

BMJ Best Practice

Osteossarcoma

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	5
Diagnóstico	6
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	8
Anamnese e exame físico	9
Exames diagnóstico	10
Diagnóstico diferencial	13
Critérios de diagnóstico	17
Tratamento	20
Abordagem passo a passo do tratamento	20
Visão geral do tratamento	23
Opções de tratamento	24
Novidades	34
Acompanhamento	35
Recomendações	35
Complicações	35
Prognóstico	37
Diretrizes	38
Diretrizes de diagnóstico	38
Diretrizes de tratamento	38
Referências	40
Imagens	43
Aviso legal	50

Resumo

- ◇ Neoplasia maligna primária óssea não hematológica mais comum em crianças e adolescentes.
- ◇ Dor e edema são os sintomas manifestos mais comuns.
- ◇ Embora possa ocorrer em qualquer idade, a doença geralmente afeta pacientes na segunda e na terceira década de vida, atingindo a intensidade máxima entre 13 e 16 anos de idade. É mais comum em indivíduos do sexo masculino.
- ◇ Quimioterapia combinada com cirurgia é o padrão de cuidados.
- ◇ O prognóstico dos pacientes com doença localizada melhorou substancialmente depois da introdução da quimioterapia, com índices de sobrevida em 5 anos de 75% a 80%.

Definição

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define o osteossarcoma como uma neoplasia óssea maligna primária composta de células mesenquimais que produzem osteoide e osso imaturo, mesmo se somente em pequenas quantidades.[1]

[Fig-1]

Epidemiologia

O osteossarcoma é a neoplasia maligna primária óssea não hematológica mais comum. Embora possa ocorrer em qualquer idade, a doença geralmente afeta pacientes na segunda e na terceira década de vida, atingindo a intensidade máxima entre 13 e 16 anos de idade. Casos depois da terceira década são raros e quase exclusivamente compostos de osteossarcoma secundário em pacientes com história de radioterapia ou doença de Paget. Embora seja a malignidade primária óssea mais comum, o osteossarcoma, de maneira geral, é um tumor incomum. As incidências relatadas variam entre 1 e 5 casos por milhão por ano, com aproximadamente 400 a 1000 novos casos diagnosticados por ano nos EUA e uma incidência comparável na Europa.[3] O tumor tem uma ligeira predileção por indivíduos do sexo masculino, com uma relação homens-mulheres de aproximadamente 1.5:1 a 2:1. Aparentemente, não há preferência por raça ou grupo étnico. Na população pediátrica, o osteossarcoma representa somente 5% de todas as neoplasias malignas.[2] [4]

Etiologia

Não existem fatores etiológicos conhecidos para osteossarcoma ósseo primário. Alguns pacientes relatam uma história de trauma, mas acredita-se, geralmente, que o trauma seja o evento que chama a atenção para o tumor que já existe e que não seja o agente causador. Entretanto, os seguintes fatores são considerados de risco para o desenvolvimento de osteossarcoma:

Doença de Paget óssea

- Essa enfermidade está associada a um risco elevado do desenvolvimento de osteossarcoma secundário, principalmente a forma polioestótica. Pode haver uma predisposição genética nesses pacientes, vinculada ao cromossomo 18q23. A perda de heterozigosidade do cromossomo 18q tem sido relatada em pacientes com osteossarcoma primário e associado à doença de Paget.

História de radioterapia

- O osteossarcoma é a neoplasia maligna pós-radiação mais comum que ocorre nos primeiros 20 anos depois de terapia para um câncer sólido na infância.[5]

Quimioterapia

- Esse é um fator de risco dose-dependente para osteossarcoma secundário, principalmente com agentes alquilantes

Outras doenças ósseas

- Displasia fibrosa, infartos ósseos, osteomielite crônica e implantes protéticos estão envolvidos na etiologia de osteossarcoma e são considerados fatores de baixo risco.

Doenças hereditárias

- São fortes fatores de risco a síndrome de retinoblastoma familiar, síndrome de Li-Fraumeni e síndrome de Rothmund-Thomson, todas as quais predispõem os pacientes a múltiplos tipos de neoplasia, incluindo osteossarcoma.[4]

Fisiopatologia

Foi sugerida uma relação entre rápido crescimento ósseo e osteossarcoma, pelo fato de sua incidência atingir a intensidade máxima na ocasião do estirão de crescimento da adolescência, embora isso não esteja bem definido.[4] A maior incidência de osteossarcoma nas meninas coincide com seu estirão de crescimento mais precoce, em comparação com o dos meninos. Além disso, a incidência dos ossos em que ocorre osteossarcoma coincide exatamente com os índices de crescimento esquelético nas placas epifisárias, a saber, o fêmur distal, a tíbia proximal e o úmero proximal. Essas observações têm induzido diversos autores a sugerir que o osteossarcoma resulta de uma aberração do crescimento ósseo normal e do processo de remodelação. Entretanto, estudos concentrados nesse assunto em particular têm fornecido resultados inconclusivos.[6]

A maioria dos osteossarcomas mostra cariótipos complexos desequilibrados sem translocações cromossômicas ou aberrações moleculares recorrentes. Entretanto, algumas anormalidades moleculares são identificadas mais frequentemente que outras e são representadas por perda de heterozigosidade envolvendo os cromossomos 3q, 13p, 17p e 18q.[7] [8] Além disso, a mutação do p53 é observada em 38% dos osteossarcomas[9] e a mutação do gene Rb é observada em 19% dos casos.[10]

Classificação

Classificação dos sarcomas osteogênicos malignos pela Organização Mundial da Saúde[1]

1. Osteossarcoma central de baixo grau
2. Osteossarcoma convencional:
 - Osteossarcoma condroblástico
 - Osteossarcoma fibroblástico
 - Osteossarcoma osteoblástico
3. Osteossarcoma telangiectásico
4. Osteossarcoma de pequenas células
5. Osteossarcoma secundário
6. Osteossarcoma parosteal
7. Osteossarcoma periosteal
8. Osteossarcoma de superfície de alto grau

Caso clínico

Caso clínico #1

Um menino de 14 anos de idade se apresenta com queixas de dor no joelho direito com aproximadamente 2 meses de duração. Ele se lembra de ter caído durante um treino de futebol 2 meses antes, mas o trauma não foi suficientemente intenso para que ele procurasse atendimento médico. Logo em seguida, ele começou a sentir dor à noite ou depois da prática de futebol. A dor, inicialmente, cedia com repouso e medicamentos de venda livre. Contudo, durante as 2 últimas semanas, a dor aumentou de intensidade, fazendo-o claudicar. A mãe do menino notou que sua coxa direita estava ligeiramente maior que a esquerda. Ela também estava quente e sensível ao toque.

Outras apresentações

O sintoma manifesto típico em pacientes com osteossarcoma, inicialmente, é dor leve que se torna cada vez mais intensa, geralmente com duração de vários meses. A dor normalmente é descrita como profunda, incômoda e incessante; em aproximadamente um quarto dos pacientes ela é mais intensa à noite.^[2] Como os pacientes geralmente são jovens, a dor muitas vezes é erradamente atribuída a exercícios, a um estirão de crescimento ou trauma. A dor muitas vezes também responde temporariamente a medicamentos sem prescrição e a mudanças no estilo de vida, que podem retardar ainda mais o diagnóstico. Surge edema ou uma massa logo após o início da dor. Ele é às vezes acompanhado por uma redução da amplitude de movimento. Grandes tumores associados a pouca dor são incomuns, mas ainda têm sido descritos na literatura. Em 5% a 10% dos casos, predominantemente em pacientes com tumores osteolíticos, uma fratura patológica pode ser o evento inicial. O osteossarcoma de superfície de baixo grau pode surgir como uma massa indolor e/ou limitação da amplitude de movimento se o tumor estiver localizado próximo a uma articulação.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O diagnóstico de osteossarcoma deve ser considerado em qualquer paciente que apresente dor óssea, particularmente se ele estiver na primeira ou segunda década de vida. Raramente, pacientes acima dessa faixa etária podem ser afetados, embora esses casos tendam a ser osteossarcomas secundários relacionados a uma radioterapia prévia ou história de doença de Paget. O encaminhamento a um especialista em oncologia é indicado em todos os casos de osteossarcoma, mesmo se as radiografias iniciais forem inconclusivas.

Achados clínicos

Os achados físicos exatos de osteossarcoma dependem da localização do tumor. Dor, edema, claudicação ou amplitude de movimento limitada são os sintomas mais comuns e devem levantar a suspeita da possibilidade de um tumor ósseo.^[2] ^[4] Edema local com calor cutâneo associado e, ocasionalmente, ulceração podem ser observados na área afetada. Raramente, pacientes podem apresentar fraturas patológicas, que são comuns em tumores puramente líticos, como osteossarcoma telangiectásico. Sintomas associados à doença metastática (principalmente pulmonares) também formam parte do quadro clínico.

Exames iniciais

A radiografia convencional em 2 planos é o teste diagnóstico de primeira linha mais confiável para osteossarcoma. Essas radiografias mostram tipicamente uma lesão radiolúcida com áreas de radiodensidade mosqueada e margens maldefinidas. A neoplasia geralmente é localizada na metáfise de um osso longo. Uma nova formação óssea reativa sob o perióstio pode ser observada como um triângulo de Codman ou pode fornecer uma aparência característica de explosão solar. Às vezes, uma massa de tecidos moles pode ser observada em radiografias convencionais.[13]

Não há exames laboratoriais específicos para osteossarcoma: os níveis de fosfatase alcalina e de lactato desidrogenase podem estar elevados e relacionados a desfechos adversos.[14] Em geral, a medição da fosfatase alcalina é mais útil para monitorar recorrências depois do tratamento.[2] [4] [13] [15] Se as radiografias forem negativas, mas os sintomas persistirem ou se agravarem, indica-se uma tomografia computadorizada (TC) ou uma ressonância nuclear magnética (RNM).

[Fig-2]

Estadiamento local

A RNM e a TC são igualmente precisas para o estadiamento local. Em um estudo realizado em 387 pacientes com osteossarcoma ou com sarcoma de Ewing, não houve diferença estatisticamente significativa entre as 2 modalidades na determinação da extensão do tumor local.[16] Entretanto, a RNM geralmente é mais favorável, em virtude de sua sensibilidade ao contraste em tecidos moles, às capacidades multiplanares e à ausência de exposição à radiação. Além disso, a RNM pode avaliar a penetração na placa epifisária, a invasão no espaço articular, se o tumor envolve e desloca o ramo neuromuscular adjacente e se ocorre invasão nos músculos adjacentes. Portanto, a região avaliada pela RNM deve incluir por completo o osso envolvido, além das articulações adjacentes.[14] A TC é útil para revelar produção mínima de matriz e reação periosteal em tumores em locais pouco usuais e é claramente superior às radiografias convencionais para a detecção de metástases pulmonares.[16]

[Fig-3]

[Fig-4]

[Fig-5]

Biópsia

O exame histológico do material tumoral é o teste diagnóstico definitivo. Recomenda-se biópsia percutânea com agulha grossa ou biópsia aberta.[17] Elas devem ser realizadas em um centro especializado no tratamento de osteossarcoma, devendo ser executada somente depois da conclusão do estadiamento local por meio de radiografias convencionais, TC e RNM. Biópsias por aspiração com agulha fina e excisionais não são recomendadas. O tecido deve ser submetido à avaliação patológica o mais rápido possível. Podem ser obtidas citoimpressões tumorais, e o tecido deve ser congelado imediatamente e/ou enviado para análise citogenética. Bancos de tumores são úteis para diagnóstico e pesquisa translacional na patologia molecular do câncer; portanto, deve-se buscar o consentimento informado para o banco de tumores, de modo a permitir a análise e pesquisas posteriores de acordo com a prática local.[14] Para minimizar a possibilidade de erro de diagnóstico e otimizar o desfecho, qualquer tumor ósseo deve ser avaliado por um oncologista ortopédico. O mesmo clínico deve, preferivelmente, realizar a biópsia e a ressecção subsequente.[15] Para reduzir o risco de disseminação do tumor pelo processo da biópsia, o trato ou a cicatriz da agulha da biópsia é removido com a ressecção subsequente.

