



PROGNÓSTICO DO OSTEOSSARCOMA PEDIÁTRICO: FATORES DE RISCO E ANÁLISE DE SOBREVIDA

Prognosis Of Pediatric Osteosarcoma: Risk Factors And Analysis Analysis

RESUMO

O estudo revisou a literatura sobre fatores de risco e prognóstico do osteossarcoma pediátrico, focando na influência desses fatores na análise de sobrevida. Utilizando a metodologia de revisão integrativa e seguindo as diretrizes PRISMA. Os fatores de risco mais frequentemente citados incluíram a presença de metástase no diagnóstico, resposta inadequada à quimioterapia, idade avançada no momento do diagnóstico e características tumorais agressivas, como margens permeativas e necrose tumoral significativa. A análise evidenciou que esses fatores estão associados a uma pior sobrevida global e sobrevida livre de eventos, impactando negativamente o prognóstico. Constatou-se também que a cardiotoxicidade, especialmente em pacientes tratados com doxorubicina, é um fator de risco emergente que requer monitoramento rigoroso. A conclusão do estudo destaca a importância da identificação precoce e do acompanhamento dos fatores de risco para aprimorar o tratamento e os desfechos clínicos em pacientes pediátricos. A pesquisa sugere que futuros estudos devem investigar abordagens terapêuticas e diagnósticas que reduzam os riscos e melhorem as taxas de sobrevida desses pacientes.

Thiago Capistrano Miranda

Graduado em Medicina, Faculdade de Medicina de Teresópolis

<https://orcid.org/0009-0003-3124-4841>

PALAVRAS-CHAVES: Diagnóstico; Fatores de Risco; Osteossarcoma; Pediatria; Sobrevida.

ABSTRACT

***Autor correspondente:**

Thiago Capistrano Miranda

capistranomiranda84@gmail.com

DOI: 10.5281/zenodo.14182140

Recebido em: [18/11/2024]

Publicado em: [18/11/2024]

The study reviewed the literature on risk factors and prognosis of pediatric osteosarcoma, focusing on the influence of these factors on survival analysis. Using integrative review methodology and following PRISMA guidelines. The most frequently cited risk factors included the presence of metastasis at diagnosis, inadequate response to chemotherapy, advanced age at diagnosis and aggressive tumor characteristics such as permeative margins and significant tumor necrosis. The analysis showed that these factors are associated with worse overall survival and event-free survival, negatively impacting prognosis. It was also found that cardiotoxicity, especially in patients treated with doxorubicin, is an emerging risk factor that requires close monitoring. The conclusion of the study highlights the importance of early identification and monitoring of risk factors in order to improve treatment and clinical outcomes in pediatric patients. The research suggests that future studies should investigate therapeutic and diagnostic approaches that reduce the risks and improve the survival rates of these patients.

KEYWORDS: Diagnosis; Risk Factors; Osteosarcoma; Pediatrics; Survival.

INTRODUÇÃO

Osteossarcoma é o câncer ósseo primário mais comum em crianças e adolescentes, com uma incidência global de 3,4 casos por milhão ao ano. Ele geralmente afeta a metáfise dos ossos longos, causando dor, inchaço e fraturas patológicas. Aproximadamente 10-20% dos pacientes têm metástases visíveis, principalmente nos pulmões. A sobrevida global de 5 anos melhorou com a introdução da quimioterapia, atingindo 65,9% em adolescentes e 80,4% em crianças

menores, embora a taxa de sobrevida tenha se estabilizado em adolescentes mais velhos (Cole *et al.*, 2022; Jiang *et al.*, 2021; Mirabello *et al.*, 2020; Misaghi *et al.*, 2018; Sirichativapee *et al.*, 2018; Zhang *et al.*, 2018).

