

Índice

Resumo.....	2
Abstract	4
Introdução.....	6
Métodos.....	9
Resultados	11
Discussão e Conclusões	20
Agradecimentos	27
Referências Bibliográficas	28

Resumo

Introdução Os condrossarcomas são o segundo tipo de sarcomas do osso mais comuns, têm maior incidência entre a 4.^a e a 6.^a décadas de vida, e o seu tratamento é principalmente cirúrgico. Em termos gerais têm um bom prognóstico e este é influenciado por diversos factores (grau histológico, localização esquelética, idade do doente, entre outras). As variantes dos condrossarcomas têm, geralmente, pior prognóstico e os desdiferenciados representam a sua maior fatia.

Métodos Revimos 101 casos de doentes diagnosticados com condrossarcomas do aparelho osteoarticular e tecidos moles, pelo serviço de anatomia patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), entre os anos de 1998 e 2011. De todos os doentes, 10 foram perdidos no estudo, 14 morreram de causa não relacionada com o sarcoma, 4 continuam vivos apesar de terem a doença e 47 encontram-se vivos sem doença. O follow-up mínimo foi de 8 dias e o máximo de 149 meses. A análise estatística foi realizada com recurso ao software IBM SPSS® v.19, realizando-se uma análise descritiva das variáveis, testes de normalidade para as variáveis quantitativas, comparação de variáveis nominais usando o teste de Qui-Quadrado e análise de sobrevivência com recurso a curvas de Kaplan-Meier.

Resultados No nosso estudo havia 38 homens e 63 mulheres. A idade média foi de 55 anos (variando entre os 17 e os 82 anos), à data do diagnóstico. O fémur foi o osso mais afectado (29/101), seguido do osso coxal (14/101), do úmero (12/101) e da mão (12/101). O tamanho médio do maior eixo foi de 11,0 cm. Analisamos 46 condrossarcomas de grau 1, 39 de grau 2 e 11 de grau 3 (todos eles desdiferenciados). Optou-se pelo tratamento cirúrgico em 90 deles, registando-se 5 com margens cirúrgicas inadequadas. Da análise das curvas de Kaplan-Meier evidenciámos que a idade, o tamanho, o grau histológico, o desenvolvimento de complicações

pós tratamento inicial e o de recidivas locais ou de doença à distância apresentam resultados estatisticamente significativos.

Discussão e Conclusões No nosso estudo, o sexo feminino foi o mais afectado por este tipo de sarcomas, mas tal facto não tem implicações prognósticas significativas. Acreditamos que a idade, o tamanho do maior eixo destes sarcomas, o grau histológico, o desenvolvimento de complicações pós tratamento inicial e o de recidiva local ou de doença à distância são factores que interferem negativamente sobre o prognóstico dos condrossarcomas.

Palavras-Chave

Condrossarcomas convencionais; condrossarcomas desdiferenciados; resultados; género sexual; idade, localização esquelética; tamanho; grau histológico; complicações; recidiva local e metástase.

Abreviaturas

ADR – adriamicina; AJCC – American Joint Committee of Cancer; CDP – cisplatina; cm – centímetros; G1 – grau 1; G2 – grau 2; G3 – grau 3; HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra; RT – radioterapia.

Abstract

Introduction The chondrosarcomas are the second most common type of bone sarcoma, they have a higher incidence between the 4th and 6th life decades, and their treatment is mainly surgical. In general, they have a good prognosis that is influenced by several factors (histological grade, skeletal location, age of patient, among others.). Variants of chondrosarcomas generally have poor prognosis and the dedifferentiated represent the largest part.

Methods We have reviewed 101 cases of patients diagnosed with chondrosarcoma of the osteo-articular system and soft tissue, by the service of pathological anatomy of the University Hospitals of Coimbra (HUC), between the years 1998 and 2011. Of all the patients, 10 were lost in the study, 14 died of unrelated causes to sarcoma, 4 are still alive despite having the disease and 47 are alive without disease. The minimum follow-up time was 8 days and the maximum was 149 months. The statistical analysis was accomplished using the software IBM SPSS ® v.19, performing a descriptive analysis of the variables, normality tests for the quantitative variables, comparison of the nominal variables using the Chi-Square test and survival analysis using the Kaplan-Meier method.

Results In our study there were 38 men and 63 women. The average age was 55 years (range between 17 to 82 years) at the date of the diagnosis. The femur was the most affected bone (29/101), followed by coxal bone (14/101), the humerus (12/101) and the hand (12/101). The average size of the major axis was 11.0 cm. 46 chondrosarcoma of grade 1, 39 of grade 2 and 11 of grade 3 (all dedifferentiated) were studied. The surgical treatment was opted in 90 of them, 5 of them registered with inadequate surgical margins. From the analysis of Kaplan-Meier was proved that the age, the size, the histological grade, the development of

complications after the initial treatment and local recurrences or distant disease presents statistically significant results.

Discussion and Conclusions In our study, the female gender was the most affected gender by this type of sarcoma, but this fact does not have significant prognostic implications. We believe that age, the size of the major axis of these sarcomas, the histological grade, the development of complications post-initial treatment and the local recurrence or distant disease are factors that adversely affects the prognosis of the chondrosarcomas.

Key-Words

Conventional chondrosarcomas; dedifferentiated chondrosarcomas; outcome; sexual gender; age; skeletal location; size; histologic grade; complications; local relapse and metastasis.

Introdução

Os Condrossarcomas são um grupo heterogéneo de sarcomas do osso caracterizados pela formação de tecido cartilaginoso [1], apresentam, geralmente, um crescimento lento [1] e são o segundo tipo de sarcomas do osso mais comum [2, 3], variando entre os 20% [3] e os 25% [2], segundo alguns estudos. Os condrossarcomas surgem em pessoas com idade situada entre a quarta e a sétima décadas de vida [4] e apresentam uma predilecção pelo fémur proximal, pela pélvis e pelo úmero [5]. A predilecção por género sexual não se encontra totalmente esclarecida: alguns autores apresentam um ligeiro aumento da incidência no sexo masculino [2, 3, 6-9], enquanto outros [4, 10], demonstraram que a incidência no sexo feminino é maior.

Mais de 90% dos condrossarcomas são denominados condrossarcomas convencionais e aproximadamente 90% destes apresentam um grau histológico baixo a moderado (Grau 1 ou 2, respectivamente) [1]. Tumores de alto grau (Grau 3) representam 5 a 10 % dos condrossarcomas e apresentam aspectos imagiológicos mais agressivos, tais como expansão cortical, destruição da mesma ou massa de tecidos moles [3]; contrariamente aos tumores de baixo grau, os condrossarcomas de Grau 3 têm alto potencial metastático [1]. Existe um grande espectro de variantes deste tipo de tumores (condrossarcomas desdiferenciados, mesenquimatosos, de células clara e mixóides), variantes estas que são raras[1]. Normalmente, estas variantes têm um comportamento maligno (excepção feita para os condrossarcomas mesenquimatosos) e, conseqüentemente, um mau prognóstico [1]. De todas as variantes, o condrossarcomas desdiferenciados são os mais prevalentes, representando 10 a 15 %, seguidos dos mesenquimatosos (com cerca de 3 a 10% de incidência) [5, 7].

