

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL**  
**MESTRADO ACADÊMICO**

**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 – MA - BRASIL**

**2006**

**FRANCISCO AMAZONAS DE ASSIS MELLO**

**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**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação  
em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do  
Maranhão, para obtenção do **Título de Mestre** em  
Saúde Materno-Infantil.

**Orientadores:**

Professora Doutora Maria do Desterro Soares Brandão  
Nascimento

Professor Doutor Raimundo Antônio da Silva.

**Coordenadora do Programa:**

Professora Doutora Luciane Maria Oliveira Brito

**SÃO LUÍS – MA - BRASIL**

**2006**

FRANCISCO AMAZONAS DE ASSIS MELLO

**ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS, CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS  
DE OSTEOSSARCOMA EM MENORES DE 20 ANOS EM UM CENTRO  
DE ASSISTÊNCIA DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA  
(CACON) MARANHÃO)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do **Título de Mestre** em Saúde Materno-Infantil.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de banca de Dissertação de Mestrado, em sessão pública realizada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

BANCA EXAMINADORA

Presidente \_\_\_\_\_  
**Profª Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento** (Orientadora)  
Doutora em Medicina

1º Examinadora \_\_\_\_\_  
**Profª Cristina de Andrade Monteiro**  
Doutora em Genética

2º Examinador \_\_\_\_\_  
**Prof. Gutemberg Fernandes Araújo**  
Doutor em Técnica Operatória e Cirurgia Experimental

3º Examinadora \_\_\_\_\_  
**Profª Luciane Maria Oliveira Brito**  
Doutora em Medicina

Mello, Francisco Amazonas de Assis

OSTEOSSARCOMA NO MARANHÃO: aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos em menores de 20 anos em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) / Francisco Amazonas de Assis Mello. – São Luís, 2006.

73f.: il.

Dissertação (Mestrado em Saúde Materno-Infantil) – Universidade Federal do Maranhão, 2006.

1. Osteossarcoma – epidemiologia 2. Câncer na adolescência I. Título.

CDU: 616-006.34-053.6

A Deus,  
Aos meus filhos,  
A minha esposa

## AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Maranhão – UFMA e ao Centro de Ciências Biológicas e da Saúde por meio do Programa de Pós-Graduação Materno-Infantil Mestrado Acadêmico pela oportunidade de integrar a pós-graduação *Stricto sensu*.

Ao Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia denominado Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB) pela disponibilização dos dados necessários para a realização deste trabalho.

À Professora Doutora Luciane Maria de Oliveira Brito, coordenadora deste Programa de Pós-Graduação da UFMA pelo incentivo.

À Professora Doutora Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento, da UFMA, Departamento de Patologia, pela permanente e sábia orientação na execução deste trabalho, dando ao mesmo um alto nível científico.

Ao Professor Doutor Raimundo Antonio da Silva, da UFMA, pelo companheirismo e reconhecimento do nosso valor profissional.

À Professora Mestre, Raimunda Ribeiro da Silva, patologista do IMOAB, professora da UFMA, pela revisão de lâminas contendo cortes histológicos para confirmação de osteossarcoma.

À Professora Mestre, Dulcelena Ferreira Silva, da UFMA, médica oncologista do IMOAB, pelo companheirismo e pela contribuição ao estadiamento do osteossarcoma.

À Professora Sônia Vieira, professora titular de Bioestatística da Universidade de Campinas – Unicamp, São Paulo, pela orientação e interpretação estatística dos dados para a elaboração dos resultados.

À acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário do Maranhão - UniCEUMA, Patrícia Taurinho da Silva e aos acadêmicos do Curso de Medicina da UFMA: Ana Maria Almeida Silva, Euler Nicolau Sauaia Filho, Jennefer Guimarães de Sousa, José Pereira Guará, Ana Livia Muniz da Silva, Plínio da Cunha Leal, Caio Brandão Vasconcelos, Carlos Eduardo Machado.

A minha esposa Sônia Josefa Augusta de Mello, pela compreensão e principalmente pela ajuda em todas as etapas da construção deste trabalho.

Aos meus filhos João Paulo Mello e Otávia Augusta de Mello pela compreensão na subtração de nossos momentos de ausência.

Ao irmão amigo Acácio Cunha, pelo apoio tão necessário no final da complementação deste trabalho.

Por fim, grato sou ao Prof. Ramiro Azevedo pela revisão gramatical do texto.

A todos que diretamente ou indiretamente torceram, apoiaram, incentivaram para a conclusão deste trabalho.

*“A Lei do Senhor é perfeita, e refrigera a alma; o testemunho do Senhor é fiel, e dá sabedoria aos simples”.*

**Salmo 19:7**



## RESUMO

O osteossarcoma é um tumor mesenquimal maligno, mais freqüente em crianças, adolescentes e adultos jovens, representando 20% de todos os sarcomas. Descreve-se aspectos epidemiológicos, enfatizando a faixa etária, sexo e procedência, além de classificar os tipos de osteossarcoma de acordo com o diagnóstico anatomo-patológico e graus histológicos, e relacionar os achados com o estadiamento por TNM. Foi realizado um estudo observacional e descritivo em 26 (vinte e seis) pacientes com diagnóstico de osteossarcoma em menores de vinte anos de idade em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), denominado Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello em São Luís-Maranhão, durante o período de abril de 1996 a abril de 2006. As variáveis foram comparadas com os percentuais levantados pela Pesquisa Nacional por Amostragem de Domicílios (PNAD) de 2005. Os aspectos clínicos, histopatológicos e graus histológicos constituíram os dados que deram suporte à classificação do tumor. Foram analisados os prontuários de 26 pacientes onde se observou que a idade variou de 5 a 20 anos, sendo 14 (53,8%) do sexo feminino e 12 (46,2%) do sexo masculino; vinte era da cor parda equivalendo 76,9%, seguindo-se a cor branca com 15,4 %, sendo que 14 (53,8%) eram oriundos do interior do estado. A localização mais comum do tumor foi no fêmur esquerdo (42,3%). Dentre os 22 pacientes com osteossarcoma convencional 13 (50,0%;13/26) eram do tipo misto seguido do tipo telangiectásico (11,5%;3/26) e periosteal (3,8%;1/26). Houve predomínio do grau histológico III (alto grau), compreendendo 65,4%; seguido do grau II (baixo grau) com 30,8%. Segundo o estadiamento, 15 (57,7%) eram T1NXM0 e 7 (26,9%) eram T1NXM1a, além de outros, cujo estadiamento clínico predominantemente foi IIA (57,6%) e IVA (30,7%). Dos dez pacientes com doença metastática ao estadiamento quando da admissão, 8 (34,6%) tinham predominantemente metástases pulmonares. Os tipos de osteossarcomas mesmo apresentando estadiamento clínico igual podem apresentar prognóstico e diferente sobrevida, e isto depende do grau de diferenciação tumoral determinado pelo estudo do grau histológico. A pesquisa realizada no CACON em São Luís-Ma demonstrou que o tipo convencional e os de alto grau detiveram a maioria dos casos.

**Palavras-chave:** Osteossarcoma. Epidemiologia. Câncer na infância. Câncer na adolescência. Estadiamento. Histopatologia.

## ABSTRACT

Osteosarcoma is a malignance soft tumor, more frequently in children, teenagers and young adults and it represents 20% of all kind of sarcomas. It was aimed to describe epidemiological aspects such as age, gender, location and to classify kinds of osteosarcoma according to histopathological diagnose and histological grading and to relate it with clinical stage TNM data. It was done an observing and descriptive study in 26 (twenty-six) patients with age less than 20 years old with osteosarcoma treated in a High Complexity Oncology Assistance Centre called “Instituto de Maranhense de Oncologia Aldenora Bello” since April of 1996 to April of 2006. Variables were compared to Brazilian population database denominated PNAD from the year of 2005. Clinical, histopathological and histological grading aspects supported data to tumor classification. It was analyzed report books from these 26 patients in which was observed that age had a variety from 5 to 20, 14 were from female gender (53,8%) and 12 (46,2%) from male gender; twenty had brown skin (76,5%), white skin (15,4%) and 14 (53,8%) has come from country side of Maranhão. Most prevalent tumor locality was left femur (42,3%). Among the 22 patients with conventional osteosarcoma, 13 were (50,0%) the mix type, followed by telangiectasic (11,5%; 3/26) and periosteal (3,8%; 1/26). There was a predominance of histology grade III (high grade) with 65,4%; grade II (low grade) with 30,8%. According to TNM stage, 15 (57,7%) were T1NxM0 and 7 were T1NxM1a, clinical stage was predominantly IIA (57,6%) followed by IVA (30,7%). From 10 patients initially diagnosed with metastatic disease when admitted, 8 (34,6%) had lung implantation. The type of osteosarcomas, even with same clinical stage, may present outcome and time of survival different from each other and it depends on tumor grading. The research performed in the High Complexity Centre of Oncology in São Luís – Maranhão had shown that conventional tumor and the ones with high grade was the most predominant.

**Keyword:** Osteossarcoma. Epidemiology. Child cancer. Teenagers cancer. Stage. Histopathology.

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Distribuição de casos de osteossarcoma diagnosticados entre abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. .... 36
- Figura 2 – Microscopia do osteossarcoma convencional tipo fibroblástico em adolescente de 16 anos procedente de São José de Ribamar registrado no IMOAB, São Luís-Ma, em 2003. 400x. .... 39
- Figura 3 – Microscopia do osteossarcoma telangiectásico em um adolescente de 18 anos, procedente do município de Barreirinhas-Ma, registrado no IMOAB, São Luís-Ma, em 2001.400x. .... 39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tipos de neoplasias malignas diagnosticadas no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	35
Tabela 2 – Ano da ocorrência dos diagnósticos de osteossarcoma no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006.São Luís-Ma. ....	35
Tabela 3 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo faixa etária, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	36
Tabela 4 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo gênero, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	36
Tabela 5 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo a cor da pele, registrados no CACON–IMOAB, comparados com o percentual da população residente no Estado do Maranhão, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	37
Tabela 6 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo escolaridade, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	37
Tabela 7 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo ocupação, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	37
Tabela 8 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo procedência, registrados no CACON– IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís- Ma. ....	38
Tabela 9 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo localização, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	38
Tabela 10 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo tipo histológico, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís- Ma. ....	39
Tabela 11 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo o grau histológico, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís- Ma. ....	40
Tabela 12 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo o tipo de necrose encontrada nas lesões do tumor, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	40
Tabela 13 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo o tamanho do tumor, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	40

Tabela 14 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo estadiamento TNM, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	41
Tabela 15 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo estadiamento clínico, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís- Ma. ....	41
Tabela 16 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo a presença de metástases, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	41
Tabela 17 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo o procedimento cirúrgico realizado no CACON – IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma. ....	42
Tabela 18 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo ocorrência de óbito, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006.São Luís-Ma ....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS

AICC	American Joint Committee on Cancer
CACON	Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia
DHL	Deshidrogenase Láctica
D.O.	Declaração de Óbito
ECG	Ecocardiograma
ERB-B2	Receptor de fator de crescimento epidérmico
FA	Fosfatase Alcalina
FISH	Fluorescence <i>in situ</i> Hybridization
HE	Hematoxilina-Eosina
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMOAB	Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello
INCA	Instituto Nacional do Câncer
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PQT	Poliquimioterapia
P53	Fosfoproteína nuclear de 53 Rda
Rb	Retinoblastoma
RCBP	Registro de Câncer de Base Populacional
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RSK2	Quinase 56 ribossômica
SUS	Sistema Único de Saúde
TAC	Tomografia Axial Computadorizada
TC	Tomografia Computadorizada
TNM	Tamanho do tumor, Linfonodos, Metástase
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UNICAMP	Universidade de Campinas
UniCEUMA	Centro Universitário do Maranhão

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	10
LISTA DE TABELAS .....	11
LISTA DE ABREVIATURAS.....	13
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1 Aspectos epidemiológicos .....</b>	<b>16</b>
<b>1.2 Genética e patologia .....</b>	<b>18</b>
<b>1.3 Aspectos clínicos e investigação diagnóstica .....</b>	<b>20</b>
1.3.1 Classificação histológica, segundo o tipo celular.....	21
1.3.2 Estágio e grau de malignidade do tumor .....	25
1.3.3 Aspectos terapêuticos e prognóstico.....	27
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>31</b>
<b>2.1 Objetivo geral.....</b>	<b>31</b>
<b>2.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>31</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Área da pesquisa.....</b>	<b>32</b>
<b>3.2 Dados sócio-demográficos, clínicos e histopatológicos .....</b>	<b>33</b>
<b>3.3 Análise estatística.....</b>	<b>34</b>
<b>3.4 Aspecto ético.....</b>	<b>34</b>
<b>4 RESULTADOS .....</b>	<b>35</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>43</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>53</b>
REFERÊNCIAS .....	54
APÊNDICES .....	63
ANEXO .....	72

## 1 INTRODUÇÃO

Os tumores malignos ou cânceres na infância correspondem a 2% de todos os cânceres diagnosticados, representando, do ponto de vista epidemiológico, uma das principais causas de óbito por doença, e a segunda maior causa de perda de potenciais de vida (INCA, 2005).

A possibilidade do desenvolvimento do câncer em criança antes de completar 20 anos é de aproximadamente 0,3%, isto é, um em cada 300 indivíduos pode desenvolver câncer entre o nascimento e os 20 anos (GREGIANIN, 2005).

Os sarcomas ósseos e de partes moles são um grupo heterogêneo e pouco freqüente de tumores e se supõe que eles representam menos de 5% das neoplasias dos pacientes adultos e aproximadamente 10% dos tumores infantis (ÁLAVA, 2005). Por sua vez, o osteossarcoma é tumor ósseo maligno primário mais freqüente em crianças, adolescentes e adultos jovens, representando 20% de todos os sarcomas, cuja incidência é de 4,8 casos por milhão de habitantes menores de 20 anos (RECH et al. 2004; CRIPE, 2006). É também definido como um tumor mesenquimal maligno no qual a célula cancerosa produz matriz óssea e osteóide (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2005).

Segundo Rosenthal (2001) existem dois picos etários de incidência do osteossarcoma: um na segunda década de vida, representando aproximadamente 5% das doenças malignas da infância e adolescência; outro na quinta e sexta décadas, quando produz, freqüentemente, uma complicação de uma lesão precursora, como a doença de Paget. Os ossos longos são os mais envolvidos, sendo mais comum na extremidade distal do fêmur e na tíbia proximal. A maioria das lesões é altamente maligna. Os pacientes, por ocasião do diagnóstico do tumor apresentam dez por cento de metástase. O nível de fosfatase alcalina (FA) é altamente elevado, e correlacionam-se com o prognóstico. O diagnóstico de certeza é dado pela biópsia e exame anatomo-patológico (COSTA; MENDES, 2005).

Nas últimas décadas do século XX era tido como certo ser o câncer considerado uma doença cirúrgica. A partir de 1970, o câncer passou a ter uma nova abordagem multidisciplinar, tanto para o diagnóstico como para o tratamento graças a oncologia clínica-cirúrgica (CHANTLER, 2005).

O tratamento fundamenta-se em duas modalidades para o paciente portador de osteossarcoma: a cirurgia e a quimioterapia. A radioterapia geralmente não é usada por ser este tumor relativamente radioresistente (SILVA; BARRETO; PIANOVSKI, 2007).



Avanços recentes no tratamento cirúrgico têm ocorrido aos pacientes com osteossarcoma desde a realização da biópsia até a cirurgia definitiva para controle local da doença. A tendência atual, segundo Silva, Barreto e Pianovski (2007), é a adoção das técnicas cirúrgicas conservadoras com preservação do membro. Estas técnicas devem ser empregadas por profissionais qualificados. Nestas resoluções conservadoras é usado osso proveniente de banco de ossos (osso de cadáver), soluções biológicas (substituição óssea, placas e enxertos) e próteses de material sintético (titânio).

A associação da quimioterapia possibilitou a sobrevida livre da doença em 5 anos para 55 a 85%. Atualmente a possibilidade de cura de um paciente portador de osteossarcoma encontra-se na faixa de 55 a 85% (SILVA; BARRETO; PIANOVSKI, 2007).

