativo também em outros estudos (WINKLER et al. 1984). PETRILLI et al. (2006a) relata em seu estudo que foi a presença de metástases ao diagnóstico, tipo de cirurgia, tamanho do tumor e o grau de necrose são fatores prognósticos. Sendo assim observado que as curvas de sobrevida são equiparáveis a dos grandes centros internacionais, com pior prognóstico aos pacientes metastáticos.

Quando calculada a medida de associação a qual compara as sobrevidas, o gênero foi significativo neste estudo em consonância com a pesquisa de ILIĆ et al. (2004). No estudo de NAGARAJAN et al. (2011), houve diferenças de gênero na sobrevida global para as mulheres.

É extremamente importante avaliarmos os desfechos desse paciente diagnosticados com osteossarcoma, onde 50,0% dos pacientes foram à óbito, 50,0% permaneceram vivos, sendo que 53,6% em remissão clínica completa, fora de terapia, em no mínimo de 01 ano e máximo de 6 anos. Uma vez que em pernambuco nenhuma pesquisa buscou investigar os osteossarcoma em crianças e adolescentes, afim de avaliar a evolução desses pacientes e identificar fatores prognósticos. Com

base nesses resultados, acreditamos que futuros estudos em pacientes com osteossarcoma, busquem, mesmo com os avanços, identificar estratégias terapêuticas baseada em fatores prognósticos em diferentes grupos de risco proporcionando um aumento nas taxas de sobrevida global.

6 CONCLUSÃO

Os resultados apresentados neste estudo permitem concluir:

- A faixa etária mais acometida por osteossarcoma foi entre 13 a 18 anos, com a grande maioria do sexo masculino, cor não branca e de procedência do interior do estado.
- Na análise não houve associação, de manifestações clínicas ao tempo de sintomas, sendo encontrado significância do tamanho tumoral maior que 15 cm para o estágio III contribuindo para redução da sobrevida.
- Os principais fatores clínicos associados ao prognóstico foram o sexo; localização, tamanho e topografia do tumor, estadiamento, tipo de cirurgia e quimioterapia metronômica;
- Na análise de SG, o sexo e o tamanho do tumor mostraram ser fatores de prognósticos importantes no osteossarcoma, sendo o sexo masculino e tumores acima de 15 cm fatores de pior prognóstico no osteossarcoma;
- Na análise do tempo de progressão, o tipo de tratamento quimioterápico utilizado pareceu não influenciar o prognóstico;
- Apesar de não ter sido observado diferença significativa na SLD independente do protocolo de tratamento quimioterápico utilizado, o GBTO 1 mostrou uma maior taxa de SLD nos pacientes.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

Aguiar SDS. **Pesquisa da amplificação e/ou deleção gênica através da técnica de hibridização genômica comparativa (CGH) e da deleção dos genes P53e RB1 através da técnica de hibridização in situ fluorescente (FISH) no tecido do tumor de crianças e adolescentes com osteossarcoma.** São Paulo; 2006. [Tese de Doutorado-Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas].

Aguiar SDS, Girotto JZL, Santos AM, et al. Comparative genomic hybridization analysis of abnormalities in chromosome 21 in childhood osteosarcoma. **Cancer Genet Cytogenet** 2007;175:35-40.

Aksnes LH, Hall KS, Folleraas G, et al. Management of high-grade bone sarcomas over two decades: the Norwegian Radium Hospital experience. **Acta Oncol** 2006; 45:38-46.

Amankwah EK, Conley AP, Reed DR. Epidemiology and therapies for metastatic sarcoma. **Clin Epidemiol** 2013; 5:147-62.

[ACS] American Cancer Society. **Osteosarcoma.** Available from: <URL:<https://bit.ly/2X1wlfv>>. Última revisão: 29 de janeiro de 2018 [2019 fev 2].

[ACS] American Cancer Society. **Cancer facts & figures 2019.** Atlanta, 2019. Available from: <URL:<https://bit.ly/2ME68fv>> [2019 abril 07].

Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. **CA Cancer J Clin** 2017; 67:93-99.

Andresen KJ, Sundaram M, Unni KK, et al. Imaging features of low-grade central osteosarcoma of the long bones and pelvis. **Skeletal Radiol** 2004; 33:373-9.

Bacci G, Briccoli A, Rocca M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide. **Ann Oncol** 2003; 14:1126-34.

Bacci G, Longhi A, Versari M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15-year experience in 789 patients treated at a single institution. **Cancer** 2006; 106:1154-61.

Biazzo A, De Paolis M. Multidisciplinary approach to osteosarcoma. **Acta Orthop Belg** 2016; 82:690-8.

Bielack SS, Kempf-Bielack B, Winkler K. Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence. **J Clin Oncol** 1996; 14:683-4.

Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. **J Clin Oncol** 2002; 20:776-90.

Bielack SS, Carrle D, Hards J. Bone tumors in adolescents and young adults. **Curr Treat Opt Oncol** 2008; 9:67-80.

Bielack S, Carrle D, Casali PG; ESMO Guidelines Working Group. Osteosarcoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2009; 20 Suppl 4:137-9.

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

Bendit I, Souza ACMF. Biologia molecular dos tumores da infância. In: Holf PMG, editor. **Tratado de oncologia**. São Paulo: Atheneu; 2013. p.2699-705.

Bispo JRZ. **Fatores prognósticos da sobrevida no osteossarcoma primário: grau I versus II de Huvos**. São Paulo, 2009. [Tese de Doutorado-Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo].