Estadiamento sistêmico e investigação

O estadiamento sistêmico depois de um diagnóstico confirmado se concentra nos principais locais de metástase: os pulmões e o esqueleto. As investigações incluem uma radiografia torácica, TCs espirais de alta resolução dos pulmões e do tórax e uma cintilografia óssea com radionuclídeo para detectar lesões descontínuas e segmentares (skip lesion) e metástases à distância. Dados sugerem que também pode haver valor na tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose (18F-FDG-PET-CT), em vez da cintilografia óssea com radionuclídeo ou além dela, na avaliação inicial de um paciente com osteossarcoma.[18] Essas investigações podem ser complementadas por radiografias e/ou RNM das áreas afetadas. Exames de imagem adequados do tumor primário ou das metástases conhecidas precisam ser repetidos antes da cirurgia.[14]

É aconselhável uma investigação laboratorial adicional antes de qualquer tratamento, incluindo um hemograma completo com contagem diferencial, tipagem de grupo sanguíneo, perfil de coagulação, eletrólitos séricos, incluindo magnésio e fosfato, testes de função hepática e renal e testes para hepatite e vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Uma vez que o tratamento por quimioterapia para osteossarcoma pode resultar em disfunção cardíaca e auditiva, é aconselhável uma avaliação basal por meio de ecocardiograma ou ventriculografia com radionuclídeos, juntamente com um audiograma. Recomenda-se o armazenamento de esperma para homens em idade reprodutiva.[14]

[Fig-6]

Fatores de risco

Fortes

infância e adolescência

- A incidência máxima se dá na segunda década de vida, com a maioria dos pacientes abaixo de 25 anos de idade.[4]

Doença de Paget

- Incidência relatada de aproximadamente 1%, embora diferentes autores sugiram que, na forma polióstótica da doença de Paget, a incidência possa ser de até 10%. Aproximadamente 70% dos sarcomas originários de doença de Paget de longa duração são osteossarcomas. Evidências recentes vinculam a doença de Paget a uma aberração genética localizada no braço longo do cromossomo 18. A perda de heterozigiosidade do cromossomo 18q foi relatada em pacientes com osteossarcoma primário e osteossarcoma relacionado à doença de Paget.[11]

radioterapia

- Uma complicação conhecida da radioterapia é a indução de malignidades secundárias, principalmente sarcomas. Aproximadamente 50% dos sarcomas pós-radioterapia são osteossarcomas. A patogênese não é bem entendida, mas a maioria dos casos apresenta perda do braço curto do cromossomo 1 ou 3, além de mutações em TP53.

síndrome de Rothmund-Thomson

- Rara doença autossômica recessiva decorrente de um gene defeituoso (RECQL4) mapeado no cromossomo 8q24.3. Também conhecida como poiquiloderma congênita. As manifestações clínicas

incluem erupção cutânea, baixa estatura e displasias ósseas. Os pacientes com o gene defeituoso apresentam um risco elevado de osteossarcoma.[12]

síndrome de retinoblastoma familiar

- Os pacientes com essa doença apresentam risco elevado de desenvolver osteossarcoma, possivelmente associado a deleções 3p.[8]

síndrome de Li-Fraumeni

- Síndrome de câncer familiar resultante de mutações das linhas germinativas no gene supressor de tumor p53. Os pacientes apresentam risco elevado de desenvolver diversas malignidades, incluindo mamas, de tecidos moles, cerebrais, adrenocorticais e ósseas.

Fracos

displasia fibrosa

- Foram relatados casos raros de osteossarcoma surgindo em displasia fibrosa. De forma excepcionalmente rara, o osteossarcoma pode surgir em outras doenças benignas, como osteocondroma, endocondroma, osteomielite, infartos ósseos e em associação a implantes protéticos.

quimioterapia

- Fator de risco dose-dependente para osteossarcoma secundário, principalmente com agentes alquilantes.

sexo masculino

- A razão de homens/mulheres relatada varia de 1.5:1 a 2:1.[4]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

infância e adolescência (comum)

- Aproximadamente 90% dos osteossarcomas ocorrem entre os 13 e 16 anos de idade. Uma lesão óssea em um paciente mais velho com características radiológicas agressivas deve ser considerada uma metástase, até que seja demonstrado o contrário.[1]

agravamento da dor ao longo de semanas a meses (comum)

- Primeiro sintoma e o mais comum. A dor é geralmente leve no início e passa a ser mais intensa. Muitas vezes ela é relatada como mais intensa em repouso e à noite. Também é comumente descrita como profunda, surda, incômoda e incessante.[2] [4]

massa/edema (comum)

- Geralmente firme, às vezes sensível e quente ao toque.[2] [4]

Outros fatores de diagnóstico

sexo masculino (comum)

- Ligeira predileção por indivíduos do sexo masculino para a maioria das formas de osteossarcoma, exceto para a forma parosteal (ou seja, tumor proveniente da superfície metafisária de ossos longos). Geralmente diagnosticado em mulheres na terceira ou quarta década de vida.[4]

claudicação (comum)

- Com tumores em um membro inferior, os pacientes frequentemente apresentam uma marcha antálgica (ou seja, marcha em claudicação, decorrente da dor em apoiar o peso no lado afetado).

história de trauma (incomum)

- O trauma, geralmente leve, é o evento que chama a atenção para a região corporal envolvida, em vez de ser o fator causador.[4]

amplitude de movimentos limitada (incomum)

- Pode ser observada na articulação adjacente e depende do local e tamanho do tumor.

ulceração da pele sobrejacente (incomum)

- Grandes tumores podem acarretar ulceração da pele sobrejacente.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
radiografias convencionais <ul style="list-style-type: none"> • Devem ser solicitadas radiografias convencionais em 2 planos em pacientes com suspeita de possível osteossarcoma na primeira ou na segunda consulta. As radiografias, idealmente, devem ser analisadas por um especialista em radiologia musculoesquelética. [Fig-2] 	lesão radioluciente com áreas de radiodensidade mosqueada e margens maldefinidas; a neoplasia geralmente está localizada na metáfise de um osso longo; uma reação periosteal na forma de triângulo de Codman ou aparência de explosão solar é comum; às vezes, uma massa de tecidos moles pode ser vista em radiografias convencionais
fosfatase alcalina sérica <ul style="list-style-type: none"> • Embora comum, um nível sérico elevado não é diagnóstico de osteossarcoma. Os valores séricos tendem a normalizar depois da ablação do tumor e ressurgir com recorrência local ou doença metastática. 	geralmente elevado
concentração sérica de lactato desidrogenase <ul style="list-style-type: none"> • Os níveis frequentemente estão elevados, mas não são diagnósticos de osteossarcoma. Entretanto, níveis elevados em combinação com sinais e sintomas típicos aumentam a suspeita de lesão óssea. 	geralmente elevado

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
tomografia computadorizada (TC) do tumor primário <ul style="list-style-type: none"> A produção de matriz pelo tumor e a extensão da destruição cortical são mais bem visualizadas em TCs. Uma biópsia guiada por TC pode ser realizada simultaneamente. Se o tecido obtido for diagnóstico, não será necessária uma biópsia aberta e o plano de tratamento poderá ser determinado. Se o tecido obtido não for diagnóstico, será necessária uma biópsia aberta. [Fig-3] 	os achados variam com o tipo exato de tumor; mostra massa óssea densa; pode mostrar calcificação central, destruição cortical
ressonância nuclear magnética (RNM) do tumor primário <ul style="list-style-type: none"> Uma RNM com contraste de gadolínio é o exame de escolha para avaliar a extensão tumoral no interior de ossos e tecidos moles. Ela também identifica metástases descontínuas e segmentares. [Fig-4] [Fig-5] 	baixa intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T1; alta intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T2; níveis de fluidos
TC do tórax <ul style="list-style-type: none"> A TC espiral de alta resolução do tórax forma parte do estadiamento sistêmico de osteossarcoma.[14] Os pulmões (juntamente com o esqueleto) são os locais primários de metástase. 	pode indicar metástases pulmonares ou nas costelas
cintilografia óssea com radionuclídeos <ul style="list-style-type: none"> Geralmente usa tecnécio-99. Forma parte do estadiamento secundário. Revelará a extensão aproximada da lesão primária e realçará quaisquer metástases à distância ou metástases descontínuas e segmentares. [Fig-6] 	sinais intensamente quentes no local do tumor primário; também pode identificar metástases à distância ou metástases descontínuas e segmentares
Tomografia por emissão de pósitrons com 18F-fluordesoxiglicose (18F-FDG-PET-CT) <ul style="list-style-type: none"> A FDG-PET-CT pode ser útil para a identificação das metástases distantes em um paciente recém-diagnosticado. 	sinais intensamente quentes no local do tumor primário; também pode identificar metástases à distância ou metástases descontínuas e segmentares

Exame	Resultado
biópsia dos ossos <ul style="list-style-type: none"> O exame histológico da amostra da biópsia confirma o diagnóstico de osteossarcoma. Entretanto, os achados da biópsia devem ser interpretados no contexto da apresentação clínica e radiológica: uma neoplasia maligna formadora de ossos em um paciente mais idoso, sem história de doença de Paget ou de radioterapia, mais provavelmente, será um condrossarcoma desdiferenciado, e não um osteossarcoma, ao passo que uma neoplasia maligna formadora de cartilagem em um paciente de 12 anos é um osteossarcoma condroblástico com produção mínima de osteoide. [Fig-7]	neoplasia de células fusiformes altamente pleomórfica produzindo osteoide ou osso imaturo; o osteoide tipicamente apresenta uma aparência de rede; as células neoplásicas e o osteoide mostram um padrão de crescimento permeativo com invasão das trabéculas ósseas nativas; também pode ser produzida cartilagem óssea pelas células tumorais; a atividade mitótica é elevada e composta de figuras mitóticas atípicas

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Sarcoma de Ewing	<ul style="list-style-type: none"> • Mesma faixa etária e predileção por indivíduos do sexo masculino. • Geralmente, são observados sintomas do tipo II (por exemplo, febre, sudorese noturna). 	<ul style="list-style-type: none"> • As radiografias convencionais mostram um tumor metafisário ou diafisário com uma aparência predominantemente lítica. Nenhuma matriz óssea é identificada radiograficamente. • A ressonância nuclear magnética (RNM) mostra uma grande massa de tecidos moles. • A biópsia mostra um pequeno tumor de células azuis sem produção de osteoide e representa o teste confirmatório. • Estudos citogenéticos e/ou moleculares mostram as translocações/aberrações moleculares típicas da família de tumores do sarcoma de Ewing e ajudam a descartar osteossarcoma de pequenas células (um raro subtipo de osteossarcoma com muito pouca produção de osteoide).

