

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

FACULTATEA DE MEDICINĂ GENERALĂ



TEZĂ DE DOCTORAT

TRATAMENTUL TUMORILOR OSOASE MALIGNE

LA COPII ȘI ADOLESCENȚI

– REZUMAT –

Conducător Științific:

Prof. Dr. Gheorghe BURNEI

Doctorand:

Dr. Răzvan – Cosmin PETCA

București 2016

Studiu realizat cu sprijinul proiectului:
„Dezvoltarea resurselor umane – doctoranzi și postdoctoranzi – pentru
cercetare de excelență în domeniile sănătate și biotehnologii”
(Cod contract: POSDRU 159/1.5/S/141531)

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

Partea generală – Stadiul cunoașterii

Capitolul I – Introducere.....	6
Capitolul II – Tumorile maligne osoase la copii și adolescenți.....	8
II.1 Etiologia tumorilor maligne osoase.....	8
II.1.1 Biologia și genetica celulei canceroase.....	9
II.1.2 Etiopatogenia tumorilor maligne osoase.....	12
II.2 Morfopatologia tumorilor maligne osoase.....	14
II.3 Epidemiologie.....	17
II.4 Distribuție anatomică.....	18
II.5 Diagnostic clinic.....	20
II.5.1 Examen clinic.....	22
II.6 Diagnostic paraclinic.....	22
II.6.1 Diagnostic paraclinic.....	22
II.6.2 Investigații imagistice.....	22
II.7 Diagnostic	25
diferențial.....	26
II.8 Biopsia tumorală.....	28
II.9 Stadializarea tumorilor osoase maligne.....	
Capitolul III – Tratamentul tumorilor osoase maligne.....	32
III.1 Tratament adjuvant.....	33
III.1.1 Chimioterapie.....	33
III.1.2 Radioterapie.....	36
III.2 Tratamentul chirurgical.....	38
III.2.1 Amputația.....	41
III.2.2 Plastia prin rotație.....	43
III.2.3 Rezeecția oncologică în bloc cu reconstrucție osteoplastică sau endoprotezare modulară.....	44
III.3 Urmărirea postterapeutică.....	49
III.4 Factori de prognostic.....	49
Capitolul IV – Tumori osoase benigne/agresive.....	54
IV.1 Tumora cu celule gigante.....	54

Partea specială

Capitolul V – Introducere.....	59
V.1 Scopul lucrării.....	59
V.2 Obiective.....	59

Capitolul VI – Material și metodă.....	60
VI.1 Pacienți – diagnostic.....	61
VI.2 Tratament.....	69
VI.2.1 Chimioterapia neoadjuvantă.....	69
VI.2.2 Terapie locală.....	70
VI.2.3 Chimioterapia adjuvantă.....	81
VI.2.4 Urmărirea postoperatorie.....	81
VI.3 Analiza statistică.....	82
Capitolul VII – Rezultate.....	86
Capitolul VIII – Discuții.....	141
Capitolul IX – Concluzii.....	156
Bibliografie generală.....	159

Cuprinsul rezumatului tezei de doctorat

Introducere.....	3
Obiectivele studiului.....	4
Material și metodă.....	5
Rezultate.....	8
Discuții.....	32
Concluzii.....	36
Bibliografie.....	38

Introducere

Tumorile maligne osoase reprezintă un grup rar heterogen de malignități, care rămân frustrante din punct de vedere terapeutic; reprezintă 3-5% din cazurile de cancer diagnosticate la copiii cu vârsta sub 15 ani (1) și 7-8% la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 15-19 ani în rândul populațiilor occidentale (2). Osteosarcomul și sarcomul Ewing sunt cele mai frecvente dintre acestea și apar fără o cauză evidentă. Afectează ambele sexe, toate rasele și, în general, au vârfuri de incidență legate de vârsta pacientului, care variază în funcție de tipul tumorii. Simptomatologia clinică a acestora este, în general, nespecifică. Întârzierile în stabilirea diagnosticului se pot datora unei combinații între indicele redus de suspiciune din partea medicilor și lipsa de conștientizare la adolescenți. Durata până la stabilirea diagnosticului poate fi influențată semnificativ de localizarea tumorii. Există puține domenii, în diagnosticul neoplaziilor, în care colaborarea dintre clinician, radiolog și anatomopatolog este atât de importantă precum în domeniul tumorilor osoase maligne. În afară de diagnostic, investigațiile imagistice au rolul de a evalua precis gradul de extensie locală înainte de tratamentul chirurgical.

Cu toate că simptomele și investigațiile paraclinice sunt similare pentru majoritatea tumorilor osoase, diferențele ce constau în vârsta la prezentare, factorii predispozanți, sensibilitatea la tratamentul adjuvant (chimioterapie și radioterapie) și prognostic, denotă necesitatea unei mai bune cunoașteri a diferitelor tipuri de neoplazii osoase.

De-a lungul secolului trecut, a fost descoperit un volum mare de informații despre aceste tipuri de cancer și s-au făcut progrese substanțiale folosind abordări multidisciplinare pentru a vindeca pacienții cu boală localizată. Cu toate acestea, încă sunt pierduți marea majoritate a pacienților cu boală extinsă la alte organe, aflați în stadii avansate. Pentru ambele tipuri de pacienți, indiferent de rezultatul terapeutic obținut, demersul este dificil.

Tratamentul optim al neoplaziilor osoase care afectează copiii și adolescenții necesită o abordare multidisciplinară, ce combină chirurgia, chimioterapia și radioterapia. Succesul tratamentului se bazează pe diagnosticul precoce și experiența adecvată a echipei medicale. Pacientul trebuie să fie înconjurat și tratat de mulți specialiști, din domenii medicale diferite, pentru stabilirea diagnosticului, realizarea terapiilor multimodale, oferirea sprijinului psiho-social și rezolvarea problemelor care pot apărea pe termen lung.

Managementul tumorilor osoase maligne a făcut progrese importante în ultimele decenii. Apariția de modalități mai bune de diagnostic imagistic, agenți chimioterapeutici cu eficiență crescută, îmbunătățirea tehnicilor de radioterapie, o mai bună înțelegere a anatomiei, cu perfecționarea continuă a tehnicilor chirurgicale și progresele în proiectarea și materialele protezelor au avut un rol major în creșterea procentului de intervenții chirurgicale

de salvare a membrilor. De la epoca în care amputația a fost singura opțiune, rezecțiile oncologice efectuate în vederea prezervării funcției membrului, însoțite de reconstrucții complexe, reprezintă un progres major.

Lucrarea își propune să analizeze particularitățile tratamentului tumorilor osoase maligne la copii și adolescenți, să identifice caracteristicile acestei patologii în România și să îmbunătățească prognosticul acestor pacienți în viitor. Managementul optim al acestor tumori rare a făcut obiectul a numeroase studii multicentrice internaționale – COSS (Cooperative Osteosarcoma Study Group) și EURAMOS (European and American Osteosarcoma Studies) pentru osteosarcom; respectiv EURO–E.W.I.N.G (European Ewing tumour Working Initiative of National Groups) pentru sarcomul Ewing. Comparativ cu anii 70, s-au reușit îmbunătățirea spectaculoasă a supraviețuirii pentru boala localizată și rezultate mai modeste pentru boala diseminată. De unde necesitatea unui nou studiu în acest domeniu? În primul rând, deoarece avem puține date în literatura de specialitate referitor la această patologie în România, și, în al doilea rând, respectivele date nu au fost actualizate în ultimul deceniu. Sunt puține studii referitoare la rezultatele și prognosticul copiilor și adolescenților cu tumori osoase maligne în România, utilizând strategiile moderne de tratament multimodal.

Obiectivele studiului

- Investigarea particularităților neoplaziilor osoase la copii și adolescenți în România.
- Analizarea rezultatelor obținute prin strategii multimodale de tratament pentru tumori osoase maligne la copii și adolescenți, care au beneficiat de tratament chirurgical într-o singură instituție medicală în România.
- Optimizarea diagnosticului și tratamentului copiilor și adolescenților cu tumori osoase maligne.
- Identificarea unor factori de prognostic, clinici și paraclinici, care să permită stratificarea pacienților în grupe de risc în vederea alegerii unei strategii multimodale de tratament adecvate.
- Îmbunătățirea prognosticului acestor neoplazii rare în populația studiată.

Material și metodă

Studiul a fost realizat retro– și prospectiv în Clinica de Ortopedie Pediatrică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Maria Sklodowska Curie București pe o perioadă de nouă ani (ianuarie 2005 – decembrie 2013) și a urmărit metodele terapeutice aplicate în cazul tumorilor osoase maligne. Analiza efectuată utilizează datele obținute până în ianuarie 2015.

Au fost urmăriți următorii parametri:

- Vârstă;
- Sex;
- Mediul de proveniență;
- Simptomatologia;
- Durata de la instalarea simptomatologiei până la stabilirea diagnosticului;
- Localizarea tumorii primare;
- Investigațiile de laborator (în special fosfataza alcalină și LDH) și imagistice;
- Tipul de biopsie;
- Examenul histopatologic al piesei de biopsie;
- Stadializarea tumorii conform sistemului AJCC;
- Chimioterapia neoadjuvantă (agenții citotoxici, numărul de cicluri) efectuată și reacțiile adverse ale acesteia;
- Terapia locală – intervențiile chirurgicale efectuate +/- radioterapie;
- Chimioterapia adjuvantă;
- Evoluția și complicațiile;
- Rezultatele tratamentului: răspunsul, progresia, recidiva locală și la distanță;
- Rata de supraviețuire.

Criterii de includere:

- pacienți copii și adolescenți, cu vârsta maximă 19 ani;
- tumori osoase maligne și benigne/agresive, diagnosticate histopatologic și/sau imunohistochimic pe piesele de biopsie osoasă;
- terapia locală a inclus intervenție chirurgicală.

Criteriul de excludere: pacienții diagnosticați cu tumori osoase maligne și benigne/agresive, dar care au fost pierduți din evidență după efectuarea biopsiei osoase sau a rezecției oncologice.

Instrumentul de lucru: foaia de observație clinică generală, ce a inclus motivele prezentării, durata simptomatologiei, examenul clinic general și local, investigațiile de laborator și imagistice, tipul intervenției chirurgicale și evoluția postoperatorie.

