

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

**Avaliação da influência do tempo de diagnóstico no
tratamento de pacientes com condrossarcoma**

RODRIGO DE FARIAS CARDOSO

Rio de Janeiro
2017

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

Avaliação da influência do tempo de diagnóstico no tratamento de pacientes com condrossarcoma

RODRIGO DE FARIAS CARDOSO

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. Diego Pinheiro Aguiar

Rio de Janeiro
2017

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

- C268a Cardoso, Rodrigo de Farias.
 Avaliação da influência do tempo de diagnóstico no tratamento de
 pacientes com condrossarcoma / Rodrigo de Farias Cardoso. — 2017.
 100f
- Orientador: Diego Pinheiro Aguiar
 Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema
 Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
 Jamil Haddad, Rio de Janeiro, 2017.
1. Metástase Neoplásica. 2. Neoplasias Ósseas. 3. Tratamento
 Cirúrgico. 4. Preservação de Membros. 5. Ortopedia. I. Aguiar, Diego
 Pinheiro, orient. II. Título.

NLM QZ 345

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

Avaliação da influência do tempo de diagnóstico no tratamento de pacientes com condrossarcoma

RODRIGO DE FARIAS CARDOSO

Orientador: Prof. Dr. Diego Pinheiro Aguiar

Examinadores:

Prof. Dr. Bruno de Almeida Carlos de Carvalho Pontes (UFRJ)

Prof^a. Dr^a. Amanda dos Santos Cavalcanti (INTO)

Prof. Dr. Marco Bernardo Cury (INTO)

Prof^a. Dr^a. Ana Carolina Leal Oliveira (INTO) Revisora

Prof^a. Dr^a. Rafaela Sartore da Costa Gomes (INTO) Suplente

Rio de Janeiro

2017

iii

Dedico esta dissertação de mestrado à minha esposa Maria Isabel, meu filho João e aos meus pais pelo suporte e apoio diário e por não me deixarem desistir nunca.

Agradecimentos

Agradeço aos meus mentores na ortopedia oncológica Dr. Walter Meohas, Dr^a. Ana Cristina Sá Lopes, Dr^a Ierece Aymore, Dr^a Ana Bela Caruso, Dr^a. Ana Luzia, Dr. Giuliano Caruso, Dr. Franklin Sim pelos seus ensinamentos em ortopedia oncológica.

Ao Dr. Fernando Adolphson e ao Dr. Flavio Cerqueira pelos ensinamentos e tempo que passei no SEFIX.

Ao meu orientador Diego Aguiar pela paciência e companheirismo nesse projeto, ao professor Felipe Figueiredo pela ajuda com a parte estatística e a professora Annelise Fortuna pela grande ajuda na reta final deste projeto.

Agradeço ao serviço de Ortopedia do Hospital Universitário Pedro Ernesto onde dei os meus primeiros passos na ortopedia e pesquisa.

Ao INTO e a todos os seus funcionários, principalmente a Ana Rute (Secretária do Grupo de Tumor), Alan e Grazielle (secretários da Patologia) e Luciene (Técnica de Patologia) que atuaram efetivamente no meu projeto de pesquisa, seja chamando os pacientes para revisão, ou separando e preparando os blocos e lâminas para análise clínica.

Ao Dr. Ernesto Rymer, professor titular de Técnica Cirúrgica da minha faculdade Escola de Medicina Souza Marques, de quem fui monitor e aluno de iniciação científica e que foi a pessoa que me apresentou à oncologia, pois o mesmo era cirurgião oncológico do Instituto Nacional do Câncer, me levou para ver cirurgias oncológicas abdominais despertando o meu interesse no tratamento do câncer e na pesquisa.

RESUMO

Cardoso, Rodrigo de Farias. Avaliação da influência do tempo de diagnóstico no tratamento de pacientes com condrossarcoma. Rio de Janeiro, 2017. Dissertação de Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Ministério da Saúde, 2017.

O condrossarcoma é um tumor ósseo maligno proveniente de cartilagem hialina. É o segundo tumor primário do osso mais frequente com 20% dos casos, sendo mais frequente em homens do que em mulheres entre a terceira e sexta década de vida. O diagnóstico é feito através de radiografia, tomografia e biópsia, onde no exame histopatológico é evidente o aumento de celularidade, núcleos aumentados e células binucleadas. O tumor é classificado em graus 1 (G1), 2 (G2), 3 (G3), desdiferenciado, mesenquimal e de células claras. O tratamento é feito através de cirurgia, pois a maioria dos condrossarcomas não responde bem a quimioterapia e radioterapia. O objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação epidemiológica retrospectiva dos pacientes com condrossarcoma tratados no INTO e identificar se o tempo de início dos sintomas até o diagnóstico tem influência na escolha do método cirúrgico para tratamento desses pacientes. Foram avaliados 65 pacientes de ambos os sexos, com a faixa etária variando entre 6 e 86 anos e com idade média de 50 anos. Identificamos 47 (72,3%) lesões acometendo o esqueleto apendicular e 18 (27,7%) o esqueleto axial. O tempo de diagnóstico destes pacientes variou de 1 a 108 meses, como uma média de 20,5 meses. Nós observamos que o tempo de diagnóstico não influenciou no tipo cirúrgico escolhido ($P < 0,92$). Entretanto, verificamos que o maior impacto sobre a escolha do tipo de tratamento cirúrgico foi do estadiamento ($P < 0,001$), com consequência na taxa de cirurgia radical especialmente nos pacientes com condrossarcoma com estadiamento IIB e III. O conjunto destes dados nos permite concluir que o tempo prolongando de diagnóstico não influencia no tipo de tratamento cirúrgico adotado e nem na incidência de metástase e mortalidade dos pacientes avaliados em nosso estudo.

Palavras-chave: Condrossarcoma. Metástase. Câncer ósseo. Tratamento cirúrgico. Preservação de membros.

ABSTRACT

Cardoso, Rodrigo de Farias. Evaluation of influence of the diagnostic time on the treatment of patients with chondrosarcoma. Rio de Janeiro, 2017. Master Thesis (Master's Degree in Science Applied to the Muskuloskeletal System) – National Institute of Traumatology and Orthopaedics, Ministry of Health, 2017.

Chondrosarcoma is a malignant bone tumor, originating from hyaline cartilage being the second most frequent primary bone tumor with 20% of the cases, is more frequent in men than in women between the third and sixth decade of life. The diagnosis is made by radiography, tomography and biopsy, where the histopathological examination evidences the increase of cellularity, enlarged nuclei and binucleate cells, the chondrosarcomas are divided into G1, G2, G3, dedifferentiated, mesenchymal and clear cells. Treatment has done through surgery, as most chondrosarcomas do not respond well to chemotherapy and radiation therapy. The objective of this study was to conduct a retrospective epidemiological evaluation of patients with chondrosarcoma treated at INTO and to identify whether the time from onset of symptoms to diagnosis delay has influence on the choice of surgical method performed for treatment of these patients. We evaluated 65 patients of both gender, ranging in age from 6 to 86 years, with a mean age of 50 years. We identified 47 (72.3%) lesions affecting the appendicular skeleton and 18 (27.7%) the axial skeleton. The time of diagnosis of these patients ranged from 1 to 108 months, as an average of 20.5 months. We observed that the time of diagnosis did not influence the surgical type performed ($P < 0.92$). However, it was verified that the major impact on the type of surgical treatment was patient staging ($P < 0.001$), with a Radical surgery especially in patients stage IIB and III. All these data allow us to conclusion that the prolonged time of diagnosis does not influence the type of surgical treatment chosen and in incidence of metastasis and mortality of the patients evaluated in our study

Keywords: Chondrosarcoma. Metastasis. Bone cancer.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1-1. Representação esquemática do local anatômico mais acometido pelo condrossarcoma.....	177
Figura 1-2. Distribuição anatômica do condrossarcoma primário.	19
Figura 1-3. Aspecto histológico do tecido ósseo e cartilaginoso doente e saudável..	22
Figura 1-4. Imagens radiológicas do condrossarcoma desdiferenciado.	2929
Figura 1-5. Condrossarcoma clássico central G1 no ílio direito.....	29
Figura 1-6. Avaliação radiológica do condrossarcoma G2 do úmero proximal..	300
Figura 5-1. Incidência topográfica dos pacientes com condrossarcoma do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad.	555
Figura 5-2. Gráfico do tempo de diagnóstico por estadiamento.....	600
Figura 5-3. Gráfico do tempo de diagnóstico por tipo histológico.	611
Figura 5-4. Gráfico do tempo de diagnóstico por tipo de cirurgia.....	622
Figura 5-5. Gráfico da relação do estadiamento por gênero.	644
Figura 5-6. Gráfico da relação do estadiamento como o tipo histológico..	666
Figura 5-7. Gráfico da relação do estadiamento e o tipo de cirurgia realizada..	688
Figura 5-8. Gráfico da relação de metástase como gênero.....	69
Figura 5-9. Gráfico da relação entre metástase e o tempo de diagnóstico.....	71
Figura 5-10. Gráfico da relação de metástase com o tipo histológico..	73
Figura 5-11. Gráfico da relação entre metástase e o tipo de cirurgia.	75
Figura 5-12. Gráfico da relação entre tempo de diagnóstico e óbito.....	77
Figura 5-13. Gráfico da relação do óbito com tipo histológico.	79
Figura 5-14. Gráfico da relação entre o óbito e o tipo de cirurgia realizada.	811
Figura 5-15. Gráfico da relação do óbito com o estadiamento.	833

Figura 5-16. Gráfico da relação da metástase por órbito..	844
--	------------

LISTA DE TABELAS

Tabela 5-1. Estratificação do tempo de diagnóstico dos pacientes.....	56
Tabela 5-2. Grau histológico do condrossarcoma por Evans <i>et al.</i>, 1977.	566
Tabela 5-3. Estadiamento do condrossarcoma por Ennekinh <i>et al.</i>, 1980.	577
Tabela 5-4. Tipos de cirurgia realizadas nos pacientes com condrossarcoma.	588

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABCB1	<i>ATP binding cassette subfamily B member 1</i>
Bcl2	<i>B-cell lymphoma 2</i>
COO	Centro de Ortopedia Oncológica
DP	Desvio padrão
EMSOS	<i>European Musculoskeletal Oncology Society</i>
EUA	Estados Unidos da América
EXT1	<i>Exostosin-1</i>
EXT2	<i>Exostosin-2</i>
FDG	Digitalização por fluxorodeoxiglicose
FLI1	<i>Friend Leukemia Integration 1 Transcription Factor</i>
G1	Grau I
G2	Grau II
G3	Grau III
HIF-1α	<i>Hypoxia Inducible Factor</i>
IDH1	<i>Isocitrate dehydrogenase 1</i>
IDH2	<i>Isocitrate dehydrogenase 2</i>
Into	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PET	Tomografia por emissão de positrões
QT	Quimioterapia

RM	Ressonância Magnética
SEFIX	Grupo de deformidade e fixador externo do INTO
SOX9	<i>SRY-Box9</i>
SUV	Valor de absorção padronizado anterior
TC	Tomografia computadorizada
TCA	Tumor Cartilaginoso Atípico

Sumário

1	INTRODUÇÃO	15
1.1	O condrossarcoma.....	15
1.2	Localização anatômica.....	188
1.3	Grau histológico.....	19
1.4	Sintomas do condrossarcoma.....	23
1.5	Lesões precursoras.....	Erro! Indicador não definido.
	1.5.1 Encondroma.....	24
	1.5.2 Osteocondromas.....	25
1.6	Diagnóstico do condrossarcoma	27
	1.6.1 Avaliação radiológica do condrossarcoma.....	27
	1.6.2 PET Scan.....	32
	1.6.3 Avaliação histopatológica.....	33
	1.6.3.1 Condrossarcoma convencional.....	3333
	1.6.3.2 Condrossarcoma mesenquimal.....	334
	1.6.3.3 Condrossarcoma de células claras.....	366
	1.6.3.4 Condrossarcoma desdiferenciado.....	377
1.7	Tratamento do condrossarcoma.....	399
	1.7.1 Tratamento cirúrgico.....	400
	1.7.2 Radioterapia como tratamento para o condrossarcoma.....	443
	1.7.3 Quimioterapia.....	455

1.7.4	Acompanhamento pós-tratamento.....	
.....	488	
2		JUSTIFICATIVA
4949		
3	OBJETIVOS	500
3.1	Objetivo Geral.....	500
3.2	Objetivos Específicos.....	500
4	PACIENTES E MÉTODOS	511
4.1	Estudo epidemiológico: estudo retrospectivo	511
4.2	Critérios de inclusão e exclusão dos pacientes	511
4.3	Análise estatística.....	511
4.3.1	Tratamento dos dados	521
4.3.2	Análise descritiva.....	52
4.3.3	Associação entre dados categóricos.....	522
4.3.4	Software usado para a análise estatística.....	533
5	RESULTADOS	544
5.1	Descritivo dos pacientes estudados.....	544
5.2	Tempo Diagnóstico	59
5.3	Estadiamento	633
5.4	Metástase.....	69
5.5	Óbito.....	76
6	DISCUSSÃO	855
7	CONCLUSÕES	91

8 REFERÊNCIAS

92

1 INTRODUÇÃO

1.1 O condrossarcoma

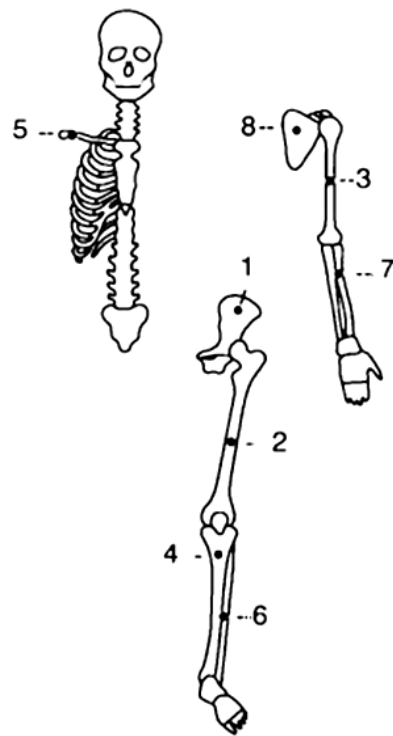
A prevenção e o controle do câncer estão entre os mais importantes desafios científicos e de saúde pública de nossa época. Esta doença figura como a segunda maior causa de morte no Brasil, com 190 mil óbitos por ano (INCA, 2015). Apesar de nos últimos anos ter havido uma melhora na detecção precoce e no tratamento do câncer, a doença metastática, que resulta do espalhamento das células tumorais para outras partes do corpo, é a principal causa de morte de pacientes com esta patologia (WHO, 2008).

O condrossarcoma é um tumor maligno de origem mesenquimal que tem como característica a produção de matriz condroide pelos condrócitos neoplásicos (Damron *et al.*, 2007). Este sarcoma é o segundo mais frequente tumor primário do osso, logo atrás do osteossarcoma, e contabiliza aproximadamente 20% de todos os sarcomas ósseos (BJÖRNSSON *et al.*, 1998). Cabe ressaltar que os tumores primários do osso representam apenas 0,2% de todas as neoplasias sendo, portanto, tumores raros (HOWLADER N. *et al.*, 2014).

O condrossarcoma acomete principalmente adultos entre 30 e 70 anos e o pico de incidência situa-se entre 40 e 60 anos. Menos de 10% dos doentes estão na faixa etária abaixo dos 20 anos (VALERY *et al.*, 2015) e a proporção de acometimento homem/ mulher é de 1:1 (HOWLADER N. *et al.*, 2014). Pacientes com doença de Ollier (endocromatose múltipla) ou com síndrome de Maffucci (encondromas e hemangiomas múltiplos) apresentam maior risco de desenvolver condrossarcoma do

que a população normal, o que frequentemente ocorre na terceira ou quarta décadas de vida (VALERY *et al.*, 2015).

O termo condrossarcoma engloba um grupo de lesões heterogêneas com diferentes características morfológicas e comportamentos clínicos. O condrossarcoma pode ser dividido em primário ou secundário. Enquanto as lesões primárias se desenvolvem a partir de um osso normal, as lesões secundárias se originam de uma lesão cartilaginosa benigna pré-existente, como encondromas, osteocondroma, condroblastoma e outros. De acordo com sua localização dentro do osso o condrossarcoma pode ainda ser considerado como central ou periférico. As lesões centrais podem ser primárias ou secundárias a um encondroma, enquanto as lesões periféricas são geralmente secundárias a um osteocondroma. Os condrossarcomas centrais estão localizados na região intramedular do osso e podem levar à ruptura da cortical com invasão de partes moles. Já os periféricos se localizam junto à cortical externa e, conforme a agressividade da lesão, invadem a região medular óssea



1	Pélvis	109 (31.7%)
2	Fêmur	103 (29.9%)
3	Úmero	50 (14.5%)
4	Tibia	32 (9.3%)
5	Escápula	27 (7.8%)
6	Fíbula	16 (4.7%)
7	Rádio	5 (1.5%)
8	Clavícula	2 (0.6%)

Figura 1- (BJÖRNSSON *et al.*, 1998; WIRBEL *et al.*, 2000; OLLIVIER *et al.*, 2003; MEOHAS 2015).

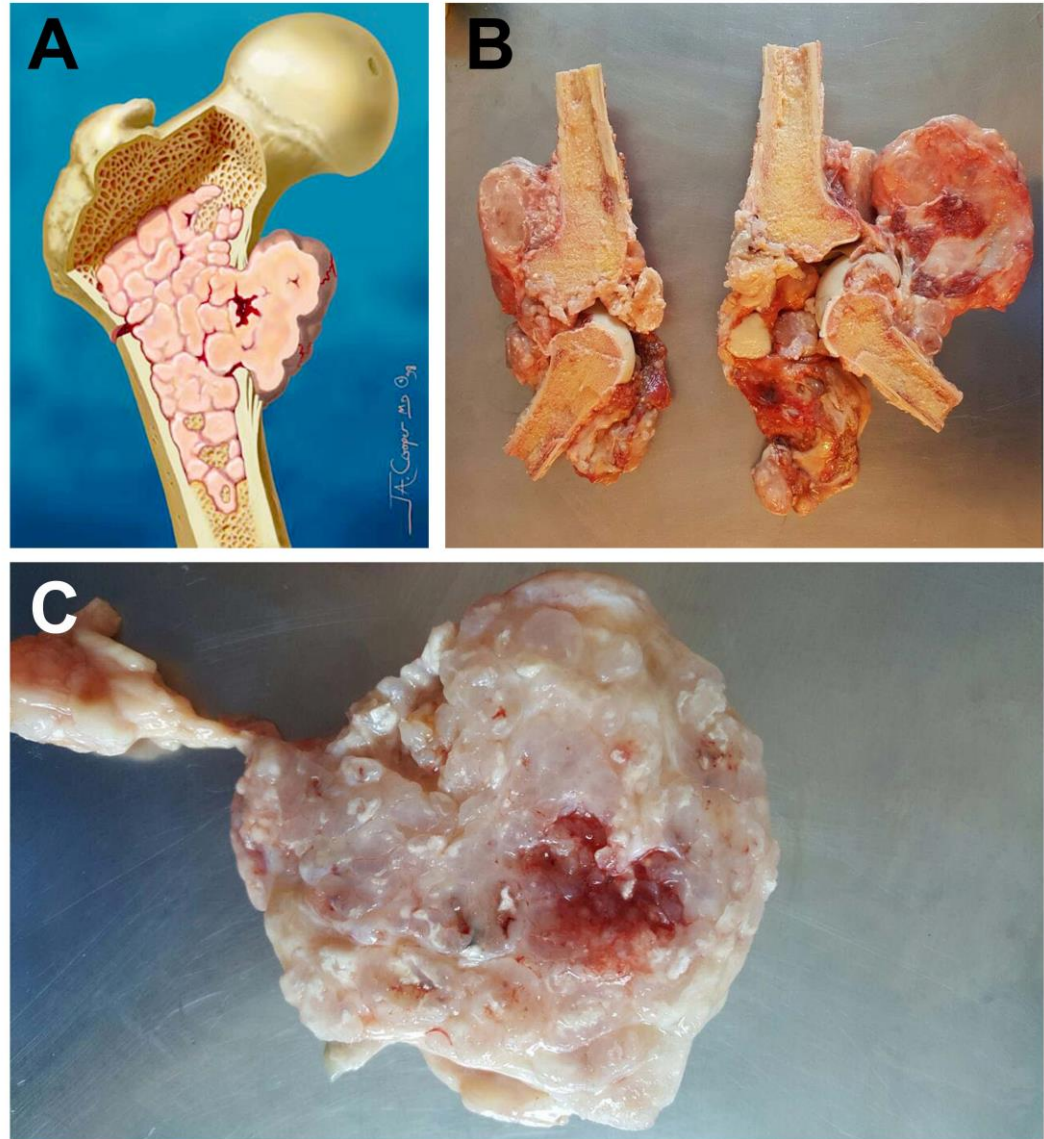


Figura 1-1. Representação esquemática do local anatômico no osso mais acometido pelo condrossarcoma. (A) Ilustração de um condrossarcoma acometendo a região metafisaria do fêmur. (B) Peça anatômica recém-dissecada de um condrossarcoma que acometeu a região articular do joelho. (C) Peça de condrossarcoma convencional grau II medindo 30cm no seu maior eixo. Observamos calcificações na massa tumoral com alterações mixoides. Fonte: (A) Adaptado de: COOPER,1998; (B e C) Foto arquivo pessoal: Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad.

1.2 Localização anatômica

Os ossos derivados de calcificação endocondral são os mais comumente acometidos pelo condrossarcoma e isso ocorre principalmente na região metafisária do osso. A localização anatômica mais frequente dos condrossarcomas primários são os ossos da pelve (ilíaco é o mais frequente), seguido do fêmur proximal, úmero proximal, tíbia e escápula, contabilizando cerca de 75% de todas as lesões. Os condrossarcomas primários raramente acometem os ossos das mãos e dos pés. Em casos extremamente raros podem ainda surgir nos ossos craniofaciais e coluna (HEALEY *et al.*, 1986; UNNI *et al.*, 2001) (**Figura 1-1**).

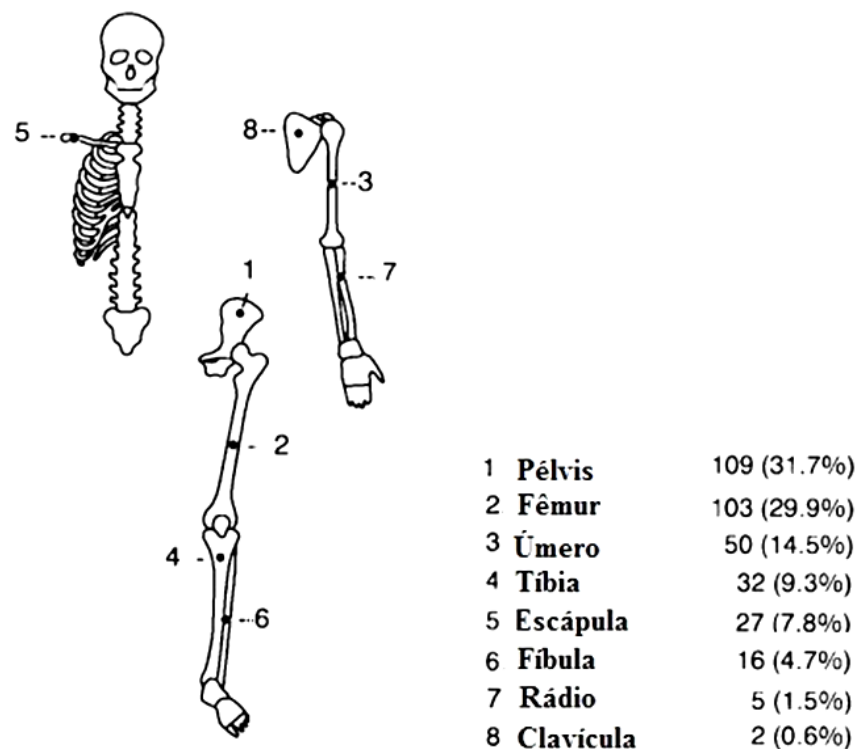


Figura 1-2. Distribuição anatômica do condrossarcoma primário. Ilustração dos ossos do esqueleto humano mais acometidos pelo condrossarcoma primário e seu percentual de incidência por localização anatômica (Modificado de: COOPER, 1998 e BJÖRNSSON, *et al.*, 1998).