Brasil. Ministério da Saúde. Estabelecimento de Saúde. **Cadastro nacional de estabelecimentos de saúde**. Disponível em: <URL:<http://cnes.datasus.gov.br>> [2019 mar 7].

[CEDECA] Centro de Defesa dos Direitos da Criança e do Adolescente. **Estatuto da criança e do adolescente**. Lei federal nº 8.060, de 13 de julho de 1990. Disponível em: <URL:<https://bit.ly/2Z61dcB>> [2019 mar 7].

Camargo PV. Biologia molecular dos tumores mesenquimais. In: Holf PMG, editor. **Tratado de oncologia**. São Paulo: Atheneu; 2013. p.2255-63.

Camargo PO, Camargo PV. Sarcomas de partes ósseas. In: Holf PMG, editor. **Tratado de oncologia**. São Paulo: Atheneu; 2013. p.2295-307.

Carrle D, Bielack SS. Current strategies of chemotherapy in osteosarcoma. **Int Orthop** 2006; 30:445-51.

Castro HC, Ribeiro KCH, Bruniera P. Osteossarcoma: experiência do Serviço de Oncologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **Rev Bras Ortop** 2008; 43:108-15.

Castro JRL, Silva CMTR, Barroso KSN, et al. Características clínicas e epidemiológicas do paciente adolescente portador de osteossarcoma. **Acta Fisiatr** 2014; 21:117-20.

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

Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. **Clin Orthop Relat Res** 1980; (153):106-20.

Eselgrim M, Grunert H, Kühne T, et al. Dose intensity of chemotherapy for osteosarcoma and outcome in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS) trials. **Pediatr Blood Cancer** 2006; 47:42-50.

Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. **Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone**. Lyon: IARC Press; 2002. (WHO Classification of Tumours, 3rd ed., v. 5).

Fundato CT, Petrilli AS, Dias CG, et al. Itinerário terapêutico de adolescentes e adultos jovens com osteossarcoma. **Rev Bras Cancerol** 2012; 58:197-208.

Ge W, Li J, Fan W, et al. Tim-3 as a diagnostic and prognostic biomarker of osteosarcoma. **Tumour Biol** 2017; 39:1010428317715643.

Guerra RB, Tostes MD, da Costa Miranda L, et al. Comparative analysis between osteosarcoma and Ewing's sarcoma: evaluation of the time from onset of signs and symptoms until diagnosis. **Clinics (Sao Paulo)** 2006; 61:99-106.

Guillon MA, Mary PM, Brugière L, et al. Clinical characteristics and prognosis of osteosarcoma in young children: a retrospective series of 15 cases. **BMC Cancer** 2011; 11:407.

Hagleitner MM, de Bont ES, Te Loo DM. Survival trends and long-term toxicity in pediatric patients with osteosarcoma. **Sarcoma** 2012; 2012:636405.

Haynes L, Kaste SC, Ness KK, et al. Pathologic fracture in childhood and adolescent osteosarcoma: a single-institution experience. **Pediatr Blood Cancer** 2017; 64:e26290.

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; 101:14-8.

[IBGE] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo demográfico 2010**. Disponível em: <URL:<http://www.ibge.gov.br>> [2018 dez 10].

Ilić I, Manojlović S, Cepulić M, et al. Osteosarcoma and Ewing's sarcoma in children and adolescents: retrospective clinicopathological study. **Croat Med J** 2004; 45:740-5.

Jadão FRS, Lima LS, Lopes JAS, et al. Avaliação dos fatores prognósticos e sobrevida de pacientes com Osteossarcoma atendidos em um Hospital Filantrópico de Teresina (PI), Brasil. **Rev Bras Ortop** 2013; 48:87-91.

Jaffe N, Puri A, Gelderblom H. Osteosarcoma: evolution of treatment paradigms. **Sarcoma** 2013; 2013:203531.

Jawad MU, Scully SP. In brief: classifications in brief: enneking classification: benign and malignant tumors of the musculoskeletal system. **Clin Orthop Relat Res** 2010; 468:2000-2.

Kager L, Zoubek A, Pötschger U, et al. Cooperative German-Austrian-Swiss Osteosarcoma Study Group. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. **J Clin Oncol** 2003; 21:2011-8.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J Am Stat Assoc** 1958; 53:457-48.

Kempf-Bielack B, Bielack SS, Jürgens H, et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). **J Clin Oncol** 2005; 23:559-68.

Kerbel RS, Vioria-Petit A, Klement G, et al. Accidental' anti-angiogenic drugs. anti-oncogene directed signal transduction inhibitors and conventional chemotherapeutic agents as examples. **Eur J Cancer** 2000; 36:1248-57.

Laurini JA, Antonescu CR, Cooper K, et al. **Protocol for the examination of specimens from patients with primary tumors of bone**. Version: Bone 4.0.0.0. College of American Pathologists-CAP, 2017. Available from: <URL:<https://capatholo.gy/2JWiz0l>> [2019 jan 12]

Lopes A, Rossi BM. Estadiamento. In: Lopes A, editor. **Sarcomas de partes moles**. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p.107-11.

Malawer MM, Helman LJ, O'Sullivan B. Sarcomas of bone. In: Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **Cancer principles and practice of oncology**. 7^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1891-910.

Maluf PTJ. Sarcomas da infância e da adolescência. In: Holf PMG, editor. **Tratado de oncologia**. São Paulo: Atheneu; 2013. p.2725-53.

Martin SE, Dwyer A, Costa J. Small cell osteosarcoma. **Cancer** 1982; 50:990-6.

Marina N, Gebhardt M, Teot L, et al. Biology and therapeutic advances for pediatric osteosarcoma. **Oncologist** 2004; 9:422-41.