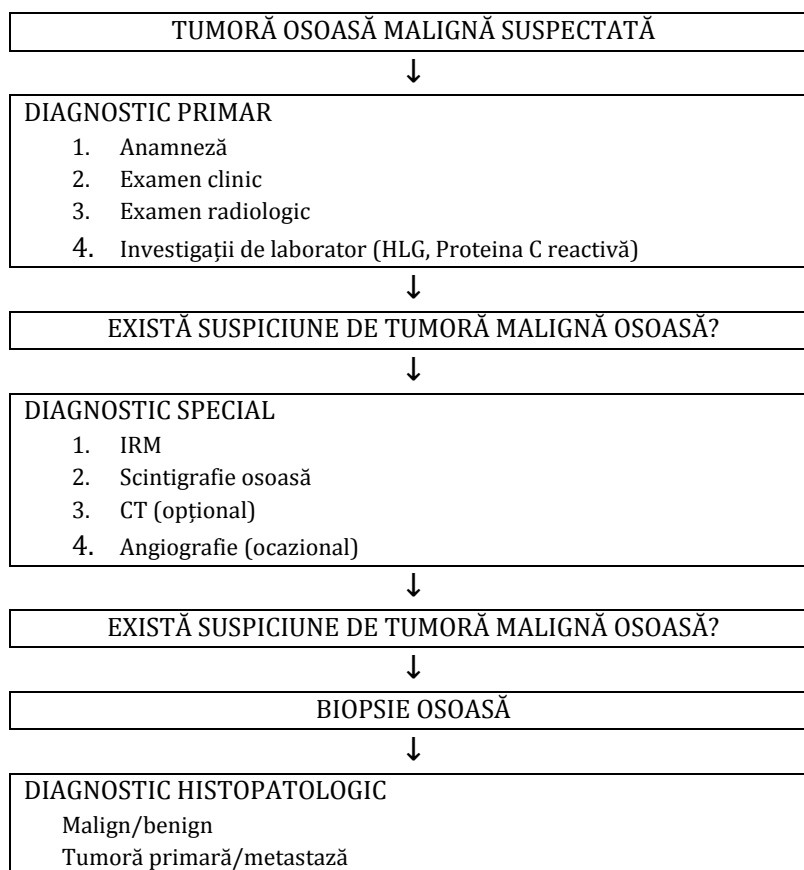


Fig. 1 Diagrama simplificată a algoritmului de diagnostic aplicat pacienților din studiu

Stadializarea formațiunilor tumorale a fost realizată conform ultimei clasificări AJCC (American Joint Commission of Cancer) a sarcoamelor osoase – sistemul TNM – tabel 1 (3).

Tabel 1 Stadializarea AJCC (3)			
Stadiu	Grad	Dimensiune	Metastaze
IA	mic	≤ 8 cm	fără
IB	mic	> 8 cm	fără
IIA	înalt	≤ 8 cm	fără
IIB	înalt	> 8 cm	fără
III	oricare	oricare	skip
IVA	oricare	oricare	pulmonare
IVB	oricare	oricare	nepulmonare

Tratamentul copiilor și adolescenților diagnosticați cu tumori osoase maligne și benigne/agresive a fost multimodal și a constatat dintr-o asociere de chimioterapie, intervenții

chirurgicale și radioterapie. Schemele de terapie pentru cazurile de osteosarcom și sarcom Ewing au inclus administrarea inițială a chimioterapiei neoadjuvante, urmată de terapia locală și apoi de chimioterapia adjuvantă. Terapia locală a inclus intervenții chirurgicale la toți pacienții. La pacienții cu sarcom Ewing, în obținerea controlului local al tumorii primare a fost asociată chirurgiei și radioterapia în anumite cazuri. Tumorile benigne/agresive, reprezentate în acest studiu de tumorile cu mieloplaxă, au beneficiat doar de terapie chirurgicală. Datorită rezistenței cunoscute la chimioterapie și radioterapie a condrosarcomului, pacienții cu astfel de tumori au avut doar tratament chirurgical.

Tipurile de intervenții chirurgicale au fost reprezentate de amputație sau chirurgie de salvare a membrului cu endoprotezare modulară sau reconstrucție osteoplastică – autogrefe și allogrefe. În alegerea tipului optim de intervenție chirurgicală s-a ținut cont de următoarele categorii de factori: oncologici, anatomici, terapeutici și particularitățile pacientului.

După rezecția chirurgicală a tumorii, speciamentele au fost trimise la laboratorul de anatomie patologică și au fost evaluate histologic, pentru confirmarea diagnosticului stabilit de biopsie, evaluarea marginilor chirurgicale și analizarea gradului de necroză tumorală. Zona procentuală de necroză a fost calculată pe fiecare secțiune și însumată pentru a se obține procentul de necroză al întregii tumori. Necroza tumorală a fost cuantificată conform clasificării stabilite de Huvos (4). Gradul I: fără necroză, necroză < 50%; Gradul II: necroză între 50 – 90%; Gradul III: necroză > 90% dar < 100%; Gradul IV: necroză totală – 100%, fără celule tumorale viabile. Cazurile care au prezentat cel puțin 90% necroză tumorală pe piesele de rezecție (gradul III și IV) au fost considerați cu răspuns bun la chimioterapia preoperatorie. Pe baza acestui răspuns histologic al tumorii, pacienții au fost împărțiți în două grupe: cu răspuns bun și răspuns slab. Pacienții cu necroză tumorală mai mică de 90% (gradul I și II) au fost considerați cu răspuns slab la chimioterapia neoadjuvantă.

După tratamentul multimodal, pacienții cu tumori maligne osoase au necesitat o urmărire periodică, pentru depistarea precoce a recidivelor tumorale locale și la distanță. Monitorizarea postterapeutică în primii doi ani a fost la 3 luni, în al treilea an la patru luni, în anii patru și cinci la șase luni, iar ulterior anual. Fiecare reevaluare a pacienților a inclus examen clinic, hemoleucogramă, radiografie în două incidente a leziunii primare și pulmonară. Examen CT al leziunii primare și pulmonar a fost realizat la un interval de 6 luni în primii doi ani și ulterior anual în următorii trei ani sau mai frecvent dacă a avut indicație clinică. IRM sau CT cu substanță de contrast a fost recomandat în caz de prezență a simptomatologiei sau imagini radiologice anormale.

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT 2014 pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY,

USA). Informațiile obținute au fost stocate în fișiere Microsoft Excel, fiind apoi prelucrate statistic, în vederea analizării relațiilor dintre datele clinice și paraclinice ale pacienților.

Prelucrarea secundară a datelor – analiza descriptivă a lotului în funcție de diferiți parametri, calcularea parametrilor statistici fundamentali, media și deviația standard, reprezentarea lor grafică - a fost efectuată cu programul Excel, cu ajutorul comenzilor Pivot Tables, Functions-Statistical, Chart și a modului Data Analysis. Pentru realizarea testelor statistice complexe (testul Chi pătrat/ Fisher exact, testul Student) am folosit modulul XLSTAT sau programul SPSS.

Rezultate

Din totalul de 146 de pacienți diagnosticați cu tumori osoase maligne pe speciemenle de biopsie sau de rezecție în cadrul Clinicii de Ortopedie Pediatrică a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii Maria Sklodowska Curie București pe o perioadă de nouă ani (ianuarie 2005 – decembrie 2013), doar 91 de pacienți au fost înrolați în studiu. Se remarcă un număr mare de pacienți – 55, care au fost pierduți din evidență după efectuarea biopsiei osoase sau a rezecției oncologice. În continuare voi descrie caracteristicile și rezultatele obținute prin studiul a 91 de copii și adolescenți cu neoplazii osoase care au avut tratament multimodal, ce a inclus intervenție chirurgicală într-o singură instituție medicală din România.

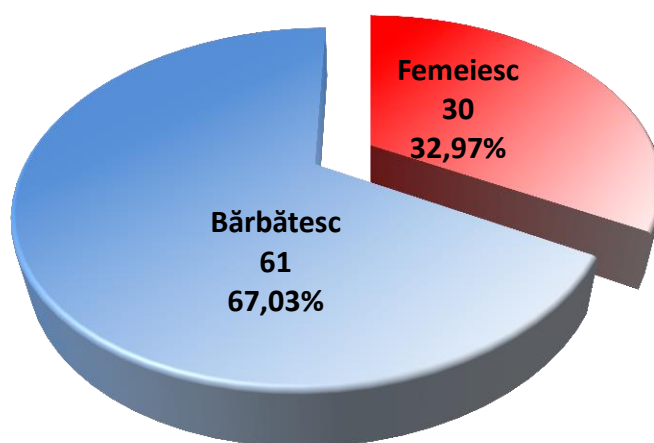


Fig. 2 Reprezentare grafică a distribuției pacienților în funcție de sex

Raportul băieți:fete în cadrul studiului efectuat a fost 2,03:1 – figura 2. Comparând distribuția pe sexe din lotul studiat a tumorilor osoase maligne la copii și adolescenți, cu distribuția pe sexe a populației de referință, prin intermediul testului z pentru proporții, am

constatat existența unei diferențe înalt semnificative din punct de vedere statistic. În România sunt 51,4% femei, respectiv 48,6% bărbați, în timp ce patologia studiată se întâlnește la 67,03% bărbați, cu mult mai mult decât ponderea bărbaților în populația generală ($p < 0,001$ - diferență înalt semnificativă).

Vârsta medie a pacienților în momentul diagnosticului a fost de 12,79 ani, fiind cuprinsă între 2–19 ani. Efectuând testul t Student, am demonstrat că nu există o diferență semnificativă între vârstele subiecților de sex bărbatesc și de sex femeiesc ($p \text{ Student} = 0,172 > 0,05$) – figura 3.

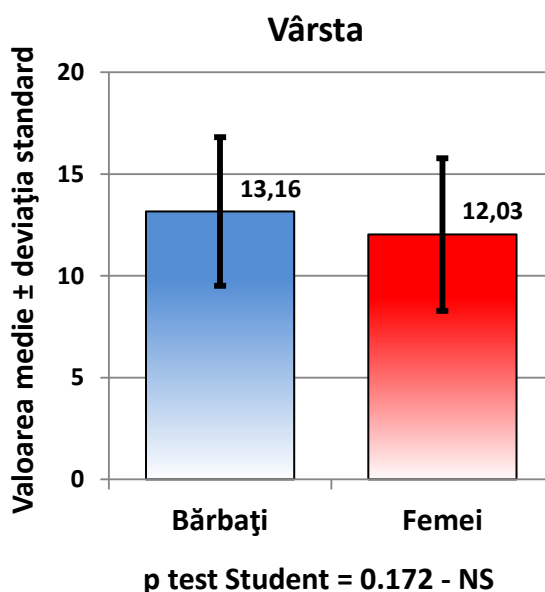


Fig. 3 Reprezentare grafică a vârstei medii a pacienților

Tabel 2 Simptomele prezentate de pacienți		
Simptom	Nr.	Procentaj
Durere	84	92,31%
Masă tumorală	65	71,43%
Impotență funcțională (I.F.)	59	64,84%
I.F. totală	35	38,46%
I.F. parțială	24	26,37%
Febră	9	9,89%
Fractură patologică	11	12,09%
Hematom	5	5,49%
Dispnee	5	5,49%

Toate biopsiile osoase au fost realizate deschis, incizional sau excizional, în vederea furnizării unei cantități suficiente de țesut pentru diagnosticul histopatologic. Pentru majoritatea pacienților s-a preferat efectuarea biopsiei osoase incizionale în 95,6% (87/91 pacienți) din cazuri, biopsia excizională fiind efectuată în 3 cazuri de localizare la nivelul

degetelor mâinii și un caz localizat la nivelul treimii inferioare a tibiei complicat cu fractură patologică și hematom.