1.3 Grau histológico

Os condrossarcomas são divididos em três graus histológicos segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) e os critérios de Evans e colaboradores (1977), que consideram o tamanho do núcleo, a coloração nuclear (hipercromasia), celularidade e atividade mitótica. Esses critérios são importantes para definir a evolução clínica e o prognóstico do paciente. O aumento do grau histológico está correlacionado com maior potencial metastático (ENNEKING, 1990; SALISBURY *et al.*, 1994; STREITBURGER *et al.*, 2009). Não existem diferenças nucleares aparentes entre condrossarcomas convencionais centrais ou periféricos e,

por isso, ambos são classificados nos três graus histológicos de acordo com o critério de Evans e colaboradores (1977).

As lesões anteriormente classificadas como grau I (G1) foram reclassificadas em 2013 pela OMS como Tumor Cartilagenoso Atípico (TCA/condrossarcoma G1). O condrossarcoma G1 é caracterizado por uma matriz abundante de cartilagem hialina com celularidade moderada e poucas figuras de mitose. Os condrócitos neoplásicos são caracterizados por núcleos redondos pequenos que podem ocasionalmente se apresentar binucleados, semelhante a cartilagem normal (**Figura 1-2, B e C**). As lesões de G1 tem um baixo risco de apresentar metástases, sendo relatada incidência de 1 a 5 % dependendo da série. Atualmente essas lesões são consideradas agressivas localmente, porém apresentam taxa de sobrevida em 10 anos variando de 83 a 95%. Uma das principais causas de morte nos pacientes com condrossarcoma é quando ocorre recidiva local de difícil manejo como na pelve e no crânio (EVANS *et al.*, 1977, ANGELINI *et al.*, 2012). Os condrossarcomas G1 apresentam características histológicas semelhantes ao encondroma, o que figura como uma dificuldade na realização do diagnóstico. Em recente estudo realizado por Eefiting e colaboradores (2009), foi verificado que quando há a presença de mais de 20% de matriz mixoide na amostra analisada, existe maior probabilidade desta amostra ser um condrossarcoma G1.

O condrossarcoma grau II (G2) é caracterizado por ser mais celular com uma matriz condroide menor que o condrossarcoma G1 e há presença de figuras de mitose esparsas (**Figura 1-2, D**). O condrossarcoma G2 tem um potencial metastático em 10% a 15% dos casos e taxa de sobrevida em 10 anos variando de 64% a 86% (BJÖRNSSON *et al.*, 1998, ANGELINI *et al.*, 2012).

As lesões grau III (G3) são condrossarcomas de alto grau, com várias figuras de mitose, elevado pleomorfismo celular e matriz condral esparsa ou ausente (**Figura 1-2, E**). Os condrossarcomas G3 são tumores de alto grau com um grande potencial metastático (entre 32% a 70% dos casos), apresentando um prognóstico desfavorável e taxa de sobrevida em 10 anos variando de 29% a 55% (BJÖRNSSON *et al.*, 1998, ANGELINI *et al.*, 2012).

Na maioria dos casos, quando ocorre uma recidiva local, o grau histológico do tumor permanece o mesmo. Todavia, em aproximadamente 13% dos casos em que há recidiva, ela se apresenta em um grau histológico maior em comparação ao tumor original (EVANS *et al.*, 1977, BJÖRNSSON *et al.*, 1998, GRIMER *et al.*, 2007). Assim, estes dados sugerem que o condrossarcoma pode apresentar uma progressão biológica do tumor original.

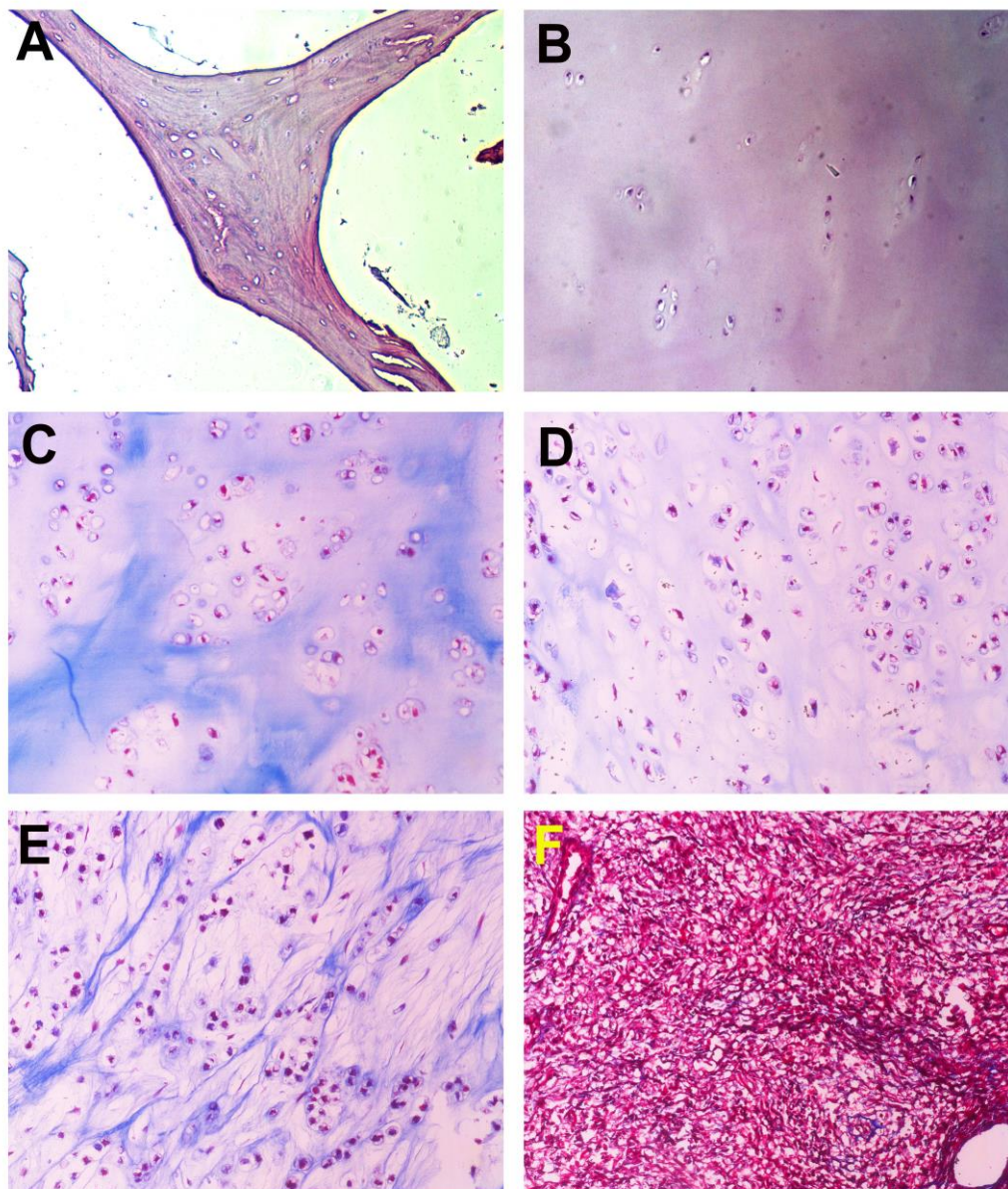


Figura 1-2. Aspecto histológico do tecido ósseo e cartilaginoso doente e saudável. (A) Corte histológico de osso humano corado com hematoxilina e eosina. (B) Corte histológico da cartilagem humana. (C) Corte histológico de condrossarcoma grau I onde é possível observar a baixa celularidade. (D) Corte histológico de condrossarcoma grau II onde é possível ver mais atipia celular e alta celularidade distribuídos em um padrão mixóide. (E) Corte histológico de condrossarcoma grau III onde é possível visualizar alta celularidade e atipia celular. (F) Corte histológico de um condrossarcoma dediferenciado apresentando pleomorfismo celular e multicelularidade. (B-F) Coloração com Tricômio de Masson em aumento de 400x (A) 200x (B-F). Fonte: Foto arquivo pessoal - Instituto Nacional Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad.

1.4 Sintomatologia

A maioria dos pacientes com condrossarcoma apresenta dor e/ou inchaço, estando a intensidade dos sintomas intimamente relacionada com o grau histológico do tumor. É descrito que dentre os pacientes com condrossarcoma G1, 60% possuem dor noturna ou dor ao repouso, 21% têm dor na região do nervo vago e apenas 19% têm tumores indolores (BJORNSSON *et al.*, 1998; Mirra *et al.*, 1985; MURPHEY *et al.*, 1996). Pacientes com condrossarcomas de graus mais elevados (G2 e G3) possuem dor em até 80% do tempo. Raramente os pacientes descobrem que têm este tumor em função de terem desenvolvido uma fratura patológica (BJORNSSON *et al.*, 1998).

A dor associada ao condrossarcoma ocorre geralmente no local da lesão ou na articulação, músculos, tendões, nervos, vasos sanguíneos ou outros tecidos moles adjacentes. Além da dor, pacientes com esta patologia podem observar um aumento do osso ou do membro, mudanças em sua capacidade de deambular ou uma redução da amplitude de movimento nas articulações próximas ao osso afetado. Às vezes, pacientes com tumores cartilagosos benignos podem apresentar dor causada por algum outro processo. Distinguir se a dor é causada pelo tumor ou não é vital no diagnóstico e no tratamento do condrossarcoma (LINDBOM *et al.*, 1961; UNNI, 1996; (LIN; PATEL, 2013).

1.5 Lesões Precursoras

1.5.1 Encondromas

Os encondromas são tumores cartilagosos benignos que se desenvolvem na medula (cavidade medular) dos ossos longos formando cartilagem hialina madura, e tendo como sítios mais comuns de acometimento mão e pé, com uma frequência de mais 50% nesses sítios (BOVÉE *et al.*, 2005). Quando vários encondromas estão presentes, a condição é chamada encondromatose múltipla da qual a forma mais comum é a doença de Ollier (prevalência estimada de 1 em 100.000). Para o paciente ter esse diagnóstico o mesmo tem que apresentar lesões nas mãos (SILVE *et al.*, 2006). Quando vários encondromas estão associados com hemangiomas de partes moles, a designação é a síndrome de Maffucci. Ambas as doenças são congênicas, mas não hereditárias, e são causadas por mutações somáticas em mosaico nos genes *IDH1* ou *IDH2*, que codificam as enzimas isocitrato desidrogenase 1 e 2, respectivamente (PANSURIYA *et al.*, 2011, AMARY *et al.*, 2011).

Embora a grande maioria seja assintomática, problemas clínicos causados por encondromas incluem deformidade esquelética, discrepância de comprimento de membros e risco de malignização para condrossarcoma. A transformação maligna de um encondroma solitário presume-se ser extremamente rara (menos que 1% dos casos), mas tem sido descrito na literatura (ALTAY *et al.*, 2007). O risco de malignização para condrossarcoma de pacientes com doença Ollier ou síndrome Maffucci é tão elevado que pode chegar a até 50% em determinadas séries (PANNIER *et al.*, 2007, VERDEGAAL *et al.*, 2011). Os encondromas localizados na

pelve são os que tem o maior risco de transformação maligna para condrossarcoma, já as lesões acrais raramente malignizam (menos que 2% dos casos) (VERDEGAAL *et al.*, 2011). A transformação maligna geralmente se apresenta depois da maturidade esquelética e pode ser anunciada pelo desenvolvimento de dor e aumento de volume da lesão (ALTAY *et al.*, 2007). Cabe mencionar que a distinção radiológica e histológica entre um encondroma e condrossarcoma de baixo grau pode ser muito difícil, mesmo em mãos experientes.

1.5.2 Osteocondromas

O osteocondroma é o tumor benigno cartilaginoso mais comum e figura como a principal lesão precursora dos condrossarcomas periféricos. Sua principal característica é ser um tumor que está relacionado com a placa de crescimento ósseo e, por isso, sua localização de acometimento mais comum é ao redor do joelho. O osteocondroma pode ser subdividido em dois tipos, séssil ou pediculado, esta divisão é com base em características morfológicas. O séssil possui uma base ampla de ligação com o osso e o pediculado possui uma base fina de ligação com o (SONNEHOLM *et al.* 2014, GOUD *et al.* 2015).

A osteocondromatose múltipla é uma condição hereditária que é caracterizada pelo desenvolvimento de dois ou mais osteocondromas no esqueleto apendicular e axial. Esta síndrome é herdada de forma autossômica dominante. A prevalência na população geral é de 1:50.000 e os homens são mais afetados que do que as mulheres. Cerca de 90% dos casos de osteocondromatose múltipla são causados pela herança de uma mutação da linha germinativa em um dos genes supressores de tumor *EXT1* ou

EXT2 (BOVÉE *et al.*, 1999; DE ANDREA *et al.*, 2015).

Embora a maioria dos pacientes seja assintomática, os osteocondromas podem causar dor, problemas funcionais e deformidades, além do risco de fratura patológica. A transformação maligna para condrossarcoma pode ocorrer em 5% dos doentes com osteocondromas solitários ou múltiplos (PEDRINI *et al.*, 2011). Altay e colaboradores (2007) mostraram na sua série que o tempo médio entre o diagnóstico inicial e a transformação maligna foi de 9,8 anos.

Todos os condrossarcomas que surgem no ambiente de um osteocondroma são considerados tumores periféricos secundários. Quando há aumento no tamanho de um osteocondroma ou aparecimento de sintomas como dor após a maturação esquelética do paciente, é sugestivo que uma transformação maligna para condrossarcoma tenha ocorrido (PEDRINI *et al.*, 2011). Os osteocondromas localizado na pelve, quadril e cintura escapular são mais susceptíveis à transformação maligna (Ahmed *et al.*, 2003). De modo interessante, Pedrini e colaboradores (2011) não encontraram relação da transformação maligna de osteocondromatose múltipla para condrossarcoma com a presença ou ausência de uma mutação no gene EXT, gênero, gravidade da doença ou número de lesões.

Por definição, condrossarcoma periférico são todos os condrossarcomas que surgem da capa de cartilagem de um osteocondroma preexistente. A incidência de condrossarcomas periféricos é geralmente menor do que a de condrossarcomas centrais (AHMED *et al.*, 2007). A apresentação clínica do condrossarcoma periférico é semelhante a do condrossarcoma central, geralmente com dor e edema local. Os ossos mais comumente envolvidos são a pelve e ossos da cintura escapular, embora em algumas séries os ossos longos predominem (ALTAY *et al.*, 2007). A distinção

entre osteocondroma e um condrossarcoma G1 pode ser difícil e deve ser feita por uma equipe multidisciplinar.

1.6 Diagnóstico do condrossarcoma

Para a obtenção do diagnóstico de condrossarcoma é necessária a realização de diferentes exames como a radiografia, utilizada para localizar a lesão, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), utilizadas para se obter maiores informações sobre a extensão do tumor. Por fim, a biópsia é realizada para se obter o diagnóstico final de condrossarcoma através da avaliação histopatológica (OLLIVIER; VANEL; LECLÉRE, 2003). É importante mencionar que o condrossarcoma possui similaridades histopatológicas com outros tipos de tumores, como fibromas mixoides, osteossarcomas, condromas e fibrossarcomas, o que figura como um fator complicador para determinação do diagnóstico (NAKASHIMA et al., 1986; CASADEI et al., 1991; CHOJNIK, 2015)

1.6.1 Avaliação radiológica do condrossarcoma

A localização e a aparência radiográfica dos diferentes subtipos de condrossarcoma são muitas vezes bastante características. No entanto, apesar da radiografia simples ser o exame mais utilizado para avaliar e fornecer indícios sobre o provável diagnóstico de uma lesão condroide potencialmente maligna, a avaliação do tamanho do tumor e de sua extensão local é obtida com maior precisão utilizando-se exames como a RM e/ou a TC (LITTRELL *et. al* 2004) .

A TC é o exame ideal para detectar a mineralização da matriz, particularmente quando a mineralização é sutil ou quando a lesão está localizada em uma área anatomicamente complexa, como pelve e, principalmente, o esqueleto axial. Por sua vez, a RM é o melhor exame para delimitar a extensão de doença medular e o envolvimento de partes moles. O alto teor de água dos condrossarcomas se manifesta como de intensidade muito alta de sinal nas imagens ponderadas em T2 (MURPHEY *et al.*, 2003).

Os condrossarcomas centrais localizados nos ossos longos produzem uma expansão fusiforme na metáfise ou diáfise (**Figura 1-**). O aspecto radiológico do tumor tem característica mista e aparência esclerótica com a matriz condroide mineralizada aparecendo como um padrão pontuada ou anel-e-arco de calcificações tipo saco de pipoca que podem se aglutinar para formar um padrão flocular mais radiopaco de calcificação, o chamado tipo condroide de calcificação. Os condrossarcomas de alto grau podem muitas vezes conter menos áreas extensas de mineralização (LOGIE *et al.*, 2013) (**Figura 1-**). A evidência de uma grande massa em partes moles, que não se apresenta mineralizada e que está associada com uma lesão cujas características radiológicas podem sugerir um condrossarcoma, deve aumentar o nível de suspeita de um tumor de alto grau (LOGIE *et al.*, 2013) (**Figura 1-3**).

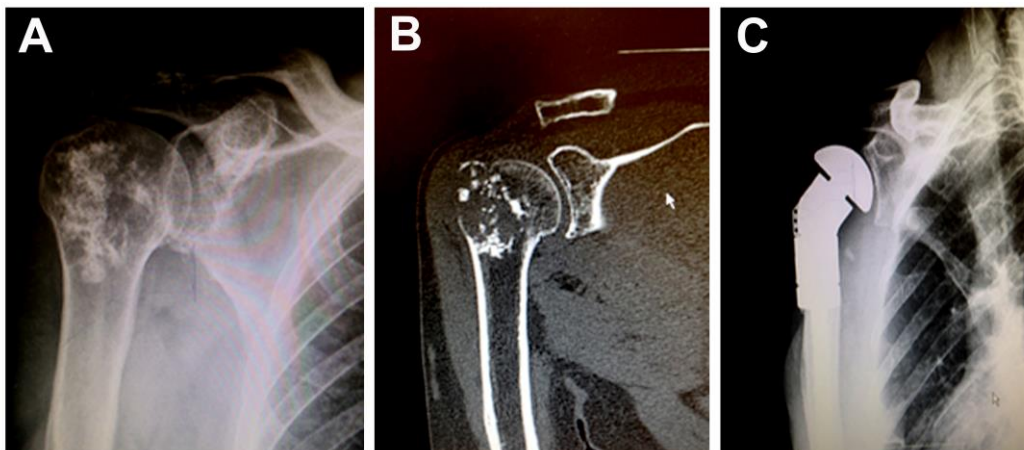


Figura 1-4. Imagens radiológicas do condrossarcoma desdiferenciado. (A) Radiografia do condrossarcoma desdiferenciado, mostrando padrão flocular de calcificação. (B) Tomografia computadorizada mostrando a agressividade da lesão com a ruptura da cortical e acometimento de partes moles. (C) Radiografia imediata do pós-operatório onde foi realizada reconstrução ampla usando próteses modular não convencional. Fonte: Arquivo pessoal – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad.

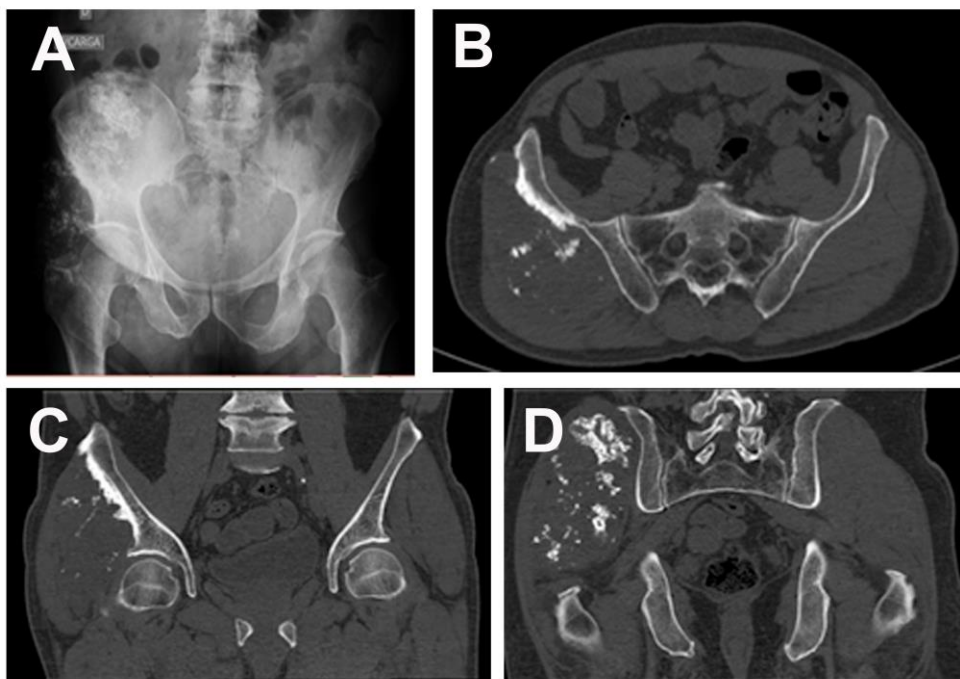


Figura 1-5. Condrossarcoma clássico central Grau 2 no íliaco direito. (A) Radiografia simples mostrando lesão ossificada do íliaco direito. Tomografia computadorizada evidenciando a ossificação de padrão condroide que inicia na região periosteal do íliaco com invasão de partes moles, (B) axial, (C e D) coronal. Fonte: Arquivo pessoal – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad.

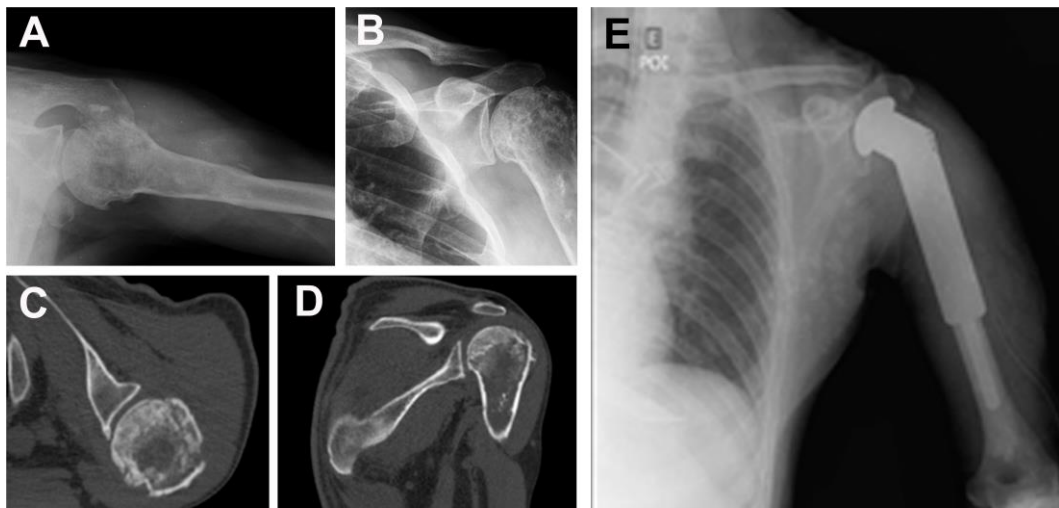


Figura 1-3. Avaliação radiológica do condrossarcoma G2 do úmero proximal. (A e B) Radiografias simples mostrando lesão lítica na região metafisária que apresenta ruptura da cortical. Tomografia computadorizada em corte (C) axial e (D) coronal evidenciando ruptura da cortical e lesão de partes moles, o que é característico de lesões de alto grau. (E) Radiografia do pós-operatório imediato evidenciando a ressecção da lesão e reconstrução com endoprótese. Fonte: Arquivo pessoal – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad.