### **1.1 Aspectos epidemiológicos**

Costa e Mendes (2005), referem que o osteossarcoma pode ocorrer em qualquer idade. O pico maior de incidência ocorre no período da adolescência entre 10 e 20 anos, aparecendo em áreas de crescimento rápido do osso, ao redor das epífises dos ossos longos. Predomina no sexo masculino (relação 1:6:1, proporção de 5,2 casos por milhão de habitantes no sexo masculino e 4,5 casos no sexo feminino), sendo que as meninas são acometidas de osteossarcoma em idade mais precoce, devido apresentar o “chamado estirão de crescimento” que acontece mais cedo em relação aos meninos. Foi constatado, ainda, que os pacientes, cujo diagnóstico foi feito na fase de crescimento, apresentam altura maior que a média; e, quando realizado na fase adulta, os pacientes apresentam peso maior que a média (TOY et al., 2005; CRIPE, 2006).

Segundo Parkin et al. (1988), o câncer infantil compreendia de 0,5 a 3% de todas as neoplasias na maioria das populações. Esses autores publicaram dados sobre a incidência de câncer infantil em aproximadamente sessenta países incluindo as nações desenvolvidas e as subdesenvolvidas. Bleyer (1990), fez também, uma estimativa e uma incidência anual de cerca de 200 mil casos em todo o mundo.

Nos Estados Unidos a incidência é de 400 casos por ano, sendo 4,8 casos por milhão de pessoas menores de 20 anos e na morbi-mortalidade a sobrevida alcança 5 anos (CRIPE, 2006).

Jemal et al. (2002), apresentando dados do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, apontaram a estimativa de incidência e mortalidade por câncer para o ano de 2002, em que ocorreriam 1.284.900 novos casos, dos quais 0,18% corresponderiam aos

tumores ósseos com um total de 2.400 novos casos. O óbito para este câncer foi estimado em 1.300 casos, correspondendo a 54,1% do total de novos casos para este tipo de câncer e a 0,23% da estimativa de óbito para todos os tipos de câncer. O mesmo estudo traz dados reais da mortalidade por câncer em indivíduos menores de 20 anos no ano de 1999 em que os tumores ósseos foram responsáveis por 9,3% destes óbitos para esta faixa etária.

Mahoney et al. (1991), em seu resgate histórico do câncer ósseo na cidade de Nova Iorque, afirma que a incidência dos osteossarcomas em crianças e adultos tem-se mantido inalterada ao longo do tempo, desde 1970, naquela cidade, enquanto em termos de tumores ósseos, em geral, houve um aumento das suas incidências entre a população abaixo de 30 anos de idade e do sexo masculino.

Yeole e Jussawalia (1998), estudando a epidemiologia do câncer ósseo na Índia em um período de cinco anos, encontrou uma incidência de 0,9% destes tumores entre a população geral. Por sua vez, nos afro-americanos, a incidência é de 5,2 casos por milhão de jovens menores de 20 anos, e nos caucasianos, é de 4,6 casos. A incidência também é maior em descendentes afro-americanos que em caucasianos.

Em onze países europeus, na década de oitenta, a sobrevida de cinco anos se apresentou acima de 90% (COEBERGH et al., 2001).

Blackwell, Threlfall e McCaul (2005), estudando a incidência dos tumores ósseos malignos durante 24 anos, utilizando-se do banco de dados de tumores da Austrália, mostraram que os osteossarcomas isoladamente correspondiam a 35,7% de todos os tumores ósseos malignos primários.

Desandes et al., (2004), encontrou uma incidência de 0,2 por milhão por ano de crianças menores de 15 anos na França.

Estima-se que, no Brasil, no ano de 2006, os tumores infantis deverão corresponder a valores compreendidos aproximadamente entre 4.700 e 19.000 casos novos. Dentre os vários tumores prevalentes na infância, como os do sistema nervoso e hematopoiético, os tumores ósseos e de partes moles têm relevante ocorrência na faixa etária dos indivíduos adolescentes (INCA, 2005).

A melhor fonte de dados para o conhecimento dos aspectos epidemiológicos do câncer (incidência, mortalidade e sobrevida) é o Registro de Câncer de Base Populacional (RCBP), cujo objetivo principal é análise das tendências das séries históricas de câncer. Este conhecimento permite avaliar estas doenças que ocorrem no Município de São Paulo (MIRRA; VENEZIANO; LATORRE, 2001). Ao analisar-se a incidência é avaliado o efeito

da prevenção primária, no que se refere a mudanças de comportamento e, na prevenção secundária, são avaliadas as tendências de mortalidade (LATORRE, 2001).

THE EUROCARE STUDY é um estudo multicêntrico de base populacional. No mundo é encontrado somente na Europa que realizou um estudo da incidência, mortalidade e sobrevida de crianças com câncer em que obteve a taxa de sobrevida de 33% após 5 anos de doença (COEBERGH et al., 2001). No Brasil, existem apenas RCBPs de Goiânia e de São Paulo (BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002).

O trabalho realizado em São Paulo constou da análise de todos os cânceres em menores de 15 anos, cadastrados no Serviço de Câncer de Base de São Paulo, no período de 1969 e 1998. Os coeficientes médios de incidência foram de 182,5/milhão e de 183,6/milhão respectivamente, para meninos e meninas (MIRRA; VENEZIANO; LATORRE, 2001). Esses coeficientes de incidência são mais elevados que os de países como Uruguai, Canadá, Estados Unidos/brancos e Estados Unidos/pretos, Japão, Itália; França, Portugal, Espanha, Dinamarca, Reino Unido e Noruega. No Brasil os valores de São Paulo superam Belém, Fortaleza, Recife e Goiânia (PARKIN et al., 1998).

Nas publicações disponíveis no Brasil foram registradas 259 crianças com neoplasias malignas, atendidas no Hospital do Câncer A. C. Camargo, em São Paulo, no ano de 1994, e 595 no registro do Hospital Erasto Gaertner em Curitiba, no período de 1990 a 1999 (HOSPITAL DO CÂNCER, 1994).

Em Aracaju-Sergipe, Rangel et al., (2002), demonstraram, em um estudo epidemiológico de 1980 a 1999 sobre o câncer, que 7,2% dos tumores malignos ocorreram em menores de 20 anos.

Em Salvador (BA), o câncer, apresentou o registro de base populacional de 54 casos de câncer primário maligno dos ossos, em menores de 20 anos, no período de 1997 a 2001 (SECRETARIA DA SAÚDE, 2004)

## **1.2 Genética e patologia**

A genética do osteossarcoma é complexa. Ao contrário dos outros sarcomas, não está associada a alterações cromossômicas recorrentes. Segundo Sandberg e Bridge (2002), o osteossarcoma é caracterizado por uma série de alterações sequenciais e bem orquestradas que incluem genes supressores de tumor e oncogenes, também observadas em outros sarcomas ou tumores de origem epitelial. Por sua vez, de acordo com Fuchs et al. (2001), a etiologia dos

osteossarcoma é desconhecida, mas, devido à maior frequência em crianças e adolescentes, provavelmente sua gênese e progressão devem ser determinadas por fatores genéticos.

Certas condições genéticas ou adquiridas predis põem o paciente a desenvolver osteossarcoma como o retinoblastoma hereditário. A radioterapia realizada para tratar um sarcoma de Ewing pode induzir o aparecimento de osteossarcoma, assim como pela radiação cranio-espinhal usada no tratamento de tumores cerebrais ou mesmo pela irradiação em altas doses usadas em outros tumores. A própria doença de Paget, que é uma condição benigna, pode sofrer uma transformação maligna para osteossarcoma (TOY et al., 2005).

Em famílias com recorrência de câncer em diversas gerações também pode ocorrer o osteossarcoma. Os indivíduos nessas famílias são acometidos por um espectro de neoplasias que inclui câncer de mama, sarcoma de partes moles, tumores do sistema nervoso central, leucemia, carcinoma de adrenal e osteossarcoma (LI; FRAUMENI 1982).

Maitra et al. (2001) estudaram 21 amostras de osteossarcoma utilizando FISH (*Fluorescence in situ Hybridization*) e imunohistoquímica e nenhuma amostra foi positiva para amplificação do oncogene ERBB2 ou para a presença da proteína. Os autores concluíram que esses eventos devem ser pouco comuns em osteossarcoma. Gorlick et al. (1999), estudando 53 pacientes com osteossarcoma, observaram que a expressão ERBB2 foi associada a uma diminuição de sobrevida livre de eventos, enquanto que a de p53, que regula a transcrição gênica com função de inibir o ciclo celular, não apresentou associação significativa. A expressão da proteína ERBB2 tem sido relacionada a mau prognóstico e a proposta de Toledo (2004), é utilizar esta proteína como alvo na terapêutica deste tumor.

Os aspectos patológicos são caracterizados por células fusiformes primitivas com numerosas mitoses. Seus produtos predominantes podem ser os fibroblastos, assemelhando-se então a um fibrossarcoma; condroblastos, quando se assemelham a um condrossarcoma; células mucóides, assemelhando-se a um mixossarcoma. Porém, todos estes tumores são variações de um mesmo tumor. Considera-se, além disso, a existência de células ósseas de duas variedades principais: os osteoblastos que depositam osso e osteoclastos gigantes que destroem o osso (APLEY, 2002).

O aspecto macroscópico apresenta-se variável, porém o tumor é grande, localizado na metáfise. Quando há uma destruição óssea predominante o tumor é muito mole e vascular (osteolítico); se houver uma suficiente quantidade de formação, o tumor é mais acinzentado e endurecido (osteoblástico). O tumor, a princípio, estende-se para o interior da medula, perfurando, em seguida, o córtex. O perióstio é empurrado para fora do corpo e há um depósito de osso neoformado, nos ângulos de elevação (Triângulo de Codman). À medida

que o osso invade os tecidos moles, há depósito de osso neoformado nos canais vasculares. O tumor se espalha via corrente sanguínea, principalmente para os pulmões, mas também para ossos como crânio e fêmur (APLEY, 2002).

### **1.3 Aspectos clínicos e investigação diagnóstica**

Os tumores iniciam-se com mais frequência na porção metafisária e podem estender-se para diáfise e epífise. Este aspecto pode ser considerado como uma relação entre o crescimento ósseo rápido e desenvolvimento da neoplasia (MEYERS; GORLICK, 1997). Este fenômeno, segundo Henderson e Feigelson (2000), permite incluir estes tumores em um grupo de cânceres relacionados com hormônios.

Segundo Rech et al. (2004), a grande maioria dos pacientes apresenta comprometimento de ossos longos, especialmente o fêmur e a tíbia. O local mais comum de aparecimento do tumor é o terço distal do fêmur, e proximal da tíbia, seguido do úmero, rádio, fíbula, cúbito e mais raramente os ossos do tronco e crânio. Destacam esses pesquisadores ainda que a presença de sintomas iniciais relacionados a traumatismos, em pelo menos 46% (23/50) dos pacientes, representa um alerta ao pediatra (PETRILLI; SILVA, 2001).

A dor local é o sintoma mais frequentemente referido no osteossarcoma, sendo que a sintomatologia envolve também um vago desconforto, discreta tumefação, ocorrendo fratura patológica em 10 a 15 % dos casos. O período de desenvolvimento da sintomatologia varia de semanas a poucos meses (MENDES; PENNA; LOPES, 2000; APLEY, 2002; MATSUNO; OKADA; KNUUTILA, 2002).

Os dois sintomas clássicos da doença são a dor e inchaço local. No início a dor é leve e intermitente e envolve a parte afetada pelo tumor; aumenta à medida que a doença progride. Outros achados clínicos apresentados incluem a dificuldade de deambulação, limitação do movimento, derrame articular, aumento da sensibilidade e do calor local. Como esses tumores afetam sobretudo adolescentes em atividades, as queixas iniciais muitas das vezes são atribuídas a lesões causadas por práticas esportivas. A fratura patológica é rara (JESUS-GARCIA FILHO, 2005).

Ao exame semiológico a tumoração é igualmente grande, e pode ser simplesmente observada ou palpada. A pele suprajacente muitas vezes é brilhante com veias proeminentes. A tumoração é dolorosa, a palpação e sua margem não são bem definidas, encontrando-se fixada ao osso e aos músculos. Mostra-se pulsátil e quente a palpação quando o crescimento é rápido (APLEY, 2002).

Conforme ainda destacam Costa e Mendes (2005), na investigação diagnóstica consta anamnese, exame físico com mensuração clínica através de fita métrica do diâmetro da tumoração. Os exames laboratoriais e radiológicos são necessários, como o hemograma completo, clearance de creatinina, uréia, fosfatase alcalina (FA), desidrogenase láctica (DHL) e transaminases. Os exames de imagens incluem radiografia de tórax e do local acometido, tomografia computadorizada (TC) de tórax e do local acometido, ressonância nuclear magnética (RNM) do membro acometido, cintilografia óssea com tecnécio, ecocardiograma (ECG) e audiometria.

Os achados radiológicos da área acometida, segundo Brasileiro Filho (2000), expressam certo grau de destruição óssea com ruptura do periósteo, invasão de parte moles e intensas neoformação óssea reacional, formando o triângulo de Coldman. As lesões dos ossos longos invariavelmente envolvem a parte metafisária do osso. A ossificação presente no tecido mole e adjacente a lesão cria uma imagem denominada “Raios de Sol” clássica de osteossarcoma, mas não é patognomônica.

A tomografia computadorizada (TC) do tumor primário acometido e do tórax, ajuda a determinar a extensão do tumor, também a extensão extra-óssea e o comprometimento pulmonar, respectivamente. A tomografia computadorizada de tórax identifica 10 a 15% a mais dos nódulos metastáticos do que a planigrafia do tórax tornando-se assim, bem mais sensível, além de avaliar com mais confiabilidade o grau de calcificação e ossificação do tumor. Mesmo com a realização de todos os exames laboratoriais e de imagem o diagnóstico do osteossarcoma deve ser confirmado através de biópsia e do exame anatomo-patológico (PETRILLI; SILVA, 2001).

No diagnóstico diferencial Apley (2002), considera que a identificação de uma tumoração dolorosa próxima à extremidade de um osso longo, em um paciente jovem, deve ser considerada sarcoma, até que se prove o contrário e, se necessário, realizar-se biópsia. Uma fratura de *estresse* com pequenas áreas de interrupção cortical, com superposição superperiosteal de osso neoformado, pode ocasionar um diagnóstico falso de osteossarcoma. Condições infecciosas, como osteomelite, sífilis óssea, são descobertas através de leucometria e as provas sorológicas para sífilis são fundamentais. Os tumores considerados benignos geralmente apresentam margens bem definidas. Havendo dúvidas, é necessária uma biópsia.

### 1.3.1 Classificação histológica, segundo o tipo celular

A Organização Mundial de Saúde classifica o osteossarcoma, segundo o tipo celular predominante, em convencional (osteoblástico, condroblástico e fibroblástico);

telangiectásico; pequenas células; paraosteal ou justacortical (origina-se sobre o córtex, envolvendo o osso) e periosteal (INWARDS; KUNNTILA, 2002; COSTA; MENDES, 2005).

Jesus-Garcia Filho (2005), ainda classifica mais três formas de osteossarcoma: osteossarcoma endosteal, forma recém-descrita que tem origem dentro do osso; uma forma maligna, de baixo grau, que cresce lentamente e apresenta uma metástase tardia; osteossarcoma secundário à irradiação, forma maligna de alto grau que se desenvolve alguns anos depois de uma radioterapia, geralmente nas áreas de “sombra” da aplicação e osteossarcoma secundário, a doença de Paget, o qual não é encontrado em crianças, sendo responsável por um pico de incidência nas faixas etárias mais avançadas.

Segundo Machado e Odone Filho (2005), destacam eles ainda a forma de osteossarcoma multifocal, com localização de envolvimento sincrônico ou metacrônico de múltiplos ossos, sugerindo origem multicêntrica. Os aspectos radiológicos expressam múltiplos territórios ósseos com lesões densamente escleróticas, com peculiaridades de múltiplos tumores primários versus tumor primário extensamente disseminado, com evolução quase sempre fatal.

O osteossarcoma convencional ou clássico é classificado em três categorias, conforme a diferenciação das células que constituem o tumor. O osteossarcoma osteoblástico, que ocorre predominantemente na matriz óssea, com elevada produção de osteóide, correspondendo a aproximadamente 50% dos casos; o osteossarcoma condroblástico, que acomete principalmente a matriz cartilaginosa, correspondendo a 25% dos casos; e o osteossarcoma fibroblástico, que apresenta estroma de células fusiformes assemelhando-se ao fibrossarcoma, e com pequena quantidade de osteóide (TEIXEIRA et al., 2000).