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Condrossarcoma	<ul style="list-style-type: none"> • Mais comum em pacientes entre 50 e 60 anos de idade. • O tumor tem uma predileção pelos ossos pélvicos e uma velocidade de crescimento mais baixa. • O principal sintoma é dor intensa que não melhora com repouso e se agrava à noite. 	<ul style="list-style-type: none"> • As radiografias convencionais mostram uma lesão lítica centralizada na metáfise de um osso longo, com um padrão de crescimento permeativo margeando o córtex e mostrando calcificações intratumorais, com uma aparência flocular ou em formato de anel. O córtex geralmente é espesso, com uma aparência ligeiramente expandida e fusiforme, principalmente em decorrência do lento crescimento permeativo do tumor (reação periosteal crônica). O margeamento do córtex interno é um sinal radiográfico preocupante de malignidade. • A biópsia é o teste confirmatório.
Histiocitoma fibroso maligno	<ul style="list-style-type: none"> • Mais comum em pacientes mais velhos. • Frequentemente se apresenta com fratura patológica. 	<ul style="list-style-type: none"> • As radiografias convencionais mostram um tumor puramente osteolítico com reação periosteal mínima. • A biópsia mostra um típico sarcoma pleomórfico de células fusiformes com arquitetura estoriforme.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Tumor ósseo de células gigantes	<ul style="list-style-type: none"> • Mais comum em mulheres esqueleticamente maduras. • Geralmente se apresenta com dor óssea e, às vezes, com fraturas patológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> • As radiografias convencionais mostram tumor com aparência osteolítica situado na epífise de um osso longo, sendo mais comumente afetados o fêmur distal e a tíbia proximal. Embora benigno, o tumor é localmente agressivo. Isso se traduz radiograficamente na ausência de uma borda osteoesclerótica em sua periferia e também na presença de uma massa de tecidos moles. Não é identificada formação óssea/ de osteoide. • A biópsia mostra a aparência típica de células gigantes uniformemente distribuídas em um estroma mononuclear. Os núcleos das células gigantes se assemelham aos núcleos das células estromais mononucleares.
Metástases de outras malignidades	<ul style="list-style-type: none"> • Geralmente ocorrem em uma idade mais avançada que o osteossarcoma. • História usual de malignidade primária que, sabidamente, tenha causado metástase óssea, como malignidade de mama, pulmão, tireoide, rim e próstata. 	<ul style="list-style-type: none"> • As radiografias convencionais e as cintilografias com radionuclídeos geralmente mostram lesões osteolíticas (raramente osteoblásticas) envolvendo múltiplos ossos. • A tomografia computadorizada (TC) pode revelar outros órgãos afetados por doença metastática. • A biópsia geralmente confirma o diagnóstico.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Linfoma	<ul style="list-style-type: none"> • Mais comum em homens mais velhos. • Raro como neoplasia óssea primária. Sintomas gerais do tipo II (por exemplo, febre, sudorese noturna) e perda de peso são comuns. 	<ul style="list-style-type: none"> • As radiografias convencionais podem ser normais (as células tumorais tendem a crescer entre as trabéculas ósseas do paciente com pouca destruição óssea). Pode haver envolvimento de um único osso ou de múltiplos ossos. • A RNM mostra uma alteração focal no sinal da medula óssea. • A biópsia de medula óssea geralmente é o teste confirmatório. • Estudos citométricos de fluxo devem ser considerados em pacientes com suspeita de linfoma.
Osteomielite	<ul style="list-style-type: none"> • A osteomielite primária (hematogênica) está associada a febre, edema local e formação de fístula. • Uma história recente de trauma com fratura aberta é significativa para osteomielite secundária. 	<ul style="list-style-type: none"> • A proteína C reativa e a velocidade de hemossedimentação são acentuadamente elevadas. • A biópsia mostra osso necrótico, medula óssea fibrótica e inflamação crônica com ou sem um componente inflamatório agudo. • Geralmente ocorre a produção de osso reativo como parte de uma reação periosteal associada.
Histiocitose das células de Langerhans	<ul style="list-style-type: none"> • Tende a apresentar uma ampla distribuição etária. Entretanto, 60% dos casos ocorrem em pacientes com menos de 10 anos de idade. • Existem formas localizadas e sistêmicas da doença. Ela tem uma predileção pelos ossos cranianos, principalmente a calota craniana, mas qualquer outro osso pode ser envolvido. • Dor local e edema são comuns. 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidade de hemossedimentação elevada. • Radiograficamente, existem múltiplas lesões líticas com reação periosteal significativa. • A biópsia mostra uma proliferação de células de Langerhans neoplásicas em uma base inflamatória.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Osteoblastoma	<ul style="list-style-type: none"> Tumor benigno produtor de osteoide com aproximadamente a mesma distribuição por idade e sexo que a do osteossarcoma. O sintoma manifesto mais comum é dor de longa duração. Para lesões localizadas na coluna, podem ocorrer escoliose e sintomas neurológicos. 	<ul style="list-style-type: none"> A radiografia convencional revela uma lesão radiolúcida em uma metáfise em um osso longo ou no arco posterior de uma vértebra, com uma área central de radiodensidade secundária à produção de osteoide e osso. Nenhuma massa de tecidos moles está associada à lesão óssea. A biópsia mostra osteoide e osso imaturo cercado por osteoblastos em um estroma fibrovascular.
Cisto ósseo aneurismático	<ul style="list-style-type: none"> Mesma faixa etária e localização que as do osteossarcoma. Apresenta-se com dor e fratura patológica ocasional. Cistos ósseos aneurismáticos secundários podem ser observados em pacientes mais idosos, sobrepostos a outras neoplasias primárias. 	<ul style="list-style-type: none"> As radiografias convencionais mostram lesão óssea radiolúcida expansível. A RNM mostra níveis de fluidos em imagens ponderadas em T2. A biópsia pode fazer a diferenciação de osteossarcoma telangiectásico, que mostra aspectos histológicos óbvios de malignidade (pleomorfismo celular marcante, atividade mitótica elevada e anormal).
Displasia fibrosa	<ul style="list-style-type: none"> A apresentação de displasia fibrosa poliostótica comumente inclui deformidade óssea e fratura patológica. Ampla faixa etária na apresentação, sem preferência por sexo. 	<ul style="list-style-type: none"> As radiografias convencionais mostram aspecto em vidro fosco sem massa de tecidos moles associada. Geralmente, não há aspectos radiográficos agressivos. Pode ser observada fratura patológica.

Critérios de diagnóstico

Sistema de estadiamento da Musculoskeletal Tumor Society (MSTS).[19]

O sistema de estadiamento cirúrgico da MSTS frequentemente é usado para sarcomas ósseos e define classificações de tumores ósseos malignos não metastáticos.

- I-A: baixo grau, intracompartimental

- I-B: baixo grau, extracompartimental
- II-A: alto grau, intracompartimental
- II-B: alto grau, extracompartimental
- III: qualquer grau, metastático.

American Joint Committee on Cancer (AJCC)[20]

O AJCC produziu um sistema de estadiamento para tumores ósseos com base no sistema tumor-nodo-metástase (TNM).

- Tumor primário (T)
 - TX: tumor primário não pode ser avaliado
 - T0: nenhuma evidência de tumor primário
 - T1: tumor de 8 cm ou menos na maior dimensão
 - T2: tumor de mais de 8 cm na maior dimensão
 - T3: tumores descontínuos no local ósseo primário.
- Linfonodos regionais (N)
 - NX: os linfonodos regionais não podem ser avaliados
 - N0: sem metástases linfonodais regionais
 - N1: linfonodos regionais acometidos pela metástase.
- Metástase à distância (M)
 - MX: a metástase à distância não pode ser avaliada
 - M0: sem metástase à distância
 - M1: metástase à distância
 - M1a: no pulmão
 - M1b: outros locais distantes.
- Grau histológico [G]
 - Gx: o grau não pode ser avaliado
 - G1: bem diferenciado - baixo grau
 - G2: moderadamente diferenciado - baixo grau
 - G3: pouco diferenciado - alto grau
 - G4: indiferenciado - alto grau.
- Estadiamento (S)
 - Estádio IA: T1, N0, M0, G1 ou GX
 - Estádio IB: T2 ou T3, N0, M0, G1 ou GX
 - Estádio IIA: T1, N0, M0, G2 ou G3
 - Estádio IIB: T2, N0, M0, G2 ou G3
 - Estádio III: T3, N0, M0, G2 ou G3
 - Estádio IVA: qualquer T, N0, M1a, qualquer G
 - Estádio IVB: qualquer T, N1, qualquer M, qualquer G ou qualquer T, qualquer N, M1b, qualquer G.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)[17]

As diretrizes de prática clínica da NCCN descrevem 4 subtipos.

- Alto grau, intramedular + superfície
- Baixo grau, intramedular + superfície
- Periosteal
- Doença metastática na apresentação.

Abordagem passo a passo do tratamento

O osteossarcoma deve ser tratado em um centro especializado no tratamento desses raros tumores. A base do tratamento consiste em cirurgia, acompanhada por quimioterapia neoadjuvante (pré-operatória), adjuvante (pós-operatória) ou ambas. A maioria dos centros especializados prefere esquemas de tratamento que incorporam quimioterapia neoadjuvante. Embora os tempos de sobrevida geral e livre de eventos não sejam significativamente diferentes entre as 2 abordagens de tratamento, o uso de quimioterapia neoadjuvante oferece a vantagem de possibilitar a quantificação da necrose tumoral depois da ressecção cirúrgica. O percentual de necrose tumoral é um importante fator prognóstico independente e indicador de sobrevida. Pacientes que apresentam $\leq 90\%$ de necrose tumoral após quimioterapia neoadjuvante são considerados como tendo resposta inadequada. Vários estudos avaliaram a modificação da etapa de tratamento adjuvante da quimioterapia nesses pacientes adicionando ifosfamida e etoposídeo.[21] No entanto, resultados publicados do estudo EURAMOS-1 mostraram que isso não melhora a sobrevida livre de eventos e pode causar aumento dos efeitos colaterais.[22]

Embora os esquemas de quimioterapia para osteossarcoma geralmente sejam similares para todos os pacientes, algumas alterações podem ser feitas na intensidade dos esquemas de quimioterapia usados, dependendo:

- Da presença ou ausência de doença metastática evidente na ocasião da apresentação
- Se é doença primária ou recorrente
- Do tipo do osteossarcoma (por exemplo, intramedular de alto grau em comparação com de superfície de baixo grau; este último sendo curado geralmente com cirurgia isolada)
- Da idade do paciente
- Da recusa à cirurgia.

O reconhecimento oportuno desses tumores, seguido pelo urgente encaminhamento a um oncologista ortopédico, é essencial para a obtenção do melhor desfecho possível.

Osteossarcoma de baixo grau (intramedular ou de superfície)

Esses tipos de tumor são neoplasias malignas lentamente progressivas que são geralmente curados isoladamente por ressecção ampla. Não é necessária quimioterapia. A recorrência local é excepcionalmente rara, caso a ressecção inicial tenha margens livres de tumor adequadas.

