

Tratamento ortopédico do osteossarcoma

Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma

REYNALDO JESUS-GARCIA¹, ÉLIO CONSENTINO², OLAVO PIRES DE CAMARGO³, PEDRO PÉRICLES R. BAPTISTA⁴, ALBERTO T. CROCI³, MARCOS KORUKIAN¹, RITA KECHICHIAN⁵, ANTONIO SÉRGIO PETRILLI⁵

RESUMO

Os autores apresentam um estudo cooperativo entre várias instituições que avaliaram 80 portadores de osteossarcoma que não compromete o esqueleto axial e não metastático no estadiamento inicial. O estadiamento foi realizado através de radiografias, tomografia, mapeamento ósseo, exames laboratoriais e confirmado por biópsia. O fêmur foi o local de maior acometimento (57,5%), seguido de tibia (27,5%), úmero (7,5%) e fibula (5,0%). As cirurgias de preservação do membro foram realizadas em 50 (62,5%) dos pacientes e corresponderam principalmente a endopróteses totais de joelho em 22 (27,7%), substituição por fibula livre em oito (10,0%) e endoprótese parcial de tibia em seis (7,5%). Trinta pacientes foram submetidos a cirurgias radicais, entre elas a amputação da coxa em 20 (25,0%), desarticulação do quadril e amputação interescapulotorácica em três (3,8%). Os resultados das cirurgias foram satisfatórios em 56 (70,0%) dos pacientes. Nos tumores menores do que 12cm o número de cirurgias conservadoras foi significativamente maior (43,8%) do que nos maiores (22,5%). Quanto à sobrevida total, livre de doença, encontrou-se percentagem de 42,9% aos três anos. Os autores salientam que os pacientes submetidos a tratamento conservador apresentaram sobrevida significativamente maior (64,7%) do que os que sofreram amputação (17,9%). Da mesma forma, os pacientes com melhor grau de necrose tumoral após a quimio-

terapia apresentaram melhor sobrevida (76,0%) em relação aos de pior grau de resposta (37,0%).

Unitermos – Osteossarcoma; quimioterapia; tumores ósseos; amputações; tratamento conservador

SUMMARY

Orthopaedic treatment of the osteosarcoma. Osteosarcoma Brazilian cooperative study

The authors present a cooperative study of 80 patients with not axial, not metastatic osteosarcomas in the initial stage. The stage system used radiographic evaluation, tomography, bone scintigraphy, laboratory tests and anatomopathological confirmation with bone biopsy. The femur was the most common site. The limb salvage surgeries were done in 50 (62.5%) of the patients and the good results, obtained in 70.0% of them. The prognosis was related to the size of the tumor, and the amount of necrosis after the chemotherapy. The overall survival rate after 3 years was 42.9%. The authors stress that the survival rate was better in patients that received limb salvage treatment, those with better necrosis after chemotherapy and tumors smaller than 12 cm.

Key words – Osteosarcoma; chemotherapy; bone tumors; surgery; limb salvage

INTRODUÇÃO

O osteossarcoma é um tumor maligno caracterizado pela formação de tecido osteóide a partir de osteoblastos malignos. A simples presença do osteóide imaturo não significa estar-se frente a um osteossarcoma⁽⁴⁾.

É o segundo tumor ósseo maligno mais comum, vindo atrás do mieloma múltiplo e corresponde a 21% entre as neoplasias malignas do esqueleto. Nos Estados Unidos da América, a *American Cancer Society* encontrou incidência de uma entre cada 1.700 neoplasias malignas⁽⁴⁾.

1. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Departamento de Ortopedia.
2. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e Hospital Alemão Oswaldo Cruz.
3. Universidade de São Paulo – Faculdade de Medicina – Instituto de Ortopedia e Traumatologia.
4. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Departamento de Ortopedia.
5. Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina – Setor de Oncologia Pediátrica.

O tumor pode atingir grandes dimensões. Frequentemente, mesmo nos dias de hoje, recebemos pacientes com grandes massas, que dilatam a pele, apresentam sinais inflamatórios, alterações vasculares assim como alteração do retorno venoso. Nas formas mais graves, sem tratamento, pode haver necrose do tumor e posterior ulceração. Secundariamente, há o quadro de hipotrofia, proximal e distal à lesão, comprometimento articular e alterações sensitivas. À palpação, o tumor costuma apresentar-se endurecido, fixo aos planos profundos.

O tratamento dos pacientes portadores de osteossarcoma apresentou nos últimos 20 anos significativa evolução, que proporcionou grande impacto favorável no prognóstico desta doença. No passado, até o início dos anos 70 nos Estados Unidos da América e início dos anos 80 no Brasil, o tratamento clássico era a amputação, sem disponibilidade de tratamentos adjuvantes efetivos. A conduta cirúrgica isolada, no entanto, permitia que apenas 15-20% dos pacientes estivessem vivos aos cinco anos de observação, ocorrendo disseminação predominantemente pulmonar da doença. O quadro atual é completamente diferente. Mudanças das técnicas de imagem, novos regimes de quimioterapia e cirurgias utilizando novas técnicas definitivamente tornaram possível alcançar taxas de sobrevida livre de doença em cinco anos acima de 60%. Paralelamente a isso, o tratamento vem alcançando índices de cirurgias de preservação dos membros ao redor de 50-80%^(1,8,10,12,14,21,23).