Através das radiografias convencionais não é possível distinguir entre um encondroma e um condrossarcoma central G1 (GEIRNAERDT *et al.*, 1997), embora a localização esquelética axial e o tamanho do tumor maior do que 5cm sugiram que a lesão seja um condrossarcoma. A presença de uma massa de partes moles exclui o diagnóstico de um encondroma (FLEMMING *et al.*, 2000).

A espessura e a coloração características da capa cartilaginosa na dinâmica da RM com contraste fornece uma avaliação bastante confiável do risco de malignidade em um osteocondroma (GEIRNAERDT *et al.*, 1993; GEIRNAERDT *et al.*, 2000). No entanto, uma distinção absoluta entre tumores benignos e malignos não pode ser feita apenas pela avaliação radiológica (HUDSON *et al.*, 1983; DIETLEIN *et al.*, 1990). O

parâmetro mais relevante que sugere que houve a transformação maligna de um osteocondroma para um condrossarcoma é o tamanho da capa cartilaginosa na Ressonância Magnética. Quando essa é capa é maior do que 2 cm há uma forte indicação de malignização da lesão (DE ANDREA *et al.*, 2012). A capa cartilaginosa de um osteocondroma é melhor avaliada na RM ponderada em T2 e não deve exceder 1,5 a 2 cm. A espessura maior que 20 mm da capa de cartilagem de um osteocondroma é uma avaliação bastante confiável do risco de malignidade (DE ANDREA *et al.*, 2012). Uma região periférica espessa e com distribuição irregular de calcificações sugerem o desenvolvimento de um condrossarcoma secundário.

Os condrossarcomas periosteais podem se apresentar como uma lesão oval com massa de tecido mole na superfície do osso contendo mineralização típica de matriz condroide. Eles podem causar quantidades variáveis de erosão óssea cortical e parecem ser cobertos por uma camada elevada do periósteo (triângulos de Codman). Tipicamente o canal medular não está envolvido. A diferenciação radiográfica de um condrossarcoma periosteal, osteossarcoma periosteal e osteossarcoma parosteal pode ser difícil, sendo resolvido somente pelo diagnóstico histopatológico (CHAABANE *et al.*, 2009).

O condrossarcoma de células claras tem uma predileção pelas extremidades epifisárias do fêmur e úmero. As radiografias revelam uma lesão bem definida, predominantemente lítica, às vezes com uma borda esclerótica, sendo este o diagnóstico diferencial de condroblastoma. A matriz mineralizada não é tão frequentemente aparente como no condrossarcoma convencional (AYOUB *et al.*, 1999).

Na TC e na RM, condrossarcomas desdiferenciados podem apresentar duas áreas distintas com diferentes características radiográficas: o componente condrossarcomatoso convencional de baixo grau tem baixa atenuação na TC e alto sinal em imagens de RM ponderadas em T2, enquanto o componente não cartilaginoso de alta qualidade pode ter atenuação de tecidos moles na TC (isointensa ao músculo) e intensidade de sinal variável em imagens de RM ponderadas em T2. Pode haver áreas líticas intraósseas e um teste padrão agressivo de destruição óssea com um padrão roído de traças ou permeativo. Estes tumores agressivos são frequentemente associados com ruptura da cortical e uma grande massa de partes moles (GRIMER *et al.*, 2007).

1.6.2 PET Scan

Os métodos de imagem convencionais são limitados para fornecerem informação quanto à atividade biológica de um condrossarcoma. A tomografia por emissão de positrões (PET) e a digitalização por fluorodeoxiglicose (FDG) têm sido propostos como métodos não invasivos para avaliar o grau do tumor, para distinguir lesões benignas de malignas, na identificação de metástases e diferenciar tumor recorrente de alteração pós-operatória (Feldman *et al.*, 2005; Feldman *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2004). No entanto, o papel da PET na avaliação diagnóstica e estadiamento do condrossarcoma permanece incerto.

Apesar dos condrossarcoma G2 e G3 terem um metabolismo de glicose mais elevado (e, portanto, um valor de absorção padronizado superior [SUV]), a PET não consegue diferenciar entre tumores benignos de cartilagem e tumores condrossarcoma

G1 (Lee *et al.*, 2004). O grupo liderado pelo professor Jesus-Garcia e colaboradores (2016) concluiu que o PET scan possui um bom valor preditivo para diferenciar lesões de cartilagem benignas, condromas, de condrossarcoma, porém o uso deste método em geral ainda é restrito devido ao seu custo elevado.

1.6.3 Tipos histopatológico Condrossarcoma

No exame histopatológico de condrossarcomas é possível observar aumento de celularidade, núcleos aumentados, células binucleadas, pleomorfismo nuclear hipercromático, atipia celular, que geralmente deve ser de leve a moderada e particularmente em lesões de grau avançado conter necrose e mitose, podendo também encontrar calcificações e ossificações (MAVROGENIS *et al.*, 2012).

Histopatologicamente os condrossarcomas são divididos em: convencional, células claras, desdiferenciado e mesenquimal. O condrossarcoma convencional constitui aproximadamente 85% de todos os condrossarcomas. Já os subtipos desdiferenciado e mesenquimal são os que apresentam comportamento mais agressivo (VALERY *et al.*, 2015).

1.6.3.1 Condrossarcoma convencional

O condrossarcoma convencional constitui aproximadamente 85% de todos os condrossarcomas e tem localização central ou periférica. As manifestações clínicas mais comuns são dor, aumento de volume e edema local, podendo haver até fraturas patológicas. A radiografia simples é o principal método diagnóstico, onde se pode

observar lesão lítica com calcificações tipo saco de pipoca, insuflação da cortical e aumento do volume das partes moles. A tomografia computadorizada (TC) é importante para avaliar a extensão do tumor e a ressonância magnética é útil na avaliação das lesões periféricas secundárias a osteocondromas. Caso a porção externa de cartilagem do osteocondroma seja maior que 2cm, é sugestivo que essa lesão tenha malignizado para um condrossarcoma (HUVOS, 1983; FECHNER E MILLS, 1993; SCHAJOWICZ, 1994).

1.6.3.2 Condrossarcoma mesenquimal

O condrossarcoma mesenquimal foi descrito em 1959 por Lichtenstein e Bernstein como um tumor raro caracterizado pela presença de áreas dispersas tipo ilhas de cartilagem hialina bem diferenciada juntamente com tecido mesenquimal constituído de células pequenas e arredondadas ou fusiformes (GELDERBLOM *et al.*, 2008). Os principais sítios de acometimento desse tipo de tumor são os ossos da face, principalmente a mandíbula, além das costelas, íleo e coluna vertebral, além de também poder acometer em até um terço dos casos as partes moles (NAKASHIMA *et al.*, 1986).

O condrossarcoma mesenquimal representa 3% de todos os condrossarcomas primários podendo acometer homens e mulheres sem diferença estatística, possuindo maior incidência em pacientes entre a segunda e terceira décadas de vida (BERTONI *et al.*, 1983). Os sintomas clínicos geralmente são dor e aumento de volume local. Radiologicamente o condrossarcoma mesenquimal é caracterizado por lesão lítica,

com destruição óssea de característica permeativa, com infiltração óssea e formação de massa de partes moles (NAKASHIMA *et al.*, 1986).

O aspecto macroscópico é variável podendo ser de coloração branco acinzentado ou avermelhado, mostrando áreas com característica condral, podendo apresentar ainda áreas de hemorragia e necrose. A consistência pode ser firme ou macia, com uma massa bem circunscrita variando de 3 a 30 cm de diâmetro (HUVOS *et al.*, 1983; NAKASHIMA *et al.*, 1986). A análise histopatológica revela um componente bifásico com uma maior área de tecido tumoral composta de células redondas ou fusiformes, que podem fazer diagnóstico diferencial com Sarcoma de Ewing ou lesões vasculares tipo miopericitoma-*like*. Há também uma área menor composta de tecido cartilaginoso bem diferenciado e espaçado (HUVOS *et al.*, 1983; NAKASHIMA *et al.*, 1986). Em relação a imunofenotipagem deste tumor, ele é positivo para SOX9 e negativo para FLI-1 o que em tumores de pequenas células ajuda a diferenciar do Sarcoma de Ewing. O componente de pequenas células do condrossarcoma mesenquimal é positivo para CD99 e para desmina e negativo para CD45 (HOANG *et al.*, 2000)

O tratamento do condrossarcoma mesenquimal é feito com cirurgias com margens amplas, porém também podem ser utilizados esquemas quimioterápicos e de radioterapia em alguns casos. O esquema quimioterápico adotado geralmente é o mesmo utilizado para o sarcoma de Ewing com metotrexato, doxorubicina, cisplatina e ifosfamida (CESARI *et al.*, 2007). A radioterapia também pode ser utilizada no pré-operatório para diminuição do tamanho tumoral antes da cirurgia (DANTONELLO *et al.*, 2008).

1.6.3.3 Condrossarcoma de células claras

O condrossarcoma de células claras foi inicialmente descrito por Unni e colaboradores em 1976 como uma lesão rara compreendendo cerca de 1,6% a 5,4% de todos os condrossarcomas. Essa lesão é considerada um sarcoma de baixo grau, porém também já foi descrita como um condroblastoma maligno. Isso se deve ao fato de localização de ambos tumores na maioria dos casos ocorrer na região epifisária. O condrossarcoma de células claras acomete mais homens do que mulheres (proporção 2:1) e sua incidência é maior em pacientes entre a terceira e quinta décadas de vida. Os sítios mais frequentemente acometidos são as regiões epifisárias do úmero e fêmur proximal, representando 75 % dos casos, seguido pela região do joelho. Todavia, pode haver também o acometimento do crânio, mandíbula, coluna e em múltiplos ossos. (AYOUB et al., 1999; MANFRINI et al., 2014)

A principal manifestação clínica é dor com grande período de duração. Björnsson e colaboradores (1998) verificaram na sua série com 47 pacientes que 55% dos pacientes apresentavam esse tipo de sintoma por pelo menos um ano antes do diagnóstico da lesão, assim como edema e dificuldades para deambular. Alguns pacientes exibiram fratura patológica (2 a 37%). Já outra parte dos pacientes era totalmente assintomática e o diagnóstico foi obtido acidentalmente após a realização de radiografia por motivo não relacionado à lesão.

O condrossarcoma de células claras é identificado radiologicamente como uma lesão lítica na região epifisária, podendo acometer ainda a metáfise. Pode ainda apresentar ou não lesão com halo de esclerose, fazendo diagnóstico diferencial preferencialmente com condroblastoma, tumor de células gigantes, condroma e

condroma fibromixoide. Na RM, a lesão é caracterizada por um sinal intermediário em T1 e um hipersinal em T2 com a lesão bem delimitada a região epifisária (FOBBEN *et al.*, 1987).

Histologicamente o condrossarcoma de células claras se caracteriza por um mix de lesões sólidas e não sólidas, apresentando células tumorais largas com padrão ovoide, com um citoplasma abundante claro com núcleos centrais e com a presença de tecido ósseo trabecular entre o conjunto de células tumorais. Na avaliação imunohistológica, esse tipo de tumor cora fortemente para a família de proteínas S-100 (AYOUB *et al.*, 1999).

O tratamento para o condrossarcoma de células claras é predominantemente cirúrgico, seja ele feito intralesional com curetagem e cimentação ou por ressecção com margens amplas. Estudos mostraram que as cirurgias intralesionais possuem uma maior taxa de recidiva local mesmo com o uso de adjuvantes chegando a variar de 83 a 86 % e com uma taxa de mortalidade de 29 a 50 % em algumas séries. Em contraste, a ressecção em bloco com margem oncológica possui uma taxa de recidiva local menor que 15% e de mortalidade menor ainda. Em algumas séries foram usados o tratamento com radioterapia com intuito paliativo, porém com resultado prognóstico muito ruim (AYOUB *et al.*, 1999; MANFRINI *et al.*, 2014).

1.6.3.4 Condrossarcoma desdiferenciado

O condrossarcoma desdiferenciado é a variante mais agressiva dos condrossarcomas, caracterizado pelo bimorfismo histológico, onde na lesão se encontra um condrossarcoma de baixo grau associado a um sarcoma de alto grau não

cartilagenoso.

Este tumor representa 10 a 15% de todos os condrossarcomas centrais, com uma maior incidência na quinta década de vida, como demonstraram as séries de Staals *et al.*, de 2007 do Instituto Rizzoli e Dickey *et al.*, em 2004 na Mayo Clinic. Os pacientes portadores da Síndrome de Maffucci e da Síndrome de Ollier possuem uma maior propensão de desenvolver o condrossarcoma desdiferenciado 10 anos antes do que a maioria da população. Os principais sítios de acometimento do condrossarcoma desdiferenciado são os mesmos do condrossarcoma clássico central: fêmur, pelve e úmero (STAALS *et al.*, 2007.)

As principais manifestações clínicas desse tipo de tumor são dor, aumento de volume e, em alguns casos, os pacientes apresentam fratura patológica. A apresentação radiológica do condrossarcoma desdiferenciado na radiografia simples é bem característica, pois evidencia destruição da cortical, com ossificações do tipo saco de pipoca e lesão de partes moles. A TC consegue mostrar até 50% das características bimórficas do condrossarcoma desdiferenciado e a RM atinge uma taxa de até 30% mostrando áreas predominantemente líticas, com calcificações centrais e invasão de partes moles. Além disso, estes métodos de imagem são recursos importantes para realização do planejamento cirúrgico, verificando se as lesões de partes moles acometem ou não os feixes vasculo nervosos, determinando as margens de segurança para cirurgia (MANDAHL *et al.*, 2002).

A avaliação histológica de cada um desses tumores apresenta um condrossarcoma de baixo grau associado a um sarcoma de alto grau. Na série do Instituto Rizzoli, 74,8% dos componentes desdiferenciados, eram osteossarcomas, 15,4 % Fibrossarcoma, 7,3% Fibrohistiocitoma Maligno e o restante os outros

sarcomas. Esse componente desdiferenciado de alto grau direciona o tratamento com quimioterapia neoadjuvante. A percentagem de diferenciação está relacionada ao prognóstico lesões com > 50% de diferenciação tem pior prognóstico. Outro fator preditivo de sobrevida e prognóstico é a presença ou não de metástase no diagnóstico (MAVROGENIS *et al.*, 2012)

1.7 Tratamento do condrossarcoma

A maioria dos condrossarcomas cresce lentamente, é localmente invasiva e possui baixa taxa de formação de metástase em relação a outros tumores ósseos. Acredita-se que por conta de sua matriz extracelular, do baixo percentual de células em divisão e da pobre vascularização, esses tumores sejam relativamente resistentes à quimioterapia e à radioterapia. Em função disto, a ressecção cirúrgica tem sido o pilar de tratamento desta patologia nas últimas cinco décadas (LEE *et al.*, 1999; GELDERBLOM *et al.*, 2008; ANDREOU *et al.*, 2011; MAVROGENIS *et al.*, 2012; MEREROND *et al.*, 2013; GUIMARAES; CHOJNIAK, 2015)). Contudo, pacientes que apresentam condrossarcoma mesenquimal ou desdiferenciado podem eventualmente ser tratados com quimioterapia e radioterapia, em geral quando é realizada uma ressecção cirúrgica incompleta. Isso ocorre quando a remoção do tumor se mostra inviável, seja por ser um local de difícil acesso ou pela cirurgia ser complicada, com chances de levar o paciente a óbito (MAVROGENIS *et al.*, 2012).

1.7.1 Tratamento cirúrgico

O tratamento padrão para todos os tipos e subtipos de condrossarcoma não metastático é o tratamento cirúrgico, o qual oferece a única chance de cura para esta doença. O tipo ideal de tratamento cirúrgico depende, contudo, do grau histológico, da localização e da extensão do tumor.

Em tumores centrais de baixo grau, a principal modalidade de cirurgia é a intralesional, que é uma cirurgia preservadora que proporciona uma menor morbidade local. Após ser feita uma extensa curetagem intralesional, é necessário realizar um tratamento local adjuvante podendo ser ele químico (fenolização), físico (uso de brocas de alta velocidade), crioterapia (nitrogênio líquido), bisturi de argônio ou bisturi elétrico. O defeito pós-curetagem pode ser reconstruído com enxerto ósseo ou com cimento ósseo. Este último possui a vantagem de permitir carga precocemente e ser melhor para avaliar recidiva local (LEERAPUN *et al.*, 2007; HICKEY *et al.*, 2011). Neste sentido, Erikinson e colaboradores (1980) e Ozaki e colaboradores (1996) verificaram que a recidiva local pode variar de 50 a 92% dependendo da série de casos.

Para os pacientes com tumores de graus histológicos intermediário ou alto, ou ainda aqueles que apresentam envolvimento do tecido intra-articular, a excisão intralesional representa uma forma inadequada de tratamento, uma vez que resulta em altas taxas de recidiva local. Nestes casos, o mais adequado é a cirurgia ampla, onde é realizada uma excisão local em bloco com margens livre. Dependendo da localização do tumor, uma ressecção ampla pode levar a uma considerável morbidade e pode

exigir uma reconstrução com preservação do membro, seja ela biológica ou mediante artroplastias não convencionais (STREITBURGER *et al.*, 2009).

A maioria dos autores consideram que a cirurgia ampla deveria ser o tratamento preferencial para condrossarcoma de baixo grau que envolvam o esqueleto axial e a pelve. A justificativa para tal é a alta taxa de recidiva local observada em pacientes com este perfil que foram submetidos à cirurgia intralesional e marginal e, também, a maior incidência de doença metastática nestes casos (STREITBURGER *et al.*, 2009; WEBER *et al.*, 2002; NORMAND *et al.*, 2006).

Nos condrossarcomas periféricos secundários a um osteocondroma preexistente, a remoção cirúrgica completa da capa de cartilagem com a pseudocápsula proporciona excelentes resultados clínicos e locais em longo prazo. Em uma série de 107 pacientes com tumor secundário a osteocondromas solitário ou múltiplos, as taxas de recorrência em 5 e 10 anos após a cirurgia local foram de 16 e 18%, respectivamente, e a taxa de mortalidade em 10 anos foi de apenas 5%. Dos 63 pacientes que tiveram seu tratamento primário, 26 tiveram excisão ampla (nenhuma recidiva), 36 tiveram uma excisão marginal (10 apresentaram recidiva local), e um paciente que teve uma excisão intralesional também desenvolveu recidiva local. Dos 45 pacientes que receberam tratamento para recorrência local, 15 morreram em função da evolução da doença (AHMED *et al.*, 2003).

Nos condrossarcomas da pelve, a capa de cartilagem pode ser de difícil ressecção marginal, tendo melhores resultados quando se faz uma ressecção ampla (STREITBURGUER *et al.*, 2009). Como exemplo, numa série de 61 pacientes com condrossarcoma G1 ou G2 secundários a osteocondroma na pelve, a taxa de

recorrência local após ressecção ampla foi 3% e nos casos com ressecção incompleta ou marginal foi de 23 % (DONATI *et al.*, 2005)

Nos casos onde ocorre a recidiva local de uma lesão G1, sem que haja aumento de seu grau histológico, deve-se repetir a ressecção intralesional com a terapia adjuvante local (SCHAWB *et al.*, 2007). Quando há recorrência local de um condrossarcoma intermediário ou de alto grau localizado nos ossos longos ou recorrência de qualquer grau histológico nos ossos chatos, o tratamento indicado para essa recidiva é uma ressecção ampla, embora seja muitas vezes um desafio para o cirurgião alcançar margens cirúrgicas adequadas nestes pacientes (WEBER *et al.*, 2002). A sobrevivência em longo prazo é possível em um número significativo de pacientes. Em uma série de 28 pacientes tratados cirurgicamente para recorrência de condrossarcoma do esqueleto apendicular ou da pelve, os pacientes com condrossarcoma G1 tiveram 3% de recorrência, os G2 tiveram 61% de recidiva e os de G3 33% de recidiva. Já a taxa de sobrevivência após recorrência local foi de 59% em 5 anos (KIM *et al.*, 2015).

A heterogeneidade tumoral observada na biópsia de diagnóstico suscita variação na interpretação histopatológica e é um fator complicador na decisão de executar uma curetagem ao invés de uma cirurgia ampla. É possível que ocorra falha em se reconhecer áreas de alto grau em um condrossarcoma predominantemente de baixo grau. A fim de minimizar este risco, a biópsia de diagnóstico deve sempre ser dirigida para as áreas mais agressivas do tumor que aparecem nos estudos radiográficos (ou seja, os componentes dos tecidos moles ou as regiões com mineralização limitada ou sem matriz). (BROWN *et al.* 2014)

1.7.2 Radioterapia como tratamento para o condrossarcoma

A maioria dos condrossarcomas apresenta crescimento lento devido a sua baixa taxa de multiplicação celular. Como a citotoxicidade relacionada com a radiação é dependente de divisão celular, tumores condrogênicos são considerados relativamente radorresistentes. No entanto, a radioterapia (RT) pode ser benéfica em duas situações. A primeira seria depois de uma ressecção com margens comprometidas de um tumor convencional de alto grau, desdiferenciado ou condrossarcoma mesenquimal. Essa intervenção permitiria maximizar a probabilidade de controle local e poderia favorecer a cura da doença após a cirurgia. A segunda é em situações em que o tumor é irresssecável devido a inaceitável morbidade sendo a RT utilizada como tratamento paliativo (NORMAND *et al.*, 2006).

Quando a radioterapia é realizada com finalidade curativa, doses excedendo 60 Gray são necessárias para atingir o controle local. No entanto, a aplicação desta elevada dose é contraindicada em áreas específicas como, por exemplo, a base do crânio, devido à grande morbidade. Infelizmente, a RT é frequentemente indicada no pós-operatório de tumores menos acessíveis para ressecção radical em comparação com lesões no esqueleto apendicular, fazendo-se necessário o controle local com a RT.

Os benefícios da RT podem ser ilustrados por uma série de 21 doentes com condrossarcoma primário da coluna vertebral que foram submetidos a 28 procedimentos cirúrgicos incluindo sete ressecções completas e 21 ressecções parciais. A taxa de sobrevida média para esse grupo foi de seis anos, e com adição da RT à ressecção prolongou a média de intervalo livre de doença de 16 para 44 meses

(YORK *et al.*, 1999). Outro estudo demonstrou um alto índice de controle local (90%) com a adição de RT neoadjuvante ou RT adjuvante à ressecção cirúrgica em um grupo de 60 pacientes com alto risco de condrossarcoma extracraniano. Destes pacientes, 50% ou tinham uma margem cirúrgica microscopicamente positiva ou margens grosseiramente positivas após ressecção (GODA *et al.*, 2011).