O osteossarcoma convencional ou osteossarcoma clássico (central) desenvolve-se no interior do osso e mostra propensão para o envolvimento de ossos longos ou do esqueleto apendicular, sendo a região do joelho e a extremidade distal do fêmur, as mais freqüentes afetadas, disseminando-se quase exclusivamente por via hematogênica, sobretudo para os pulmões. A doença tende a acometer a metáfise (91%) e a diáfise (< 9%), embora haja uma relativa incidência em ossos não-longos, como mandíbula, pélvis, espinha e crânio. O osteossarcoma central costuma acometer a região metafisária de um osso longo, quando a fise ainda está presente e o tumor costuma permanecer na metáfise, sem atravessar a placa de crescimento e sem acometer a epífise, havendo, no entanto, exceções como os osteossarcomas epifisários. Além disso, as lesões diafisárias e as dos ossos chatos não são incomuns (JESUS-GARCIA FILHO, 2005).

Assim como os outros tumores ósseos não são específicos, pode se encontrar dor e a presença de uma massa, com o aumento de temperatura e a presença de veias do subcutâneo, dilatadas pelo crescimento do tumor. Não são freqüentes as fraturas patológicas e os sintomas costumam estar presentes vários meses antes do diagnóstico definitivo. Raramente a criança apresenta comprometimento do estado geral, mesmo nos osteossarcomas de grande tamanho (JESUS-GARCIA FILHO, 2005).

Os subtipos do osteossarcoma clássico, osteocondroma e fibroblástico, ocorrem entre a segunda e terceira décadas de vida, com localização mais comum no 1/3 distal do fêmur e 1/3 proximal da tíbia podendo apresentar quantidades variadas de calcificação e de osso mineralizado, as quais estão freqüentemente presentes dentro da lesão, podendo evoluir com metástase pulmonar (JESUS-GARCIA FILHO, 2001; MACHADO; ODONE FILHO, 2005).

Os outros métodos de imagem colaboram no diagnóstico definitivo e estadiamento do tumor, demonstrando a extensão da lesão, sua relação com as estruturas vizinhas e metástases. A tomografia computadorizada, não só do local, como também do pulmão, é indicada para detecção de metástases pulmonar. A Tomografia Axial Computadorizada (TAC) é de enorme valor na avaliação da destruição e produção óssea.

O grau de extensão extra-óssea e a relação com os planos faciais vizinhos são demonstrados com precisão pela TAC. Metástases salteadas maiores do que 2mm podem ser diagnosticadas pela TAC, informação imprescindível no planejamento cirúrgico. A ressonância nuclear magnética é importante no diagnóstico da invasão extra óssea nos tecidos circundantes do tumor e de extrema ajuda no estadiamento pré-operatório. A cintilografia do esqueleto com tecnécio é de valia tanto no diagnóstico do tumor no osso comprometido, como também no diagnóstico das metástases salteadas de outras regiões do esqueleto. (JESUS-GARCIA FILHO, 2005).

Os exames laboratoriais não colaboram no diagnóstico, com exceção dos níveis de fosfatase alcalina que podem estar aumentados, indicando a atividade osteoblástica que é de relativo valor, podendo estar grandemente elevados. No entanto, valores normais não afastam o osteossarcoma central, nem tampouco, na evolução, significam cura do processo (JESUS-GARCIA FILHO, 2005).

Mediante a ausência de evidências específicas para o diagnóstico do osteossarcoma convencional, utilizam-se investigações por meio da imunohistoquímica e microscopia eletrônica, com a finalidade de excluir outros diagnósticos que envolvam metástases de carcinoma sarcomatóide e de sarcoma sinovial. O osteossarcoma é imuno-



reativo por citoqueratina e é freqüentemente imuno-reativo com anticorpos de músculo estriado (RAYMOND; AYALA; KNUUTILA, 2002).

O diagnóstico diferencial é feito com condrossarcoma, fibrossarcoma, sarcoma de Ewing e fibrohistiocitoma maligno. O tratamento consiste em quimioterapia e cirurgia. O prognóstico é feito com a identificação da disseminação para pulmões e ossos, sendo que o melhor prognóstico é feito quando tratado desde o início (COSTA; MENDES, 2005).

O osteossarcoma telangiectásico tem alto grau de malignidade, é de etiologia desconhecida e acomete menos de 4% de todos os casos de osteossarcoma. Ocorre na segunda e terceira décadas de vida e com predominância no sexo masculino. Possui o mesmo comportamento do osteossarcoma clássico, tendo maior predileção pelas diáfises dos ossos longos, sendo mais freqüente no 1/3 médio distal do fêmur e 1/3 proximal da tíbia. (1:5:1). Radiologicamente, a lesão do telangiectásico é, sobretudo, lítica podendo apresentar insuflação excêntrica, aspectos cístico, com preenchimento sanguíneo e evolução para metástase pulmonar. O aspecto angiomatoso ou telangiectásico é visto macroscopicamente e, do ponto de vista histológico, caracteriza-se por apresentar ectasias vasculares e cavidades tipo aneurismáticas, com septos e paredes constituídos por células anaplásicas e células gigantes, ao lado de hemorragia e formação osteóide ou osso basofílico, espiculado, em pequena quantidade (BRASILEIRO FILHO, 2000; MATSUNO; OKADA; KNUUTILA, 2002).

O osteossarcoma de pequenas células ocorre predominantemente na segunda e terceira décadas de vida e na metafise de ossos longos, com localização em 1/3 distal do fêmur e 1/3 proximal da tíbia e raramente em outros sítios esqueléticos, compreendendo 1,5% dos osteossarcomas. A Histopatologia mostra que esse tumor é formado de células pequenas associadas à produção de osteóide. Não há imunohistoquímica específica para esta neoplasia. As radiografias expressam um processo agressivo de destruição do córtex, com componente lítico, confundível com Ewing, evoluindo com metástase pulmonar e/ou óssea, denotando um prognóstico pior do que aquele conhecido para o osteossarcoma convencional (KALIL; BRIDGE, 2002; MACHADO; ODONE FILHO, 2005).

O osteossarcoma paraosteal é uma neoplasia de baixo grau e tem início na superfície do osso. Ele abrange aproximadamente 4% dos osteossarcomas, sendo mais comum no sexo feminino, em pacientes adultos jovens, menores de 20 anos, e acomete 1/3 dos casos relatados na terceira década de vida. Os sítios de envolvimento do tumor mostram que 70% deste acomete a superfície distal posterior do fêmur, ocorrendo também na superfície proximal da tíbia e do úmero. A sintomatologia envolve dores menos intensas e inabilidade de flexionar os joelhos, apesar de haver queixas de alguns pacientes quanto a fortes dores e

inchamentos. Os aspectos radiográficos revelam saliência óssea justacortical, condensante, além de ser observada ainda uma linha transparente à radiografia, entre o tumor e a cortical interrompida que pode invadir o canal medular. A histopatologia mostra um osso bem formado através de trabéculas com estroma hipocelular (UNNI; KNUUTILA, 2002).

O diagnóstico diferencial da forma paraosteal pode ser feito com o osteossarcoma periosteal, miosite ossificante, hematoma calcificado, calo de fratura e osteocondroma séssil. O tratamento é feito por meio de ressecção em bloco com margem de segurança suficiente no osso e nas partes moles e, se necessário, amputação. Nos casos de maior malignidade histológica realiza-se a quimioterapia pós-operatória. O prognóstico mostra evolução lenta e raramente com metástases (COSTA; MENDES, 2005).

O osteossarcoma periosteal é de grau intermediário entre o osteossarcoma condroblástico e o superficial. A epidemiologia assinala menos de 2% dos casos entre todos os osteossarcomas, acometendo principalmente a segunda e terceira década de vida, predominantemente entre 15 e 30 anos, podendo ocorrer também entre a primeira e a sétima década de vida. Os sítios de desenvolvimento afetam as diáfises e metáfises de ossos longos, como a tíbia e o fêmur, seguido do úmero. Envolve também a clavícula, pélvis, mandíbula e crânio (AYALA et al., 2002). O aspecto radiológico assemelha-se ao do condrossarcoma justacortical e histologicamente é predominantemente condromatoso, com escassa formação de osteóide e osso tumoral, sendo este o único elemento que o diferencia do condrossarcoma justacortical. O tratamento é eminentemente cirúrgico, com ressecção em bloco da lesão seguindo critérios oncológicos. As metástases são raras (BRASILEIRO FILHO, 2000).

O diagnóstico diferencial do osteossarcoma periosteal é feito com o osteossarcoma paraosteal, miosite ossificante, hematoma calcificado e calo de fratura. O tratamento deste se iguala ao do paraosteal e o prognóstico é geralmente bom (COSTA; MENDES, 2005).

Os pacientes portadores de osteossarcoma sem metástases pulmonares ou ósseas na ocasião do diagnóstico, sendo os tumores pequenos apresentam sobrevida de aproximadamente 70% em cinco anos. Aqueles com metástases pulmonares apresentam uma sobrevida e prognósticos piores, porém, com a utilização de novas drogas e cirurgias das metástases o prognóstico melhora sensivelmente (FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE, 2005).

### 1.3.2 Estágio e grau de malignidade do tumor

O estadiamento descreve a extensão da doença no indivíduo. É essencial para o tratamento do câncer, permitindo ao clínico oncológico, condições terapêuticas adequados e

um melhor prognóstico. A maioria dos tumores está associada a vários sistemas de estadiamento. O sistema de estadiamento mais usado é o sistema de classificação TNM desenvolvido pelo American Joint Committee on Câncer. O “T” representa as características do tumor primário, “N” representa a existência de doença nos linfonodos e “M” representa os locais orgânicos metastáticos ou distantes de propagação. O estadiamento clínico utiliza dados radiológicos para descrever a extensão da doença macroscópica. O estadiamento histológico consegue identificar focos microscópicos de doença distintas que não podem ser descritos nos exames de estadiamento clínico (CHANTLER, 2005).

O grau de um tumor é a descrição histológica das características celulares de qualquer malignidade. O osteossarcoma pode ainda ser classificado em baixo e alto grau; são utilizados para avaliar o prognóstico do tumor ósseo. O osteossarcoma de baixo grau é uma neoplasia que ocorre na cavidade medular do osso, e surge predominantemente na segunda e terceira década de vida. Caracteriza-se por proliferação predominante de células fusiformes, com poucas atípicas, coexistindo formação de trabéculas de osso primário semelhante às da displasia fibrosa. Outras áreas podem apresentar-se com padrão de histiocitoma fibroso benigno. Uma malignidade de baixo grau conserva a maioria das células de origem, associando-se com maior frequência a um tipo celular menos invasivo e tem um prognóstico mais favorável (BRASILEIRO FILHO, 2000; MATSUNO; OKADA; KNUUTILA, 2002).

O osteossarcoma de alto grau é uma neoplasia que acomete a superfície externa do córtex e envolve a circunferência do osso, se assemelhando nestes pontos aos osteossarcomas paraosteal e periosteal. Representa menos de 1% dos casos e tem pico de incidência na segunda década de vida, acometendo ainda, com maior intensidade, o sexo masculino. É frequente nos ossos tubulares longos, apresentando alto grau de malignidade. O prognóstico é idêntico ao do osteossarcoma central clássico. Histologicamente a lesão apresenta células com atípicas acentuadas, perdas das características da célula de origem, evidência de atividades micótica maior, podendo haver formação de colágeno e cartilagem, todos com acentuada malignidade. O padrão de produção do osteóide e a grande quantidade de células atípicas na região superficial do tumor ajudam a diferenciá-lo do paraosteal osteossarcoma. A radiologia do osteossarcoma de alto grau mostra lesões periféricas, meta-diafisárias, contendo áreas de lise. É um tumor de evolução rápida, atingindo partes moles com maior facilidade por ser periférico (BRASILEIRO FILHO, 2000; WOLD; McCARTHY; KNUUTILA, 2002).

### 1.3.3 Aspectos terapêuticos e prognóstico

De acordo com Rosenthal (2001), a maioria das lesões de osteossarcoma é altamente maligna, mesmo havendo osteossarcoma de baixo grau. Dez por cento dos indivíduos apresentam metástases por ocasião do aparecimento do tumor, e se não forem tratadas, o óbito ocorrerá em uma média de um ano. O tratamento atual utiliza a poliquimioterapia (PQT) e a amputação, ou até mesmo, se possível, a cirurgia como prevenção do membro afetado. Havendo essa possibilidade, alcança-se uma taxa de sobrevivência de 85 a 90%. Nos indivíduos portadores de metástases pulmonares, a partir de uma associação de ressecção da lesão pulmonar e PQT, é possível produzir uma taxa de recuperação de 20%.

Ainda no tratamento quimioterápico, como terapêutica adjuvante e neoadjuvante, inúmeras associações de drogas foram utilizadas e vários protocolos de tratamento estão sendo estudados, com a finalidade de tentar-se determinar qual a melhor associação de drogas neste tumor. O grau de resposta do tumor à ação da quimioterapia pode ser medido pelo grau de necrose da massa tumoral, por ocasião da cirurgia:

- a) Grau I: nenhuma resposta, ou pequena;
- b) Grau II: áreas de tumor necrotizadas e áreas de tumor viável;
- c) Grau III: predomínio de áreas de necrose tumoral e pequenos focos de tumor viável;
- d) Grau IV: sem evidências de tumor viável.

Estudos mostram evolução favorável do paciente que apresenta grau de necrose III e IV e resposta desfavorável com grau de necrose I e II, com desenvolvimento de metástases pulmonares, devido à má resposta quimioterapia pré- operatória (TEIXEIRA et al., 2000).

O tratamento em relação à ressecção do tumor de osteossarcoma nos anos 60 do século passado era exclusivamente cirúrgico. Tratava-se de cirurgias agressivas e que mais de 80% das crianças que, no diagnóstico, não apresentavam metástases desenvolviam recorrência do tumor. O óbito ocorria em até cinco anos depois de feito o diagnóstico. Nos últimos 25 anos o tratamento em relação à chance de cura dos indivíduos portadores de osteossarcoma de extremidades não metastáticas alcança grandes progressos, através da introdução de Quimioterapia neoadjuvante e os avanços nas técnicas cirúrgicas (COSTA; MENDES, 2005).

O avanço dos exames de imagens, aperfeiçoamento de técnicas cirúrgicas, fabricação de próteses modernas, e realização de enxertos ósseos, tornou-se possível a cirurgia conservadora que consiste em retirar somente a parte do osso comprometido, com

margens de segurança, permitindo a preservação do membro. Ressalte-se também o conceito de quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante) de duração variável, com a indicação de reduzir o tamanho da massa tumoral e dando melhores condições para o tratamento cirúrgico (TEIXEIRA et al., 2000).

O tratamento de câncer infantil, a exemplo do câncer em adultos, é associado à quimioterapia, radioterapia e cirurgia. O uso dessas armas depende exclusivamente do tipo e extensão da doença e do diagnóstico. Contudo, há uma diferença crucial em relação ao tratamento de jovens e de adultos: na criança e no adolescente o tratamento é efetuado em pessoas em fase de desenvolvimento e crescimento. A radioterapia e mesmo o uso de várias drogas tóxicas ao organismo poderão em longo prazo trazer conseqüências desastrosas ao futuro da criança, como baixa estatura e até mesmo um segundo câncer. Essa luta contra o câncer torna-se ainda mais desafiadora e estimula a encontrar novos métodos de tratamentos, mais eficientes e menos agressivos (NEFF, 2004).

O Registro de Base Populacional (RCBP) inclui dados prognósticos do câncer. No Brasil, o RCBP mostra sobrevida de até 5 anos para a faixa etária de 0 a 14 anos de vida. As piores taxas de sobrevida foram as leucemias mielóides (15%), tireóides e outras glândulas endócrinas (22%), órgãos genitais (30%), osteossarcoma (33%) e sistema nervoso central e simpático (33%). As melhores foram para retinoblastoma (69%), renais (68%), linfoma (66%) e outros órgãos masculinos (69%) (MIRRA; VENEZIANO; LATORRE, 2001).

As taxas de São Paulo foram semelhantes às encontradas em Goiânia, porém inferiores às de alguns países da Europa. A ocorrência das taxas de sobrevida acima descrita é inerente à demora no diagnóstico devido principalmente à pobreza de sintomatologia e ao retardo na primeira consulta, sendo que este último se deve à dificuldade de acesso ao serviço de pediatria e à falta de reconhecimento diagnóstico pelo médico não especialista (MIRRA; VENEZIANO; LATORRE, 2001).

