

Sobrevivência e fatores prognósticos no osteossarcoma: experiência de 11 anos de Hospital de Câncer Paraibano

Survival and prognostic factors in osteosarcoma: 11 years' experience in a Brazilian North East Cancer Hospital

André Luís Lopes Gomes de Siqueira¹, José Carlos de Lacerda Leite², Kátia Suely Queiroz Silva Ribeiro³, Iracema Filgueira Leite⁴, Rayssa Sobreira Camurça⁵

¹Médico Ortopedista, Doutorando do Programa de Pós-Graduação Modelos Decisão em Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil. ²Prof. Orientador Mestrado do Programa de Pós-Graduação Modelos Decisão em Saúde- Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil. ³Profa. Orientadora Mestrado do Programa de Pós-Graduação Modelos Decisão em Saúde- Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil. ⁴Enfermeira Pesquisadora CNPQ/UFPB, João Pessoa, Paraíba, Brasil. ⁵Médica, Mestrando Universidade Estadual da Paraíba, João Pessoa, Paraíba, Brasil. *Autor para correspondência. E-mail: andremalabim@gmail.com.br

Resumo: Objetivo foi analisar o perfil clínico e sociodemográficos que influenciaram na sobrevivência de pacientes portadores de Osteossarcoma no período de 2010 a 2021 em hospital de câncer regional, servindo para contribuir com os dados regionais e nacionais para um maior entendimento dessa doença. Métodos Estudo coorte retrospectivo, observacional e analítico. Abordagem quantitativa, análise de prontuários de pacientes diagnosticados com Osteossarcoma atendidos em um hospital filantrópico no período de 2010 a 2021 construindo modelos de regressão de sobrevivência para identificação de preditores com significância estatística. Resultados foram avaliados 63 prontuários, sendo 63,3% do sexo masculino e 63,5% com menos de 20 anos de idade. Modelo de regressão de Cox obteve significância melhor do que sem predictor algum, [X²(1) = 17,137; p<0.01]. Os preditores que se mostraram significativos foram: Dosagem de Fosfatase Alcalina sérica a primeira consulta (HR= 1,003; IC 95%= 1,001 – 1,004) e a presença de Metástase Pulmonar (HR= 4,927; IC95%= 1,756 – 13,825). Taxa de sobrevivência após o modelo de Cox demonstrou que em 5 anos os pacientes portadores de metástase pulmonar possuem uma sobrevida em torno de 48%.

Palavras-chaves: Osteossarcoma, Neoplasias ósseas, Regressão logística, Modelo Cox.

Abstract: The objective was to analyze the clinical and sociodemographic profile that influenced the survival of patients with Osteosarcoma in the period from 2010 to 2021 in a regional cancer hospital, serving to contribute with regional and national data for a greater understanding of this disease. Methods Retrospective, observational and analytical cohort study. Quantitative approach, analysis of medical records of patients diagnosed with Osteosarcoma treated at a philanthropic hospital from 2010 to 2021, building survival regression models to identify predictors with statistical significance. Results Sixty-three medical records were evaluated, 63.3% male and 63.5% younger than 20 years old. Cox regression model obtained significance better than no predictor, [X²(1) = 17.137; p<0.01]. The predictors that were significant were: serum alkaline phosphatase levels at the first consultation (HR= 1.003; 95%CI= 1.001 – 1.004) and the presence of pulmonary metastasis (HR= 4.927; 95%CI= 1.756 – 13.825). Survival rate after the Cox model showed that in 5 years, patients with pulmonary metastasis have a survival rate of around 48%.

Keywords: : Osteosarcoma; Bone neoplasms; Logistic regression; Cox model.

Introdução

Os tumores ósseos respondem por 2 a 3 % de todas as neoplasias conhecidas. Sabe-se que o Osteossarcoma Convencional é mais frequente no público adolescente e adultos jovens, mas a sua frequência é bimodal demonstrando outro pico nos pacientes da sétima e oitavas décadas, geralmente associado outras patologias como doença de Paget ou irradiação prévia no osso acometido (Colding, 2018).

