



Características clínicas do osteossarcoma na infância e sua influência no prognóstico

Clinical features in osteosarcoma and prognostic implications

Ângela Rech¹, Cláudio G. Castro Jr.², Jane Mattei³, Lauro Gregianin⁴, Luciane Di Leone⁵, Alexandre David⁶, Luis F. Rivero⁷, Ricardo Tarrago⁸, Armando Abreu⁹, Algemir L. Brunetto¹⁰

Resumo

Objetivos: Conhecer as características clínicas e determinar os fatores de importância prognóstica de crianças e adolescentes com osteossarcoma.

Materiais e métodos: Foram revisados os prontuários de crianças e adolescentes com diagnóstico de osteossarcoma tratados entre janeiro de 1992 e dezembro de 2001 pelo Grupo de Tumores Ósseos do Rio Grande do Sul.

Resultados: Foram incluídos no estudo 50 pacientes com idade mediana de 13 anos (3 a 22), sendo 68% pacientes do sexo masculino. Os locais primários foram: 50% fêmur, 30% tíbia, 4% íliaco, 10% úmero, 2% fibula e 4% outros. Dezenove pacientes (38%) apresentavam metástases ao diagnóstico. Todos os pacientes foram submetidos a quimioterapia. Quanto ao tratamento cirúrgico, 26 pacientes (52%) foram submetidos a amputação, e 17 a cirurgia conservadora (34%). A desidrogenase láctica maior do que 1.000 UI/ml ao diagnóstico, o índice de necrose inferior a 90% e a presença de metástases influenciaram negativamente no prognóstico. A probabilidade de sobrevida global em 5 anos foi de 33,2±7,2%, com média de *follow-up* de 36 meses (6-126); a probabilidade de sobrevida livre de eventos em 5 anos foi de 29,7±7%. A probabilidade de sobrevida livre de eventos em 5 anos dos pacientes não-metastáticos ao diagnóstico foi de 45±10,7%, e a dos metastáticos foi zero (médias de *follow-up* de 78,4 e 18,7 meses, respectivamente); apenas dois dos 19 pacientes com doença metastática encontram-se fora de tratamento e livres de doença, com *follow-up* de 18 e 30 meses, respectivamente.

Conclusão: A presença de doença metastática e nível sérico de desidrogenase láctica acima de 1.000 UI/ml ao diagnóstico, assim como índice de necrose < 90%, representam fatores prognósticos desfavoráveis. O percentual excessivamente elevado de pacientes com doença metastática ao diagnóstico sugere que se trata de uma população de pacientes com doença biologicamente agressiva ou diagnosticados tardiamente em nosso meio.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(1):65-70: Osteossarcoma, metástases, crianças.

Abstract

Objective: To identify the clinical features in osteosarcoma and to investigate their influence on the prognosis of children and adolescents presenting this disease.

Material and methods: The records of children and adolescents with osteosarcoma treated by the Bone Tumors Group of the state of Rio Grande do Sul, Brazil, between January 1992 and December 2001 were reviewed.

Results: Fifty consecutive patients were included in this study. Mean age at diagnosis was 13 years (3-22); 68% of the patients were males. The primary site of disease was the femur in 50% of the patients, tibia in 30%, pelvis in 4%, humerus in 10%, fibula in 2% and other sites in 4%. Nineteen patients presented metastases at diagnosis (38%). All patients received chemotherapy and were treated with three different schemes. As for surgical treatment, 26 patients (52%) had an amputation and 17 (34%) received conservative surgery. Serum lactic dehydrogenase > 1,000 UI/ml ($p = 0.0159$, log rank), tumor necrosis < 90% and presence of metastases had a negative influence on prognosis. The overall 5-year survival was of 33.2±7.2% with mean follow-up of 36 months (6-126). Event-free survival was 29.7±7%. The 5-year event-free survival in non-metastatic patients was 45±10.7%, and zero in metastatic patients (follow-up of 78.4 and 18.7 months, respectively). Only two out of 19 metastatic patients are alive and free of disease at 18 and 30 months respectively.