A RT paliativa também é uma opção razoável para o tratamento local de um condrossarcoma primário ou localmente recorrente se a ressecção não for viável ou causar uma morbidade inaceitável. Isto é particularmente verdadeiro para o condrossarcoma mesenquimal, que é mais radiosensível do que os demais subtipos. O benefício da RT neste cenário pode ser ilustrado por uma revisão retrospectiva de 15 pacientes com condrossarcoma mesenquimal tratados em vários protocolos da Sociedade Alemã de Oncologia Pediátrica e Hematologia. Todos os pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica, sendo esta completa em oito pacientes, treze receberam quimioterapia e seis foram irradiados. Em um acompanhamento médio de 9,6 anos, quatro dos sete pacientes incompletamente ressecados ainda estavam vivos, três dos quais tinham sido irradiados (DANTONELLO *et al.*, 2008).

O mecanismo de resistência à radiação do condrossarcoma tem sido cada vez mais compreendido e pode estar relacionado com a hipóxia tecidual local, como já foi descrito em outros tumores (DUNST *et al.*, 2003). Os baixos níveis relativos de oxigênio previnem a formação e a propagação de radiação induzida, que acarretaria a lesão da cadeia simples e dupla do DNA da célula tumoral (DUNST *et al.*, 2003). Além disso, a expressão do fator induzido por hipóxia (HIF-1 α) pelas células do condrossarcomas, em associação com o aumento dos níveis da proteína anti-apoptótica Bcl-2 poderiam contribuir para a resistência do tumor à radioterapia e à

quimioterapia (KUBO *et al.*, 2008). Aliado a isso, a expressão de p16 ink4a uma proteína supressora de tumor, também parece ter um papel na resistência dos condrossarcomas à radiação (MOUSAVI-HARAMIET *et al.*, 2006)

1.7.3 Quimioterapia

O condrossarcoma é caracterizado como um tumor quimioresistente principalmente os condrossarcomas convencionais, que são os mais prevalentes, bem como o condrossarcoma de células claras, que são de baixo grau. Os agentes quimioterápicos atuam principalmente em tumores de alto grau, os quais apresentam um elevado índice mitótico. As principais razões pelas quais os condrossarcomas são resistentes à quimioterapia são o difícil acesso das drogas quimioterápicas ao tecido tumoral devido à pouca vascularização a expressão de proteínas associadas à resistência a múltiplos fármacos como a glicoproteína P, um produto do gene *ABCB1* (TEREK *et al.*, 1998; STAALS *et al.*, 2006; GELDERBLOM *et al.*, 2008).

O benefício da quimioterapia para os condrossarcomas de alto grau (G2 ou G3) é de difícil avaliação. Isso se deve principalmente à raridade desta doença que, consequentemente, se reflete no irrisório número de estudos prospectivos e randomizados sobre o assunto, o que dificulta o estabelecimento de protocolos de tratamento. As séries relatadas na literatura apresentam um número restrito de pacientes e a grande maioria é retrospectiva (VAN MALDEGEM *et al.*, 2014).

Não há nenhum protocolo estabelecido para o uso de QT adjuvante para o tratamento de condrossarcomas de baixo grau e intermediário. No tratamento dos condrossarcoma mesenquimal e desdiferenciado, o benefício dessas medicações ainda

é incerto. No condrossarcoma desdiferenciado, estudos retrospectivos sugeriram que o uso de QT após a cirurgia aumenta a sobrevida dos pacientes em comparação ao tratamento cirúrgico isolado (STAALS *et al.*, 2007).

Acredita-se que o condrossarcoma mesenquimal possa ser mais sensível à QT do que os outros subtipos de condrossarcoma, mas os dados ainda são limitados. Um estudo com 15 casos de condrossarcoma mesenquimal (todos não metastáticos, e a maioria extraóssea) foi relatado a partir dos dados do Grupo de estudos de Tecidos Moles e Osteossarcoma da Sociedade Alemã de Oncologia Pediátrica e Hematologia. Todos os pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, que foi completa em oito; 13 receberam QT e seis foram irradiados. Os regimes de tratamento consistiam de uma variedade de medicamentos de quimioterapia administrados em diversas combinações e ensaios. A resposta à QT de indução pode ser avaliada em sete pacientes, quatro dos quais tiveram uma redução de 50% do volume do tumor ou mais de 50% de desvitalização histológica. Em um acompanhamento médio de 9,6 anos, recorrências tardias características não foram observadas e as taxas de sobrevida livre de doença e de sobrevida global em 10 anos foram de 53% e 67%, respectivamente. Os autores concluíram que estes resultados foram melhores do que o esperado, e atribuíram os melhores resultados ao tratamento com modalidade combinada (DANTONELLO *et al.*, 2008).

Em uma série retrospectiva de 26 pacientes com condrossarcoma mesenquimal tratados no Instituto Rizzoli, 24 pacientes foram tratados cirurgicamente, 12 dos quais receberam quimioterapia. Após o acompanhamento médio de 48 meses, 10 permaneceram vivos. As taxas de sobrevida livre de doença em 10 anos foram significativamente maiores entre aqueles que receberam QT (31%

contra 19% que não receberam QT) assim como foi a sobrevivência global (76% contra 17% que não receberam QT) (CESARI *et al.*, 2007).

Benefícios da quimioterapia também foram relatados em um estudo retrospectivo com 113 pacientes diagnosticados com condrossarcoma mesenquimal realizado pela *European Musculoskeletal Oncology Society* (EMSOS). Neste estudo, 95 pacientes com doença localizada foram tratados cirurgicamente sendo que destes 54 receberam quimioterapia (21 no pré-operatório, 30 no pós-operatório e 3 em ambos). As taxas de sobrevivência em cinco e 10 anos foram de 79% e 60%, respectivamente. As taxas de SOBREVIVÊNCIA global em 5 e 10 anos foram significativamente maiores entre os pacientes que receberam QT (84% e 80%, respectivamente) em comparação com aqueles que não o fizeram (73% e 46%, respectivamente) (FREZZA *et al.*, 2015).

Embora a maioria dos pacientes com recidiva ou sarcoma metastático não respondam aos regimes de quimioterapia usuais para um sarcoma avançado, há relatos isolados de sucesso do tratamento com ifosfamida isolada, quimioterapia baseada em doxorubicina, ou metotrexato isolado (NOOIJ *et al.*, 2005; Dantonello *et al.*, 2008; ITALIANO *et al.*, 2013; DELEPINE *et al.*, 1988; DEBRUYNE *et al.*, 2007).

1.7.4 Acompanhamento pós-tratamento

Diretrizes baseadas no consenso da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomendam o exame físico, hemograma completo, radiografia de tórax bem como de imagem local, a cada três meses para os primeiros dois anos após o tratamento, a cada quatro meses durante o 3º ano, a cada seis meses para os 4º e 5º anos e depois anualmente. A vigilância pós-tratamento de rotina deve ser realizada por 10 anos, uma vez que recorrências tardias podem ocorrer (GUIFFRIDA *et al.*, 2009; SOPTA *et al.*, 2008; ORNITZ *et al.*, 2002).

2 JUSTIFICATIVA

O Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia é o instituto de referência em traumatologia e ortopedia do Ministério da Saúde. O Centro de Oncologia Ortopédica do INTO é responsável pelo tratamento cirúrgico dos pacientes portadores de tumores ósseos. O condrossarcoma é um raro tumor maligno do osso, de difícil diagnóstico e que exige grande experiência clínica para se determinar o melhor tipo tratamento. Idealmente, o diagnóstico desta patologia deveria ocorrer o mais breve possível o que, em tese, garantiria maior chance de cura ou de sobrevida ao paciente, além de uma maior preservação da região anatômica acometida pela doença. Porém, temos observado em nossa prática clínica no INTO que, para muitos pacientes, existe um considerável atraso entre a apresentação dos primeiros sintomas e o diagnóstico final de condrossarcoma. Acreditamos que esse atraso ocorra principalmente em função da falta de médicos especializados e pela demora para realização de exames complementares no Sistema Único de Saúde (SUS), o qual deveria proporcionar o encaminhamento o mais breve possível do paciente para unidades quaternárias como o INTO. Desta forma, acreditamos que mapear o tempo para o diagnóstico desta patologia e entender as consequências que o mesmo acarreta ao paciente, seria de grande valia para propor mudanças futuras que venham a beneficiar os pacientes bem como reduzir gastos do SUS.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

O objetivo do estudo foi realizar uma avaliação epidemiológica retrospectiva dos pacientes com condrossarcoma tratados no INTO e identificar se o tempo de início dos sintomas até o diagnóstico tem influência na escolha do método cirúrgico para tratamento desses pacientes.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar o índice de preservação de membros (*limb salvage*) realizados pelo Centro de Oncologia Ortopédica do INTO.

Identificar se o procedimento cirúrgico adotado está relacionado ao tipo histológico e estadiamento da lesão

Avaliar o impacto do tempo entre sintomas e diagnóstico e o tempo entre diagnóstico o início do tratamento no desfecho final de cada paciente.

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Estudo epidemiológico: estudo retrospectivo

Foi realizado um estudo descritivo retrospectivo da ocorrência de condrossarcoma nos pacientes tratados pelo COO do INTO no Rio de Janeiro entre 2004 e 2016.

4.2 Critérios de inclusão dos pacientes

Foram incluídos nesse estudo todos os pacientes diagnosticados com condrossarcoma pelo COO do INTO no Rio de Janeiro entre o período de 2004 a 2016. O diagnóstico de condrossarcoma foi dado pela Unidade de Anatomia Patológica (UANAT) do INTO. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INTO com o número **CAAE: 30697714.5.0000.5273** (ANEXO I).

4.3 Análise estatística

4.3.1 Variáveis coletadas no estudo

Para a análise foram coletados dados do registro médico dos pacientes as seguintes variáveis: gênero, tipo histológico, estadiamento, tipo de cirurgia, presença de metástase e ocorrência de óbito. Além destas variáveis, foram coletadas a data do início dos sintomas e a data do diagnóstico, que foram utilizadas para estimar o tempo de diagnóstico conforme descrito na seção seguinte.

4.3.2 Tratamento dos dados

Após o levantamento dos dados, o tempo de diagnóstico para cada paciente foi determinado como o tempo decorrido entre o início dos sintomas relatado pelo o paciente e a data do diagnóstico. Os pacientes foram estratificados em relação ao tempo do início dos sintomas até o diagnóstico, sendo divididos em até três meses do início dos sintomas, de três a seis meses, de seis meses a um ano, de um ano até três anos e por fim os pacientes que tiveram este tempo maior do que três anos.

4.3.3 Análise descritiva

Como todas as variáveis do estudo são categóricas (gênero, tipo histológico, presença de metástase, ocorrência de óbito, tipo de cirurgia, estadiamento e tempo estratificado de diagnóstico), as mesmas foram descritas como frequência (n) e proporção (%) em tabelas e figuras.

4.3.4 Associação entre dados categóricos

A fim de avaliar se havia associação dos dados categóricos, foram criadas tabelas de contingência que estratificam os dados pelos desfechos de interesse. Nestas investigações as seguintes variáveis foram consideradas: desfechos de interesse, estadiamento, presença de metástase, tempo de cirurgia e óbito.

Desta forma, o estadiamento foi testado como desfecho para os preditores tipo de cirurgia, gênero, tipo histológico e presença de metástase. Quando o tempo de diagnóstico foi testado como desfecho os preditores avaliados foram estadiamento, tipo histológico, presença de metástase e óbito. A presença de metástase foi avaliada como desfecho para os preditores tipo histológico, o gênero e o tipo de cirurgia. Por

fim quando o óbito foi considerado o desfecho os preditores testados foram o tipo histológico, o estadiamento, o tipo de cirurgia e a presença de metástase. Como em algumas variáveis não havia observações suficientes para algumas categorias, a significância estatística da associação foi avaliada com o Teste Exato de Fisher, é usado para amostras pequenas e produz menos erro em relação ao teste do qui-quadrado. O teste de Fisher permite calcular a probabilidade de associação das características que estão em análise, ou seja, a probabilidade de serem independentes. Em todas as análises foi utilizado o nível de significância de 5%.

4.3.5 Software usado para a análise estatística

As análises dos dados foi realizada no *software* estatístico R, versão 3.3.2 (<https://www.R-project.org>).

5 RESULTADOS

5.1 Descritivo dos pacientes estudados

Após a análise dos prontuários, foram incluídos no estudo 65 pacientes com diagnóstico de condrossarcoma confirmado, tratados no INTO no período de 2004 a 2016. Dos 65 pacientes, somente 1 paciente não foi submetido a nenhum tratamento cirúrgico ou radioterápico, devido ao falecimento do mesmo logo após o diagnóstico. Em relação ao gênero, a população de estudo foi composta por 36 homens (55,4%) e 29 mulheres (44,6%), com faixa etária que variou entre 6 e 86 anos e com média de 50 anos de idade.

Para melhor avaliarmos a amostra, os pacientes foram divididos inicialmente em dois grandes grupos. Para isso, levamos em conta a localização topográfica das lesões. O primeiro grupo foi nomeado de esqueleto axial, onde os principais ossos acometidos foram a pelve, a coluna e a cintura escapular. Este grupo compreendeu 18 indivíduos (27,7%). O segundo grupo foi nomeado esqueleto apendicular onde foram incluídos pacientes com lesões nos seguintes ossos: fêmur, tíbia, úmero, antebraço mãos e pés. Este grupo foi composto por 47 indivíduos (72,3%) (

Figura 5-1).



18(27.7%)



47 (72.3%)

Figura 5-1. Incidência topográfica dos pacientes com condrossarcoma do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad.

O critério tempo de diagnóstico foi determinado levando em consideração o tempo do início dos sintomas, relatado pelo paciente, até o diagnóstico definitivo, dado pela UANAT do INTO. O tempo de diagnóstico variou de 1 mês a 108 meses, com uma média de 20,5 meses até o diagnóstico. Para uma análise mais detalhada, os pacientes foram estratificados em 5 grupos, de acordo com o tempo decorrido até o diagnóstico final. Desta forma, observamos que 8 indivíduos (12,3%) foram diagnosticados com menos de 3 meses, 5 indivíduos (7,7%) receberam o diagnóstico entre 3 e seis meses, 19 indivíduos (29,2%) foram diagnosticados entre 6 meses e 1 ano, 24 indivíduos (36,9%) entre 1 ano e 3 anos e 9 (13,8%) indivíduos receberam o diagnóstico 3 anos após o início dos sintomas (**Tabela 5-1**).

Tabela 5-1. Estratificação do tempo de diagnóstico dos pacientes.

Tempo de Diagnóstico		
Número de Indivíduos		
Tempo	Absoluto	Porcentagem
3 meses	8	12,3%
3 a 6 meses	5	7,7%
6 meses a 1 ano	19	29,2%
1 a 3 anos	24	36,9%
Mais de 3 anos	9	13,8%

Após o diagnóstico os pacientes foram divididos de acordo com os critérios propostos por Evans e colaboradores em 1977 (Evans *et al.*, 1977) para classificação histológica dos condrossarcomas que são distribuídos em G1, G2, G3, condrossarcoma de células claras e desdiferenciado. Nós obtivemos em nosso levantamento 26 (40%) pacientes com condrossarcoma G1, 19 (29,2%) pacientes com condrossarcoma G2, 4 (6,2%) pacientes com condrossarcoma G3, 4 (6,2%) pacientes com condrossarcoma de células claras e 12 (18,5%) pacientes com condrossarcoma desdiferenciado. Em nossa série não tivemos nenhum paciente diagnosticado com condrossarcoma mesenquimal (

Tabela 5-2).

Tabela 5-2. Distribuição dos casos de acordo com o grau histológico do condrossarcoma segundo a classificação de Evans *et al.*, 1977.

Classificação histológica	Número de pacientes	Porcentagem
G1	26	40 %

G2	19	29,2 %
G3	4	6,2 %
Células claras	4	6,2 %
Desdiferenciado	12	18,5 %

Todos os pacientes foram estadiados seguindo os critérios propostos por Enneking e colaboradores (Ennekinh *et al.*, 1980). Para esta classificação foram avaliados o grau da lesão, baixo ou alto grau, sua localização, intracompartmental ou extracompartmental, e a presença ou não de metástase ao diagnóstico. Foram encontrados 20 (30,8%) pacientes com lesão de baixo grau e intracompartmental (IA), 10 (15,4%) pacientes com lesões de baixo grau e extracompartmental (IB), 9 (13,8%) pacientes com lesões de alto grau e intracompartmental, 22 (33,8%) pacientes com lesão de alto grau e extracompartmental e 4 (6,1%) pacientes apresentaram metástase ao diagnóstico (**Tabela 5-3**).

Tabela 5-3. Estadiamento do condrossarcoma pelo critério de Ennekinh *et al.*, 1980.

Estadiamento do condrossarcoma	
Intracompartmental baixo grau	30,8%
Intracompartmental alto grau	15,4%
Extracompartmental baixo grau	13,8%
Extracompartmental alto grau	33,8%

O tratamento cirúrgico a que os pacientes foram submetidos foi classificado de acordo com os critérios dispostos pela cirurgia oncológica. Dessa forma, observamos

que 7 (10,8%) indivíduos foram tratados com cirurgias intralesionais (curetagem); 1 (1,5%) paciente foi tratado com cirurgia marginal; 37 (56,9%) pacientes foram submetidos a cirurgia ampla; 18 (27,7%) pacientes foram submetidos a cirurgia radical com amputação ou desarticulação, 1 (1,5%) paciente foi submetido a tratamento com radioterapia, pelo fato do tumor ser irresssecável; e por fim, 1 (1,5%) paciente não foi submetido a nenhum tipo de tratamento, devido ao óbito logo após o diagnóstico (**Tabela 5-4**). Ao analisarmos o índice de cirurgias preservadoras, nós encontramos 45 (69,2%) pacientes tiveram o membro preservado.

No diagnóstico inicial foram identificados quatro pacientes com metástase na primeira consulta (6,1%), e oito pacientes que desenvolveram metástase durante o acompanhamento (12,3%), totalizando doze pacientes diagnosticados com metástase durante o tratamento do condrossarcoma (18,4%).

Tabela 5-4: Tipos de cirurgias realizadas nos pacientes com condrossarcoma.

Tipo de Cirurgia	Número Absoluto	Porcentagem
Curetagem	7	10,8%
Cirurgia marginal	1	1,5%
Cirurgia ampla	37	56,9%
Cirurgia radical	18	27,7%
Radioterapia	1	1,5%

5.2 Tempo de diagnóstico

Em seguida avaliamos qual seria o impacto do tempo de diagnóstico sobre o estadiamento, o tipo histológico e o tratamento a ser escolhido para cada paciente. Os dados mostraram que a demora na identificação do tipo de tumor não possui correlação com a amputação do membro na nossa série de análise. Assim como não houve relevância estatística entre o tempo de diagnóstico com o tipo histológico e o estadiamento, como observado nas **Figura 5-2**, **Figura 5-3** e **Figura 5-4**, respectivamente.

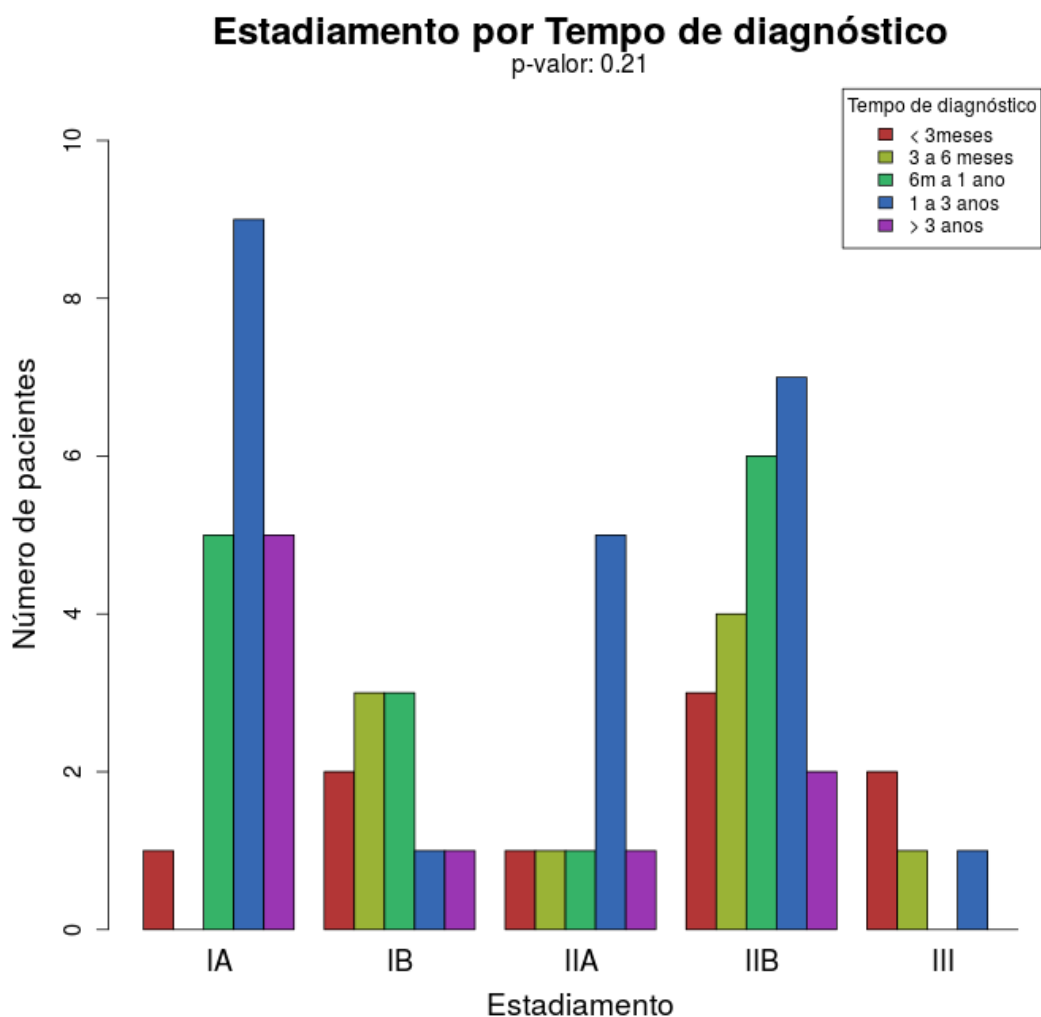


Figura 5-2. Avaliação do estadiamento por tempo de diagnóstico. No tempo de diagnóstico menor que 3 meses houve 1 paciente IA, 2 pacientes IB, 1 paciente IIA, 3 pacientes IIB, 2 pacientes III. No tempo de diagnóstico de 3 a 6 meses houve 3 pacientes IB, 1 paciente IIA, 4 pacientes IIB, 1 paciente III. No tempo de diagnóstico de 6 meses a 1 ano houve 5 pacientes IA, 3 pacientes IB, 1 paciente IIA e 6 pacientes IIB. No tempo de diagnóstico de 1 a 3 anos, houve 9 pacientes IA, 1 paciente IB, 5 pacientes IIA, 7 pacientes IIB, 1 paciente III. No tempo de diagnóstico maior que 3 anos houve 5 pacientes IA, 1 paciente IB, 1 paciente IIA e 2 pacientes IIB. *p*-valor: <0,21.