Braga; Latorre e Curado (2002), analisando os períodos de 1993 e 1997/98, registraram a probabilidade de sobrevida acumulada até de cinco anos e taxa de sobrevivência foi de 41% para o total de pacientes de 0-14 anos. As piores taxas de sobrevida até cinco anos foram para as leucemias mielóides (15%), tireóide e outras glândulas endócrinas (22%), órgãos genitais femininos (30%), osteossarcoma (33%) e sistema nervoso central e simpático (33%); as melhores, foram para retinoblastoma (69%), renais (68%), linfomas (66%) e órgãos genitais masculinos (69%). As taxas de São Paulo foram semelhantes às encontradas em Goiânia (BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002).

Tem havido melhora nas taxas de sobrevida após cinco anos, passando de 35 % nos anos 60 para 57% nos anos 80, evidenciado nos países em desenvolvimento. Também é relatado um prognóstico pior para o grupo etário menor que cinco anos (COEBERGH et al., 2001).

O câncer na infância, no município de São Paulo, é um tumor relativamente raro quando considerado em uma faixa etária menor que quinze anos, no entanto, este município apresenta superiores taxas de incidência em relação a algumas capitais brasileiras e outras cidades da América Latina. As localizações mais frequentes foram leucemias, linfomas, tumores do sistema nervoso central, renais, ossos, retinoblastoma e partes moles. A sobrevida acumulada até cinco anos tem uma probabilidade ainda baixa, quando comparada a de países desenvolvidos (41%). As melhores taxas de sobrevida em relação às localizações são os retinoblastomas (69%), os linfomas (66%), tumores hepáticos (66%), consideradas inferiores a de países desenvolvidos (COEBERGH et al., 2001; MIRRA; VENEZIANO; LATORRE, 2001).

Nandakumar et al. (1996), afirmam que diversos fatores podem interferir nas probabilidades de sobrevida do câncer infantil. Consideram, por exemplo, que na Índia as crianças chegam a centros especializados em estágios avançados da doença, o que reduz consideravelmente as chances de tratamento. Wessels e Hesselting (1996), de forma semelhante analisam que a baixa probabilidade de sobrevida observada na Namíbia tem sido atribuída, principalmente, a um possível retardo no estabelecimento do diagnóstico. A demora na procura de recursos médicos deve-se a variáveis diversas: natureza socioeconômica, acesso ao serviço de saúde, barreiras culturais (responsáveis por uma percepção da possibilidade de cura do câncer), barreira lingüística e situações que ocorrem em minorias raciais vivendo em países desenvolvidos (HAMPTON, 1998).

Kramáraová et al. (1996), consideram mais um outro fator, relacionado ao tratamento, particularmente em relação ao câncer infantil, devido à toxicidade dos esquemas terapêuticos, ressaltam a importância da inclusão de pacientes em protocolos de ensaios clínicos. Bleyer (1997), enfatizou que nos Estados Unidos o desenvolvimento de um programa de ensaios clínicos multicêntricos proporcionou substancialmente o programa de câncer infantil, revertendo as taxas de mortalidade de 80% para uma sobrevida de 80% nas últimas quatro décadas.

Segundo Mirra, Veneziano e Latorre (2001), caso houvesse uma melhor Política Pública na Área de Saúde da criança e do adolescente, que proporcionasse um investimento no treinamento e reciclagem dos médicos não especializados, com certeza haveria

possibilidade de atuação na prevenção secundária detectando o osteossarcoma precocemente, o que poderia exercer influência no desenvolvimento do tumor, em sua fase inicial, permitindo uma diminuição nas taxas de mortalidade.

A importância da pesquisa compreende o estudo do osteossarcoma em crianças e adolescentes tendo em vista a inexistência de publicações que permitam uma avaliação de protocolos de acordo com a realidade da região.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Estudar osteossarcoma em menores de 20 anos, caracterizando os aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos diagnosticados no Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) no Maranhão.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever aspectos epidemiológicos, enfatizando a faixa etária, sexo e procedência;
- Classificar os tipos de osteossarcoma, segundo o diagnóstico histopatológico;
- Relacionar os achados histopatológicos com o estadiamento clínico e de TNM.



### 3 MATERIAL E MÉTODOS

#### 3.1 Área da pesquisa

O Maranhão encontra-se localizado astronomicamente segundo os três referenciais básicos:

A linha do Equador (0° latitude) divide o globo terrestre nos hemisférios Norte e Sul, e nosso Estado situa-se totalmente na parte Meridional, ou seja, abaixo do Equador. O Meridiano de Greenwich (0° Longitude) também divide o globo em dois hemisférios: Leste e Oeste, sendo que o espaço Maranhense encontra-se na parte Ocidental, ou seja, à esquerda de Greenwich. Por sua vez, na divisão do globo terrestre em zonas térmicas ou climáticas, que são os grandes intervalos limitados pelos principais paralelos, o Maranhão é considerado Tropical, por se encontrar na zona intertropical.

Quanto à localização geográfica, pertence à Região Nordeste, pois no contexto humano e socioeconômico predominam as semelhanças nordestinas. No âmbito dentro do Nordeste, é considerado o Estado menos nordestino, formando com a porção Centro Ocidental do Piauí, a sub-região nordestina Meio – Norte.

O Estado do Maranhão apresenta uma área de 333.365,6 Km<sup>2</sup>, dividida em 05 mesorregiões, 21 microrregiões e 217 municípios.

Segundo dados do Censo do IBGE (2000), a população do Estado é de 6.103.327 habitantes, sendo a renda média da população Estadual de R\$ 343,22. A população do estado, para as idades de 0 a 20 anos, é de cerca de 2.728.187 habitantes, correspondendo a 44,70% da população total. Por sua vez o município de São Luís está localizado na porção centro-ocidental e sul da ilha de São Luís, sendo limitada ao Norte pelo Oceano Atlântico e ao Sul pelo Estreito dos Mosquitos e baía do Arraial, ao leste pela baía de São José e o município de São José de Ribamar e a oeste de baía de São Marcos. Encontra-se na mesorregião Norte Maranhense e microrregião Aglomeração Urbana de São Luís, com uma extensão territorial de com pouco mais de 830Km<sup>2</sup>. A população da cidade de São Luís é de 870.028 habitantes, sendo a renda mensal de R\$ 726,10. A população para todas as idades de 0 a 20 anos é de cerca de 375.624 habitantes, correspondendo a 43,20%.

O Maranhão ainda possui muitas terras a serem ocupadas, pois de acordo com os dados aproximados dos quadros anteriores, o espaço maranhense ainda é considerado pouco populoso. O Censo Demográfico de 1991, indicou um excedente superior a 36 mil mulheres em relação aos homens. Embora tenha decrescido nas últimas décadas, a proporção de

analfabetos no Maranhão ainda é bastante significativa, superando a taxa nordestina (27,5%) e nacional (13,8%). Considerada uma das mais elevadas do país, sendo superada somente por Alagoas e equilibrada com a do Piauí e do Ceará. A mortalidade infantil constitui, ainda importante indicador de desenvolvimento de um espaço. O Maranhão, apesar da redução da década de 80, ainda figura entre maiores índices. O Maranhão tem recebido ao longo de sua história diversos grupos de emigrantes que vão desde dos nossos vizinhos, os piauienses até mercadores de longa viagem como portugueses, japoneses e árabes entre outros. O cruzamento do branco com o negro resultam no mestiço. O clima caracteriza-se por apresentar elevadas temperaturas, com alto índice pluviométrico, pequenas variações anuais e alternância de períodos chuvosos e secos (RIOS, 2001).

Na economia, o extrativismo constitui-se uma das atividades econômicas mais importantes do Estado do Maranhão, também conhecido como "terra das palmeiras", destacando-se do ponto de vista econômico o babaçu, carnaúba, juçara e a bacaba. Existem ainda reservas de calcário, que corresponderam a uma produção de 330,7 mil toneladas no Estado em 1998. As indústrias de transformação de alumínio e alumina, alimentícia e madeireira se destacam entre as existentes no estado. Entre os principais produtos agrícolas cultivados encontram-se a mandioca, o arroz, o milho, a soja e o feijão. (RIOS, 2001).

### **3.2 Dados sócio-demográficos, clínicos e histopatológicos**

Realizou-se um estudo observacional e descritivo, por meio de levantamento de dados a partir de prontuários registrados no período compreendido entre abril de 1996 e abril de 2006, para estudar o perfil de 26 pacientes menores de 20 anos com diagnóstico de osteossarcoma, em um universo de 351 pacientes com tumores malignos da referida faixa etária, atendidos no Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), denominado juridicamente de Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB), localizado em São Luís – Ma. Utilizou-se os percentuais levantados pela Pesquisa Nacional por Amostragem de Domicílios (PNAD) e comparou-se com as variáveis epidemiológicas (sexo, cor de pele) (IBGE, 2000). Depois foram analisados dados relativos à doença.

O IMOAB dispõe de 180 leitos, divididos entre apartamentos, enfermarias de Clínica Médica, Clínica Cirúrgica, Pediatria, Radioterapia, unidade de terapia intensiva e laboratório de anatomopatologia. Atualmente o IMOAB tem registrado mais de 350 mil atendimentos nos programas nacionais de qualidade total em atendimento hospitalar na área

de oncologia. Possui um padrão de qualidade em Radioterapia e humanização da assistência hospitalar conveniado com o Sistema Único de Saúde – SUS.

Estudou-se a distribuição dos pacientes quanto aos aspectos demográficos, isto é, gênero, faixa de idade, cor da pele, escolaridade, ocupação e procedência.

Os aspectos clínicos e o histopatológico constituíram as variáveis que deram suporte à classificação do sarcoma segundo o diagnóstico histopatológico e os graus histológicos de diferenciação que foram analisados descritivamente em estadiamento clínico e TNM (tamanho do tumor, linfonodos e metástase), segundo as regras para a classificação de estadiamento clínico e patológico (AJCC, 2004; INCA, 2004). (Apêndice A e B)

Na análise da evolução foram consideradas as informações coletadas no prontuário e os dados de mortalidade foram obtidos a partir de informações de Declarações de Óbitos (D.O.) e por meio de comunicação escrita encaminhada aos familiares e carta resposta com porte pago em anexo. (Apêndice C e D).

### **3.3 Análise estatística**

Os resultados obtidos foram avaliados e transferidos para o banco de dados, informatizado no Software Epi-Info, utilizando o nível de significância  $p < 0,05$  com intervalos de confiança de 95%.

### **3.4 Aspecto ético**

O projeto deste trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão. (Apêndice E e Anexo 1)

## 4 RESULTADOS

Foram estudados 351 casos de câncer em menores de 20 anos de idade registrados no Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) em São Luís, Estado do Maranhão, no período compreendido entre abril de 1996 e abril de 2006, sendo que 26 (7,41%) constituíram pacientes portadores de osteossarcoma (Tabela 1).

Tabela 1 – Tipos de neoplasias malignas diagnosticadas no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

<b>Tipo de neoplasia maligna</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Neoplasia Intraepitelial Cervical	62	17,6
Neoplasia Maligna de Origem Mesenquimal	46	13,1
Linfoma de Hodgkin	31	8,83
Osteossarcoma	26	7,41
Linfoma Não Hodgkin	26	7,41
Retinoblastoma	20	5,70
Neoplasia Maligna não especificada	15	4,27
Neoplasia Maligna Indiferenciada	12	3,42
Outras	113	32,19
<b>Total</b>	<b>351</b>	<b>100,00</b>

Na Tabela 2, são apresentados os anos em que foram feitos os diagnósticos desse tumor ósseo. Nesse período de 10 anos, a incidência por ano foi baixa e estável, pois ficou entre zero e três, com exceção do ano de 2003, em que foram diagnosticados oito casos, mais do que o dobro do máximo anual.

Tabela 2 – Ano da ocorrência dos diagnósticos de osteossarcoma no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

<b>Ano do diagnóstico</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
1996	0	0,0
1997	3	11,5
1998	2	7,7
1999	3	11,5
2000	1	3,8
2001	2	7,7
2002	2	7,7
2003	8	30,8
2004	2	7,7
2005	2	7,7
2006	1	3,8
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

A Figura 1 apresenta a distribuição porcentual dos casos do tumor no período de tempo estudado.

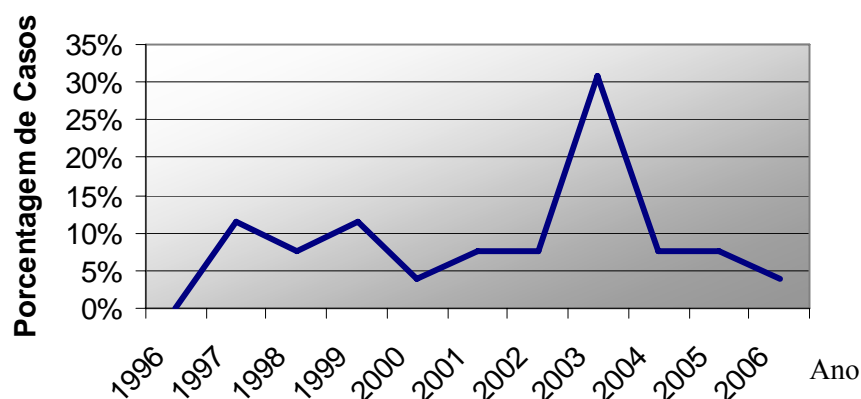


Figura 1 – Distribuição de casos de osteossarcoma diagnosticados entre abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

Na Tabela 3, observa-se a incidência da doença na faixa etária estudada a qual aumenta com a idade.

Tabela 3 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo faixa etária, registrados no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

Faixa etária	Frequência	Percentual
De 5 a 9 anos	3	11,5
De 10 a 14 anos	8	30,8
De 15 a 20 anos	15	57,7
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

Na Tabela 4, é apresentada a distribuição segundo gênero dos pacientes portadores de osteossarcoma. O risco relativo para esta doença no Maranhão é praticamente igual para ambos.

Tabela 4 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo gênero, registrados no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

Gênero	Frequência	Percentual	Risco relativo
Masculino	12	46,2	1,2*
Feminino	14	53,8	
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	

\*Fonte: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ma>

A distribuição dos casos de osteossarcoma conforme a cor da pele demonstrou que a cor parda foi a mais freqüente (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo a cor da pele, registrados no CACON-IMOAB, comparados com o percentual da população residente no Estado do Maranhão, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

<b>Cor da pele</b>	<b>Freqüência</b>	<b>Percentual</b>	<b>Percentual na população*</b>
Branca	4	15,4	24,0
Negra	2	7,7	5,0
Parda	20	76,9	69,0
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>	

\*Fonte: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?sigla=ma>

Na Tabela 6 observa-se a distribuição por escolaridade dos pacientes, a qual demonstra que o nível fundamental foi o mais freqüente (84,6%; n=22/26).

Tabela 6 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo escolaridade, registrados no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

<b>Escolaridade</b>	<b>Freqüência</b>	<b>Percentual</b>
Fundamental incompleto	3	11,5
Fundamental completo	22	84,6
Nível médio completo	1	3,8
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

Na Tabela 7, por sua vez, verifica-se que a distribuição de ocupação mostra um grande número de estudantes, reforçando o resultado obtido por escolaridade.

Tabela 7 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo ocupação, registrados no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

<b>Profissão</b>	<b>Freqüência</b>	<b>Percentual</b>
Estudante	23	88,5
Pescador	1	3,8
Doméstica	2	7,7
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

A análise por procedência mostra que a maioria dos pacientes era oriunda da interior maranhense (53,8%; n=14/26), conforme os dados da Tabela 8.

Tabela 8 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo procedência, registrados no CACON– IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís- Ma.

<b>Procedência</b>	<b>Freqüência</b>	<b>Percentual</b>
São Luís	12	46,2
Interior do Estado	14	53,8
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

Na Tabela 9, verifica-se que a localização mais comum do tumor foi no fêmur esquerdo (42,3%; n=11/26), seguindo-se do fêmur direito (15,4%; n=4/26), tibia esquerda (11,5%; n=3/26), tibia e fibula esquerdas (7,7%; n=2/26), além de outras localizações.

Tabela 9 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo localização, registrados no CACON–IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

<b>Localização do tumor</b>	<b>Freqüência</b>	<b>Percentual</b>
Fêmur esquerdo	11	42,3
Fêmur direito	4	15,4
Tibia esquerda	3	11,5
Tibia direita	0	0,0
Fibula esquerda	1	3,8
Úmero esquerdo	1	3,8
Ulna direita	1	3,8
Ulna esquerda	1	3,8
Rádio e ulna esquerda	1	3,8
Tibia e fibula esquerda	2	7,7
Tornozelo esquerdo	1	3,8
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

A Tabela 10 expressa os casos de osteossarcoma segundo os tipos histopatológicos diagnosticados. Foi mais comum o tipo convencional não classificado (50%; n=13/26), seguindo-se do convencional condroblástico (15,4%; n=4/26), convencional osteoblástico (11,5%; n=3/26), telangiectásico (11,5%; n=3/26), convencional fibroblástico (7,7%; n=2/26) e o periosteal (3,9%; n=1/26).

