

Significado prognóstico do tamanho tumoral no osteossarcoma infantil

*Prognostic significance of tumor size
in child osteogenic sarcoma*

MARCOS ALMEIDA MATOS¹, NILMA PIMENTEL², ALEXANDRE ALVES LEITE³

RESUMO

Entre 1995 a 1998, vinte e sete pacientes foram incluídos neste estudo clínico prospectivo. A idade variou entre 8,9 e 17,5 anos (média de 13,5), 20 (74%) eram do sexo masculino e 7 (26%) do sexo feminino com seguimento entre 3 e 39 meses (média de 17). O osteossarcoma incidiu no joelho (55,5%), tornozelo (26%), ombro (11,1%), pelve (3,7%) e quadril (3,7%). Tumores menores que 12cm eram considerados pequenos e maiores que 12cm eram considerados grandes. Os pacientes foram submetidos a avaliação clínica, radiológica e histológica e classificados pelo sistema de Enneking⁽⁵⁾ (13 eram IIB e 8 eram IIIB); foram tratados com agentes quimioterápicos de acordo com o protocolo brasileiro 91 e pelo controle cirúrgico local. Foram realizadas 9 (42,9%) cirurgias radicais e 12 (57,1%) cirurgias de preservação do membro. De acordo com o tamanho tumoral, 8 (38,1%) dos 14 (67,9%) pacientes com tumores maiores que 12cm faleceram; ao contrário, nenhum dos 7 pacientes com tumores menores que 12cm apresentaram recidiva ou faleceram. Os autores concluem que a medida do tamanho tumoral pode vir a ser um bom fator prognóstico, sendo também de baixo custo, simples, de fácil reprodutibilidade e especialmente útil para tomada de decisões pré-tratamento.

Descritores: Sarcoma ósseo, prognóstico, tratamento

INTRODUÇÃO

O grau de necrose e o tamanho tumoral são os únicos achados que, em várias publicações, se relacionaram estatisticamente com o prognóstico dos pacientes portadores de osteossarcoma^(3,6,7,8,10,11,12,13). O grau de necrose parece ser o fator isolado mais importante⁽³⁾, contudo este parâmetro só pode ser mensurado após o controle local do tumor (tratamento cirúrgico), ou seja, não está disponível antes da decisão cirúrgica. Ao contrário, a medida do

SUMMARY

From 1995 to 1998, twenty seven pediatric patients were included in a prospective clinical study. Their age ranging from 8.9 to 17.5 years old (mean 13.5), 20 (74%) were male and 7(26%) female, with a follow-up going from 3 to 39 months (average of 17). Osteogenic sarcoma arises in Knee (55.5%), ankle (26%), shoulder (11.1%), pelvis (3.7%) and hip (3.7%). Tumors less than 12cm were considered being small ones, while those bigger than 12cm were considered large. All patients were submitted to clinical, radiological, histological evaluation and graded by Enneking⁽⁵⁾ system (13 were IIB and 8 were IIIB); treated by chemotherapeutic agents, according to "Brazilian Protocol 91" and had a local surgical control. There were carried out 9 (42.9%) radical surgical interventions and 12 (57.1%) surgeries of limb preservation. According to lesion size, eight (38.1%) out of 14 (67.9%) patients with a tumor greater than 12cm died; in contrast, none out of 7 with tumor less than 12cm relapsed or died. Authors have concluded that tumor size can be a good factor for prognosis indication, being low cost, simple, easy to reproduce and specially useful for taking pre-treatment decisions.

