

FATORES PROGNÓSTICOS NO OSTEOSARCOMA DE MEMBROS: REVISÃO SISTEMÁTICA

PROGNOSTIC FACTORS IN OSTEOSARCOMA OF THE LIMBS: A
SYSTEMATIC REVIEW

Ciências da Saúde · 25/03/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/774492057](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/774492057)

Gabriel Jersemi Rodrigues Costa¹

João Pedro Soares Machado²

Paulo Eugenio Santos Cecim³

Henrique Ribeiro Rodrigues Neto⁴

RESUMO

O presente estudo investiga os fatores prognósticos e de risco associados aos desfechos clínicos no osteossarcoma de membros. O objetivo principal consiste em realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar as variáveis que determinam um pior prognóstico em pacientes de diversas faixas etárias. A metodologia emprega as diretrizes PRISMA para buscar ensaios clínicos, estudos de coorte e séries de casos nas bases de dados científicas, publicados entre 2018 e 2024, além de avaliar o risco de viés por meio da ferramenta QUIPS. Os resultados revelam que a invasão vascular microscópica, o estadiamento avançado e a presença de metástases à distância no diagnóstico representam os principais preditores de mortalidade e recidiva. Ademais, a pesquisa aponta que a gestão estratégica da intensidade da dose de quimioterapia proporciona benefícios de sobrevida, especialmente em indivíduos com resposta histológica desfavorável. Outras variáveis, como o tamanho tumoral e níveis elevados de desidrogenase láctica, também demonstram impacto no curso da moléstia, embora a localização anatômica específica apresente divergências estatísticas quanto à sua relevância isolada. A conclusão destaca que o prognóstico do osteossarcoma de extremidades depende da biologia tumoral agressiva, da resposta à terapia e do manejo clínico, sugerindo que a personalização do tratamento e a padronização dos laudos anatomopatológicos constituem passos fundamentais para aprimorar a sobrevida global dos indivíduos acometidos.

Palavras-chave: Osteossarcoma. Extremidades. Revisão Sistemática. Fatores Prognósticos. Sobrevida.

ABSTRACT

The present study investigates the prognostic and risk factors associated with clinical outcomes in osteosarcoma of the limbs. The

main objective is to conduct a systematic literature review to identify the variables that determine a worse prognosis in patients across different age groups. The methodology employs PRISMA guidelines to search for clinical trials, cohort studies, and case series in scientific databases published between 2018 and 2024, and assesses risk of bias using the QUIPS tool. Results reveal that microscopic vascular invasion, advanced staging, and the presence of distant metastases at diagnosis represent the main predictors of mortality and recurrence. The study indicates that strategic management of chemotherapy dose intensity provides survival benefits, especially in individuals with unfavorable histological responses. Other variables, such as tumor size and elevated lactate dehydrogenase levels, also demonstrate impact on disease course, although specific anatomical location shows statistical divergence regarding its isolated relevance. The conclusion highlights that the prognosis of extremity osteosarcoma depends on aggressive tumor biology, response to therapy, and clinical management, suggesting that treatment personalization and standardization of anatomopathological reports are fundamental steps to improve overall survival in affected individuals.

Keywords: Osteosarcoma. Extremities. Systematic Review. Prognostic Factors. Survival.

1. INTRODUÇÃO

O osteossarcoma (OS) é a neoplasia maligna óssea primária mais comum e apresenta maior prevalência em crianças e adolescentes. Nessa faixa etária, o tumor acomete sobretudo os membros inferiores e superiores. Em contrapartida, entre indivíduos com mais de 50 anos - segunda faixa etária mais acometida -, o envolvimento

ocorre com maior frequência no esqueleto axial (Mirabello; Troisi; Savage, 2009).

Além disso, sua localização mais habitual é a metáfise dos ossos longos, enquanto a taxa de incidência padronizada por idade situa-se em torno de 3 casos por milhão de pessoas-ano nos Estados Unidos e no Oriente Médio, caindo para aproximadamente 0,5 por milhão na China (Karimi *et al.*, 2023). Paralelamente, os avanços terapêuticos das últimas décadas - em especial a introdução da quimioterapia neoadjuvante e adjuvante com múltiplos agentes, associada a ressecções cirúrgicas mais conservadoras - contribuíram para a redução expressiva da mortalidade (Eaton *et al.*, 2020). Como reflexo desse progresso, enquanto nas décadas finais do século XX apenas 20% dos pacientes com osteossarcoma em membros eram submetidos a cirurgias preservadoras, atualmente essa proporção supera 90% (Grimer, 2005).

Ainda assim, embora o protocolo quimioterápico MAP (Metotrexato, Adriamicina e Cisplatina) tenha se consolidado como padrão terapêutico, as taxas de sobrevida global permanecem estagnadas nas últimas duas décadas. Por isso, o foco da investigação científica deixou de recair exclusivamente sobre a busca de novas drogas e passou a priorizar a identificação de biomarcadores de microinvasão, bem como o refinamento da intensidade de dose em pacientes com respostas histológicas distintas. Nesse contexto, a relevância prognóstica de fatores como a invasão vascular microscópica (MVI) e a variação da intensidade de dose recebida (RDI) ainda se apoia em evidências fragmentadas, derivadas sobretudo de estudos de centro único. Desse modo, torna-se pertinente a realização desta revisão sistemática, com a finalidade de sintetizar os achados mais recentes

e oferecer subsídios para uma estratificação prognóstica mais precisa no osteossarcoma de membros.