A identificação dos fatores de risco associados ao prognóstico do osteossarcoma pediátrico é um campo de estudo essencial para o avanço das estratégias terapêuticas. Fatores como a localização do tumor, a presença de metástases, a resposta inicial ao tratamento quimioterápico e a idade do paciente no momento do diagnóstico têm sido amplamente estudados, mas as interações entre esses fatores ainda necessitam de mais investigação. Esses fatores influenciam diretamente a análise de sobrevida e, consequentemente, o planejamento do tratamento, uma vez que pacientes com fatores prognósticos desfavoráveis podem exigir abordagens mais agressivas e personalizadas (Castro; Ribeiro; Bruniera, 2008; Rech *et al.*, 2004).

Portanto, o objetivo deste estudo foi analisar os fatores de risco associados ao prognóstico do osteossarcoma pediátrico e investigar como esses fatores influenciam a análise de sobrevida dos pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, com o propósito de reunir e analisar os resultados de diversas investigações publicadas sobre um tema específico. O objetivo é responder a uma questão central de pesquisa, integrando diferentes perspectivas e metodologias para oferecer uma compreensão mais detalhada do tópico (Ercole; Melo; Alcoforado, 2014).

A questão norteadora desta revisão de literatura será elaborada de acordo com a estratégia PICO – População, Intervenção, Contexto e Outcome. Dessa forma, foi elaborada a seguinte questão: "Quais são os fatores de risco associados ao prognóstico do osteossarcoma pediátrico e como eles influenciam a análise de sobrevida dos pacientes?"

Quadro 1: Aplicação da estratégia PICO

ACRÔNIMO	DEFINIÇÃO	APLICAÇÃO
P	População	Pacientes pediátricos com osteossarcoma
I	Intervenção	Fatores de risco e análise de sobrevida
C	Contexto	Comparação entre diferentes grupos de pacientes com osteossarcoma, considerando fatores de risco ou sobrevida
O	Outcome/Abordagem	Prognóstico e análise de sobrevida

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

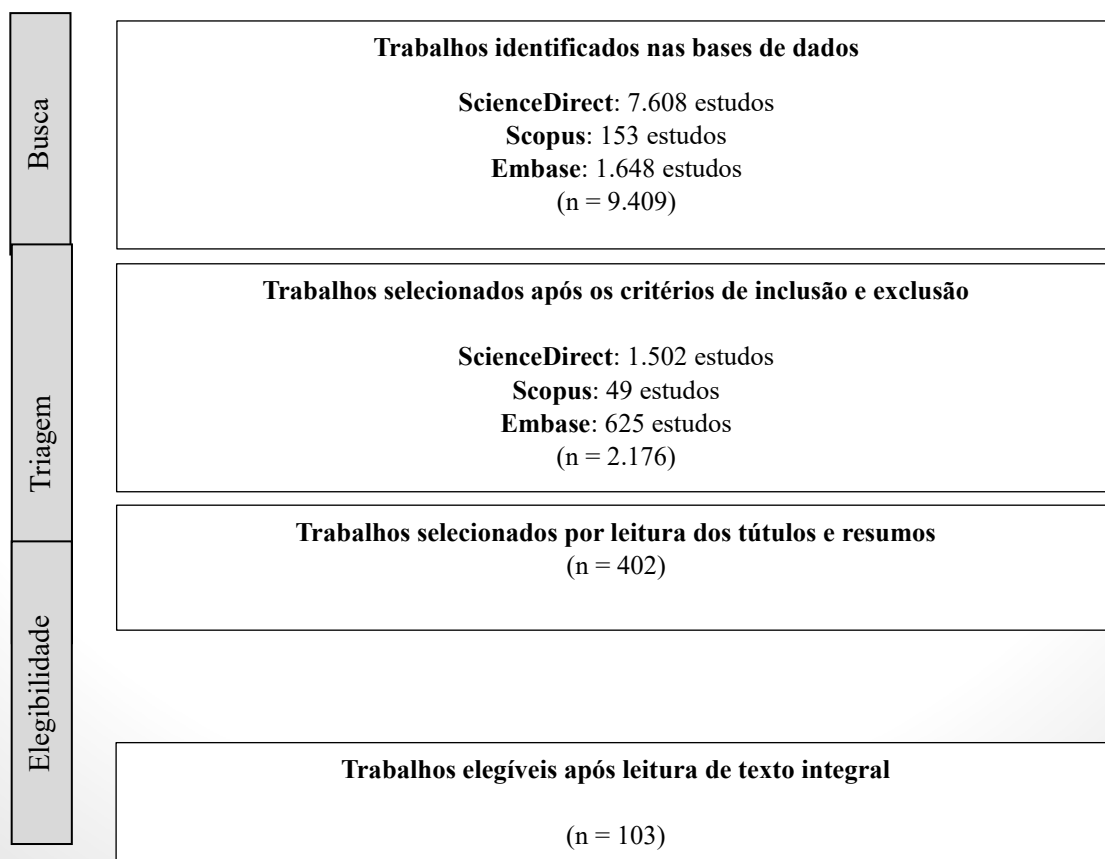
O estudo em questão foi realizado seguindo as orientações das diretrizes PRISMA. A busca foi conduzida nas bases de dados ScienceDirect, Scopus (Elsevier) e EMBASE, utilizando os descritores: *(Osteosarcoma) AND (Pediatrics) AND (Diagnosis)*.