Após a instituição do protocolo quimioterápico nos anos 1960 a sobrevivência destes pacientes, principalmente do grupo mais jovem, saltou de 20% para 70% em 5 anos em pacientes com doença localizada (Colding, 2018). A grande maioria dos tumores ósseos são primários e estão subdivididos em intramedulares e de superfície. A maioria também responde por alto grau histológico onde suas células mesenquimais são produtoras de osteóide imaturo (Ding, 2020). O mesmo autor afirma tipo histológico mais comum OS osteoblástico seguido do telangiectásico.

A principal clínica associada é de dor localizada desde leve até funcional, aumento de volume e em alguns casos fraturas patológicas (Bielback, 2002). Apesar de poder acometer qualquer osso, a localização mais frequente é em regiões do joelho, fêmur distal e tíbia proximal, seguido de úmero proximal (Colding, 2018; Bielback, 2002).

Tempo de sintomas reportados são em média de 4 meses, onde o tempo de atendimento em torno de 3 meses nos principais centros. Paciente metastático correspondem a 20% ao atendimento inicial, onde o pulmão é a localização mais frequente, correspondendo a uma sobrevivência em 5 anos de aproximadamente 20% (Li & Zhang, 2018; Li, 2022).

Como tratamento convencional é consenso no uso de multiqumioterápicos neoadjuvantes seguidos de cirurgia ou radioterapia (em casos selecionados) e quimioterapia adjuvante (LI, 2020). Como estratégias cirúrgicas há a tendência a preservação do membro com inúmeras técnicas desde enxertos auto/heterólogos até o uso de Frozen, a sobrevivência maior parece estar associada a estratégia de salvamento do membro e as amputações talvez associadas a uma menor sobrevivência (Li, 2020).

O OS quando se refere a sobrevivência torna-se desafiador, pois os estudos regionais são escassos, principalmente no NE brasileiro. Não se tem estudos desta população associando a fatores prognósticos de maneira consistente. O objetivo então é associar fatores prognósticos a sobrevivência em 11 anos de experiência no tratamento oncológico ortopédico do Osteossarcoma em hospital de referência paraibano, servindo de base populacional para futuros trabalhos regionais e nacionais.

Materiais e métodos

Estudo coorte retrospectivo, observacional e analítico. Abordagem quantitativa, análise de prontuários, não havendo interferência dos pesquisadores. A coleta realizada no setor de arquivo médico do Hospital Napoleão Laureano localizado em João Pessoa, estado da Paraíba. O procedimento do estudo foi respeitado os princípios éticos conforme a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde com o CAAE número 61215022.7.0000.5188, sendo dispensado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O número de prontuários analisados correspondera a 63, com critérios de inclusão todos os prontuários de pacientes atendidos e diagnosticados através de anatomopatológico do próprio hospital confirmando a presença de Osteossarcoma classificado de acordo com a OMS entre 2010 e 2021. E como critério de exclusão o não diagnóstico de OS. Fora utilizado formulário e anotado os valores em planilha própria do programa Microsoft Excel (Microsoft Corp et al, Estados Unidos).

Analisados 13 variáveis: idade, sexo, escolaridade, tempo de sintomas, tempo até o primeiro atendimento oncológico, dosagem de Fosfatase alcalina no primeiro atendimento, tipo histológico, maior diâmetro ao atendimento inicial medido de acordo com a RM pré quimioterapia neoadjuvante, índice de Huvos, tipo de cirurgia realizada, desfecho óbito sim ou não, presença ou ausência de metástases pulmonares no período de tratamento e o tempo de sobrevivência ao menos de 365 dias.

Os dados foram analisados no programa SPSS (Statistical Package for the Social Science) IBM versão 21. As variáveis quantitativas foram analisadas de forma absoluta, média e desvio padrão. As variáveis qualitativas, categóricas, foram expressas por meio de frequências absolutas e relativas percentuais. Foi analisada o modelo de regressão sobrevivência de Kaplan-Meier com conhecimento da curva de sobrevivência sem levar em consideração preditores, mas com base no tempo de sobrevivência em dados censurados ou não.

As características radiográficas clássicas percebem-se na Figura 1, com acometimento metafisário, presença de descolamento periostal e sinais de raio de sol denotando alta agressividade local (Colding, 2018).

Analisado também o modelo de regressão de Cox que constrói uma curva de sobrevivência de acordo com o tempo anotado para o evento óbito, levando-se em conta os preditores na equação, validado teste de Long-Rank que verifica se há diferença significativa nas curvas com diferentes preditores. Após o procedimento fora identificado as variáveis que se mostraram preditoras à sobrevivência na amostra dessa população estudada.