În cadrul lotului studiat, examenul histopatologic al pieselor de biopsie a identificat cel mai frecvent cazuri cu osteosarcom în 54,95% din cazuri, urmate de sarcom Ewing – figura 4.

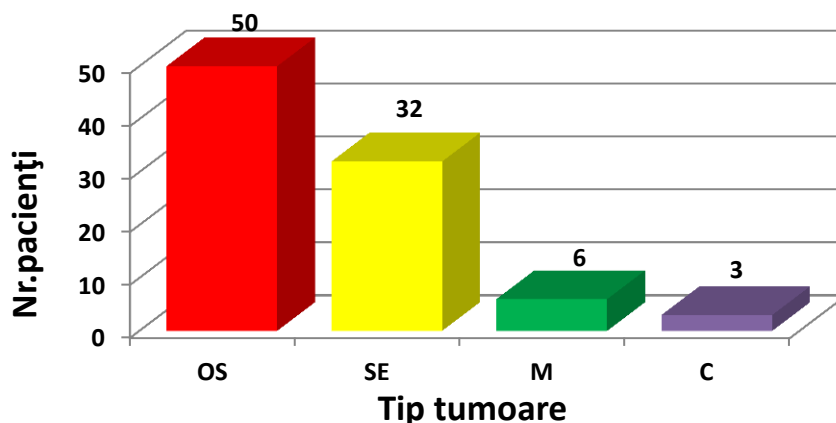


Fig. 4 Reprezentare grafică a tipurilor de tumori maligne osoase

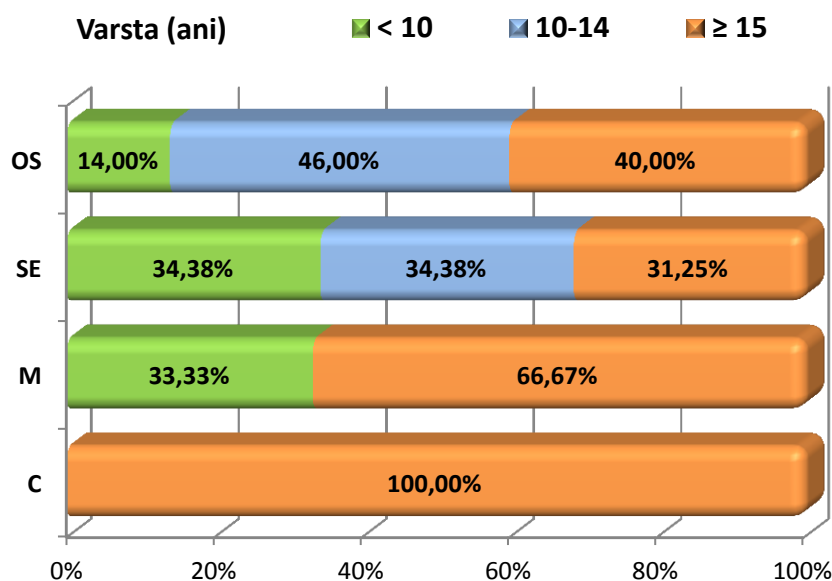


Fig. 5 Reprezentare grafică a distribuției pacienților în funcție de grupe de vârstă și tip tumoral

Prin analizarea datelor privind distribuția pacienților în funcție de vârstă și tipul neoplaziei osoase se remarcă predominanța osteosarcomului la pacienții cu vârstă peste 10 ani, un număr de 43/50 pacienți – 86% - figura 5. Sarcomul Ewing prezintă o distribuție

unitară pe grupele de vârstă analizate, în timp ce condrosarcomul se întâlnește doar la pacienții cu vârsta peste 15 ani.

Comparând toate cele patru tipuri de tumori maligne osoase identificate în cadrul studiului, am obiectivat existența unei diferențe globale semnificative în ceea ce privește vârstele pacienților, rezultatul testului Chi pătrat fiind $p = 0,039 < 0,05$. Putem afirma că pacienții cu osteosarcom și sarcom Ewing sunt diagnosticați la vârste mai mici decât cei cu condrosarcom sau tumori cu mieloplaxe.

Între osteosarcom și sarcomul Ewing diferența nu este semnificativă, rezultatul fiind $p = 0,094 > 0,05$; însă, dacă facem comparația doar între pacienții sub 10 ani, respectiv peste 10 ani, diferența este semnificativă ($p = 0,0295 < 0,05$) – pacienții cu osteosarcom au vârste mai mici decât cei cu sarcom Ewing în momentul diagnosticului.

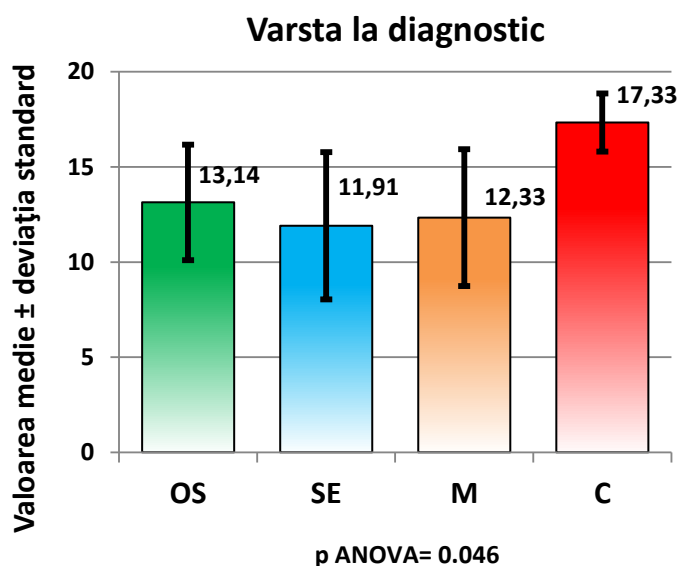


Fig. 6 Compararea vârstei medii a pacienților la diagnostic în funcție de tipul tumoral

Comparând vârstele la diagnosticare pentru cele patru tipuri tumorale identificate în cadrul grupului studiat, am obiectivat existența unei diferențe semnificative ($p \text{ ANOVA} = 0,046$) – figura 6. Continuând analiza statistică prin testul post-hoc Fisher LSD, am descoperit că vârsta la diagnosticare pentru pacienții cu condrosarcom diferă semnificativ de celelalte trei tipuri.

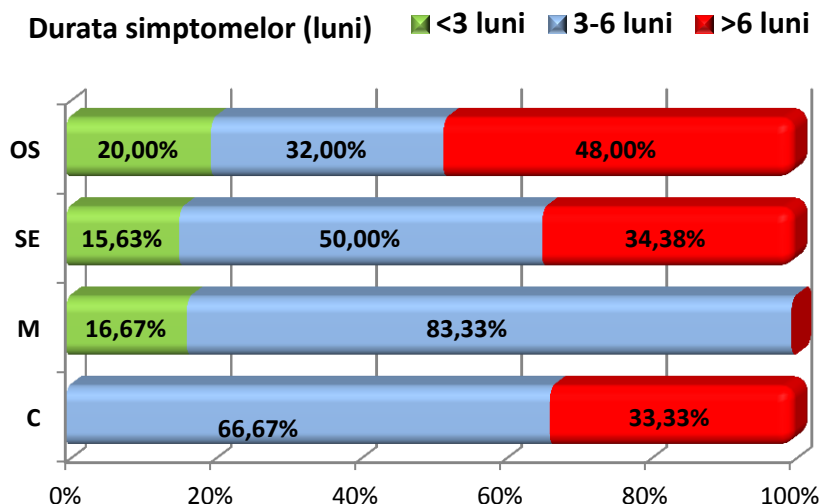


Fig. 7 Reprezentare grafică a distribuției pacienților în funcție de durata simptomelor și tipul tumoral

Nu putem afirma că există diferențe semnificative între durata simptomelor pentru cele patru tipuri tumorale studiate, rezultatul testului Chi pătrat fiind $p = 0,189 > 0,05$. Nici analiza separată a cazurilor cu osteosarcom și sarcom Ewing nu a decelat vreo diferență, $p = 0,263 > 0,05$ – figura 7.

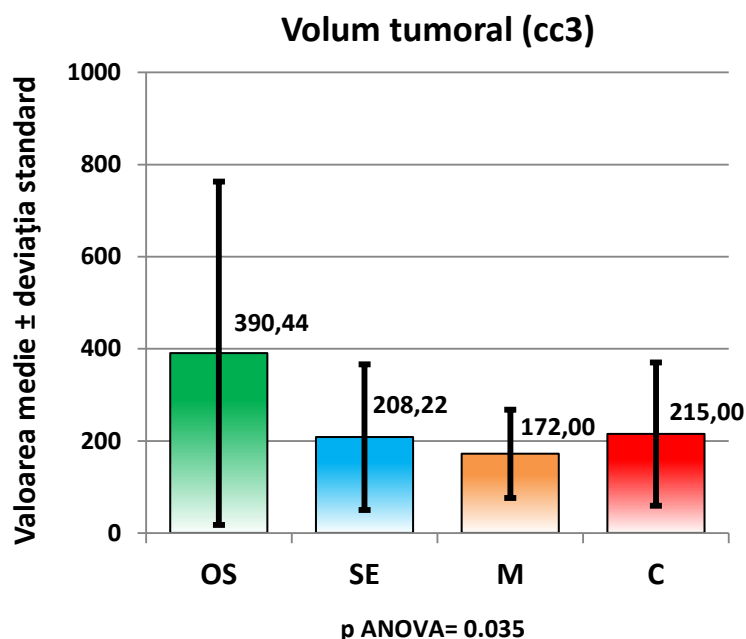


Fig. 8 Compararea volumelor tumorale medii, în funcție de tipul tumoral

Volumul tumoral mediu, în momentul stabilirii diagnosticului, a fost de $306,17 \text{ cm}^3$, fiind cuprins între $5\text{--}2400 \text{ cm}^3$. Există o diferență semnificativă a volumului tumorilor între cele patru tipuri tumorale analizate, pacienții cu osteosarcom având dimensiuni considerabil mai mari decât celelalte trei tipuri, între care diferențele nu sunt semnificative statistic.