Entre os fatores que colaboraram na evolução dos índices de sobrevida, a quimioterapia certamente ganha destaque. Apesar de seu papel ter sido inicialmente controverso, não existem mais dúvidas sobre a definitiva melhora de sobrevida proporcionada pelo tratamento quimioterápico^(2,3,7,9,11,15,16,18,19,21,24,25).

Em especial em nosso país, a sobrevida alcançada em estudos anteriores demonstra que, para os pacientes com tumores de grande diâmetro (> 12cm) e que na maioria das vezes foram submetidos a amputação, o prognóstico é ainda desfavorável^(18,19).

MATERIAL E MÉTODO

No período de outubro de 1991 a dezembro de 1995 conduzimos o Estudo III do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma, que reuniu o registro de 123 pacientes portadores de osteossarcoma (OS) tratados no Setor de Oncologia do Departamento de Pediatria e Setor de Tumores Músculo-Esqueléticos do Departamento de Ortopedia da Unifesp-EPM, Setor de Oncologia do Departamen-

to de Pediatria e Setor de Tumores Músculo-Esqueléticos do Departamento de Ortopedia da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Setor de Ortopedia do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, Setor de Tumores Músculo-Esqueléticos do Instituto de Ortopedia e Traumatologia e Unidade de Onco-Hematologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP.

O estadiamento da lesão era realizado através de radiografias, tomografia computadorizada e ressonância magnética do sítio primário do tumor. Em seguida eram realizados o mapeamento ósseo e exames laboratoriais além do estudo do tórax através de radiografias e tomografia computadorizada.

O osteossarcoma apresentou-se à radiografia como lesão predominantemente metafisária de características agressivas, com destruição da região medular e da cortical óssea, apresentando frequentemente comprometimento extracortical, que foi melhor visibilizado nos tumores mais osteoblásticos. O aspecto foi predominantemente permeativo, sem margens ou bordas definidas. Quanto à densidade, predominou o padrão radiodenso, sendo menos freqüente o radiolúcido. No entanto, a grande maioria das lesões apresentou-se como mista. No que se refere à reação periosteal, houve frequentemente o aparecimento do triângulo de Codman e, menos frequentemente, a reação tipo raios de sol ou em casca de cebola.

O mapeamento com tecnécio, que apresenta a vantagem de ser precoce em relação à radiografia e à TAC, foi útil principalmente no diagnóstico de outras áreas de envolvimento no esqueleto e da pesquisa de metástases saltitantes. Foi também de valor na avaliação da extensão do tumor, para o cálculo das margens de ressecção.

A tomografia axial computadorizada forneceu informações a respeito do comprometimento e extensão intra-ósseas e do comprometimento de partes moles extra-ósseo. Ao nível do canal medular, mostrou em estudo comparativo com o membro contralateral o limite do envolvimento do canal medular, que foi importante no planejamento pré-operatório. Mostrou também com nitidez e precisão o grau de invasão e destruição óssea, assim como o grau de comprometimento das estruturas extra-ósseas e a relação do tumor com o feixe vasculonervoso. Na coluna, cintura escapular e cintura pélvica foi essencial para o estadiamento mais preciso.

A ressonância magnética foi realizada em grande número de pacientes e apresentou como vantagens o diagnóstico precoce do comprometimento e da extensão intramedular e extracortical. Foi mais precoce do que o mapeamento, a tomografia e as radiografias. Assim como a tomografia, foi de

extrema valia no estudo dos osteossarcomas da coluna, cintura pélvica e escapular, bem como na avaliação da extensão do comprometimento do canal medular.

A arteriografia foi utilizada não só para o diagnóstico do padrão vascular do tumor e sua relação com as estruturas vasculares, mas também para a infusão intra-arterial de quimioterápicos. Os osteossarcomas apresentam na arteriografia o típico aspecto de neoformação maligna, com neoangiogênese, fístulas arteriovenosas, aumento do calibre dos vasos, retenção do contraste na fase venosa e comprometimento extracortical. Na avaliação da resposta do tumor à quimioterapia pré-operatória, mostrou ser um método de grande precisão.

A radiografia do tórax foi realizada para o estudo das metástases pulmonares. Foi capaz de detectar lesões que apresentavam diâmetros acima de aproximadamente 25mm. As lesões pleurais, no entanto, eram mais dificilmente visibilizadas. Nesses casos a tomografia axial computadorizada de pulmão foi importante, pois mostrou metástases com pouco mais do que 10mm de diâmetro assim como as localizadas na periferia do pulmão ou na região subpleural.