Conclusion: Metastatic disease at diagnosis, serum levels of serum lactic dehydrogenase > 1,000 UI/ml and tumor necrosis < 90% are predictors of unfavorable prognosis. The excessively high incidence of metastatic patients may suggest the presence of an aggressive pattern of disease in our population, or may indicate late diagnosis.

J Pediatr (Rio J). 2004;80(1):65-70: Osteosarcoma, metastatic, children.

1. Médica Residente do 3º ano, Serviço de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
 2. Mestre, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas: Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Médico Oncologista Pediatra, Serviço de Oncologia Pediátrica, HCPA.
 3. Acadêmica do 5º ano, Faculdade de Medicina, UFRGS.
 4. Mestre e Doutor, UFRGS. Médico Oncologista Pediatra, Serviço de Oncologia Pediátrica, HCPA.
 5. Mestre, UFRGS. Enfermeira, Chefe da Unidade de Estudos Clínicos, Serviço de Oncologia Pediátrica, HCPA.
 6. Médico Ortopedista, responsável pelo Grupo de Tumores do Aparelho Locomotor da Santa Casa.
 7. Professor, Faculdade de Medicina, UFRGS. Médico Patologista do Serviço de Patologia, HCPA.
 8. Médico Patologista, responsável pelos Tumores Ósseos da Santa Casa e Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA).
 9. Médico Radiologista, Hospital Mãe de Deus.
 10. Mestre e Doutor, Universidade de Newcastle upon Tyne, Inglaterra. Chefe, Serviço de Oncologia Pediátrica, HCPA. Professor adjunto, Faculdade de Medicina, UFRGS. Professor titular, Faculdade de Medicina, Universidade Luterana do Brasil.
- Trabalho realizado nos Serviços de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Tumores Ósseos da Santa Casa de Porto Alegre e Fundação Faculdade de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFCMPA), Patologia do HCPA e FFCMPA e Radiologia do Hosp. Mãe de Deus de Porto Alegre.
- Artigo submetido em 25.02.03, aceito em 17.09.03.

Introdução

O osteossarcoma (OS) é um tumor maligno primário de ossos mais freqüente em crianças, adolescentes e adultos jovens. Seu pico de incidência ocorre na segunda década de vida; representa aproximadamente 5% das doenças malignas da infância e adolescência^{1,2}.

Nos últimos 25 anos, observou-se uma melhora significativa no prognóstico de pacientes com OS, especialmente naqueles com doença localizada. Antes da década de 70, esses pacientes eram tratados apenas com cirurgia, porém mais da metade deles apresentava recidiva sistêmica da doença em menos de 6 meses, e 90% evoluíam para óbito por progressão da doença. A partir de 1970, vários estudos randomizados mostraram que a associação de quimioterapia a cirurgia permitiu melhorar significativamente os índices de cura¹. Nas duas últimas décadas, observaram-se também significativos avanços na qualidade das próteses ortopédicas e no uso, cada vez mais freqüente, de cirurgias conservadoras; esses avanços representaram uma importante contribuição para a qualidade de vida desses pacientes³.

Pacientes com doença localizada têm um prognóstico mais favorável do que aqueles com doença metastática. Idade, volume, local e ressecabilidade do tumor primário, bem como nível sérico de desidrogenase láctica (LDH) e resposta a quimioterapia neoadjuvante, são as características clínicas com reconhecida importância prognóstica. Dessa forma, pacientes com prognóstico favorável podem se beneficiar de tratamentos menos agressivos, enquanto que, para pacientes com maior risco de recidiva, tem-se investigado o papel de programas terapêuticos de maior dose-intensidade das drogas antineoplásicas conhecidas ou de estudos clínicos com novas drogas.

O conhecimento das características clínicas dos pacientes com OS no nosso meio permitirá identificar estratégias que sejam importantes no delineamento de protocolos terapêuticos adaptados à nossa realidade.

