

EXISTE DIFERENÇA NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM OSTEOSSARCOMA PRIMÁRIO COM UMA POBRE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE ENTRE OS GRAUS I E II DE HUVOS?

IS THERE ANY DIFFERENCE IN THE PROGNOSIS FOR PATIENTS WITH PRIMARY OSTEOSARCOMA WITH A POOR RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY BETWEEN HUVOS GRADES I AND II?

Rosalvo Zósimo Bispo Júnior¹, Olavo Pires de Camargo²

RESUMO

Objetivo: Haveria diferença no prognóstico de pacientes que apresentam, por exemplo, 8% ou 88% de necrose tumoral induzida pela quimioterapia, apesar de ambos serem considerados maus respondedores? **O objetivo deste estudo foi comparar o prognóstico da graduação histológica (grau I versus II de Huvos) após efeito quimioterápico nos pacientes portadores de osteosarcoma primário, não metastático ao diagnóstico. Métodos:** Vinte e quatro pacientes admitidos em um serviço de referência entre 2000 e 2004 foram eleitos para o estudo. As probabilidades de sobrevida acumuladas foram feitas pela técnica de Kaplan-Meier. Os índices I e II de Huvos, para o grau de necrose após efeito quimioterápico, foram avaliados como variáveis para determinação de seu valor prognóstico em relação à sobrevida livre de recidiva local, sobrevida livre de metástases e sobrevida global, utilizando-se o teste *Log-Rank*. **Resultados:** Quando comparados, os graus I e II de Huvos atingiram os seguintes valores de P nas sobrevidas estudadas: sobrevida livre de recidiva local (P = 0,731), sobrevida livre de metástases (P = 0,596) e sobrevida global (P = 0,669). **Conclusão:** Nesta série, os graus I e II de Huvos, comparativamente, não são de valor prognóstico, comportando-se de forma semelhante.

Descritores – Neoplasias Ósseas/patologia; Quimioterapia; Prognóstico; Sobreviventes

ABSTRACT

Objective: Would there be any difference in the prognosis for patients who presented, for example, 8% or 88% tumor necrosis induced by chemotherapy, even though both individuals were considered to be poor responders? **The aim of this study was to compare the prognoses for different histological grades (Huvos grade I versus grade II), consequent to chemotherapy, among patients with primary osteosarcoma that was not metastatic at diagnosis. Methods:** Twenty-four patients admitted to a referral center between 2000 and 2004 were selected for the study. The accumulated chances of survival were calculated using the Kaplan-Meier technique. Huvos grades I and II for necrosis consequent to chemotherapy were evaluated as variables in order to determine their prognostic value, in relation to local recurrence-free survival, metastasis-free survival and overall survival, using the log-rank test. **Results:** Comparing Huvos grades I and II, the following P values for survival were attained: local recurrence-free survival (P = 0.731), metastasis-free survival (P = 0.596) and overall survival (P = 0.669). **Conclusion:** In this series, Huvos grades I and II did not have any comparative prognostic value and had similar behavior.

Keywords – Bone Neoplasms/pathology; Drug Therapy; Prognosis; Survivors

1 – Doutor e Mestre em Ortopedia e Traumatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP; Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG – Campina Grande, Brasil.

2 – Professor Titular do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – DOT/FMUSP – São Paulo, Brasil.

Trabalho realizado no LIM 41 – Laboratório de Investigação Médica do Sistema Musculoesquelético do Departamento de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Correspondência: Campus Universitário - BR-230, km 22 - Caixa Postal 318 - 58053-000 - João Pessoa, PB, Brasil. E-mail: zosimo_jr@yahoo.com.br

Trabalho recebido para publicação: 30/03/2010, aceito para publicação: 17/07/2010.