No momento em que se completava o estadiamento clínico e radiográfico era indicada a biópsia. A biópsia realizada na maioria das vezes foi a percutânea. Foi procedimento de grande especificidade e precisão diagnóstica. Foi realizada com o paciente em regime ambulatorial e permitiu o diagnóstico anatomopatológico em poucos dias. Nos pacientes em que o diagnóstico patológico foi inconclusivo, a biópsia percutânea foi repetida. Sempre levamos em consideração os detalhes no planejamento da biópsia do osteossarcoma, entre eles sua posição em relação à incisão da cirurgia definitiva.

A biópsia aberta foi realizada nos casos de falha da percutânea. Sempre seguiu os mesmos critérios da percutânea quanto à localização, abordagem do osso, hemostasia cuidadosa e drenagem (que, sempre que possível, foi evitada). O material para exame anatomopatológico foi preferencialmente colhido da periferia do tumor, que é a área de maior malignidade (tabela 1).

Dentre os 123 pacientes portadores de osteossarcoma registrados no GBTO no período, apenas 80 pacientes portadores de tumores nas extremidades e livres de metástases pulmonares ao diagnóstico foram incluídos neste estudo. Estes pacientes foram submetidos ao esquema de quimioterapia ambulatorial pré-operatória, segundo o protocolo do Estudo III. Foram excluídos do estudo os pacientes com metástases pulmonares ao diagnóstico (20/123 = 16,3%), os porta-

dores de osteossarcomas do esqueleto não apendicular (7/123 = 5,7%), os de osteossarcomas polióstóicos (5/123 = 4,1%) e os que interromperam o tratamento por mais de 60 dias (1/123 = 0,8%).

As drogas utilizadas no protocolo foram: carboplatina 600mg/m² (dose total = 3.600mg/m²); ifosfamida/mesna 2,5g/m² (dose total = 45g/m²); epiadriamicina 75mg/m² (dose total = 450mg/m²) e metotrexato 12g/m² (dose total = 72g/m²).

Nesses pacientes avaliamos, do ponto de vista ortopédico, a cirurgia a ser realizada:

I – Amputação: Foi indicada nos pacientes com osteossarcomas de grande tamanho, nos que comprometiam o osso em grande extensão, nos casos de lesões com importante comprometimento vasculonervoso e em pacientes de baixa idade, mesmo que tenha havido boa resposta ao tratamento. A amputação era realizada com margens de segurança em tecido ósseo e nos tecidos moles. Muitas vezes o tumor ao nível do osso permitia amputação transmedular, mas o comprometimento das partes moles junto à articulação nos obrigava à realização de desarticulação. Indicamos para as extremidades margens ósseas de aproximadamente 5cm e margens de no mínimo 5cm para os tecidos moles⁽⁵⁾. Preferimos sempre realizar a miodese, método que tem mostrado ser de valia na reabilitação dos pacientes. A cirurgia de amputação interescapulotorácica e a hemipelvectomia foram também algumas vezes necessárias.

II – Cirurgia de preservação do membro: Quando decidimos preservar o membro, seguimos alguns princípios técnicos importantes, entre eles a ressecção de todo o tumor, a preservação da função sempre que possível, mas sem abrir mão dos critérios oncológicos. Na impossibilidade de se conseguir margens de segurança, procedemos à amputação.

As ressecções simples em bloco foram realizadas em ossos considerados dispensáveis, entre eles a clavícula, as costelas, um dos ossos do antebraço, a fíbula, os raios da mão ou do pé. Procedeu-se também a ressecções segundo técnicas mais elaboradas na região das raízes dos membros; na

	Nº	%
Percutânea	72	84,7
Aberta em outro serviço	7	8,2
Aberta	5	5,9
Percutânea em outro serviço	1	1,2
Total	85	100

cintura escapular, através da cirurgia de Tikhoff-Limberg⁽¹³⁾, que corresponde à ressecção da extremidade proximal do úmero com ou sem parte da escápula. O ombro é deixado sem nenhuma reconstrução óssea, apenas procedendo-se à aproximação dos tecidos moles. Esta técnica apresenta a vantagem de preservar o membro superior com sua sensibilidade, na maioria das vezes com função satisfatória para as atividades da vida diária.

Na região da bacia, realizamos a ressecção através das hemipelvectomias internas que promovem a ressecção do ília-co, ísquio ou pube, com ou sem o acetábulo e o fêmur proximal, mantendo o membro flácido. Preferimos não utilizar as reconstruções, devido ao alto índice de infecções que acompanham esse procedimento. Cerca de 40% dos pacientes deambularam sem auxílio de órteses após esse tipo de cirurgia. Os restantes 60% costumam fazer uso de sapatos especiais e bengalas ou muletas, conseguindo vida independente.

Para as ressecções em bloco com reconstrução, foram utilizados auto-enxertos, homoenxertos ou endopróteses.

Auto-enxerto: foi utilizado nas ressecções de pequenos osteossarcomas. Devemos lembrar que quando houve a utilização dessa técnica, a obtenção do osso foi realizada antes da abordagem do tumor, evitando-se assim o risco de implantação mecânica de células no local doador. Nos casos de artrodese, algumas vezes pode utilizar-se um osso vizinho, como no caso da técnica de Enneking & Shirley (1977)⁽⁶⁾, que consistia na ressecção da extremidade distal do fêmur e a transposição de metade da tibia para proximal, osteotomizada no sentido sagital, conhecido como *turn-up*. Da mesma forma, procedemos à transposição distal do fêmur, após a ressecção da extremidade proximal da tibia (*turn-down*).