Entretanto, persiste um problema central: muitos fatores prognósticos ainda carecem de base científica suficientemente robusta para confirmar sua influência no curso clínico da doença. Variáveis como tamanho tumoral, tipo histológico, sexo, idade e localização anatômica apresentam resultados conflitantes quanto à sua relevância prognóstica (Arjunan; Dasappa; Dharanikota, 2021; Vasquez *et al.*, 2016). Por outro lado, alguns estudos apontam que localização, dimensões tumorais, subtipo histológico e presença de metástases à distância exercem papel importante na evolução clínica dos pacientes (Bramer *et al.*, 2009). A inconsistência entre esses achados, portanto, impede uma definição prognóstica mais segura e dificulta a tomada de decisão clínica baseada em evidências consistentes.

A partir desse impasse, a formulação de hipóteses torna-se indispensável, uma vez que estabelece respostas provisórias ao problema de investigação e orienta tanto a coleta quanto a análise dos dados. Assim, parte-se da hipótese nula de que não há associação estatisticamente significativa entre variáveis clínicas e histopatológicas - incluindo tamanho tumoral, localização anatômica, subtipo histológico, idade, sexo e presença de metástases - e o prognóstico de pacientes com osteossarcoma de membros.

Em contrapartida, as hipóteses alternativas pressupõem que determinados fatores estejam efetivamente relacionados a piores desfechos. Nessa direção, considera-se que tumores com diâmetro superior a 8 cm estejam associados a pior prognóstico, traduzido em

maior risco de metástase e menor sobrevida global. Do mesmo modo, supõe-se que osteossarcomas localizados em regiões proximais dos membros apresentem desfechos clínicos mais desfavoráveis do que aqueles situados em regiões distais. Soma-se a isso a expectativa de que o subtipo histológico osteoblástico esteja vinculado a maior agressividade tumoral e a menor taxa de sobrevida em comparação com outros subtipos.

De maneira semelhante, admite-se que pacientes situados em extremos etários - crianças com menos de 12 anos e adultos acima de 20 anos - apresentem prognóstico mais desfavorável do que adolescentes entre 13 e 19 anos. Também se considera a possibilidade de que o sexo masculino esteja relacionado não apenas a maior incidência, mas também a maior risco de desfechos clínicos negativos em comparação ao sexo feminino. Além disso, parte-se do pressuposto de que a presença de metástases no momento do diagnóstico esteja associada à redução significativa da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão. Por fim, espera-se que pacientes com necrose tumoral igual ou superior a 90% após a quimioterapia neoadjuvante apresentem prognóstico significativamente melhor do que aqueles com necrose inferior a 90%.

Sob essa perspectiva, a justificativa desta pesquisa reside na necessidade de produzir evidência mais consistente acerca da correlação entre manifestações clínicas, características histopatológicas e prognóstico no osteossarcoma. Em termos práticos, essa síntese pode contribuir para decisões terapêuticas mais rápidas, sem perda de qualidade assistencial, ao conectar determinados achados clínicos à probabilidade de melhor ou pior evolução.

Por essa razão, o objetivo central do estudo é realizar uma revisão sistemática da literatura para identificar os fatores de risco associados a pior prognóstico em pacientes com diagnóstico de osteossarcoma. Em complemento, busca-se avaliar a influência do tamanho tumoral, do grau histológico e da localização anatômica sobre o surgimento de metástases no curso natural da doença. Pretende-se, ainda, comparar diferentes fatores de risco com a finalidade de estabelecer associações com melhor ou pior prognóstico em pacientes com osteossarcoma de membros. Finalmente, o estudo investigará se esses fatores interferem na escolha das abordagens terapêuticas, tanto quimioterápicas quanto cirúrgicas, bem como em seus respectivos desfechos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O Osteossarcoma (OS) é a neoplasia maligna primária mais comum do osso. Trata-se de um tumor de alto grau de malignidade, classificado histologicamente pela presença de células mesenquimais cancerosas que produzem osteóide e/ou osso imaturo. Essa característica histológica é o pilar para sua distinção (BEIRD *et al.* 2024).

O tumor possui uma predileção por ocorrer na metáfise dos ossos longos. Os locais primários mais frequentes são o fêmur distal, a tíbia proximal e o úmero proximal. A apresentação clínica clássica envolve o início de dor e inchaço na região afetada, sendo a dor frequentemente intensa o suficiente para acordar o paciente do sono. (ISAKOFF *et al.* 2015).

A classificação histológica do osteossarcoma é variada, sendo os subtipos convencionais mais frequentes o osteoblástico,

condroblástico e fibroblástico, refletindo a matriz predominante produzida. Os subtipos centrais clássicos são quase sempre classificados como tumores de alto grau (grau III) pela Organização Mundial da Saúde (OMS). O grau do tumor é um indicador crucial do risco de desenvolver doenças metastáticas. (ISAKOFF *et al.* 2015).

A patogênese do tumor ligada a fatores genéticos, sendo as alterações no gene supressor tumoral TP53 (associado à Síndrome de Li-Fraumeni) e no gene RB1 (associado ao retinoblastoma hereditário) eventos cruciais no processo de carcinogênese. (ISAKOFF *et al.* 2015).

De acordo com a literatura especializada, o prognóstico e o manejo do osteossarcoma estão intrinsecamente ligados à sua definição biológica e patológica. O tratamento bem-sucedido de pacientes com osteossarcoma exige uma estreita cooperação dentro de uma equipe multidisciplinar experiente, que inclui oncologistas, cirurgiões, patologistas e radiologistas. Portanto, a terapia deve ser realizada em centros especializados, com acesso ao espectro completo de cuidados, sendo preferível a administração do tratamento no âmbito de ensaios multicêntricos prospectivos (RITTER; BIELACK, 2010).