Materiais e métodos

Os autores revisaram os prontuários de 50 pacientes consecutivos com diagnóstico de OS no período de janeiro de 1992 a dezembro de 2001. Todos os pacientes foram tratados por equipe interdisciplinar seguindo rotinas de diagnóstico e tratamento discutidas em reuniões semanais realizadas ao longo do período do estudo. Foram considerados como critérios de inclusão diagnóstico histológico de OS de alto grau⁴, idade inferior a 22 anos e tratamento concluído. Este foi um estudo retrospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

A ficha de avaliação incluiu os seguintes dados de identificação: sexo, raça, cidade de origem, data de nascimento, diagnóstico histológico, local do tumor primário e das lesões metastáticas, sintomas ao diagnóstico, nível sérico de LDH ao diagnóstico. Foram coletados dados identificando as condições clínicas, o tipo de cirurgia realizado e o índice histológico de necrose tumoral.

Durante o período de estudo, foram utilizados três protocolos consecutivos de tratamento, os quais foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA. Nos três protocolos, a estratégia terapêutica consistiu de quimioterapia pré e pós-cirurgia de ressecção do tumor primário e das lesões metastáticas (quando presentes). Os principais objetivos de oferecer quimioterapia pré-operatória são avaliar a resposta patológica, favorecer a chance de tratamento cirúrgico conservador e permitir tempo para a confecção da prótese.

Os protocolos de tratamento utilizados foram: Protocolo EOI (European Osteosarcoma Intergroup), que consistia de seis ciclos de cisplatina e doxorubicina, no período de 1992 a 1995; Protocolo Brasileiro de Osteossarcoma Estudo IV, com ciclos de cisplatina, carboplatina e doxorubicina, no período de 1996 a 1999; e Protocolo Brasileiro de Osteossarcoma Metastático e Não-Metastático 2000, com cisplatina, ifosfamida e doxorubicina, totalizando nove ciclos, e mais dois ciclos de ciclofosfamida para pacientes com metástases ao diagnóstico, a partir de 2000.

Os dados foram avaliados através do programa Epi-Info, e as variáveis de freqüência e curva de sobrevivência foram analisadas pelo método de Kaplan-Meier; também se procedeu à análise univariada dos principais fatores de risco.

Resultados

Foram analisados os prontuários de 50 pacientes consecutivos com diagnóstico de OS de alto grau. A idade variou entre 3 e 22 anos (mediana de 13,5 anos), sendo 34 pacientes (68%) do sexo masculino e 16 do feminino (32%); 48 eram da raça branca (96%) e dois da negra (4%).

Dentre os tipos histológicos, 41 eram do tipo convencional (82%); sete teleangiectásico (14%), um de pequenas células (2%), e em um caso não foi possível obter a informação no prontuário (2%).

O local do tumor foi: 25 fêmur (50%), 15 tíbia (30%), dois ilíaco (4%), cinco úmero (10%), um fíbula (2%) e em dois esta informação foi perdida (4%).

Dos 19 pacientes (38%) com doença metastática ao diagnóstico, 17 tinham metástases pulmonares, um tinha metástases no fígado e outro em medula óssea.

Em relação aos sintomas ao diagnóstico, em 23 casos havia relação com traumatismo (46%) e em 21 havia fratura patológica (42%). Em 62% dos pacientes, observou-se dificuldade para deambular; outros sintomas locais relatados foram: dor (78%), aumento de volume (50%), edema (38%), calor (10%) e rubor (8%).

Os protocolos de tratamento utilizados foram: Protocolo EOI (European Osteosarcoma Intergroup) em 66%; Protocolo Brasileiro de Osteossarcoma Estudo IV em 12%; Protocolo Brasileiro de Osteossarcoma Metastático e Não-Metastático 2000 em 16%; e outros em 6% dos pacientes.

Quanto ao tratamento cirúrgico, 26 (52%) pacientes foram submetidos a amputação, e 17 (34%) deles se beneficiaram de cirurgia conservadora; destes, dois utiliza-

ram enxerto autólogo e artrodese, dois fizeram cirurgia conservadora com enxerto ósseo irradiado e artrodese, um com ressecção extra-articular e colocação de endoprótese, um com ressecção do tumor e colocação de perônio vascularizado, um com ressecção do tumor e colocação de perônio e placa, e 10 com prótese convencional. Dentre os demais pacientes, três recusaram cirurgia, e em quatro pacientes a informação não constava no prontuário.