Em vários pacientes de baixa idade utilizamos a reconstrução do defeito criado após a ressecção do osteossarcoma, com a fíbula ípsio ou contralateral, vascularizada ou não. Nesses casos a utilização de placas especiais em ponte foi o método de escolha para a osteossíntese.

A ressecção dos osteossarcomas operados antes do acometimento da placa epifisária em crianças de baixa idade foi técnica que mereceu estudo especial. Antes da decisão do nível de ressecção, os exames, incluindo a ressonância magnética, eram exaustivamente discutidos com os membros da equipe e a decisão da manutenção da epífise era sempre realizada em conjunto. A utilização de placas especiais (em ponte) com parafusos ou lâminas para a fixação da epífise foi o método mais comum de osteossíntese. Nesses casos, o patologista informava se havia ou não invasão microscópica do tumor através da placa. Nos casos positivos, a revisão da

cirurgia era realizada, quando se ressecava a epífise acometida.

Homoenxerto: é técnica útil, principalmente quando se trata de crianças, que têm nas endopróteses indicação restrita. Principalmente para os tumores metadiafisários, é técnica que se tem mostrado de grande valia. Apresenta como dificuldade o fato de o paciente permanecer em esquema de tratamento quimioterápico por seis a 12 meses após a cirurgia, com imunossupressão, o que retarda a integração do homoenxerto. Em alguns pacientes foi utilizado o homoenxerto osteoarticular para a substituição da região epífiso-metafisária.

Endopróteses: desenvolvidas com o aparecimento da possibilidade de preservação dos membros, preencheram lacuna importante no tratamento desses pacientes. No entanto, não foram indicadas em pacientes com tumores grandes, nos que acometiam extensamente o canal medular, nos casos de invasão dos tecidos moles ou nos tumores que comprometiam o feixe vasculonervoso, mesmo nos casos com boa resposta ao tratamento quimioterápico pré-operatório. As endopróteses foram empregadas com critério rigoroso, pois os pacientes portadores de osteossarcoma eram jovens e, com a melhora da sobrevida, deve-se lembrar que várias trocas deverão ser realizadas.

As complicações foram tratadas de acordo com o tipo de reconstrução utilizada e a fase do tratamento. As ressecções podem apresentar como complicações as recidivas, que foram tratadas em todos os casos com amputação, independentemente do método de reconstrução. Pode haver fratura do osso, enxerto autógeno ou homólogo. Nesses casos, cirurgias simples com a troca do material de osteossíntese e frequentemente com a colocação de maior quantidade de auto-enxerto foram o método de eleição. Quanto ao implante, podem ocorrer quebras das endopróteses, solturas, luxações, liberação de partículas e degeneração articular, entre outras. Nesses casos, foram realizadas trocas das endopróteses ou substituição das partes comprometidas do implante.

O tamanho do tumor, dado importante em nossas análises, era avaliado pela medida do maior diâmetro após a quimioterapia, utilizando-se as imagens da ressonância magnética ou a peça cirúrgica durante o estudo anatomopatológico. Foram divididos em diâmetros maior ou menor do que 12cm.

O grau de necrose ocasionado pela quimioterapia foi avaliado segundo os critérios de Huvos^(20,22), que mede a percentagem de necrose encontrada.

Considerava-se como boa resposta o achado de 100% de necrose do tumor, com nenhuma célula de tumor viável e que corresponde ao grau IV de Huvos. O achado de necrose

de 90-99% significava resposta satisfatória e era classificado como grau III de Huvos. Grau de necrose II entre 60 e 90% significava que a resposta à quimioterapia não havia sido satisfatória e grau I, abaixo de 60% de necrose e com grande quantidade de tumor viável. Nos pacientes com resposta satisfatória, a quimioterapia era mantida por mais seis meses, com o mesmo esquema de tratamento. Nos pacientes com resposta insatisfatória, a quimioterapia era modificada e permanecia por até um ano.

O efeito terapêutico foi estudado através da avaliação da percentagem de remissão completa, sobrevida livre de recaída, pacientes vivos com doença, sobrevida global, percentagem de óbitos e sobrevida segundo o regime terapêutico utilizado.

RESULTADOS

A idade média dos pacientes foi de 13,1 anos, variando de sete a 20 anos; 38% dos pacientes estavam acima dos 15 anos de idade.