Tabela 10 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo tipo histológico, registrados no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís- Ma.

Tipo de Osteossarcoma		Frequência	Percentual
Convencional	Misto	13	50,0
	Fibroblástico	2	7,7
	Osteoblástico	3	11,5
	Condroblástico	4	15,4
Teleangiectásico		3	11,5
Periosteal		1	3,8
<b>Total</b>		<b>26</b>	<b>100,0</b>

Os achados dos cortes histopatológicos podem ser observados nas microfotografias obtidas de biópsias de dois pacientes portadores de osteossarcoma, sendo a primeira (Figura 2) referente a um adolescente de 16 anos procedente da Mesorregião Norte, Microrregião Aglomeração Urbana de São Luís, Município de São José de Ribamar, com diagnóstico de osteossarcoma convencional fibroblástico e a segunda (Figura 3), de um adolescente de 18 anos proveniente da Mesorregião Norte, Microrregião Lençóis Maranhenses, Município de Barreirinhas, com diagnóstico osteossarcoma telangiectásico.

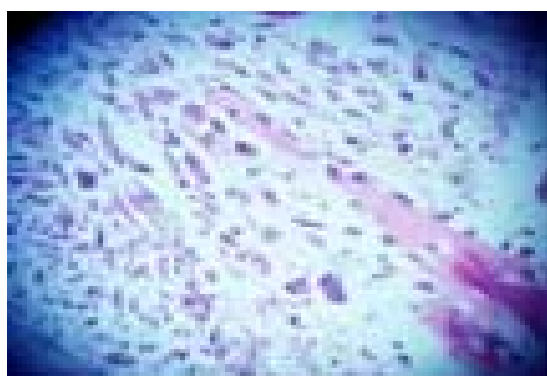


Figura 2- Microscopia do osteossarcoma convencional tipo fibroblástico em adolescente de 16 anos procedente de São José de Ribamar registrado no IMOAB, São Luís-Ma, em 2003. 400x

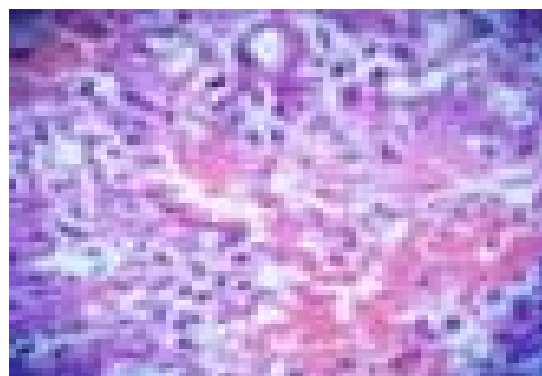


Figura 3- Microscopia do osteossarcoma telangiectásico em um adolescente de 18 anos, procedente do município de Barreirinhas-Ma, registrado no IMOAB, São Luís-Ma, em 2001.400x

O grau histológico e o tipo de necrose são apresentados nas Tabelas 11 e 12 respectivamente. É mais comum que o paciente se apresente com tumor de grau III e com necrose extensa.



Tabela 11 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo o grau histológico, registrados no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís- Ma.

Grau histológico do tumor		Frequência	Percentual
Baixo Grau	Grau I	1	3,8
	Grau II	8	30,8
Alto Grau	Grau III	17	65,4
	Grau IV	0	0,0
<b>Total</b>		<b>26</b>	<b>100,0</b>

Tabela 12 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo o tipo de necrose encontrada nas lesões do tumor, registrados no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

Tipo de necrose	Frequência	Percentual
Focal	2	7,6
Extensa	14	53,8
Moderada	3	11,5
Ausência	7	26,9
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

O tamanho do tumor pode ser observado na Tabela 13; nesta se observa que a maioria dos pacientes apresentou tumoração menor ou igual a 8cm (96,2%; n=25/26).

Tabela 13 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo o tamanho do tumor, registrados no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

Tamanho	Frequência	Percentual
Menor ou igual a 8cm	25	96,2
Maior do que 8cm	1	3,8
Descontínuo na localização primária	0	0,0
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

A Tabela 14 apresenta dados do estadiamento TNM no qual se observou que 57,7% (n=15/26) dos casos foram compreendidos na classificação T1NxM0, seguido da T1NxM1a (26,9%; n=7/26), evidenciando-se, neste último, a presença de metástase pulmonar, além de dois pacientes estadiados em T1NxM1b (7,7%; n=2/26), demonstrando metástase para o cérebro e o reto. Apenas um paciente apresentava tumor estadiado em T2 (3,8%; n=1/26).

Tabela 14 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo estadiamento TNM, registrados no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

<b>Estadiamento do tumor</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
T1-N0-M0	1	3,8
T1-Nx-M0	15	57,7
T1-Nx-M1a	7	26,9
T1-Nx-M1b	2	7,7
T2-Nx-M1a	1	3,8
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

Quanto ao estadiamento clínico, evidenciou-se 57,6% (n=15/26) dos pacientes classificados em estágio IIA, seguido de 30,8% (n=8/26) classificados no estágio IVA, dois pacientes 7,7% (n=2/26) em IVB e um paciente 3,8% (n=1/26) em IIB (Tabela 15).

Tabela 15 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo estadiamento clínico, registrados no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís- Ma.

<b>Estadiamento Clínico (EC)</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
IA	0	0,0
IB	0	0,0
IIA	15	57,6
IIB	1	3,8
III	0	0,0
IVA	8	30,7
IVB	2	7,7
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

Entre os pacientes que evoluíram com metástases, o sítio de implantação mais comum foi o pulmão com 30,8% (n=8/26), como demonstrado na Tabela 16.

Tabela 16 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo a presença de metástases, registrados no CACON-IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

<b>Metástase</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Pulmão	8	30,8
Reto	1	3,8
Pulmão e Medula Óssea	1	3,8
Ausência	16	61,5
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

Quanto ao tratamento cirúrgico a que foram submetidos os pacientes, observa-se que a amputação (38,5%; n=10/26) e a ressecção (38,5%; n=10/26) foram as modalidades mais frequentes, seguidas da desarticulação (23,1%; n=6/26), como mostra a Tabela 17.

Tabela 17 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo o procedimento cirúrgico realizado no CACON – IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma.

<b>Procedimento Cirúrgico</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Desarticulação	6	23,1
Ressecção	10	38,5
Amputação	10	38,5
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

Detectou-se óbito em cinco pacientes (19,2%; n=5/26). Estas informações são relacionadas à evolução extra-hospitalar e foram obtidas apenas de cinco pacientes através de correspondências encaminhadas aos familiares (Tabela 18).

Tabela 18 – Distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo ocorrência de óbito, registrados no CACON– IMOAB, no período de abril de 1996 a abril de 2006. São Luís-Ma

<b>Óbito</b>	<b>Frequência</b>	<b>Percentual</b>
Sim	5	19,2
Não	0	0,0
Desconhecido	21	80,8
<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100,0</b>

## 5 DISCUSSÃO

O câncer infantil representa cerca de 0,5 a 3% de todas as neoplasias na maioria das populações do mundo (CRIPE, 2006; RECH et al., 2004).

Estima-se que, no Brasil, no ano de 2006, os tumores infantis deverão corresponder a valores compreendidos aproximadamente entre 4.700 e 19.000 casos novos. Dentre os vários tumores prevalentes na infância, como os do sistema nervoso e hematopoiético, os tumores ósseos e de partes moles têm relevante ocorrência na faixa etária dos indivíduos adolescentes (INCA, 2005).

Rangel et al. (2002), estudando a epidemiologia do câncer em menores de 20 anos de idade no Estado de Sergipe, encontraram as neoplasias ósseas malignas em quarto lugar de prevalência, abrangendo 7,2% dos tumores pediátricos.

Neste estudo no Maranhão, o osteossarcoma representou 7,41% dos tumores em pacientes menores de 20 anos durante o período de 10 anos, com uma incidência anual estável durante os anos desta pesquisa, o que concorda com os dados da epidemiologia mundial e as estimativas brasileiras (MAHONEY, 2001; ÁLAVA, 2005; TORTAJADA et al., 2005).

O presente estudo também mostrou que a maior prevalência do osteossarcoma estava entre os adolescentes e que não houve diferença entre os sexos masculino e feminino na distribuição do tumor.

Em estudo de incidência, mortalidade e sobrevida do câncer infantil no município de São Paulo, foi constatado que a incidência do câncer em menores de 15 anos, no período estudado de 29 anos (1969-1998), foram quase sempre superior no sexo masculino (MIRRA; VENEZIANO; LATORRE, 2001).

A pesquisa sobre 39 casos de osteossarcoma na cidade de Porto Alegre, desenvolvido por David et al. (1998), apontou predomínio nítido dessa patologia em pacientes da segunda década de vida com uma média de 14,7 anos. Todavia, diferentemente do estudo no Maranhão, houve maior acometimento do sexo feminino, com risco relativo de 1,2 maior que o masculino. Analogamente, Rech et al. (2004), em estudo retrospectivo de 50 casos de osteossarcoma no Hospital das Clínicas de Porto Alegre, encontraram uma média de idade de 13,5 anos, o que é concordante com o estudo oriundo do Maranhão, embora em sua pesquisa eles também tenham encontrado maior acometimento do sexo masculino, que deteve 68% dos diagnósticos desta neoplasia óssea.

Rangel et al. (2002), em estudo cuja metodologia e objetivos são semelhantes a esta pesquisa do Maranhão, analisando a epidemiologia do câncer em menores de vinte anos

no período de 1980 a 1999 em Sergipe, descreveram um aumento significativo da incidência do osteossarcoma na faixa do 10 aos 14 anos de idade e apontaram que no grupo etário acima dos 15 anos essa neoplasia obteve maior importância em termos de prevalência. Quanto à distribuição por gênero, o sexo masculino representou 59,2% dos 530 casos de cânceres pediátricos estudados.

Analisando-se a literatura internacional, Ji e Hemminki (2006), estudando, entre 2.546 pacientes com câncer ósseo, a incidência de múltiplos tumores malignos, observaram que, além do osteossarcoma ser a neoplasia óssea mais prevalente com 30,4% dos casos, a média de idade entre os pacientes com esse diagnóstico foi de 19 anos, o que concorda com os dados maranhenses. Contudo, não há menção quanto à distribuição por sexo neste estudo.

A distribuição dos casos de osteossarcoma, segundo a cor da pele, demonstrou que a cor parda foi a mais frequente no Maranhão.

Inegavelmente, o dado da cor da pele reflete simplesmente as características gerais da população do local onde a pesquisa é desenvolvida, como demonstra o estudo de cânceres pediátricos no Estado de Sergipe (RANGEL et al., 2002). Isto é confirmado nos resultados da revisão de 39 casos de osteossarcoma acompanhados pelo Hospital das Clínicas de Porto Alegre, localizado em região brasileira de ascendência claramente caucasiana, em que na distribuição por cor de pele houve predominância da raça branca com 89,7% dos casos deste tumor maligno (DAVID et al., 1998).

O estudo de osteossarcomas do Maranhão aponta que a maioria dos pacientes era estudantes e possuía como grau de escolaridade o ensino fundamental completo.

Silva, Teles e Do Vale (2005), em revisão literária de publicações brasileiras relacionadas a aspectos psicossociais do câncer infantil entre os anos de 1998 e 2004, indicam que as crianças portadoras de câncer em geral têm uma visão positiva da escola, porém percebem a doença como limitante de sua escolarização e socialização e se esforçam para frequentar a aula e terem bom rendimento. Os autores ainda alertam que a desinformação sobre o câncer infantil no contexto escolar, por parte dos demais alunos e até mesmo os professores, gera preconceito e discriminação da criança doente.

A análise de procedência dos pacientes diagnosticados com osteossarcoma no estudo no Maranhão indica que a maioria era oriunda do interior do Estado.

Este dado confirma a cidade de São Luís como pólo para o tratamento de enfermidades neoplásicas, apontando-se o Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Belo – IMOAB como centro de referência para tratamento de câncer no Estado do Maranhão. Por sua parte o estudo do câncer pediátrico em Sergipe traz dados semelhantes aos do estudo do

Maranhão em que a capital, Aracaju, foi apontada como proveniência de apenas 27,4% dos casos de câncer infantil diagnosticado nos serviços de oncologia pediátrica dos hospitais de referencia daquele Estado (RANGEL et al., 2002).

Quanto às características clínicas dos osteossarcomas no estudo maranhense, verifica-se que a localização mais comum do tumor foi primeiramente o fêmur, seguindo-se da tíbia, fíbula, além de outras localizações.

Da mesma forma, Matos, Pimentel e Leite (2002), em estudo prospectivo de 27 pacientes com osteossarcoma, analisam a importância do tamanho do tumor na definição do prognóstico destes pacientes; encontraram o fêmur e a tíbia como os segmentos ósseos mais prevalentes na localização desta neoplasia.

Lima et al. (2002), em seu trabalho de revisão de literatura e relato de um caso clínico de osteossarcoma extra-esquelético, apresentam dados caracterizando que a localização mais freqüente para essa neoplasia são os membros inferiores, principalmente na região da coxa.

Cassone, Picci e Campanacci (1997), discutem e explicam que essa interferência da localização do tumor no prognóstico dos pacientes portadores de osteossarcoma reside no fato da avaliação da operabilidade desse tumor, em que a proximidade com estruturas neurovasculares, invasão de cavidades articulares e a presença de tumor extracompartmental são condições de risco.

O exame histopatológico dos pacientes com osteossarcoma na pesquisa do Maranhão demonstrou que o tipo convencional deteve a maioria dos casos, dentre estes o não classificado e o condroblástico foram os mais prevalentes.

Os achados histopatológicos encontrados no estudo maranhense refletem os dados epidemiológicos deste mesmo estudo, já que o osteossarcoma clássico acomete principalmente os pacientes com idade entre 10 e 25 anos, enquanto que variantes raras deste tumor, como lesões extra-esqueléticas, geralmente ocorrem em pacientes entre a sexta e sétima décadas de vida (LIMA et al., 2002).

Rech et al. (2004), estudando as características clínicas do osteossarcoma na infância e sua influencia no prognóstico, obtiveram exames histopatológicos cujos achados apontavam que a maioria dos tumores era do tipo convencional (89%) e não encontraram relação entre o tipo histológico e a determinação da sobrevida dos pacientes estudados. Ademais, Matos, Pimentel e Leite (2002), em estudo realizado na Bahia no Hospital Santa Izabel em 27 pacientes com osteossarcoma, encontraram o tipo histológico mais comum o osteogênico, seguido do telangiectásico e um caso de osteossarcoma condrogênico.

Bridge et al. (1995), em pesquisa de revisão de literatura de trabalhos que abordam alterações citogenéticas presentes no osteossarcoma, citam dados de que este tumor é, em sua maioria (aproximadamente 75%), classificado como convencional ou clássico. Estes mesmos dados são encontrados em trabalho similar realizado por Boehm et al., (2000).

Quanto ao grau histológico, a maioria dos pacientes portadores de osteossarcoma na pesquisa maranhense apresentava lesões de alto grau (grau III).

Os osteossarcomas mesmo apresentando estadiamento clínico igual podem apresentar prognóstico diferente de sobrevida. Isto depende do grau de diferenciação tumoral que é dado pelo estudo do grau histológico, quando se leva em conta alterações celulares, bem como pleomorfismo, contagem de células com figuras mitóticas, qualidade da matriz extracelular entre outros parâmetros (KIRPENSTEIJN et al., 2002).

Osteossarcomas de alto grau, como os encontrados na maioria dos pacientes do estudo do Maranhão, são capazes de desenvolver metástases no canal medular e transarticular através de estruturas cápsulo-ligamentares chamadas de *skip*-metástases, porém sua incidência real é desconhecida. Todavia, a presença de *skip*-metástases não diagnosticadas inicialmente aumenta o risco de recidiva local do tumor (SIMON, 1978; SPANIER; SCHUSTER; GRIEND, 1990)

O estudo maranhense de osteossarcoma demonstra que a maioria dos casos apresentou necrose extensa, seguido de necrose moderada.