Os autores declaram inexistência de conflito de interesses na realização deste trabalho / *The authors declare that there was no conflict of interest in conducting this work*

Este artigo está disponível online nas versões Português e Inglês nos sites: www.rbo.org.br e www.scielo.br/rbort
This article is available online in Portuguese and English at the websites: www.rbo.org.br and www.scielo.br/rbort

INTRODUÇÃO

O osteossarcoma é uma neoplasia maligna agressiva, de origem mesenquimal, caracterizada por formação irregular de osso imaturo, produção de matriz osteoide e células fusiformes estromais malignas⁽¹⁾. É um dos mais comuns sarcomas ósseos primários, não hematopoiéticos⁽²⁻⁴⁾, apesar de incomuns se comparados às neoplasias em geral⁽²⁾.

Nos Estados Unidos, a incidência anual de osteossarcoma é de 6,5 pacientes por milhão de crianças ou 900 casos novos⁽⁵⁾. No Brasil, a real incidência é difícil de ser determinada pela falta de registros adequados. Porém, estima-se que haja 350 casos novos por ano⁽⁶⁾.

O tratamento adequado do osteossarcoma de alto grau de malignidade consiste em uma abordagem multidisciplinar baseada na quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante), cirurgia e quimioterapia pós-operatória (adjuvante). Um recente estudo⁽⁷⁾ retrospectivo, multi-institucional, sugere que a combinação de cirurgia e quimioterapia parece ser a escolha padrão de tratamento e, de forma similar, a quimioterapia pode ser melhor utilizada se pré e pós-operatoriamente.

O prognóstico dos pacientes portadores de osteossarcoma melhorou consideravelmente nas últimas décadas. Isto se deve ao estadiamento adequado desses tumores, apurados métodos de imagem e, principalmente, a poliquimioterapia. Atualmente, chegam-se a 60-70% de sobrevida livre de doença em cinco anos com os protocolos de quimioterapia mais recentes⁽⁸⁻¹²⁾.

A má resposta histológica à quimioterapia pré-operatória, avaliada pelo grau de necrose da peça cirúrgica, é também considerada um dos fatores prognósticos desfavoráveis mais relevantes na sobrevida de pacientes com osteossarcoma^(6,7,8,13-21). Na literatura, o método ainda mais utilizado é o descrito por Huvos *et al*⁽²²⁾, em 1977, no qual esses autores dividiram o grau de necrose em quatro tipos: grau I – sem efeito da quimioterapia; grau II – resposta parcial com mais de 50% de necrose; grau III – mais que 90% de necrose, com tumor viável presente; e grau IV – sem tumor viável. Segundo Rosen *et al*⁽²³⁾, são considerados bons e maus respondedores os pacientes que apresentam, na peça ressecada, necrose tumoral acima e abaixo de 90%, respectivamente. Com base nestas classificações, questionamos: haveria diferença no prognóstico de pacientes que apresentam, por exemplo, 80 ou 10% de necrose tumoral induzida pela quimioterapia, apesar de ambos serem considerados maus respondedores?

O objetivo deste estudo é comparar o prognóstico da graduação histológica (grau I *versus* grau II de Huvos)

após efeito quimioterápico nos pacientes portadores de osteossarcoma primário, não metastático ao diagnóstico, tratados segundo o Estudo V do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma (GBTO).

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados os prontuários de pacientes com diagnóstico anatomopatológico de osteossarcoma primário realizado pelo Grupo de Oncologia Ortopédica em um serviço de referência, no período de 2000 a 2004, tratados de acordo com o Estudo V do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento do Osteossarcoma [com cisplatina (120mg/m²/ciclo), ifosfamida (13,5mg/m²/ciclo) e adriamicina (80mg/m²/ciclo)], totalizando nove ciclos para pacientes não metastáticos ao diagnóstico. A análise da variável foi realizada em 24 prontuários de pacientes submetidos ao tratamento para osteossarcoma, após os critérios de inclusão [(a) confirmação anatomopatológica de osteossarcoma primário: todas as lâminas foram revisadas por um patologista, especializada em tecidos musculoesqueléticos; (b) pacientes tratados (no período) pelo mesmo protocolo de quimioterapia neoadjuvante (Estudo V, GBTO); (c) pacientes operados no serviço para controle local do tumor primário pós-quimioterapia; (d) pacientes considerados maus respondedores da quimioterapia instituída pré-operatória (graus I e II) segundo a classificação de Huvos *et al*⁽²²⁾] e exclusão [(a) com metástases pulmonares ou ósseas na avaliação inicial; (b) com tumores de baixo grau de malignidade; (c) que não foram submetidos à quimioterapia neoadjuvante ou faleceram na eminência da mesma; (d) submetidos a algum tratamento prévio – do tumor – à matrícula no serviço] adotados. A revisão anatomopatológica foi feita a partir de blocos de parafina contendo fragmentos do tumor através da peça cirúrgica, em todos os casos.

Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição participante.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

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

As probabilidades de sobrevida acumuladas foram feitas pela técnica de Kaplan-Meier. Os índices I e II de Huvos, para o grau de necrose após efeito quimioterápico, foram avaliados como variáveis para determinação de seu valor prognóstico em relação à sobrevida livre de

recidiva local, sobrevida livre de metástase e sobrevida global, utilizando-se o teste Log-Rank. A significância estatística foi definida para os valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Quanto à resposta histológica à quimioterapia pré-operatória, de acordo com os critérios de Huvos *et al* (1977), na amostra de 24 casos: 18 (75,0%) apresentavam grau I e seis (25,0%), grau II (Figura 1). O tempo médio de acompanhamento dos portadores de osteossarcoma não metastático em nossa casuística foi de 39,08 meses (com desvio padrão de 28,16 meses e mediana de 47 meses), variando de dois a 83 meses.

Os valores prognósticos dos graus de necrose tumoral após quimioterapia foram avaliados com base nas curvas de sobrevida livre de recidiva local (SLRL), sobrevida livre de metástase (SLM) e sobrevida global (SG).

Os graus de necrose tecidual pós-quimioterápica (I *versus* II de Huvos) não atingiram níveis de significância estatística e não foram considerados fatores prognósticos para a SLRL (Figura 2).



Figura 1 – Preparação de uma peça cirúrgica (macroscopia) e sua radiografia para análise microscópica (histopatológica) tumoral pós-quimioterapia.

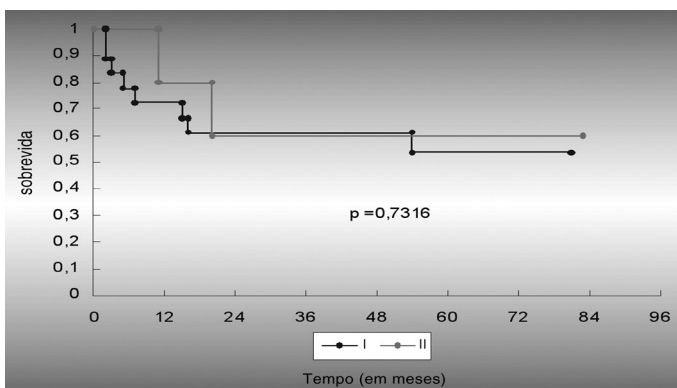


Figura 2 – Curva da sobrevida livre de recidiva local em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico, segundo o grau de necrose tumoral pós efeito quimioterápico (I e II de Huvos).

Comparados os graus de necrose tumoral (Huvos I *versus* II), os mesmos não atingiram níveis de significância estatística, não sendo considerados fatores prognósticos para a SLM (Figura 3).

Na graduação anatomopatológica, Huvos I *versus* II, também não influenciaram a SG (Figura 4).