Figura 1. Radiografia Anteroposterior Tíbia Proximal. Lesão osteoblástica metafisária de limites mal definidos, associada a uma fratura patológica metafisária. Osteossarcoma Tíbia proximal. **Fonte:** Caso ambulatorial, Hospital Napoleão Laureano, 2020.

Resultados

Foram analisados 63 prontuários onde todos preencheram os critérios de inclusão, portadores de Osteossarcoma, no período de 2010 a 2021 colhidos em hospital de câncer paraibano. Dados relacionados as variáveis explicativas, tanto clínica e sociodemográficas (tabela 1, 2 e 3). As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier de pacientes portadores de metástase pulmonar e não portadores, a mediana ao mesmo intervalo de confiança tem um limite inferior de 706,16 e um limite superior de 1073,83.

Tabela 1. Variáveis clínicas e sociodemográficas.

Variáveis	N	%
Genero		
Masculino	40	63,5
Feminino	23	36,5
Idade		
<20 anos	40	63,5
20 a 39 anos	17	25,5
40 a 60 anos	6	6,3
>60 anos	1	1,6
Escolaridade		
Médio incompleto	21	33,3
Fosfatase Alcalina		
<1000	51	81
>1000	12	19
Início dos sintomas		
<6 meses	39	61,9
>6 meses	24	38,1
Primeiro atendimento		
<6 meses	52	82,5
>6 meses	11	17,5
Localização		
Femur distal	25	39,7
Tíbia proximal	15	23,8
Úmero proximal	8	12,7

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tabela 2. Variáveis clínicas.

Tipo histológico		
Central clássico	31	49,2
Telangiectásico	10	15,9
Maior diâmetro		
<8cm	23	36,5
>8cm	40	63,5
Huvos		
I-II	35	55,6
III-IV	28	44,4
Cirurgia		
<i>Limb Savage</i>	25	39,7
Amputação	38	60,3
Metástase pulmonar		
Ausência	26	41,3
Presença	37	58,7
Óbito		
Sim	34	54
Não	29	46
Sobrevivência (Metatástase)		
6 meses	63	100
1 ano	59	95
2 anos	53	85
5 anos	30	48

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Tabela 3. Variáveis preditoras de sobrevivência.

Variáveis	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
			Inferior	Superior
METÁSTASE PULMONAR	,003	4,693	1,686	13,062
FOSFATASE ALCALINA	,000	1,003	1,001	1,004

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

O teste de Long-Rank $X^2(1) = 37,82$; P-Valor < 0,01. A curva de sobrevivência demonstra que após 5 anos, a taxa de sobrevivência de quem desenvolve metástase pulmonar é de aproximadamente 10% (Figura 2). Modelo de regressão de Cox, foi considerado adequado, com significância melhor do que sem predictor algum, $[X^2(1) = 17,137$; $p < 0,01$]. Os preditores que se mostraram significativos foram: Dosagem de Fosfatase Alcalina sérica a primeira consulta (HR= 1,003; IC 95%= 1,001 – 1,004) e a presença de Metástase Pulmonar (HR= 4,927; IC95%= 1,756 – 13,825).