Key words: Osteosarcoma, prognosis, treatment

INTRODUCTION

The degree of necrosis and tumor size are the only features that in several publications are statistically related to prognosis of patients with osteosarcoma^(3,6,7,8,10,11,12,13). Degree of necrosis looks to be the most important isolated factor⁽³⁾, however this parameter can only be assessed after local tumor control (surgery), thus, it is not available before surgical decision. On the contrary, measurement of tumor size can be

Trabalho realizado na Santa Casa de Misericórdia da Bahia - Hospital Santa Izabel-HSI e na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública - EBMS - Salvador - BA

1- Professor assistente de Ortopedia da EBMS
2- Oncologista do Instituto Eric Loeff do HSI
3- Ortopedista do Hospital Santa Izabel

Endereço para correspondência: Rua Rodolfo Cavalcante, 196, ap. 1701
Jardim Armação - Salvador - BA - CEP 41750-080
E-mail: almmatos@starmedia.com

Trabalho recebido em 21/12/2001. Aprovado em 17/05/2002

Work performed at Santa Casa de Misericórdia da Bahia/Hospital Santa Izabel-HSI and Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública-EBMS - Salvador - BA

1- Assistant Professor - Orthopedics at EBMS
2- Oncologist from Instituto Eric Loeff of HSI
3- Orthopedist from Hospital Santa Izabel

Address: Rua Rodolfo Cavalcante, 196, ap. 1701, Jardim Armação
Salvador - BA - CEP 41750-080.
E-mail: almmatos@starmedia.com

tamanho tumoral pode ser realizada de maneira simples em exames radiográficos pré-tratamento, o que facilita a utilização deste parâmetro para a tomada de decisão quanto ao tipo de cirurgia a ser realizada, se radical nos pacientes com pior prognóstico ou se conservadora naqueles com um prognóstico mais otimista.

Baseados nestes fatos, relata-se um estudo prospectivo que procura padronizar a mensuração do tamanho tumoral em radiografias pré-tratamento, buscando relacionar esta medida com o prognóstico de sobrevida global livre de doença a curto prazo, em pacientes portadores de osteossarcoma infantil das extremidades.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Realizou-se um estudo prospectivo em vinte e sete pacientes com osteossarcoma de extremidades, atendidos no Hospital Santa Izabel, selecionados através do método de amostragem seqüencial, no período de janeiro de 1995 a junho de 1998 (42 meses). Todos os pacientes foram submetidos a história clínica completa, exame físico, estudos laboratoriais (incluindo a dosagem de fosfatase alcalina), estudos radiográficos, cintilografia óssea com tecnécio, tomografia torácica, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética da região afetada. Para confirmação diagnóstica utilizou-se sempre o estudo anátomo-patológico do tumor após biópsia.

A idade dos pacientes variou de 8,9 a 17,5 anos (média de 13,5), sendo 20 (74%) do sexo masculino e 7 (26%) do sexo feminino (Tabela 1). O segmento médio foi de 17 meses com um mínimo de 3 e um máximo de 39 meses. O joelho foi a região anatômica onde ocorreram 55,5% dos osteossarcomas e o fêmur distal respondeu por 40,8% do total das lesões (Tabelas 2 e 3).

Baseados nas características histopatológicas, os tumores foram classificados em osteoblástico, telangiectásico, condroblástico (Tabela 4). Quanto ao estadiamento, utilizou-se o sistema preconizado por Enneking⁽⁵⁾.

O tamanho do tumor era medido no exame radiográfico de rotina do osso acometido, em uma incidência ântero-posterior, obtido previamente a qualquer tratamento. Para realizar a medida tomou-se o comprimento da massa tumoral no seu sentido longitudinal, considerando-se o triângulo de Codmann como o início do tumor e a linha fisária como seu final (Figura 1). Nos casos onde o tumor parece transpor a barreira fisária, optou-se por considerar a superfície articular para a medida.

Todos os pacientes foram submetidos ao tratamento quimioterápico neoadjuvante segundo o protocolo 91, estabelecido pelo Children Cancer Study Group Osteogenic Sarcoma⁽²⁾. Este protocolo consiste de 5 ciclos com 3 drogas, utilizando Ifosfamida



Figura 1 - Aspecto da avaliação radiográfica utilizada para medir o tamanho do tumor.

Figure 1. Aspect of the radiographic evaluation used for assessment of the tumor size.

performed in a simple manner in pre treatment radiographs, making easier to use this parameter in decision making of the type of surgery to be performed, if radical in worst prognosis patients, or conservative in those with a more optimistic prognosis.