O tratamento *standard* deste tipo de tumores é a cirurgia [1, 3, 5]. Alguns autores relatam que se deva fazer ressecções alargadas nos condrossarcomas convencionais G2 e G3

[3]. No caso dos G1, não existe consenso sobre a abordagem. Estudos recentes recomendam que se faça uma ressecção alargada nos condrossarcomas G1 extracompartimentais e do esqueleto não apendicular [3, 4, 10] e que nos tumores G1 intracompartimentais e do esqueleto apendicular se opte por um tratamento intralesional extenso [4, 10], evitando a morbidade associada aos procedimentos cirúrgicos com mais morbidade [4]; este último tipo de tratamento cirúrgico deve ser um tratamento adjuvante (electrocauterização, cimento, instilação de etanol ou outro); se houver uma recidiva após o tratamento intralesional, há indicação para que se faça uma ressecção em bloco [3]. Os condrossarcomas são relativamente resistentes ao tratamento com radioterapia [1], no entanto, em algumas instituições, esta modalidade terapêutica é usada em altas doses como tratamento definitivo em localizações cujo acesso cirúrgico é difícil e como tratamento paliativo para alívio dos sintomas locais [5]. A quimioterapia também não é eficaz [3], mas pode ser utilizada no tratamento dos pacientes com metástases (estádio III) e nos doentes com diagnóstico histológico de condrossarcomas desdiferenciados ou mesenquimatosos [5].

O prognóstico destes sarcomas do osso, geralmente, é favorável [1, 3-5]. No caso dos doentes com diagnóstico de condrossarcomas convencionais G1, a sobrevida aos 5 anos é de 90% [3, 10]; no caso dos condrossarcomas convencionais com grau histológico G2 ou maior, a sobrevida varia entre os 40 e os 60% aos 5 anos [3, 10]. No caso dos condrossarcomas desdiferenciados, a sobrevida é muito reduzida, variando entre 6 e 29 % aos 5 anos [7] em estudos diferentes.

No presente estudo, tivemos como objectivos: o estudo descritivo dos condrossarcomas diagnosticados, primariamente, nos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) do aparelho osteoarticular e dos tecidos moles; o estudo comparativo de variáveis; e o estudo do impacto de certas variáveis (género sexual, idade, tamanho do tumor, localização e

grau histológico) na sobrevida dos doentes, atentando no tempo de follow-up e no intervalo livre de doença.

Métodos

No nosso estudo, revimos 101 casos de doentes diagnosticados como condrossarcomas, pela análise anátomo-patológica do serviço de Anatomia Patológica dos HUC, entre os anos de 1998 e 2011. De todo o estudo, 10 (9,9%) doentes foram perdidos (antes do tratamento ou durante o *follow-up*), 14 (13,9%) morreram por outra causa que não a doença oncológica (no caso o condrossarcoma), 23 (22,8%) morreram devido ao tumor ósseo ou às suas consequências, 6 (5,9%) doentes continuam vivos apesar de terem a doença e 47 (46,5%) doentes foram tratados e encontram-se sem doença. O tempo de *follow-up* mínimo foi de 8 dias (doente que morreu durante o internamento, sem que tenha sido feita cirurgia) e o máximo foi de 149 meses.

Análise Estatística:

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software* IBM SPSS® v.19. Na análise descritiva foram determinadas medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio-padrão e amplitude inter-quartil) para as variáveis quantitativas, bem como frequências absolutas e relativas para variáveis qualitativas.

A normalidade da distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada com recurso ao teste de Shapiro-Wilk para grupos com dimensão inferior ou igual a 30 ou ao teste de Kolmogorov-Smirnov no caso contrário.

A comparação entre variáveis nominais foi realizada utilizando o teste de Qui-Quadrado, de acordo com as regras de Cochran.

A análise de sobrevivência foi realizada com recurso a curvas de Kaplan-Meier, a partir das quais foram determinadas a mediana de sobrevivência (quando possível) e a sobrevivência aos 60 meses. Foram avaliadas a sobrevivência global e o intervalo livre de

doença. A comparação de curvas de sobrevivência entre grupos foi realizada com recurso ao teste log-rank. Para definição dos grupos etários a comparar foi utilizado o cut-off determinado a partir de análise de *receiver operating curves* (curvas ROC) com o cálculo do índice de Youden.

Foi considerado um nível de significância de 5%.

Resultados

Analisámos 101 processos de doentes com diagnóstico inicial de condrossarcoma pelo serviço de Anatomia Patológica dos HUC, entre os anos de 1998 e de 2011, sendo 38 homens (37,6%) e 63 mulheres (62,4%). A idade média dos doentes foi de 55,2 anos, variando entre os 17 e os 82 anos, à data do primeiro diagnóstico histológico.

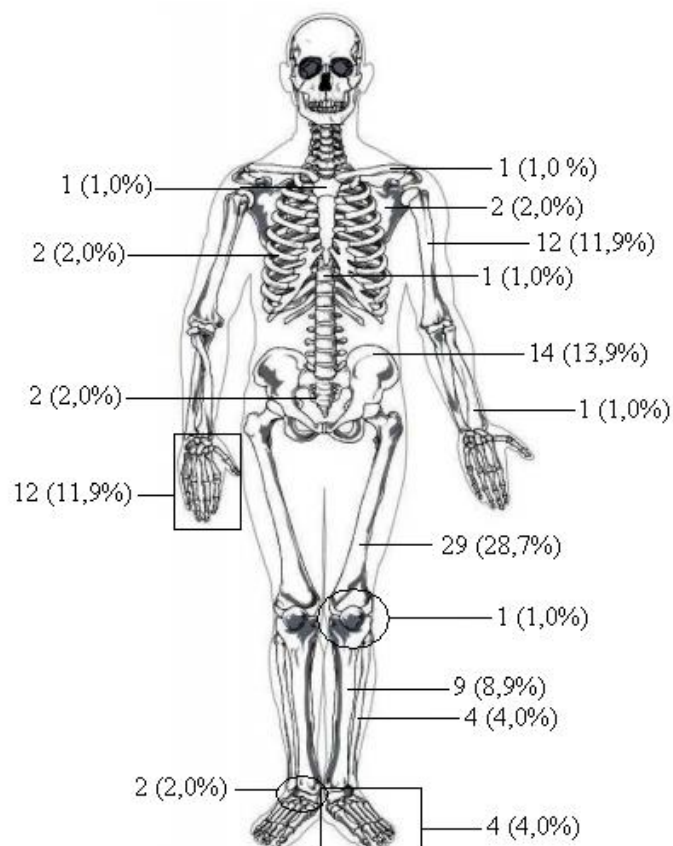


Figura 1 - A figura mostra a frequência dos condrossarcomas segundo a localização.