Osteossarcoma não metastático intramedular de alto grau em pacientes <40 anos de idade

Embora as metástases evidentes possam estar ausentes na ocasião do diagnóstico, na maioria dos casos ocorre doença micrometastática. Aproximadamente 85% dos pacientes tratados isoladamente com cirurgia desenvolvem metástases pulmonares poucos meses depois do diagnóstico, independentemente do tipo de cirurgia aplicado (ou seja, amputação ou procedimento com preservação do membro). A quimioterapia tem como alvo as micrometástases, ao passo que a finalidade da cirurgia é controlar a doença local.

Independentemente da resposta de um tumor à quimioterapia, o controle local do tumor é obtido por cirurgia ou, para tumores irresssecáveis, por radioterapia. Várias abordagens cirúrgicas estão disponíveis, com a técnica exata dependendo amplamente do local do tumor e da idade do paciente.

1. Quimioterapia

Muitos protocolos de quimioterapia têm sido testados por meio de ensaios clínicos na tentativa de melhorar tempos de sobrevida global e livre de eventos para pacientes com osteossarcoma; entretanto, ainda não há consenso mundial quanto a uma abordagem padrão para quimioterapia.[23] A maioria dos pacientes elegíveis para ensaios clínicos tem menos de 40 anos de idade.

A maioria dos protocolos usa os mesmos agentes quimioterapêuticos em várias combinações e cronogramas. São eles:

- Alta dose de metotrexato com resgate por folinato de cálcio
- Doxorubicina
- Cisplatina

Uma metanálise de pacientes com osteossarcoma localizado de alto grau mostrou que protocolos de 3 medicamentos (por exemplo, metotrexato, doxorubicina e cisplatina) são os esquemas medicamentosos mais eficazes.[23]

Estudos usando medicamentos quimioterápicos alternativos aos que foram mostrados acima (por exemplo, combinações de etoposídeo, ciclofosfamida, bleomicina e dactinomicina) ou estudos substituindo um medicamento por outro na mesma classe (por exemplo, carboplatina por cisplatina) têm apresentado taxas de sobrevida em longo prazo similares às dos protocolos clássicos de 3 medicamentos.

2. Cirurgia

Antes do advento da quimioterapia, a amputação era uma das primeiras técnicas cirúrgicas usadas na tentativa de curar pacientes com osteossarcoma de membro superior ou inferior. Entretanto, os estudos não têm mostrado qualquer melhora significativa no tempo livre de eventos e na sobrevida global em pacientes submetidos à amputação, em comparação com os que foram submetidos à cirurgia com preservação do membro, quando essas 2 técnicas são realizadas em associação com quimioterapia neoadjuvante e adjuvante.[4]

A cirurgia com preservação de membros envolve a ressecção ampla do osso envolvido e a substituição por um implante protético ou por um enxerto ósseo cadavérico.

Dependendo do local e tamanho do tumor e do nível de maturidade esquelética do paciente, 1 de 3 possíveis tipos de ressecção óssea é usado:

- Ressecção osteoarticular e reconstrução com um implante protético
- Ressecção intercalar (ou seja, ressecção de uma lesão diafisária, preservando as extremidades não afetadas) seguida pela reconstrução com um implante metálico e/ou aloenxerto
- Ressecção óssea total e reconstrução com uma prótese metálica modular.

Se houver envolvimento articular, recomenda-se uma ressecção extra-articular com remoção em bloco da articulação.

Pode ser usada rotoplastia em osteossarcomas do fêmur distal. Essa técnica envolve a ressecção do tumor e da articulação do joelho e a fixação da tíbia ao segmento remanescente do fêmur com rotação de 180° do pé. Dessa maneira, a articulação do tornozelo pode funcionar como joelho e o pé como base para a prótese da perna. Embora seja esteticamente desagradável, o resultado é um membro inferior altamente funcional.

Osteossarcoma não metastático intramedular de alto grau, em pacientes >40 anos de idade

Apenas um pequeno percentual de pacientes com osteossarcoma estão nessa categoria e, quase invariavelmente, esses tumores são do tipo intramedular. Eles geralmente surgem em decorrência de exposição a radiação ionizante ou de doença de Paget e ocorrem, na maioria das vezes, entre 50 e 70 anos de idade.

Esses pacientes são tipicamente tratados com excisão cirúrgica do tumor, seguida por quimioterapia adjuvante. Entretanto, eles podem ser de difícil tratamento em virtude da presença frequente de comorbidades nessa faixa etária, o que aumenta os riscos de cirurgia e evita que eles recebam os esquemas usuais de quimioterapia recebidos pelos pacientes mais jovens. Em decorrência de sua toxicidade renal, uma alta dose de metotrexato não é particularmente bem tolerada em pacientes mais idosos. Além disso, o benefício do uso de alta dose de metotrexato em pacientes acima de 35 anos de idade não foi demonstrado. Eles geralmente recebem uma combinação de doxorrubicina e cisplatina. O prognóstico geral é desfavorável.^{[2] [4] [15] [24] [25] [26] [27] [28]}

Doença metastática na apresentação

Pacientes com doença metastática evidente na apresentação geralmente são tratados com uma combinação de quimioterapia e cirurgia, às vezes suplementada por radioterapia. A localização da doença metastática tem importância prognóstica, sendo que metástases pulmonares apresentam um prognóstico muito melhor que metástases ósseas. A doença metastática é tratada agressivamente com a remoção de todos os depósitos metastáticos pulmonares e ósseos conhecidos. Metástases pulmonares geralmente são removidas por toracotomia exploratória. De uma forma geral, tomografias computadorizadas (TCs) tendem a subestimar o número de metástases pulmonares e podem falhar na detecção de envolvimento pulmonar contralateral. A toracotomia exploratória bilateral com palpação de ambos os pulmões é, portanto, recomendada. Aproximadamente 30% de todos os pacientes com osteossarcoma metastático primário e mais de 40% dos pacientes que atingem remissão cirúrgica se tornam sobreviventes em longo prazo.^[14] Os esquemas de quimioterapia usados em doença metastática não foram confirmados por ensaios clínicos randomizados, mas a combinação mais comum de quimioterapia consiste em alta dose de metotrexato, doxorrubicina, cisplatina e ifosfamida.^{[3] [4] [29]}

Doença recorrente

Pacientes com doença recorrente são tratados caso a caso. O fundamento dessa abordagem é duplo. Em primeiro lugar, a toxicidade combinada dos medicamentos de quimioterapia que o paciente já recebeu tem de ser levada em conta na consideração de qualquer tratamento quimioterápico adicional. Em segundo lugar, a natureza exata do procedimento cirúrgico inicialmente realizado influencia o tipo subsequente de cirurgia que pode ser viável.

A função da quimioterapia de segunda linha para osteossarcoma recorrente não é tão bem definida quanto a da cirurgia e não existe qualquer esquema padrão aceito. Embora o uso de quimioterapia de segunda linha esteja correlacionado com o prolongamento limitado da sobrevida em pacientes com doença recorrente inoperável, foi observada uma correlação positiva na doença operável em 1 dos 2 estudos que abordaram essa questão.^[14]

Em caso de recidiva, as diretrizes sugerem que os pacientes recebam uma das seguintes opções: ressecção adicional (se possível), melhores cuidados de suporte, participação em um ensaio clínico, tratamento com samário-153, dicloreto de rádio (Ra 223) ou radioterapia paliativa.^[17]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
doença de baixo grau na apresentação		
	1a	ressecção cirúrgica ampla e reconstrução
doença não metastática de alto grau na apresentação		
■ <40 anos de idade	1a	cirurgia
	adjunto	quimioterapia neoadjuvante
	mais	quimioterapia adjuvante
■ >40 anos de idade	1a	cirurgia
	mais	doxorubicina e cisplatina adjuvantes
doença metastática na apresentação		
	1a	cirurgia
	mais	quimioterapia neoadjuvante
	mais	quimioterapia adjuvante
	adjunto	radioterapia
	2a	radioterapia isoladamente
	mais	quimioterapia neoadjuvante
	mais	quimioterapia adjuvante

Em curso (resumo)		
doença recorrente		
	1a	cirurgia
	mais	quimioterapia
	2a	palição com cuidados de suporte, samário-153 radioativo e/ou radioterapia

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

doença de baixo grau na apresentação

1a ressecção cirúrgica ampla e reconstrução

» Pacientes com osteossarcoma de baixo grau não necessitam de quimioterapia e são tratados com cirurgia, isoladamente. A cirurgia geralmente consiste em ressecção com margens amplas e definidas seguida por reconstrução. As técnicas exatas de reconstrução usadas variam com o osso envolvido, com o local do tumor no interior do osso e com a maturidade esquelética do paciente.

doença não metastática de alto grau na apresentação

■ <40 anos de idade

1a cirurgia

» A ressecção cirúrgica completa do tumor primário é o objetivo do tratamento. A natureza exata do procedimento cirúrgico usado irá depender de múltiplos fatores.

» Os estudos não têm mostrado qualquer melhora significativa no tempo livre de eventos e na sobrevida global em pacientes submetidos a amputação, em comparação com os que foram submetidos a cirurgia com preservação do membro, quando essas 2 técnicas são realizadas em associação com quimioterapia neoadjuvante (pré-operatória) e adjuvante (pós-operatória).[4]

» A cirurgia com preservação de membros envolve a ressecção ampla do osso envolvido e a substituição por um implante protético ou por um enxerto ósseo cadavérico. Dependendo do local e tamanho do tumor e do nível de maturidade esquelética do paciente, usa-se 1 de 3 possíveis tipos de ressecção óssea: 1. Ressecção osteoarticular e reconstrução com um implante protético. 2. Ressecção intercalar (ou seja, ressecção de uma lesão diafisária, preservando as extremidades não afetadas), seguida pela reconstrução com um implante metálico e/ou aloenxerto. 3. Ressecção óssea

Agudo

total e reconstrução com uma prótese metálica modular.

» Se houver envolvimento articular, recomenda-se uma ressecção extra-articular com remoção em bloco da articulação. Pode ser usada rotoplastia em osteossarcomas do fêmur distal. Essa técnica envolve a ressecção do tumor e da articulação do joelho e a fixação da tíbia ao segmento remanescente do fêmur com rotação de 180° do pé. Dessa maneira, a articulação do tornozelo pode funcionar como joelho e o pé como base para a prótese da perna. Embora seja esteticamente desagradável, o resultado é um membro inferior altamente funcional.

adjunto quimioterapia neoadjuvante

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **folinato de cálcio**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **cisplatina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

OU

» **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **folinato de cálcio**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **cisplatina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **ciclofosfamida**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **bleomicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **dactinomicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

Agudo

» Embora haja algumas vantagens no uso de quimioterapia neoadjuvante (pré-operatória), os estudos não têm mostrado qualquer diferença significativa no tempo livre de doença e na sobrevida global entre os esquemas que usam quimioterapia neoadjuvante e os que usam quimioterapia adjuvante.[12]

» Entretanto, a maioria dos centros especializados em câncer prefere esquemas quimioterapia neoadjuvante por 2 motivos principais: 1. O percentual de necrose tumoral (histologicamente quantificado na amostra da ressecção) tem importância prognóstica: pacientes com necrose tumoral >90% apresentam um desfecho muito melhor que os que apresentam necrose tumoral <90%. [3] 2. No pós-operatório, em pacientes com <90% de necrose tumoral (pacientes com resposta inadequada), um regime quimioterápico adjuvante adaptado pode ser administrado na tentativa de melhorar a eficácia, embora nenhum ensaio clínico tenha oferecido evidências de que a alteração da quimioterapia em pacientes com resposta inadequada melhore a sobrevida.