Based on this, it is reported a prospective study aiming to standardize measuring of tumor size in pre treatment radiographs, looking for a relationship of this assessment to short term global survival prognosis free of disease in patients with children osteosarcoma of the extremities.

CASES AND METHODS

A prospective study was performed in twenty seven patients with osteosarcoma of the extremities treated at Hospital Santa Izabel, chosen through sequential sampling method from January 1995 to June 1998 (42

months). All patients underwent complete anamnesis, physical examination, laboratory evaluations (including alkaline phosphatase dosage), radiographic studies, technetium bone scintilographic evaluation, thoracic CT scan, and CT scan or MRI examination of the affected region. Aiming diagnosis confirmation it was always used an anatomic-pathologic study after a biopsy.

Patient's age ranged from 8.9 to 17.5 years (average 13.5). Twenty (74%) were male and 7 (26%) female (Table 1). Average follow-up was of 17 months, with a minimum of 3 and maximum of 39 months. Knee was affected in 55.5% of the osteosarcomas, and distal femur was involved in 40.8% of the total of lesions (Tables 2 and 3).

Based on hystopathological features, tumors were classified as osteoblastic, teleangiectasic and chondroblastic (Table 4). Staging was performed by Enneking's⁽⁵⁾ system.

The size of the tumor was assessed in a routine radiographic exam of the affected bone, in an anterior-posterior view, prior to any treatment. In order to perform the measurement, it was took the length of the tumoral mass in its longitudinal axis, considering the Codmann's triangle as the start of the tumor, and physeal line as its end (Figure 1). In cases where the tumor looks to cross the physeal barrier, it was chosen to use the joint surface for this measurement.

All the patients underwent neo-adjuvant chemotherapy treatment, according to Protocol 91, established by Children Cancer Study Group of Osteogenic Sarcoma⁽²⁾. This protocol consists of 5 cycles of 3 drugs, using ifosfamyde (IFO) at a 1,800 mg/m²/day dose during 5 days each cycle, adryblastin

(IFO) na dose de 1.800 mg/m²/dia durante 5 dias de cada ciclo, adriplastina (ADR) na dose de 25mg/m²/dia durante 3 dias de cada ciclo e cisplatina (CDDP) na dose de 120mg/m²/dia durante um dia de cada ciclo. Todas as drogas são administradas por infusão contínua intravenosa durante 4 horas. Os ciclos são separados por um intervalo de 3 semanas e se baseiam no conceito de dupla droga, onde se usa a associação IFO-ADR nos 1º, 3º e 5º ciclos e a associação CDDP-ADR nos 2º e 4º ciclos.

Três semanas após o último ciclo da quimioterapia neoadjuvante, em torno da 38ª semana de tratamento, o paciente era então submetido ao tratamento cirúrgico para controle local do tumor. A escolha do tipo de cirurgia (se radical ou conservadora) era baseada em múltiplos fatores, dentre eles o tamanho do tumor, a resposta à quimioterapia, a localização anatômica, as condições técnicas disponíveis, o estágio (prognóstico do paciente) e também os fatores psicossociais e familiares.

A quimioterapia coadjuvante consistia de 7 ciclos separados por 3 semanas, iniciando-se 3 semanas após a cirurgia. Neste momento, uma 4ª droga, o VP-16, é utilizada em duas concentrações diferentes. Quando associada ao CDDP, utiliza-se 150mg/m²/dia durante 3 dias de cada ciclo e quando associada à IFO, utiliza-se 100mg/m²/dia durante 5 dias de cada ciclo. A associação VP-CDDP é utilizada nos 1º, 3º, 5º e 7º ciclos, a associação VP-IFO é utilizada no 2º, 4º e 6º ciclos, sendo que em todos os ciclos a CDDP e a IFO são utilizadas nas mesmas dosagens e administradas segundo o já descrito para a quimioterapia neoadjuvante.

Utilizou-se a estatística descritiva para apresentação dos dados e aplicou-se o teste exato Fisher a nível de 0,05 para determinar diferenças significativas entre tratamentos.