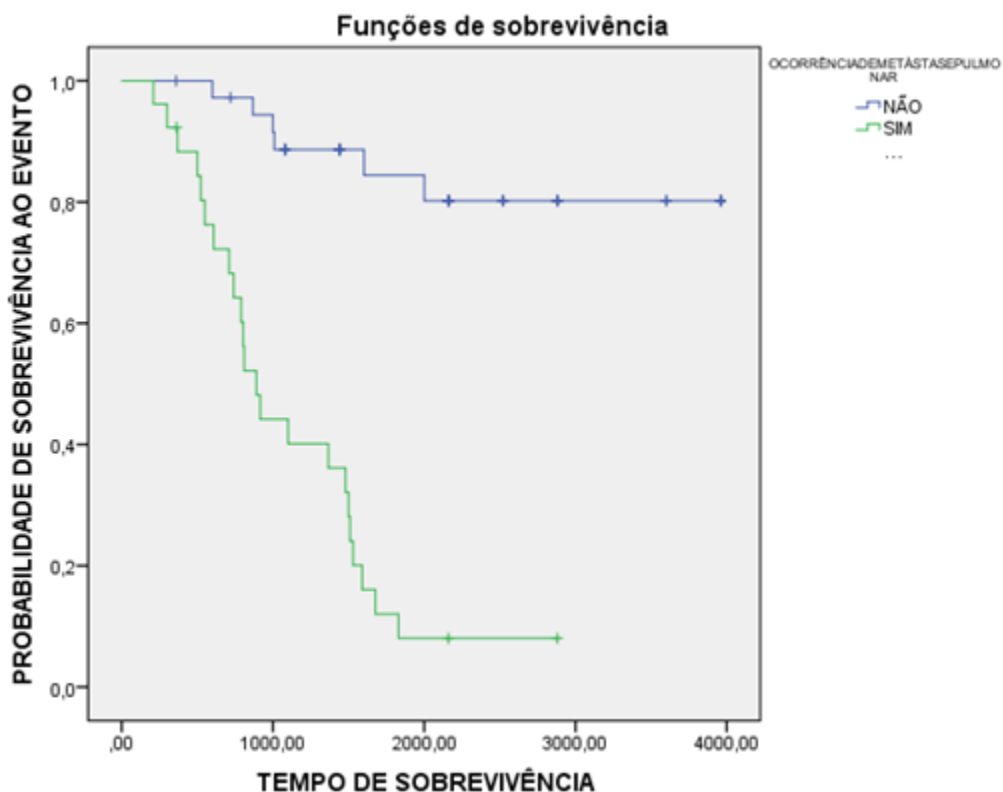


Figura 2. Modelo de regressão Kaplan-Meier, Função sobrevivência. Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

As outras variáveis não entraram na equação, portanto não são preditoras para sobrevivência. Taxa de sobrevivência após o modelo de Cox demonstrou que em 5 anos os pacientes portadores de metástase pulmonar possuem uma sobrevida em torno de 48% (Figura 3).

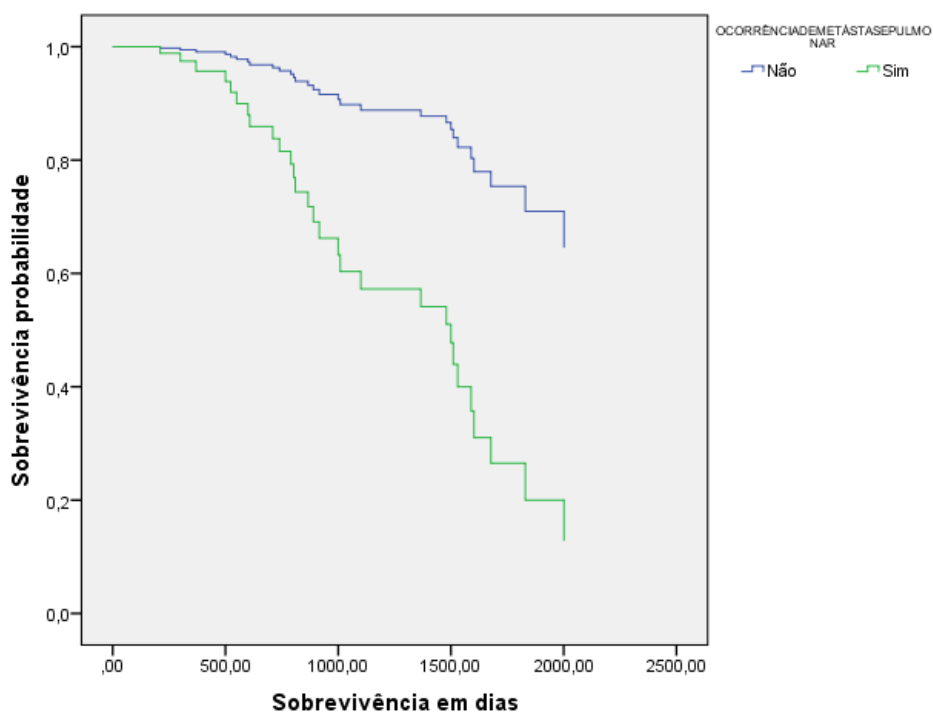


Figura 3. Modelo regressão Cox, função sobrevivência. Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Discussão

Ao todo foram analisados 63 prontuários no período de 2010 a 2021, todos foram incluídos devido ao diagnóstico histopatológico de Osteossarcoma. A média de idade desta amostra foi de 23 anos, mostrando que não se diferencia dos estudos de meta-análise recentes referentes ao OS, que mostram predomínio das segundas e terceiras décadas de vida (Xin, 2020).