O protocolo terapêutico fundamental para o osteossarcoma deve incluir a remoção cirúrgica completa de todos os locais tumorais detectáveis, em combinação com a quimioterapia multiagente. Os regimes de quimioterapia frequentemente utilizados e essenciais para a abordagem incluem drogas como doxorubicina, metotrexato em altas doses (com resgate por leucovorina), cisplatina e ifosfamida. A preferência recai sobre a poliquimioterapia pré-operatória (neoadjuvante) e pós-operatória (adjuvante), que permite

a preparação para uma cirurgia segura e a confecção de uma prótese adequada para o paciente (RITTER; BIELACK, 2010).

As taxas de sobrevida de longo prazo para pacientes com doença localizada melhoraram de menos de 20% para 65% a 70% após o advento da quimioterapia. O tratamento padrão atual utiliza quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante), seguida por cirurgia e quimioterapia adjuvante, permitindo o planejamento cirúrgico e a avaliação da resposta do tumor. (ISAKOFF et al, 2015)

A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece três subtipos principais de osteossarcoma convencional, que refletem a matriz predominante no tumor: Osteoblástico: Onde a produção de osteóide maligno é a característica predominante; Condrolástico: Caracterizado pela presença proeminente de matriz cartilaginosa; Fibrolástico: Apresenta um componente de células fusiformes com matriz colagenosa mais acentuada (BEIRD *et al.*, 2024).

As variantes histológicas sugerem que as células tumorais mantêm parte da pluripotência de seus precursores mesenquimais indiferenciados. A histologia do OS não é usada apenas para classificar o tumor, mas também para inferir seu grau de agressividade (BEIRD *et al.*, 2024)

Os subtipos centrais clássicos, como osteoblástico, condrolástico e fibrolástico, são quase sempre tumores de alto grau (Grau III). Tumores de alto grau possuem um alto risco de desenvolver metástases e requerem cirurgia e quimioterapia adjuvante. (BEIRD *et al.*, 2024; RITTER; BIELACK, 2010;)

A classificação da OMS também reconhece variantes como osteossarcoma telangiectásico e de pequenas células, ambos considerados de alto grau (TANG *et al.*, 2023; BEIRD *et al.*, 2024). O osteossarcoma telangiectásico é notável por apresentar espaços císticos repletos de sangue (BEIRD *et al.*, 2024). Outras variantes incluem o osteossarcoma extra-esqueléticos e de superfície de alto grau (TANG *et al.*, 2023).

Os osteossarcomas parosteais (ou justacorticais) e periosteais são exemplos de variantes de superfície. O osteossarcoma parosteal é tipicamente indolente e de baixo grau (Grau I), tratado primariamente com ressecção cirúrgica isolada, enquanto o osteossarcoma periosteal é geralmente classificado como de grau intermediário (Grau II).

Embora o osteossarcoma apresente subdivisões histológicas bem descritas, a relevância clínica dessas categorias permanece limitada. Historicamente, buscou-se utilizar a histologia como parâmetro para orientar decisões terapêuticas; contudo, até o momento, nenhuma estratégia sistemática de estratificação por subgrupos demonstrou utilidade clínica consistente. Essa limitação decorre, em grande medida, da expressiva diversidade histológica do tumor e, sobretudo, de sua elevada heterogeneidade genética, que dificulta tanto a categorização molecular quanto a definição prognóstica e a predição de resposta ao tratamento. Nesse cenário, inclusive, discute-se se a aparência histológica observada reflete diferenças reais na célula de origem ou se representa apenas a manifestação morfológica de distintos condutores moleculares da oncogênese (TANG *et al.*, 2023).

Diante dessa insuficiência classificatória, estudos recentes têm direcionado atenção à identificação de subtipos moleculares com maior aplicabilidade clínica. Para isso, têm sido empregadas abordagens multiômicas, integrando alterações no número de cópias somáticas, perfis de expressão gênica e padrões de metilação, com o objetivo de superar as limitações inerentes à classificação histológica tradicional (TANG *et al.*, 2023).

Paralelamente, a compreensão dos fatores genéticos associados ao risco de osteossarcoma também se tornou central. O retinoblastoma hereditário, por exemplo, confere risco substancialmente aumentado para o desenvolvimento de OS, em razão de mutações germinativas no gene supressor tumoral RB1, sendo esse risco particularmente relevante entre sobreviventes previamente expostos à radioterapia (BEIRD *et al.*, 2024). De modo semelhante, a síndrome de Li-Fraumeni, causada por mutações germinativas no gene TP53 e herdada em padrão autossômico dominante, não apenas predispõe ao osteossarcoma, mas também a um amplo espectro de neoplasias malignas (BEIRD *et al.*, 2024).

Além dessas síndromes, outras condições genéticas raras, em geral de herança autossômica recessiva, também estão associadas ao aumento do risco de OS. Entre elas, destacam-se a síndrome de Rothmund-Thomson, relacionada ao gene RECQL4, a síndrome de Werner, associada ao gene RECQL2, e a síndrome de Bloom, vinculada ao gene RECQL3 (BEIRD *et al.*, 2024).

Além das síndromes monogênicas de alto impacto, variantes genéticas mais comuns, como os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), também são consideradas fatores de risco. Uma revisão sistemática identificou que 18 SNPs estavam associados ao

risco de osteossarcoma em análises específicas (HASSANAIN *et al.*, 2024). A compreensão da base genética do OS é fundamental, uma vez que a alta heterogeneidade genética tem sido um desafio para o prognóstico e para o desenvolvimento de terapias-alvo (TANG *et al.*, 2023).

O tratamento do osteossarcoma é, classicamente, multimodal e organizado em três pilares: quimioterapia neoadjuvante, ressecção cirúrgica com margens oncológicas amplas (preferencialmente com preservação do membro) e quimioterapia adjuvante; radioterapia entra em situações selecionadas (por exemplo, margens positivas ou sítios anatômicos de difícil ressecção) (ZARGHOONI *et al.*, 2023).