Matos MA, Pimentel N, Leite AA. Prognostic significance of tumor size in child osteogenic sarcoma. **Acta Ortop Bras** 2002; 10:9-14.

Mello FAS. **Aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos de osteossarcoma em menores de 20 anos em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) no Maranhão.** São Luís; 2016. [Tese de Mestrado-Universidade Federal do Maranhão].

Meyers PA, Gorlick R, Heller G, et al. Intensification of preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of the Memorial Sloan-Kettering (T12) protocol. **J Clin Oncol** 1998; 16:2452-8.

Meyers PA, Schwartz CL, Krailo M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. **J Clin Oncol** 2005; 23:2004-11.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica. **Câncer na criança e no adolescente no Brasil: dados dos registros de base populacional e de mortalidade.** Rio de Janeiro: INCA; 2008.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade.** Rio de Janeiro: INCA; 2016.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de cancer no Brasil.** Rio de Janeiro: INCA, 2018.

Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages and elderly persons. **Int J Cancer** 2009a; 125:229-34.

Mirabello L, Troisi RJ, Savage SA. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. **Cancer** 2009b; 115:1531-43.

Moreno F, Cacciavillano W, Cipolla M, et al. Childhood osteosarcoma: Incidence and survival in Argentina. Report from the National Pediatric Cancer Registry, ROHA Network 2000-2013. **Pediatr Blood Cancer** 2017; 64:e26533.

[NCCN]. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Bone cancer**. Version 2.2019-april 10,2019. Available from: <URL:<https://bit.ly/2GosHCK>>. 2019 abr 20].

Nagarajan R, Kamruzzaman A, Ness KK, et al. Twenty years of follow-up of survivors of childhood osteosarcoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. **Cancer** 2011; 117:625-34

Nagarajan R, Neglia JP, Clohisy DR, et al. Limb salvage and amputation in survivors of pediatric lower-extremity bone tumors: what are the long-term implications? **J Clin Oncol** 2002; 20:4493-501.

Netter FH. Sistema musculoesquelético. In: Iannotti JP, Parker R, editor. **Biologia e doenças sistêmicas**. Rio de Janeiro: Elsevier; 2015. p.236-42. (Volume 6, Parte III)

Ozaki T, Flege S, Liljenqvist U, et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. **Cancer** 2002; 94:1069-77.

Ozaki T, Flege S, Kevric M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. **J Clin Oncol** 2003; 21:334-41.

Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. **Eur J Cancer** 2009; 45:2367-75.

Pasquier E, Kavallaris M, André N, et al. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions. **Nat Rev Clin Oncol** 2010; 7:455-65.

Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. **Cancer** 1991; 68:733-7.

Petrilli AS, de Camargo B, Odone Filho V, et al. Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: prognostic factors and impact on survival. **J Clin Oncol** 2006a; 24:1161-8.

Petrilli AS. **Protocolo do grupo brasileiro de tratamento para osteossarcoma metastático e não metastático**. São Paulo: Comitê de Tumores Ósseis-SOBOPE: 2006b.

Petrilli AS, Brunetto AL, Cypriano Mdos S, et al. Fifteen years' experience of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group (BOTG): a contribution from an emerging country. **J Adolesc Young Adult Oncol** 2013; 2:145-52.

Próspero JD. Sarcomas ósseos em partes moles. In: Lopes A, editor. **Sarcomas de partes moles**. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p.431-43.

Rech ACJ, Castro CGJ, Mattei J, et al. Característica clínica do osteossarcoma na infância e sua influencia no prognóstico. **J Pediatr** 2004; 80:65-70.

Reis MB, Meohas W, Lopes ACS. Tumores ósseos malignos. In: Figueiredo EMA, Correia MM, Oliveira AF, editores. **Tratado de oncologia**. Rio de Janeiro: Revinter; 2013. p.379-92.

Ritter J, Bielack SS. Osteosarcoma. **Ann Oncol** 2010; 21 Suppl 7:vii320-5.

Savage SA, Mirabello L. Using epidemiology and genomics to understand osteosarcoma etiology. **Sarcoma** 2011; 2011:548151.

Senerchia AA, Macedo CR, Ferman S, et al. Results of a randomized, prospective clinical trial evaluating metronomic chemotherapy in nonmetastatic patients with high-grade, operable osteosarcomas of the extremities: a report from the Latin American Group of Osteosarcoma Treatment. **Cancer** 2018; 123:1003-10.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. **CA Cancer J Clin** 2019; 69:7-34.

Silva DB, Barreto JHS, Pianovski MAD. Diagnóstico diferencial dos tumores sólidos. In: Lopes FA, Campo JD, organizadores. **Tratado de pediatria**. São Paulo: Manole; 2007. p.2225-42.

Smeland S, Müller C, Alvegard TA, et al. Scandinavian Sarcoma Group Osteosarcoma Study SSG-VIII: prognostic factors for outcome and role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. **Eur J Cancer** 2003; 39:488-94.

Suárez A, Soto C, Gómez L, et al. Resultados del tratamiento de osteosarcoma convencional de alto grado en niños y adolescentes: análisis de supervivencia de una cohorte tratada sin metotrexato. **Rev Colomb Cancerol** 2017; 21:86-94.

Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, et al. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. **Eur J Cancer** 2006; 42:2124-35.

Tanaka MH, Sakabe N, Chieng K. Biópsia nos tumores ósseos. **Técnicas Ortopedia** 2001; 1:28-32.

Tesser-Gamba F, Petrilli AS, de Seixas Alves MT, et al. MAPK7 and MAP2K4 as prognostic markers in osteosarcoma. **Hum Pathol**. 2012; 43:994-1002.