Tabel 3 Distribuția pacienților în funcție de tip tumoral și localizare

Tip Tumoră/Localizare	OS	SE	M	C
Femur	17	6	3	1
Tibie	12	4	2	
Humerus	7	3	1	1
Fibula	4	2		
Picior	2	4		
Pubis	1	3	-	1
Mână	4	1	-	-
Coaste	-	3	-	-
Radius	2	1	-	-
Claviculă	1	1	-	-
Vertebre	-	2	-	-
Scapulă	-	1	-	-
Stern	-	1	-	-

Principala localizare a formațiunilor tumorale în cazul pacienților cu osteosarcom a fost mai ales la nivelul membrelor. Membrul inferior a fost cel mai frecvent afectat – 70% din cazuri, majoritatea cazurilor fiind localizate la nivelul femurului – 17 cazuri și tibiei – 15 cazuri. La copii și adolescenții cu sarcom Ewing tot extremitățile au fost afectate cel mai frecvent, în special membrul inferior – 16/32 cazuri – tabel 3.

Tabel 4 Distribuția pacienților în funcție de stadiul AJCC și tip tumoral

Stadiu/tip tumoral	OS	SE	C	M	Total
II A	21	17	1	4	43
II B	7	4	2	1	14
III	6	2	0	1	9
IV A	16	9	0	0	25
Total	50	32	3	6	91

Nu putem afirma că există diferențe semnificative între stadiile în care au fost identificate diferitele tipuri tumorale studiate, rezultatul testului Chi pătrat fiind cu mult mai mare decât limita maximă admisă ($p = 0,236 > 0,05$) – tabel 4. Nici analiza separată a cazurilor cu osteosarcom și sarcom Ewing nu a decelat vreo diferență, comparația acestor două tipuri de tumori maligne osoase generând o valoare $p = 0,726 > 0,05$.

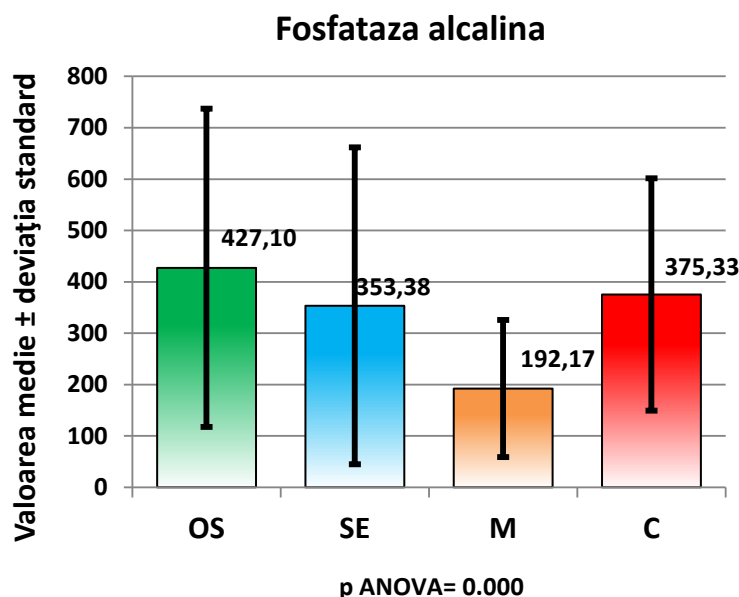


Fig. 9 Compararea valorilor medii ale fosfatazei alcaline, în funcție de tipul tumoral

Valorile fosfatazei alcaline sunt diferite între tipurile tumorale analizate, rezultatul testului ANOVA fiind semnificativ statistic – $p < 0,001$. Continuând analiza statistică prin testul post-hoc Fisher LSD, am demonstrat că pacienții cu tumori cu mieloplaxe au fosfataza alcalină mai scăzută decât celelalte trei tipuri – figura 9.

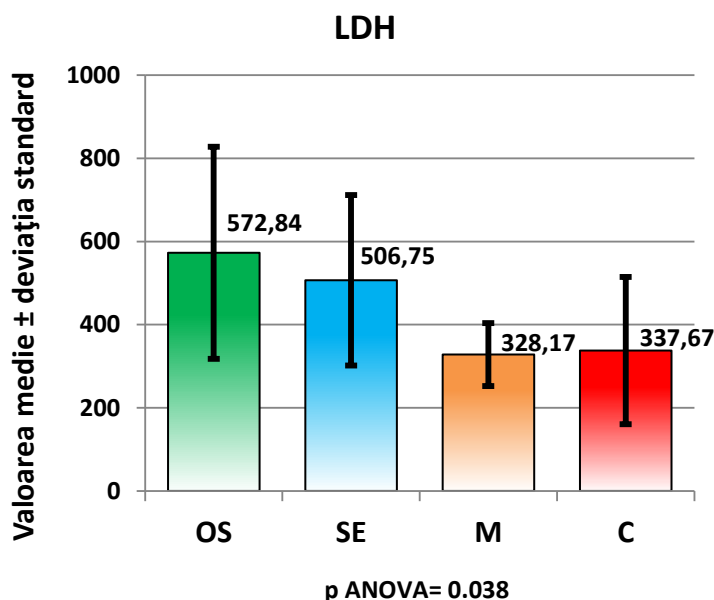


Fig. 10 Compararea valorilor medii ale LDH, în funcție de tipul tumoral

Și pentru LDH am identificat o diferență globală semnificativă ($p \text{ ANOVA} = 0,038 < 0,05$). Testul Fisher LSD a arătat că la pacienții cu osteosarcom sau sarcom Ewing valorile

LDH sunt semnificativ mai mari, decât la pacienții cu celelalte două tipuri – condrosarcom și tumori cu mieloplaxe – figura 10.

Tratamentul copiilor și adolescenților cu neoplazii osoase, incluși în studiu, a fost multimodal și a constat dintr-o asociere de chimioterapie, intervenții chirurgicale și radioterapie. Toți pacienții au beneficiat de intervenții chirurgicale, cei diagnosticați cu tumori benigne/agresive, reprezentate în cazuistica noastră de tumori cu mieloplaxe (6/91 cazuri – 6,59%), au beneficiat doar de terapie chirurgicală.

Schemele de terapie ale pacienților diagnosticați cu tumori osoase maligne (osteosarcom, sarcom Ewing și condrosarcom) au inclus administrarea inițială a chimioterapiei neoadjuvante, urmată de terapia locală și apoi de chimioterapia adjuvantă.

După stabilirea diagnosticului, majoritatea pacienților (74/85 pacienți – 87,05% – tabelul 5) au urmat chimioterapie neoadjuvantă pentru controlul bolii preoperator, în funcție de tipul tumorii, conform protocolului existent în momentul diagnosticului. Pacienții cu osteosarcom au fost tratați conform protocolului COSS–96, cei diagnosticați în intervalul 2005–2011, sau EURAMOS, cei diagnosticați în anii 2012 și 2013. În cazul pacienților cu sarcom Ewing, chimioterapia neoadjuvantă a fost administrată conform protocolului EURO–EWING 99. În speranța îmbunătățirii rezultatelor tratamentului chirurgical, a fost administrată chimioterapie neoadjuvantă, conform protocolului COSS–96 și la 2/3 pacienți diagnosticați cu condrosarcom. Pacienții care nu au primit chimioterapie neoadjuvantă au refuzat administrarea acesteia.

Tabel 5 Tipuri de chimioterapie neoadjuvantă administrate la pacienții din studiu			
Tip tumoral	Chimioterapie neoadjuvantă efectuată	Total categorie	Procentaj
OS	43 (29 COSS–96 / 14 EURAMOS)	50	86,00%
SE	29 (EWING 99)	32	90,63%
C	2 (COSS–96)	3	66,67%
Total	74	85	87,05%

În momentul diagnosticului, 25 de cazuri prezentau metastaze pulmonare – stadiul IV A conform clasificării AJCC. După administrarea chimioterapiei neoadjuvante – 6 cazuri (24%) au prezentat o remisie a metastazelor evidențiată imagistic. Din cele 6 cazuri, 2 pacienți erau diagnosticați cu sarcom Ewing și 4 cu osteosarcom – 3 tip convențional și 1 tip condroblastic.

Terapia locală pentru toți pacienții incluși în studiu a inclus tratament chirurgical. La pacienții diagnosticați cu sarcom Ewing, cunoscându-se radiosensibilitatea acestuia, a fost asociată chirurgiei și radioterapia în 5/32 cazuri.

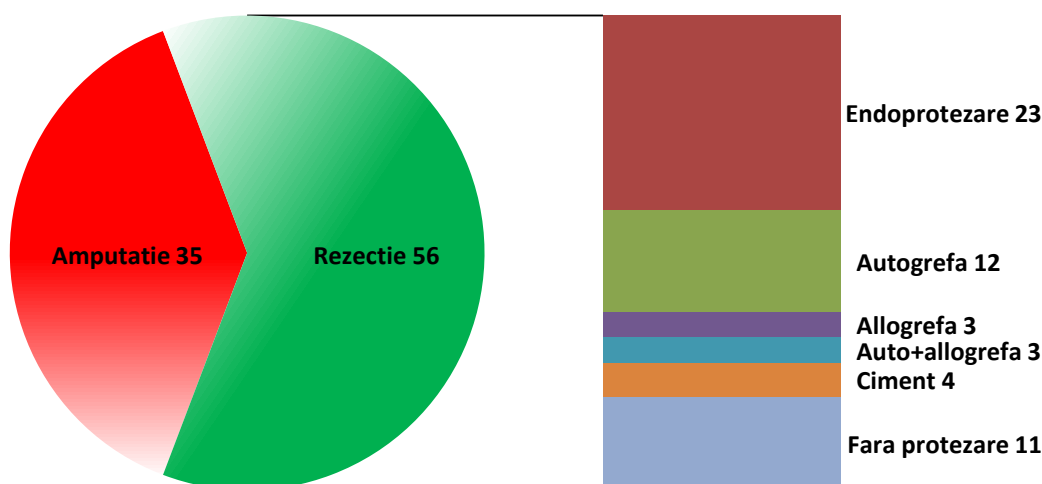


Fig. 11 Tipurile de intervenții chirurgicale

Tipurile de intervenții chirurgicale au fost reprezentate de amputații sau chirurgie de salvare a membrului cu endoprotezare modulară sau reconstrucție osteoplastică – autogrefe și allogrefe – figura 11. Scopul tuturor intervențiilor chirurgicale a fost îndepărtarea completă a tumorii cu o margine de țesut sănătos pentru a evita recurența locală și a îmbunătăți supraviețuirea.