RESULTADOS

Dos vinte e sete pacientes que ingressaram no estudo, um encontra-se em tratamento quimioterápico e cinco foram perdidos durante o acompanhamento: dois mudaram-se de cidade; dois pararam o tratamento por razões familiares; e um faleceu devido a complicações durante a quimio-

Sexo	N
Masculino	20 (74%)
Feminino	07 (26%)
Total	27 (100%)

Tabela 1 - Distribuição segundo sexo.
Table 1 - Gender distribution.

Região Anatômica	N
Joelho	15 (55,5%)
Tornozelo	07 (26,0%)
Ombro	03 (11,1%)
Pelve	01 (03,7%)
Quadril	01 (03,7%)
Total	27 (100%)

Tabela 2 - Distribuição segundo a região anatômica.
Table 2 - Distribution according to anatomic location.

Segmento ósseo	N
Fêmur distal	11 (40,8%)
Tíbia distal	06 (22,2%)
Tíbia proximal	04 (14,8%)
Úmero proximal	03 (11,1%)
Fíbula distal	01 (03,7%)
Fêmur proximal	01 (03,7%)
Iliaco	01 (03,7%)
Total	27 (100%)

Tabela 3 - Distribuição segundo o segmento ósseo afetado.
Table 3 - Distribution according to affected bone segment.

Tipo histológico	N
Osteogênico	21 (77,7%)
Telangiectásico	05 (18,6%)
Condrogênico	01 (03,7%)
Total	27 (100%)

Tabela 4 - Distribuição segundo tipo histológico.
Table 4 - Distribution according to histology.

(ADR) at a 25 mg/m²/day dose during 3 days each cycle and cisplatin (CDDP) at a 120 mg/m²/day dose during one day each cycle. All these drugs were administered by continuous intravenous infusion during 4 hours. Cycles were spaced by a 3 weeks interval, and based on the concept of double drug, using IFO-ADR association in the cycles 1st, 3rd and 5th and CDDP-ADR in cycles 2nd and 4th.

Three weeks after the last cycle of neo-adjuvant chemotherapy, around the 38th week of treatment, the patients underwent surgical treatment for local control of the tumor. Choosing of the surgery (radical or conservative) was based on multiple factors, among them the size of the tumor, response to chemotherapy, anatomic location, available technical conditions, stage (patient's prognosis) as well as psychosocial and family factors.

Coadjuvant chemotherapy consisted of 7 cycles with a 3 weeks interval, started 3 weeks after surgery. At this moment a 4th drug, VP-16 was used in two different concentrations. When associated to CDDP, it was used at 150 mg/m²/day during 3 days each cycle, and when associated to IFO, at 100 mg/m²/day during 5 days each cycle. The association VP-CDDP was used in 1st, 3rd, 5th and 7th cycles, and VP-IFO was used in 2nd, 4th and 6th cycles. In all cycles CDDP and IFO were used at the same dosages and administered according to above described for neo-adjuvant chemotherapy.

Descriptive statistics was used for data presentation and exact Fisher test at a 0.05 level was applied to identify significant differences between treatments.

RESULTS

Of the twenty-seven patients who entered the study, one is still under chemotherapy and five were lost during the follow-up: two moved from the city; two ceased the treatment due to family reasons; one deceased due to complications during coadjuvant chemotherapy. Twenty-one kept available for evaluation of the relationship between size

terapia coadjuvante. Vinte e um permaneceram aptos para a verificação da relação entre o tamanho do tumor e o prognóstico do paciente.

Após o tratamento quimioterápico 57% dos pacientes realizaram cirurgias conservadoras de preservação de membro e 43% realizaram amputação ou desarticulação (Tabela 5). Entre as cirurgias conservadoras, a endoprótese não convencional respondeu por 67% do total (Tabela 6).

Quatorze (67%) pacientes apresentavam lesões maiores que 12 cm enquanto que sete (33%) apresentavam lesões com dimensões menores que 12 cm (Tabela 8). Treze pacientes (62%) não apresentavam metástases ao diagnóstico (Enneking II B), enquanto que sete pacientes já apresentavam metástases pulmonares e um apresentava metástase óssea (Enneking III B). Dos oito (8%) óbitos ocorridos, um foi devido a complicações neurológicas, um deveu-se a septicemia no curso da quimioterapia e seis deveram-se a complicações pulmonares (Tabelas 7 e 8).