Toledo CRC. Sarcomas ósseos e de partes moles. In: Ferreira CG, Rocha JC, editores. **Oncologia molecular**. São Paulo: Atheneu; 2004.p.263-70.

Unni KK, Inwards CY. **Dahlin's tumores ósseos**. São Paulo: Santos; 2013a. Osteossarcoma parosteal (Osteossarcoma Justacortical); p.158-68.

Unni KK, Inwards CY. **Dahlin's tumores ósseos**. São Paulo: Santos; 2013b. Osteossarcoma; p.122-54.

Wang S, Zheng S, Hu K, et al. A predictive model to estimate the pretest probability of metastasis in patients with osteosarcoma. **Medicine (Baltimore)** 2017; 96:e5909.

Ward E, DeSantis C, Robbins A, et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. **CA Cancer J Clin** 2014; 64:83-103.

Winkler K, Beron G, Kotz R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a cooperative German/Austrian study. **J Clin Oncol** 1984; 6: 617-24.

Wittig JC, Bickels J, Priebat D, et al. Osteosarcoma: a multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. **Am Fam Phys** 2002; 65:1123-32.

Wolf RE, Enneking WF. The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms. **Orthop Clin North Am** 1996; 27:473-81.

Xu S, Yao W, Chen Z, et al. Worldwide experience with the Canadell technique. In: Julian MS, editor. **Canadell's pediatric bone sarcomas epiphysiolyis before excision**. New York: Springer; 2016. p.35-260.

-Localização anatômica da região acometida:_____

-Extremidade da lesão: () proximal () distal

- CID:

1-C400 () 2-C401() 3-C402 () 4-C403 () 5-C408 () 6-C409 ()
7-C410 () 8-C411 () 9-C412 () 10-C413 () 11-C414 () 12-C418 ()
13-C419 ()

- Lateralidade do tumor:

1- Direita () 2- esquerda () 3-Bilateral () 4-Não se aplica ()

-Tamanho do tumor:

Diâmetro:_____ Contra Lateral:_____

Biopsia:_____ RNM:_____

V- ESTADIAMENTO TNM:

TNM para tumores ósseos: Esqueleto apendicular, tronco, crânio e ossos faciais			TNM para tumores ósseos: Pélvis		
Tumor (T)	Linfonodo (N)	Metástase (M)	Tumor (T)	Linfonodo (N)	Metástase (M)
pTX: ()	pNX: ()	M0 : ()	pTX: ()	pNX: ()	M0: ()
pT0: ()	pN0: ()	MX : ()	pT0: ()	pN0: ()	MX : ()
pT1: ()	pN1: ()	pM1a : ()	pT1: ()	pN1: ()	pM1a: ()
pT2:()			pT1a: ()		
pT3: ()			pT1b: ()		
TNM para tumores ósseos: Coluna vertebral			pT2: ()		
pTX: ()	pNX: ()	M0 : ()	pT2a: ()		
pT0: ()	pN0: ()	MX: ()	pT2b: ()		
pT1: ()	pN1: ()	pM1a: ()	pT3: ()		
pT2:()			pT3a: ()		
pT3: ()			pT3b: ()		
pT4: ()			pT4: ()		
pT4a:()			pT4a: ()		
pT4b: ()			pT4b: ()		

VI- ESTADIAMENTO DE ENNEKING:

Estádio	Grau	Localização Anatômica	Metástase
IA ()	G1 Baixo	T1 Intracompartmental	M0
IB ()	G1 Baixo	T2 Extracompartmental	M0
IIA ()	G2 Alto	T1 Intracompartmental	M0
IIB ()	G2 Alto ou Baixo	T2 Extracompartmental	M0
III ()	G Alto ou Baixo	T Intracompartmental ou Extracompartmental	M1

VII- TRATAMENTO:

-Tipo de tratamento inicial: Cirúrgico : () Quimioterapia ()
Radioterapia ()

-Cirurgia ortopédica: () sim() não

-Tipo da primeira cirurgia:

-Procedimento cirúrgico com ablação: () Sim () Não

Nível de ablação: _____

-Presença de recidiva após o primeiro tratamento cirúrgico: () Sim () Não

-Quimioterapia : () Neoadjuvante

() Adjuvante

() Paliativa

Início: |_|_|-|_|_|-|_|_|

Dia Mês Ano

Término: |_|_|-|_|_|-|_|_|

Dia Mês Ano

- Tratamento metronômico: () Sim () Não

- Radioterapia: () Sim () Não Início: |_|_|-|_|_|-|_|_|

Dia Mês Ano

Término: |_|_|-|_|_|-|_|_|

Dia Mês Ano

-Protocolo quimioterápico: () GBTO 1999 () GBTO 2006

() Outros _____

-Cirurgia Torácica: () Sim () Não

VIII- SEGUIMENTO:

- Presença de metástase: () Sim () Não

-Localização da metástase: _____

-Data do surgimento da metástase: |_|_|-|_|_|-|_|_|

Dia Mês Ano

-Recidiva Local: () Sim () Não

STATUS ATUAL:

1- Vivo sem doença () 2- vivo comdoença ()

3- Óbito () 4- Abandonou o tratamento ()

-Óbito: () Sim () Não () Desconhecido

- Data do óbito : |_|_|-|_|_|-|_|_|

Dia Mês Ano

-Data da última consulta: |_|_|-|_|_|-|_|_|

Dia Mês Ano

Observação:

Anexo 1 - Carta de anuência (Ensino e Pesquisa)



CARTA DE ANUÊNCIA

Declaramos para os devidos fins, que aceitaremos a pesquisadora Ana Luiza de Souza Bezerra, a desenvolver o seu projeto de pesquisa intitulado: Análise da Evolução Clínica em Pacientes Pediátricos Portadores de Osteossarcoma, que está sob a orientação da Profa. Célia Beatriz Gianotti Antoneli e Co-orientação do Dr. Antônio Marcelo Gonçalves de Souza, cujo objetivo é avaliar a evolução do tratamento do osteossarcoma submetidos ao tratamento no Hospital de Câncer de Pernambuco. Será realizado com informações dos prontuários. A aceitação está condicionada ao cumprimento da pesquisadora aos requisitos da Resolução 466/12 e suas complementares, comprometendo-se a utilizar os dados e materiais coletados, exclusivamente para os fins da pesquisa.