Os critérios de inclusão consideraram artigos publicados entre 2019 e 2024, com texto completo, que abordassem o tema de interesse, conforme identificado nas buscas com descritores específicos. Foram excluídos os artigos disponíveis apenas em formato parcial, além de teses, dissertações, trabalhos de conclusão de curso, anais de congressos, capítulos de livros e publicações irrelevantes para o tema proposto.

A escolha dos estudos foi conduzida de maneira independente por dois pesquisadores, e eventuais discordâncias foram resolvidas com a ajuda de um terceiro pesquisador, até que se chegasse a um consenso. A seleção seguiu critérios de elegibilidade e focou nos resultados de interesse. Primeiramente, os títulos e resumos dos estudos foram avaliados quanto à relevância, e, em seguida, os textos completos dos estudos pré-selecionados foram analisados para a decisão final. Além disso, as referências dos artigos escolhidos foram revisadas para identificar possíveis estudos adicionais que atendiam aos critérios de elegibilidade.

Após essa seleção criteriosa, foram incluídos 08 artigos, conforme apresentado no fluxograma 1.

Fluxograma 1. Fluxograma dos estudos





Amostra Final

Estudos que compõe a matriz de síntese
(n = 08)

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O **Quadro 1** apresenta uma síntese dos estudos selecionados, organizando informações essenciais para análise, como título, autores, ano de publicação e principais achados. Esse quadro foi incluído para permitir uma visão concisa dos fatores de risco identificados na literatura e sua relação com o prognóstico do osteossarcoma pediátrico.

Quadro 1. Síntese dos artigos analisados, incluindo título, autor, ano de publicação e principais resultados.

TÍTULO	NOMES DOS AUTORES/ANO	PRINCIPAIS RESULTADOS
Prognostic factors in high-grade pediatric osteosarcoma among children and young adults: Greek Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies and Solid Tumors (NARECHEM-ST) data along with a systematic review and meta-analysis	(Papakonstantinou <i>et al.</i> , 2024)	Os fatores de risco associados ao prognóstico do osteossarcoma pediátrico incluem a presença de doença metastática no diagnóstico e a resposta ruim à quimioterapia neoadjuvante. Esses fatores influenciam negativamente a sobrevida global (OS) e a sobrevida livre de eventos (EFS) dos pacientes, com taxas de sobrevida significativamente menores para aqueles com doença metastática e para os que respondem mal ao tratamento inicial, reforçando a necessidade de abordagens terapêuticas mais eficazes.
Delay in diagnosis of primary osteosarcoma of bone in children: Have we improved in the last 15 years and what is the impact of delay on diagnosis?	(Yoshida <i>et al.</i> , 2021)	No osteossarcoma pediátrico, o tempo prolongado de sintomas (LS) acima de 4 semanas e o desenvolvimento de metástases são fatores de risco associados a um pior prognóstico. Pacientes com LS mais longo apresentam taxas de sobrevida reduzidas, independentemente do período de estudo, enquanto a redução do tempo de sintomas e o controle de metástases ao longo dos anos