Oito pacientes com lesões maiores que 12 cm foram a óbito, contrapondo-se a nenhum óbito entre aqueles com tumores menores que 12 cm. Sete óbitos ocorreram em casos metastáticos e apenas um óbito ocorreu entre os casos não-metastáticos (Tabelas 7 e 8).

DISCUSSÃO

A amostra apresentada constou de 27 pacientes com idade média de 13,5 anos, 20 (74%) masculinos e 7 (26%) femininos, cujo joelho foi a região anatômica afetada em 55% dos casos (fêmur distal em 40,8% e tibia proximal em 14,8%). Este perfil é concordante com a literatura pesquisada que define o típico paciente portador de osteossarcoma como estando entre 10 e 20 anos de idade, mais freqüentemente masculino e com uma lesão usualmente localizada no joelho^(1,6,9).

No que se refere ao tratamento cirúrgico instituído, observa-se nas (Tabelas 5 e 6) que estes dados são similares àqueles apresentados pelo Garcia et al⁽⁶⁾ relatou índice de 62% de cirurgias

Tipo de cirurgia	N (%)
Ablativa	9 (42,9)
Preservadora	12 (57,1)
Total	21 (100)

Tabela 5 - Cirurgias realizadas.
Table 5 - Surgeries performed.

Tipo de reconstrução	N (%)
Endoprótese não convencional	8 (66,8)
Artrodese deslizante Enneking-Shirley	1 (8,3)
Transplante de fíbula	1 (8,3)
Ressecção de Tikoff-Limberg	1 (8,3)
Ressecção simples da fíbula	1 (8,3)
Total	12 (100)

Tabela 6 - Tipos de reconstruções cirúrgicas realizadas.
Table 6 - Types of surgical reconstruction performed.

Ocorrência de óbitos	Enneking II B	Enneking III B	Total
Sim	01 (04,7%)	07 (33,3%)*	08 (38,1%)
Não	12 (57,1%)	01 (04,7%)	13 (61,9%)
Total	13 (61,9%)	08 (38,1%)	21 (100%)

*p < 0,001

Tabela 7 - Distribuição dos óbitos segundo o estadiamento do tumor
Table 7 - Deaths according to tumor stage.

Ocorrência de óbito	Menores que 12cm	Maiores que 12cm	Total
Sim	-	8 (38,1%)*	8 (38,1%)
Não	7 (33,3%)	6 (8,6%)	13 (61,9%)
Total	7 (33,3%)	14 (67,7%)	21 (100%)

*p < 0,018

Tabela 8 - Distribuição dos óbitos ocorridos segundo o tamanho tumoral
Table 8 - Deaths according to tumor size.

of the tumor and patient prognosis.

After chemotherapeutic treatment, 57% of the patients had conservative surgeries preserving the limb and 43% underwent amputation or dearticulation (Table 5). Among the conservative surgeries, non conventional endoprosthesis was used in 67% of the total (Table 6).

Fourteen (67%) patients had lesions larger than 12 cm while 7 (33%) had lesions smaller than 12 cm (Table 8). Thirteen patients (62%) had no metastasis at the time of diagnosis (Enneking IIB) while seven patients already had pulmonary metastasis, and one had bone metastasis (Enneking IIIB). Of the 8 (8%) deaths, one was due to neurological complications, one due to septicemia during chemotherapy course and six due to pulmonary complications (Table 7 and 8).

Eight patients with lesions larger than 12 cm died, while no death was observed among those with tumors smaller than 12 cm. Seven deaths happened in metastatic cases, while only one death was seen among non-metastatic cases (Tables 7 and 8).