» Muitos protocolos diferentes de quimioterapia têm sido testados como parte de ensaios clínicos na tentativa de melhorar o tempo livre de eventos e a sobrevida global. A maioria dos protocolos usa várias combinações e cronogramas dos mesmos agentes quimioterapêuticos básicos: alta dose de metotrexato com regaste por folinato de cálcio, doxorubicina e cisplatina.

» Estudos usando medicamentos quimioterapêuticos alternativos (por exemplo, uma combinação de ciclofosfamida, etoposídeo, bleomicina e dactinomicina) ou esquemas que substituem um medicamento por outro na mesma classe (por exemplo, carboplatina por cisplatina) têm apresentado taxas de sobrevida em longo prazo similares às dos protocolos clássicos de 3 medicamentos de alta dose de metotrexato com regaste por folinato de cálcio, doxorubicina e cisplatina.[3]

» Um regime típico de quimioterapia neoadjuvante/cirurgia/quimioterapia adjuvante poderia consistir em um esquema terapêutico de quimioterapia por 39 semanas com tratamento cirúrgico para controle da doença local programado para a 10ª semana.

mais quimioterapia adjuvante

Agudo

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **folinato de cálcio**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **cisplatina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

OU

» **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **folinato de cálcio**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **cisplatina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **ciclofosfamida**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **bleomicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **dactinomicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

» Embora haja algumas vantagens no uso de quimioterapia neoadjuvante (pré-operatória), os estudos não têm mostrado qualquer diferença significativa no tempo livre de doença e na sobrevida global entre os esquemas que usam quimioterapia neoadjuvante e os que usam quimioterapia adjuvante (pós-operatória).^[12]

» Um protocolo típico que envolva apenas quimioterapia adjuvante pode consistir em cirurgia na semana 0, seguida por um programa de 42 semanas de quimioterapia envolvendo alta dose de metotrexato com folinato de cálcio, doxorrubicina, cisplatina, ciclofosfamida, bleomicina e dactinomicina. Uma metanálise de pacientes com osteossarcoma localizado de alto grau mostrou que protocolos de 3 medicamentos

Agudo

■ >40 anos de idade

1a

(por exemplo, metotrexato, doxorrubicina e cisplatina) são os esquemas medicamentosos mais eficazes.^[23]

cirurgia

» Apenas um pequeno percentual de pacientes com osteossarcoma estão nessa categoria e, quase invariavelmente, esses tumores são do tipo intramedular. Eles geralmente surgem em decorrência de exposição a radiação ionizante ou de doença de Paget e ocorrem, na maioria das vezes, entre 50 e 70 anos de idade.

» Esses pacientes são tipicamente tratados com excisão cirúrgica do tumor, seguida por quimioterapia adjuvante. Entretanto, eles podem ser de difícil tratamento em virtude da presença frequente de comorbidade nessa faixa etária, o que aumenta os riscos de cirurgia e evita que eles recebam os esquemas usuais de quimioterapia recebidos pelos pacientes mais jovens.

mais

doxorrubicina e cisplatina adjuvantes

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **doxorrubicina:** consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **cisplatina:** consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

» Apenas um pequeno percentual de pacientes com osteossarcoma estão nessa categoria e, quase invariavelmente, esses tumores são do tipo intramedular. Eles geralmente surgem em decorrência de exposição a radiação ionizante ou de doença de Paget e ocorrem, na maioria das vezes, entre 50 e 70 anos de idade.

» Esses pacientes são tipicamente tratados com excisão cirúrgica do tumor, seguida por quimioterapia adjuvante. Entretanto, eles podem ser de difícil tratamento em virtude da presença frequente de comorbidade nessa faixa etária, o que aumenta os riscos de cirurgia e evita que eles recebam os esquemas usuais de quimioterapia recebidos pelos pacientes mais jovens.

» Em decorrência de sua toxicidade renal, uma alta dose de metotrexato não é particularmente bem tolerada em pacientes mais idosos. Além disso, o benefício do uso de alta dose de metotrexato em pacientes acima de 35 anos de

Agudo

idade não foi demonstrado. Eles geralmente recebem uma combinação de doxorrubicina e cisplatina. O prognóstico geral é desfavorável.[2] [4] [15] [24] [25] [26] [27] [28]

doença metastática na apresentação

1a cirurgia

» A ressecção cirúrgica completa dos focos metastáticos com amplas margens definidas é o objetivo. Os pacientes inicialmente são tratados com quimioterapia neoadjuvante usando os esquemas terapêuticos mais agressivos que podem tolerar, com a finalidade de obter uma boa redução no tamanho dos focos metastáticos, aumentando, portanto, a probabilidade de uma ressecção bem-sucedida. Pacientes com metástases pulmonares geralmente têm melhor prognóstico que pacientes com metástases ósseas, pois as lesões pulmonares geralmente são mais prontamente ressecáveis.

mais quimioterapia neoadjuvante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

- » **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **folinato de cálcio**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **cisplatina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **ifosfamida**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

OU

- » **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **folinato de cálcio**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **cisplatina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

Agudo

-e-

» **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **ifosfamida**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

» Pacientes que apresentam doença metastática evidente geralmente são tratados com quimioterapia neoadjuvante usando os esquemas terapêuticos mais agressivos que eles podem tolerar. A finalidade é obter uma boa redução no tamanho dos focos metastáticos, tornando-os passíveis de serem submetidos à ressecção cirúrgica. A procura agressiva de focos metastáticos é a melhor maneira de se obter remissão em longo prazo nesses pacientes.

» Pacientes com metástases pulmonares geralmente têm melhor prognóstico que pacientes com metástases ósseas, pois as lesões pulmonares são mais prontamente ressecáveis. A ifosfamida geralmente é adicionada aos esquemas de quimioterapia em pacientes com doença metastática. Vários protocolos de tratamento têm sido estudados e relatados, com índices de sobrevida em 3 anos variando entre 11% e 24%.^[29]

» A quimioterapia neoadjuvante geralmente engloba uma combinação de alta dose de metotrexato com resgate por folinato de cálcio, doxorrubicina e cisplatina, associada à ifosfamida ou a uma combinação de alta dose de ifosfamida e etoposídeo.

mais

quimioterapia adjuvante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **folinato de cálcio**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **cisplatina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

Agudo

» **ifosfamida**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

» A quimioterapia adjuvante tipicamente engloba um regime adicional de 34 semanas usando combinações de alta dose de metotrexato com resgate por folinato de cálcio, doxorrubicina, cisplatina, etoposídeo e baixa dose de ifosfamida.

adjunto radioterapia

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Também pode ser usada radioterapia local se houver dúvidas quanto à remoção cirúrgica.

2a radioterapia isoladamente

» Se a ressecção cirúrgica não for uma opção viável depois da quimioterapia neoadjuvante (pré-operatória) ou se o paciente recusar a cirurgia, pode ser usada radioterapia para controle local da doença, seguida por quimioterapia adjuvante.

mais quimioterapia neoadjuvante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **folinato de cálcio**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **cisplatina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **ifosfamida**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

OU

» **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **folinato de cálcio**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

» **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

-e-

Agudo

- » **cisplatina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **ifosfamida**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

» Os pacientes geralmente são tratados com quimioterapia neoadjuvante usando os esquemas terapêuticos mais agressivos que eles podem tolerar. Esses esquemas geralmente englobam uma combinação de alta dose de metotrexato com resgate por folinato de cálcio, doxorrubicina e cisplatina, associada à ifosfamida ou a uma combinação de alta dose de ifosfamida e etoposídeo.

» A finalidade é obter a melhor redução no tamanho dos focos metastáticos possível. A procura agressiva de focos metastáticos é a melhor maneira de se obter remissão em longo prazo nesses pacientes. Vários protocolos de tratamento têm sido estudados e relatados, com índices de sobrevida em 3 anos variando entre 11% e 24%.^[29]

mais

quimioterapia adjuvante

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

- » **metotrexato**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **folinato de cálcio**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **doxorrubicina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **cisplatina**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **etoposídeo**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose
- e-
- » **ifosfamida**: consulte um especialista para obter orientação sobre a dose

» A quimioterapia adjuvante tipicamente engloba um regime adicional de 34 semanas usando combinações de alta dose de metotrexato com resgate por folinato de cálcio, doxorrubicina, cisplatina, etoposídeo e baixa dose de ifosfamida.

Em curso

doença recorrente

1a cirurgia

» Pacientes com doença recorrente são tratados caso a caso. Em geral, doença metastática nos ossos ou nos pulmões é tratada por ressecção cirúrgica ampla combinada com quimioterapia adjuvante. A natureza exata do procedimento cirúrgico inicialmente realizado influencia o tipo subsequente de cirurgia que pode ser viável. O protocolo de quimioterapia adjuvante é ajustado de acordo com os medicamentos quimioterápicos e com as doses que o paciente recebeu previamente.

mais quimioterapia

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Ao considerar qualquer esquema de quimioterapia para recorrência, a toxicidade combinada dos medicamentos de quimioterapia que o paciente já recebeu tem de ser levada em conta, juntamente com a condição clínica geral do paciente. Em segundo lugar, a natureza exata do procedimento cirúrgico inicialmente realizado influencia o tipo subsequente de cirurgia que pode ser viável.

2a palição com cuidados de suporte, samário-153 radioativo e/ou radioterapia

» Em caso de recidiva, as diretrizes sugerem que os pacientes recebam uma das seguintes opções: ressecção adicional (se possível), melhores cuidados de suporte, participação em um ensaio clínico, tratamento com samário-153, dicloreto de rádio (Ra 223) ou radioterapia paliativa.^[17]

Novidades

Agentes biológicos

Uma série de adjuvantes de base biológica para a quimioterapia foi testada em ensaios clínicos pequenos. O estudo EURAMOS-1, um dos maiores desses ensaios clínicos, demonstrou que a adição da terapia de manutenção com alfainterferona peguilada 2b não melhorou a sobrevida de pacientes com boa resposta à quimioterapia com metotrexato, doxorrubicina e cisplatina.[30]

Recomendações

Monitoramento

Antes de qualquer tratamento para osteossarcoma, é aconselhável uma investigação laboratorial inicial. Isso inclui um hemograma completo com contagem diferencial, tipagem de grupo sanguíneo, perfil de coagulação, eletrólitos séricos (incluindo magnésio e fosfato), testes de função hepática e renal e testes para hepatite e vírus da imunodeficiência humana (HIV). Uma vez que o tratamento por quimioterapia para osteossarcoma pode resultar em disfunção cardíaca e auditiva, é aconselhável uma avaliação basal por meio de ecocardiograma ou ventriculografia com radionuclídeos, além de um audiograma. Recomenda-se o armazenamento de esperma para homens em idade reprodutiva.^[14]

Depois do tratamento, pacientes com osteossarcoma recebem acompanhamento indefinidamente. Tem sido relatado que a recorrência do tumor ocorre até 20 anos depois do tratamento bem-sucedido.