După rezecția chirurgicală a tumorii, speciemenle au fost trimise la laboratorul de anatomie patologică și au fost evaluate histologic, pentru confirmarea diagnosticului stabilit de biopsie, evaluarea marginilor chirurgicale și analizarea gradului de necroză tumorală.

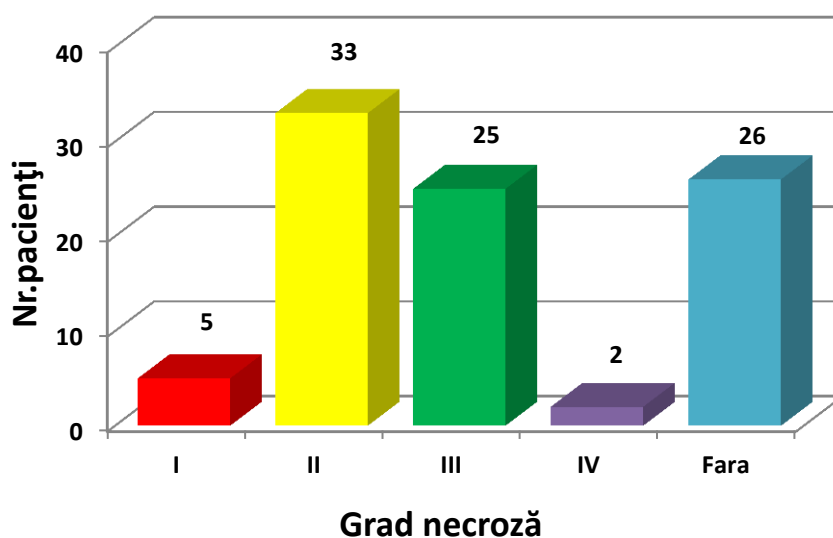


Fig. 12 Gradul de necroză tumorală apreciat pe speciemenle de rezecție

Zona procentuală de necroză tumorală a fost calculată pe fiecare secțiune și însumată pentru a se obține procentul de necroză al întregii tumori. Necroza tumorală a fost cuantificată în patru grade, conform clasificării stabilite de Huvos, fiind furnizată de rezultatul anatomo-patologic în 65 de cazuri – figura 12. Din cele 26 de cazuri fără specificarea necrozei tumorale, 6 sunt reprezentate de tumorile cu mieloplax, 11 sunt pacienți care au refuzat chimioterapia neoadjuvantă, iar în 9 cazuri nu era specificat pe buletinul anatomopatologic gradul de necroză.

În continuare am realizat o analiză a principalelor tipuri de operații, cu viză oncologică, efectuate în lotul studiat: amputații, rezecții oncologice urmate de endoprotezare modulară sau reconstrucții osteoplastice – autogrefe și allogrefe.

În ceea ce privește tipul tumoral, pacienții diagnosticați cu osteosarcom au avut amputațiile cele mai numeroase – 25 cazuri (50% din toate cazurile cu osteosarcom incluse în studiu), urmați de cei cu sarcom Ewing – 8 copii și adolescenți – tabel 6.

Tabel 6 Repartizarea pacienților cu amputații în funcție de tipul tumoral		
Tip tumoră	Amputații	Procentaj/ total categorie
OS	25	50,00%
SE	8	25,00%
M	1	16,67%
C	1	33,33%
Total amputații	35	38,46%

Membrul inferior a reprezentat principala localizare a tumorilor maligne osoase care au avut ca și tratament chirurgical amputația, în special la nivelul tibiei și femurului – tabel 7. La nivelul membrului superior, amputațiile au fost realizate cel mai frecvent pentru neoplazii localizate la nivelul humerusului.

Tabel 7 Localizarea tumorilor osoase care au fost tratate prin amputație în funcție de tipul tumoral				
Localizare / tip tumoral	OS	SE	M	C
Femur	9			
Tibie	7	3	1	
Humerus	3	2		1
Fibula	1	1		
Picior	1	1		
Mana	3			

Majoritatea pacienților au fost diagnosticați în stadii avansate, peste jumătate dintre pacienții cu osteosarcom și sarcom Ewing care au beneficiat de amputații fiind în stadiul III sau IV A – figura 13.

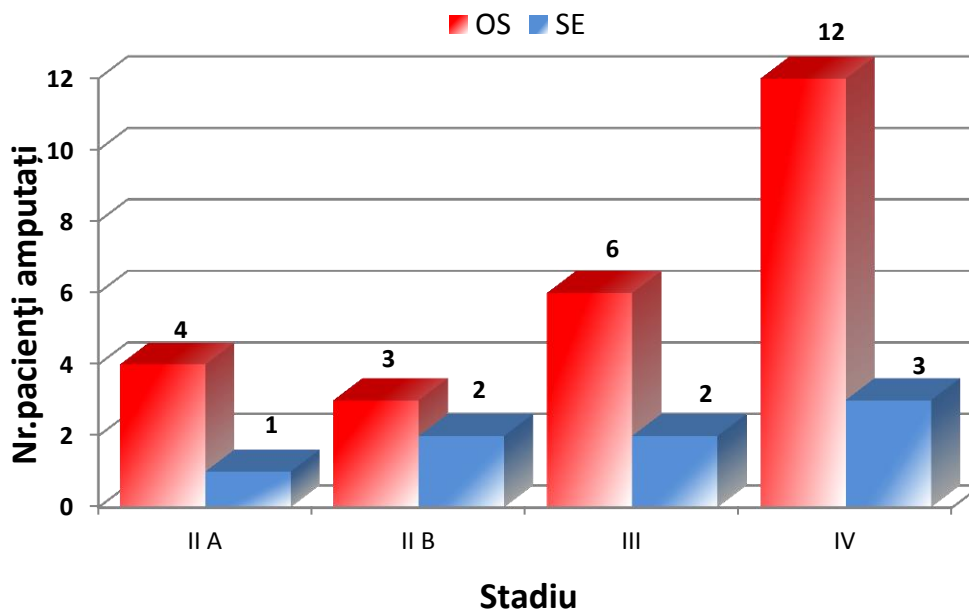


Fig. 13 Repartiția pacienților diagnosticați cu OS sau SE, cu amputații, în funcție de stadiul tumoral conform AJCC

Rata de supraviețuire la 1 an la pacienții cu neoplazii osoase, care au avut amputația ca intervenție chirurgicală a fost de 91,42% (32/35 cazuri în viață), în timp ce supraviețuirea la 3 ani a scăzut la 51,4% (17/35 pacienți în viață). Supraviețuirea la 5 ani a fost de 42,85%: 15 pacienți în viață, dintre care 11/35 (31,42%) trăiesc fără boală și 4/35 trăiesc cu boala, având prezente metastaze.

Intervențiile chirurgicale conservatoare au fost realizate la 56/91 pacienți – 61,53%, reconstrucția fiind realizată prin endoprotezare modulară sau reconstrucție osteoplastică – autogrefe și allogrefe – tabel 8.

Tabel 8 Intervențiile chirurgicale conservatoare		
Tip reconstrucție	Nr. cazuri	Procente
Endoprotezare	23	41,07%
Autogrefă	12	21,43%
Allogrefă	3	5,36%
Auto+allogrefă	3	5,36%
Ciment	4	7,14%
Fără	11	19,64%
Total	56	100,00%

Pacienții diagnosticați cu osteosarcom, au reprezentat majoritatea celor care au beneficiat, după rezecția oncologică, de endoprotezare modulară – 16/23 cazuri – tabel 9.

Tabel 9 Repartizarea pacienților cu endoprotezare modulară, în funcție de tipul tumoral	
Tip tumoral	Nr. cazuri
OS	16
SE	6
C	1
Total protezare	23

Endoprotezarea modulară a fost realizată mai ales în stadiile localizate (II A și B) – 19/23 pacienți – tabel 10.

Tabel 10 Distribuția pacienților cu endoprotezare modulară, în funcție de stadiul tumoral, conform AJCC			
Stadiu / tip tumoral	II A	II B	IV A
OS	9	5	2
SE	2	2	2
C		1	
Total	11	8	4

Rata de supraviețuire la 1 an și 3 ani, la pacienții incluși în studiu, care au avut ca și intervenție chirurgicală rezecția oncologică, urmată de endoprotezare modulară a fost de 100%. Supraviețuirea la 5 ani a fost de 91,3%: 21 de pacienți în viață, fără semne de boală și 2 decedați.

Chimioterapia adjuvantă a fost administrată la 75/82 pacienți. Pacienții diagnosticați cu tumori cu mieloplax și condrosarcom nu au primit chimioterapie adjuvantă. Șapte pacienți au refuzat administrarea chimioterapiei adjuvante: 5 cu OS și 2 cu SE. În grupul pacienților cu sarcom Ewing, chimioterapia adjuvantă a fost administrată pe o perioadă de 24 de săptămâni conform protocolului EURO–EWING 99: 18 pacienți au primit 7 cure VAI și 12 pacienți au primit 7 cure VAC. Pacienții diagnosticați cu osteosarcom au primit după terapia locală chimioterapie adjuvantă conform protocolului COSS–96 sau EURAMOS: 4 pacienți – regimul MAPinf, 17 pacienți – regimul MAP, 17 pacienți – regimul MAPI și 7 pacienți – regimul MAPIE.

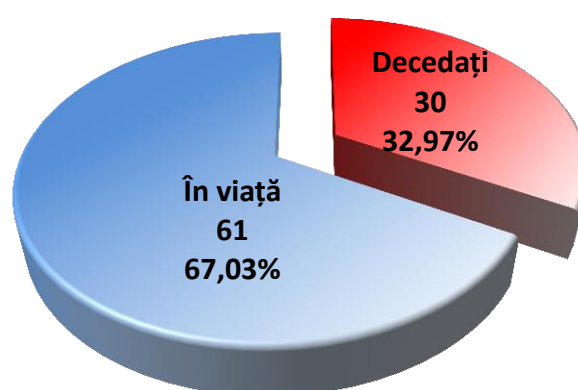


Fig. 14 Statusul pacienților la sfârșitul perioadei de urmărire

La sfârșitul perioadei de urmărire a pacienților din lotul studiat – ianuarie 2015, 30 de pacienți erau decedați și 61 pacienți în viață, dintre care 59 trăiau fără boală și 2 trăiau cu boala, având prezente metastaze – figura 14.