Na prática, o backbone quimioterápico para pacientes jovens com doença localizada permanece o MAP (metotrexato em altas doses, doxorrubicina e cisplatina). Embora diferentes grupos tenham testado ajustes de droga, dose e sequência, as taxas de sobrevida global/sem eventos estagnaram nas últimas décadas, com EFS \approx 60–70% em doença localizada e bem menos em apresentação metastática (SMRKE *et al.*, 2021; ZARGHOONI *et al.*, 2023).

A cirurgia continua sendo determinante de controle local e prognóstico. A qualidade da margem é um fator crítico: meta-análise com 1.559 pacientes mostrou que margens inadequadas (intralesionais/marginais) aumentam acentuadamente o risco de recidiva local em comparação a margens adequadas (largas/radicais); mesmo quando a “largura” nominal é semelhante, tumores pélvicos recidivam mais do que os de extremidades, sugerindo influência anatômica e biológica adicional (HE *et al.*, 2016). Em termos práticos de conduta, o objetivo é “wide resection” incluindo o trajeto da biópsia, com reconstruções individualizadas

(endopróteses modulares, técnicas biológicas, rotação tipo Borggreve etc.) realizadas em centros com equipe sarcoma-especializada (ZARGHOONI *et al.*, 2023; HE *et al.*, 2016).

Quanto a estratégias de otimização, dois eixos se destacam. Primeiro, refinamentos do próprio MAP e da adjuvância conforme resposta patológica: respostas $\geq 90\%$ de necrose seguem associadas a melhor desfecho, mas tentativas de intensificar a quimioterapia para maus respondedores (por exemplo, MAP + ifosfamida/etoposídeo) não renderam benefício claro e aumentaram toxicidade (SMRKE *et al.*, 2021). Segundo, terapias-alvo/antiangiogênicas e imunomodulação: inibidores de VEGFR/MET (como regorafenibe, cabozantinibe e pazopanibe) têm mostrado controle de doença principalmente em cenário avançado, geralmente com ganhos de PFS modestos; já imunoterapias (checkpoint inhibitors, CAR-T, mifamurtide/macrófagos) seguem em desenvolvimento, com racional biológico, mas ainda sem aprovação ampla para osteossarcoma (SMRKE *et al.*, 2021).

Atualmente, a base do tratamento para o osteossarcoma ainda se sustenta no protocolo MAP e na intervenção cirúrgica oncológica. Contudo, percebe-se um movimento em direção à medicina personalizada: o uso de novas drogas e imunoterapias deixa de ser uma regra geral para se tornar uma alternativa estratégica. Essas opções são discutidas em tumor boards, onde a biologia da doença e as necessidades individuais do paciente ditam o próximo passo do cuidado.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, conduzida com base nas diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020 (PRISMA), adotadas para garantir a sistematização e a transparência da elaboração do estudo. A investigação foi orientada pela seguinte questão norteadora: *“quais fatores de risco estão associados a pior desfecho clínico em pacientes idosos, adultos jovens, adolescentes e crianças com osteossarcoma de membros?”*

A busca bibliográfica foi realizada de forma independente por dois pesquisadores, contemplando estudos primários, tais como ensaios clínicos randomizados, séries de casos com mais de 10 pacientes e estudos de coorte. Foram incluídos artigos publicados entre 2018 e 2024, nos idiomas português, inglês e espanhol, que abordassem pacientes com osteossarcoma localizado em membros superiores e/ou inferiores, com confirmação histopatológica e especificação da localização anatômica da lesão, classificada como proximal ou distal. Em contrapartida, foram excluídos estudos que envolvessem osteossarcoma secundário, pacientes com idade superior a 90 anos e casos localizados no esqueleto axial.

Para assegurar abrangência e consistência na identificação dos estudos, a busca foi conduzida nas bases PubMed, SciELO, Cochrane e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). As estratégias de busca combinaram descritores relacionados à doença, aos fatores prognósticos, à localização tumoral, à ocorrência de metástases e às modalidades terapêuticas, conforme a seguinte estrutura: *(Osteosarcoma) AND ("Risk Factors" OR Prognosis OR "Survival Rate") AND ("Tumor Size" OR "Histology" OR "Tumor Location") OR ("Neoplasm Metastasis" OR Metastasis) AND ("Limb Neoplasms" OR*

"Bone Neoplasms") AND ("Chemotherapy, Adjuvant" OR "Surgical Procedures, Operative").

Em seguida, a triagem inicial dos estudos, com base em títulos e resumos, foi realizada com auxílio do software Rayyan. Nessa etapa, foram excluídos estudos duplicados, revisões narrativas e trabalhos que não atendiam aos critérios de elegibilidade previamente estabelecidos. Posteriormente, a seleção final considerou tanto a qualidade metodológica quanto a relevância dos resultados para a pergunta de pesquisa. Quando houve divergência entre os avaliadores, a decisão final coube a um terceiro pesquisador.

Na etapa de extração, os dados foram organizados em planilha do Microsoft Excel 2021, contemplando autores, ano de publicação, tipo de estudo, país de realização, população amostral, média de idade, tempo de seguimento, presença de invasão vascular microscópica (MVI), intensidade de dose recebida (RDI) e principais achados. Dessa forma, buscou-se uniformizar a síntese das informações e facilitar a comparação entre os estudos incluídos.