Recife, 04 de abril de 2016.

Dr. José Peixoto
Mastologista
CRM-PE 0011 - CPF: 124.744.571.4

Dr. José Peixoto
Superintendente de Ensino e Pesquisa
Hospital de Câncer de Pernambuco

Anexo 2 - Termo de autorização do setor para realização da pesquisa (Ortopedia)



TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO SETOR PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

Eu, Dr. Antônio Marcelo Gonçalves de Souza, chefe do Serviço de Ortopedia Oncológica do Hospital de Câncer de Pernambuco e Co-orientador deste projeto de pesquisa, estou ciente e de acordo com a realização da pesquisa intitulada: “Análise da Evolução Clínica em Pacientes Pediátricos Portadores de Osteossarcoma”, a ser desenvolvida pela pesquisadora Ana Luiza de Souza Bezerra, orientada pela Profa. Célia Beatriz Gianotti Antoneli. A pesquisa será realizada no serviço com informações disponibilizadas nos prontuários dos pacientes. Os pesquisadores acima qualificados se comprometem a:

- ✓ Iniciarem a coleta de dados somente após o Projeto de Pesquisa ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.
- ✓ Obedecerem às disposições éticas de proteger os participantes da pesquisa, garantindo-lhes o máximo de benefícios e o mínimo de riscos.
- ✓ Assegurarem a privacidade das pessoas citadas nos documentos institucionais e/ou contatadas diretamente, de modo a proteger suas imagens, bem como garantem que não utilizarão as informações coletadas em prejuízo dessas pessoas e/ou da instituição, respeitando deste modo as Diretrizes Éticas da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, nos termos estabelecidos na Resolução CNS N° 466/2012.

Recife, 04 de abril de 2016


Dr. Antônio Marcelo Gonçalves de Souza

Chefe da Ortopedia do HCP

 Dr. Antônio Marcelo G. Souza
Chefe da Ortopedia Oncológica
CRM 4581

Anexo 3 - Termo de autorização do setor para realização da pesquisa (Pediatria)



TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO SETOR PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

Eu, Dr. Luiz Mario Campos Calheiros, chefe do serviço de Pediatria do Hospital de Câncer de Pernambuco, estou ciente e de acordo com a realização da pesquisa intitulada: "Análise da Evolução Clínica em Pacientes Pediátricos Portadores de Osteossarcoma", a ser desenvolvida pela pesquisadora Ana Luiza de Souza Bezerra, orientada pela Profa. Célia Beatriz Gianotti Antoneli e co-orientado por Dr. Antônio Marcelo Gonçalves de Souza. A pesquisa será realizada no serviço com informações disponibilizadas nos prontuários dos pacientes. Os pesquisadores acima qualificados se comprometem a:

- ✓ Iniciarem a coleta de dados somente após o Projeto de Pesquisa ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.
- ✓ Obedecerem às disposições éticas de proteger os participantes da pesquisa, garantindo-lhes o máximo de benefícios e o mínimo de riscos.
- ✓ Assegurarem a privacidade das pessoas citadas nos documentos institucionais e ou contatadas diretamente, de modo a proteger suas imagens, bem como garantem que não utilizarão as informações coletadas em prejuízo dessas pessoas e ou da instituição, respeitando deste modo as Diretrizes Éticas da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, nos termos estabelecidos na Resolução CNS Nº 466/2012.

Recife, 04 de abril de 2016


Dr. Luiz Mario Campos Calheiros
Chefe da Pediatria do HCP

Anexo 4 - Termo de autorização do setor para realização da pesquisa (SAME)



TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO SETOR PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

Eu, Ana Christina Correia da Costa Silva, coordenadora do SAME do Hospital de Câncer de Pernambuco, estou ciente e de acordo com a realização da pesquisa intitulada: “Análise da Evolução Clínica em Pacientes Pediátricos Portadores de Osteossarcoma”, a ser desenvolvida pela pesquisadora Ana Luiza de Souza Bezerra, orientada pela Profa. Célia Beatriz Gianotti Antoneli e co-orientado por Dr. Antônio Marcelo Gonçalves de Souza. A pesquisa será realizada no serviço com informações disponibilizadas nos prontuários dos pacientes. Os pesquisadores acima qualificados se comprometem a:

- ✓ Iniciarem a coleta de dados somente após o Projeto de Pesquisa ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.
- ✓ Obedecerem às disposições éticas de proteger os participantes da pesquisa, garantindo-lhes o máximo de benefícios e o mínimo de riscos.
- ✓ Assegurarem a privacidade das pessoas citadas nos documentos institucionais e/ou contatadas diretamente, de modo a proteger suas imagens, bem como garantem que não utilizarão as informações coletadas em prejuízo dessas pessoas e/ou da instituição, respeitando deste modo as Diretrizes Éticas da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, nos termos estabelecidos na Resolução CNS Nº 466/2012.