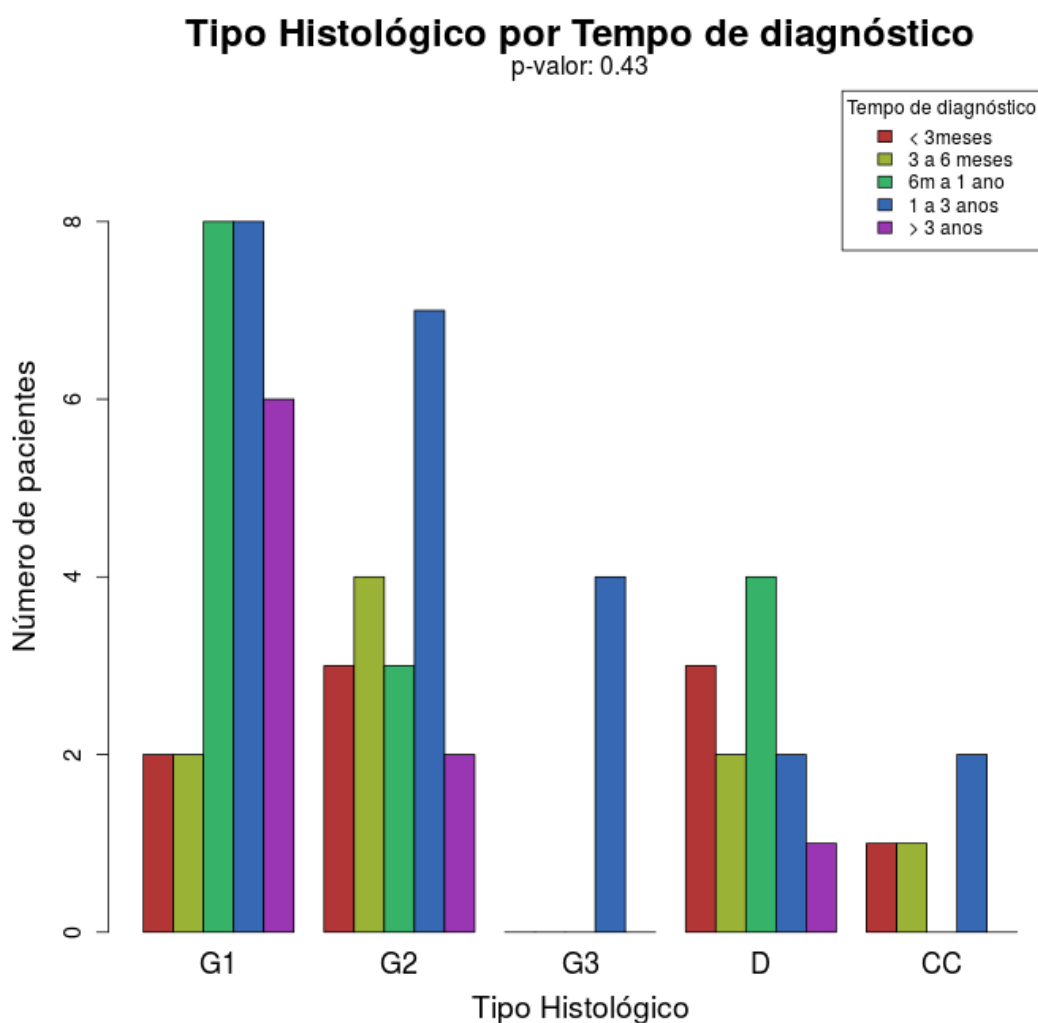


Figura 5-3. O tipo histológico do condrossarcoma por tempo de diagnóstico. No tempo de diagnóstico menor que 3 meses foram encontrados 2 pacientes G1, 3 pacientes G2, 3 pacientes com condrossarcoma desdiferenciado e 1 paciente diagnosticado com condrossarcoma de células claras. No tempo de diagnóstico de 3 a 6 meses foram encontrados 2 pacientes G1, 4 pacientes G2, 2 pacientes com condrossarcoma desdiferenciado e 1 paciente diagnosticado com condrossarcoma de células claras. No tempo de diagnóstico de 6 meses a 1 ano foram encontrados 8 pacientes G1, 3 pacientes G2, 4 pacientes com condrossarcoma desdiferenciado. No tempo de diagnóstico de 1 a 3 anos foram encontrados 8 pacientes G1, 7 pacientes G2, 4 pacientes G3, 2 pacientes com condrossarcoma desdiferenciado e 2 pacientes diagnosticados com condrossarcoma de células claras. No tempo de diagnóstico maior que 3 anos foram encontrados 6 pacientes G1, 2 pacientes G2 e 1 pacientes com condrossarcoma desdiferenciado. p -valor: $<0,425$.

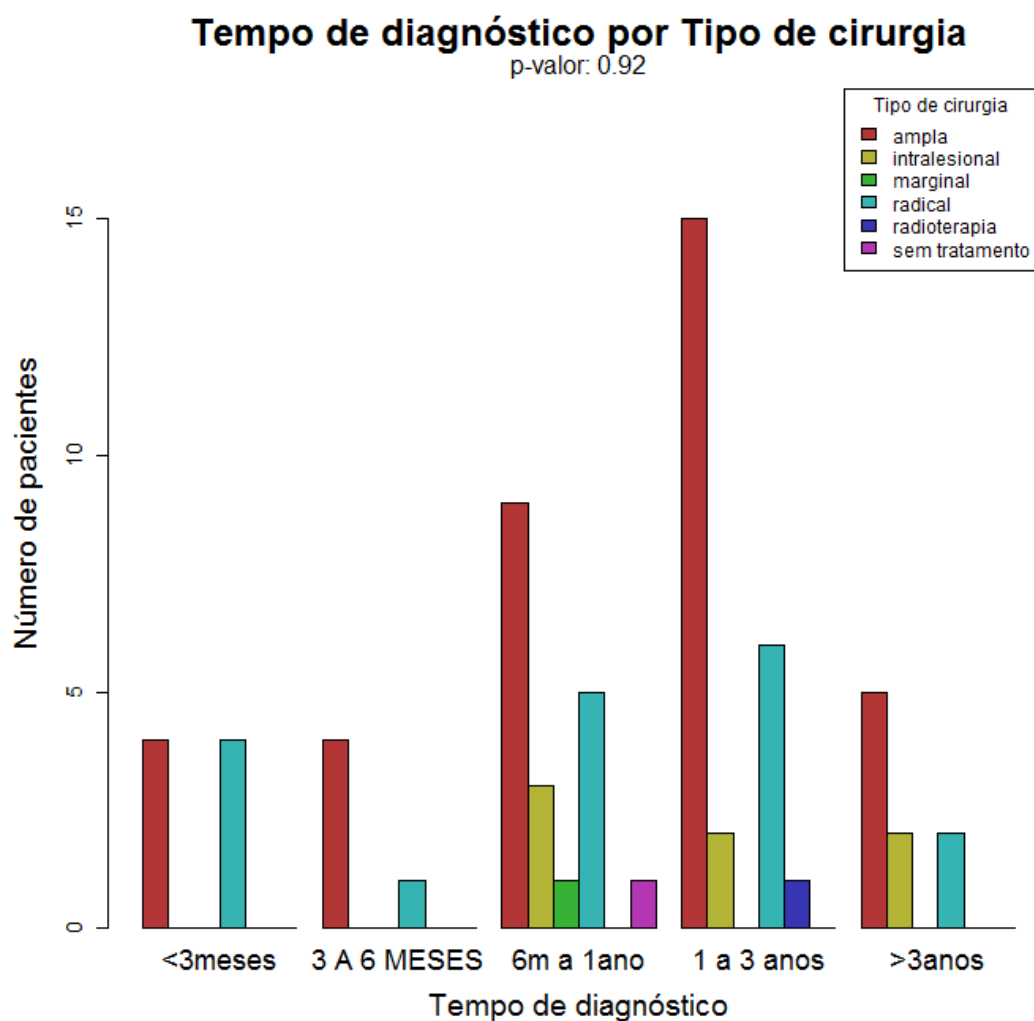


Figura 5-4. Avaliação do tempo de diagnóstico por tipo de cirurgia. No tempo de diagnóstico maior que 3 meses foram realizadas 5 cirurgias amplas e 4 cirurgias radicais. No tempo de diagnóstico de 3 a 6 meses foram realizadas 5 cirurgias amplas, 3 cirurgias radicais e 1 paciente foi a óbito antes da cirurgia. No tempo de diagnóstico de 6 meses a 1 ano foram realizadas 9 cirurgias amplas, 2 intralesionais, 1 marginal e 3 radicais. No tempo de diagnóstico de 1 a 3 anos foram realizadas 14 cirurgias amplas, 2 intralesionais, 6 radicais e 1 paciente foi submetido a tratamento por radioterapia. No tempo de diagnóstico maior que 3 anos foram realizadas 4 cirurgias amplas, 3 intralesionais e 2 radicais. p -valor: <0,648.

5.3 Estadiamento

O estadiamento é fundamental para classificação do tumor e assim usado para ditar o tratamento a ser escolhido. Ao cruzarmos os dados do estadiamento com o gênero dos pacientes não encontramos nenhuma relação, dada a não significância do p -valor 0,11 (**Figura 5-5**).

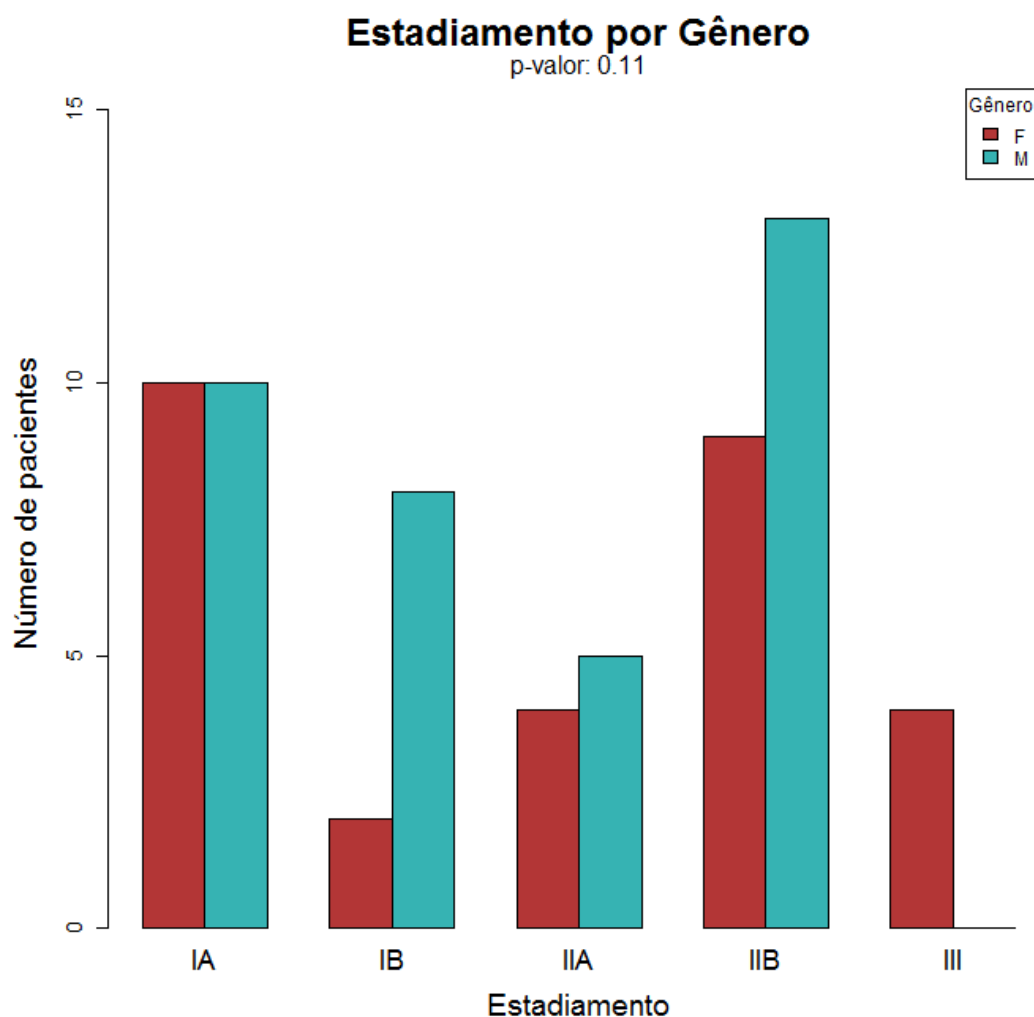


Figura 5-5. Relação do estadiamento clínico por gênero em pacientes portadores de condrossarcoma. Dos pacientes estadiados como: IA, 10 são do gênero feminino (50%) e 10 são do gênero masculino (50%). Dos pacientes estadiados como IB, 2 são do gênero feminino (20%) e 8 são do gênero masculino (80%). Dos pacientes estadiados como IIA, 4 são do gênero feminino (44,4%) e 5 são do gênero masculino (55,6%). Dos pacientes estadiados como IIB, 9 são do gênero feminino (40,9%) e 13 são do gênero masculino (59,1%). Os pacientes estadiados como III, foram compostos por 4 indivíduos do gênero feminino (100%). *p*-valor: <0,11.

Nós buscamos compreender a relação entre o estadiamento e o tipo histológico do condrossarcoma, haja vista que o estadiamento se fundamenta no grau histológico. A maioria das lesões de baixo grau foram intracompartimentais, o que denota que estas lesões são de menor potencial agressivo. Contudo, os tumores de alto grau apresentaram maior incidência de lesões extracompartimentais, o que evidencia sua característica de maior agressividade em nossa série com p -valor $<0,001$ (**Figura 5-6**).

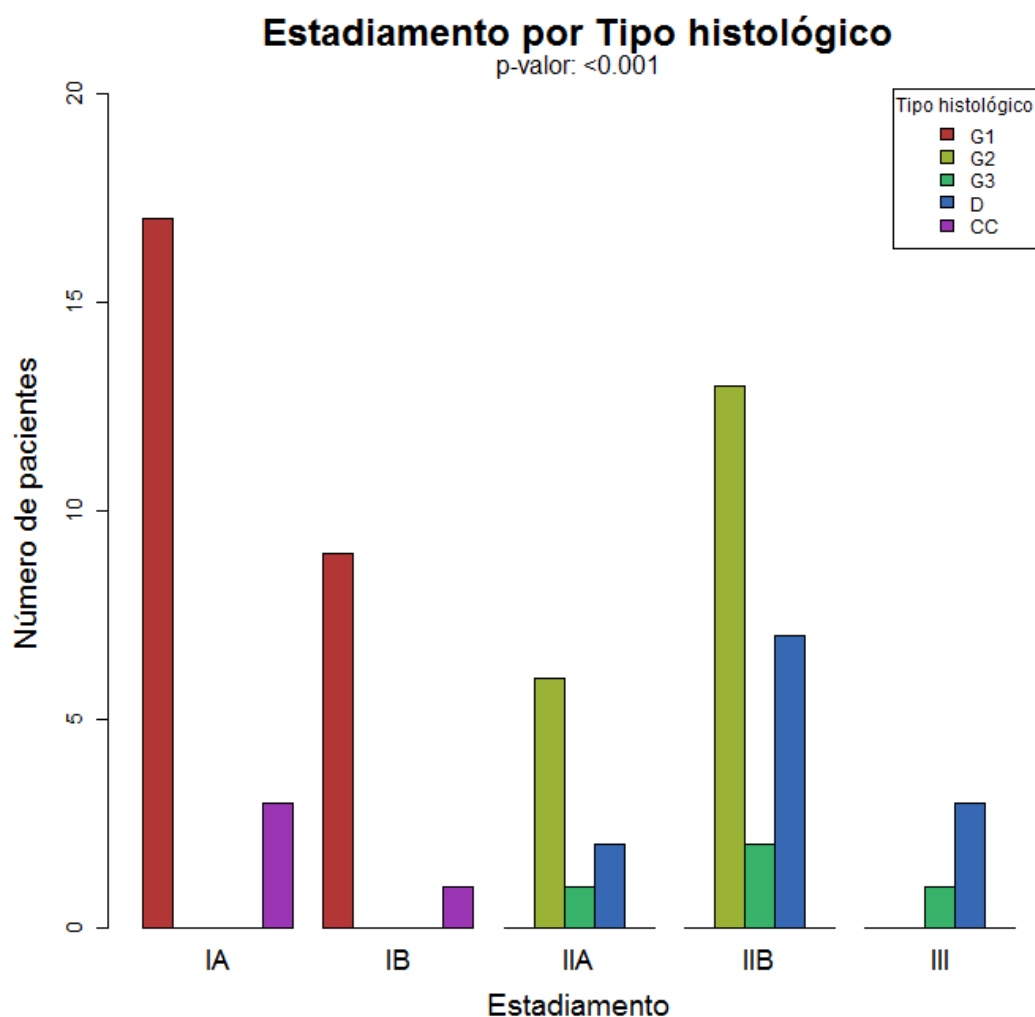


Figura 5-6. Relação do estadiamento clínico com o tipo histológico em pacientes portadores de condrossarcoma. Dos pacientes estadiados como IA, 17 foram diagnosticados como G1 (85%) e 3 foram diagnosticados como condrossarcoma de células claras (15%). Dos pacientes estadiados como IB, 9 foram diagnosticados como G1 (90%) e 1 foi diagnosticado como condrossarcoma de células claras (10%). Dos pacientes estadiados como IIA, 6 foram diagnosticados como G2 (66,7%), 1 foi diagnosticado como G3 (11,1%) e 2 foram diagnosticados como condrossarcoma desdiferenciado (22,2%). Dos pacientes estadiados como IIB, 13 foram diagnosticados com G2 (59,1%), 2 foram diagnosticados como G3 (9,1%) e 7 foram diagnosticados como condrossarcoma desdiferenciado (31,8%). Dos pacientes estadiados como III, 1 foi diagnosticado como G3 (25%) e 3 foram diagnosticados como desdiferenciado (75%). p-valor: <0,001.

Ao correlacionarmos o estadiamento com o tipo de cirurgia realizada nos pacientes com condrossarcoma, nós verificamos que dentre os 4 pacientes com metástase ao diagnóstico, 3 foram submetidos a cirurgia radical e um foi a óbito devido ao estado avançado da doença.

As cirurgias intralesionais só foram realizadas nos pacientes com estadiamento IA, como preconiza a literatura, os demais pacientes foram submetidos a cirurgias do tipo ampla ou radical. Os pacientes com estadiamento IB e IIB foram os que apresentaram maior incidência de cirurgia radical devido ao comprometimento de partes moles, o que requer uma cirurgia com maior margem de segurança. Nos pacientes com o estadiamento IIA, apesar do alto grau da lesão, o tratamento realizado preservou o membro, pois não havia comprometimento de estruturas neurovasculares ou dificuldade de cobertura cutânea (**Figura 5-7**).

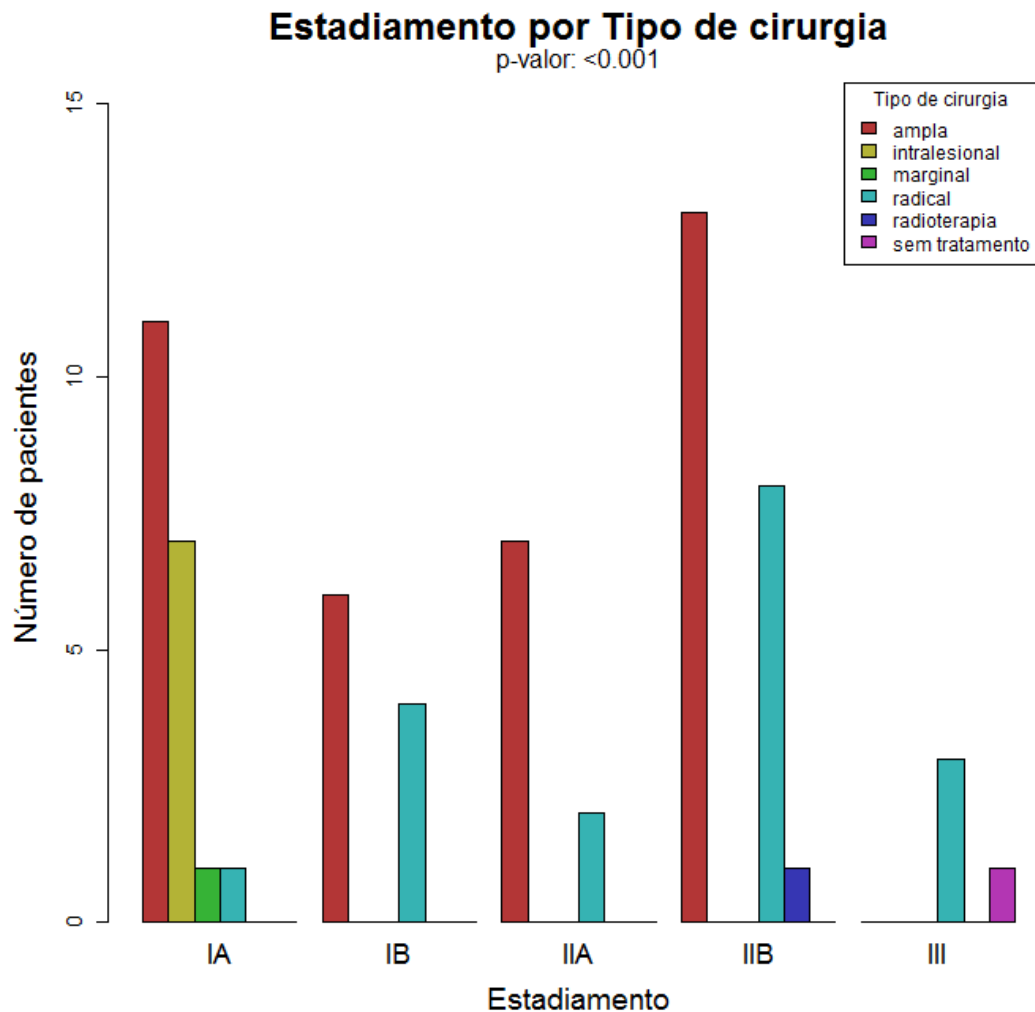


Figura 5-7. Relação entre o estadiamento clínico e o tipo de cirurgia realizada em pacientes portadores de condrossarcoma. Dos pacientes estadiados como IA, 11 foram submetidos a cirurgia ampla (55%), 7 foram submetidos a cirurgia intralesional (35%), 1 foi submetido a cirurgia marginal (5%) e 1 foi submetido a cirurgia radical (5%). Dos pacientes estadiados como IB, 6 foram submetidos a cirurgia ampla (60%) e 4 foram submetidos a cirurgia radical (40%). Dos pacientes estadiados como IIA, 7 foram submetidos a cirurgia ampla (77,8%) e 2 foram submetidos a cirurgia radical (22,2%). Dos pacientes estadiados como IIB, 13 foram submetidos a cirurgia ampla (59,1%), 8 foram submetidos a cirurgia radical (36,4%) e 1 foi submetido a radioterapia (4,1%). Os pacientes estadiados como III, 3 foram submetidos a cirurgia radical (75%) e 1 veio a óbito antes da realização da cirurgia (25%). *p*-valor: <0,001.

5.4 Metástase

Como verificamos em relação ao estadiamento, o gênero não possui influência na incidência de metástase nos pacientes avaliados em nossa série (**Figura 5-8**).