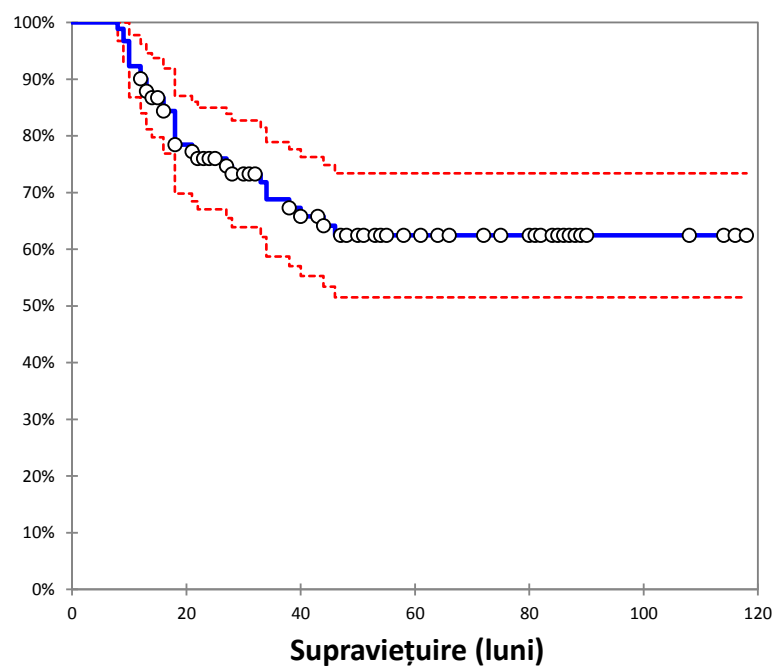


Fig. 15 Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale pentru lotul de studiu

Supraviețuirea medie a fost de $44,51 \pm 30,56$ luni, cu o rată de supraviețuire la 5 ani egală cu 62,46%.

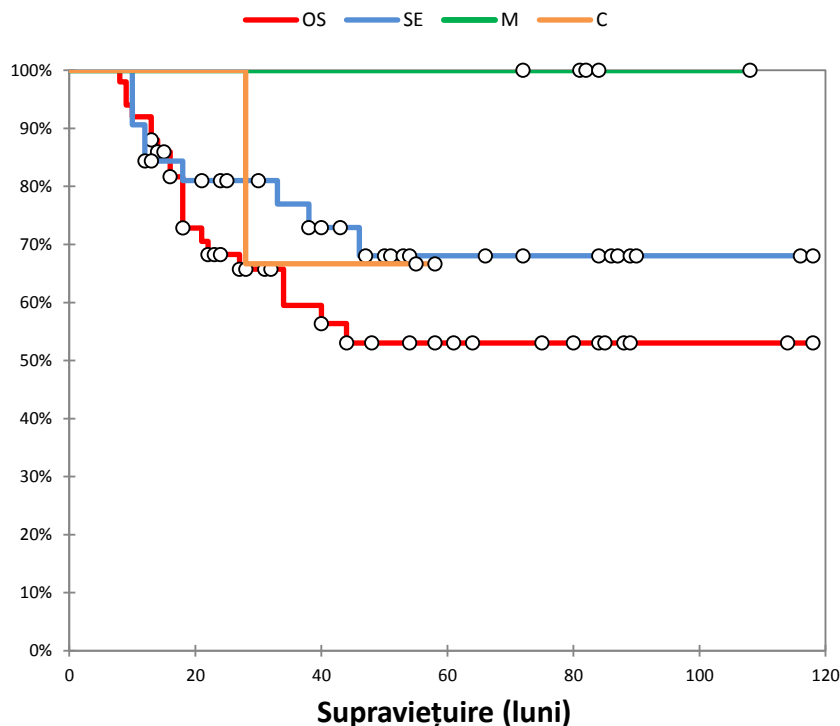


Fig. 16 Comparația curbelor Kaplan-Meier ce descriu supraviețuirea în funcție de tipurile tumorale

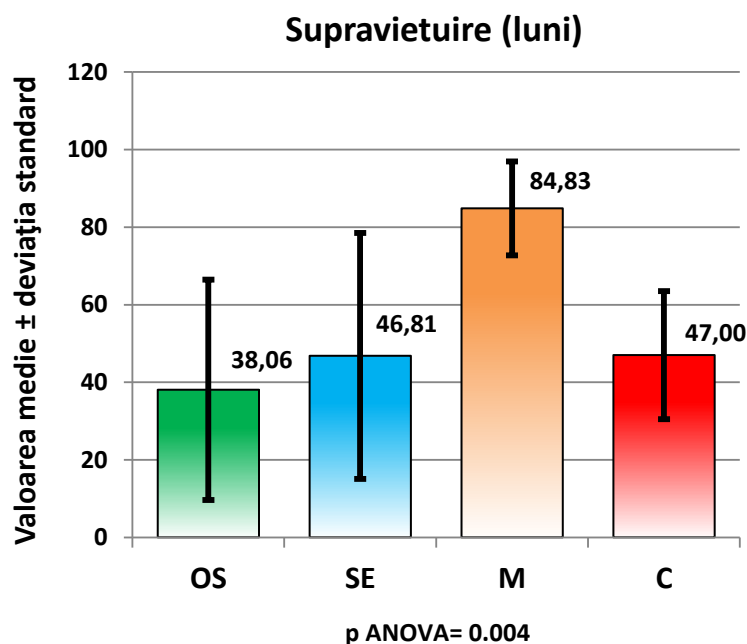


Fig. 17 Compararea perioadei medii de supraviețuire, în funcție de tipul tumoral, pentru toți subiecții

În ceea ce privește rata supraviețuirii la 3 ani și 5 ani se observă că valorile sunt apropiate pentru toate tipurile tumorale, cu excepția tumorilor cu mieloplax, grup în care nu am avut decese în lotul studiat – tabel 11. Cea mai mică rată de supraviețuire la 5 ani a fost

observată pentru pacienții diagnosticați cu osteosarcom, comparativ cu celelalte tipuri tumorale. Majoritatea pacienților au decedat la 1–3 ani de la stabilirea diagnosticului și începerea tratamentului multimodal.

Tabel 11 Rata supraviețuirii în funcție de tipul tumoral			
Rata supraviețuirii/tip tumoral	1 an	3 ani	5 ani
OS	92,00%	59,49%	53,04%
SE	90,63%	76,95%	68,04%
M	100,00%	100,00%	100,00%
C	100,00%	66,67%	66,67%
Total	92,31%	68,82%	62,46%

Există o diferență semnificativă în ceea ce privește durata supraviețuirii între cele patru tipuri tumorale analizate, rezultatul testului ANOVA fiind $p = 0,004 < 0,05$ – figura 17. Continuând analiza statistică prin testul post-hoc Fisher LSD, am demonstrat că pacienții cu tumori cu mieloplaxă au durata supraviețuirii mai crescută decât celelalte trei tipuri tumorale, între care diferențele nu sunt semnificative.

Perioada medie de urmărire, pentru pacienții în viață, a fost de $56,26 \pm 30,22$ luni.

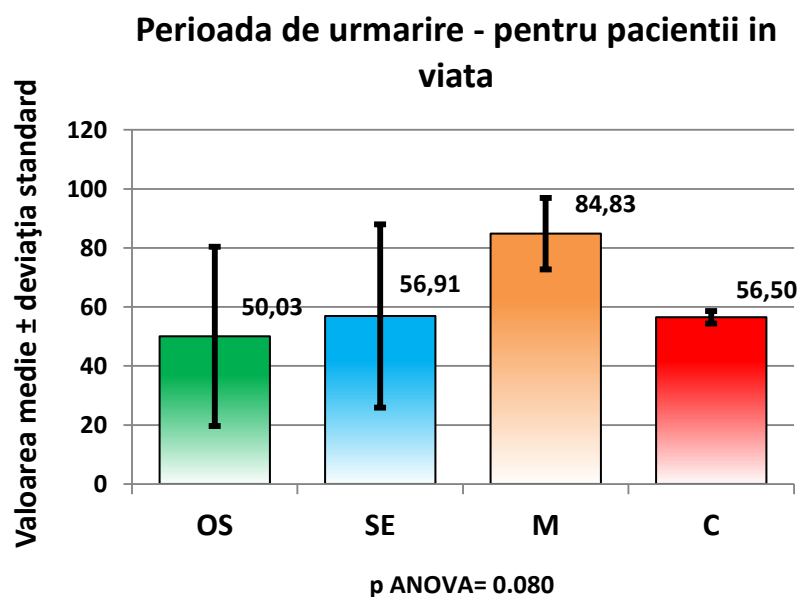


Fig. 18 Compararea perioadei medii de urmărire, în funcție de tipul tumoral, pentru subiecții în viață

Deși pacienții cu tumori cu mieloplaxă au o durată a supraviețuirii și, implicit, o perioadă medie de urmărire mai mare decât celelalte trei categorii, testul ANOVA nu obiectivează o diferență semnificativă statistic între cele patru tipuri tumorale în ceea ce

privește perioada de urmărire a pacienților în viață la finalizarea studiului (p ANOVA = 0,080 > 0,05) – figura 18.

În ceea ce privește supraviețuirea pacienților în funcție de stadiul tumoral, conform clasificării AJCC, în momentul diagnosticului, supraviețuirea cea mai bună o au copii și adolescenții diagnosticați în stadii incipiente, II A și II B, de boală localizată – Tabel 12. Pacienții cu boală diseminată, stadiul IV A conform clasificării AJCC, au o rată de supraviețuire de doar 24% - tabel 12.

Tabel 12 Rata de deces în funcție de stadiul tumoral				
Stadiu AJCC	Decedat	În viață	Total	Procent decedați
II A	4	39	43	9,30%
II B	3	11	14	21,43%
III	4	5	9	44,44%
IV A	19	6	25	76,00%
Total	30	61	91	32,97%

Există o diferență înalt semnificativă (p Chi pătrat = $3,41 \times 10^{-6} < 0,001$ – figura 19) între pacienții decedați și cei care sunt încă în viață, în ceea ce privește existența metastazelor pulmonare, acestea fiind mult mai întâlnite la pacienții decedați.