		demonstraram melhorar a sobrevida geral.
Impact of Age at Diagnosis on Cardiotoxicity in High-Grade Osteosarcoma and Ewing Sarcoma Patients	(Heemelaar <i>et al.</i> , 2023)	No osteossarcoma pediátrico, os fatores de risco associados ao prognóstico incluem idade mais avançada no diagnóstico, dose acumulada de doxorrubicina e sexo feminino, pois esses fatores aumentam o risco de insuficiência cardíaca (IC) no acompanhamento. A ocorrência de IC influencia negativamente a sobrevida dos pacientes, evidenciando a importância de monitoramento cardiológico rigoroso em pacientes de alto risco.
Imaging features at the time of diagnosis of osteosarcoma and Ewing sarcoma in children	(Moreno-Reina <i>et al.</i> , 2023)	Os fatores de risco associados ao prognóstico do osteossarcoma pediátrico incluem a presença de doença metastática, características radiológicas agressivas (como margens permeativas e necrose tumoral) e baixa taxa de necrose tumoral após quimioterapia neoadjuvante. Esses fatores estão relacionados a uma pior sobrevida, indicando um prognóstico desfavorável para pacientes com essas características.
Predictors of pulmonary metastases on chest computed tomography in children and adolescents with osteosarcoma—tips for qualifying patients for thoracotomy	(Duczkowski <i>et al.</i> , 2024)	No osteossarcoma pediátrico, a presença de nódulos calcificados, quantidade e tamanho dos nódulos pulmonares observados na tomografia computadorizada (TC) são fatores de risco que indicam a possibilidade de metástases pulmonares, influenciando negativamente o prognóstico. Esses achados na TC ajudam a qualificar pacientes para a toracotomia, visando identificar metástases e melhorar a precisão do tratamento, o que pode impactar positivamente a sobrevida ao evitar cirurgias desnecessárias.
Survival Analysis of 3 Different Age Groups and Prognostic Factors among 402 Patients with Skeletal High-Grade Osteosarcoma. Real World Data from a Single Tertiary Sarcoma Center	(Evenhuis <i>et al.</i> , 2021)	No osteossarcoma pediátrico, fatores de risco como aumento da idade, tamanho do tumor, resposta histopatológica inadequada, presença de metástase à distância no diagnóstico e recidiva local estão associados a um pior



		prognóstico. Esses fatores impactam negativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos, sendo determinantes na análise de sobrevida e na tomada de decisões terapêuticas.
Clinical significance of indeterminate pulmonary nodules on the survival of 364 patients with nonmetastatic, high-grade, localized osteosarcoma: A 12-year retrospective cohort study	(Zhou <i>et al.</i> , 2021)	No osteossarcoma pediátrico, a presença de nódulos pulmonares indeterminados (IPNs) ao diagnóstico está associada a uma menor sobrevida livre de eventos, impactando negativamente o prognóstico dos pacientes. Em análise multivariada, os IPNs foram identificados como um fator de risco independente para menor EFS, indicando uma maior probabilidade de recorrência ou complicações ao longo do tratamento.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

O **Quadro 2** detalha os fatores de risco associados ao prognóstico do osteossarcoma pediátrico, organizando-os com base em sua descrição, impacto na sobrevida e referências dos estudos que os analisaram.