A Figura 1 mostra-nos a frequência de condrossarcomas segundo as localizações esqueléticas, excepção feita aos localizados à nádega e à coxa, 1 (1,0%) e 3 (3,0%), respectivamente. Ao analisarmos a localização segundo o esqueleto afectado, temos que 20 (20,9%) localizados ao esqueleto axial e 77 (79,4%) ao apendicular. De todos os sarcomas, 43

(43,4%) inicialmente localizavam-se exclusivamente ao osso, 5 (5,1%) aos tecidos moles e 51 (51,5%) localizavam-se ao osso, mas apresentavam, *ab initio*, extensão para os tecidos moles adjacentes, sendo, portanto, extracompartmentais.

De todos os Condrossarcomas, 16 (15,8%) eram de uma variante histológica: 11 (68,8%) Condrossarcomas desdiferenciados, 3 (18,8) mesenquimatosos, 1 (6,3%) de Células Claras e 1 (6,3%) de Células Gigantes; os restantes 85 (84,2%) eram condrossarcomas convencionais.

Analisámos o tamanho do tumor, segundo o relatório pós-operatório do serviço de Anatomia Patológica de cada doente, registando o valor do seu maior eixo em centímetros (cm), tendo-se registado um tamanho médio de 11,0 cm (com um desvio padrão de 7,3 cm), variando entre 1,2 cm e 35,0 cm.

Para análise do Grau Histológico, utilizamos o Sistema de Classificação de Enneking [15], segundo o qual os tumores do osso são divididos em G1 (lesão de baixo grau) e G2 (lesão de alto grau). A classificação G3 foi atribuída a todos os condrossarcomas desdiferenciados, já que estes se comportam como condrossarcomas convencionais de alto grau, tal como Fiorenza et al. (2002) refere. Dos casos analisados 46 (45,5%) eram G1, 39 (38,6%) eram G2 e 11 (10,9) eram classificados como G3. Em 5 (5,0%) a análise anátomo-patológica atribuía um grau G1/G2. No caso do Estadiamento, utilizamos, também o Sistema de Classificação de Enneking, segundo o qual os tumores do osso são divididos em IA, IB, IIA, IIB e III (tumor metastático). Analisámos 38 (38,4%) condrossarcomas em estágio IA, 8 (8,1%) em estágio IB, 17 (17,2%) em estágio IIA, 27 (27,3%) em estágio IIB, 5 (5,1%) em estágio III, 3 (3,0%) em estágio IA/IIA e 1 (1,0%) em estágio IB/IIB.

Segundo o tratamento optado, em 90 (92,8%) optou-se pela cirurgia, em 5 (5,2%) optou-se por não se intervir, num (1,0%) foi realizado quimioterapia neo-adjuvante e cirurgia,

e uma (1,0%) pessoa recusou tratamento cirúrgico. Em 4 (4,0%) não se sabe que tipo de tratamento foi realizado. Dos 91 (90,1%) de doentes que foram operados, em 26 (28,6%) optou-se pela amputação, em 43 (47,3%) pela ressecção alargada, em 13 (14,3%) pela ressecção marginal, em 8 (8,8%) pela curetagem com instilação de etanol e num (1,1%) optou-se pela termoablação. Segundo a análise das margens cirúrgicas, dividimos estas em radicais, alargadas ou marginais (invasão das linhas de ressecção) tal como estava indicado no relatório do serviço de anatomia patológica dos HUC. Registámos 27 (29,7%) radicais, 38 (41,8%) alargadas e 26 (28,6%) marginais. Como tratamento adjuvante, nenhum doente recebeu radioterapia e 99 (98,0%) não receberam quimioterapia também: 1,0% (1/99) recebeu tratamento adjuvante com gemcitabina e 1 (1,0%) com adriamicina e cisplatina (ADR+CDP).

Após o tratamento inicial, os doentes foram analisados e divididos segundo a resposta ao tratamento inicial em resposta completa (inexistência de doença até ao presente ou, recidiva local ou à distância com mais de 1 ano de intervalo), doença estabilizada e doença progressiva (recidiva local ou à distância com menos de 1 ano de intervalo em relação ao diagnóstico inicial). Registámos 63 (70,0%) respostas completas, 2 (2,2%) doenças estabilizadas e 25 (27,8%) doenças progressivas.

De todos os doentes, 25 (24,8%) tiveram recidiva local ou doença à distância: 11 (44,0%) recidiva local, 9 (36,0%) metastização pulmonar, 2 (8,0%) recidiva local e metastização pulmonar, 2 (8,0%) recidiva local e metastização da bacia, e 1 (4,0%) metastização da bacia. Em 15 (65,2%) doentes optou-se por tratar cirurgicamente, em 7 (30,4%) optou-se por não se intervir e um (4,3%) doente foi tratado com quimioterapia (procarbazina).

Condrossarcomas do Aparelho Osteoarticular e dos Tecidos Moles

	Frequência	Porcentagem (%)
Radical	7	77,8
Alargada	1	11,1
Marginal	1	11,1

Tabela 1 - A tabela mostra-nos a frequência das margens cirúrgicas dos doentes operados à primeira recidiva ou metástase.

De todos os doentes que apresentaram recidiva local ou metástases, 6 (40,0%) atingiram resposta completa com o tratamento efectuado, 2 (13,3%) mantiveram a doença estabilizada e 7 (46,7%) doença progressiva.

Dos doentes que apresentaram uma primeira recidiva local ou doença à distância, 11 (44,0%) tiveram um segundo evento semelhante: 7 (63,6%) tiveram metástases pulmonares, 1 (9,1%) metástases na coxa, 1 (9,1%) metástases no fígado, 1 (9,1%) metástases no cérebro e, 1 (9,1%) metástases pulmonares e recidiva local. Optou-se por não intervir em 3 (50,0%) doentes, por operar 2 (33,3%) doentes e 1 (16,7%) recebeu RT holocraneana como tratamento para a metástase. Registou-se progressão da doença em 6 (54,5%) dos casos.

Um único doente apresentou, pela terceira vez, recorrência (recidiva local e metástase pulmonar), tendo-se optado por não intervir em termos de tratamento; o doente acabou por falecer da doença.

Perante a análise descritiva, decidimos comparar o tipo de cirurgia com o grau histológico e as margens cirúrgicas (tabela 2), e o grau histológico com a localização esquelética, com a existência de complicações e com a existência de recidiva (local ou à distância) (tabela 3).

Condrossarcomas do Aparelho Osteoarticular e dos Tecidos Moles

	Cirurgia			Comparação	
	Amputação	Ressecção alargada	Tratamento lesional	Teste	p
Grau Histológico					
G1	8 (18,6%)	19 (44,2%)	16 (37,2%)	X ²	p=0,013
G2	12 (35,3%)	19 (55,9%)	3 (8,8%)		
Margens Cirúrgicas					
Radicais	19 (86,4%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	X ²	p<0,001
Alargadas	1 (3,1%)	30 (93,8%)	1 (3,1%)		
Marginais	0 (0,0%)	5 (21,7%)	18 (78,3%)		

Tabela 2 - Descrição de frequências. Avaliação da casuística de acordo com o tipo de cirurgia realizada como tratamento inicial. Comparação dos grupos pelo teste estatístico de Qui-Quadrado.