Recife, 04 de abril de 2016

Ana Christina C. de C. de Silva
Ana Christina Correia da Costa Silva
Coordenadora do SAME do HCP
Ana Christina Costa
Coordenadora do SAME
HCP

Anexo 5 - Termo de autorização do setor para realização da pesquisa (RHC)



TERMO DE AUTORIZAÇÃO DO SETOR PARA REALIZAÇÃO DE PESQUISA

Eu, Maria Aparecida Bezerra de Lima, coordenadora do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital de Câncer de Pernambuco, estou ciente e de acordo com a realização da pesquisa intitulada: “Análise da Evolução Clínica em Pacientes Pediátricos Portadores de Osteossarcoma”, a ser desenvolvida pela pesquisadora Ana Luiza de Souza Bezerra, orientada pela Profa. Célia Beatriz Gianotti Antoneli e co-orientado por Dr. Antônio Marcelo Gonçalves de Souza. A pesquisa será realizada no serviço com informações disponibilizadas nos prontuários dos pacientes. Os pesquisadores acima qualificados se comprometem a:

- ✓ Iniciarem a coleta de dados somente após o Projeto de Pesquisa ser aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos.
- ✓ Obedecerem às disposições éticas de proteger os participantes da pesquisa, garantindo-lhes o máximo de benefícios e o mínimo de riscos.
- ✓ Assegurarem a privacidade das pessoas citadas nos documentos institucionais e/ou contatadas diretamente, de modo a proteger suas imagens, bem como garantem que não utilizarão as informações coletadas em prejuízo dessas pessoas e/ou da instituição, respeitando deste modo as Diretrizes Éticas da Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, nos termos estabelecidos na Resolução CNS Nº 466/2012.

Recife, 04 de abril de 2016


Maria Aparecida Bezerra de Lima
Coordenadora do RHC do HCP

Anexo 6 – Termo de confidencialidade

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Título do Projeto: Análise da Evolução Clínica em Pacientes Pediátricos Portadores de Osteossarcoma

Pesquisador responsável: Ana Luiza de Souza Bezerra

Instituição/Departamento: Hospital de Câncer de Pernambuco

Telefone de Contato: (81) 99950-7945

A pesquisadora e a orientadora do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos dados coletados e disponibilizados para a pesquisa. Os dados serão acessados exclusivamente pela equipe de pesquisadores e a informação arquivada em papel não conterá a identificação dos nomes dos sujeitos elencados. Este material será arquivado de forma a garantir acesso restrito aos pesquisadores envolvidos, e terá a guarda por cinco anos, quando será incinerado. Concordam, igualmente, que essas informações serão utilizadas únicas e exclusivamente para a execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas nos computadores/arquivos da pesquisadora, orientadora, co-orientador e na sala da coordenação do mestrado do Hospital de Câncer de Pernambuco sob a responsabilidade da mestrandia Ana Luiza de Souza Bezerra. Este projeto está em avaliação/aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa Envolvendo Seres Humanos, do Hospital de Câncer de Pernambuco.

Recife, 04 de abril de 2016.

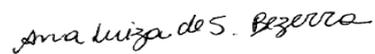
Célia Beatriz Gianotti Antoneli

Orientadora



Ana Luiza de Souza Bezerra

Pesquisadora responsável



Anexo 7 - Parecer consubstanciado do CEP

SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ANÁLISE DA EVOLUÇÃO CLÍNICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE OSTEOSSARCOMA

Pesquisador: Ana Luiza de Souza Bezerra

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 55473016.9.0000.5205

Instituição Proponente: SOCIEDADE PERNAMBUCANA DE COMBATE AO CÂNCER -SPCC

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.590.650

Apresentação do Projeto:

O presente projeto de pesquisa tem como objetivo avaliar a evolução do tratamento do osteossarcoma submetidos ao tratamento no Hospital de Câncer de Pernambuco.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a evolução clínica dos pacientes com osteossarcoma submetidos aos tratamentos no Hospital de Câncer de Pernambuco no período compreendido entre 2000 a 2012 com idades entre 01 a 20 anos.

Objetivo Secundário:

- Identificar o perfil epidemiológico e sociodemográfico dos pacientes• Analisar as manifestações clínicas tempo de encaminhamento e estadio ao diagnóstico. • Identificar taxas de cura dos pacientes traçando curvas de Sobrevida livre de eventos (SLE) e Sobrevida global (SG) a 5 anos•

Identificar a eficácia do tratamento empregado• Identificar fatores prognósticos• A

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A presente pesquisa apresenta risco mínimo de exposição dos dados de informações pessoais e médicas dos pacientes, por ter como base os

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.040-000

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3217-8005

Fax: (81)3217-8005

E-mail: cep@hcp.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC



Continuação do Parecer: 1.590.650

prontuários. Será mantido sigilo dos pacientes e confidencialidade dos dados.

Benefícios:

O potencial benefício advindo das informações geradas na pesquisa pode contribuir para o manejo de casos semelhantes no futuro

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- MÉTODO 5.1- DESENHO DO ESTUDO Trata-se de um estudo retrospectivo, transversal, descritivo e observacional de natureza quantitativa. 5.2-

LOCAL DO ESTUDO O estudo será realizado no Hospital de Câncer de Pernambuco que é um estabelecimento de oncologia de natureza

filantrópica com 100% dos seus serviços prestados ao Sistema Único de Saúde e habilitado pelo Ministério da Saúde em Unidade de Assistência de

Alta Complexidade e terão como base os dados provenientes dos prontuários e do Registro Hospitalar de Câncer no período de 2000 a 2012.