Quadro 2. Fatores de risco e impactos no prognóstico do osteossarcoma pediátrico

FATORES DE RISCO	DESCRIÇÃO	IMPACTO NO PROGNÓSTICO E SOBREVIDA	REFERÊNCIAS
Metástase no Diagnóstico	Presença de metástase no momento do diagnóstico.	Reduz significativamente a sobrevida global e sobrevida livre de eventos.	(Evenhuis <i>et al.</i> , 2021; Moreno-Reina <i>et al.</i> , 2023; Papakonstantinou <i>et al.</i> , 2024)
Tempo Prolongado de Sintomas (> 4 semanas)	Longo período entre o início dos sintomas e o diagnóstico.	Associado a uma sobrevida reduzida, mesmo com avanços no tratamento.	(Yoshida <i>et al.</i> , 2021)
Idade Avançada no Diagnóstico	Diagnóstico em idades mais avançadas dentro da faixa pediátrica.	Aumenta o risco de complicações (ex.: insuficiência cardíaca), impactando	(Evenhuis <i>et al.</i> , 2021; Heemelaar <i>et al.</i> , 2023)

		negativamente a sobrevida.	
Resposta Inadequada à Quimioterapia	Baixa taxa de necrose tumoral após quimioterapia neoadjuvante.	Relacionada a menor sobrevida, devido à resistência ao tratamento inicial.	(Evenhuis <i>et al.</i> , 2021; Moreno-Reina <i>et al.</i> , 2023; Papakonstantinou <i>et al.</i> , 2024)
Características Tumorais Agressivas	Tumores com margens permeativas e alta necrose tumoral.	Associados a um pior prognóstico e menor sobrevida.	(Moreno-Reina <i>et al.</i> , 2023)
Cardiotoxicidade (Insuficiência Cardíaca)	Efeito adverso relacionado à dose acumulada de doxorrubicina.	Insuficiência cardíaca impacta negativamente a sobrevida; exige monitoramento cardiológico.	(Heemelaar <i>et al.</i> , 2023)
Nódulos Pulmonares e Metástases	Presença de nódulos pulmonares e nódulos indeterminados (IPNs) na tomografia.	Indicam pior prognóstico, especialmente em pacientes com metástase pulmonar.	(Duczkowski <i>et al.</i> , 2024; Zhou <i>et al.</i> , 2021)
Recidiva Local e Progressão Metastática	Recorrência da doença ou desenvolvimento de novas metástases durante o tratamento.	Reduz a sobrevida global e EFS, tornando o prognóstico mais desfavorável.	(Evenhuis <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: Elaborado pelos autores, 2024.

A presença de metástase no diagnóstico é consistentemente identificada como um fator de risco crucial em diversos estudos, inclusive em trabalhos como os de Evenhuis *et al.* (2021) e Papakonstantinou *et al.* (2024), que relataram uma redução significativa na sobrevida global e na sobrevida livre de eventos para pacientes com doença metastática no momento do diagnóstico. Esse achado reflete a pesquisa de Gaspar *et al.* (2018), que também observou que a presença de metástases iniciais resulta em uma menor sobrevida, corroborando a necessidade de tratamentos mais agressivos e abordagens terapêuticas precoces. A presença de metástases pulmonares, como identificado por Duczkowski *et al.* (2024), também é um indicativo negativo no prognóstico, reforçando a relação entre metástases e pior desfecho clínico.

A resposta histológica à quimioterapia é um fator de risco amplamente discutido. Como observado em Papakonstantinou *et al.* (2024), pacientes com resposta inadequada à quimioterapia, como evidenciado por baixa necrose tumoral após o tratamento neoadjuvante,

têm um prognóstico pior. Este achado é confirmado por Guenther *et al.* (2018), que apontou que a progressão do tumor primário após a quimioterapia está associada a uma sobrevida livre de progressão (PFS) reduzida. Esses resultados estão alinhados com os de Senerchia *et al.* (2017), que associaram a necrose tumoral de grau inferior com uma menor sobrevida livre de eventos, indicando que a resposta ao tratamento inicial é crucial para o prognóstico a longo prazo.