TABELA 2
Pacientes portadores de osteossarcomas de extremidades, não metastáticos, quanto ao local do tumor primário

Local do tumor primário	Nº	%
Fêmur	46	57,50
Tíbia	22	27,50
Úmero	6	7,50
Fíbula	5	5,00
Calcâneo	1	1,25
Hálux	1	1,25
Total	80	100

TABELA 3
Distribuição dos tipos de cirurgias conservadoras realizadas nos pacientes do estudo

	Nº	%
Endoprótese total de joelho	22	27,7
Substituição por fíbula livre	8	10,0
Endoprótese parcial de tíbia	6	7,5
Ressecção simples de fíbula	4	5,0
Endoprótese de ombro	3	3,8
Homoenxerto de banco	2	2,5
Artrodese de joelho	1	1,2
Hemipelvectomy interna	1	1,2
Endoprótese de fêmur total	1	1,2
Endoprótese de quadril	1	1,2
Endoprótese parcial de fêmur	1	1,2
Total de cirurgias conservadoras	50	62,5

Dentre os pacientes, 46 (57%) eram do sexo masculino e 34 (43%), do feminino. A distribuição dos locais primários está apresentada na tabela 2.

No que se refere à cirurgia, houve predomínio das conservadoras, realizadas em 50 (50/80 = 62,5%) pacientes. Três pacientes além dos 50 relatados foram submetidos a amputação devido a complicações da cirurgia conservadora (tabela 3).

A amputação foi realizada em 30 (30/80 = 37,5%) pacientes. Em 14 (14/80 = 18%) foi realizada imediatamente após o estadiamento, pois se tratava de tumores de grande tamanho, ulcerados, com fraturas, não elegíveis para a cirurgia de preservação do membro. Em nove (9/80 = 11,2%) pacientes, a amputação foi indicada após o 3º ciclo de quimioterapia, quando não houve resposta ao tratamento quimioterápico pré-operatório. Em cinco (5/80 = 6,2%) pacientes submetidos inicialmente a cirurgia conservadora houve recidiva local e eles sofreram amputação. Em outros três (3/80 = 3,75%) pacientes houve infecção da endoprótese e foram submetidos a amputação (tabela 4).

No estudo das complicações, encontramos um total de cinco (5/80 = 6,2%) pacientes que apresentaram recidiva local. Todos haviam sido submetidos a cirurgia conservadora (5/53 = 9,2%). Em cinco (5/80 = 6,2%) pacientes houve infecção relacionada à cirurgia de preservação realizada. Entre eles, três (3/80 = 3,7%) foram submetidos a amputação, um (1/80

TABELA 4
Distribuição das cirurgias radicais realizadas

	Nº	%
Amputação de coxa	20	25,0
Desarticulação de quadril	3	3,8
Amputação interescapulotorácica	3	3,8
Hemipelvectomy externa	2	2,5
Desarticulação de ombro	1	1,2
Amputação de perna	1	1,2
Total de cirurgias radicais	30	37,5

TABELA 5
Resultados quanto à avaliação da cirurgia realizada de acordo com os critérios da ISOLS

	Ruim	Regular	Bom	Excelente	Total
Conservador	3 (3,8%)	2 (2,5%)	30 (37,5%)	15 (18,7%)	50 (62,5%)
Radical	9 (11,2%)	10 (12,5%)	4 (5,5%)	7 (8,8%)	30 (37,5%)
Total	12 (15,0%)	12 (15,0%)	34 (42,5%)	22 (27,5%)	80 (100%)

= 1,2%), a retirada do enxerto e utilização de fixador externo para transporte ósseo e posterior artrodese do joelho e um (1,2%), a limpeza cirúrgica da endoprótese e cobertura com retalho miocutâneo, evoluindo para cura da infecção.

Para avaliação global dos resultados do tratamento cirúrgico foram utilizados os critérios da *International Society on Limb Salvage*. Esses critérios são baseados na: movimentação da articulação operada, na força da extremidade, na presença ou não de deformidade, nos níveis de atividade funcional do paciente, na utilização ou não de analgésicos, na utilização e necessidade de órteses e na aceitação psicossocial do paciente (tabela 5).

O grau de necrose tumoral foi avaliado através dos critérios de Huvos. Os resultados são apresentados na tabela 6. O efeito quimioterápico de impacto definitivo favorável sobre o tumor foi encontrado em 47% dos 60 casos analisados, correspondendo a 20 (34%) pacientes com grau III e oito (13%) com grau IV de resposta. Treze pacientes foram amputados antes do início do tratamento quimioterápico e sete peças não puderam, devido a razões técnicas, ser examinadas.

Quanto ao tamanho do tumor medido após a quimioterapia, no exame anatomopatológico, encontramos 52,4% (42/80) pacientes com tumores menores do que 12cm e 47,5% (38/80) com maiores do que 12cm (tabela 7).

DISCUSSÃO

Vários parâmetros foram avaliados neste estudo. Entre eles destacamos os relacionados às cirurgias realizadas, desde sua indicação, até os resultados.

TABELA 6
Avaliação do grau de necrose da peça cirúrgica segundo os critérios de Huvos

Grau	Nº de pacientes	%
I	18	30
II	14	23
III	20	34
IV	8	13

Treze pacientes foram amputados antes da quimioterapia. Sete peças cirúrgicas não foram estudadas no que se refere ao grau de necrose.