5.3- PERÍODO E POPULAÇÃO DO ESTUDO O estudo será realizado no período entre janeiro de 2000 a dezembro de 2012, com no mínimo 5 ano

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão presentes

Recomendações:

as recomendações foram atendidas

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

resolvido

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_691921.pdf	27/05/2016 22:25:24		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	27/05/2016 22:24:42	Ana Luiza de Souza Bezerra	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	Projetoosteosarcoma2.pdf	27/05/2016 22:21:31	Ana Luiza de Souza Bezerra	Aceito

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597

Bairro: Santo Amaro

CEP: 50.040-000

UF: PE

Município: RECIFE

Telefone: (81)3217-8005

Fax: (81)3217-8005

E-mail: cep@hcp.org.br

SOCIEDADE PERNAMBUCANA
DE COMBATE AO CÂNCER-
SPCC



Continuação do Parecer: 1.590.650

Investigador	Projetoosteosarcoma2.pdf	27/05/2016 22:21:31	Ana Luiza de Souza Bezerra	Aceito
Outros	setorpediatria.pdf	12/04/2016 17:17:00	Ana Luiza de Souza Bezerra	Aceito
Folha de Rosto	folharostoassinada.pdf	12/04/2016 17:16:15	Ana Luiza de Souza Bezerra	Aceito
Outros	Termoconfidencialidade.pdf	05/04/2016 00:02:21	Ana Luiza de Souza Bezerra	Aceito
Outros	SAME.pdf	05/04/2016 00:00:59	Ana Luiza de Souza Bezerra	Aceito
Outros	RHC.pdf	04/04/2016 23:59:55	Ana Luiza de Souza Bezerra	Aceito
Outros	ortopedia.pdf	04/04/2016 23:59:18	Ana Luiza de Souza Bezerra	Aceito
Outros	Cartaanuencia.pdf	04/04/2016 23:57:55	Ana Luiza de Souza Bezerra	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Dispensatermo.pdf	04/04/2016 23:55:42	Ana Luiza de Souza Bezerra	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 15 de Junho de 2016

Assinado por:
ISABEL CRISTINA LEAL
(Coordenador)

Endereço: Av. Cruz Cabugá, 1597
Bairro: Santo Amaro **CEP:** 50.040-000
UF: PE **Município:** RECIFE
Telefone: (81)3217-8005 **Fax:** (81)3217-8005 **E-mail:** cep@hcp.org.br

Anexo 8 – Estadiamento patológico TNM 8º edição AJCC – Tumores ósseo Tumor Primário (pT)

Esqueleto apendicular, tronco, crânio e ossos faciais

- ___ pTX: O tumor primário não pode ser avaliado
- ___ pT0: Nenhuma evidência de tumor primário
- ___ pT1: Tumor ≤ 8 cm na maior dimensão
- ___ pT2: tumor > 8 cm em maior dimensão
- ___ pT3: Tumores descontínuos no sítio ósseo primário

Coluna vertebral

- ___ pTX: O tumor primário não pode ser avaliado
- ___ pT0: Nenhuma evidência de tumor primário
- ___ pT1: Tumor confinado a um segmento vertebral ou dois segmentos vertebrais adjacentes
- ___ pT2: Tumor confinado a três segmentos vertebrais adjacentes
- ___ pT3: Tumor confinado a quatro ou mais segmentos vertebrais adjacentes, ou quaisquer segmentos vertebrais não adjacentes
- ___ pT4: Extensão para o canal vertebral ou grandes vasos
- ___ pT4a: extensão para o canal espinhal
- ___ pT4b: Evidência de invasão vascular grosseira ou trombo tumoral nos grandes vasos

Pélvis

- ___ pTX: O tumor primário não pode ser avaliado
- ___ pT0: Nenhuma evidência de tumor primário
- ___ pT1: Tumor confinado a um segmento pélvico sem extensão extraóssea
- ___ pT1a: Tumor ≤ 8 cm na maior dimensão
- ___ pT1b: Tumor > 8 cm em maior dimensão
- ___ pT2: Tumor confinado a um segmento pélvico com extensão extra óssea ou dois segmentos sem extensão extraóssea
- ___ pT2a: Tumor ≤ 8 cm na maior dimensão
- ___ pT2b: Tumor > 8 cm em maior dimensão
- ___ pT3: Tumor abrangendo dois segmentos pélvicos com extensão extraóssea
- ___ pT3a: Tumor ≤ 8 cm na maior dimensão
- ___ pT3b: Tumor > 8 cm em maior dimensão
- ___ pT4: Tumor abrangendo três segmentos pélvicos ou atravessando a articulação sacroilíaca
- ___ pT4a: O tumor envolve a articulação sacroilíaca e se estende medialmente ao neuroforâmen sacral
- ___ pT4b: Encapsulamento tumoral de vasos ilíacos externos ou presença de trombo tumoral macroscópico em vasos pélvicos maiores

Linfonodos Regionais (pN)

- ___ pNX: Linfonodos regionais não podem ser avaliados
- ___ pN0: Nenhuma metástase linfonodal regional

___ pN1: metástase em linfonodos regionais

Metástase à distância (pM) (necessário somente se confirmado patologicamente neste caso)

MX : A presença de metástase à distância não pode ser avaliada

M0: Ausência de metástase à distância

M1: Metástase à distância

___ pM1a: Pulmão

___ pM1b: Outras localizações distantes

Estadiamento : Esqueleto apendicular, tronco, crânio e ossos faciais

Estádio IA T1 N0 M0 G1, GX Grau baixo

Estádio IB T2 N0 M0 G1, GX Grau baixo

T3 N0 M0 G1, GX Grau baixo

Estádio IIA T1 N0 M0 G2, G3 Alto grau

Estádio IIB T2 N0 M0 G2, G3 Alto grau

Estádio III T3 N0 M0 G2, G3 Alto grau

Estádio IVA Qualquer T N0 M1a Qualquer G Qualquer grau

Estádio IVB Qualquer T N1 Qualquer M Qualquer G Qualquer grau

Qualquer T Qualquer N M1b Qualquer G Qualquer grau

Estadiamento Coluna e Pélvis:

Não há grupos de estádios de prognóstico de AJCC para coluna e pelve.