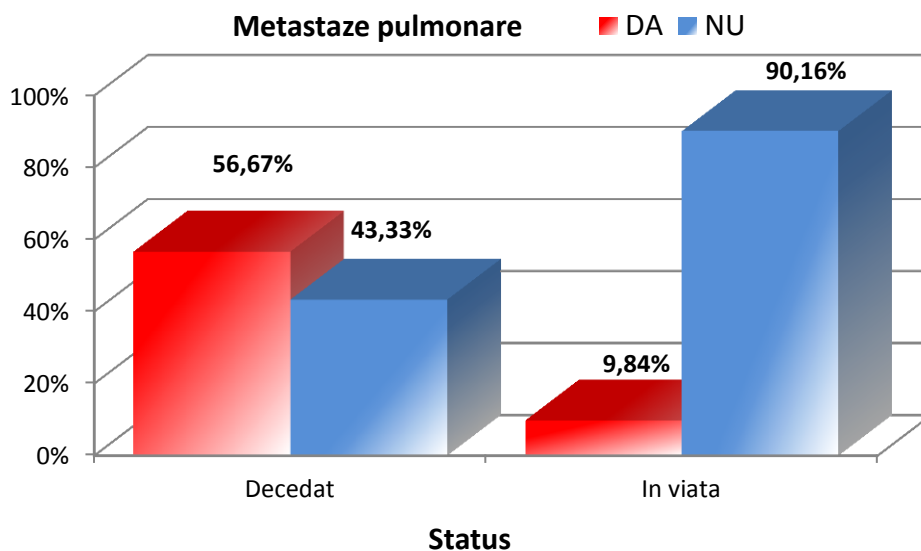


Fig. 19 Distribuția supraviețuirii la finalul studiului, în funcție de prezența metastazelor pulmonare

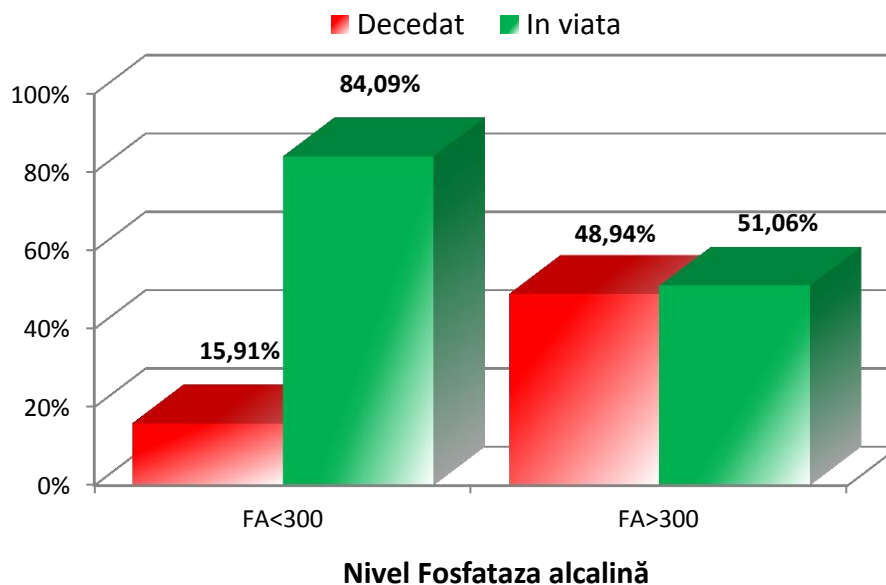


Fig. 20 Distribuția supraviețuirii pacienților la finalul studiului în funcție de nivelul inițial al FA

Pacienții cu un nivel crescut al fosfatazei alcaline (> 300 U/L), în momentul diagnosticului, au o rată de supraviețuire mult mai mică decât cei cu fosfatază alcalină scăzută (< 300 U/L); diferența fiind înalt semnificativă din punct de vedere statistic (p Chi pătrat = $0,000810 < 0,001$) – figura 20.

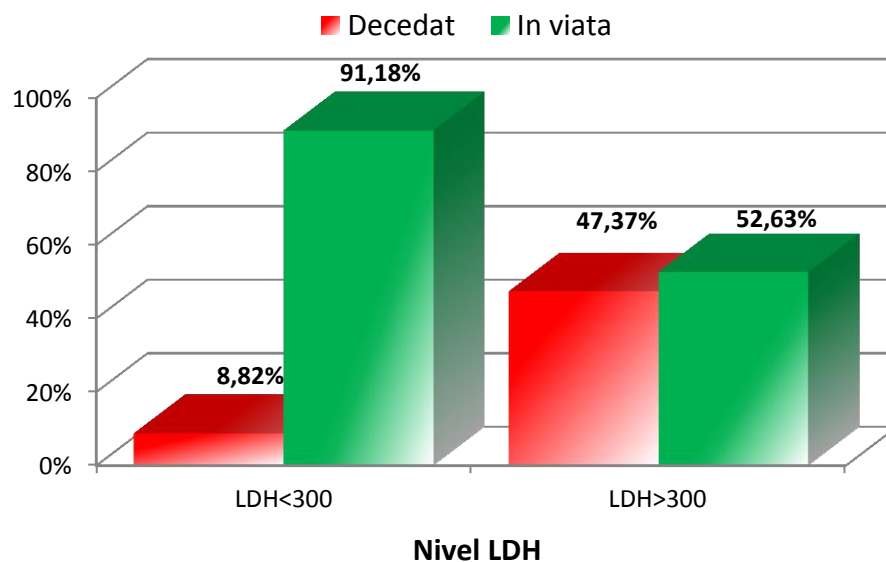


Fig. 21 Distribuția supraviețuirii pacienților la finalul studiului în funcție de nivelul inițial al LDH

Pacienții cu un nivel crescut al LDH (> 300 U/L), în momentul diagnosticului, au o rată de supraviețuire mult mai mică decât cei cu LDH scăzută (< 300 U/L), diferența fiind înalt semnificativă din punct de vedere statistic (p Chi pătrat = $0,000154 < 0,001$) – figura 21.

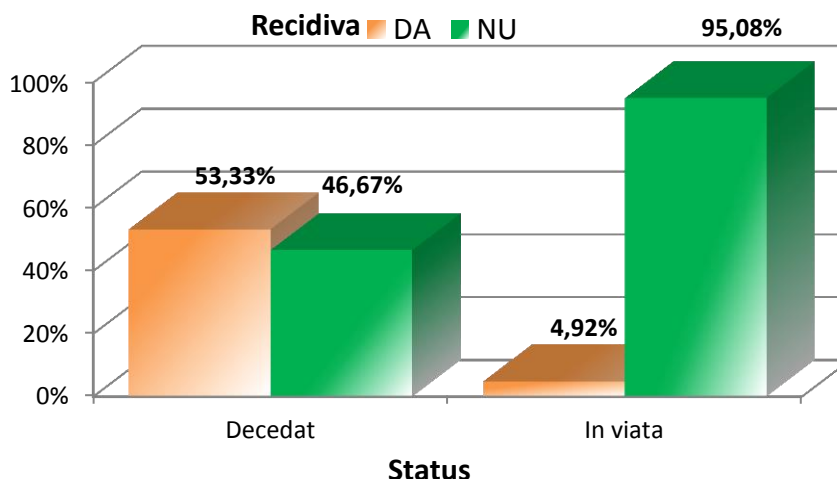


Fig. 22 Distribuția supraviețuirii pacienților la finalul studiului în funcție de apariția recidivelor

Există o diferență înalt semnificativă (p Chi pătrat = $3,01 \times 10^{-7} < 0,001$) între pacienții decedați și cei care sunt încă în viață în ceea ce privește existența recidivelor, acestea fiind mult mai întâlnite la pacienții decedați – figura 22.

Tabel 13 Rata de deces la sfârșitul studiului în funcție de gradul necroză tumorală după chimioterapia neoadjuvantă				
Grad necroză tumorală	Decedați	În viață	Total	Procent decedați
I	4	1	5	80,00%
II	18	16	34	52,94%
III	3	31	34	8,82%
IV		2	2	0,00%
NA	5	11	16	31,25%
Total	30	61	91	32,97%

Gradul de necroză tumorală, furnizat de rezultatul anatomopatologic al specimenelor de rezecție oncologică, la pacienții care au primit chimioterapie neoadjuvantă s-a corelat cu rata de supraviețuire. Pacienții cu răspuns scăzut la chimioterapia neoadjuvantă (grad de necroză tumorală I și II) au prezentat o rată mai mare de deces – tabel 13.

Am constatat existența unor diferențe semnificative, din punct de vedere statistic, în ceea ce privește supraviețuirea pacienților în funcție de gradul necrozei tumorale (p ANOVA = $0,002 < 0,05$), gradele I și II de necroză tumorală având o supraviețuire mai mică decât gradele III și IV – figura 23.

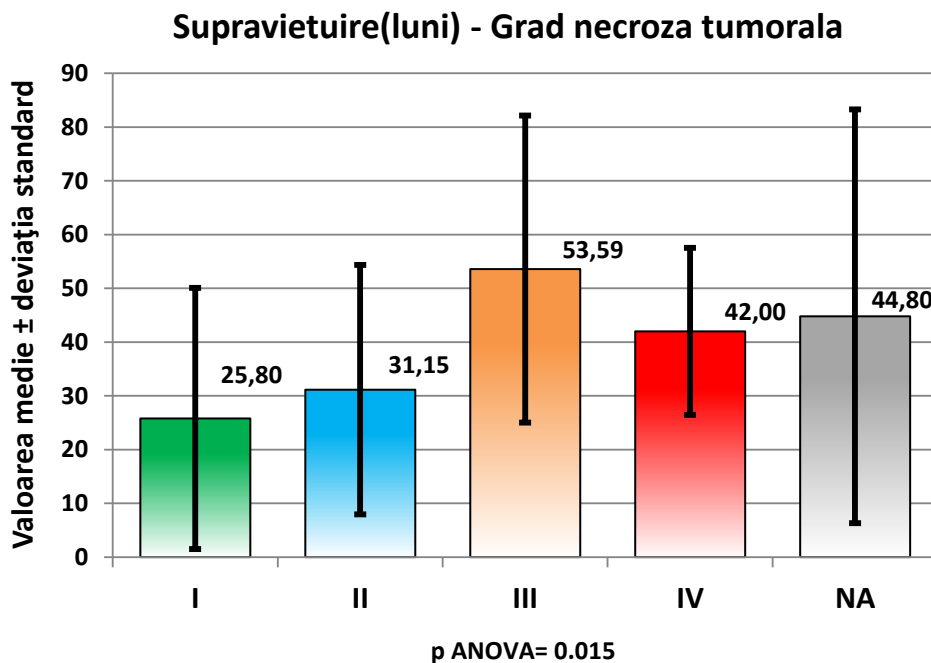


Fig. 23 Compararea perioadei medii de supraviețuire, în funcție de gradul necrozei tumorale, pentru toți subiecții

Având în vedere că, în lotul studiat, majoritatea pacienților au fost diagnosticați cu osteosarcom fiind urmați de cei cu sarcom Ewing, am efectuat evaluarea factorilor de prognostic și separat în cele două grupuri de pacienți.