A sobrevida global (SG) foi de $33,2 \pm 7,2\%$, com média de *follow-up* de 36,76 meses (6-126); a sobrevida livre de eventos (SLE) foi de $29,7 \pm 7\%$ (Figura 1).

O índice de necrose tumoral foi avaliado em 27 pacientes (54%) e variou de 5 a 100% (média = 72%; desvio padrão de 29,6%). Dos 12 pacientes com índice de necrose igual ou maior do que 90%, a SG foi de $61,4 \pm 15,3\%$; dos 15 pacientes com índice de necrose menor do que 90%, a SG foi de $35,7 \pm 12,8\%$ (RR = 2,71, p = 0,011, e p do *log rank* = 0,0535) (Figura 2).

A probabilidade de SLE em 5 anos dos pacientes com tumores não-metastáticos ao diagnóstico foi de $45 \pm 10,7\%$, e a dos metastáticos, zero (médias de *follow-up* de 78,4 e 18,7 meses, respectivamente) (Figura 3); dos 19 pacientes com doença metastática, apenas dois deles estão fora de tratamento e livres de doença, com *follow-up* de 18 e 30 meses, respectivamente.

A probabilidade de SG em 5 anos foi de $33,2 \pm 7,2\%$, com média de *follow-up* de 36,8 meses (6-126); a SLE foi de $29,7 \pm 7\%$ (Figura 1).

Em 44 pacientes (88%), foi possível obter valores de LDH sérico ao diagnóstico. Trinta e oito com níveis menores do que 1.000 UI/ml tiveram uma SG de $32,9\% \pm 8,4\%$, enquanto que nos seis com LDH maior do que 1.000 UI/ml a SG foi de $16,7\% \pm 15,2\%$ (*log rank* = 0,0159).

Após o término do tratamento, ocorreu recidiva tumoral em 15 pacientes (30%). O local da recidiva foi no pulmão em 10 deles. O tratamento da recidiva consistiu de quimioterapia em cinco pacientes (34%) e quimioterapia associada a cirurgia em oito (54%). Em dois casos, houve recusa de tratamento

Discussão

O perfil dos pacientes descritos neste estudo não difere do observado em outros estudos publicados. A grande maioria dos pacientes apresentava comprometimento de ossos longos, especialmente fêmur e tíbia, assim como predomínio de histologia convencional. A presença de sintomas iniciais relacionados a traumatismo e/ou achado de fratura patológica em pelo menos 25% dos pacientes representa um alerta para o pediatra no sentido de considerar a hipótese de neoplasia em crianças e adolescentes com sintomas persistentes de dor óssea associada a trauma, não retardando excessivamente a investigação radiológica. Lesões ósseas suspeitas devem ser biopsiadas, preferencialmente por cirurgião com experiência em tumores ósseos. Uma vez confirmado o diagnóstico histológico de OS, é necessário determinar a extensão da doença através dos exames de estadiamento. O tratamento do OS exige ressecção com margens livres de tumor e uso de quimioterapia sistêmica⁵ mesmo que o tumor primário tenha sido tratado com ressecção completa, já que muitos pacientes são portadores de doença metastática microscópica⁶.

Foram utilizados três protocolos quimioterápicos consecutivos ao longo dos 10 anos estudados, refletindo três períodos distintos de adesão a diferentes estudos cooperativos multiinstitucionais.