Algumas revisões sistemáticas apresentam um comportamento bimodal com outro pico entre 70 e 80 anos, não observado neste estudo. Revisões sistemáticas associam o sexo masculino como o mais frequente na proporção de 3:2 (XIN, 2020), nosso estudo demonstrou uma predominância desse sexo em 63,5%. O tempo de início dos sintomas 7,5 meses, tempo semelhante aos principais estudos recentes que mostram que nos EUA a sintomatologia relatada está em torno de 6 meses (Testa, 2022).

Tumores maiores que 8 cm corresponderam em mais de 64% dos casos, talvez justificado pelo intervalo de atendimento após o diagnóstico que variou de 1 a 24 meses (média de 4,32 meses). Tempo suficiente para que subtipos agressivos, como o Central Clássico tornem-se de maiores tamanhos (Testa, 2022). O OSC apesar de mais frequente não se associa com o pior prognóstico, este sendo o OS Condrolástico (Li, 2018).

Outra variável analisada como independente, foi a dosagem de fosfatase alcalina no sangue no primeiro atendimento, onde a literatura demonstra existir alguma relação do seu valor com o prognóstico e na resposta ao tratamento quimioterápico neoadjuvante, valores de 40 U/L e 150 U/L estão dentro da faixa normal (Balmant, 2019).

Os níveis encontrados no estudo demonstram uma média de 599 U/L, com intervalo entre 88-1827 U/L. Metástase pulmonar, também associada ao prognóstico do paciente, demonstrando uma diminuição da sobrevida à medida que o paciente desenvolve esta característica ou até mesmo já se apresentando a primeira consulta (Xheng, 2019; Xi, 2020; Li, 2022).

Em nosso estudo mostra-se um predomínio de pacientes que não apresentaram essa complicação com 58,7% não metastáticos. a tabela de classificação a um ponto de corte de 0,5, que o modelo acerta em 88,9% a um I.C. 95%. O modelo de sobrevivência Cox construído, foi considerado adequado, com significância melhor do que sem preditor algum, $[X^2(1) = 17,137; p < 0.01]$. Os preditores que se mostraram significativos foram: Dosagem de Fosfatase Alcalina sérica a primeira consulta (OR= 1,003; IC 95%= 1,001 – 1,004) e a presença de Metástase Pulmonar (OR= 4,927; IC95%= 1,756 – 13,825).

As outras variáveis não entraram na equação, portanto não são preditoras para sobrevivência. Novamente a dosagem de FA corrobora como fator de pior prognóstico contribuindo com 1,003 vez com a sobrevivência em 5 anos. O fato é que a FA se associa ao prognóstico, mas hoje é relacionada também como importante indicador de resposta ao tratamento quimioterápico (Testa, 2022).

A avaliação inicial de qualquer paciente com suspeita de OS, precisa incluir este exame laboratorial sob pena de não haver um fator importante na avaliação de uso de novas terapias testadas contra o OS, principalmente os redicivantes (Ding, 2020). Taxa de sobrevivência após o modelo de Cox demonstrou que em 5 anos os pacientes portadores de metástase pulmonar possuem uma sobrevida em torno de 48%, em 1 ano em torno de 95% e em 6 meses de 100%.

Os dados demonstram que a sobrevivência há sim dependência com o fato de o paciente apresentar ou desenvolver a metástase ao longo do tempo. Segundo revisão recente da literatura, o tempo de sobrevivência em pacientes portadores de metástase pulmonar atualmente é de 20% quando número de metástases ultrapassa nódulos pulmonares e em torno de 50% em 5 anos quando a metástase é única (Li, 2022).

Considerações finais

Os dados analisados no hospital em referência do câncer ósseo na Paraíba, não se diferenciam das principais revisões nacionais e internacionais. Os fatores prognósticos: Metástase pulmonar e dosagem de Fosfatase Alcalina prévia à quimioterapia neoadjuvante demonstraram ter influência em nossa amostra contribuindo positivamente para a sobrevivência em 5 anos.