A National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda que a observação da recidiva local ocorra a cada 3 meses nos primeiros 2 anos depois do tratamento inicial, em seguida a cada 4 meses no 3º ano, a cada 6 meses no 4º e no 5º ano e, a seguir, anualmente.^[17] Cada consulta inclui exame físico e hemograma completos, além de outros exames laboratoriais (conforme indicado), exames de imagem torácica do local primário (usando o mesmo método de imagem que foi usado para a investigação inicial). A tomografia por emissão de pósitrons e/ou a cintilografia óssea podem ser consideradas. Cada consulta também deve incluir uma avaliação funcional.^[17] Essas visitas e investigações de acompanhamento também permitem o monitoramento de tumores secundários a radioterapia.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem ser aconselhados a manter um limiar baixo para consultar o médico. Quase tudo que seja incomum deve induzir uma consulta ao médico da família. Recorrência da dor, edema, perda de peso e dispneia são sintomas potenciais de recorrência local e de doença metastática pulmonar e devem induzir o urgente encaminhamento a um especialista. Sintomas relacionados a falha no implante protético dependem do local do tumor original e do tipo de implante, mas pode incluir dor, amplitude de movimento alterada e mudanças na marcha ou na capacidade de suportar o peso.

As recomendações relacionadas à restrição de atividades dependem do local do tumor e do tipo de cirurgia usado para removê-lo. Os pacientes recebem instruções detalhadas sobre suporte do peso e amplitude de movimento do oncologista ortopédico. Geralmente, eles também são engajados em um programa de exercícios de reabilitação regular.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
sarcoma secundário relacionado à radiação	longo prazo	alta
A incidência de sarcoma pós-radiação é de aproximadamente 10% em pacientes recebendo doses de 30 a 40 G de radiação interna ou externa.		
A incidência aumenta com doses mais elevadas e com a radiação de lesões ósseas com potencial de transformação maligna conhecido, como tumor de células gigantes.		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
efeitos adversos da quimioterapia	variável	alta
<p>A alta dose de metotrexato pode causar elevação das aminotransferases séricas, de insuficiência renal aguda não oligúrica, náuseas, vômitos, estomatite, toxicidade neurológica manifestada por encefalopatia aguda ou subaguda e, menos frequentemente, pneumonite por hipersensibilidade. O efeito adverso mais importante é o comprometimento renal, que retarda a depuração dos medicamentos, com níveis plasmáticos elevados prolongados secundários e toxicidade sistêmica.</p> <p>A doxorrubicina causa cardiotoxicidade aguda e tardia, alopecia, náuseas, vômitos, descoloração da urina, saliva, suor e lágrimas, leucopenia, trombocitopenia e anemia.</p> <p>A ifosfamida pode causar toxicidade no sistema nervoso central (SNC) ou encefalopatia, alopecia, náuseas, vômitos, mielossupressão e hematúria.</p>		
recorrência local	variável	média
<p>A frequência da recorrência local está relacionada à extensão das margens da ressecção cirúrgica e à resposta à quimioterapia. O índice de recorrência local é relatado em 2% a 3% depois da amputação e em 5% a 7% depois de quimioterapia neoadjuvante (pré-operatória) e de cirurgia conservadora.[4]</p> <p>As recorrências locais são tratadas caso a caso, dependendo da terapia prévia (quimioterapia e cirurgia) que o paciente tenha recebido. A ressecção ampla do tumor recorrente é realizada sempre que possível. Amputação é outra opção. Para tumores irresssecáveis., é usada radiação para controle da doença local.</p> <p>A recorrência local é um evento ominoso, geralmente seguido por disseminação metastática do tumor.</p>		
metástases pulmonares	variável	média
<p>Como na maioria dos sarcomas, o pulmão é o órgão preferido para metástases. Elas podem estar presentes no diagnóstico inicial ou geralmente ocorrem nos primeiros 2 a 3 anos pós-terapia.</p> <p>O tratamento de metástases pulmonares inclui ressecção cirúrgica agressiva e mesmo de repetição, com margens definidas de cada nódulo pulmonar.</p> <p>Quimioterapia adjuvante também é usada caso a caso.</p>		
metástases ósseas	variável	média
<p>Geralmente, metástases ósseas são mais difíceis de tratar que metástases pulmonares e apresentam prognóstico pior. Sempre que possível, metástases ósseas devem ser tratadas com cirurgia de ressecção ampla ou radioterapia, para lesões irresssecáveis.</p> <p>Os esquemas de quimioterapia usados em doença metastática não foram confirmados por ensaios clínicos randomizados. A combinação mais comum é alta dose de metotrexato, doxorrubicina, cisplatina e ifosfamida.[3] [4] [29]</p>		

Prognóstico

Antes do advento da quimioterapia, o prognóstico de osteossarcoma era desfavorável, com índices de sobrevida livre de doença em 5 anos variando entre 15% e 20% depois do tratamento cirúrgico. O uso de quimioterapia no tratamento de osteossarcoma melhorou as taxas de sobrevida, especialmente em pacientes com doença localizada nos quais as taxas de sobrevida variam de 75% a 80%.^[27] ^[31] A probabilidade de recorrência local é de 5% a 7% e está relacionada às margens da ressecção cirúrgica e à resposta à quimioterapia.^[15] Tem sido relatado que a recorrência do tumor ocorre até 20 anos depois do tratamento bem-sucedido.

Os fatores mais importantes para um prognóstico adverso são metástases primárias detectáveis e uma resposta histológica insatisfatória à quimioterapia pré-operatória.^[14] Outros fatores de prognóstico adversos incluem local axial do tumor ou em membro proximal, tumor de grande volume e fosfatase alcalina ou lactato desidrogenase séricas elevadas.

Doença metastática e recorrente

Aproximadamente 25% de todos os pacientes com osteossarcoma metastático primário e >40% dos pacientes que atingem uma remissão cirúrgica completa se tornam sobreviventes em longo prazo.^[14]

O prognóstico de osteossarcoma recorrente é desfavorável, com sobrevida pós-recidiva em longo prazo <20%.^[14] Em casos em que uma segunda remissão cirúrgica é obtida, >33% dos pacientes nessa situação sobrevivem por mais de 5 anos. Mesmo pacientes com múltiplas recorrências podem ser curados, contanto que as recorrências sejam ressecáveis e toracotomias de repetição sejam, muitas vezes, necessárias.

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society of Medical Oncology; European Reference Network for Paediatric Oncology; European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers

Última publicação em: 2018

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2017

Improving outcomes for people with sarcoma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2006

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: bone cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em: 2018

Diretrizes de tratamento

Europa

Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up

Publicado por: European Society of Medical Oncology; European Reference Network for Paediatric Oncology; European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers

Última publicação em: 2018

Long term follow up care of survivors of childhood cancer: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em: 2013

Control of pain in adults with cancer: a national clinical guideline

Publicado por: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Última publicação em: 2008

Improving outcomes for people with sarcoma

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em: 2006

América do Norte

NCCN clinical practice guidelines in oncology: bone cancer

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Artigos principais

- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. WHO classification of tumours, volume 5. Lyon, France: IARD Press; 2013.
- Campanacci M. Bone and soft tissue tumors: clinical features, imaging, pathology and treatment. 2nd ed. New York, NY: Springer; 1999.
- Hansen MF, Nellisery MJ, Bhatia P. Common mechanisms of osteosarcoma and Paget's disease. J Bone Miner Res. 1999 Oct;14 Suppl 2:39-44. [Resumo](#)
- Casali PG, Bielack S, Abecassis N, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(suppl 4):iv79-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma. J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1574-80. [Resumo](#)

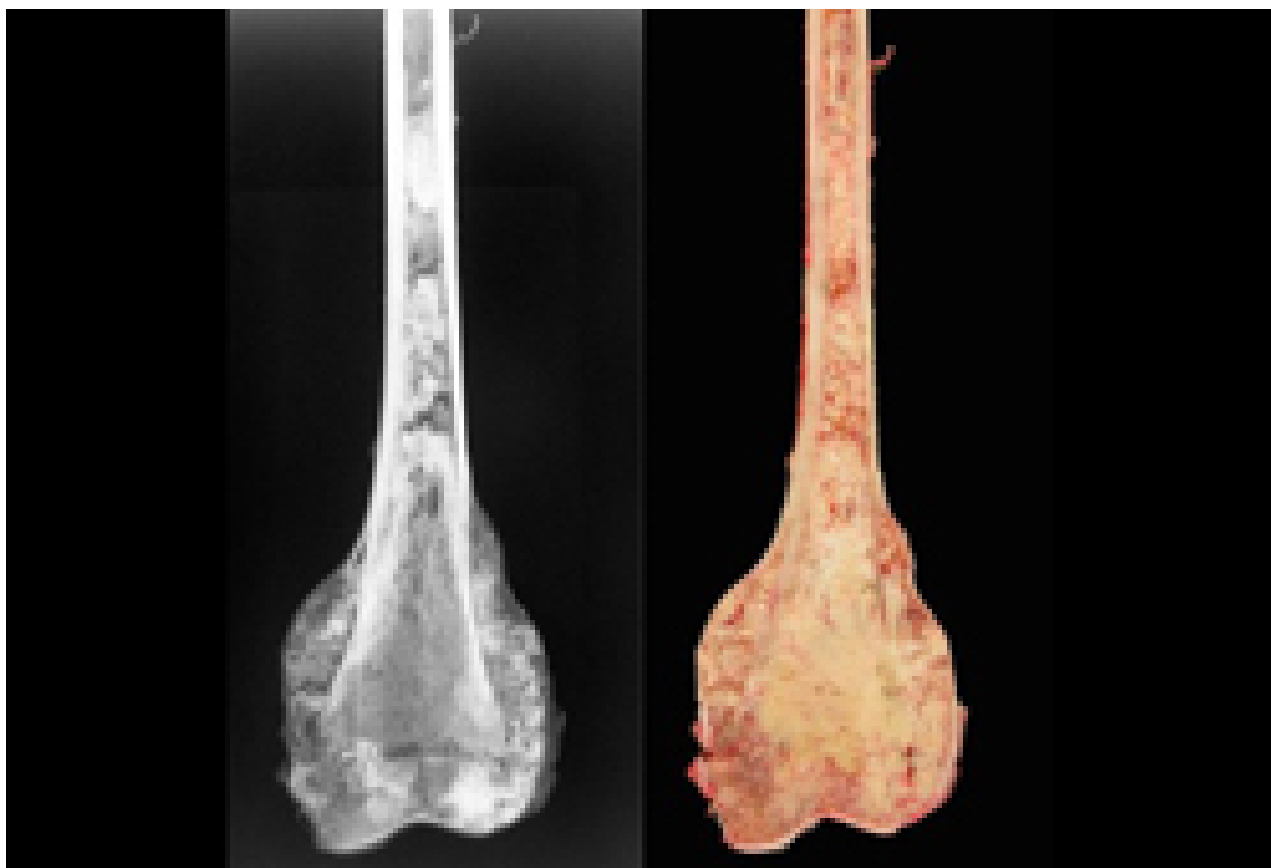
Referências

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. WHO classification of tumours, volume 5. Lyon, France: IARD Press; 2013.
2. Canale, ST. Campbell's operative orthopedics. 10th ed. Philadelphia, USA: Mosby; 2003.
3. Ferguson WS, Goorin AM. Current treatment of osteosarcoma. Cancer Invest. 2001;19(3):292-315. [Resumo](#)
4. Campanacci M. Bone and soft tissue tumors: clinical features, imaging, pathology and treatment. 2nd ed. New York, NY: Springer; 1999.
5. Le Vu B, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumours during childhood. Int J Cancer. 1998 Jul 29;77(3):370-7. [Resumo](#)
6. Troisi R, Masters MN, Joshipura K, et al. Perinatal factors, growth and development, and osteosarcoma risk. Br J Cancer. 2006 Dec 4;95(11):1603-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
7. Martin JW, Squire JA, Zielenska M. The genetics of osteosarcoma. Sarcoma. 2012;2012:627254. [Texto completo](#) [Resumo](#)
8. Yamaguchi T, Toguchida J, Yamamuro T, et al. Allelotype analysis in osteosarcomas: frequent allele loss on 3q, 13q, 17p, and 18q. Cancer Res. 1992 May 1;52(9):2419-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)