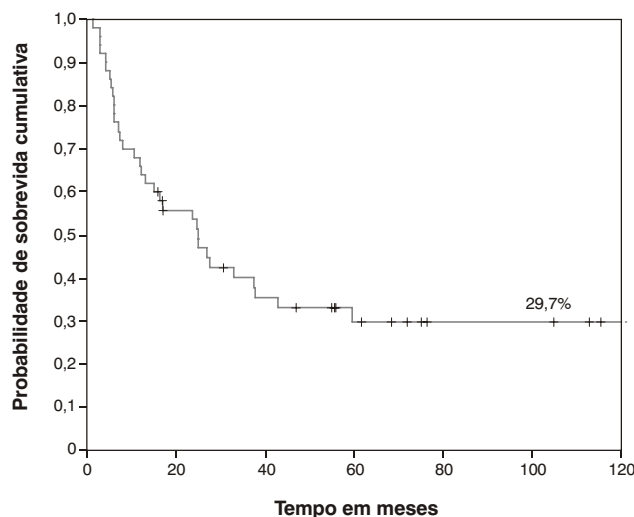


Figura 1 - Curva de sobrevida livre de eventos

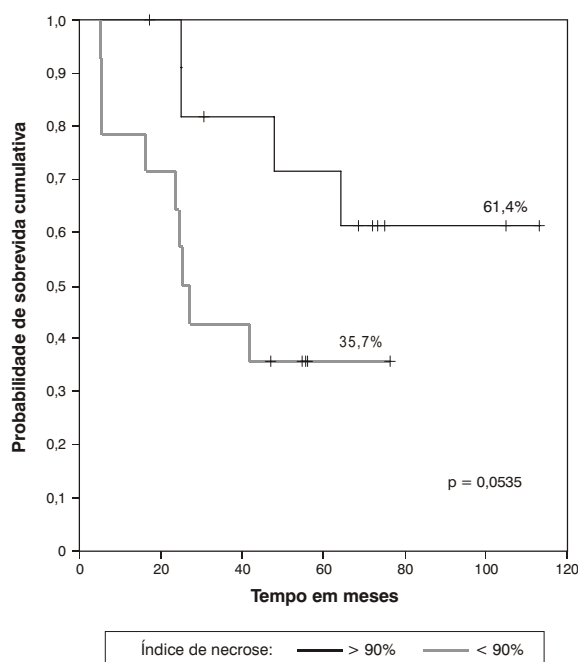


Figura 2 - Curva de sobrevivência global de acordo com o índice de necrose tumoral

Alguns estudos randomizados têm sugerido que não há diferença na sobrevivência livre de doença entre cirurgia imediata seguida de quimioterapia adjuvante e quimioterapia pré-operatória⁷. Entretanto, a maioria dos estudos recomenda que, sempre que possível, o paciente seja submetido a cirurgia somente após o uso de quimioterapia. Esta abordagem tem permitido que um número crescente de pacientes bons respondedores a quimioterapia se beneficie de tratamento cirúrgico conservador. No nosso estudo, um número significativo de pacientes foi submetido a amputação, refletindo uma tendência de doença volumosa ao diagnóstico e, muito provavelmente, influenciando negativamente a sobrevivência³; aqueles pacientes para os quais foi possível oferecer cirurgia conservadora se beneficiaram de enxertos ósseos e próteses convencionais, incluindo três pacientes que receberam enxerto autólogo ósseo irradiado e artrodese, os quais foram objeto de relato recente⁸. É necessário, entretanto, chamar atenção para a importância de uma avaliação criteriosa dos pacientes candidatos a cirurgia conservadora, especialmente naqueles com tumores volumosos; esta decisão deve ser tomada preferencialmente no contexto de equipe interdisciplinar com experiência no manejo de tumores ósseos.

Os fatores prognósticos desfavoráveis em OS incluem presença de doença metastática ao diagnóstico⁹, ressecção tumoral com margens comprometidas¹⁰, resposta desfavorável a quimioterapia¹⁰, tumores volumosos¹¹ e níveis séricos elevados de LDH¹². Idade abaixo de 10 anos, sexo masculino e níveis séricos elevados de fosfatase alcalina

também têm sido sugeridos em alguns estudos como tendo importância prognóstica desfavorável¹⁰. Mais recentemente, certas características moleculares, como presença do gene de resistência a múltiplas drogas¹³, perda de heterozigidade para o gene RB¹³ e expressão aumentada dos genes HER2/erbB-2^{14,15} parecem representar indicadores prognósticos desfavoráveis.