	Grau Histológico			Comparação	
	G1	G2	G3	Teste	p
Esqueleto					
Axial	3 (17,6%)	12 (70,6%)	2 (11,8%)	X ²	p=0,030
Apendicular	37 (50,7%)	27 (37,0%)	9 (12,3%)		
Complicações					
Sim	7 (28,0%)	13 (52,0%)	5 (20,0%)	X ²	p=0,049
Não	39 (54,9%)	26 (36,6%)	6 (8,5%)		
Recidiva					
Sim	3 (13,6%)	14 (63,6%)	5 (22,7%)	X ²	p=0,001
Não	43 (58,1%)	25 (33,8%)	6 (8,1%)		

Tabela 3 - Descrição de frequências. Avaliação da casuística de acordo com o Grau Histológico (G1, G2 ou G3). Comparação dos grupos pelo teste estatístico Qui-Quadrado.

Face aos dados recolhidos, analisámos as variáveis sexo, grupo etário (<60 anos ou ≥60 anos), localização (esqueleto apendicular ou axial), tamanho do tumor (os grupos foram divididos segundo a classificação AJCC [14] para os tumores ósseos), grau histológico,

desenvolvimento de complicações e de recorrências/metástases tinham impacto na sobrevida global, em meses, dos doentes (figuras 2A, 3A, 4A, 5A, 6A, 7A e 8). Estudamos, também o impacto dos factores anteriormente citados (excepto o desenvolvimento de recorrência/metástases) no intervalo livre de doença, em meses (figuras 2B, 3B, 4B, 5B, 6B, 7B). A partir de cada estudo das curvas de Kaplan-Meier, determinámos a sobrevida (global e livre de doença) aos 60 meses (5 anos), para cada variável.

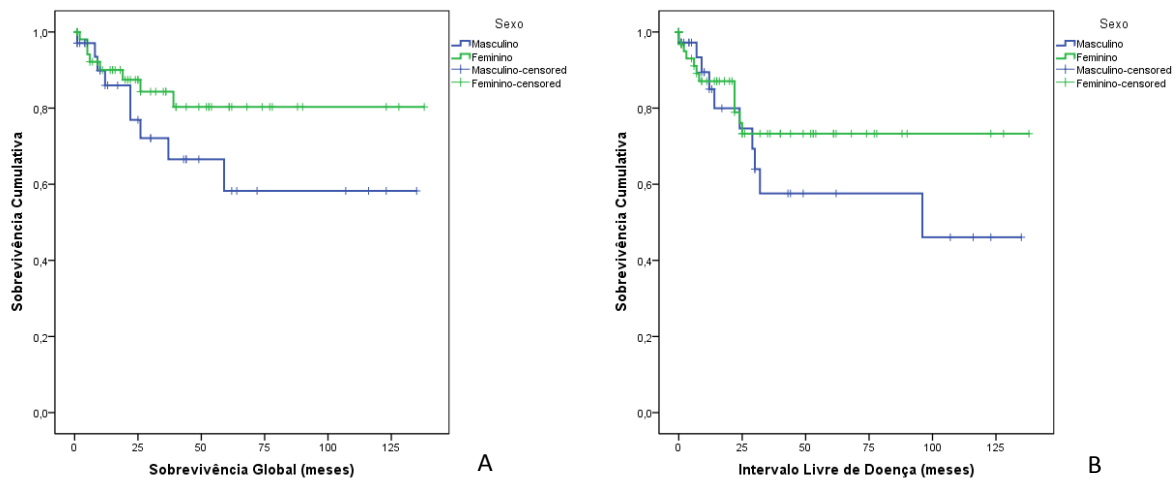


Figura 2 - Curvas Kaplan-Meier da sobrevida global (A) e do intervalo livre de doença (B) segundo o género sexual (sexo masculino ou feminino) do doente ($p=0,170$; $p=0,335$, respectivamente). A sobrevida global, aos 5 anos, dos doentes do sexo masculino 58,2% e a do sexo feminino de 80,3%. A sobrevida livre de doença, aos 5 anos, do sexo masculino foi de 46,1% e a do sexo feminino de 73,3%. A sobrevida média livre de doença para o sexo masculino foi de 96 meses.

Condrossarcomas do Aparelho Osteoarticular e dos Tecidos Moles

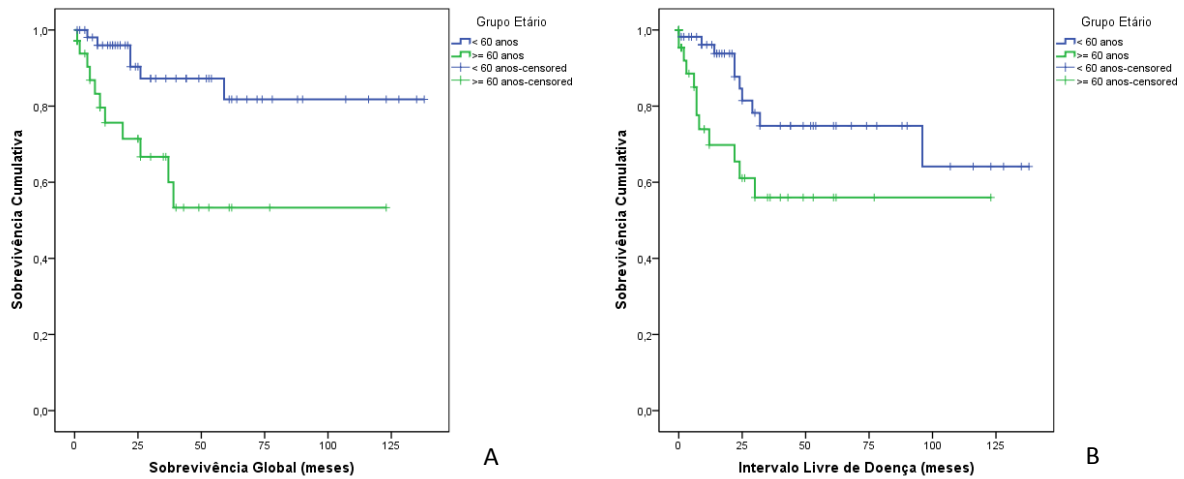


Figura 3 - Curvas Kaplan-Meier da sobrevida global (A) e do intervalo livre de doença (B) segundo o grupo etário (em anos; idade inferior a 60 anos ou idade superior ou igual a 60 anos) do doente (p=0,004; p=0,032, respectivamente). A sobrevida global, aos 5 anos, dos doentes com menos de 60 anos foi de 81,8% e a dos com 60 anos ou mais foi de 53,3%. A sobrevida livre de doença, aos 5 anos, dos doentes com menos de 60 anos foi de 64,1% e a dos com 60 anos ou mais foi de 56,0%.