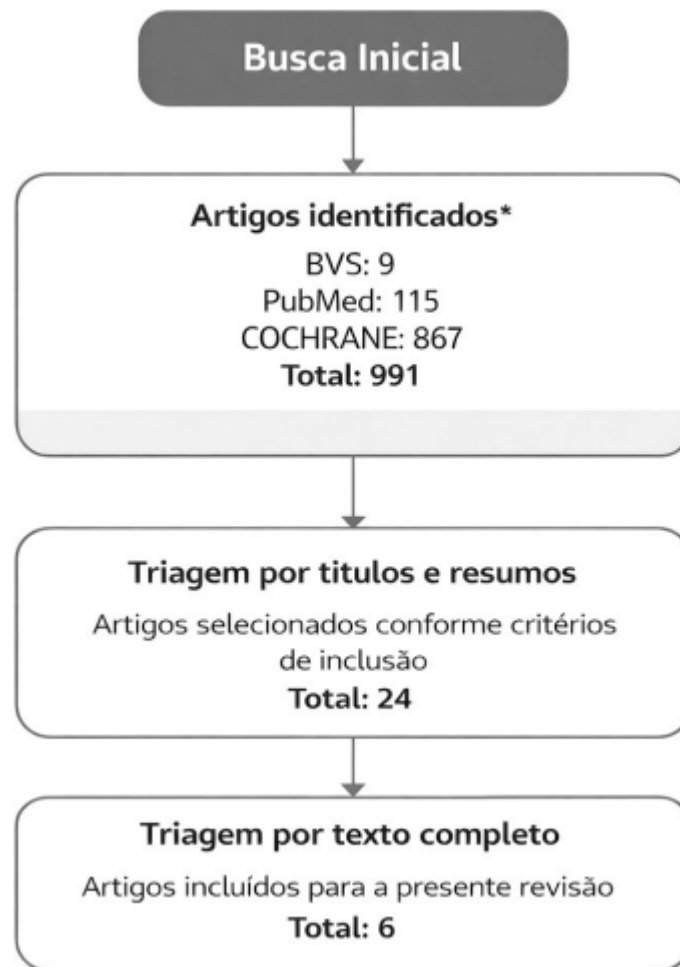
Além disso, a avaliação do risco de viés foi conduzida por meio da ferramenta *Quality in Prognosis Studies* (QUIPS), específica para estudos de fatores prognósticos. Para tanto, foram examinados seis domínios: viés na seleção dos participantes, viés na aferição dos desfechos, viés no controle de fatores de confusão, viés decorrente de perdas no seguimento, viés na análise estatística e no relato dos resultados, e viés na mensuração do fator prognóstico. Cada domínio foi classificado como de baixo, moderado ou alto risco de viés, de acordo com algoritmos baseados em questões sinalizadoras.

Por fim, por se tratar de uma pesquisa fundamentada exclusivamente em dados secundários de acesso público, não houve necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa, em conformidade com a Lei nº 12.527/2011.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Após a pesquisa com os descritores booleanos, a estratégia de busca identificou 991 artigos nas bases de dados, sendo 115 na PUBMED, 9 na BVS e 867 na COCHRANE. Na primeira etapa foram excluídas 15 duplicatas e após a leitura dos títulos e resumos foram selecionados 24 artigos legíveis conforme os critérios de inclusão. Destes, após a leitura completa foram selecionados 6 artigos para a presente revisão conforme os parâmetros de elegibilidade para a presente revisão, os restantes sendo excluídos por apresentarem outros tipos de cânceres, ou osteossarcoma secundário a radioterapia ou o desenho de estudo não teve adequação ao trabalho proposto.

Figura 1: Fluxograma da identificação e seleção dos artigos



Fonte: imagem elaborada pelos autores (2026)

Quadro 1: Características das populações dos estudos incluídos na revisão.

Autor / Ano de Publicação	Local de Pesquisa	Tamanho Amostral (n)	Idade dos Pacientes	Tempo de Seguimento	Desfechos Investidos
Spreafico et al. (2024)	Holanda e Itália	276	Mediana: Adulto Jovem (máx. 40 anos)	89,59 meses (mediana)	A redução da intensidade da dor (RDI) resultou em ganho

△ Esta tabela possui muitas colunas e foi cortada para impressão. Para visualizá-la completa, acesse o artigo original em: <https://revistatopicos.com.br/artigos/fatores->

Fonte: criada pelos autores.

A partir da análise do quadro é possível notar que os artigos apresentaram em conjunto uma variedade étnica, entretanto individualmente apresentaram uma população limitada a no máximo 2 países, como no caso de Spreafico *et al.* (2024). Os estudos apresentaram uma análise do prognóstico de pacientes com osteossarcoma de membros e apresentaram uma média relativamente baixa, aproximadamente com 162 pacientes, destacando Tsuda *et al.* (2020) com a maior quantidade de participantes (419 pacientes), em contrapartida Cai *et al.* (2024) com a menor quantidade de participantes (49 pacientes). O somatório dos participantes dos estudos foi 976 pacientes.

Em relação ao tempo de seguimento do paciente teve uma média foi satisfatória de aproximadamente 4 anos e 10 meses, sendo o estudo com maior o Tsuda *et al.* (2020) tempo de 119 meses de seguimento e o de menor tempo o estudo Cai *et al.* (2024) com 5 meses de seguimento.

No que concerne a idade média dos participantes dos estudos Cai *et al.* (2024), Spreafico *et al.* (2024) e Letaief *et al.* (2020) não apresentaram esse dado, Letaief *et al.* (2020) apresentou a mediana de 17 anos. Tsuda *et al.* (2020) apresentou a menor faixa etária média com 16 anos, seguido Wei *et al.* (2022) com 19,65 anos e Prabowo *et al.* (2021) com a maior média de 20,4 anos.

Em Tsuda *et al.* (2020), a presença de invasão vascular microscópica (MVI) do tumor mostrou-se um forte indicativo de um pior prognóstico. A mortalidade registrada no grupo com MVI positivo foi

de 71%, em contraste com 30% no grupo sem essa característica. Além disso, o grupo com MVI positivo apresentou maior incidência de eventos adversos, como recidiva local e metástase, e necessitou mais frequentemente de cirurgias ablativas (37% contra 21%).