9. Overholtzer M, Rao PH, Favis R, et al. The presence of p53 mutations in human osteosarcomas correlates with high levels of genomic instability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Sep 30;100(20):11547-52. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Miller CW, Aslo A, Won A, et al. Alterations of the p53, Rb and MDM2 genes in osteosarcoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996;122(9):559-65. [Resumo](#)
11. Hansen MF, Nellisery MJ, Bhatia P. Common mechanisms of osteosarcoma and Paget's disease. *J Bone Miner Res*. 1999 Oct;14 Suppl 2:39-44. [Resumo](#)
12. Wang LL, Gannavarapu A, Kozinetz CA, et al. Association between osteosarcoma and deleterious mutations in the RECQL4 gene in Rothmund-Thomson syndrome. *J Natl Cancer Inst*. 2003 May 7;95(9):669-74. [Resumo](#)
13. Letson D, Falcone R, Muro-Cacho C. Pathologic and radiologic features of primary bone tumors. *Cancer Control*. 1999 May;6(3):283-93. [Resumo](#)
14. Casali PG, Bielack S, Abecassis N, et al. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 Oct 1;29(suppl 4):iv79-95. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Malawer MM, Sugarbaker PH. Musculoskeletal cancer surgery: treatment of sarcomas and allied diseases. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2001. [Texto completo](#)
16. Meyer JS, Nadel HR, Marina N, et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Aug;51(2):163-70. [Resumo](#)
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: bone cancer [internet publication]. [Texto completo](#)
18. Hurley C, McCarville MB, Shulkin BL, et al. Comparison of (18) F-FDG-PET-CT and bone scintigraphy for evaluation of osseous metastases in newly diagnosed and recurrent osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Aug;63(8):1381-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Heck RK Jr, Peabody TD, Simon MA. Staging of primary malignancies of bone. *CA Cancer J Clin*. 2006 Nov-Dec;56(6):366-75. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Amin MB, Edge S, Greene F, et al. AJCC cancer staging manual, 8th edition. New York: Springer; 2016.
21. Ferrari S, Ruggieri P, Cefalo G, et al. Neoadjuvant chemotherapy with methotrexate, cisplatin, and doxorubicin with or without ifosfamide in nonmetastatic osteosarcoma of the extremity: an Italian sarcoma group trial ISG/OS-1. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2112-8. [Resumo](#)
22. Marina NM, Smeland S, Bielack SS, et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016 Oct;17(10):1396-408. [Texto completo](#) [Resumo](#)

23. Anninga JK, Gelderblom H, Fiocco M, et al. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: where do we stand? *Eur J Cancer*. 2011 Nov;47(16):2431-45. [Resumo](#)
24. Goorin AM, Schwartzentruber DJ, Devidas M, et al. Presurgical chemotherapy compared with immediate surgery and adjuvant chemotherapy for nonmetastatic osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 2003 Apr 15;21(8):1574-80. [Resumo](#)
25. Bacci G, Mercuri M, Longhi A, et al. Grade of chemotherapy-induced necrosis as a predictor factor of local and systemic control in 881 patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremities treated with neoadjuvant chemotherapy in a single institution. *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(14):2079-85. [Resumo](#)
26. Rosen G, Marcove RC, Huvos AG, et al. Primary osteogenic sarcoma: eight-year experience with adjuvant chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1983;106 Suppl:55-67. [Resumo](#)
27. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Delling G, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities and trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002 Feb 1;20(3):776-90. [Resumo](#)
28. Meyers PA, Heller G, Healey J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol*. 1992 Jan;10(1):5-15. [Resumo](#)
29. Kager L, Zoubek A, Kastner U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol*. 2003 May 15;21(10):2011-8. [Resumo](#)
30. Bielack SS, Smeland S, Whelan JS, et al. Methotrexate, doxorubicin, and cisplatin (MAP) plus maintenance pegylated interferon alfa-2b versus MAP alone in patients with resectable high-grade osteosarcoma and good histologic response to preoperative MAP: first results of the EURAMOS-1 good response randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 10;33(20):2279-87. [Texto completo](#)
[Resumo](#)
31. Hendershot E, Pappo A, Malkin D, et al. Tumor necrosis in pediatric osteosarcoma: impact of modern therapies. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2006 Jul-Aug;23(4):176-81. [Resumo](#)

Imagens



IMAGES

Figura 1: Osteossarcoma osteoblástico do fêmur distal (radiografia e fotografia do espécime macroscópico)

Do acervo do Dr. Michael J. Klein e da Dra. Luminita Rezeanu



Figura 2: Radiografia convencional, incidência anteroposterior (AP); lesão permeativa mal circunscrita envolvendo a metáfise femoral distal com aparência radiodensa e radioluzente mista; uma grande massa de tecidos moles com reação periosteal também está presente

Do acervo do Dr. Michael J. Klein e da Dra. Luminita Rezeanu

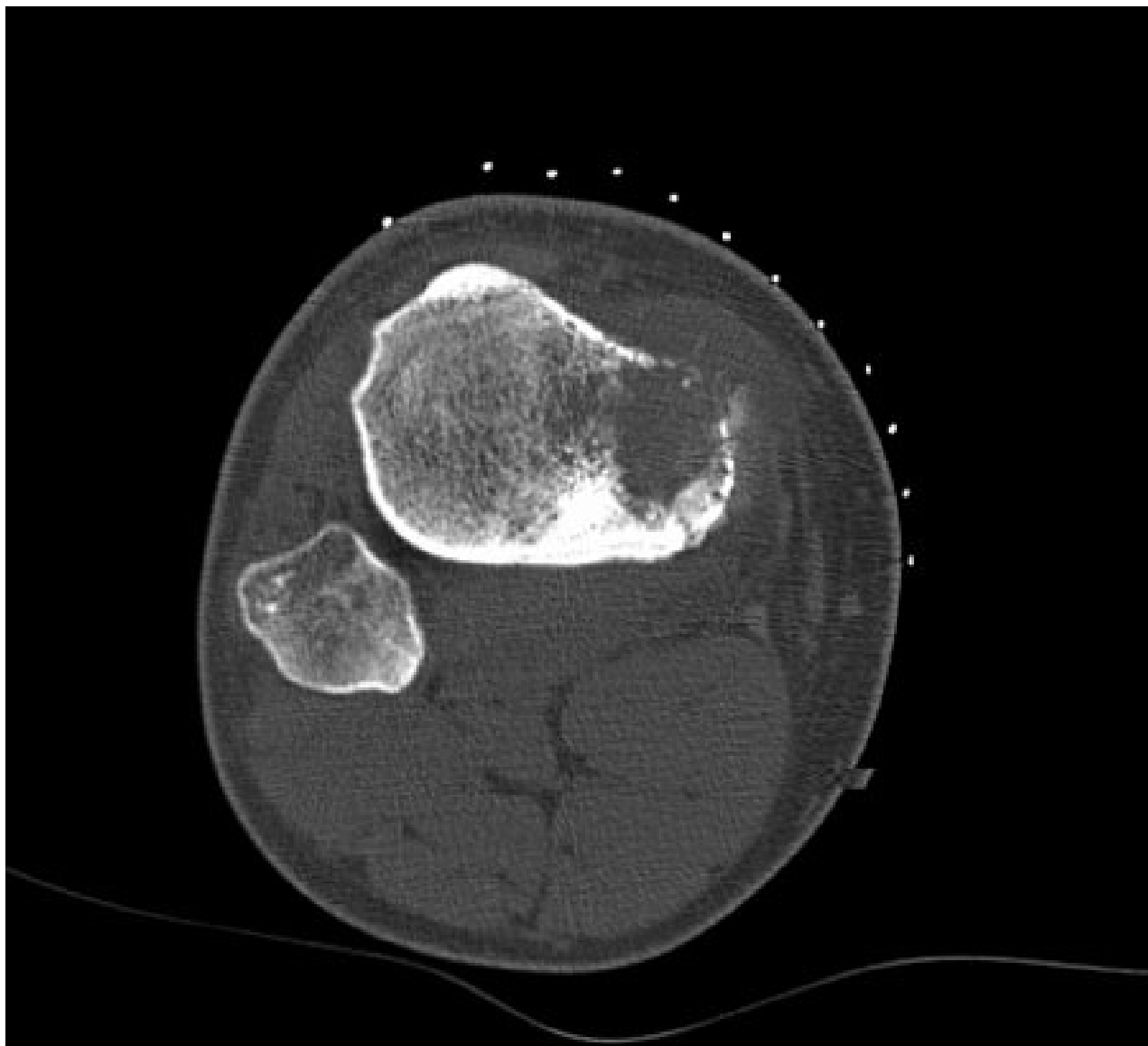


Figura 3: Tomografia computadorizada (TC), incidência axial; osteossarcoma da tíbia proximal; produção de matriz e destruição óssea são mais bem visualizadas em tomografias convencionais

Do acervo do Dr. Michael J. Klein e da Dra. Luminita Rezeanu



Figura 4: Ressonância nuclear magnética (RNM), incidência coronal; osteossarcoma do fêmur distal mostrando sinal de baixa intensidade; imagem ponderada em T1; também é visualizada extensão tumoral real intraóssea e extraóssea