TABELA 7
Avaliação do tamanho do tumor após a quimioterapia, medido pelo exame anatomopatológico

	< 12cm	> 12cm
Conservadora	35 (43,8%)	18 (22,5%)
Amputação	7 (8,7%)	20 (25,0%)

Quando analisamos a idade média dos pacientes, notamos que nossa população é constituída basicamente de adolescentes, o que explica grande número de endopróteses realizadas. São pacientes que já atingiram ou estão em vias de atingir a maturidade esquelética e, devido a isso, permitem a ressecção do segmento ósseo, sem grande compromisso do crescimento da extremidade. No entanto, houve número significativo de pacientes com baixa idade e nesses casos foram realizadas cirurgias de preservação do membro, que basicamente consistiram na ressecção do tumor, após a quimioterapia e sua substituição por auto-enxerto, obtido da ou das fíbulas do paciente e fixados através de placas especiais em ponte. Sempre que possível, foi indicada a preservação da epífise, realizando-se a cirurgia na região metafisária imediatamente junto à placa de crescimento⁽¹⁷⁾. Nesses casos, apesar do longo tempo para a integração total do enxerto, obtivemos resultados animadores. Nenhum de nossos pacientes nesse estudo recebeu fíbula vascularizada.

Quando avaliamos a localização do osteossarcoma entre nossos pacientes, notamos que em 68 (85,0%) houve acometimento do joelho. Sabemos que a extremidade distal do fêmur e a proximal da tíbia são os locais de maior crescimento do esqueleto e isso deve ser levado em consideração na indicação do método cirúrgico, pois devemos estimar a discrepância dos membros ao final do crescimento nesses pacientes. O úmero e a fíbula aparecem como locais freqüentes de acometimento, mas a reconstrução nesses locais não traz maiores dificuldades para o cirurgião.

Se analisarmos a tabela 7 (cirurgia conservadora vs. amputação), notaremos que conseguimos realizar procedimentos conservadores em 50 (62,5%) pacientes. Esta percentagem de procedimentos “salvadores” é excelente se avaliarmos o tamanho dos tumores que chegam a nossos hospitais. Além do tamanho, devemos salientar as más condições de saúde de nossos pacientes, muitas vezes desnutridos e que nem sempre conseguem completar com rigor os esquemas de quimioterapia pré-operatória.

Na avaliação das técnicas cirúrgicas empregadas, pudemos realizar métodos biológicos em apenas 16 (20,0%) dos pacientes. Em 34 (42,5%) dos demais submetidos a cirurgias conservadoras, utilizamos endopróteses, que permitiram boa qualidade de vida aos pacientes, com atividades de vida diária satisfatórias, levando-se em consideração o porte da operação realizada.

Os pacientes submetidos a amputação geralmente apresentavam tumores de grande volume, em estágio avançado ou eram crianças de baixa idade. Nesses pacientes, não hou-

ve recidivas locais, mas grande número deles evoluiu para metástases pulmonares e óbito em poucos meses após a cirurgia. Nesses casos, pudemos perceber que o principal fator determinante do prognóstico foi a disseminação de células e metástases para o pulmão antes do início do tratamento, pois a maior parte dos pacientes foi submetida à amputação logo ao diagnóstico (14/80 = 18%), antes do início da quimioterapia. Em nove (11,2%) dos pacientes se iniciou o tratamento quimioterápico e após o 3º ciclo de quimioterapia decidiu-se pela amputação, pois não se evidenciava resposta ao tratamento pré-operatório.

Ao analisarmos as recidivas que ocorreram em cinco (6,2%) pacientes encontraremos um índice semelhante ao da literatura mundial. As recidivas locais devem ser analisadas com muito cuidado, pois podem representar cirurgias econômicas em pacientes que deveriam ter sido submetidos a amputação. No entanto, sua pequena ocorrência não permite conclusões estatísticas, devendo cada caso ser avaliado isoladamente.

A infecção que aconteceu em cinco (6,2%) pacientes pode ser explicada pela baixa de resistência no momento da cirurgia, sempre em intervalo de quimioterapia. Somado a isso o reinício dos ciclos, duas a três semanas levam o paciente no pós-operatório a períodos extensos de leucopenia e anemia, que contribuem para o aumento do índice de infecções. Infelizmente, esta complicação, na maioria das vezes, é resolvida somente com a amputação da extremidade.

Apesar das complicações, encontramos alto índice de resultados satisfatórios entre nossos pacientes. Entre as cirurgias conservadoras, 45 (45/50 = 90,0%) e entre as radicais

11 (11/30 = 36,6%) foram avaliadas como satisfatórias, o que representa índice de 70,0% de resultados positivos para nossos pacientes.

Os pacientes portadores de tumores de menor diâmetro apresentaram também maior índice de remissão completa: 76% vs. 52% dos pacientes com tumores maiores do que 12cm.

A sobrevida apresentou diferenças em relação ao grau de necrose, sendo de 76,0% nos pacientes com grau III e IV de resposta, na avaliação após três anos vs. 37,4% nos pacientes com graus I e II de resposta (gráfico 1).