Outros fatores como idade, tamanho do tumor, resposta a quimioterapia são considerados na literatura, mas não foram validados como significantes em nossa amostra, talvez pelo pequeno número de pacientes. Estudos como este são inéditos no estado da Paraíba, servindo como precursores para o desenvolvimento no diagnóstico e melhor tratamento desses pacientes.

Referências

- Balmant, N. V., Silva, N. D. P., Santos, M. D. O., Reis, R. D. S., & Camargo, B. D. 2019. Delays in the health care system for children, adolescents, and young adults with bone tumors in Brazil. *Jornal de pediatria*, 95, 744-751.
- Bielack, S. S., Kempf-Bielack, B., Delling, G., Exner, G. U., Flege, S., Helmke, K., ... & Winkler, K. 2002. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *Journal of clinical oncology*, 20(3), 776-790.
- Colding-Rasmussen, T., Thorn, A. P., Horstmann, P., Rechnitzer, C., Hjalgrim, L. L., Krarup-Hansen, A., & Petersen, M. M. 2018. Survival and prognostic factors at time of diagnosis in high-grade appendicular osteosarcoma: a 21 year single institution evaluation from east Denmark. *Acta oncologica*, 57(3), 420-425.
- Ding, W. Z., Liu, K., Li, Z., & Chen, S. R. 2020. A meta-analysis of prognostic factors of osteosarcoma. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 24(8).
- Li, W., Dong, S., Lin, Y., Wu, H., Chen, M., Qin, C., ... & Yin, C. 2022. A tool for predicting overall survival in patients with Ewing sarcoma: a multicenter retrospective study. *BMC cancer*, 22(1), 1-12.
- Li, W., & Zhang, S. 2018. Survival of patients with primary osteosarcoma and lung metastases. *J BUON*, 23(5), 1500-1504.
- Smeland, S., Bielack, S. S., Whelan, J., Bernstein, M., Hogendoorn, P., Krailo, M. D., ... & Marina, N. 2019. Survival and prognosis with osteosarcoma: outcomes in more than 2000 patients in the EURAMOS-1 (European and American Osteosarcoma Study) cohort. *European journal of cancer*, 109, 36-50.
- Testa, S., Hu, B. D., Saadeh, N. L., Pribnow, A., Spunt, S. L., Charville, G. W., ... & Ganjoo, K. N. 2022). A retrospective comparative analysis of outcomes and prognostic factors in adult and pediatric patients with osteosarcoma. *Current Oncology*, 28(6), 5304-5317.

Minicurrículo

André Luís Lopes Gomes de Siqueira. Doutorando em Programa de Pós-Graduação na Universidade Federal da Paraíba João Pessoa-PB Médico oncologista ortopedista do Hospital São Vicente de Paula Membro da Sociedade Brasileira de Ortopedia e traumatologia.

José Carlos de Lacerda Leite. Doutor em Estatística pela Universidade Federal de Pernambuco. Professor Associado do Departamento de Estatística da Universidade Federal da Paraíba.

Kátia Suely Queiroz Silva Ribeiro. Fisioterapeuta graduada pela Universidade Estadual da Paraíba. Mestra e Doutora em Educação.

Iracema Filgueira Leite. Doutorado em Modelos de Decisão e Saúde pela Universidade Federal da Paraíba. Enfermeira Assistencial da Vigilância Epidemiológica da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares Tutora do EpISUS Fundamental Ministério da Saúde em parceria coma Fundação Oswaldo Cruz.

Rayssa Sobreira Camurça. Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Ciência e Tecnologia em Saúde pela Universidade Estadual da Paraíba. Fisioterapeuta pela Faculdade de Ciências Médicas da Paraíba.

Como citar: Siqueira, A.L.G., Leite, J.C.L., Ribeiro, K.S.Q., Leite, I.F., & Camurça, R.S. 2023. Sobrevivência e fatores prognósticos no osteossarcoma: experiência de 11 anos de Hospital de Câncer Paraibano. 2023. Pubsaúde, 14, a457. DOI: <https://dx.doi.org/10.31533/pubsaude14.a457>

Recebido: 21 fev. 2023.

Revisado e aceito: 21 ago. 2023

Conflito de interesse: os autores declaram, em relação aos produtos e companhias descritos nesse artigo, não ter interesses associativos, comerciais, de propriedade ou financeiros que representem conflito de interesse.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0).