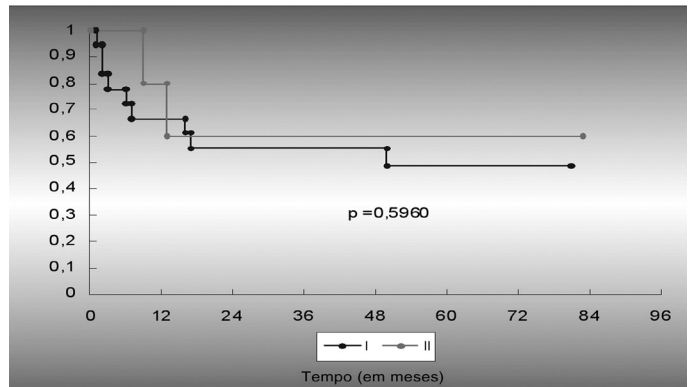


Figura 3 – Curva da sobrevida livre de metástase em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico, segundo o grau de necrose tumoral pós efeito quimioterápico (I e II de Huvos).

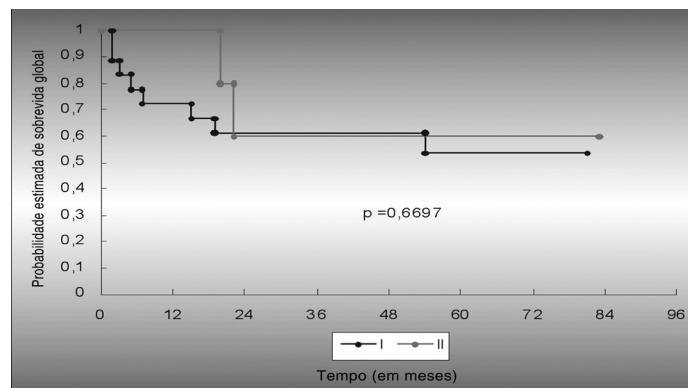


Figura 4 – Curva da sobrevida global em meses para os 24 pacientes portadores de osteossarcoma primário não metastático ao diagnóstico segundo o grau de necrose tumoral pós efeito quimioterápico (I e II de Huvos).

DISCUSSÃO

Apesar da relativa raridade do osteossarcoma, diversos estudos^(7,12,15-17,20,21,24-27), inclusive no nosso meio, têm procurado identificar fatores de riscos que possam influenciar na história natural do tumor e no prognóstico do paciente.

A eficácia da quimioterapia e seu impacto na sobrevida dos pacientes com osteossarcoma estão bem documentados^(6,7). Parece ser quase um consenso na literatura^(7,8,12,13,17-19) que o grau de necrose tumoral induzido pela quimioterapia pré-operatória é considerado um importante fator prognóstico nas sobrevidas dos pacientes

portadores de osteossarcoma primário, sendo também observado em estudos nacionais^(6,15,21,24,25), possuindo um melhor prognóstico os pacientes que apresentam na peça cirúrgica ressecada necrose tumoral acima de 90% (tipos III e IV de Huvos) e um pior prognóstico aqueles cuja peça apresente necrose do tumor inferior a 90% (tipos I e II de Huvos). Assim sendo, comparamos os maus respondedores (< 90% de necrose do tumor), os tipos: I (< 50%) *versus* tipo II (50 e 90%) de Huvos, em relação às sobrevidas (SLRL, SLM e SG) e constatamos que não são fatores adversos.

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

tendência da literatura mundial em que o ponto de corte é 90% na análise histológica.