De 39 casos de osteossarcoma revisados da Santa Casa de Porto Alegre por David et al. (1998), apenas em 25 foi calculado o índice de necrose pós-quimioterapia, em que 10 tiveram índice acima de 90%. Os autores ainda inferem que a necrose induzida pela quimioterapia parece ser o fator prognóstico mais importante na avaliação da sobrevida e que índices abaixo de 90% representam pior prognóstico.

Rech et al. (2004), estudando o impacto do índice de necrose na sobrevida de pacientes portadores de osteossarcoma, encontraram em uma avaliação de 27 pacientes para o índice de necrose, que 12 apresentavam como índice valor acima de 90% e estes tiveram sobrevida geral de 61,4+/-15 meses. Os 15 restantes, com índice de necrose abaixo de 90%, tiveram sobrevida de 35,7+/-12 meses, o que constitui uma diferença estatisticamente significativa.

Cassone, Picci e Campanacci (1997), fazendo correlação entre o índice de necrose tumoral e a recidiva local do osteossarcoma, encontraram apenas seis pacientes com valores acima de 90%, dentre um total de 21 pacientes, cujo estudo da necrose foi feito. Nove pacientes tinham índice entre 60 e 90% e seis tinham índice abaixo de 60%.

Subseqüentemente, foi observado que aqueles pacientes, cujos índices foram acima de 90%, recidivaram em média após 23 meses e os demais recidivaram em média com 13 e nove meses, respectivamente, diferença esta que é significativa estatisticamente.

O emprego de terapias adjuvantes tem papel importante na ressecabilidade do tumor e, conseqüentemente, na sobrevida, pois ela delimita através de pseudo-cápsula bem definida, permitindo a sua ressecabilidade com maior segurança. Logo, a boa resposta local à quimioterapia explica o fato de que pacientes com altas taxas de necrose tumoral que recidivaram o fizeram em tempo maior quando comparados com aqueles com baixas taxas de necrose.

O tamanho do tumor foi encontrado, na quase totalidade dos casos, abaixo de oito centímetros no estudo do Maranhão, em que apenas um caso tinha tamanho maior que oito.

Matos, Pimentel e Leite (2002), estudando prospectivamente 27 pacientes com osteossarcoma em um período de 42 meses, encontraram que apenas sete apresentavam tamanho menor que 12cm. Contudo, nenhum evoluiu a óbito no período estudado, contrapondo-se a oito óbitos dentre os que apresentavam lesões maiores que 12 cm.

Os autores ainda discutem que, apesar de o grau de necrose e o tamanho do tumor terem sido mostrados como únicos achados na determinação do prognóstico de pacientes com osteossarcoma, o grau de necrose isoladamente não está disponível antes da intervenção cirúrgica, o que é um fator delimitante na decisão operatória adequada. A medida do tamanho do tumor pode ser realizada de maneira simples em exames radiográficos pré-tratamento, o que facilita este parâmetro para a tomada de decisão quanto ao tipo de cirurgia a ser realizada, ou seja: radical naqueles com pior prognóstico ou conservadora naqueles com uma perspectiva mais otimista.

Aksnes et al. (2006), em estudo retrospectivo de duas décadas sobre sarcoma de Edwing e osteossarcoma de alto grau através de registros no banco de dados de cânceres na Noruega, em análise univariada, encontraram, para as duas neoplasias, que o tamanho do tumor abaixo de 10cm, além da ausência de metástases, localizações afastadas de articulações e intensidade de quimioterapia determinavam maior sobrevida e, portanto, melhor prognóstico. A análise multivariada entre as variáveis estudadas na doença localizada também confirmou que o tamanho do tumor é um significativo fator favorável na determinação do prognóstico da doença.

Moon et al. (2005), estudando retrospectivamente 38 casos de pacientes com osteossarcoma de alto grau e relacionando o volume do tumor após quimioterapia como fator prognóstico, encontraram que pacientes com menor tamanho do tumor, logo menor volume tumoral, tinham maior tempo livre de metástases e maior sobrevida. No mesmo estudo os



autores fizeram análise multivariada entre as variáveis que poderiam determinar a sobrevida e encontraram que somente o tipo histológico e o tamanho do tumor foram determinantes estatisticamente significantes no maior tempo de sobrevida de doença livre de metástases.

No estudo no Maranhão, o estadiamento clínico do tumor teve maior frequência o IIA, seguido do IVA, IVB e IIB.

O estadiamento clínico abrange todos os dados relevantes antes do tratamento primário definitivo, incluindo exame físico, imagem e biópsia. O estudo radiológico permanece sendo o exame principal para determinar se a lesão requer outros exames de estadiamento e prediz a histologia da lesão. O estadiamento mais acurado de potencialmente todos os tumores malignos é realizado com a ressonância nuclear magnética (RNM). A cintilografia é o exame de escolha para avaliação da existência de múltiplas lesões. A biópsia do tumor completa o processo de estadiamento uma vez que oferece a graduação histológica da neoplasia, porém deve ser posterior aos exames de imagem e da avaliação clínica. Em sarcomas ósseos, devido à raridade de comprometimento linfonodal, salvo em casos de envolvimento clínico evidente, os tumores designados NX devem ser considerados como NO (AJCC, 2004).

Cassone, Picci e Campanacci (1997), no estudo de fatores determinantes da recidiva local do osteossarcoma, encontraram que a maioria dos pacientes tinha um estadiamento clínico IIB, seguido do estadiamento III. O estudo do Maranhão discorda, na medida em que o tumor determinante no estadiamento clínico foi menor.

Todavia, Ilic' et al. (2004), em estudo retrospectivo das características clínico-patológicas dos sarcomas ósseos na infância na cidade de Zagreb – Croácia, encontraram que o volume do tumor, determinado exclusivamente pela mensuração do tamanho da neoplasia, não foi estatisticamente significativo para a determinação da sobrevida dos pacientes com osteossarcoma. Em contrapartida, o estadiamento clínico, que depende de outras variáveis, bem como comprometimento linfonodal e presença de metástases além do tamanho do tumor, foi apontado junto com outros marcadores como a dosagem de desidrogenase láctica e a velocidade de hemossedimentação antes do tratamento, como fator prognóstico favorável estatisticamente significativo.

Dos pacientes com osteossarcoma estudados no CACON do Maranhão, menos da metade tinha metástases quando diagnosticados a doença. Dentre aqueles com doença metastática, o pulmão foi o sitio de implantação mais freqüente.

Rech et al. (2004), avaliando as características clínicas do osteossarcoma na infância e seus impactos no prognóstico, encontraram que dos 50 pacientes estudados, 19

possuíam doença metastática e dentre estes, igualmente ao estudo do Maranhão, a maioria tinha metástases pulmonares. Os mesmo autores ainda determinaram o tempo livre de doença durante cinco anos de seguimento e apontam resultados em que pacientes sem metástases tiveram uma média de tempo livre de doença de  $45 \pm 10,7\%$  meses e a dos com metástases foi zero, diferença esta que foi significativa estatisticamente.

Matos, Pimentel e Leite (2002), além da determinação do tamanho do osteossarcoma como fator prognóstico, observaram que dos vinte e sete pacientes estudados, oito apresentavam metástases sendo que o pulmão era o sítio mais freqüente e, dos oito óbitos apontados neste estudo, sete eram de doentes com metástases. Outrossim, quanto ao tratamento, os pacientes de osteossarcoma do CACON maranhense foram submetidos mais freqüentemente a cirurgias radicais, amputação e desarticulação, seguida da ressecção do tumor, procedimento este conservador.

A cirurgia conservadora é o tratamento de escolha para osteossarcomas e é associada a baixas recidivas locais. Contudo, existem algumas considerações importantes quanto a este procedimento cirúrgico planejado, sendo crucial que margens cirúrgicas sejam adequadas, logo o estadiamento da lesão primária deve ser preciso, determinando extensão da lesão e exata localização (CASSONE; PICCI; CAMPANACCI, 1997).

Yonomine (2002), em seu trabalho de revisão bibliográfica da literatura a respeito do tratamento cirúrgico de pacientes de até 12 anos portadores de osteossarcoma de alto grau em fêmur distal e tibia proximal, encontrou que, dentre os procedimentos de desarticulação, amputação, gioplastia; artrodese de joelho, endoprótese não convencional, endoprótese expansível e reconstrução biológica, estes dois últimos procedimentos tiveram melhores resultados, o que reafirma a cirurgia conservadora como método seguro e eficaz para o tratamento do osteossarcoma.

Os pacientes estudados por Rech et al. (2004), igualmente ao estudo no Maranhão, foram em sua maioria submetidos a cirurgia radical em detrimento da conservadora que teve menor freqüência. Todavia, os autores não fazem correlação entre o tipo de procedimento cirúrgico empregado e seu impacto na sobrevida global destes pacientes.

A terapia adjuvante é fundamental uma vez que o emprego de terapias novas tem mostrado papel importante na delimitação do tumor, permitindo uma ressecção mais segura e interferindo em uma melhor sobrevida dos pacientes (CASSONE; PICCI; CAMPANACCI, 1997).

Souhami (1983), em sua revisão bibliográfica histórica da literatura sobre o impacto da terapia adjuvante no tratamento de osteossarcoma, questiona o real valor da

quimioterapia na melhor sobrevida dos pacientes, posto que, para que as drogas pudessem alcançar um efeito significativo no tratamento do tumor, deveriam ser utilizadas altas doses e, ao mesmo tempo, submeter estes pacientes, na sua maioria crianças, a exposição de drogas cujos efeitos tardios não poderiam ser previstos.

Braga; Latorre e Curado (2002), em seu estudo comparativo sobre incidência, mortalidade e sobrevida do câncer pediátrico em Goiânia relatam que um importante fator associado ao sucesso terapêutico e melhor sobrevida reside na aderência ao tratamento, particularmente no câncer infantil que tende a ser reduzida uma vez da toxicidade dos esquemas terapêuticos. Os autores ainda sugerem que tais pacientes deveriam ser acompanhados em protocolos de ensaios clínicos já que o maior rigor do seguimento influenciaria na melhor aderência. Eles ainda citam a experiência dos Estados Unidos que obtiveram melhora substancial do prognóstico do câncer pediátrico após desenvolvimento de programa nacional de ensaios clínicos multicêntricos.

Apesar de controvérsias e limitações do uso de terapia adjuvante no tratamento dos osteossarcomas, a resposta histológica do tumor primário ao tratamento é fator prognóstico de grande relevância já que os pacientes considerados bons respondedores da quimioterapia tem índices de necrose maiores que 90%, constituindo assim um preditor de melhor sobrevida e de menor possibilidade de desenvolvimento de metástases. Entretanto, a avaliação do prognóstico e sobrevida de um paciente com câncer ósseo perpassa o campo do estudo clínico-radiológico e histopatológico e adentra os caminhos da Biologia Molecular, cujas perspectivas são enormes no entendimento da gênese destes tumores, na descoberta de terapêuticas menos agressivas e ao mesmo tempo mais eficazes além da determinação acurada do prognóstico do paciente.

Fuchs et al. (2001), em seu estudo de identificação de possíveis marcadores para o sarcoma osteogênico, afirmam que a identificação de marcadores moleculares pertinentes a diferentes tipos de osteossarcoma é vital para o estabelecimento de terapia adequada para os pacientes com esta doença. Os autores ainda apontam que as pesquisas atuais sugerem fortes tendências para que o futuro do diagnóstico do câncer e critérios de prognóstico sejam amplamente guiados pela expressão e monitoramento dos marcadores tumorais.

Toledo (2002), em seu estudo de investigação genética e citogenética molecular dos osteossarcomas, identificou a expressão do protooncogene ERB-B2 como fator determinante de mau prognóstico. A autora sugere ainda que a proteína ERB-B2 deveria ser utilizada como alvo terapêutico no tratamento dos osteossarcomas.

Diller et al. (1990), estudando o papel do p53 no controle no ciclo celular de linhagens de células de osteossarcomas, encontraram alterações no gene que codifica esta proteína em 9 das 10 linhagens estudadas e afirma que a inativação deste gene parece ser importante no crescimento de vários osteossarcomas. Já Overholtzer et al. (2003), estudando em 34 pacientes diagnosticados com osteossarcoma de alto grau a correlação entre mutações da p53 e a presença de elevada instabilidade genômica, observaram que a proteína p53 estava mutada em 32 pacientes, sendo que ela se encontrava super-expressada entre as amostras de células que continham altos níveis de instabilidade genética.

O conhecimento dos mecanismos de ação das proteínas mutantes no desenvolvimento das células tumorais é importante para a criação de modelos experimentais que validem a terapia genômica.

Couderc et al. (2006), criaram modelo de inativação da função transcricional da p53 mutante utilizando um vetor viral contendo uma proteína p53 quimérica. Os autores observaram que houve uma inibição na atividade transcricional da p53 e presumem a aplicação deste modelo em protocolos de terapia genética baseados, entre outros motivos, na segurança da expressão terapêutica do gene quimérico nas células tumorais a serem tratadas.

Sob este aspecto de perspectivas para novos tratamentos, Pedersen et al. (2004), conseguiram induzir a apoptose de células tumorais de osteossarcoma mediada por interferon  $\gamma$  em meio de cultura com a proteína S100, pertencente à família de proteínas cálcio ligantes. A apoptose mediada pelo interferon  $\gamma$  é importante na contenção do crescimento de células tumorais. Todavia, algumas linhagens de células parecem não serem sensíveis às ações deste mediador. A descoberta da proteína S100 como um sensibilizador dessas células resistentes constitui uma nova possibilidade de aplicação na terapia do câncer ósseo futuramente. Entretanto, o desenvolvimento de estudos que envolvam o entendimento das interações celulares como portas para novas possibilidades de abordagem terapêutica não é mérito apenas dos tempos atuais. Oreffo et al. (1985), já faziam estudos com linhagens de células de osteossarcoma em meios enriquecidos com ácido retinóico e em seu estudo experimental eles observaram que havia uma inibição da proliferação de células da linhagem UMR 106 de osteossarcoma.

Aprofundando o entendimento da genética do câncer pediátrico, entende-se que, como o fator genético hereditário é o determinante para o desenvolvimento destas neoplasias, existe uma correlação na gênese dos tumores primários na infância.

Weichselbaum, Becket e Diamond (1988), estudando as alterações citogenéticas e genéticas entre os retinoblastomas e osteossarcomas, apontaram que o gene Rb, responsável

pelo desenvolvimento do retinoblastoma hereditário, quando sofre alterações, principalmente associadas à radiação, levam ao desenvolvimento de osteossarcoma. Portanto, os autores afirmam que pacientes com retinoblastoma hereditário têm alto risco para o desenvolvimento secundário de outras neoplasias, em particular o osteossarcoma.

Existem fortes evidências, de que a inativação do gene do retinoblastoma (Rb) é importante na formação do osteossarcoma. Essas neoplasias ósseas têm frequentemente rearranjos detectáveis do produto do gene Rb, a proteína p105. Desse modo, pacientes com retinoblastoma têm risco aumentado de desenvolver osteossarcoma pela exposição do gene a mutações. Isto é provado pelo fato de que a introdução do gene íntegro do retinoblastoma em células de osteossarcoma limita o seu crescimento celular (DILLER et al., 1990).

O osteossarcoma também é associado a algumas síndromes genéticas. David et al. (2005), estudando o papel do fator de crescimento regulador da proteína S6 Kinase RSK2, que se encontra inativada na síndrome de Coffin-Lowry em humanos, apontaram que esta inativação aumenta o risco para desenvolvimento de osteossarcoma, uma vez que há uma alteração na função dos osteoblastos e diferenciação anormal de osteoclastos, além de uma inibição no processo de contenção de proliferação celular e apoptose, que é normalmente desenvolvido pela proteína c-Fos, que tem o seu fenótipo alterado pela diminuição da expressão do gene Phex, que é determinada pela inativação da RSK2.

Contudo, avanços da Biologia Molecular, devido ao grande universo de estudo e as inúmeras possibilidades de pesquisa, ainda não conseguiram elucidar todas as questões que se referem ao desenvolvimento do osteossarcoma, sendo ainda uma incógnita a ser decifrada pelas grandes mentes da atualidade e do futuro.

Quanto à mortalidade por osteossarcoma, o estudo no Maranhão tem sua limitação, pois não traz dados de todos os pacientes que foram estudados nesta pesquisa devido à perda de seguimento no CACON de São Luís-MA.