Se analisarmos o tamanho do tumor em relação ao grau de necrose, notaremos que os com diâmetro menor do que 12cm sofrem efeito quimioterápico (grau III e IV) 2,5 vezes maior do que os maiores do que 12cm: 63% vs. 24%. Por outro lado, tumores maiores do que 12cm apresentam grau de necrose I e II em 76% dos casos vs. 37% nos menores.

Na avaliação quanto à sobrevida em relação à cirurgia realizada, encontramos que os pacientes submetidos a tratamentos conservadores apresentaram sobrevida em três anos de 64,7% vs. 17,9% nos que sofreram amputação. Isso aconteceu devido ao fato de que os pacientes com grandes tumores foram freqüentemente amputados, representando este um grupo de pior prognóstico. Por outro lado, os submetidos a cirurgias conservadoras eram pacientes que apresentavam tumores menos evoluídos e, conseqüentemente, de melhor prognóstico (gráfico 2).

A análise da sobrevida global foi de 80,4% em um ano, 57,1% em dois anos e 42,9% em três anos. O óbito ocorreu por recidiva local ou pulmonar.

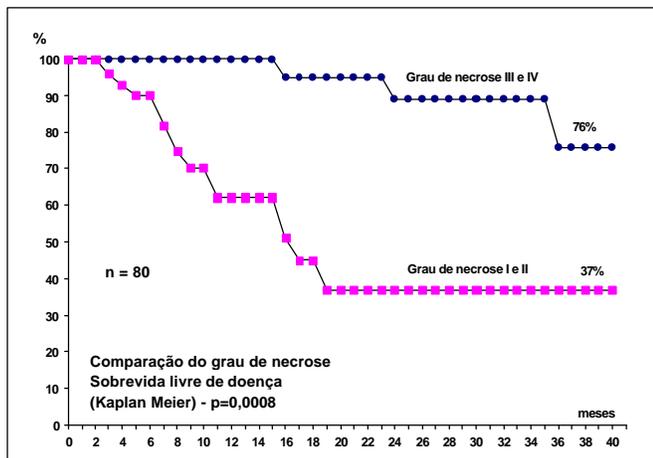


Gráfico 1 – Curva de sobrevida livre de doença entre pacientes com diferentes graus de necrose, agrupados entre graus III e IV (boa resposta) e graus I e II (má resposta) à quimioterapia

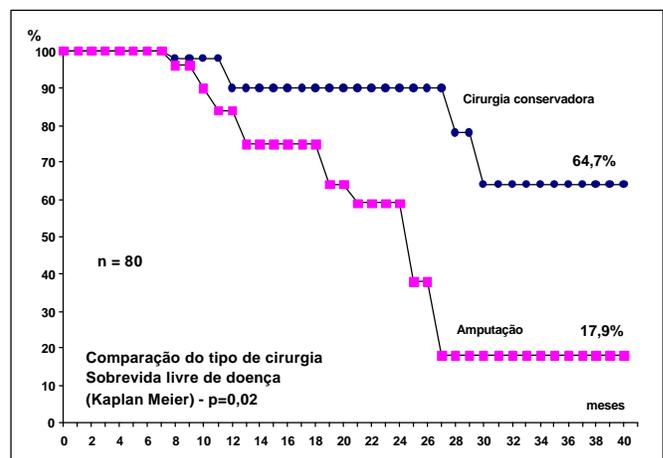


Gráfico 2 – Curva de sobrevida livre de doença entre pacientes com diferentes procedimentos cirúrgicos, agrupados entre cirurgias conservadoras e amputação

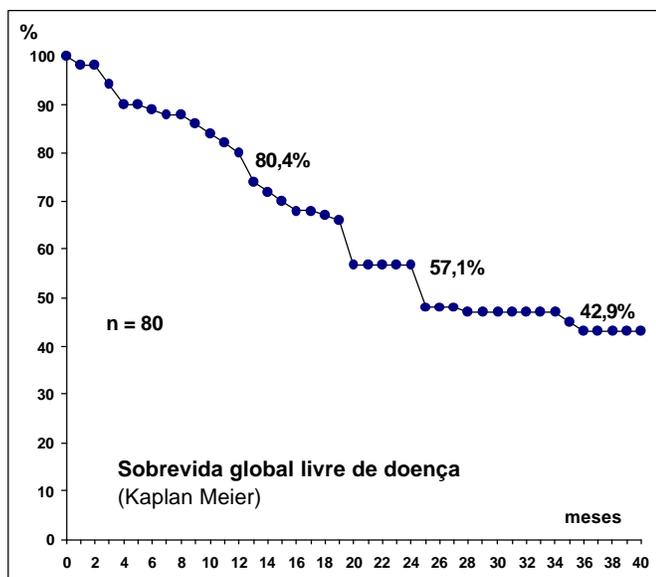


Gráfico 3 – Curva de sobrevida global livre de doença

Novos esquemas de quimioterapia que estão sendo pesquisados e novas técnicas de tratamento cirúrgico devem melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos pacientes portadores de osteossarcoma.