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

CONCLUSÃO

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

REFERÊNCIAS

- Schajowicz F, Sissons HA, Sobin LH. The World Health Organization's histologic classification of bone tumors. A commentary on the second edition. *Cancer*. 1995;75(5):1208-14.
- Dorfman HD, Czerniak B. Bone cancers. *Cancer*. 1995;75(Suppl 1):203-10.
- Dorfman HD, Czerniak B. Bone tumors. St Louis: Mosby; 1998.
- Raymond AK, Ayala AG, Knuutila S. Secondary osteosarcoma. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. *Pathology and genetics of tumours of the soft tissues and bones*. Lyon: IARC Press; 2002. p. 264-70.
- American Cancer Society. *Cancer Reference Information. Detailed Guide: Osteosarcoma. What Are The Key Statistics About Osteosarcoma?* Disponível em: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_1X_What_are_the_key_statistics_for_osteosarcoma_52.asp?sitearea. Acesso em 08 de outubro de 2009.
- Petrilli AS, de Camargo B, Filho VO, Bruniera P, Brunetto AL, Jesus-Garcia R, et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: prognostic factors and impact on survival. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1161-8.
- Pakos EE, Nearchou AD, Grimer RJ, Koumoullis HD, Abudu A, Bramer JA, et al. Prognostic factors and outcomes for osteosarcoma: an international collaboration. *Eur J Cancer*. 2009;45(13):2367-75.
- Meyers PA, Heller G, Healey J, Huvos A, Lane J, Marcove R, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):5-15.
- Bacci G, Picci P, Ferrari S, Ruggieri P, Casadei R, Tienghi A, et al. Primary chemotherapy and delayed surgery for nonmetastatic osteosarcoma of the extremities. Results in 164 patients preoperatively treated with high doses of methotrexate followed by cisplatin and doxorubicin. *Cancer*. 1993;72(11):3227-38.
- Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, Krailo MD, Makley JT, Yunis EJ, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1997;15(1):76-84.
- Souhami RL, Craft AW, Van der Eijken JW, Nooij M, Spooner D, Bramwell VH, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet*. 1997;350(9082):911-7.
- Ferrari S, Bertoni F, Mercuri M, Picci P, Giacomini S, Longhi A, Bacci G. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Ann Oncol*. 2001;12(8):1145-50.
- Hudson M, Jaffe MR, Jaffe N, Ayala A, Raymond AK, Carrasco H, et al. Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol*. 1990;8(12):1988-97.
- Link MP, Goorin AM, Horowitz M, Meyer WH, Belasco J, Baker A, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop Relat Res*. 1991;(270):8-14.
- Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, Lopes LF, Bianchi A, Lopes A, et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer*. 1991;68(4):733-7.
- Glasser DB, Lane JM, Huvos AG, Marcove RC, Rosen G. Survival, prognosis, and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital experience. *Cancer*. 1992;69(3):698-708.
- Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol*. 1994;12(2):423-31.
- Saeter G, Elomaa I, Wahlqvist Y, Alvegård TA, Wiebe T, Monge O, et al. Prognostic factors in bone sarcomas. *Acta Orthop Scand Suppl*. 1997;273:156-60.
- Bacci G, Ferrari S, Longhi A, Forni C, Zavatta M, Versari M, Smith K. High-grade osteosarcoma of the extremity: differences between localized and metastatic tumors at presentation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(1):27-30.
- Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):776-90.
- Rech A, Castro CG Jr, Mattei J, Gregorian L, Di Leone L, David A, et al. [Clinical features in osteosarcoma and prognostic implications]. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(1):65-70.
- Huvos AG, Rosen G, Marcove RC. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med*. 1977;101(1):14-8.
- Rosen G, Caparros B, Huvos AG, Kosloff C, Nirenberg A, Cacavio A, et al. Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer*. 1982;49(6):1221-30.
- Jesus-Garcia R, Consentino E, Camargo OP, Baptista PPR, Croci AT, Korukian M et al. Tratamento ortopédico do osteossarcoma. Grupo cooperativo brasileiro de tratamento do osteossarcoma. *Rev Bras Ortop*. 1996;31(11):871-8.
- Cassone AE, Gonçalves JCB, Silva AAM, Epelman S, Amstalden EMI. Tratamento multidisciplinar do osteossarcoma. *Rev Bras Ortop*. 1998;33(11):835-40.
- Bispo Júnior RZ, Camargo OP. Prognostic factors for the survival of patients diagnosed with primary non-metastatic osteosarcoma with a poor response to neoadjuvant chemotherapy. *Clinics*. 2009;64(12):1177-86.
- Bispo Júnior RZ. Fatores prognósticos da sobrevida no osteossarcoma primário: grau I *versus* II de Huvos [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina; 2009.