A presença de doença metastática tem sido considerada como o pior fator prognóstico tanto em análise univariada quanto multivariada; menos de 20% desses pacientes têm sobrevivência livre de doença em 5 anos¹⁰. Os resultados menos favoráveis nesses pacientes se devem provavelmente mais ao fato de que são portadores de doença volumosa e com menor possibilidade de ressecção cirúrgica completa do que por serem primariamente mais resistentes a quimioterapia¹⁰. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico é menor em pacientes com doença metastática do que em pacientes com doença localizada, provavelmente refletindo naqueles um comportamento mais agressivo da doença¹¹. Entre os pacientes com doença metastática, aqueles com lesões pulmonares tendem a responder melhor ao tratamento; entretanto, pacientes com metástases ósseas ou na medula óssea têm um prognóstico extremamente reservado¹⁰. Dos 19 pacientes do nosso estudo com doença metastática ao diagnóstico, somente dois permanecem vivos e sem evidência de doença. Portanto, neste estudo, a presença de metástases ao diagnóstico foi invariavelmente associada a recidiva, independentemente do sítio metastático.

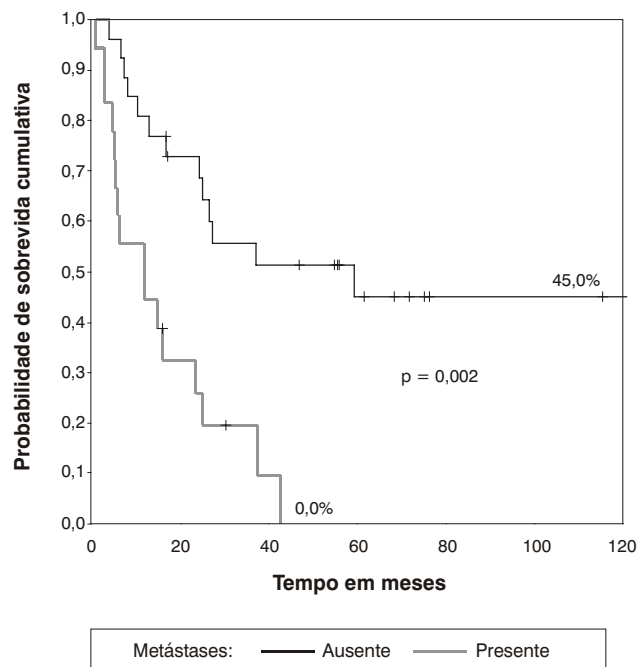


Figura 3 - Curva de sobrevida livre de eventos de pacientes com metástases e sem metástases ao diagnóstico

Para avaliar a importância do grau de extensão da doença, optamos por utilizar a medida dos níveis séricos de LDH, que parece refletir a extensão da doença¹². No *Multi-Institutional Osteosarcoma Study*¹⁶, nível elevado de LDH ao diagnóstico foi relacionado a maior falência terapêutica e fator prognóstico adverso para pacientes com OS não-metastático de extremidade tratados com quimioterapia adjuvante¹. A análise univariada em nossos pacientes mostrou que somente aqueles com nível muito elevado de LDH (> 1.000 UI/ml) apresentaram maior risco de recaída. É possível que, com um número maior de pacientes, pudéssemos observar a influência no prognóstico de níveis intermediários (acima de 2 desvios padrão do limite superior) de LDH.

Vários estudos têm demonstrado de forma consistente que a resposta tumoral a quimioterapia pré-operatória representa um importante indicador de maior sobrevida para pacientes com doença localizada¹⁷; o grau de resposta pode ser avaliado por determinação do grau de necrose tumoral em imagens de ressonância magnética¹⁷, pela determinação histológica do percentual de necrose tumoral na peça ressecada ou por parâmetros clínicos¹⁸⁻²⁰. Na maioria dos estudos, entretanto, tem-se usado a quantificação histológica do percentual de necrose tumoral como critério de resposta tumoral. A avaliação da resposta histológica foi realizada em apenas 54% dos pacientes, mas ainda assim foi possível confirmar a importância prognóstica desta variável.

Em conclusão, a presença de doença metastática, níveis séricos de LDH acima de 1.000 UI/ml ao diagnóstico, ou índice histológico de necrose tumoral inferior a 90% à quimioterapia pré-operatória representam fatores prognósticos desfavoráveis. O percentual excessivamente elevado de pacientes com doença metastática ao diagnóstico sugere uma população de pacientes com doença agressiva ou que esses pacientes são diagnosticados tardiamente em nosso meio. Esforços devem ser feitos para que o diagnóstico de OS seja feito o mais precocemente possível. O tratamento desses pacientes em protocolos cooperativos nacionais é essencial para melhor conhecer as características clínicas, epidemiológicas e biológicas deste tumor, as quais permitirão aperfeiçoar as estratégias terapêuticas.