A relação entre a idade ao diagnóstico e o prognóstico do osteossarcoma pediátrico é um ponto relevante. Evenhuis *et al.* (2021) e Heemelaar *et al.* (2023) destacam que a idade avançada dentro da faixa pediátrica, especialmente em pacientes mais velhos, pode resultar em complicações associadas, como insuficiência cardíaca, impactando negativamente a sobrevida. Esse achado é reforçado por Sugalski *et al.* (2014), que identificou que crianças diagnosticadas antes dos 12 anos apresentam menor sobrevida livre de eventos. Essa relação entre idade e prognóstico também reflete o estudo de Gaspar *et al.* (2018), que observou uma sobrevida mais favorável para pacientes mais jovens com boa resposta à quimioterapia.

As características tumorais, como margens permeativas e a presença de necrose tumoral, têm forte correlação com o prognóstico. Moreno-Reina *et al.* (2023) relatam que tumores com características radiológicas agressivas, como margens permeativas e necrose tumoral significativa, são associados a uma pior sobrevida. Esses fatores também estão presentes em estudos como Senerchia *et al.* (2017), que associaram maior tamanho do tumor e grau de necrose tumoral com uma menor sobrevida. Essas descobertas reforçam a necessidade de uma avaliação cuidadosa das características do tumor para o planejamento do tratamento.

A cardiotoxicidade, frequentemente associada ao tratamento com doxorubicina, é um fator de risco emergente identificado em estudos como Heemelaar *et al.* (2023). A insuficiência cardíaca pode prejudicar a sobrevida, evidenciando a importância de monitoramento cardíaco em pacientes pediátricos tratados com quimioterapia agressiva. Embora a literatura não se concentre exclusivamente nesse aspecto, a análise de fatores como a dose acumulada de doxorubicina, como mencionado em Heemelaar *et al.* (2023), indica um risco aumentado de complicações a longo prazo, impactando diretamente na sobrevida dos pacientes.

Fraturas patológicas e recidiva local também foram identificadas como fatores de risco importantes. Guenther *et al.* (2018) relataram que pacientes com fraturas patológicas associadas ao tumor primário apresentam uma sobrevida reduzida. Além disso, a recidiva local, conforme observado por Evenhuis *et al.* (2021), está associada a uma menor sobrevida livre de eventos, com os pacientes enfrentando desafios terapêuticos contínuos.

CONCLUSÃO

O prognóstico do osteossarcoma pediátrico é influenciado por uma série de fatores de risco, incluindo metástases no momento do diagnóstico, resposta inadequada à quimioterapia, características tumorais agressivas e complicações secundárias como cardiotoxicidade. A análise de sobrevida é impactada por esses fatores, e sua identificação precoce e monitoramento rigoroso são fundamentais para melhorar os resultados terapêuticos. Futuras pesquisas devem focar em estratégias para mitigar esses fatores de risco, incluindo novos tratamentos e métodos diagnósticos mais eficazes, visando aumentar as taxas de sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes pediátricos com osteossarcoma.

REFERÊNCIAS

CASTRO, H. C. DE; RIBEIRO, K. DE C. B.; BRUNIERA, P. Osteossarcoma: experiência do Serviço de Oncologia Pediátrica da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 43, n. 4, p. 108–115, abr. 2008.

COLE, S. *et al.* Osteosarcoma: A Surveillance, Epidemiology, and End Results program-based analysis from 1975 to 2017. **Cancer**, v. 128, n. 11, p. 2107–2118, 28 jun. 2022.

DUCZKOWSKI, M. *et al.* Predictors of pulmonary metastases on chest computed tomography in children and adolescents with osteosarcoma—tips for qualifying patients for thoracotomy. **BMC Pediatrics**, v. 24, n. 1, p. 382, 3 jun. 2024.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S. DE; ALCOFORADO, C. L. G. C. Integrative review versus systematic review. **Reme: Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, 2014.