REFERÊNCIAS

1. Ayala, A.G., Ro, J.Y. & Raymond, A.K.: Small-cell osteosarcoma. A clinicopathologic study of 27 cases. *Cancer* 15: 2162-2173, 1989.
2. Bacci, G., Picci, P., Ruggieri, P. et al: Primary chemotherapy and delayed surgery (neoadjuvant chemotherapy) for osteosarcoma of the extremities: the Instituto Rizzoli experience in 127 patients treated preoperatively with intravenous methotrexate (high versus moderate doses) and intra-arterial cisplatin. *Cancer* 65: 2539-2553, 1990.
3. Bowman, L.C., Meyer, W.H., Douglas, E.C. et al: Activity of ifosfamide in metastatic and unresectable osteosarcoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 6: 214, 1987.
4. Dahlin, D.C.: "Osteosarcoma", in *Bone tumors – General aspects and data on 8,542 cases*, Springfield, Ill., Charles C. Thomas, 1986. Cap. 19, p. 269-307.
5. Enneking, W.F. & Kagan, A.: "Skip" metastases in osteosarcoma. *Cancer* 36: 2192-2205, 1975.
6. Enneking, W.F. & Shirley, P.D.: Resection-arthrodesis for malignant and potentially malignant lesions about the knee using an intramedullary rod and local bone grafts. *J Bone Joint Surg [Am]* 59: 223, 1977.
7. Goorin, A.M.; Delorey, M.J., Lack, E.E. et al: Prognostic significance of complete surgical resection of pulmonary metastases in patients with osteogenic. Analysis of 32 patients. *J Clin Oncol* 2: 425-431, 1984.
8. Jaffe, N.: Chemotherapy for malignant bone tumors. *Orthop Clin North Am* 20: 487-503, 1989.
9. Jaffe, N., Knapp, J., Chuang, V.P. et al: Osteosarcoma – Intra-arterial treatment of the primary tumor with cis-diammine-dichloroplatinum II

(CDP): angiographic, pathologic and pharmacologic studies. *Cancer* 51: 402-407, 1983.

10. Jaffe, N., Link, M., Traggis, D. et al: The role of high dose methotrexate in osteogenic sarcoma. *Sarcomas of soft tissue and bone in childhood. Natl Cancer Inst Monogr* 56: 201-206, 1981.
11. Krailo, M., Ertel, I., Makley, J. et al: A randomized study comparing high-dose methotrexate with moderate-dose methotrexate as components of adjuvant chemotherapy in childhood nonmetastatic osteosarcoma. A report from the Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 15: 69-77, 1987.
12. Link, M.P., Goorin, A.M., Horowitz, M. et al: Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity: updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop* 270: 8-14, 1991.
13. Malawer, M.: Surgical technique and results of limb sparing surgery for high grade bone sarcomas of the knee and shoulder. *Orthopaedics* 8: 597, 1985.
14. Marcove, R.C. & Rosen, G.: En bloc resection for osteogenic sarcoma. *Cancer* 45: 3040, 1980.
15. Meyers, P., Casper, E., Huvos, A. et al: A prospective randomized trial of intensive preoperative (pre-op) chemotherapy vs chemotherapy guided by histologic response to pre-op chemotherapy. *Proc of ASCO* 12: 412, 1993 # 1413.
16. Miser, J., Arndt, C., Smithson, W. et al: Treatment of high-grade osteosarcoma with ifosfamide, mesna, adriamycin, high-dose methotrexate, with or without cisplatin (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13: 421, 1994.
17. Ohshio, I., Healey, J.H., Huvos, A.G. et al: "The epiphyseal extension of osteosarcoma in skeletally immature patients", in *Limb Salvage – Current Trends, Proceedings of the 7th International Symposium on Limb Salvage*, National University of Singapore, Singapore, 1993. p. 85-87.
18. Petrilli, A.S., Gentil, F.C., Epelman, S. et al: Increased survival, limb preservation and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer* 68: 733-737, 1991.
19. Petrilli, A.S., Penna, V., Lopes, A. et al: IIB Osteosarcoma – current management, local control, and survival statistics. São Paulo. *Clin Orthop* 270: 60-66, 1991.
20. Raymond, A.K. & Ayala, A.G.: "Specimen management after chemotherapy", in Unni, K.K. (ed.): *Bone tumors*, New York, Churchill Livingstone, 1988. p. 157-181.
21. Rosen, G.: Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience. *Orthopaedics* 8: 659-664, 1985.
22. Rosen, G., Caparros, B., Huvos, A.G. et al: Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma. Selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 49: 1221-1230, 1982.
23. Sim, F.H. & Frassica, F.J.: General perspectives, pathogenesis, pathophysiology, and skeletal dysfunction. *Orthopaedics* 15: 599-604, 1992.
24. Winkler, K., Beron, G., Dellling, U. et al: Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with salvage chemo based on histological tumor response. *J Clin Oncol* 6: 329-337, 1988.
25. Winkler, K., Beron, G., Kotz, R. et al: Neoadjuvant chemotherapy for osteogenic sarcoma: results of a cooperative German/Austrian study. *J Clin Oncol* 2: 617-624, 1984.