DISCUSSION

The presented sample consisted of 27 patients with an average age of 13.5 years, 20 (74%) males and 7 (26%) females. Knee was the most affected location, in 55% of the cases (distal femur in 40.8% and proximal tibia in 14.8%). This profile is in accordance to the evaluated literature, where it is stated that a typical patient with osteosarcoma is among 10 and 20 years old, most frequently male and with a lesion usually located at the knee level^(1,6,9).

In relation to the surgical treatment that was applied, in (Tables 5 and 6) it can be observed that these data are similar to those presented by the Garcia et al⁽⁶⁾ that reported the occurrence of 62% of conservative surgery versus 37.5% of ablative surgeries (amputations and dearticulations).

Regarding Enneking's⁽⁵⁾ classification, patients were all in groups IIB or IIIB. It can be observed in (Table 8) that global

conservadoras contra 37,5% de cirurgias ablativas (amputações ou desarticulações).

Com respeito à classificação de Enneking⁽⁵⁾, os pacientes encontravam-se todos nos grupos IIB ou IIIB. Nota-se na (Tabela 8) que a sobrevida global esteve estritamente relacionada com esta classificação, ou seja, existiu uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,001$) entre os grupos, sendo que o grupo IIB apresentou uma sobrevida global maior (57,1%).

Quando se investiga a relação entre o tamanho tumoral e o prognóstico do paciente, observa-se que os pequenos tumores (menores que 12 cm) somaram 7 casos sem nenhum óbito, enquanto que os tumores grandes (maiores que 12 cm) somaram 14 casos com um índice de 38,1% de óbitos (Tabela 7). Verifica-se ainda que existe uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,018$) entre os dois grupos, levando-se a crer que o tamanho tumoral pode ser um bom fator prognóstico na avaliação de pacientes portadores de osteossarcoma. Deve-se observar também que todos os 8 óbitos ocorreram entre os pacientes que tinham lesões maiores que 12 cm e que apenas em um caso não se tratava de paciente metastático. Este fato indica em favor de uma relação muito estreita entre o tamanho do tumor e o estadiamento de Enneking⁽⁵⁾, ou seja, tumores grandes (maiores que 12 cm) geralmente são metastáticos.

Petrilli⁽¹⁰⁾ destacou que o tamanho tumoral era um importante fator prognóstico para referenciar a taxa de sobrevida deste grupo de pacientes. Em seu trabalho refere que os pacientes que apresentavam tamanho tumoral menor ou igual a 14cm apresentavam uma taxa de sobrevida em 3 anos de 65% e que, em contraste, aqueles com tumores maiores que 15cm apresentavam uma sobrevida em 3 anos de 32,3%.

Também Garcia et al⁽⁶⁾ faz referência ao tamanho tumoral como fator prognóstico. Neste caso observou-se que a remissão completa ocorreu em 76% dos pacientes com tumores menores que 12 cm contra uma taxa de 52% nos pacientes com tumores maiores que 12 cm. Os graus III e IV de necrose baseados na classificação de Huvos^(8,13) ocorreram em 63% dos tumores menores que 12 cm (37% foram grau I e II) contra apenas 24% nos tumores maiores que 12 cm (76% foram grau I e II).

Davis⁽³⁾ e colaboradores fizeram uma revisão crítica da literatura e concluíram que apenas o tamanho tumoral e a necrose tumoral eram estatisticamente significantes em relação ao prognóstico de sobrevida em um número superior a 50% dos trabalhos revisados^(4,7,10,11,12,14). Outras variáveis, segundo estes autores, tinham apenas influências conflitantes no prognóstico, especialmente pelo fato de existir uma evidente carência na padronização da avaliação. O tamanho tumoral, entretanto, foi um fator prognóstico significativo em uma análise univariável, mas perdeu seu valor quando o grau de necrose foi adicionado em uma análise multivariável. A relação entre o tamanho tumoral e o grau de necrose vem sendo estudada em modelos experimentais de osteossarcoma e é possível que grandes tumores sejam maus respondedores à quimioterapia^(3,4,12,14). Isto poderia explicar porque o tamanho tumoral torna-se de pequena significância como fator prognóstico quando a necrose tumoral é adicionada ao modelo em uma análise multivariável. Estes dados também poderiam explicar os achados do Garcia et al⁽⁶⁾ de que os tumores menores

survival was closely related to this classification, that is, an statistically significant difference was found ($p = 0.001$) between the groups, as the group IIB had a higher global survival (57.1%).