Referências

1. Link M, Eilber F. Osteosarcoma. In: Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott - Raven Publishers; 2002. p. 1051-1089.
2. Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Bone Tumor. In: Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975. 1999;994649:99-109.
3. Petrilli AS, Gentil FC, Epelman S, Lopes LF, Bianchi A, Lopes A, et al. Increased survival, limb preservation, and prognostic factors for osteosarcoma. *Cancer*. 1991;68:733-7.
4. Schajowicz F, Ackerman LV, Sisson HA. Histological typing of bone tumors. International Histological Classification of Tumors. N.6. Geneva; 1992.

5. Meyers P, Gorlick R. Osteossarcoma. In: Link M. *Clínicas Pediátricas da América do Norte*. Belo Horizonte: Interlivros; 1997. p. 981-999.
6. Bielung P, Rehan N, Winkler P. Tumor size and prognosis in aggressively treated osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1996;14: 848-58.
7. Goorin A, Baker A, Giese P. No evidence for improved event free survival with presurgical chemotherapy for non-metastatic extremity osteogenic sarcoma: preliminary results of randomized Pediatric Oncology Group trial 8651 [abstract]. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1995;14:A-1420. n. 444.
8. Davi A, Rios AR, Tarrago R, Rotta NW, Brunetto AL, Abreu A. Auto-enxerto tumoral irradiado nas reconstruções dos tumores ósseos. *Revista Brasileira de Ortopedia*. 2000;35:325-32.
9. Meyer WH, Pratt CB, Poquette CA, Rao BN, Parham DM, Marina NM, et al. Carboplatin/Ifosfamide Window Therapy for Osteosarcoma: Results of the St Jude Children's Research Hospital OS-91 Trial. *J Clin Oncol*. 2001;19:171-82.
10. Bielack SS, Kempf-Bielack B, Dellling G, Exner GU, Flege S, Helmke K, et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol*. 2002;20:776-90.
11. Bacci C, Ferrari S, Longhi A, Forni C, Zavatta M, Versari M, et al. High-grade Osteosarcoma of extremity: differences between localized and metastatic tumors at presentation. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24:27-30.
12. Pochanugool L, Subhadharaphandou T, Dhanachai M, Hathirat P, Sangthawan D, Pirabul R, et al. Prognostic factors among 130 patients with osteosarcoma. *Clin Orthop*. 1997;345:206-14.
13. Feugeas O, Guriec N, Babin-Boilletot A. Loss of heterozygosity of the RB gene is a poor prognostic factor in patients with Osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1996;14:467-72.
14. Gorlick R, Huvos AG, Heller G. Expression of HER2/erb-2 correlates with survival in Osteosarcoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:2781-8.
15. Onda M, Matsuda S, Higalci S. ErbB-2 expression is correlated with poor prognosis for patients with osteosarcoma. *Cancer*. 1996;77(1):71-8.
16. Link MP, Goorin AM, Horowitz M. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institucional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop*. 1991;8-14.
17. Reddick WE, Wang S, Xiong X. Dynamic magnetic resonance imaging of regional contrast access as an additional prognostic factor in pediatric osteosarcoma. *Cancer*. 2001;91:2230-7.
18. Davis AM, Bell RS, Goodwin PJ. Prognostic factors in osteosarcoma: a critical review. *J Clin Oncol*. 1994;12:423-31.
19. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, Krailo MD, Makley JT, Huvos AG, et al. Treatment of non-metastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*. 1997;15:76-84.
20. Weeden S, Grimer RJ, Cannon SR. European Osteosarcoma Interproup: The effect of local recurrence on survival in resected osteosarcoma. *Eur J Cancer*. 2001;37:39-46.

Correspondência:

Algemir Lunardi Brunetto
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350, 3º andar leste
CEP 90035-007 - Porto Alegre, RS
Tel.: (51) 3330.8087
E-mail: abrunetto@hcpa.ufrgs.br