Fonte: Laurini et al. (2017)

Anexo 9 – Estadiamento de Enneking para tumores musculoesqueléticos

ESTÁGIO	GRAU	LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA	METÁSTASE
IA	BAIXO (G1)	INTRACOMPARTIMENTAL (T1)	SEM METÁSTASE (M0)
IB	BAIXO (G1)	EXTRACOMPARTIMENTAL (T2)	SEM METÁSTASE (M0)
II A	ALTO (G2)	INTRACOMPARTIMENTAL (T1)	SEM METÁSTASE (M0)
IIB	ALTO (G2)	EXTRACOMPARTIMENTAL (T2)	SEM METÁSTASE (M0)
III	BAIXO OU ALTO (G)	INTRACOMPARTIMENTAL OU EXTRACOMPARTIMENTAL (T)	COM METÁSTASE (M1)

Fonte: Adaptado de ENNEKING et al. (1980).

Anexo 10 – Protocolo GBTO 2000

GBTO 2000					
SEMANA	0	3	6	9	12
Avaliação inicial	CDDP	HD	CDDP	HD	CIRURGIA
	DOXO	IFO	DOXO	IFO	

SEMANA	15	18	21	24	
Avaliação pré cirurgica	CDDP	HD	CDDP	HD	Avaliação final
	DOXO	IFO	DOXO	IFO	

Cisplatina	60mg	D1	D2	120 mg/m ² x4	480mg/m ²
Doxorrubicina	40mg	D1	D2	80 mg/m ² x5	320 mg/m ²
Ifosfamida	2,7g/m ²	D1	D2	13,5 mg/m ² x6	54g/m ²
Mesna	600mg/m ²	hour	0,3,6,12		2,4 g/m ² /dia

Fonte: Adaptado de Petrili (2006).

Anexo 11 – Protocolo GBTO 2006

PROTOCOLO GBTO 2006 - NÃO METÁSTÁTICO																				
C1			C2			CIRURGIA	RANDOMIZAÇÃO	C3			C4			C5		C7				
CIS	MTX	MTX	CIS	MTX	MTX			CIS	MTX	MTX	CIS	MTX	MTX	DOXO	MTX	MTX	DOXO	-	MTX	MTX
DOXO			DOXO					DOXO			DOXO			dex			dex			
1	4	5	6	9	10			14	17	18	19	22	23	24	26	27	28	29	30	
REGIME 1																				
C3			C4					C5		C7										
CIS	MTX	MTX	CIS	MTX	MTX			DOXO	MTX	MTX	DOXO	-	MTX	MTX						
DOXO			DOXO					dex			dex									
14	17	18	19	22	23			24	26	27	28	29	30							
REGIME 2																				

11 e12

2

CIS	CISPLATINA	IV	60mg/m ² /dia (D1 e D2)	ciclo	Ciclofosfamida	vo 25mg/m ² (todos os dias)
DOX	DOXORRUBICINA	IV	37,5mg/m ² /dia (D1 e D2)	mtx	Metotrexato	vo 1,5mg/m ² / 2x dia (segunda/quinta)
MTX	METOTREXATO	IV	12g/m ² /dia (D1)	dex	Dexrazoxane	IV Dexrazoxane IV 375mg/m ² /dia (D1e D2)

Fonte: Adaptado de Petrili (2006).

PROTOCOLO GBTO 2006 - METÁSTATICO											
CICLO 1					CICLO 2					CIRURGIA	
CIS	ciclo mtx	ciclo mtx	MTX	MTX	CIS	ciclo mtx	ciclo mtx	MTX	MTX		
DOX					DOX						
ciclo					ciclo						
mtx					mtx						
SEMANA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

CICLO 3					CICLO 4					
CIS	ciclo mtx	ciclo mtx	MTX	MTX	TORACOTOMIA	ciclo mtx	ciclo mtx	MTX	MTX	
DOX										DOX
ciclo										ciclo
mtx										mtx
SEMANA	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23

CICLO 5				CICLO 6				ciclo mtx	ciclo mtx	
DOX	ciclo mtx	MTX	MTX	DOX	ciclo mtx	MTX	MTX			
dex				dex						
ciclo				ciclo						
mtx				mtx						
SEMANA	24	25	26	27	28	29	30	31	32	104

CIS	CISPLATINA	IV	60mg/m ² /dia (D1 e D2)	ciclo	Ciclofosfamida	vo 25mg/m ² (todos os dias)
DOX	DOXORRUBICINA	IV	37,5mg/m ² /dia (D1 e D2)	mtx	Metotrexato	vo 1,5mg/m ² / 2x dia (segunda/quinta)
MTX	METOTREXATO	IV	12g/m ² /dia (D1)	dex	Dexrazoxane	IV Dexrazoxane IV 375mg/m ² /dia (D1e D2)

Fonte: Adaptado de Petrili (2006).