Sabe-se, porém, que as taxas de mortalidade por câncer em crianças em países desenvolvidos têm diminuído, mas continuam sendo a segunda causa de morte nesta faixa etária. Alguns países da América Latina, como Cuba, Uruguai e Argentina, têm as maiores taxas do continente em mortalidade por câncer pediátrico (BRAGA; LATORRE; CURADO, 2002).

Esta contribuição científica, baseia-se em dados epidemiológicos, clínicos e histopatológicos do osteossarcoma e comporta subsídios para o desenvolvimento de trabalhos posteriores.

## 6 CONCLUSÃO

O osteossarcoma é o tumor ósseo maligno mais comum na faixa etária de 15 a 20 anos no Estado do Maranhão;

Este tumor acomete indistintamente os gêneros masculino e feminino;

A maioria dos casos foi de origem do interior do Estado do Maranhão;

A localização tumoral mais comum foi o fêmur esquerdo;

O tipo histopatológico predominante foi o convencional com grau histológico III, seguido do telangiectásico e periosteal;

Os pacientes deste estudo foram diagnosticados tardiamente, fato demonstrado pela maior frequência de estadiamento clínico IIA, seguido de IVA, com presença de metástases principalmente em sítio pulmonar.

## REFERÊNCIAS

AKSNES, L. H.; HALL, K. S.; FOLLERAAS, G.; STENWIG, A. E.; BJERKEHAGEN, B.; TAKSDAL, I.; WINDEREN, M.; BRULAND, O. S.; SAETER, G. Management of High-Grade Bone Sarcomas Over Two Decades: the Norwegian Radium Hospital Experience. **Acta Oncologica**, Basingstoke, v. 45, n.1, p. 38 – 46, fev. 2006.

ÁLAVA, E. de. Patologia Molecular de los Sarcomas. **Oncologia**, Barcelona, v. 28, n. 9, p. 22 – 38, set. 2005.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC). **Manual de Estadiamento do Câncer**. Tradução: Daniela Dornelles Rosa. São Paulo: Artmed, 2004. 432 p.

APLEY, A. G. Tumores. In: APLEY, A. G.; SOLOMON, L. **Ortopedia e Fraturas em Medicina e Reabilitação**. 6. ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2002. p. 103 – 120.

AYALA, A. K.; CZERNIAK, B.; RAYMOND, A. K.; KNUUTILA, S. Periosteal Osteosarcoma. In: FLETCHER, D. M.; UNNI, K. K.; MERTENS, F. **World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Soft Tissue and Bone**. Lyon: IARC Press, 2002. p. 282 – 283.

BLACKWELL, J. B.; THRELFALL, T. J.; MCCAUL, K. A. **Primary Malignant Bone Tumours in Western Australia, 1972 – 1976**. Pathology, Londres, v. 37, n. 4, p. 278 – 283, ago. 2005.

BLEYER, W. A. The Impact of Childhood Cancer on the US and the World. **CA-A: Cancer of Journal for Clinicians**, Atlanta, v. 40, n. 6, p. 355 – 367, jun. 1990.

BLEYER, W. A. The U.S. Pediatric Cancer Clinical Trials Programs: International implications and the way forward. **European Journal of Câncer**, Amsterdam, v. 33, n. 9, p. 1439 – 1447, ago. 1997.

BOEHM, A. K.; NEFF, J. R.; SQUIRE, J. A.; BAYANI, J.; NELSON, M; BRIDGE, J. A. Cytogenetic Findings in 36 Osteosarcoma Specimens and a Review of The Literature. **Pediatric Pathology and Molecular Medicine**, Tucson, v. 19, n. 5, p. 359 – 376, set. 2000.

BRAGA, P. E.; LATORRE, M. R. D. O; CURADO, M. P. Câncer na Infância: Análise Comparativa da Incidência, Mortalidade e Sobrevida em Goiânia (Brasil) e Outros Países. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 1, p. 33 – 44, jan./fev. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **TNM: classificação de tumores malignos**. 6. ed. Rio de Janeiro, 2004.

\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Epidemiologia dos tumores da criança e do adolescente**. Disponível em: <http://www.inca.org.br>. Acessado em: 27 out. 2005.

BRASILEIRO FILHO, G. **Bogliolo Patologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2000. p. 1328.

BRIDGE, J. A.; NELSON, M.; MCCOMB, E.; MCGUIRE, M. H.; ROSENTHAL, H.; VERGARA, G.; MAALE, G. E.; SPANIER, S.; NEFF, J. R. Cytogenetic Findings in 73 Osteosarcoma Specimens and a Review of The Literature. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, New York, v. 95, n. 1, p. 74 – 87, mai. 1995.

CASSONE, A. E.; PICCI, P.; CAMPANACCI, M. Recidiva Local em Osteossarcoma. **Revista Brasileira de Ortopedia**, Rio de Janeiro, v. 32, n. 11, p. 882 – 886, nov. 1997.

CHANTLER, M. L. Introdução e Abordagem à Oncologia. In: PILLOT, G.; CHANTLER, M.; MAGIERA, H.; PELES, S.; UY, G.; FRIEDMAN, J. D.; GIORBA, M. **Hematologia e Oncologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 109 – 114.

COEBERGH, J. W.; CAPOCCIA, R.; GATTA, G.; MAGNANI, C.; STILLER, C. A. Childhood Cancer Survival in Europe, 1978-1992: The EURO CARE Study. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 37, n. 6, p. 671 – 672, abr. 2001.

COSTA, C. M. L.; MENDES, W. L. Tumores ósseos na Infância. In: LOPES, A.; IYEYASU, H.; ALMEIDA, E. S.; CASTRO, R. M. **Oncologia para a Graduação**. 1. ed. São Paulo: Tecmed, 2005. p. 515 – 520.

COUDERC, B.; PENARY, M.; TOHFE, M.; PRADINES, A.; CASTEIGNAU, A.; BERG, D.; FAVRE, G. Reversible Inactivation of The Transcriptional Function of p53 Protein by Farnesylation. **BMC Biotechnology**, Londres, v. 6, n. 26, p. 6350 – 6361, 29 mai. 2006.

CRIFE, T.P. Osteosarcoma. **Emedicine**. Cincinnati. Disponível em: <<<http://www.emedicine.com/ped/topic1684.htm>>>. Acesso em: 10 ago. 2006.

DAVID, A.; RIOS, A. R.; TARRAGO, R. P.; OTHARAN, E. R.; DA MOTTA, L. Q.; ALMEIDA, S. G. Osteossarcoma: Revisão de 39 casos. **Revista Brasileira de Ortopedia**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 1, p. 45 – 48, jan. 1998.



DAVID, J. P.; MEHIC, D.; BAKIRI, L.; SCHILLING, A. F.; MANDIC, V.; PRIEMEL, M.; IDARRAGA, M. H.; RESCHKE, M. O.; HOFFMANN, O.; AMLING, M.; WAGNER, E. F. Essential Role of RSK2 in c-Fos-Dependent Osteosarcoma Development. **The Journal of Clinical Investigation**, New York, v. 115, n. 3, p. 664 – 672, mar. 2005.

DESANDES, E.; CLAVEL, J.; BERGER, C.; BERNARD, J. L.; BLOUIN, P.; LUMLEY, L.; DEMEOCQ, F.; FREYCON, F.; GEMBATA, P.; GOUBIN, A.; GALL, L. E.; PILLON, P.; SOMMELET, D.; TRON, I.; LACOUR, B. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. **Pediatric Blood Cancer**, USA., v. 43 , n. 7, p. 749-757.2004.

DILLER, L.; KASSEL, J.; NELSON, C. E. ; GRYKA, M. A. ; LITWAK, G.; GEBHARDT, M.; BRESSAC, B. ; OZTURK, M.; BAKER, S. J.; VOGELSTEIN, B.; FRIEND, S. H. p53 Functions as a Cell Cycle Control Protein in Osteosarcomas. **Molecular and Cellular Biology**, Washington, v. 10, n. 11, p. 5772 – 5781, nov. 1990.

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE. Serviço de ortopedia. **Tumores ósseos**. Disponível em: <<[www.hcanc.org.br/dmeds/cpelv/caososse.html](http://www.hcanc.org.br/dmeds/cpelv/caososse.html)>>. Acesso em: 01.mai.2005.

FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo demográfico 2000. Disponível em: <<[http://www. ibge.gov.br/](http://www.ibge.gov.br/)>>. Acesso em: 04.fev.2006.

FUCHS, B.; ZHANG, K.; SCHABEL, A.; BOLANDER, M. E.; SARKAR, G. Identification of Twenty-Two Candidate Markers for Human Osteogenic Sarcoma. **Gene**, Barking, v. 278, n. 1-2, p. 245 – 252, out. 2001.

GORLICK, R.; HUVOS, A. G.; HELLER, G.; ALEDO A., BEARDESLEY, G. P.; HEALEY, J. H.; MEYERS, P. A. Expressions of HER2/erb-2 correlates with survival in osteosarcoma. **Journal Clinical of Oncology**, Orlando, v. 17, n. 9, p. 2781 – 2789, set. 1999.

GREGIANIN, L. J. Oncologia pediátrica. In: FERREIRA, J. P. (ORG). **Pediatria: diagnóstico e tratamento**. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 869 – 879.

HAMPTON, J. W. The Disproportionately lower cancer survival rate with increased incidence and mortality in minorities and underserved americans. **Cancer**, New York, v. 83, n. 8, p. 1687 – 1690, set. 1998.

HENDERSON B. E; FEIGELSON, H. S. Hormonal Carcinogenesis. **Carcinogenesis**, Oxford, v. 21, n. 3, p. 427 – 433, mar. 2000.

HOSPITAL DO CÂNCER. Centro de Tratamento e Pesquisa. Registro Hospitalar de câncer. São Paulo, 1994. Disponível em: <<http://www.hcanc.org.br/>> Acesso em: 25.jan.2006.

ILIC', I.; MANOJIOVIC, S.; CEPULIC, M.; ORLIC, D.; SEIWERTH, S. Osteosarcoma and Ewing's Sarcoma in Children and Adolescents: Retrospective Clinicopathological Study. **Croatian Medical Journal**, Zagreb, v. 45, n. 6, p. 740 – 745, dez. 2004.

INWARDS, C. Y.; KUNNTILA, S. Low Grade Central Osteosarcoma. In: FLETCHER, D. M.; UNNI, K. K.; MERTENS, F. **World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Soft Tissue and Bone**. Lyon: IARC Press, 2002. p. 275.

JEMAL, A.; THOMAS, A.; MURRAY, T.; THUN, M. Cancer Statistics, 2002. **A Cancer Journal for Clinicians**, Atlanta, v. 52, n. 1, p. 23 – 47, jan./fev. 2002.

JESUS-GARCIA FILHO, R. Osteossarcoma. In: FORONES, N. M.; JESUS-GARCIA FILHO, R.; TADOKORO H.; FREIRE, C. A. R. **Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar UNIFESP/EPM**. 2. ed. São Paulo: Manole, 2005. p. 237 – 240.

\_\_\_\_\_. **Tumores Produtores de Tecido Ósseo: OSTEOSSARCOMA**. São Paulo: UNIFESP, 2001. Disponível em: <<<http://www.unifesp.br/dorto-onco/livro/tumor3p4.htm>>> Acesso em: 23.ago. 2006.

JL, J.; HEMMINKI, K. Incidence of Multiple Primary Malignancies Among Patients with Bone Cancer in Sweden. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology**, Berlim/Heidelberg, v. 132, n. 8, p. 529 – 535, 17 mai. 2006.

KALIL, R.; BRIDGE, J. A. Small Cell Osteosarcoma. In: FLETCHER, D.; UNNI, K. K.; MERTENS, F. **World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Soft Tissue and Bone**. Lyon: IARC Press, 2002. p. 273 – 274.

KIRPENSTEIJN, J.; KIK, M.; RUTTEMAN, G. R.; TESKE, E. Prognostic Significance of a New Histologic Grading System for Canine Osteosarcoma. **Veterinary Pathology**, Lawrence, v. 39, n. 2, p. 240 – 246, mar. 2002.

KRAMÁROVÁ, E.; PLESKO, I.; BLACK, R. J.; OBSITNÍKOVÁ, A. Improving Survival for Childhood Cancer in Slovakia. **International Journal of Cancer**, Hoboken, v. 65, n. 5, p. 594 – 600, mar. 1996.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Patologia: Bases Patológicas das Doenças**. 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 1504 p.

LATORRE, M. R. D. O. **Câncer em Goiânia**: análise de incidência e da mortalidade no período de 1988-1997. 2001. 108 f. Tese de livre docência – Programa de Pós-Graduação em Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

LI, F. P.; FRAUMENI Jr, J. F. Prospective Study of Family Cancer Syndrome. **JAMA**, Chicago, v. 247, n. 19, p. 2692 – 2694, mai. 1982.

LIMA, J. J. G.; MANZI, F. R.; DA SILVA, F. L., BAPTISTA, M. Z. Osteossarcoma Extra-Esquelético na Região Cervical – Revisão da Literatura e Relato de Caso Clínico. **Radiologia Brasileira**, São Paulo, v. 35, n. 5, p. 315 – 319, set./out. 2002.

MACHADO, T. M. S.; ODONE FILHO, V. Osteossarcoma In: BUZAID, A. C.; MARQUES, R. **Manual de Oncologia Clínica do Hospital Sírio-Libanês**. 3. ed. São Paulo: Hospital Sírio Libanês, 2005. p. 358 – 363.

MAHONEY, M. C.; NASCA, P. C.; BURNETT, W. S.; MELIUS, J. M. Bone Cancer Incidence Rates in New York State: Time Trends and Fluoridated Drinking Water. **American Journal of Public Health**, Washington, v.81, n. 4, p. 475 – 479, abr. 1991.

MAITRA, A.; WANZER, D.; WEIBERG, A. G.; ASHFAQ, R. Amplification of HER2/neu oncogene is uncommon in pediatric osteosarcomas. **Cancer**, New York, v. 92, n. 3, p. 677 – 683, ago. 2001.

MATOS, M. A.; PIMENTEL, N.; LEITE, A. A. Significado Prognóstico do Tamanho Tumoral no Osteossarcoma Infantil. **Acta Ortopédica Brasileira**, São Paulo, v. 10, n. 3, jul./ago./set. 2002.

MATSUNO, T.; OKADA, K.; KNUUTILA, S. Telangiectatic osteosarcoma. In: FLETCHER, C. D. M.; UNNI, K. K.; MERTENS, F. **World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone** 2002. Lyon: IARC Press, 2002. p. 271 – 272.

MENDES, W. L.; PENNA, V.; LOPES, V. P. Osteossarcoma na Infância. In: KOWALSKI, L. P.; AGNELLI, A.; SALVAJOLI, J. V.; LOPES, L. F. **Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia**. 2 ed. São Paulo: Âmbitos Editores, 2000. p. 251 – 253.

MEYERS P. A.; GORLICK, R. Osteossarcoma. In: **Clínicas Pediátricas da América do Norte**. Belo Horizonte: Interlivros, 1997. p. 973 – 989.

MIRRA, A. P.; VENEZIANO, D. B.; LATORRE, M. R. D. O. Incidência, Mortalidade e Sobrevida do Câncer da Infância no Município de São Paulo, 2001. Disponível em: <<<http://www.saudebrasilnet.com.br/premios/oncologia/premio2/trabalhos/saude014.pdf>>>. Acesso em: 20.ago.2006.

MOON, S. H.; SHIN, K. H.; SUH, J. S.; YANG, W. I.; NOH, J. K.; HAHN, S.B. Tumor Volume Change After Chemotherapy as a Predictive Factor of Disease Free Survival for Osteosarcoma. **Yonsei Medical Journal**, Seul, v. 46, n. 1, p. 119 – 124, fev. 2005.

NANDAKUMAR, A.; ANANTH, N.; APPALI, L.; SWAMY, K.; MUKHERJEE, G.; VENUGOPAL, T.; REDDY, S.; DHAR, M. Descriptive Epidemiology of Childhood Cancers in Bangalore, India. **Cancer Causes Control**, Bangalore, v. 7, n. 4, p. 405 – 410, jul. 1996.

NEFF, J. R. Sarcomas of Bone. In: ABELOFF, M. D.; ARMITAGE, J. C.; LICHTER, A. S.; NEIDERHUBER, J. E. **Clinical Oncology**. 3. ed. Philadelphia: Elsevier inc., 2004. p. 2471 – 2572.

OREFFO, R. O. C.; FRANCIS, M. J. A.; TRIFFITT, J. T. Vitamin A Effects on UMR 106 Osteosarcoma Cells Are Not Mediated by Specific Cytosolic Receptors. **Biochemical Journal**, Londres, v. 232, n. 2, p. 599 – 603, dez. 1985.