A esse respeito, Cai et al (2024) fez uma análise de regressão multifatorial que confirmou que o estágio III da classificação de Enneking (ver Anexo A) e a presença de metástase à distância são fatores importantes que influenciam o óbito pela doença e um escore de desempenho KPS menor que 70 pontos também foi confirmado como um fator que afeta negativamente o prognóstico. vale ressaltar que nesse estudo a variável idade, sexo, tamanho tumoral, localização, tipo histológico e método cirurgico não apresentou diferença significativa na sobrevida.

Também Wei et al (2022) calcularam o impacto direto da localização na sobrevida. O resultado para a localização do osteossarcoma em membros mostra um Hazard Ratio (Exp(B)) de 2,39, com um valor-p de 0,13, sem significância para um pior prognóstico. Letaief et al (2020) concluíram que variáveis específicas estavam associadas a um melhor prognóstico: localização do tumor no fêmur, nível normal de desidrogenase láctica, presença de resposta clínica durante o tratamento neoadjuvante, cirurgia com margens limpas (R0), tempo de recidiva superior a 2 anos e nível mediano de metotrexato (em 24 horas) superior a 4,4 umol/l. Não demonstrando associação estatisticamente significativa, o que sugere que a localização anatômica isoladamente pode não ser suficiente para predizer desfechos clínicos, especialmente em cenários com maior carga tumoral sistêmica.

Prabowo et al (2021) avaliou fatores como sexo feminino, idade acima de 20 anos, duração dos sintomas acima de 12 meses e aumento do tumor após a quimioterapia neoadjuvante estiveram relacionados a um pior prognóstico.

A síntese dos achados expostos permite inferir que a Invasão Vascular Microscópica (MVI) é um potencial marcador prognóstico relevante na amostra analisada. Conforme demonstrado por Tsuda *et al.* (2020), a presença de MVI elevou a mortalidade para 71%, em contraste com 30% nos pacientes sem essa característica. No que tange à resposta terapêutica, o estudo de Spreafico *et al.* (2024) revela que pacientes com má resposta histológica apresentaram ganho médio de 15,4 meses na sobrevida em 5 anos com a redução estratégica da Intensidade de Dose Recebida (RDI), esse achado deve ser interpretado com cautela, uma vez que pode refletir vieses inerentes ao desenho observacional do estudo, não sendo possível estabelecer relação causal direta entre a redução da intensidade da dose e melhora do prognóstico.

Em consonância, Prabowo *et al.* (2021) identificaram que a idade superior a 20 anos e o tempo de sintomas prolongado (> 12 semanas) correlacionam-se com uma pior resposta histológica inicial. Por fim, as análises de Wei *et al.* (2022) e Cai *et al.* (2024) confirmam que, embora a localização em membros seja o foco desta revisão, o estadiamento Enneking III e a presença de metástases ao diagnóstico permanecem como os determinantes mais fortes de óbito. Esses achados são consistentes com grandes séries internacionais, que demonstram taxas de sobrevida global em torno de 60–70% em pacientes com doença localizada, com redução significativa na presença de metástases ao diagnóstico.

Aprofundando a análise, observa-se que a Invasão Vascular Microscópica (MVI) deve ser considerada para uma estratificação de risco mais agressiva, especialmente no subgrupo de "pobres respondedores" à quimioterapia (necrose < 90%), conforme classificação de Huvos (ver Anexo B), onde a sobrevida global em 5 anos caiu para apenas 24%. Este dado dialoga com a necessidade de revisões patológicas criteriosas para identificar o risco de disseminação hematogênica precoce. Em paralelo, a gestão da Intensidade de Dose Recebida (RDI) desafia o dogma clássico de que o aumento indiscriminado da toxicidade traduz-se em cura. O benefício da redução de dose em pacientes com baixa necrose sugere um papel importante na melhor tolerabilidade ao tratamento e menor toxicidade cumulativa, o que pode ser determinante para a sobrevida a longo prazo.

Quanto às variáveis clínicas, a localização no fêmur e níveis elevados de LDH pré-operatórios surgem como preditores independentes importantes. Contudo, é notável a divergência estatística em estudos menores, como o de Cai *et al.* (2024), onde a localização em membros não atingiu significância isolada ($p=0,13$), sugerindo que a carga tumoral sistêmica pode sobrepujar a localização anatômica como fator isolado em determinadas coortes. Além disso, a melhoria na função do membro (escore MSTS) observada com terapias adjuvantes como Ifosfamida e Levamisol reforça a importância de desfechos funcionais aliados aos oncológicos.

Como limitações desta revisão, destaca-se a acentuada heterogeneidade metodológica entre os estudos, especialmente no que tange aos tempos de seguimento. Enquanto alguns autores apresentam acompanhamentos superiores a uma década, o estudo de Cai *et al.* (2024) limitou-se a um período de 180 dias, o que

restringe a avaliação da sobrevida global a longo prazo. Além disso, a natureza retrospectiva da maioria dos artigos selecionados e a variação nos protocolos quimioterápicos entre os diferentes centros hospitalares (China, Tunísia, Indonésia e Europa) impõe cautela na generalização absoluta dos achados estatísticos.

4.1. Análise de Viés

Entre os estudos analisados, o de Spreafico *et al.* (2024) apresenta o menor risco de viés, sobretudo por empregar a Emulação de Ensaio Alvo (Target Trial Emulation). Essa abordagem foi desenvolvida justamente para mitigar o viés de ajuste do tratamento por toxicidade, por meio do uso de pesos estatísticos baseados em probabilidade inversa (IPTW), com os quais se constrói uma pseudo-população balanceada. Na prática, cada paciente recebe um peso calculado a partir da probabilidade de ter recebido o tratamento que de fato recebeu, o que reduz a influência de confundidores e permite comparações mais robustas entre grupos, como dose padrão versus dose reduzida.