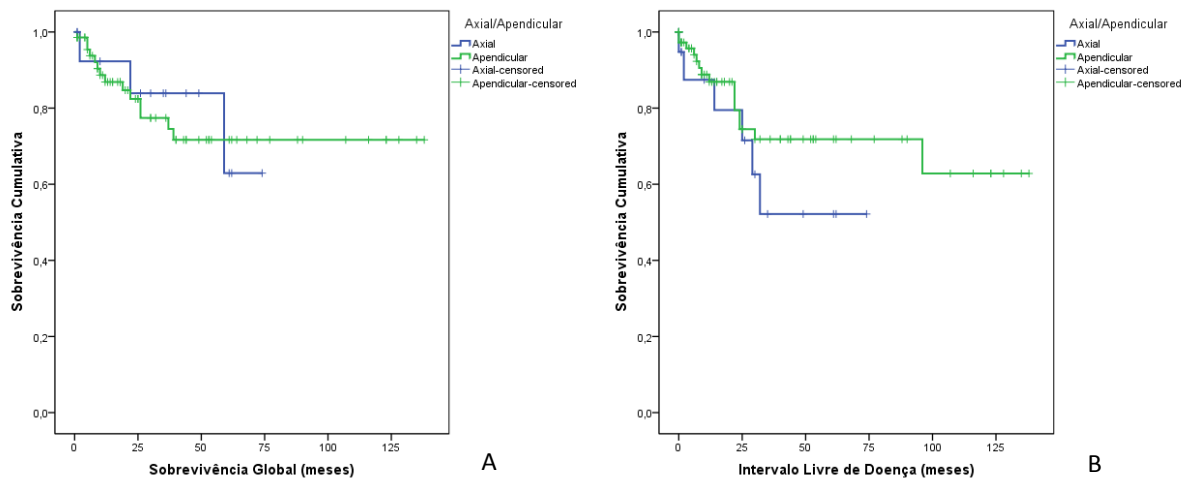


Figura 4 - Curvas Kaplan-Meier da sobrevida global (A) e do intervalo livre de doença (B) segundo a localização esquelética (esqueleto apendicular ou axial) do tumor (p=0,861; p=0,282, respectivamente). A sobrevida global, aos 5 anos, dos doentes com tumores do esqueleto apendicular foi de 71,7%, enquanto a dos com tumores do esqueleto axial foi de 62,9%. A sobrevida livre de doença, aos 5 anos, dos doentes com tumores do esqueleto apendicular foi de 62,8% e a dos com tumores do esqueleto axial foi de 52,2%.

Condrossarcomas do Aparelho Osteoarticular e dos Tecidos Moles

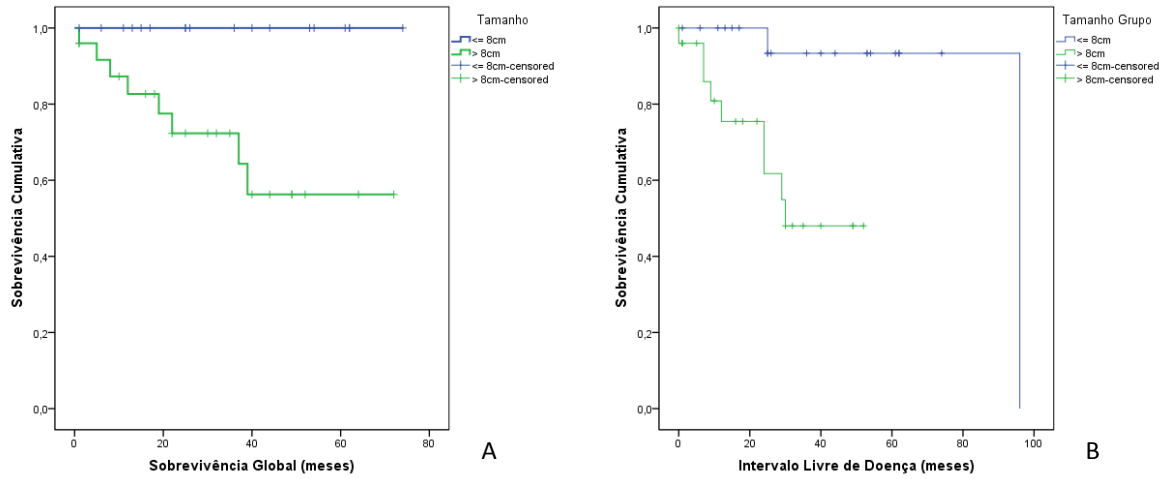


Figura 5 - Curvas Kaplan-Meier da sobrevida global (A) e da sobrevida livre de doença (B) segundo o tamanho (igual ou inferior a 8 cm, ou superior a 8 cm) do tumor ($p=0,007$; $p=0,004$, respectivamente). A sobrevida global, aos 5 anos, dos doentes com tumores com 8 cm ou menos foi de 100%, enquanto a dos com tumores com mais de 8 cm foi de 56,3%. A sobrevida livre de doença, aos 5 anos, dos doentes com tumores com 8 cm ou menos foi de 0,0% e a dos com tumores com mais de 8 cm foi de 48,0%. A sobrevida média livre de doença dos doentes com condrossarcomas com 8 cm ou menos foi de 96 meses e a dos com mais de 8 cm foi de 30 meses.

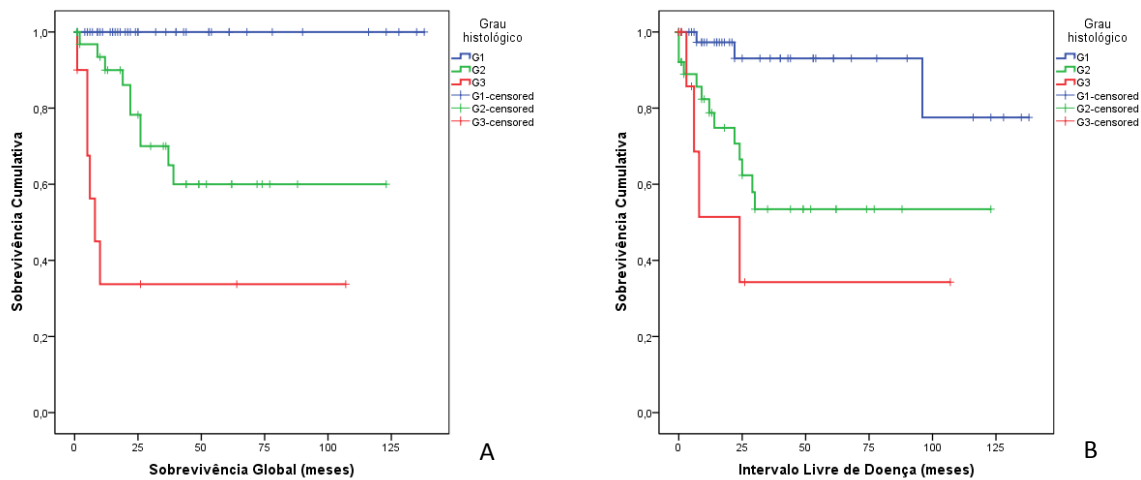


Figura 6 - Curvas Kaplan-Meier da sobrevida global (A) e do intervalo livre de doença (B) segundo o Grau Histológico (G1, G2 ou G3) do tumor ($p<0,001$; $p=0,001$, respectivamente). A sobrevida global, aos 5 anos, dos doentes com tumores com G1 foi de 100%, a dos com G2 de 60,0%, enquanto a dos com G3 foi de 33,8%; a sobrevida média dos doentes com condrossarcomas G3 foi de 6 meses. A sobrevida livre de doença, aos 5 anos, dos doentes com tumores G1 foi de 77,6%, a dos com tumores G2 foi de 53,4% e a dos com tumores G3 foi de 34,3%; a sobrevida média dos doentes com condrossarcomas G3 foi de 24 meses.