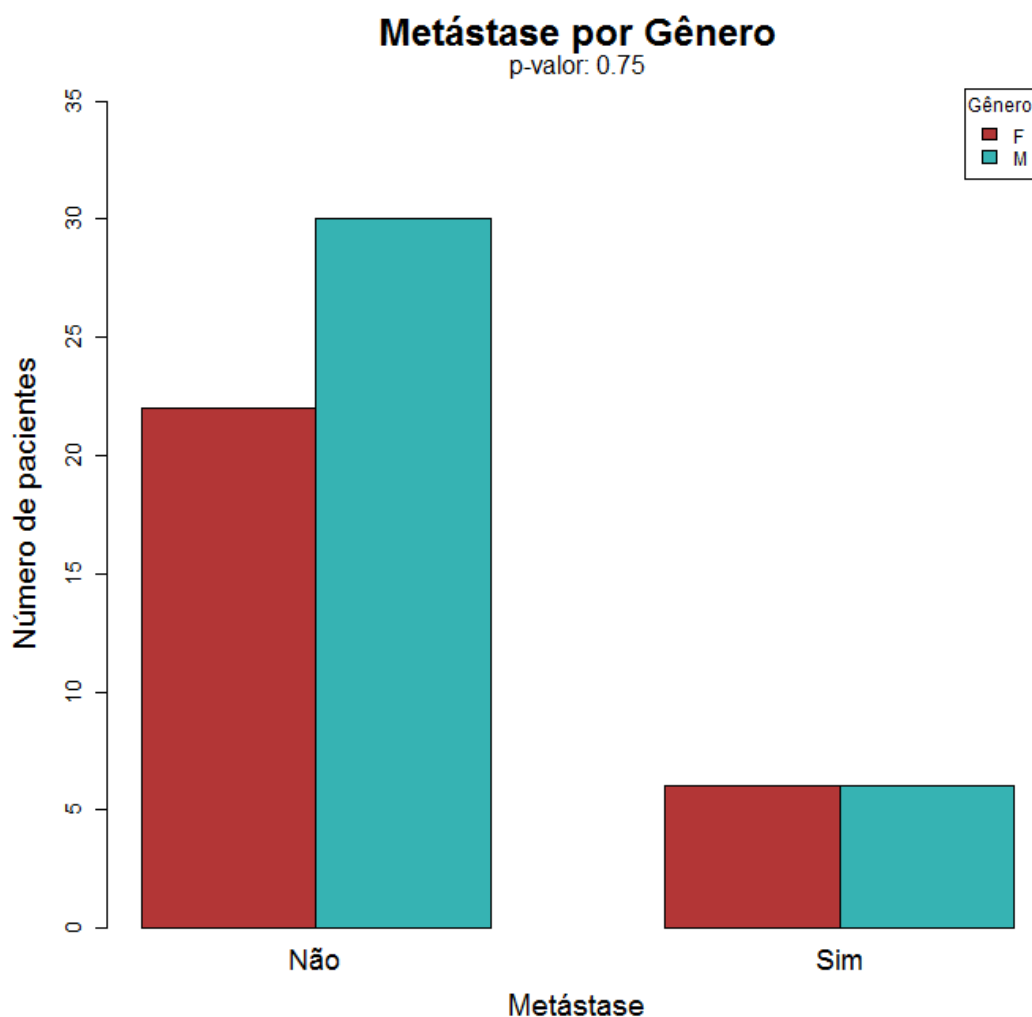


Figura 5-8. Relação da presença de metástase ao diagnóstico com o gênero em pacientes portadores de condrossarcoma. Dentre pacientes sem diagnóstico de metástase, 22 eram do gênero feminino (42,3%) e 30 do gênero masculino (57,7%). Dentre pacientes diagnosticados com metástase, ambos os gêneros apresentaram 6 pacientes contemplando 50% dos pacientes estudados. p -valor: $<0,75$.

A análise da correlação do tempo de diagnóstico e a incidência de metástase mostrou que no período menor que 3 meses, 3 pacientes foram diagnosticados com metástase representando 25% dos pacientes, os outros 75% compreendem o intervalo de tempo de 6 meses a 3 anos do início dos sintomas até o diagnóstico (p -valor =0,6). **(Figura 5-9).**

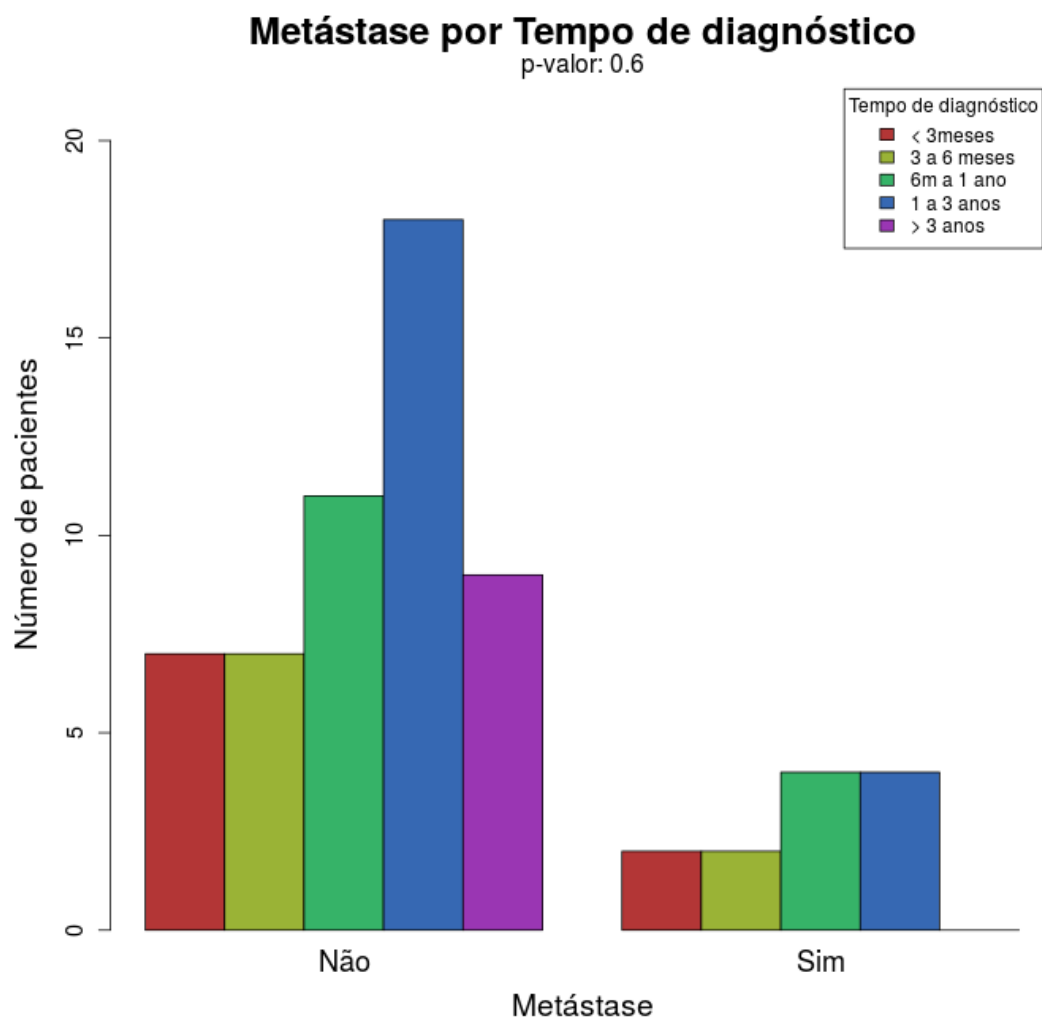


Figura 5-9. Relação entre metástase e o tempo de diagnóstico em pacientes portadores de condrossarcoma. Pacientes que não foram diagnosticados com metástase, 5 diagnosticados em menos de 3 meses (9,6%), 5 diagnosticados de 3 a 6 meses (9,6%), 14 diagnosticados de 6 meses a 1 ano (26,9%), 19 diagnosticados de 1 a 3 anos (36,5%) e 9 diagnosticados após 3 anos (17,3%). Pacientes que foram diagnosticados com metástase, 3 diagnosticados com menos de 3 meses (25%), 5 diagnosticados de 6 meses a 1 anos (41,7%) e 4 diagnosticados de 1 a 3 anos (33,3%). *p*-valor: <0,6.

Nosso próximo passo foi analisar a influência do tipo histológico em relação a incidência de metástase. Nenhum paciente diagnosticado com lesão G1 apresentou metástase e apenas um paciente com tumor de células claras apresentou metástase pulmonar, apesar de ser um tumor de baixo grau. Os demais pacientes estudados que apresentaram metástase eram pacientes com tumores de alto grau. De 12 pacientes, 8 foram diagnosticados com condrossarcoma desdiferenciado, o que representa 66,7% de todos os pacientes com metástase. Este dado nos indica que quanto maior a agressividade da lesão maior a chance de metástase (**Figura 5-10**).

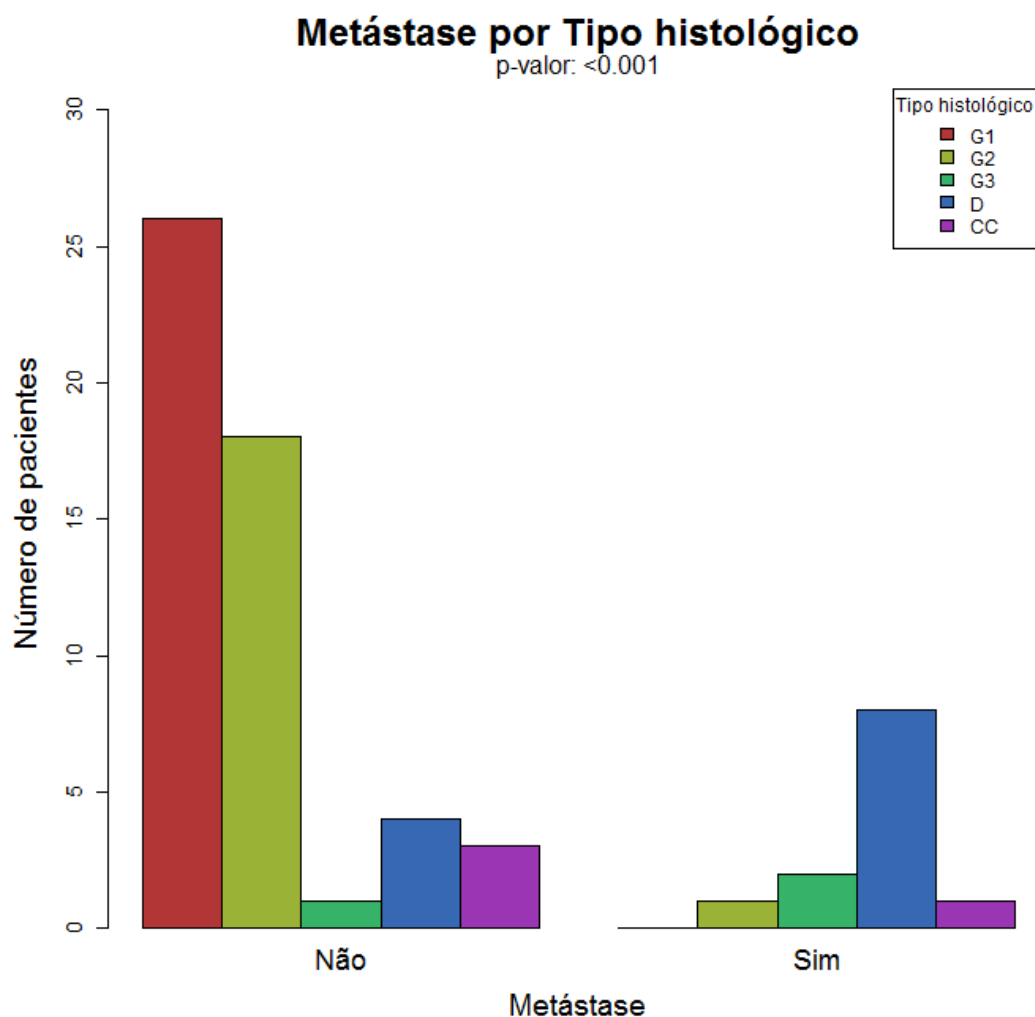


Figura 5-10. Relação da ocorrência de metástase ao diagnóstico com o tipo histológico em pacientes portadores de condrossarcoma. Dos pacientes que não tiveram metástase, 26 foram diagnosticados como G1 (50%), 18 foram diagnosticados como G2 (34,6%), 1 foi diagnosticado como G3 (1,9%), 4 foram diagnosticados como condrossarcoma desdiferenciado (7,7%) e 3 diagnosticados como condrossarcoma de células claras (5,8%). Dos pacientes que possuíam metástase, 1 foi diagnosticado como G2 (8,3%), 2 foram diagnosticados como G3 (16,7%), 8 como condrossarcoma desdiferenciado (66,7%) e 1 diagnosticado como condrossarcoma de células claras (8,3%). *p*-valor: <0,001.

Ao cruzarmos o quadro metastático de cada paciente e o tipo cirúrgico adotado como tratamento, observamos que nenhum paciente foi submetido a cirurgia marginal ou intralesional, 4 pacientes foram submetidos a cirurgia ampla, com preservação do membro e 7 foram submetidos a cirurgia radical com amputação de membro. Além disso, 1 paciente foi a óbito antes da realização da cirurgia com insuficiência respiratória devido a metástase **(Figura 5-11)**.

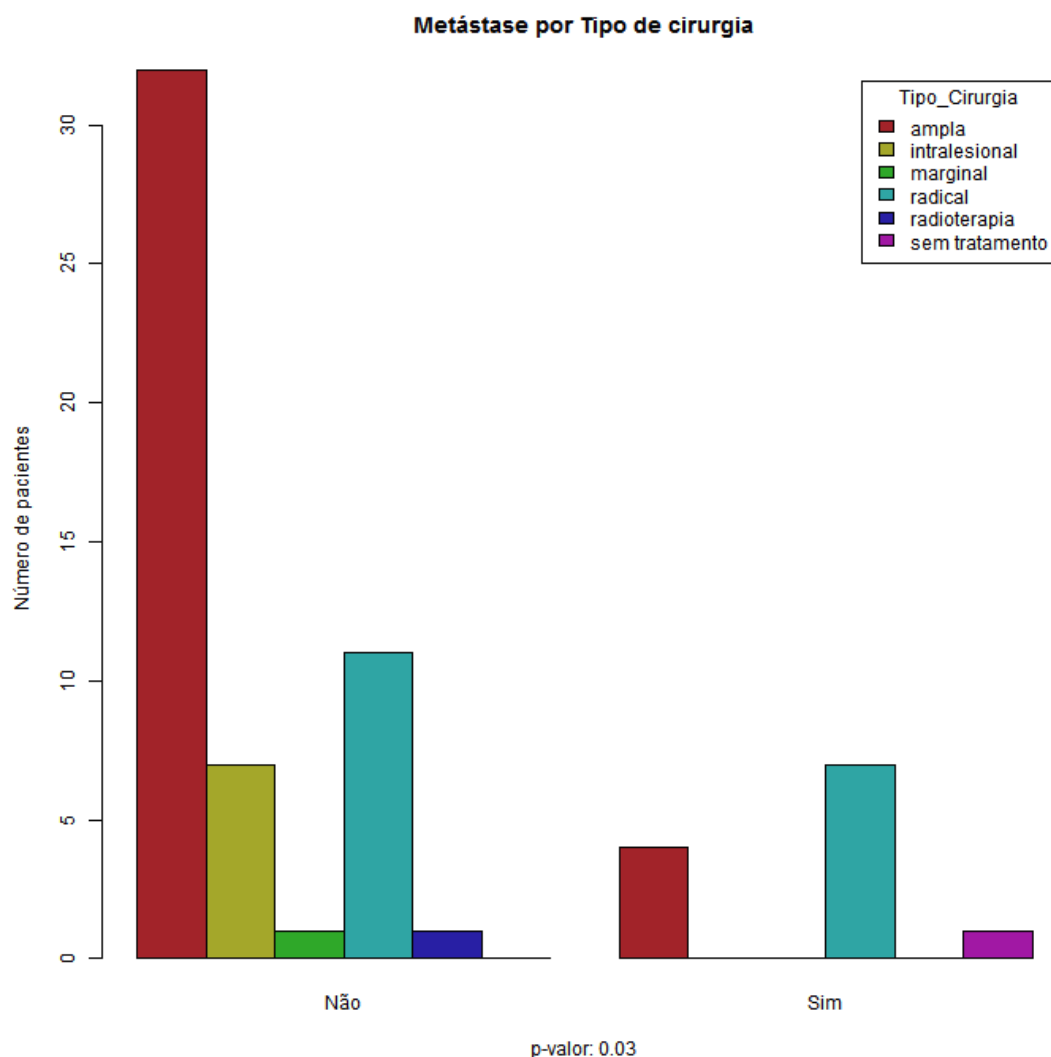


Figura 5-11. Relação entre ocorrência de metástase ao diagnóstico e o tipo de cirurgia em pacientes portadores de condrossarcoma. Dos pacientes que não desenvolveram metástase, 32 sofreram cirurgia ampla (61,1%), 7 sofreram cirurgia intralesional (13,5%), 1 sofreu cirurgia marginal (1,9%), 11 sofreram cirurgia radical (21,2%) e 1 foi submetido a radioterapia (1,9%). Dos pacientes diagnosticados com metástase, 4 sofreram cirurgia ampla (33,3%), 7 sofreram cirurgia radical (58,3%) e 1 não foi submetido a nenhum tratamento. Não houve nenhuma cirurgia intralesional, marginal e tratamento radioterápico em pacientes diagnosticados com metástase. p -valor: $<0,03$.

5.5 Óbito

O óbito como desfecho final foi estratificado em função dos seguintes parâmetros: tempo de diagnóstico, tipo histológico, estadiamento, tipo de cirurgia e metástase. O tempo de diagnóstico foi estratificado em cinco períodos, menor que 3 meses, 3 a 6 meses, 6 meses a 1 ano, 1 a 3 anos e maior que 3 anos. Foi observado que a maioria dos pacientes que não foram a óbito não possuíam o diagnóstico antes de 6 meses dos sintomas. Constatamos que 81,2% dos diagnósticos ocorreram após 6 meses do início dos sintomas. Em relação aos pacientes que foram a óbito, 75% também foram diagnosticados após 6 meses, com p -valor: $<0,588$ (**Figura 5-12**).

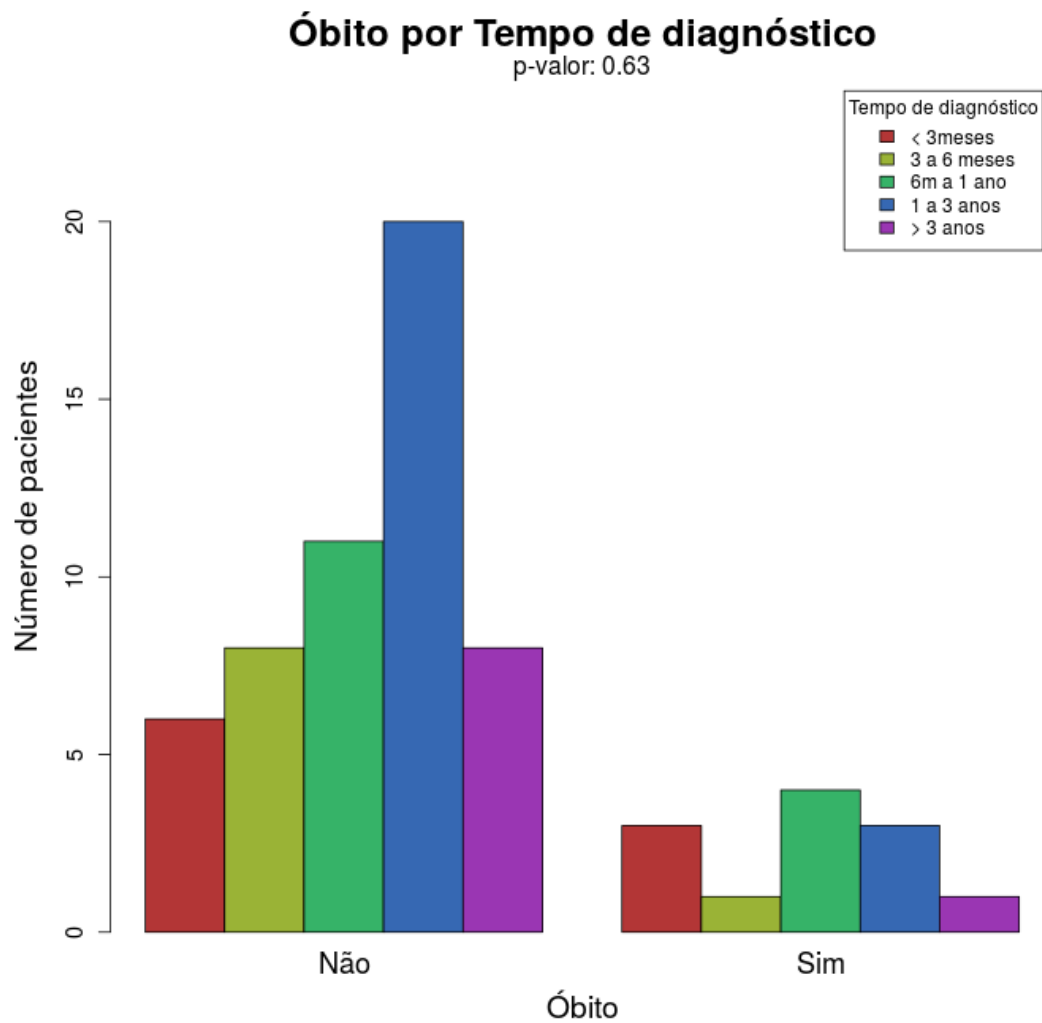


Figura 5-12. Relação entre tempo de diagnóstico e óbito em pacientes portadores de condrossarcoma. Paciente que não foram a óbito, 5 diagnosticados com menos de 3 meses (9,4%), 5 diagnosticados de 3 a 6 meses (9,4%), 15 diagnosticados de 6 meses a 1 ano (28,3%), 20 diagnosticados de 1 a 3 anos (37,7%) e 8 diagnosticados com mais de 3 anos (15,1%). Dentre os pacientes que foram a óbito, 3 foram diagnosticados com menos de 3 meses (25%), 4 diagnosticados de 6 meses a 1 anos, 4 diagnosticados de 1 a 3 anos (33,3%) e 1 diagnosticado com mais de 3 anos. p-valor: <0,588.

Ao realizarmos a análise do óbito em relação ao tipo histológico, verificamos que os pacientes com maior taxa de mortalidade foram os diagnosticados com condrossarcoma desdiferenciado. Este tipo histológico é de fato o mais agressivo, com uma taxa de mortalidade de 66,7% de todos os óbitos em nosso estudo. Com a análise geral de todos os óbitos, 11 pacientes (91,6%) apresentavam lesões de alto grau, indicando que o grau da lesão influencia no desfecho final (**Figura 5-13**).