Em seguida, o estudo de Tsuda também se destaca por sua solidez metodológica, particularmente pelo uso de uma análise de riscos competitivos (competing risk framework), considerada o padrão-ouro estatístico quando a morte pode competir com desfechos como recorrência local ou metástase. Ainda que se trate de um estudo retrospectivo, a padronização na revisão das lâminas anatomopatológicas para identificação da invasão vascular microscópica (MVI), associada ao longo período de acompanhamento - com mediana de 119 meses -, reforça a confiabilidade dos dados produzidos.

Em contraste, Letaief *et al.* (2020) apresenta risco metodológico mais elevado, principalmente em razão da ampla extensão temporal da coorte, que abrange quase 40 anos. Ao longo desse intervalo, tanto os protocolos quimioterápicos quanto as técnicas cirúrgicas sofreram mudanças substanciais, o que introduz importante viés de confusão histórica. A esse problema soma-se uma elevada taxa de dados faltantes, fator que compromete ainda mais a consistência das inferências.

De forma semelhante, Wei *et al.* e Prabowo *et al.* compartilham limitações típicas de estudos retrospectivos conduzidos em centro único. Nesses casos, a seleção da amostra depende da disponibilidade de prontuários completos, o que pode excluir pacientes mais graves ou transferidos para outros serviços, produzindo assim um viés de seleção relevante.

Por sua vez, Cai *et al.* (2024), embora tenha delineamento prospectivo, apresenta uma limitação decisiva: o seguimento de apenas 180 dias é insuficiente para conclusões definitivas sobre sobrevida global em osteossarcoma, cujo horizonte analítico costuma exigir pelo menos cinco anos. Além disso, embora a localização tumoral em osteossarcoma de membros tenha mostrado valor de p limítrofe ($p = 0,055$), outros fatores avaliados no mesmo estudo revelaram associação estatística mais consistente com a sobrevida, como o estadiamento Enneking III ($p = 0,040$) e a ocorrência de múltiplas complicações ($p = 0,017$), os quais emergem, portanto, como preditores mais robustos.

Quadro 2: análise de risco de viés com a ferramenta QUIPS.

Artigo (Autor/Ano)	Seleção de Participantes	Aferição de Desfechos	Controle de Confundidores	Atrito do Estudo	Análise Estatística e Relação
Spreafico et al. (2024)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Tsuda et al. (2020)	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo

⚠ Esta tabela possui muitas colunas e foi cortada para impressão. Para visualizá-la completa, acesse o artigo original em: <https://revistatopicos.com.br/artigos/fatores-prognosticos-no-osteossarcoma-de-membros-revisao-sistemica?noblockage>

Fonte: criada pelos autores.

5. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão sistemática indica que o prognóstico do osteossarcoma de membros resulta, sobretudo, da interação entre três eixos centrais: a agressividade biológica do tumor, representada pela microinvasão vascular; a resposta histológica à quimioterapia; e o manejo da intensidade de dose ao longo do tratamento.

Nesse conjunto, a presença de invasão vascular microscópica (MVI) e de metástases pulmonares ao diagnóstico mantém-se como os principais determinantes de pior sobrevida global. Em sentido oposto, a individualização da intensidade da dose quimioterápica desponta como uma estratégia promissora para reduzir a toxicidade sem comprometer os desfechos em pacientes com resposta favorável.

À luz desses achados, torna-se recomendável que estudos futuros priorizem a padronização do relato de invasão vascular nos laudos anatomopatológicos, de modo a permitir estratificação prognóstica mais precisa e individualizada em pacientes tratados em centros de referência. Desse modo, a incorporação articulada de marcadores histopatológicos e clínicos em modelos prognósticos integrados pode constituir o próximo avanço relevante em direção à medicina personalizada no manejo do osteossarcoma.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEIRD, H. C. et al. Osteosarcoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 2024.

BRAMER, J. A. M. et al. Prognostic factors in localized extremity osteosarcoma: a systematic review. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, v. 35, n. 10, p. 1030-1036, 2009.

CAI, Yuwei; ZHOU, Lin; YU, Zhongxiang; FENG, Juntao. Cox regression analysis of the effect of ifosfamide and levamisole combination therapy on limb function and survival quality in osteosarcoma patients. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 23, n. 11, p. 1901-1907, nov. 2024. DOI: 10.4314/tjpr.v23i11.14.

CHEN, Bo et al. Risk factors, prognostic factors, and nomograms for distant metastasis in patients with newly diagnosed osteosarcoma: a population-based study. *Frontiers in endocrinology*, v. 12, p. 672024, 2021.

DHARANIKOTA, Anvesh; ARJUNAN, Ravi; DASAPPA, Ashwathappa. Factors affecting prognosis and survival in extremity osteosarcoma. *Indian Journal of Surgical Oncology*, v. 12, p. 199-206, 2021.

EATON, Bree R. et al. Osteosarcoma. *Pediatric blood & cancer*, v. 68, p. e28352, 2021.

ENNEKING, W. F. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Philadelphia, n. 204, p. 9–24, 1986.

GOLDBERG, A. A.; STEPHANOPOULOS, N. E.; BLAKELEY, J. O. Osteosarcoma: an up-to-date review of the management of osteosarcoma. *Clinical Oncology*, 2024.

GRIMER, Robert J. Surgical options for children with osteosarcoma. *The lancet oncology*, v. 6, n. 2, p. 85-92, 2005.

HASSANAIN, O. et al. Genetic variants associated with osteosarcoma risk: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, v. 14, n. 3828, 2024.