EVENHUIS, R. E. *et al.* Survival Analysis of 3 Different Age Groups and Prognostic Factors among 402 Patients with Skeletal High-Grade Osteosarcoma. Real World Data from a Single Tertiary Sarcoma Center. **Cancers**, v. 13, n. 3, p. 486, 27 jan. 2021.

GASPAR, N. *et al.* Results of methotrexate-etoposide-ifosfamide based regimen (M-EI) in osteosarcoma patients included in the French OS2006/sarcome-09 study. **European Journal of Cancer**, v. 88, p. 57–66, jan. 2018.

GUENTHER, L. M. *et al.* Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) following neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 65, n. 4, 18 abr. 2018.

HEEMELAAR, J. C. *et al.* Impact of Age at Diagnosis on Cardiotoxicity in High-Grade Osteosarcoma and Ewing Sarcoma Patients. **JACC: CardioOncology**, v. 5, n. 1, p. 117–127, fev. 2023.

JIANG, J. *et al.* Predictive model for the 5-year survival status of osteosarcoma patients based on the SEER database and XGBoost algorithm. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 5542, 10 mar. 2021.

MIRABELLO, L. *et al.* Frequency of Pathogenic Germline Variants in Cancer-Susceptibility Genes in Patients With Osteosarcoma. **JAMA Oncology**, v. 6, n. 5, p. 724, 1 maio 2020.

MISAGHI, A. *et al.* Osteosarcoma: a comprehensive review. **SICOT-J**, v. 4, p. 12, 9 abr. 2018.

MORENO-REINA, C. *et al.* Imaging features at the time of diagnosis of osteosarcoma and Ewing sarcoma in children. **Radiología (English Edition)**, dez. 2023.

PAPAKONSTANTINO, E. *et al.* Prognostic factors in high-grade pediatric osteosarcoma among children and young adults: Greek Nationwide Registry for Childhood Hematological Malignancies and Solid Tumors (NARECHEM-ST) data along with a systematic review and meta-analysis. **Cancer Epidemiology**, v. 90, p. 102551, jun. 2024.

RECH, Â. *et al.* Clinical features in osteosarcoma and prognostic implications. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 1, p. 65–70, 15 jan. 2004.

SENERCHIA, A. A. *et al.* Results of a randomized, prospective clinical trial evaluating metronomic chemotherapy in nonmetastatic patients with high-grade, operable osteosarcomas of the extremities: A report from the Latin American Group of Osteosarcoma Treatment. **Cancer**, v. 123, n. 6, p. 1003–1010, 15 mar. 2017.

SIRICHATIVAPEE, W. *et al.* Chemotherapy for treating high-grade osteosarcoma in children and young adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 24 maio 2018.

SUGALSKI, A. J. *et al.* Characterization of Localized Osteosarcoma of the Extremity in Children, Adolescents, and Young Adults From a Single Institution in South Texas. **Journal of Pediatric Hematology/Oncology**, v. 36, n. 6, p. e353–e358, ago. 2014.

YOSHIDA, S. *et al.* Delay in diagnosis of primary osteosarcoma of bone in children: Have we improved in the last 15 years and what is the impact of delay on diagnosis? **Journal of Bone Oncology**, v. 28, p. 100359, jun. 2021.

ZHANG, Y. *et al.* Progress in the chemotherapeutic treatment of osteosarcoma (Review). **Oncology Letters**, 12 set. 2018.

ZHOU, C. *et al.* Clinical significance of indeterminate pulmonary nodules on the survival of 364 patients with nonmetastatic, high-grade, localized osteosarcoma: A 12-year retrospective cohort study. **Journal of Surgical Oncology**, v. 123, n. 2, p. 587–595, fev. 2021.