Condrossarcomas do Aparelho Osteoarticular e dos Tecidos Moles

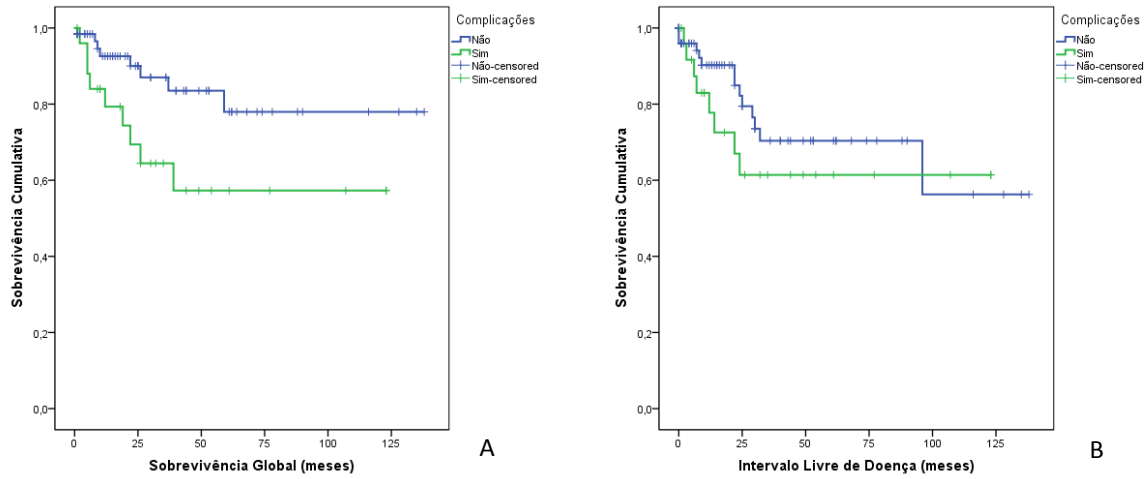


Figura 7 - Curvas Kaplan-Meier da sobrevida global (A) e da sobrevida livre de doença (B) segundo o desenvolvimento de complicações após tratamento inicial ($p=0,031$; $p=0,384$, respectivamente). A sobrevida global, aos 5 anos, dos doentes que não desenvolveram complicações foi de 78,0%, enquanto a dos que desenvolveram foi de 57,3%. A sobrevida livre de doença, aos 5 anos, dos doentes que não desenvolveram complicações foi de 56,3% e a dos que desenvolveram foi de 61,4%.

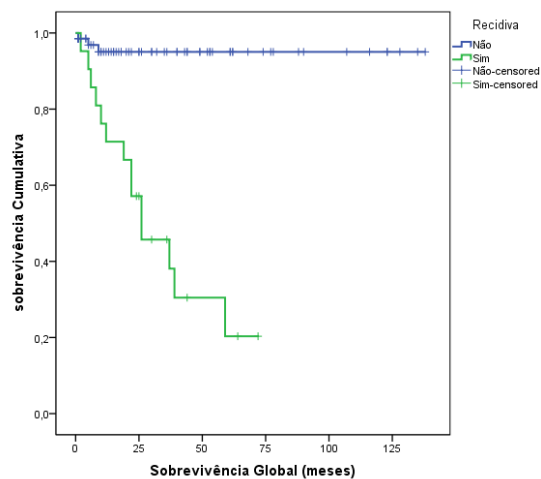


Figura 8 - Curva Kaplan-Meier da sobrevida global segundo o desenvolvimento de recidivas locais ou metástases à distância ($p<0,001$). A sobrevida global, aos 5 anos, dos doentes que não desenvolveram recidiva local ou metástase à distância foi de 95,0%, enquanto a dos que desenvolveram foi de 20,3%. A sobrevida média dos que desenvolveram recidiva local ou doença à distância foi de 26 meses.

Discussão e Conclusões

Os condrossarcomas são os tumores primitivos do osso mais comuns em adultos com mais de 20-25 anos [8, 10], tem um pico de incidência entre a 4.^a e a 6.^a décadas de vida [4] e segundo estudos anteriores, existe uma ligeira predominância pelo sexo masculino [2, 3, 6-9]. Segundo os nossos resultados, vemos que a incidência dos tumores encontra-se no intervalo de tempo esperado, tendo uma idade média de 55 anos. Por outro lado, ao analisarmos os nossos dados, reparámos que existe uma maior prevalência deste tipo de tumores no sexo feminino (62,4%). Apesar de não ser muito esperado, já anteriormente Aarons et al. (2009) tinham apresentado resultados com ligeira predominância do sexo feminino. Revendo o processo de colheita e exclusão de casos, não identificamos qualquer critério de exclusão/inclusão que tenha favorecido estes dados. Apesar deste dado discrepante com a maioria da literatura, não existem resultados que nos indiquem que o género sexual tenha impacto sobre a sobrevida dos doentes com condrossarcomas (esse mesmo dado é comprovado pela análise de sobrevivência por curvas Kaplan-Meier no nosso estudo). Como já tinha avançado o estudo de Andreou et al. (2011), a idade do doente à data do diagnóstico tem um impacto estatisticamente significativo na sobrevida global do doente. Pela análise de curvas de ROC para a idade do doente à data do diagnóstico, denotámos que os 60 anos eram a idade de *cut-off*, para qual conseguíamos definir dois grupos etários (idade inferior a 60 anos e idade igual ou superior a 60 anos). Segundo a análise das curvas de sobrevivência 3A e 3B, vemos que os indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos têm menores sobrevidas quer global quer livre de doença ($p=0,004$ e $p=0,032$, respectivamente). Como é sabido, com o avançar da idade, o *status* orgânico do ser humano vai decaindo. Além da idade, temos que somar o rebate provocado pela doença oncológica e pelo tratamento do mesmo. Assim sendo, este resultado é relativamente espectável. Este mesmo *cut-off* foi utilizado no estudo

multicêntrico apresentado em 2007 por Grimer et al., tendo os autores chegado à mesma evidência estatística.

Como seria de esperar, tendo em conta a herança histórica do tratamento destes tumores, também na nossa instituição a cirurgia (92,8%) foi o tipo de tratamento optado na grande maioria dos casos: em 28,6% realizou-se uma amputação e em 47,3% uma ressecção alargada. A não invasão das margens cirúrgicas é o objectivo principal aliado ao tratamento cirúrgico [10]. Se analisarmos a tabela 3, vemos que em 23 tratamentos cirúrgicos se detectou invasão microscópica das margens cirúrgicas, 18 dos quais eram tratamentos lesionais. Obviamente, nos tratamentos lesionais (ressecções marginais ou curetagens com tratamento adjuvante local) é extremamente difícil termos um controlo tão eficaz na invasão microscópica das margens como nas cirurgias mais alargadas. Estes dados mostram que o nosso hospital apresenta uma inadequação cirúrgica (invasão de margens) em 8,5% (5/59) das cirurgias e, destes doentes, só um teve recidiva local, o que espelha o grande rigor e a excelente técnica cirúrgica das equipas do nosso hospital.