When it is evaluated the relationship among tumor size and patient prognosis, it can be observed that small tumors (less than 12 cm) were 7 cases with no death, while larger tumors (larger than 12 cm) were 14 cases with an incidence of 38.1% deaths (Table 7). It can also be observed an statistically significant difference ($p = 0.018$) between the groups, leading to believe that tumor size can be a good prognosis factor in evaluation of patients with osteosarcoma. It should also be observed that all 8 deaths occurred among those patients with lesions larger than 12 cm and only in one case it was not a metastatic tumor. This fact indicates a close relationship between size of the tumor and Enneking's⁽⁵⁾ staging, that is, larger tumors (larger than 12 cm) are generally metastatic.

Petrilli⁽¹⁰⁾ stressed that size of the tumor was an important prognosis factor for referencing survival rates of this group of patients. In his paper, he reports that patients with a tumor size of less than 14 cm had a 3 years survival rate of 65%, in contrast to those with tumors larger than 15 cm who had a 3 years survival of 32.3%.

The Garcia et al⁽⁶⁾ also refers to tumor size as a prognosis factor. In this case it was observed that a total remission was found in 76% of the patients with tumors smaller than 12 cm versus an index of 52% among patients with tumors larger than 12 cm. Grades III and IV of necrosis based on Huvos^(8,13) classification, were seen in 63% of the tumors with less than 12 cm (37% were grade I and II) versus only 24% in tumors larger than 12 cm (76% were grade I and II).

Davis⁽³⁾ and cols. reviewed the literature and concluded that only tumor size and tumor necrosis were statistically significant in relation to survival prognosis in more than 50% of the revised papers^(4,7,10,11,12,14). Other variables, according to these authors, had only conflicting influences on prognosis, especially due to existence of a patent lack of standardization of evaluations. The tumor size, however, was a significant prognosis factor in an univariable analysis, however lost its value when the necrosis degree was added in a multivariable analysis. The relationship between the tumor size and degree of necrosis has been studied in experimental models of osteosarcoma and it is possible that large tumors are poor responders to chemotherapy^(3,4,12,14). This could explain why the tumor size becomes of lesser significance as a prognosis factor when tumor necrosis is added to the model in a multivariable analysis. These data also could explain the findings of the Garcia et al⁽⁶⁾ that the tumors with less than 12 cm present a better response to chemotherapy and, in their vast majority, present a more significant necrosis, generally grade II or IV.

The degree of tumor necrosis after chemotherapy described by Huvos and Rosen⁽⁸⁾ looks to be the best prognosis factor related to survival of a patient with osteosarcoma^(8,13,14). This assessment, however, is dependent

que 12 cm apresentam uma melhor resposta à quimioterapia e, na sua grande maioria, apresentam uma necrose mais significativa, geralmente grau II ou IV.

O grau de necrose tumoral após a quimioterapia descrito por Huvos e Rosen⁽⁶⁾ parece ser o melhor fator prognóstico relacionado à sobrevida do paciente com osteossarcoma^(6,13,14). Esta mensuração, entretanto, está dependente da avaliação histológica de sítios retirados da peça tumoral após o tratamento cirúrgico para controle local. Portanto, este método só pode estar disponível após o tratamento cirúrgico. Já o tamanho tumoral pode ser também um bom fator prognóstico e que provavelmente está relacionado com a resposta à quimioterapia e conseqüentemente com o grau de necrose. Entretanto, esta variável apresenta a vantagem de estar disponível desde o início do tratamento, inclusive antes da tomada da decisão cirúrgica para a qual poderá ser de utilidade. Outra vantagem da medida do tamanho tumoral em relação ao grau de necrose é a simplicidade, o baixo custo e reprodutibilidade do método de mensuração em radiografias simples.