HE, F. et al. Effects of resection margins on local recurrence of osteosarcoma in extremity and pelvis: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Surgery*, v. 36, p. 283–292, 2016. DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.11.016.

HUVOS, A. G.; ROSEN, G.; MARCOVE, R. C. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy, en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, Chicago, v. 101, p. 14–18, 1977.

ISAKOFF, Michael S. et al. Osteosarcoma: current treatment and a collaborative pathway to success. *Journal of Clinical Oncology*, v. 33, n. 27, p. 3029-3035, 20 set. 2015.

KARIMI, Amin et al. Descriptive Epidemiology and Survival Rate of Osteosarcoma: The First National Population-Based Study in the Middle East (2008-2014). *Archives of Bone and Joint Surgery*, v. 11, n. 10, p. 649, 2023.

LETAIEF, Feryel; KHROUF, Salim; YAHIAOUI, Yosra; HAMDJ, Adel; GABSI, Azza; AYADI, Mouna; MEZLINI, Amel. Prognostic factors in High-Grade Localized Osteosarcoma of the Extremities: The Tunisian Experience. *Journal of Orthopaedic Surgery*, v. 28, n. 3, p. 1-6, out. 2020. DOI:10.1177/2309499020974501.

MIRABELLO, Lisa; TROISI, Rebecca J.; SAVAGE, Sharon A. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, v. 115, n. 7, p. 1531-1543, 2009.

PRABOWO, Yogi; SETIAWAN, Iwan; KAMAL, Achmad Fauzi; KODRAT, Evelina; ZUFAR, Muhammad Luqman Labib. Correlação entre fatores prognósticos e histopatológicos: Resposta à quimioterapia neoadjuvante no osteossarcoma: um estudo retrospectivo. *Revista Internacional de Oncologia Cirúrgica*, v. 2021, ID 8843325, p. 1-10, abr. 2021. DOI: 10.1155/2021/8843325.

RITTER, J.; BIELACK, S. S. Osteosarcoma. *Annals of Oncology*, Oxford, v. 21, supl. 7, p. vii320-vii325, 2010.

SMRKE, A. et al. Future directions in the treatment of osteosarcoma. *Cells*, v. 10, n. 1, p. 172, 2021. DOI: 10.3390/cells10010172.

SPREAFICO, Marta; IEVA, Francesca; FIOCCO, Marta. Causal effect of chemotherapy received dose intensity on survival outcome: a

retrospective study in osteosarcoma. BMC Medical Research Methodology, v. 24, n. 296, 2024. DOI: 10.1186/s12874-024-02416-x.

TSUDA, Yusuke; TSOI, Kim; STEVENSON, Jonathan D.; PARRY, Michael C.; FUJIWARA, Tomohiro; SUMATHI, Vaiyapuri; JEYS, Lee M. Is Microscopic Vascular Invasion in Tumor Specimens Associated with Worse Prognosis in Patients with High-grade Localized Osteosarcoma? Clinical Orthopaedics and Related Research, v. 478, n. 6, p. 1190-1198, jan. 2020. DOI: 10.1097/CORR.0000000000001079.

VASQUEZ, Liliana et al. Analysis of prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities in children: a 15-year single-institution experience. Frontiers in oncology, v. 6, p. 22, 2016.

WEI, Jianghua; LIANG, Zhizhong; XU, Gang. Analysis of Clinical Manifestations and Prognostic Factors Affecting Osteosarcoma. Disease Markers, v. 2022, ID 1599112, p. 1-4, ago. 2022. DOI: 10.1155/2022/1599112.

ZARGHOONI, K. et al. The diagnosis and treatment of osteosarcoma and Ewing's sarcoma in children and adolescents. Deutsches Ärzteblatt International, v. 120, p. 405-412, 2023. DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0079.

ANEXOS

ANEXO A - Sistema de estadiamento cirúrgico de Enneking para tumores ósseos malignos.

ESTÁGIO	GRAU (G)	LOCALIZAÇÃO (T)	METÁSTASE (M)
----------------	-----------------	------------------------	----------------------

IA	Baixo Grau (G1)	Intracompartimental (T1)	Ausente (M0)
IB	Baixo Grau (G1)	Extracompartimental (T2)	Ausente (M0)
IIA	Alto Grau (G2)	Intracompartimental (T1)	Ausente (M0)
IIB	Alto Grau (G2)	Extracompartimental (T2)	Ausente (M0)
III	Qualquer Grau (G1 ou G2)	Qualquer Localização (T1 ou T2)	Presente (M1)

Fonte: Adaptado de Enneking (1986)

ANEXO B - Classificação de Huvos para avaliação de necrose tumoral histológica.

CLASSIFICAÇÃO DE HUVOS	
GRAU I	Sem efeito ou efeito mínimo da quimioterapia
GRAU II	Efeito parcial da quimioterapia (50-90% de necrose)
GRAU III	Grau de necrose acima de 90%
GRAU IV	Ausência de tumor viável

Fonte: Adaptado de Huvos et al (1977)

¹ Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA), Instituto de Ciências Médicas – Faculdade de Medicina. E-mail: gabriel.costa@ics.ufpa.br

² Discente do Curso de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA), Instituto de Ciências Médicas – Faculdade de Medicina. E-mail: joao.machado@ics.ufpa.br

³ Mestre em Ortopedia, Traumatologia e Reabilitação pela Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - SP. E-mail: pauloececim@ufpa.br

⁴ Ortopedista Oncológico (Universidade Federal de São Paulo). Especialista em Ortopedia e Traumatologia (Universidade do Estado do Pará). Fellowship Observacional em Ortopedia Oncológica (Harvard University – Massachusetts General Hospital e Boston Children's Hospital). E-mail: henrique.rodriquesneto@mail.mcgill.ca.
Lattes: 3568756668176624)