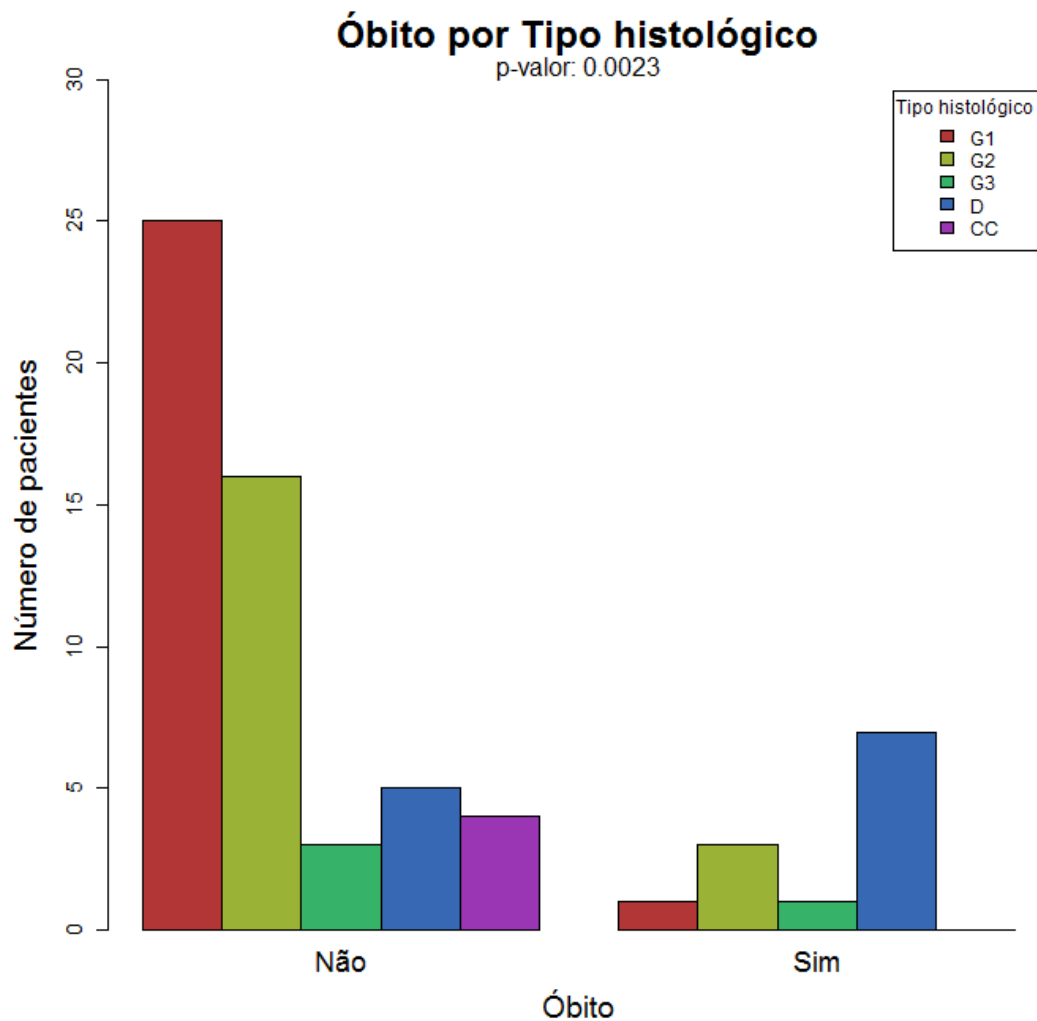


Figura 5-13. Relação da ocorrência de óbito com tipo histológico em pacientes portadores de condrossarcoma. Dos pacientes que não foram a óbito, 25 foram diagnosticados como G1 (47,1%), 16 foram diagnosticados com G2 (30,1%), 3 foram diagnosticados como G3 (5,6%), 5 como desdiferenciados (9,6%) e 4 diagnosticados como condrossarcoma de células claras (CC) (7,6%). Dos pacientes que forma a óbito, 1 foi diagnosticado com G1 (8,3%), 2 foram diagnosticados com G2 (25%), 1 foi diagnosticado com G3 (8,3%) e 7 como condrossarcoma desdiferenciado (D) (58,3%). *p*-valor: <0,0023.

A avaliação da relação entre o óbito e o tipo de cirurgia realizada em cada paciente demonstrou não haver relação de causalidade, possuindo um p -valor de 0,11 após a análise estatística (**Figura 5-14**).

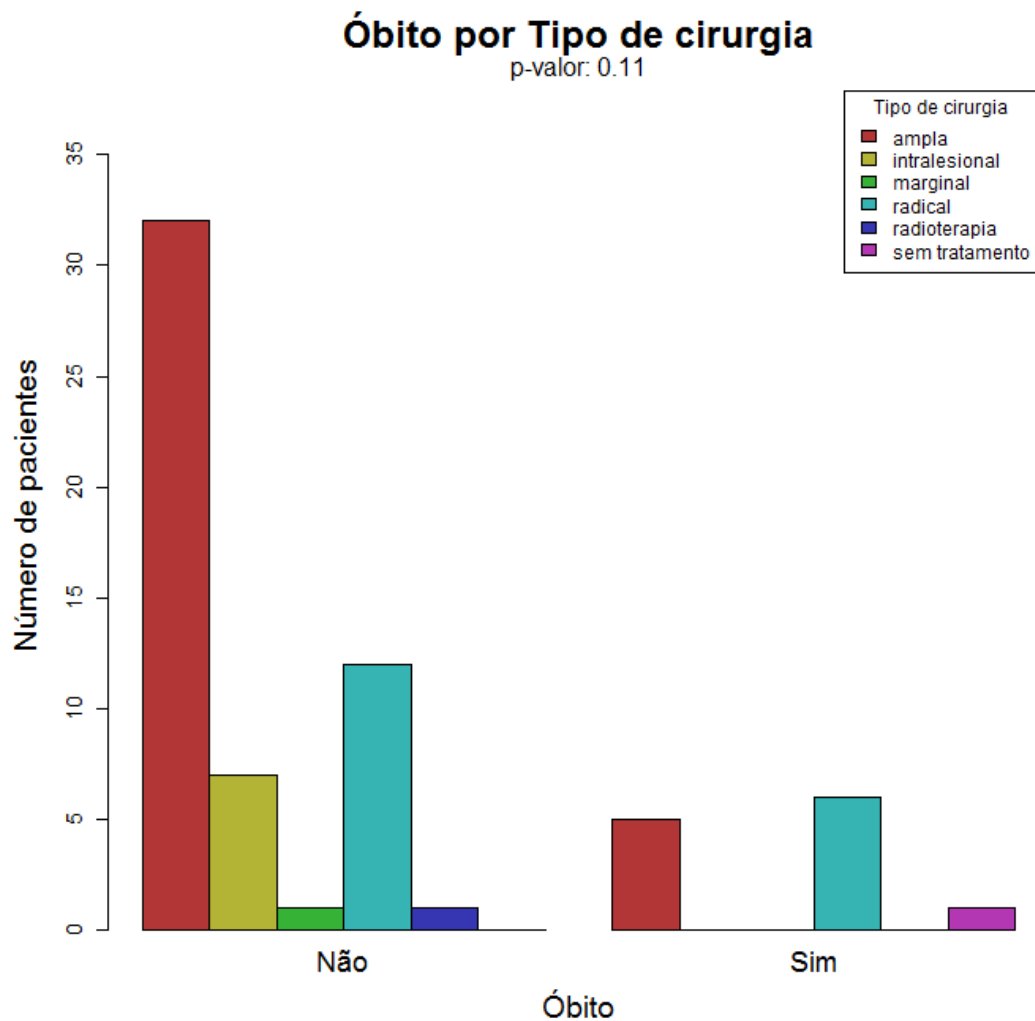


Figura 5-14. Relação entre a ocorrência de óbito e o tipo de cirurgia realizada em pacientes portadores de condrossarcoma. Nos pacientes que não foram a óbito, 32 realizam cirurgia ampla (61,2%), 7 realizaram cirurgia intralesional (13,4%), 1 realizou cirurgia marginal (1,9%), 11 realizaram cirurgia radical (21,1%) e 1 foi submetido a radioterapia (1,9%). Dos pacientes que foram a óbito após 2 anos de acompanhamento, 5 realizaram cirurgia ampla (41,76%), 6 realizaram radical (50%), 1 não foi submetido a nenhum tipo de tratamento (8,3%). Não foram realizadas nenhum tipo de cirurgia intralesional ou marginal nesses pacientes. *p*-valor: <0,11.

Quando analisamos a relação do óbito por estadiamento verificamos que o único paciente IA que veio a óbito foi devido a causas não relacionadas ao condrossarcoma. Os demais pacientes tanto de alto grau quanto o com metástase no diagnóstico vieram a óbito devido a complicações decorrentes do condrossarcoma. Assim podemos dizer que o alto grau histológico é um preditor para a mortalidade nesses pacientes com condrossarcoma (**Figura 5-15**).

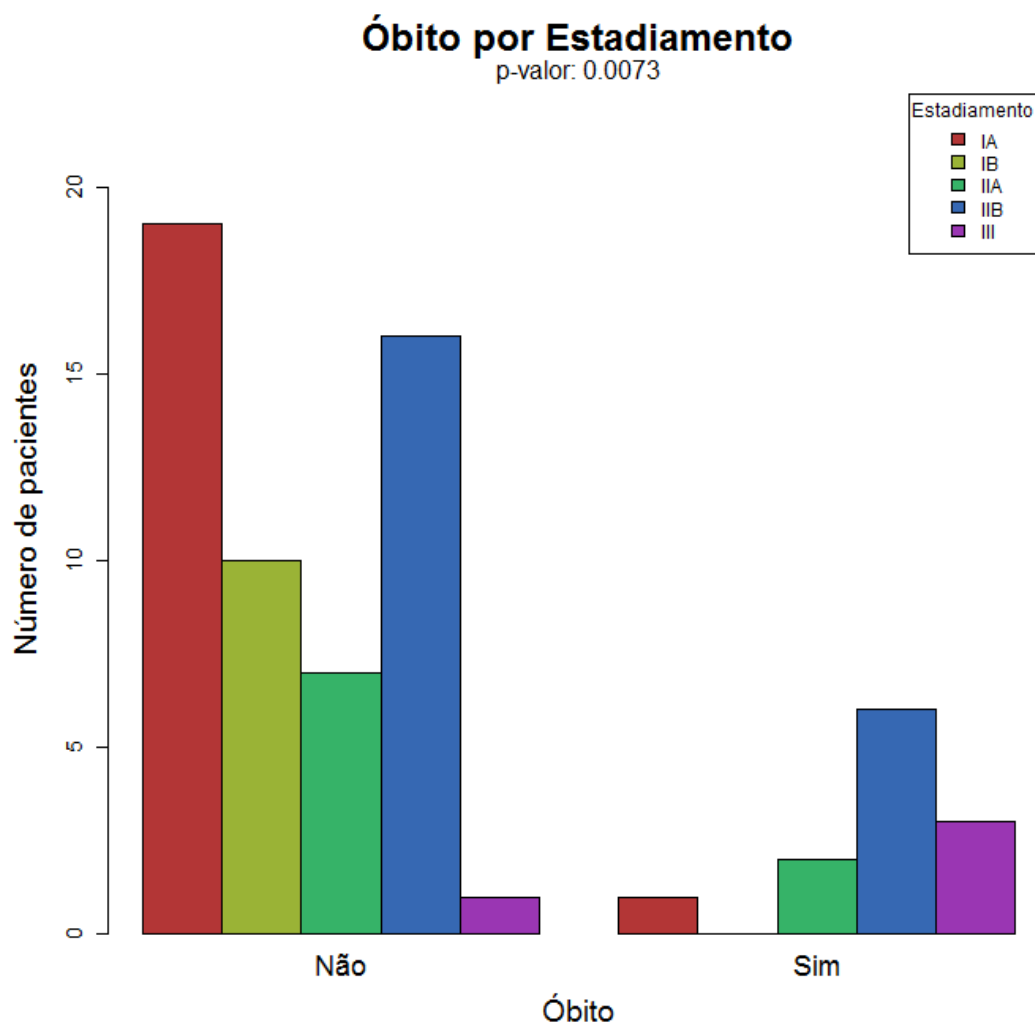


Figura 5-15. Relação entre a ocorrência de óbito eo estadiamento clínico em pacientes portadores de condrossarcoma. Dos pacientes classificados como IA, 19 não foram a óbito (95%) e 1 foi a óbito (5%). Nos pacientes IB, 10 não foram a óbito (100%). Nos pacientes IIA, 7 não foram a óbito (77,8%) e 2 foram a óbito (22,2%). Nos pacientes IIB, 16 não foram a óbito (72,7%) e 6 foram a óbito (27,3%). Nos pacientes estadiados em III, 1 não foi a óbito (25%) e 3 foram a óbito (75%). *p*-valor: <0,0073.

Por fim, ao analisarmos os pacientes com metástase que foram a óbito. Nós observamos que 58,3% dos pacientes que faleceram possuíam a metástase como causa morte (**Figura 5-16**).

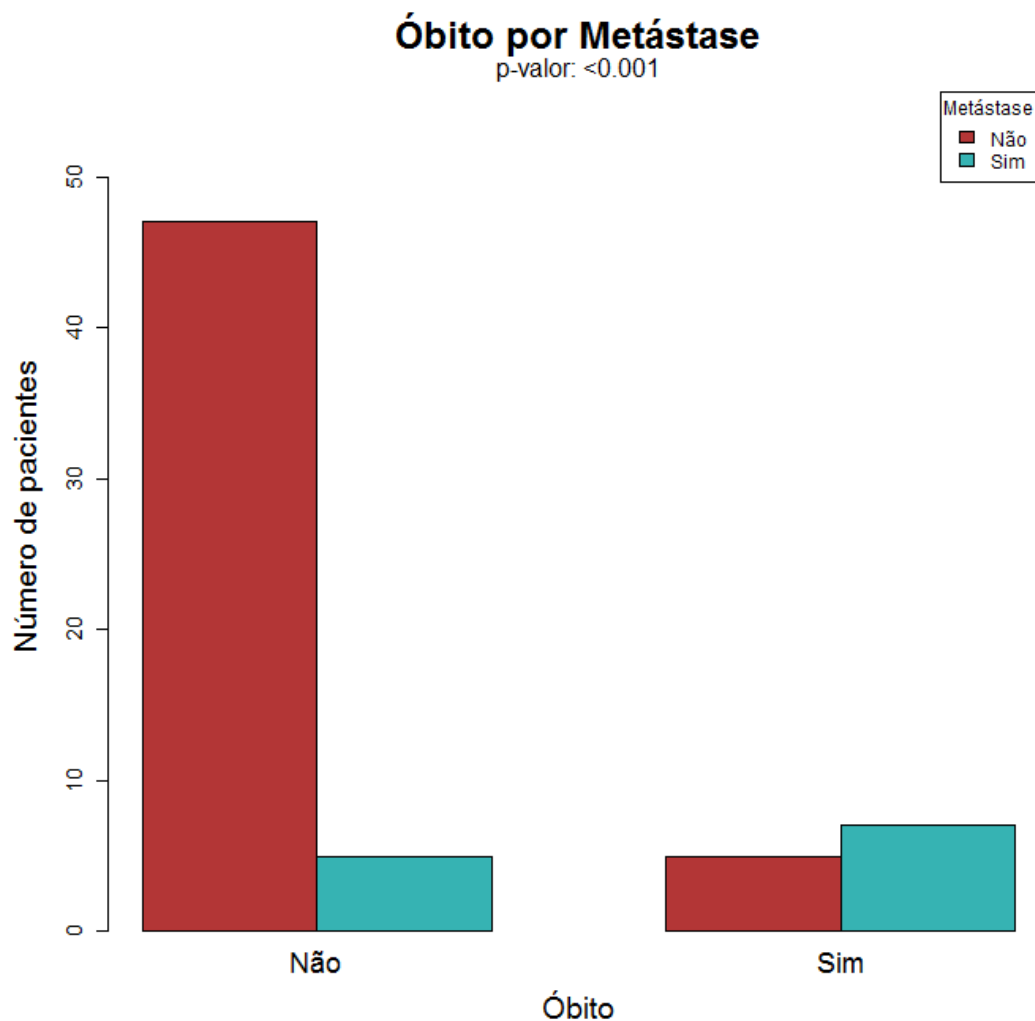


Figura 5-16. Rlação entre a ocorrência de metástase e óbito em pacientes portadores de condrossarcoma. Dos pacientes que não foram a óbito após 2 anos de tratamento, 47 não possuíam metástase (90,4%) e 5 possuíam metástase (9,6%). Dos pacientes que foram a óbito 5 não tinham metástase (41,7%) e 7 possuíam metástase (58,3%). *p*-valor: <0,001.

6 DISCUSSÃO

O condrossarcoma é o segundo tumor primário do osso mais comum, com uma prevalência de 1 para cada 200.000 pacientes por ano nos EUA (GIUFRIDA et al. 2009).

Na prática diária muito se discute sobre a relevância do tempo de diagnóstico e do tratamento precoce do câncer ósseo no sucesso do tratamento e consequente melhor prognóstico e sobrevida do paciente (GOEDHART *et al.*, 2016). Em nosso estudo, avaliamos se o tempo de diagnóstico influencia no tipo de tratamento cirúrgico escolhido para condrossarcoma. Sneppen e Hansen definiram como atraso no tratamento o tempo entre o início dos sintomas até a chegada para tratamento no centro oncológico (SNEPPEN & HANSEN, 1984). Em nosso estudo nós obedecemos estes mesmos parâmetros.

Quando comparamos o tempo médio de diagnóstico dos nossos pacientes com o grupo da Suécia, *Scandinavian Sarcoma Group* (SSG), observamos que, em nossos pacientes, o tempo de diagnóstico varia de 1 mês a 108 meses, com uma média de 20,5 meses. Entretanto, o grupo SSG possui uma variação entre 0 a 118 meses, com uma média de 2,5 meses do início dos sintomas até o diagnóstico. Acreditamos que esta diferença seja relacionada ao acesso precoce dos pacientes aos centros de sarcomas daquele país. Mesmo que estejamos comparando dois sistemas de saúde pública, o do Brasil e o da Suécia, o programa de saúde Sueco tem um sistema médico de família mais eficiente que permite que o paciente chegue mais rápido ao centro especializando (WIDHE; BAUER, 2011). Um estudo sueco realizado com 106 pacientes relatou que 88 destes pacientes tiveram a suspeita diagnóstica na primeira

consulta com médico generalista sendo encaminhado rapidamente para um centro de sarcoma (WIDHE; BAUER, 2011). Na série do *Royal Marsden Hospital de Londres* foi avaliado o atraso no diagnóstico de sarcomas de partes moles, variando de 4 a 96 meses com uma média de 14 meses até o diagnóstico (CLARK; THOMAS, 2005).

Um estudo sobre o atraso e negligência no diagnóstico em ortopedia oncológica em países em desenvolvimento foi realizado na Índia. Os autores descreveram os fatores que influenciam no atraso do diagnóstico. O primeiro fator é pobreza, o segundo a falta de educação ou instrução da população (analfabetismo), terceiro a falta de acesso ao sistema de saúde e, por último, a dificuldade de acesso a centro especializado de ortopedia oncológica. Neste trabalho Siddiqui e colaboradores consideraram atraso de diagnóstico quando o mesmo ocorre 3 meses após o início dos sintomas. Eles tiveram 18 pacientes diagnosticados com mais de 3 meses e meio até 18 meses do início dos sintomas, sendo a média de tempo entre o início dos sintomas e o diagnostico de 8,2 meses (SIDDIQUI et al., 2015). Esta média é bem menor que a encontrada em nosso trabalho. No dia a dia da assistência hospitalar muito se discute se o atraso no tratamento se daria devido ao atraso da ida do paciente na busca de tratamento ou se o sistema de saúde brasileiro é falho e lento.

Foi demonstrado por colegas brasileiros que trabalham na Universidade de São Paulo (USP) que a incidência de lipossarcoma teve uma média de tempo do início dos sintomas até o diagnóstico de 24 meses, oscilando entre 2 e 120 meses (BISPO, 2006). Apesar de ser um tumor sarcomatoso de partes moles, ao comparamos nossos resultados com esse estudo, observamos que o tempo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico são muito parecidos. Estes dados nos indicam que a dinâmica de acesso do paciente atendido pelo SUS até finalmente chegarem a um

centro de atendimento oncológico em grandes centros são semelhantes e parecem não ter relação com o tipo de tumor. Assim como anteriormente demonstrado por Goedhart e colaboradores em 2016, nós não encontramos nenhuma associação entre o aumento do tempo de diagnóstico e o tipo de cirurgia realizada no paciente. Isso nos indica que não há relação entre o tempo de diagnóstico e a escolha da cirurgia para que haja a preservação do membro do doente. Assim, verificamos que mesmo com a demora do acesso dos pacientes do SUS ao diagnóstico final de condrossarcoma, não houve influência nas taxas de amputação correlacionados com este câncer.

Uma crítica ao nosso estudo é fato de não termos avaliado se o tamanho do tumor afetou o tratamento cirúrgico escolhido, assim como visto no estudo de Grimmer e colaboradores em 2006. Neste estudo foi observado que pacientes com tumores grandes tinham maior chance de realizar cirurgias radicais do que preservadoras. Eles verificaram que os pacientes que foram submetidos a cirurgia preservadoras tinham o tumor com tamanho médio de 10,2 cm comparado com 12,1 cm dos pacientes que foram amputados (T-test com p-valor <0,002).

Quanto à incidência de condrossarcoma nos gêneros, nós observamos uma proporção de 36 homens (55,4%) para cada 29 de mulheres (44,6%) (1:1,2), assim como demonstraram outros estudos que apresentam a mesma proporção entre os gêneros (DE CAMARGO *et al.*, 2010; DONATI *et al.*, 2005). Em relação a correlação entre o gênero e o estadiamento, e entre o gênero e a metástase, nós não encontramos nenhuma relevância estatística na nossa população, o que nos mostra que o gênero não influencia na condição e agressividade do condrossarcoma.

Ao analisarmos a área topográfica mais acometida pelo condrossarcoma, nós encontramos uma maior incidência das lesões no esqueleto apendicular com 87,7%

contra 12,3% no esqueleto axial. Exatamente como observado por Camargo *et al.*, 2010 que mostrou em sua série de dados uma proporção de 85% das lesões no esqueleto apendicular e 15% esqueleto axial.

A proporcionalidade do tipo histológico encontrado em nosso estudo é semelhante a encontrada na literatura. Em nossos casos houve maior prevalência do condrossarcoma clássico central diagnosticada em 75,4% dos pacientes, seguido por 18,5% pacientes com condrossarcoma desdiferenciado e 6,2% pacientes com condrossarcoma de células claras tipo clássico central. Nosso estudo não identificou nenhum paciente com condrossarcoma mesenquimal dada a sua raridade.

A série apresentada por Bjornsson e colaboradores em 1998 mostrou uma prevalência de 80% de condrossarcoma clássico central, 2% de condrossarcoma de células clara e 10% desdiferenciados e 8% de condrossarcoma mesenquimal (BJORNSSON *et al.*, 1998). Esses resultados nos mostram a uniformidade na apresentação do condrossarcoma na população mundial.

Ao avaliarmos a incidência de metástases que tivemos em nossos 65 pacientes, verificamos 12 casos, o que equivale a 18,4% de todos os pacientes. Na nossa série nós tivemos apenas um paciente 8,3%, com lesão de baixo grau condrossarcoma de células claras com metástase. No estudo multicêntrico de Andreou e colaboradores de 2016 foi observado apenas 5% de metástase nos pacientes com condrossarcoma de baixo grau, assim como foi observado em outros estudos da literatura, o que indica que o grau da lesão influencia na incidência metástase (EVANS; AYALA; ROMSDAHL, 1977; LEE *et al.*, 1999; ANDREOU *et al.*, 2016).

Como já foi mostrado em diversos trabalhos, quanto maior o grau do condrossarcoma maiores são as taxas de morbidade, metástase e consequentemente

mortalidade destes pacientes (BJORNSSON et al., 1998; DE CAMARGO et al., 2010 MAVROGENIS et al., 2012). Em nosso estudo foram relatados 12 óbitos, desses somente 1 paciente tinha um condrossarcoma de baixo grau, e sua causa morte não foi relacionada a doença de base. Os demais 11 pacientes (91,6%) que foram a óbito apresentavam lesão de alto grau. Assim como nos resultados apresentados por Bindiganavile e colaboradores em 2015, somente um óbito foi computado e este paciente tinha uma condrossarcoma G1, entretanto com lesão extracompartmental (BINDIGANAVILE *et al.*, 2015).

Ao analisarmos os nossos pacientes que foram diagnosticados com condrossarcoma desdiferenciado, verificamos que a taxa de mortalidade no primeiro ano foi de 58,3% dos pacientes com *p*-valor de 0,002. Isso mostra que nossos resultados são semelhantes com os de outros centros oncológicos como o grupo do Rizzoli que apresentou 46% de mortalidade (STAALS; BACCHINI; BERTONI, 2006).

Todos os nossos pacientes com condrossarcoma desdiferenciados que foram a óbito eram portadores de metástase pulmonar. Os nossos resultados mostram uma alta taxa de letalidade deste subtipo de condrossarcoma. Além disso, nenhum de nossos pacientes foi submetido a tratamento quimioterápico adjuvante, visto que nossa instituição realiza somente o tratamento cirúrgico, pois não possui uma equipe de oncologia clínica.