Nesta casuística optou-se por utilizar 12 cm como limite entre grandes e pequenos tumores baseados nos trabalhos do Garcia et al⁽⁶⁾ e de Petrilli⁽¹⁰⁾, somando-se ao fato de que o menor tamanho tumoral no qual se observou um óbito foi de 12 cm. Observou-se, assim, uma forte evidência de que o tamanho tumoral pode ser utilizado isoladamente para indicar o prognóstico do paciente, especialmente no período pré-operatório. Este parâmetro também se correlacionou muito bem com o sistema de estadiamento de Enneking⁽⁵⁾ e com a sobrevida global livre de doença a curto prazo. Serão, entretanto, necessários esforços no sentido da realização de trabalhos com um número maior de casos e com um seguimento a longo prazo para que estas evidências possam ser definitivamente avaliadas.

on histological evaluation of sites retrieved from the tumor piece after surgical treatment for local control. Thus, this method can only be available after surgical treatment. Yet, tumor size can also be a good prognosis factor and is probably related to response to chemotherapy, and consequently to the degree of necrosis. However, this variable presents the advantage of being available since the beginning of the treatment, including before decision making of surgery, for what it could be useful. Another advantage of measurement of tumor size in relation to the degree of necrosis is its simplicity, low cost and reproducibility of this method in plain radiographs.

In this set of cases we opted for using 12 cm as the limit between larger and smaller tumors, based on the works of the Garcia et al⁽⁶⁾ and by Petrilli⁽¹⁰⁾, adding the fact that the smaller tumor size in what a death was observed was 12 cm. So it was observed an strong evidence that the tumor size can be used separately to indicate patient prognosis, particularly in the pre operative period. This parameter did also correlate very well to Enneking's⁽⁵⁾ staging system and the short-term free of disease global survival. It will so, be necessary efforts aiming to perform works with a larger number of cases and with a long-term follow-up for these evidences to be definitely evaluated.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bacci G., Picci P., Ruggieri P., Mercuri M. 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 intraarterial cisplatin. *Cancer* 65: 2539-2553, 1990.
2. Children Cancer Study Group Osteogenic Sarcoma.: Pilot III protocol. Treatment of newly diagnosed untreated osteosarcoma with ifosfamide, adriamycin and cisplatin as initial therapy. São Paulo, 1992.
3. Davis M., Bell R.S., Goodwin P.J.: Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol* 12:423-431, 1994.
4. Eilber F., Giuliano A., Eckardt J., et al.: Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 5:21-26, 1987.
5. Enneking W.F., Spanier S.S., Goodman M.A.: A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop* 1980; 153:106.
6. Garcia R.J. Consentino E., Camargo O.P. et al.: Tratamento ortopédico do osteossarcoma. Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma. *Rev Bras Ortop* 31:871-878, 1996.
7. Hudson M., Jaffe M.R., Jaffe N. et al.: Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol* 8: 1988-1997, 1990.
8. Huvos A.G., Rosen G., Marcove R.C.: Primary osteogenic sarcoma. Pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med* 101: 14-18, 1977.
9. Matos M.A., Santana F.R., Leite A.A.: Osteossarcoma na infância. Estudo epidemiológico no Estado da Bahia. *Rev Bras Ortop* 33:739-742, 1998.
10. Petrilli A.S., Gentil F.C., Eelman S. et al.: Increased survival, limb preservation and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer* 68:733-737, 1991.
11. Petrilli A.S., Penna V., Lopes A., Figueiredo M.T.A., Gentil F.C.: IIB osteosarcoma. Current management, local control, and survival statistics. *Clin Orthop* 270:60-66, 1991.
12. Picci P., Sangiorgi L., Rougraff B.T. et al.: Relationship of chemotherapy-induced necrosis and surgical margins to local recurrence in osteosarcoma. *J Clin Oncol* 12:2699-2705, 1994.
13. Rosen G., Caparros B., Huvos A.G.: Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer* 49: 1221, 1982.
14. Rosen G., Marcove R.J., Huvos A.G.: Primary osteogenic sarcoma. Eight years of adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 106: 55, 1983.