OVERHOLTZER, M.; RAO, P. H.; FAVIS, R.; LU, X. Y.; ELOWITZ, M. B.; BARANY, F.; LADANYI, M.; GORLICK, R.; LEVINE, A. J. The Presence of p53 Mutations in Human Osteosarcoma Correlates with High Levels of Genomic Instability. **Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America**, Washington, v. 100, n. 20, p.11547 – 11552, 30 set. 2003.

PARKIN, D. M.; STILLER, C. A.; DRAPER, G. J.; BIEBER, C. A.; TERRACINI, B.; YOUNG, J. L. **International Incidence of Childhood Cancer**. 87. ed. Lyon: IARC Scientific Publications, 1988. 389 p.

PARKIN, D. M.; KRAMAROVA, E.; DRAPER, G. J.; MASUYER, E.; MICHAELIS, J.; NEGLIA, J.; QURESHI, S.; STILLER, C. A.; . **International Incidence of Childhood Cancer**. 144. ed. Lyon: IARC Scientific Publications, 1998. 433 p.

PEDERSEN, K. B.; ANDERSEN, K.; FODSTAD, O.; MAELANDSMO, G. M.; Sensitization of Interferon- $\gamma$  Induced Apoptosis in Human Osteosarcoma Cells by Extracellular S100A4. **BMC Cancer**, Londres, v. 4, 52 – 68, 19 ago. 2004.

PETRILLI, A. S.; SILVA, N. S. Diagnóstico e Terapêutica do Câncer Infantil. In: PRADO, F. C.; RAMOS, J.; VALLE, J. R. **Atualização Terapêutica Manual Prático de Diagnóstico e Tratamento**. 20. ed. São Paulo: Ed. Artes Médicas, 2001. p. 1217 – 1218.

RANGEL, M. R. U.; CIPOLITTI, R.; FABBRO, L.; FONTES, A. M.; BOTELHO, M. Estudo Epidemiológico do Câncer em Menores de Vinte Anos, no Estado de Sergipe-Brasil, no Período de 1980-1999. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 48, n. 2, p. 271 – 276, abr./mai./jun, 2002.

RAYMOND, A. K; AYALA, A. G.; KNUUTILA, S. Conventional Osteosarcoma. In: FLETCHER, D. M.; UNNI, K. K.; MERTENS, F. **World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Soft Tissue and Bone in Pathology & Genetics**. Lyon: IARC Press, 2002. p. 264 – 270.

RECH, A.; CASTRO Jr, C. G.; MATTEI, J.; GREGIANIN, L.; LEONE, L. D.; DAVID, A.; RIVERO, L. F.; TARRAGO, R.; ABREU, A.; BRUNETTO, A. L. Características clínicas do osteossarcoma na infância e sua influência no prognóstico. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 80, n. 1, p. 65 – 70, jan./fev. 2004.

RIOS, L. **Estudos de Geografia do Maranhão**. 1. ed. São Luís: Graphis, 2001. p. 93 - 123.

ROSENTHAL, D. I. Tumores ósseos. In: GOLDMAN, L.; BENNETT, J.C. **Tratado de Medicina Interna**. 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2001. p. 1583 – 1584.

SANDBERG, A. A., BRIDGE, J. A. Update on Cytogenetics and Molecular Genetics of Bone and Soft Tissues Tumors. Synovial Sarcoma. **Cancer Gen Cytogen**, v. 133, p. 1 – 23, fev. 2002.

SECRETARIA DA SAÚDE-BA, Superintendência de Vigilância à Saúde, Diretoria de Vigilância Epidemiológica, Programa de Vigilância do Câncer e seus fatores de risco. **Câncer no Estado da Bahia: perfil do morbimortalidade**. Bahia, 2004.

SILVA, D.B.; BARRETO, J. H. S.; PIANOVSKI, M. A. D. Diagnóstico Diferencial dos Tumores sólidos. In: LOPES, F.A.; CAMPOS JUNIOR, D. (Org.). **Tratado de Pediatria**. São Paulo: Manole, 2007.

SILVA, G. M.; TELES, S. S.; DO VALLE, E. R. M. Estudo Sobre as Publicações Brasileiras Relacionadas a Aspectos Psicossociais do Câncer Infantil – Período de 1998 a 2004. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 3, p. 253 – 261, jul./ago./set. 2005.

SIMON, R. Clinical Prognostic Factors in Osteosarcoma. **Cancer Treat Report.** v. 62, p. 193 – 197, 1978.

SOUHAMI, R. L. What Has Adjuvant Chemotherapy of Osteosarcoma Achieved? Discussion Paper. **Journal of the Royal Society of Medicine**, Londres, v. 76, n. 11, p. 943 – 946, nov. 1983.

SPANIER, S. S.; SCHUSTER, J. J.; GRIEND, R. A. V. The Effect of Local Extent of the Tumor on Prognosis in Osteosarcoma. **The Journal of bone and joint surgery. American volume**, Boston, v. 72, n. 5, p. 643 – 653, 1990.

TEIXEIRA, R. A. P.; BRUNIERA, A. P.; CUSATO, M. P.; BORSATO, M.L. Câncer Infantil. In: BARACAT, F. P.; FERNANDES Jr., H. J. **Cancerologia Atual: Um Enfoque Multidisciplinar.** São Paulo: Roca, 2000. p. 423 – 446.

TOLEDO, S. R. C. Sarcoma Ósseo e de Partes Moles. In: FERREIRA, C. G.; ROCHA J. C. **Oncologia Molecular.** São Paulo: Atheneu, 2004. p. 263 – 269.

TORTAJADA, J. F. TOMERO, O. B.; GARCIA, JA, O.; MORALES, L. C.; CASTELL, J. C.; PERALES, V. M.; CASAS, L. M. Factores de Riesgo para los Tumores Óseos Malignos Pediátricos. **Anales de Pediatría**, Barcelona, v. 63, n. 6, p. 537 – 547, dez. 2005.

TOY, E. C.; GIRARDET, R.G.; HORMANN, M.D.; LAHOTI, S.L.; MCNEESE, M.C.; PARKS, D.K.; YETMAN, R.J. **Casos Clínicos em Pediatría.** Tradução: Tatiana Job. Porto Alegre: Artmed, 2005. p. 431 – 436.

UNNI, K. K.; KNUUTILA, S. Paraosteal Osteosarcoma In: FLETCHER, D. M.; UNNI, K. K.; MERTENS, F. **World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Soft Tissue and Bone.** Lyon: IARC Press, 2002. p. 279 – 281.

WEICHSELBAUM, Ralph. R.; BECKET, M.; DIAMOND, A. Some retinoblastomas, osteosarcomas, and Soft Tissue Sarcomas May Share a Common Etiology. **Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America**, Washington, v. 85, n. 7, p. 2106 – 2109, abr. 1988.

WESSELS, G.; HESSELING, P. B. Outcome of Children Treated for Cancer in the Republic of Namibia. **Medical and Pediatric Oncology**, Philadelphia, v. 27, n. 6, p. 160 – 164, set. 1996.

WOLD, L.; McCARTHY, E.; KNUUTILA, S. High grade surface osteosarcoma. In: FLETCHER, D. M.; UNNI, K. K.; MERTENS, F. **World Health Organization Classification of Tumours: Tumours of Soft Tissue and Bone**. Lyon: IARC Press, 2002. p. 284 – 285.

YEOLE, B. B; JUSSAWALIA, D. J. Descriptive Epidemiology of Bone Cancer in Greater Mumbay. **Indian Journal of Cancer**, v. 35, n. 3, p. 101 – 106, 1998.

YONOMINE, E. S. **Meta-análise de Reconstruções no Esqueleto Imaturo de Sarcomas Ósseos**. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2002. 150p.

## **APÊNDICES**



## Apêndice A

## FICHA PROTOCOLO

**I-IDENTIFICAÇÃO:**

Nome.....

Data de nascimento..... Idade ( anos).....

Sexo: M ( ) F ( ), Cor: Branca ( ) Parda ( ) Negra ( )

Naturalidade: São Luís-Ma: Sim ( ) Não ( ) – Interior: .....

Endereço atual:.....

Telefone.....

Grau de instrução: Analfabeto ( ); Fundamental Incompleto ( ); Fundamental Completo ( )  
2º Grau ( ); Superior ( )

Profissão: Estudante ( ) Outros ( ) .....

**II – QUEIXA PRINCIPAL:**.....  
.....Outros sintomas: Fadiga: Não ( ) Sim ( ), Anorexia: Não ( ) Sim ( ), Perda de peso: Não ( )  
Sim ( )**III – EXAME FÍSICO**

Peso.....kg - Altura.....m

Linfonodos: Não ( ), Sim ( ), local.....

Dificuldade de deambulação: Não ( ), Sim ( ), fratura patológica: Não ( ) Sim ( )

Local do tumor primário: fêmur ( ), tíbia ( ), fibula ( ), úmero ( ), ulna ( ), rádio ( )

Outros:

local.....

**IV – RADIOGRAFIA SIMPLES:**

Não ( ) Sim ( )

Local do membro acometido:.....

Laudo .....

Radiografia do tórax: Não ( ) Sim ( ) Laudo: .....

#### **V – TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA:**

Não ( ) Sim ( )

Local do membro acometido: .....

Laudo: .....

#### **VI – CINTILOGRAFIA OSSEA:**

Não ( ) Sim ( ) Laudo: .....

#### **VII – RESSONÂNCIA MAGNÉTICA:**

Não ( ) Sim ( ) Laudo: .....

#### **VIII – METÁSTASE:**

Não ( ) Sim ( ) Laudo .....

#### **IX – ESTADIAMENTO POR TNM:**

##### **a) - Grupamento por Estádios**

Estádio IA	T1	NO,NX	MO	Baixo grau	Não( )Sim( )
Estádio IB	T2	NO,NX	MO	Baixo grau	Não( )Sim( )
Estádio IIA	T1	NO,NX	MO	Alto grau	Não( )Sim( )
Estádio IIB	T2	NO,NX	MO	Alto grau	Não( )Sim( )
Estádio III	T3	NO,NX	MO	Qualquer grau	Não( )Sim( )
Estádio IVA	Qualquer T	NO,NX M1a		Qualquer grau	Não( )Sim( )
Estádio IVB	Qualquer T	N1	Qualq.M	Qualquer grau	Não( )Sim( )
	Qualquer T	Qualquer N	M 1b	Qualquer grau	Não( )Sim( )

##### **b) Resumo esquemático**

Osso

T1	≤8 cm	Não ( ) Sim ( )
T2	> 8cm	Não ( ) Sim ( )
T3	Tumor descontínuo na localização primária	Não ( ) Sim ( )
N1	Regional	Não ( ) Sim ( )
M1a	Pulmão	Não ( ) Sim ( )
M1b	Outras localizações	Não ( ) Sim ( )
	Baixo grau	Não ( ) Sim ( )
	Alto grau	Não ( ) Sim ( )

**X – PROCEDIMENTO CIRÚRGICO DA TUMORAÇÃO**

Ressecção: Não ( ) Sim ( ), Amputação: Não ( ) Sim ( ), Desarticulação Não ( ) Sim ( ),

Exérese Não ( ) Sim ( )

Metástase: Não ( ) Sim ( ) Local: .....

**XI – EVOLUÇÃO**

Óbito: ( ) Alta ( ) para tratamento domiciliar

## Apêndice B

## EXAME HISTOPATOLÓGICO

Nome do paciente .....

Idade (anos).....

Registro laboratorial.....

Clínica:.....

Dados do material: Biópsia Não ( ) Sim ( )

Localização:.....

Informações clínicas:.....

Impressão diagnóstica:

Relatório:

a) Macroscopia:.....

b) Microscopia:

Variedade histológica:

Convencional:

Osteoblástico	Não ( ) Sim ( )
Condroblástico	Não ( ) Sim ( )
Fibroblástico	Não ( ) Sim ( )
Convencional sem especificação de células	Não ( ) Sim ( )

Telangietásico Não ( ) Sim ( )

Justacortical parosteal Não ( ) Sim ( )

Justacortical periosteal Não ( ) Sim ( )

Estadiamento do tumor por TNM .....

Grau da necrose:

Focal	Não ( ) Sim ( )
Extensa	Não ( ) Sim ( )
Moderada	Não ( ) Sim ( )

Conclusão diagnóstica .....

## Apêndice C – Carta enviada aos familiares dos pacientes

São Luís, março de 2006

Sr(a)

Responsável por: .....

Prezado(a) Senhor(a),

O Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB), solicita informações a respeito de ..... que foi internado neste hospital. Tal solicitação é unicamente para o controle dos pacientes internados neste hospital.

Certo de sua atenção, peço-lhe enviar-nos o mais breve possível a carta resposta anexa.

Atenciosamente,

Dra. Raimunda Ribeiro da Silva

Patologista do IMOAB

Dr. Francisco Amazonas de Assis Mello

Médico Pesquisador

Apêndice D – Carta resposta (com porte pago)

CARTA RESPOSTA

Paciente: .....

Em tratamento:

Falecido:

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

---

Assinatura do responsável e o parentesco

## Apêndice E – Termo de Compromisso para Utilização de Dados Hospitalares

Com a intenção de realizar um estudo observacional e descritivo em menores de 20 anos de idade com diagnóstico de osteossarcoma, no Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello (IMOAB), no período de abril de 1996 a abril de 2006, dirigimo-nos a V. Sa. para solicitar a permissão para termos acesso ao Arquivo Geral do Hospital para manuseio dos prontuários dos pacientes com a referida patologia, bem como ao Laboratório de Anatomopatologia, objetivando desenvolver a pesquisa. Comprometemo-nos a assumir a responsabilidade pela manutenção da privacidade das informações que fazem parte dos prontuários dos pacientes, reservando o anonimato dos estudos quando da sua divulgação.

**NOME DA PESQUISA:** OSTEOSSARCOMA EM SÃO LUÍS-MARANHÃO: Análise dos aspectos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos em menores de 20 anos em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) em São Luís-Ma.

É nosso objetivo pesquisar e abordar os dados epidemiológicos, clínicos e histopatológicos de osteossarcoma diagnosticados nos últimos 10 anos, registrados no Instituto Maranhense de Oncologia Aldenora Bello – IMOAB em São Luis-Ma.

**PROCEDIMENTO DE ESTUDO:** O trabalho inicial constará de identificação dos pacientes através do diagnóstico histopatológico de todos os pacientes menores de 20 anos, portadores de osteossarcoma, cujo estudo será realizado através dos prontuários, que fornecem as informações, as quais deverão constar no protocolo de estudo. Os laudos e as lâminas dos histopatológicos (com cortes corados pela Hematoxilina-Eosina) serão revisados pelo Serviço de Anatomopatologia do IMOAB, para a graduação histológica.

**CUSTO / REEMBOLSO:** Não haverá nenhum custo para o IMOAB com a participação no desenvolvimento desta pesquisa.

### **ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL:**

PROF<sup>a</sup>. DRA MARIA DO DESTERRO SOARES BRANDÃO NASCIMENTO

PROF. DR. RAIMUNDO ANTONIO DA SILVA

**PARA QUAISQUER INFORMAÇÕES, POR FAVOR, DIRIGIR-SE AOS SEGUINTE**  
**ENDEREÇOS:**

**MÉDICA:** PROF<sup>a</sup>. DRA. MARIA DO DESTERRO SOARES BRANDÃO NASCIMENTO

**ENDEREÇO:** Rua Duque Bacelar, Qd-33, nº 41, Quintas do Calhau, CEP 65067-510

São Luis – Ma.

**TELEFONE:** (98)3248 0174

**MÉDICO:** RAIMUNDO ANTONIO DA SILVA

**ENDEREÇO:** Rua São Pantaleão-831 Centro CEP 65015-460

**TELEFONE:** (98) 3221-2454/ 9972-1484

**MÉDICO:** FRANCISCO AMAZONAS DE ASSIS MELLO

**ENDEREÇO:** Rua Osires nº 8, Qd<sup>a</sup>. 19 Renascença II Aptº 201 CEP 65075-240

São Luis-Ma

**TELEFONE:** (98) 3235-7847

**COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA:**

**ENDEREÇO:** Rua Barão de Itapary, 27 São Luís – Ma 4º andar - Hospital Universitário  
Presidente Dutra CEP 65020-070

**TELEFONE:**

**COORDENADOR DO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA:**

Profº Dr. Wildoberto Batista Gurgel



## **ANEXO**

Anexo 1 – Parecer consubstanciado