Nossa próxima pergunta foi se o tipo de tratamento cirúrgico adotado tinha relação com a taxa de mortalidade encontrada. Nós verificamos que não há nenhuma relação entre o tipo de cirurgia e a mortalidade, assim como foi demonstrado por Andreou e colaboradores em 2008 e Kamal e colaboradores em 2015, que não

encontraram relação entre o tipo de cirurgia escolhido e a taxa de mortalidade (ANDREOU *et al.*, 2008; KAMAL *et al.*, 2015).

Cerca de 75% dos pacientes do nosso estudo que foram a óbito, apresentaram lesões extracompartmentais ou metástases, o que resultou em um pior prognóstico e consequente maior taxa de mortalidade. Assim como evidenciado nas séries estudadas por Pritchards e colaboradores 1980; Brun e colaboradores 2001, este grupo de pacientes possui menor taxa de sobrevida (PRITCHARDS *et al.*, 1980; BRUN *et al.*, 2001; KAMAL *et al.*, 2015).

Este estudo nos permitiu concluir que o tempo de diagnóstico prolongado nos pacientes com condrossarcoma tratados no INTO não influenciou no desfecho final destes pacientes, seja na escolha do tratamento cirúrgico, seja na incidência de metástase e de mortalidade. Também notamos que a taxa de preservação de membro dos nossos pacientes foi relacionada ao tipo histológico e ao estadiamento do tumor. Os pacientes que apresentaram lesões extracompartmentais com lesão de alto grau histológico (G2, G3 e dediferenciado) foram os que tiveram uma maior taxa de cirurgias radicais. O conjunto de nossos dados, assim como a literatura especializada na área mostra que o tipo histológico e estadiamento da lesão são os principais preditores de prognóstico para os pacientes com condrossarcoma. No nosso estudo, o diagnóstico tardio de condrossarcoma de alto grau não resultou em aumento da mortalidade nos nossos pacientes. Mesmo assim, é importante ressaltar que dentre os nossos maiores desafios para o tratamento do câncer, estão a eficácia e agilidade para a realização do diagnóstico. Desta forma, o tratamento especializado para cada tipo de câncer tem a chance de ser mais eficaz.

7 CONCLUSÕES

A avaliação dos nossos dados nos permite concluir que o fator mais importante como preditor de prognósticos em relação a preservação de membros a taxa de metástase e mortalidades de nossa amostragem, foram os pacientes com condrossarcoma de alto grau histológico e com lesão extracompartimental no seu estadiamento.

O tempo prolongado no diagnóstico do condrossarcoma não influenciou na escolha do tipo de tratamento cirúrgico, não alterando a taxa de cirurgias preservadoras (*limb salvage*), apesar do tempo médio que os pacientes levaram para iniciar o tratamento no INTO tenha sido maior quando comparado a literatura. Mesmo assim cabe ressaltar quanto mais precoce o diagnóstico, maior é possibilidade de tratamento e cura dos pacientes com câncer.

8 REFERÊNCIAS

AHMED, A. R. et al. Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients. **Clinical orthopaedics and related research**, n. 411, p. 193–206, 2003.

ALTAY M, *et al.* Secondary chondrosarcoma in cartilage bone tumors: report of 32 patients. **J Orthop Sci**12:415; 2007.

AMARY MF, *et al.*, Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. **Nat Genet** 43:1262; 2011.

AMARY MF, *et al.*, IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. **J Pathol** 224:334; 2011.

ANDREOU, D. et al. Survival and prognostic factors in chondrosarcoma Results in 115 patients with long-term follow-up. v. 82, n. 6, p. 749–755, 2011.

ANDREOU, D. et al. Metastatic Potential of Grade I Chondrosarcoma of Bone: Results of a Multi-institutional Study. **Annals of surgical oncology**, v. 23, n. 1, p. 120–125, 2016.

ANGELINI, A. et al. Clinical outcome of central conventional chondrosarcoma. **Journal of Surgical Oncology**, v. 106, n. 8, p. 929–937, 2012

AYOUB, K. H. S. et al. Clear cell chondrosarcoma of bone. p. 115–119, 1999.

BERTONI, F. et al. Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissues. **Cancer**, v. 52, n. 3, p. 533–541, 1983.

BISPO, S. Fatores prognósticos e alterações da proteína mdm2 no lipossarcoma primário de extremidades. 2006.

BJÖRNSSON, J. et al. Primary chondrosarcoma of long bones and limb girdles. **Cancer**, v. 83, n. 10, p. 2105–2119, nov. 1998.

BINDIGANAVILE, S. et al.. Long-term Outcome of Chondrosarcoma: A Single Institutional Experience. **Cancer Res Treat**, 47(4) p.897-903, oct 2015.

BOVÉE, J. V et al. EXT-mutation analysis and loss of heterozygosity in sporadic and hereditary osteochondromas and secondary chondrosarcomas. **American journal of human genetics**, v. 65, n. 3, p. 689–698, 1999.

BOVÉE JV, CLETON-JANSEN AM, TAMINIAU AH, HOGENDOORN PC. Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment. **Lancet Oncol**, 6:599;2005.

BROWN, MT. How safe is curettage of low-grade cartilaginous neoplasms diagnosed by imaging with or without pre-operative needle biopsy? **Bone Joint J**, 96-B(8), 1098-105, aug. 2014.

BRUNS J, ELBRACHT M, NIGGEMEYER O. Chondrosarcoma of bone: an oncological and functional followup study. **Ann. Oncology**, 12:859/64; 2001.

CASADEI, R. et al. Chondrosarcoma of the soft tissues. Two different sub-groups. **Bone & Joint Journal**, v. 73-B, n. 1, p. 162–168, jan. 1991.

CESARI M, *et al.* Mesenchymal chondrosarcoma. An analysis of patients treated at a single institution. **Tumori**, 93:423; 2007.

CLARK, M. A.; THOMAS, J. M. Delay in referral to a specialist soft-tissue sarcoma unit. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 31, n. 4, p. 443–448, 2005.

CHAABANE, S. et al. Periosteal chondrosarcoma. **American Journal of Roentgenology**, v. 192, n. 1, p. 1–6, 2009

CHOJNIAK R. Incidentalomas: managing risks. **Radiol Bras**, Jul-Aug;48(4):IX-XI; 2015.

DAMRON TA, WARD WG, STEWART A. Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. **Clin Orthop Relat Res**, 459:40–7; 2007.

DANTONELLO, T. M. et al. Mesenchymal chondrosarcoma of soft tissues and bone in children, adolescents, and young adults: experiences of the CWS and COSS study groups. **Cancer**, 112:2424–2431; 2008.

DE ANDREA, C. E. et al. Secondary peripheral chondrosarcoma evolving from osteochondroma as a result of outgrowth of cells with functional EXT. **Oncogene**, 31:1095; 2012.

DE ANDREA, C. E. et al. Cell cycle deregulation and mosaic loss of Ext1 drive peripheral chondrosarcomagenesis in the mouse and reveal an intrinsic cilia deficiency. **Journal of Pathology**, v. 236, n. 2, p. 210–218, 2015

DE CAMARGO, O. P. et al. Chondrosarcoma of bone: Lessons from 46 operated cases in a single institution. **Clinical Orthopaedics and Related Research**, v. 468, n. 11, p. 2969–2975, 2010.

DEBRUYNE P. R. et al. Recurrent low- to intermediate-grade chondrosarcoma of the thumb with lung metastases: an objective response to trofosfamide. **Onkologie**, 30:201; 2007.

DELEPINE N, *et al.*, . [Objective response of dedifferentiated chondrosarcoma to neoadjuvant chemotherapy (weekly high-dose methotrexate)]. **Bull Cancer**, 75:393,1988. .

DICKEY I.D. et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. **J Bone Joint Surg Am**. Nov;86-A(11):2412-8; 2004.

DIETLEIN M, et al. Assessment of the grading of cartilaginous tumors of the long tubular bones from the radiologic and pathologic viewpoint. **Rontgenblatter**, 43:174; 1990.

DONATI D, EL GHONEIMY A, BERTONI F, *et al.*, . Surgical treatment and outcome of conventional pelvic chondrosarcoma. **J Bone Joint Surg Br**, 87:1527. 2005.

DUNST, J. *et al.* Tumor volume and tumor hypoxia in head and neck cancers. The amount of the hypoxic volume is important. **Strahlenther. Onkol**, 79, 521–526; 2003.

EEFTING D. et al. Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors **Am J Surg Pathol**. Jan;33(1):50-7; 2009.

ENNEKING WF, SPANIER SS, GOODMAN MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. **Clin Orthop Relat Res**. 153):106-20; 1980.

ENNEKING WF. Clinical musculoskeletal pathology, 3rd edn. Gainesville, FL: **University of Florida Press**, 1990.

ERIKSSON AI, SCHILLER A, MANKIN HJ. The management of chondrosarcoma of bone. **Clin Orthop Relat Res**. 153:44–66;1980.

EVANS, H. L.; AYALA, A. G.; ROMSDAHL, M. M. Prognostic factors in chondrosarcoma of bone. A clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. **Cancer**, v. 40, n. 2, p. 818–831, 1977.

FECHNER RE, MILLS SE. Tumors of the bones and joints. Atlas of tumor pathology, 3rd series. Washington DC: **Armed Forces Institute of Pathology**, 1993.

FELDMAN F, VAN HEERTUM R, SAXENA C, PARISIEN M. 18FDG-PET applications for cartilage neoplasms. **Skeletal Radiol**, 34:367;2005.

FELDMAN F, VANHEERTUM R, SAXENA C. 18Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography evaluation of benign versus malignant osteochondromas: preliminary observations. **J Comput Assist Tomogr**, 30:858; 2006.

FLEMMING DJ, MURPHEY MD. Enchondroma and chondrosarcoma. **Semin Musculoskelet Radiol**, 4:59; 2000.

FOBBEN, H.S. et al. The MRI appearances at 1.5 tesla of cartilaginous tumors involving the epiphysis. **Skeletal Radiol**, 16: 647± 51; 1987.

FREZZA A. M. et al. Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. **Eur J Cancer**, 51:374; 2015.

GEIRNAERDT, M. J. *et al.* Cartilaginous tumors: correlation of gadolinium-enhanced MR imaging and histopathologic findings. **Radiology**, 186:813; 1993.

GEIRNAERDT, M. J. et al. Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade 1 chondrosarcoma. **AJR Am J Roentgenol** 169:1097; 1997.

GEIRNAERDT M. J. *et al.*, Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging. **Radiology**, 214:539; 2000.

GELDERBLOM, H. et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. **Oncologist**, 13, 320–329; 2008.

GIUFFRIDA A. Y. et al. Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. **J Bone Joint Surg Am**, 91:1063; 2009.

GOEDHART, L. M. et al. Delay in Diagnosis and Its Effect on Clinical Outcome in High-grade Sarcoma of Bone: A Referral Oncological Centre Study. **Orthopaedic Surgery**, v. 8, n. 2, p. 122–128, 2016.

GODA J. S. et al.. High-risk extracranial chondrosarcoma: long-term results of surgery and radiation therapy. **Cancer**, 117:2513; 2011.

GOUD A. L; et al. Intraosseous atypical chondroid tumor or chondrosarcoma grade 1 in patients with multiple osteochondromas. **J Bone Joint Surg Am**. 7;97(1):24-31; Jan 2015

GRIMER R. J. et al. Dedifferentiated chondrosarcoma: prognostic factors and outcome from a European group. **Eur J Cancer**, 43:2060; 2007.

HEALEY, J. H. LANE, J. M. Chondrosarcoma. **Clin Orthop Relat Res**, 204:119–129;1986.

HICKEY, M. et al. A systematic review and meta-analysis of intralesional versus wide resection for intramedullary grade I chondrosarcoma of the extremities. **Ann Surg Oncol**, 18:1705; 2011.

HOANG, M. P. et al. Mesenchymal Chondrosarcoma: A Small Cell Neoplasm with Polyphenotypic Differentiation **Int J Surg Pathol**, Oct;8(4):291-301; 2000.

HOWLADER N. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, **National Cancer Institute**. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/.

HUDSON, T. M. et al. Radiology of medullary chondrosarcoma: preoperative treatment planning. **Skeletal Radiol**, 10:69; 1983.

HUVOS, A. G. et.al. Mesenchymal chondrosarcoma. A clinicopathologic analysis of 35 patients with emphasis on treatment. **Cancer**, 51: 1230-1237; 1983.

ITALIANO, A. et al. Advanced chondrosarcomas: Role of chemotherapy and survival. **Annals of Oncology**, v. 24, n. 11, p. 2916–2922, 2013.

JESUS-GARCIA, R. et.al. Is PET–CT an accurate method for the differential diagnosis between chondromand chondrosarcoma. **Springer Plus**, 5:236; 2016.

KAMAL, A. F. et al. Correlation between survival and tumour characteristics in patients with chondrosarcoma. **Journal of Orthopaedic Surgery**, v. 23, n. 3, p. 365–9, 2015.

KIM, H. S. BINDIGANAVILE, S. S. HAN, I. Oncologic outcome after local recurrence of chondrosarcoma: Analysis of prognostic factors. **J Surg Oncol**, 111:957; 2015.

KUBO, T. et al. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha and its relationship to tumour angiogenesis and cell proliferation in cartilage tumours. **J. Bone Joint Surg. Br**, 90, 364–370; 2008.

LEE, F. Y. et al. Chondrosarcoma of Bone: An Assessment of Outcome*. **The Journal of Bone & Joint Surgery**, v. 81, n. 3, p. 326–38, mar. 1999.

LEE F. Y. et al. Diagnostic value and limitations of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for cartilaginous tumors of bone. **J Bone Joint Surg Am**, 86-A:2677; 2004.

LEERAPUN, T. *et al.* Surgical management of conventional grade I chondrosarcoma of long bones. **Clin Orthop Relat Res**, 463:166; 2007.

LINDBOM A, SODOBERG G, SPJUT HJ. Primary chondrosarcoma of bone. **Acta radiol.** Feb;55:81-96; 1961.

LITTRELL, L. A. *et al.*, Radiographic, CT, and MR imaging features of dedifferentiated chondrosarcomas: a retrospective review of 174 de novo cases. **Radiographics**, 24:1397; 2004.

LOGIE, C. I. *et al.* Chondrosarcoma : A Diagnostic Imager ' s Guide to Decision Making and Patient Management. **Semin Musculoskelet Radiol**, v. 17, n. 212, p. 101–115, 2013.

MANDAHL, N. *et al.* Cytogenetic aberrations and their prognostic impact in chondrosarcoma. **Genes, Chromosomes & Cancer**, v. 33, n. 2, p. 188–200, fev. 2002.

MANFRINI, M. *et al.* Multiple or metastatic clear cell chondrosarcoma: a case report. **Clinical sarcoma research**, v. 4, n. 1, p. 12, 2014.

MAVROGENIS, A. F. *et al.* Chondrosarcomas Revisited. **Orthopedics**, v. 35, n. 3, p. 379–390, 2012.

MIRRA, J. M. Mesenchymal chondrosarcoma. In: Bone tumors, Mirra JM (Ed), pp 577-587, **Lea & Febiger, Philadelphia**, PA,1989.

MONDERER, D. *et al.* New chondrosarcoma cell lines and mouse models to study the link between chondrogenesis and chemoresistance. **Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology**, v. 93, n. April, p. 1100–1114, 2013.

MOUSSAVI-HARAMI, F.*et al.*, (2006) Intrinsic radiation resistance in human chondrosarcoma cells.**Biochem.Biophys. Res. Commun**, 346, 379–385; 2006.

MURPHEY, M. D. *et al.*, . From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. **Radiographics**, 23:1245; 2003.

NAKASHIMA, Y. *et al.* Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. **Cancer**, v. 57, n. 12, p. 2444–2453, jun. 1986.

NCI (2011). SEER Cancer statistics review, 1975-2008. National Cancer Institute Bethesda: National Cancer Institute Bethesda (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008).

NOOIJ M. A. *et al.*, Doxorubicin and cisplatin chemotherapy in high-grade spindle cell sarcomas of the bone, other than osteosarcoma or malignant fibrous histiocytoma: a European Osteosarcoma Intergroup Study. **Eur J Cancer**, 41:225; 2005.

NORMAND A. N. *et al.*, Palliative radiation therapy for chondrosarcoma (abstract). **Proc Connect Tissue Oncol Soc**, 12:745a; 2006.

NORMAND, A. N. et al. Local recurrence of pelvic chondrosarcoma: an analysis of 19 patients (abstract). **Proc Connect Tissue Oncol Soc**, 12:746a; 2006.

OLLIVIER, L.; VANEL, D.; LECLÈRE, J. Imaging of chondrosarcomas. **Cancer Imaging**, v. 4, n. 1, p. 36–38, 2003.

ORNITZ, D. M.; MARIE, P. J. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. **Genes & Development**, v. 16, p. 1446–1465, 2002.

OZAKI T, LINDNER N, HILLMANN A, RODL R, BLASIUS S, WINKELMANN W. Influence of intralesional surgery on treatment outcome of chondrosarcoma. **Cancer**, 77:1292–1297; 1996.

PANNIER S, LEGEAI-MALLET L. Hereditary multiple exostoses and enchondromatosis. **Best Pract Res Clin Rheumatol**, 22:45; 2008.

PANSURIYA TC, KROON HM, BOVÉE JV. Enchondromatosis: insights on the different subtypes. **Int J Clin Exp Pathol**, 3:557; 2010.

PANSURIYA T. C, et al. Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. **Nat Genet**, 43:1256; 2011.

PATEL MM, STACY RC. Paraneoplastic dermatomyositis related to a chondrosarcoma involving the cavernous sinus. **J Neuroophthalmol**. Dec;33(4):363-6; 2013.

PEDRINI, E. *et al.*, Genotype-phenotype correlation study in 529 patients with multiple hereditary exostoses: identification of "protective" and "risk" factors. **J Bone Joint Surg Am**, 93:2294; 2011.

PRITCHARD, D.J. LUNKE, R. J. TAYLOR, W. F. et al. Chondrosarcoma: a clinicopathologic and statistical analysis. **Cancer**, 12:859-64; 1980

SALISBURY J. R, WOODS C. G, BYERS P. D. Diseases of bones and joints . London: **Chapman & Hall Medical**, 1994

SCHAJOWICZ F. Tumors and tumorlike lesions of bone.Pathology, radiology and treatment, **2nd edn. Berlin:Springer**, 1994.

SCHWAB J. H, WENGER D, UNNI K, SIM F.H. Does local recurrence impact survival in low-grade chondrosarcoma of the long bones? **Clin Orthop Relat Res**, 462:175–180; 2007.

SILVE C, JÜPPNER H. Ollier disease. **Orphanet J Rare Dis**, 1:37; 2006.

SNEPPEN O, HANSEN LM. Presenting symptoms and treatment delay in osteosarcoma and Ewing's sarcoma. **Acta Radiol Oncol**, 23: 159–162. 1984

SONNE-HOLM, E. WONG, C. SONNE-HOLM, S. Multiple cartilaginous exostoses and development of chondrosarcomas--a systematic review
Dan Med J. 61(9), A4895; Sep, 2014

SOPTA J, DORDEVIC A, TULIC G. Dedifferentiated chondrosarcoma: our clinico-pathological experience and dilemmas in 25 cases. **J Cancer Res ClinOncol**, 134:147–152; 2008.

STAALS, E. L. BACCHINI, P. MERCURI, M. BERTONI, F. Dedifferentiated chondrosarcomas arising in preexisting osteochondromas. **J Bone Joint Surg Am**, 89:987; 2007.

STREITBURGER, A. et al. Grade I chondrosarcoma of bone: the Munster Münster experience. **J Cancer Res Clin Oncol**, 135:543–550; 2009.

TEREK, R.M. *et al.*, (1998) Chemotherapy and P-glycoprotein expression in chondrosarcoma. **J. Orthop.Res**, 16, 585–590; 1998.

UNNI KK. Cartilaginous lesions of bone. **J OrthopSci**, 6:457– 472; 2001.

UNNI KK, INWARDS CY. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 11087 cases. **6th edition. Lippincott Williams: Philadelphia**: pp 179-183; 310-316; 2010.

VALERY, P. C. LAVERSANNE, M. BRAY, F. Bone cancer incidence by morphological subtype: a global assessment **Cancer Causes Control** 26:1127–1139; 2015

VAN MALDEGEM, A. M. et al. Outcome of advanced, unresectable conventional central chondrosarcoma. **Cancer**, 120:3159; 2014.

VAN OOSTERWIJK, J.G. et al. Restoration of chemosensitivity for doxorubicin and cisplatin in chondrosarcoma in vitro: BCL-2 family members cause chemoresistance. **Ann Oncol** , 23:1617; 2012.

VAN OOSTERWIJK, J. G. et al. Screening for potential targets for therapy in mesenchymal, clear cell, and dedifferentiated chondrosarcoma reveals Bcl-2 family members and TGFβ as potential targets. **Am J Pathol**, 182:1347; 2013.

VERDEGAAL, S. H. M. et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an

international multicenter study of 161 patients. **The oncologist**, v. 16, n. 12, p. 1771–9, 2011.

YORK, J.E. et al.. Chondrosarcoma of the spine: 1954 to 1997. **J Neurosurg**. Jan;90,(1 Suppl):73-8, **1999** .

WEBER, K. L. PRING, M. E. SIM, F. H. Treatment and outcome of recurrent pelvic chondrosarcoma. **Clin Orthop Relat Res**. 19; 2002.

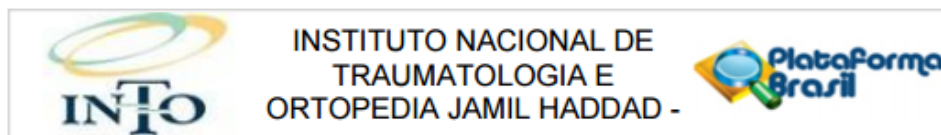
WIRBEL, R. J. et al. Chondrosarcoma of the pelvis: oncologic and functional outcome. **Sarcoma**, v. 4, n. 4, p. 161–8, 2000.

WIDHE, B.; BAUER, H. C. F. Diagnostic difficulties and delays with chest wall chondrosarcoma: a Swedish population based Scandinavian Sarcoma Group study of 106 patients. **Acta oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 50, n. 3, p. 435–40, 2011.

WOOTTON-GORGES SL. MR imaging of primary bone tumors and tumor-like conditions in children. **Magn Reson Imaging Clin N Am**, Aug;17(3):469-87;2009.

XU, W. *et al.*, Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent dioxygenases. **Cancer Cell** 19:17; 2011.

Anexo I
Aprovação do Comitê de Ética do Instituto Nacional de Traumatologia e
Ortopedia Jamil Haddad



COMPROVANTE DE ENVIO DO PROJETO

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da influência das vias de sinalização BMP e TGF-beta na proliferação do condrossarcoma e na sobrevida do paciente

Pesquisador: Diego Aguiar

Versão: 3

CAAE: 30697714.5.0000.5273

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Traumatologia - Ortopedia / INTO / SAS/ MS - RJ

DADOS DO COMPROVANTE

Número do Comprovante: 032016/2014

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio
Instituto Nacional de Traumatologia - Ortopedia / INTO / SAS/ MS - RJ

Informamos que o projeto Avaliação da influência das vias de sinalização BMP e TGF-beta na proliferação do condrossarcoma e na sobrevida do paciente que tem como pesquisador responsável Diego Aguiar, foi recebido para análise ética no CEP Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad - INTO em 29/04/2014 às 11:49.

Endereço: Avenida Brasil, n° 500
Bairro: São Cristóvão
UF: RJ
Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2134-5000
Fax: (21)2134-5228
CEP: 20.940-070
E-mail: cep.into@into.saude.gov.br