Muitos autores, anteriormente, citam que o grau histológico do tumor é um factor preditivo independente de morte [1, 2, 4, 5, 7, 8, 11] do doente diagnosticado com condrossarcoma. Segundo estes autores, quanto maior o grau histológico pior é o prognóstico do doente [1, 2, 4, 5, 7, 8, 11]. No nosso estudo, identificámos os mesmos dados, quer na sobrevida global, quer na sobrevida livre de doença (figuras 6A e 6B). Salientamos que, tal como Camargo et. al. (2010), obtivemos uma sobrevida global de 100% nos indivíduos com grau histológico 1, apesar de 3 doentes, na última avaliação clínica, estarem vivos, mas terem a doença, 4 doentes morreram por causas não relacionadas com o tumor e 7 doentes foram perdidos no acompanhamento clínico. Os doentes com grau histológico 2, apresentaram sobrevidas aos 5 anos perto das máximas apontadas por de Camargo et al. (2010) e semelhantes ao recente estudo de Andreou et al. (2011). Os condrossarcomas do nosso estudo

classificados com grau histológico 3 são condrossarcomas desdiferenciados. Este tipo de condrossarcomas têm, historicamente, um mau prognóstico (com sobrevidas inferiores a 20% [5, 11]) e a sua incidência varia entre os 10 e os 15% [7] (no nosso estudo, a incidência foi de 10,9%). O tratamento deste tipo de condrossarcomas é muito controverso. Se por um lado Mitchel et al. (2000) demonstrou o aumento da sobrevida com o uso de quimioterapia (esquema combinado de doxorubicina com cisplatina), posteriormente Dickey et al. (2004) contradiz os resultados avançados, mostrando que a resposta tumoral, no seu estudo, tinha sido pequena ou não tinha tido sequer melhorias significativas. Como no nosso estudo o número de doentes que receberam este tipo de tratamentos foi reduzida [só 1 doente com grau 3 recebeu tratamento neoadjuvante com ADR+CDP (doente que, aparentemente, se encontra livre de doença)] não podemos tirar conclusões acerca deste facto. Além do doente que fez quimioterapia neoadjuvante, outro encontra-se, aparentemente sem doença, cujo único tratamento foi o cirúrgico (amputação) e outro doente está vivo apesar de ter a doença. A morte de todos (8) os doentes com este grau histológico foi devida à própria doença. A sobrevida global aos 5 anos, no nosso estudo é de 33,8%, sobrevida superior à historicamente prevista e ligeiramente superior às apresentadas por Staals et al. (2004), Stalls et. al (2007) e Grimer et al. (2007). Como o nosso estudo tem poucos casos de condrossarcomas desdiferenciados não podemos tecer grandes considerações acerca deste facto. Os doentes com condrossarcomas desdiferenciados tratados na nossa instituição apresentaram uma sobrevida média de 6 meses, a qual é inferior ao descrito por Grimer et. al (2007). Neste estudo 31,4% (76/242) receberam tratamento quimioterápico, enquanto no nosso grupo só 9,1% (1/11) fez este tipo de tratamento em esquema, no caso, neoadjuvante. Apesar de não termos doentes suficientes para dar uma evidência muito forte, este facto indica-nos que, apesar da quimioterapia não ser um factor estatisticamente determinante na sobrevida aos 5

anos [7], pode sê-lo na sobrevida média dos doentes. Mesmo assim, mais estudos são necessários para afirmar com certeza tais conclusões.

Tal como acontece com o grau histológico, também os condrossarcomas de localização não apendicular apresentam pior prognóstico [4, 11]. Analisando as figuras 4A e 4B, vemos que, apesar dos doentes com condrossarcomas no esqueleto apendicular terem uma sobrevida aos 5 anos maior, no nosso estudo, a localização esquelética dos condrossarcomas não tem significado estatístico. Este resultado, à partida, punha em causa o trabalho realizado pela nossa equipa, já que os dados não eram concordantes com os anteriormente descritos. Após uma revisão cuidada e exaustiva da literatura, reparámos que no estudo de Fiorenza et al. (2002) observou-se que a localização esquelética não era estatisticamente significativa. Este mesmo estudo, tal como o nosso, e contrariamente ao de Andreou et al. (2011), inclui doentes com condrossarcomas desdiferenciados. No estudo de Staals et al. (2006), os autores estudaram 123 doentes com condrossarcomas e observaram que não existia evidências estatisticamente significativas de que a localização esquelética afectaria a sobrevida dos doentes. Como no nosso estudo só 11 doentes foram diagnosticados com esta variante, não podemos tirar uma conclusão definitiva, mas o facto de incluirmos esta variante no estudo pode ser a razão pela qual a localização do tumor primitivo não seja um factor de mau prognóstico independente, contrariamente ao esperado.

No estudo realizado por Puri et al. (2009), verificou-se que o tamanho dos tumores tinha impacto sobre a sobrevivência dos doentes com condrossarcomas. Pegando na permissão destes colegas, e utilizando o mesmo tamanho como *cut-off* (tamanho inferior ou igual a 8 cm e tamanho superior a 8 cm), decidimos analisar esta questão na nossa população em estudo. Segundo o nosso estudo, os doentes com tumores com 8 cm ou mais de maior eixo [36,2% (17/47)] apresentaram sobrevidas, aos 5 anos, de 100%, contrariamente aos de tamanho maior que 8 cm [63,8% (30/47)], cuja sobrevida global, aos 5 anos, foi de 56,3% e a sobrevida livre

de doença para o mesmo período de tempo foi de 48,0%. Este *cut-off* tem como base a classificação da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) para os tumores de T1 e de T2. Segundo a figura 5B, vemos que todos os doentes com condrossarcomas de tamanho igual a 8 cm desenvolveram recidiva ou doença à distância. Este dado seria preocupante, se não fosse o caso de ser representativo de um único caso; os restantes 16 doentes incluídos neste estudo morreram por causas não relacionadas com a doença. Deste modo, podemos afirmar que, apesar do representado, os doentes com tumores maiores que 8 cm apresentam maiores taxas de desenvolvimento de recidiva local ou doença à distância, dado que já tinha sido apresentado por Puri et al. (2009).

Andreou et. al (2011) demonstraram que a recidiva local e a doença à distância provocam um declínio estatisticamente significativo na sobrevida dos doentes. Como no nosso estudo, é baixo o número de doentes que têm recidivas ou doença metastática [24,8% (25/101)], decidimos analisar as recidivas e as metástases como um todo. Como vemos na figura 8, a sobrevida global dos doentes aos 5 anos com recidivas locais ou metástases foi significativamente mais baixa do que os que não tiveram.