Do acervo do Dr. Michael J. Klein e da Dra. Luminita Rezeanu

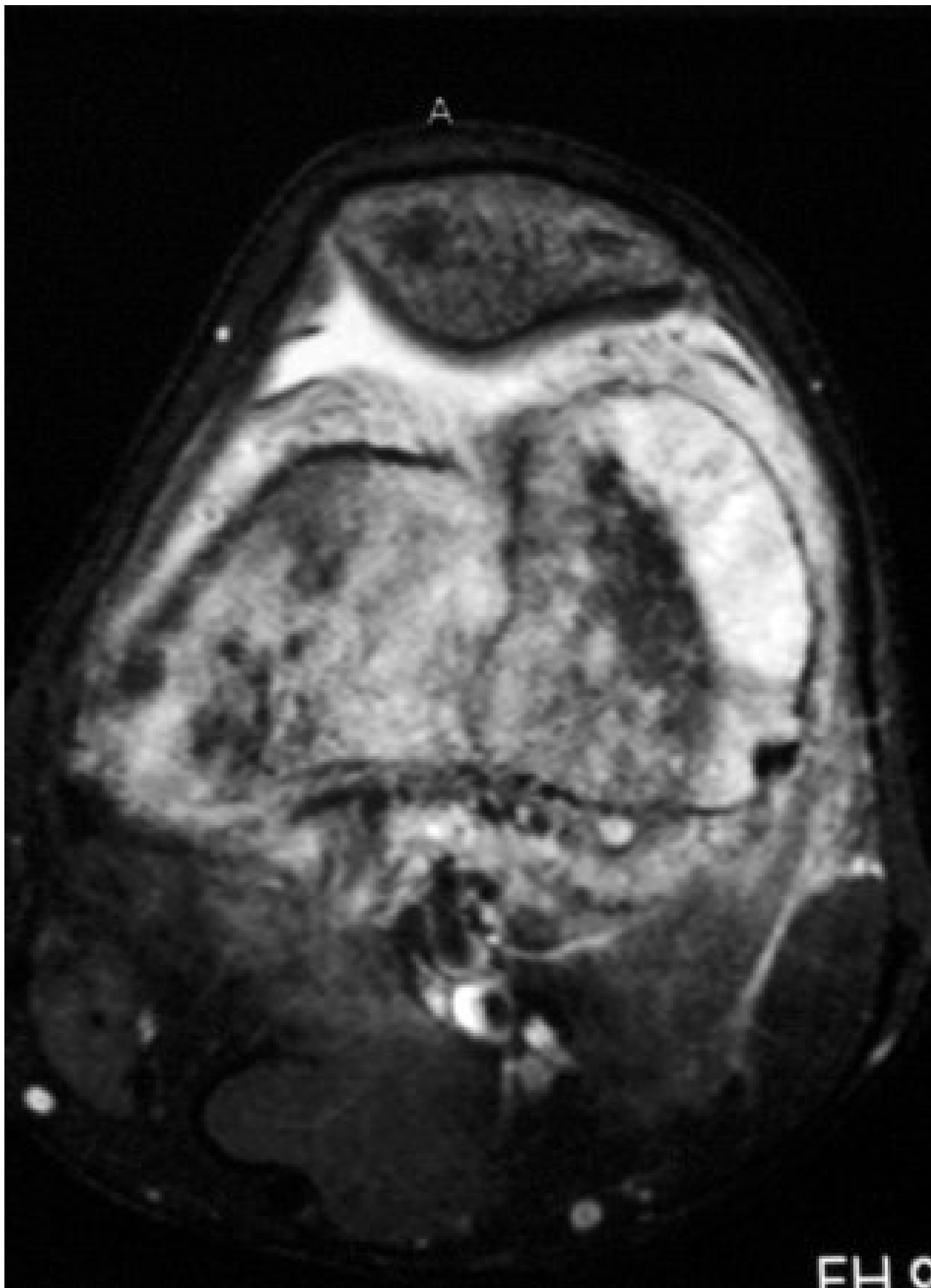


Figura 5: Ressonância nuclear magnética (RNM), incidência axial; osteossarcoma do fêmur distal mostrando sinal de alta intensidade; imagem ponderada em T2

Do acervo do Dr. Michael J. Klein e da Dra. Luminita Rezeanu

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Feb 05, 2019.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

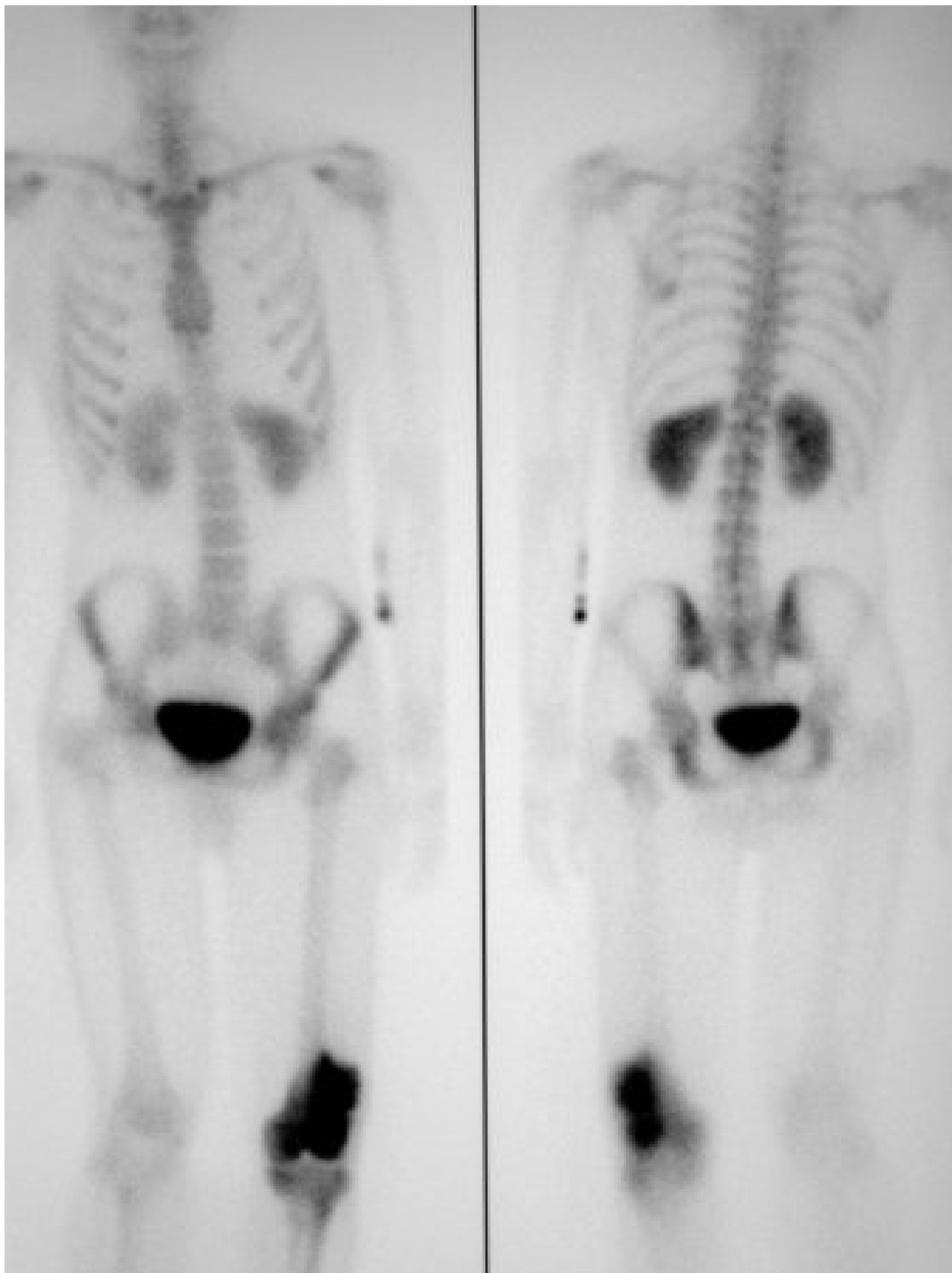


Figura 6: Cintilografia óssea; alta captação de radionuclídeo no local do tumor

Do acervo do Dr. Michael J. Klein e da Dra. Luminita Rezeanu

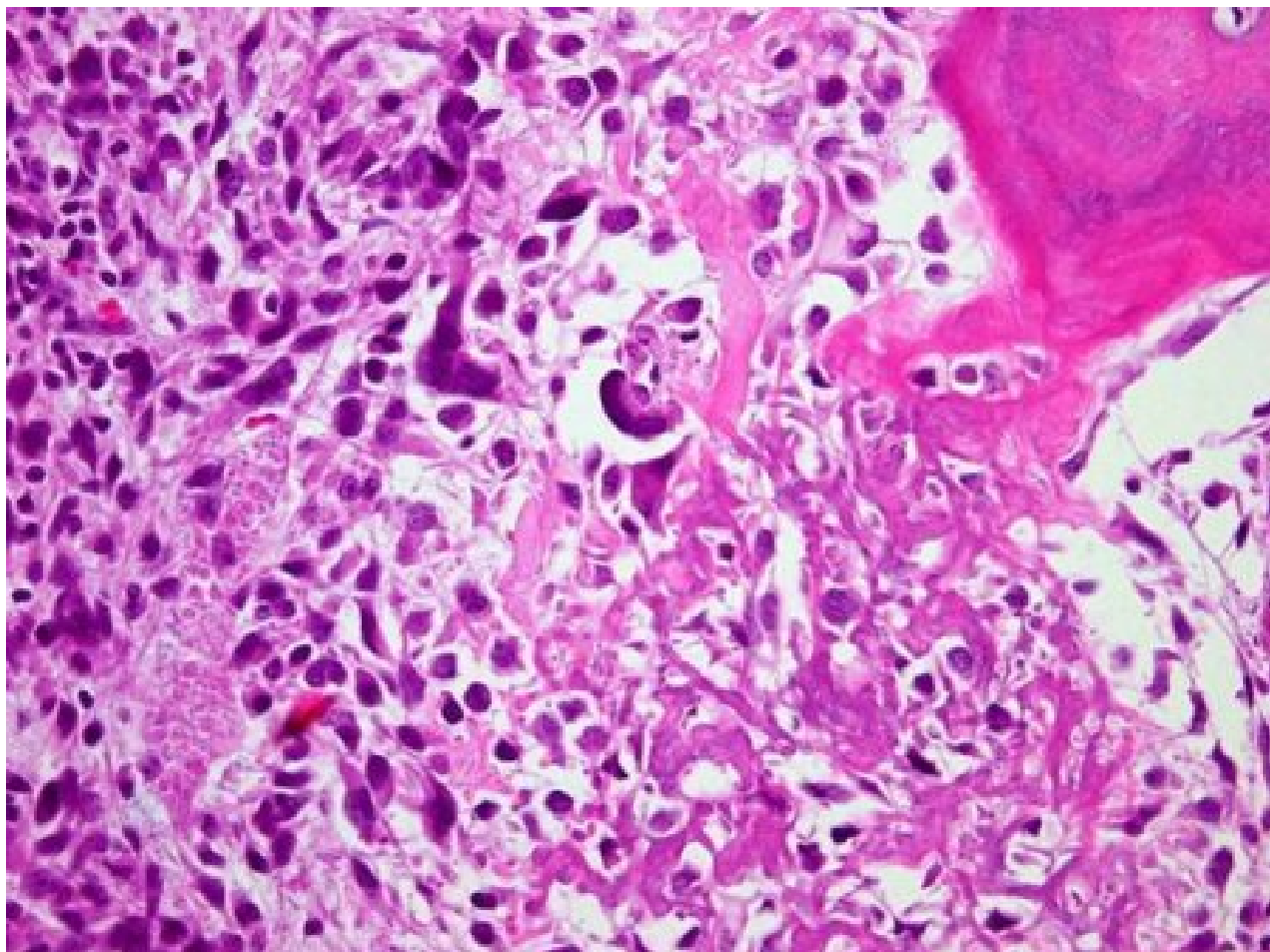


Figura 7: Osteossarcoma osteoblástico; osteoide em forma de rede em estroma sarcomatoso altamente pleomórfico

Do acervo do Dr. Michael J. Klein e da Dra. Luminita Rezeanu

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

David Loeb, MD, PhD

Chief

Division of Pediatric Hematology, Oncology, and Marrow & Blood Cell Transplantation, Children's Hospital at Montefiore, Associate Professor, Pediatrics, Associate Professor, Developmental and Molecular Biology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY

DIVULGAÇÕES: DL declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr David Loeb would like to gratefully acknowledge Dr Luminita Rezeanu and Dr Michael J. Klein, the previous contributors to this topic. LR and MJK declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Edward Sauter, MD, PhD

Professor of Surgery

Ellis Fischel Cancer Center, University of Missouri, Columbia, MO

DIVULGAÇÕES: ES declares that he has no competing interests.

Rachael Windsor, BSc, MBBS, MSc, MRCPCH

Locum Consultant Paediatric Oncologist

University College Hospital, London, UK

DIVULGAÇÕES: RW declares that she has no competing interests.