Neste trabalho propusemo-nos a avaliar o impacto do desenvolvimento de complicações pós-cirúrgicas na sobrevida dos doentes. Verificámos que os doentes que desenvolvem complicações têm um declínio na sua sobrevida global. Este dado não é detectado quando avaliamos a sobrevida livre de doença, ou seja, a existência de complicações estatisticamente significativas para a sobrevida depende, também, do desenvolvimento de recidivas locais e de metastização.

Existem algumas limitações no nosso estudo. A primeira delas prende-se com o facto de nos propormos a analisar doentes num intervalo de tempo algo grande (13 anos). Como é espectável de um hospital formativo como os HUC, os doentes diagnosticados com

condrossarcomas foram estudados e tratados por diferentes radioterapeutas, oncologistas, patologistas e ortopedista, o que pode levar a um viés do estudo em causa, não só no tipo de tratamento instaurado como na adequação cirúrgica aliada à experiência e ao rigor do ortopedista. A segunda limitação prende-se com o facto de o nosso estudo ter por base a análise dos processos clínicos dos doentes. Como esses processos se encontram manuscritos, pode ter havido perda de informação devido ao facto de não conseguirmos entender o que, algumas das vezes, estava escrito nos mesmos. Como nem sempre estes doentes eram totalmente seguidos pelo mesmo ortopedista, a diferente abordagem do seguimento do doente, pode ser, também, um factor enviesante neste estudo. Uma das limitações maiores deste estudo prende-se com o facto da perda de doentes durante o tratamento ou durante o seguimento: ausência de comunicação das instituições civis e o HUC para a comunicação do óbito dos doentes seguidos pela nossa instituição; mudança voluntária da instituição prestadora de serviços médicos; o abandono e a recusa voluntária de alguns pacientes do tratamento/seguimento. Assim sendo, deve-se, daqui em diante, optar por um esquema de tratamento standardizado pela equipa médica dos HUC, com o mínimo possível de mudanças de profissionais da mesma, incentivando os doentes na continuação de tratamento e seguimento no nosso hospital.

Os condrossarcomas do aparelho osteoarticular e dos tecidos moles são curáveis cirurgicamente. Este tratamento, historicamente herdado para estes sarcomas, também é utilizado em grande escala pela nossa instituição. Só uma equipa cirúrgica com ortopedistas com grande experiência e excelente técnica conseguem obter margens cirúrgicas adequadas e, por conseguinte, resultados de excelência. Um dos factores principais de mau prognóstico destes tumores é o seu grau; quanto maior o grau dos tumores, pior é o prognóstico. O nosso estudo permite concluir que a idade avançada, o grande tamanho tumoral e o desenvolvimento de recidivas locais ou doença à distância são factores de mau prognóstico para estes doentes.

O desenvolvimento de complicações após tratamento inicial tem um impacto sobre a sobrevida global, o que não se evidencia na sobrevida livre de doença. Curiosamente, detectámos que o género sexual mais afectado era o feminino (contrariamente à grande maioria dos estudos); este facto não tem qualquer impacto na nossa casuística, já que o género sexual não se revelou estatisticamente significativo na sobrevivência dos doentes. No nosso estudo, a localização esquelética do sarcoma não se evidenciou como um factor de prognóstico estatisticamente significativo. Acreditamos que este estudo vem acrescentar mais conhecimentos do comportamento deste tipo de sarcomas e que é um bom espelho da sua casuística portuguesa.

Agradecimentos

Neste ponto final da minha Tese de Mestrado, chega o momento de agradecer a todos que contribuíram para a realização deste artigo.

Quero agradecer, em primeiro lugar, ao Professor Doutro José Casanova, tutor deste trabalho e director da Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor dos HUC, por sempre se mostrar disponível e me ter orientado com toda a mestria, todo o conhecimento e toda a humildade que lhe é característica.

Quero agradecer ao Dr. João Casalta, interno de especialidade de Radioterapia dos HUC e assistente da disciplina de Biomatemática e Biofísica do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pela disponibilidade e pelo grande auxílio no tratamento estatístico dos dados.

Quero agradecer a todos os meus familiares e amigos, entre eles a Sandra Santos, a Paula Rocha e a Ângela Peça, que reviram este trabalho de um modo crítico e muito competente, tendo em conta a sua formação.

Quero agradecer à D. Lurdes, secretária da Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor dos HUC, e à D. Helena, secretária do Serviço de Medicina D dos HUC, por colaborarem, sempre prontamente, na requisição dos processos clínicos.

Por último, mas não menos importantes, quero agradecer aos meus pais porque, obviamente, sem eles este trabalho tinha sido mais complicado.

Referências Bibliográficas

1. Chow, W.A., *Update on chondrosarcomas*. Curr Opin Oncol, 2007. **19**(4): p. 371-6.
2. Andreou, D., et al., *Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up*. Acta Orthop, 2011. **82**(6): p. 749-55.
3. de Camargo, O.P., et al., *Chondrosarcoma of bone: lessons from 46 operated cases in a single institution*. Clin Orthop Relat Res, 2010. **468**(11): p. 2969-75.
4. Hanna, S.A., et al., *Outcome of intralesional curettage for low-grade chondrosarcoma of long bones*. Eur J Surg Oncol, 2009. **35**(12): p. 1343-7.
5. Riedel, R.F., et al., *The clinical management of chondrosarcoma*. Curr Treat Options Oncol, 2009. **10**(1-2): p. 94-106.
6. Fiorenza, F., et al., *Risk factors for survival and local control in chondrosarcoma of bone*. J Bone Joint Surg Br, 2002. **84**(1): p. 93-9.
7. Grimer, R.J., et al., *Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group*. Eur J Cancer, 2007. **43**(14): p. 2060-5.
8. Puri, A., et al., *Chondrosarcoma of bone: does the size of the tumor, the presence of a pathologic fracture, or prior intervention have an impact on local control and survival?* J Cancer Res Ther, 2009. **5**(1): p. 14-9.
9. Staals, E.L., P. Bacchini, and F. Bertoni, *Dedifferentiated central chondrosarcoma*. Cancer, 2006. **106**(12): p. 2682-91.
10. Aarons, C., et al., *Extended intralesional treatment versus resection of low-grade chondrosarcomas*. Clin Orthop Relat Res, 2009. **467**(8): p. 2105-11.

11. Rajani, R. and C.P. Gibbs, *Treatment of Bone Tumors*. Surg Pathol Clin, 2012. **5**(1): p. 301-318.
12. Mitchell, A. et al., *Experience in the treatment of dedifferentiated chondrosarcoma*. J Bone Joint Surg Br, 2000, **82**(1), 55-61.
13. Dickey, I. D. et al., *Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes*. J Bone Joint Surg Am, 2004, **86-A**(11), 2412-2418.
14. Enneking's Staging System of Malignant Bone Tumors [homepage na internet]. Disponível em:
http://www.wheelsonline.com/ortho/surgical_staging_system_for_musculoskeletal_tumors_enneking_and_msts.
15. American Joint Committee of Cancer [homepage na internet]. Disponível em:
<http://www.cancerstaging.org/products/ajccguide.pdf>.

“Tudo parece impossível até que seja feito.”

Nelson Mandela