Grupul pacienților cu Osteosarcom

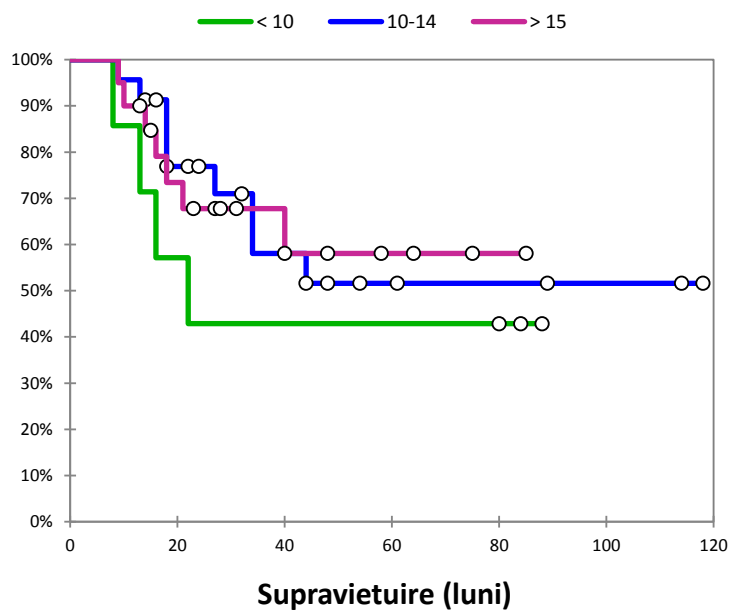


Fig. 24 Comparația curbelor Kaplan-Meier ce descriu supraviețuirea în funcție de grupa de vârstă la diagnosticare

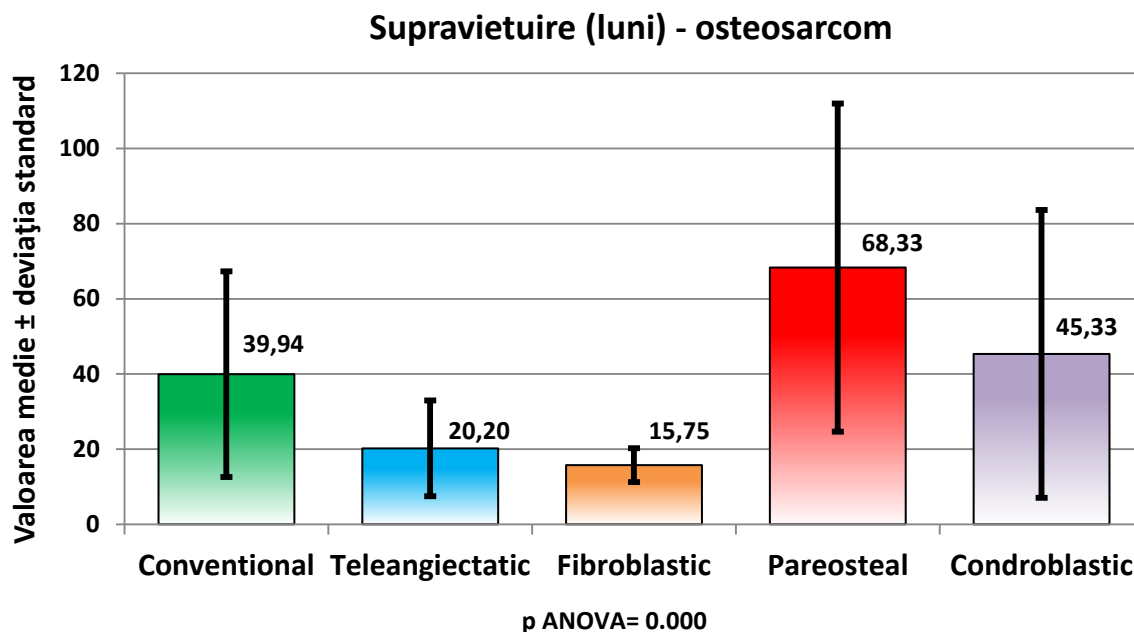


Fig. 25 Compararea perioadei medii de supraviețuire în funcție de subtipul tumoral - OS

Există diferențe înalt semnificative între tipurile de osteosarcom, în ceea ce privește durata supraviețuirii, rezultatul testului ANOVA fiind mult mai mic decât limita 0,001 de încredere 99,9% în existența unor diferențe obiective. Primele 3 tipuri (convențional, teleangiectatic și fibroblastic) prezintă diferențe semnificative față de tipul pareosteal, iar tipurile telangiectatic și fibroblastic prezintă diferențe semnificative față de tipul condrolastic.

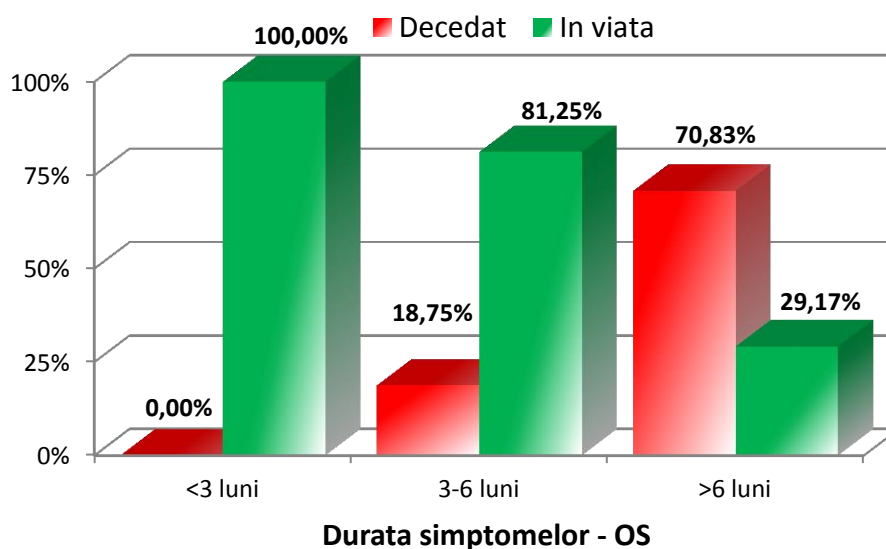


Fig. 26 Reprezentare grafică a statusului pacienților cu OS la sfârșitul studiului în funcție de durata simptomelor până la stabilirea diagnosticului

Am constatat existența unor diferențe înalt semnificative statistic în ceea ce privește rata de supraviețuire a pacienților cu osteosarcom în funcție de durata simptomelor până la

momentul stabilirii diagnosticului și începerea tratamentului multimodal (p Chi pătrat $< 0,001$); cu cât durata simptomatologiei este mai mică cu atât rata de supraviețuire este mai mare.

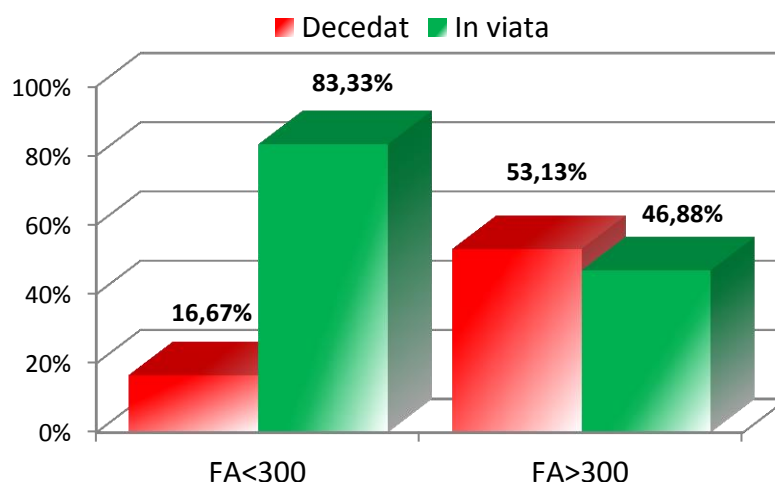


Fig. 27 Distribuția supraviețuirii pacienților cu OS la finalul studiului în funcție de nivelul inițial al FA

Pacienții diagnosticați cu osteosarcom și cu un nivel crescut al fosfatazei alcaline (> 300 U/L), în momentul diagnosticului, au o rată de supraviețuire mult mai mică decât cei cu fosfatază alcalină scăzută; diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic (p Chi pătrat = $0,011 < 0,05$) – figura 27.

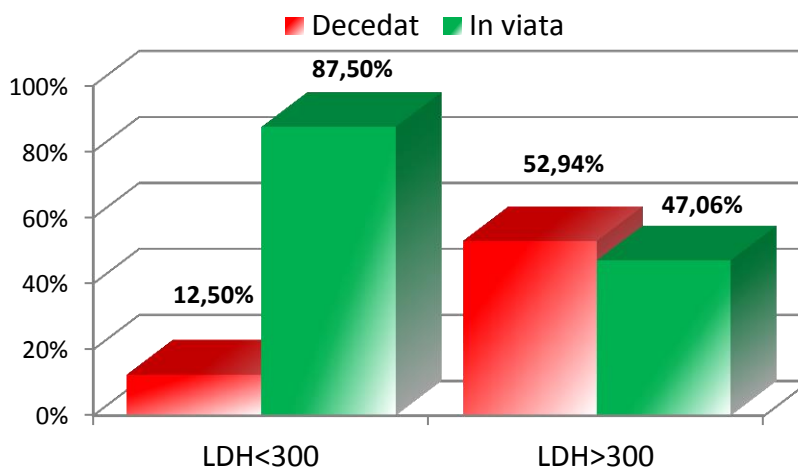


Fig. 28 Distribuția supraviețuirii pacienților cu OS la finalul studiului în funcție de nivelul inițial al LDH

Pacienții cu osteosarcom și un nivel crescut al LDH (> 300 U/L), în momentul diagnosticului, au o rată de supraviețuire mult mai mică decât cei cu LDH scăzută (< 300 U/L), diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic (p Chi pătrat = $0,006 < 0,05$) – figura 28.

Tabel 14 Statusul pacienților cu OS la sfârșitul studiului în funcție de stadiul tumoral, conform AJCC

Stadiu AJCC	II A	II B	III	IV A	Total
Decedat	3 (14,29%)	1 (14,29%)	3 (50,00%)	13 (81,25%)	20 (40,00%)
În viață	18 (85,71%)	6 (85,71%)	3 (50,00%)	3 (18,75%)	30 (60,00%)
Total	21 (100,00%)	7 (100,00%)	6 (100,00%)	16 (100,00%)	50 (100,00%)

În ceea ce privește supraviețuirea pacienților cu osteosarcom în funcție de stadiul tumoral, conform clasificării AJCC, în momentul diagnosticului, supraviețuirea cea mai bună o au copiii și adolescenții diagnosticați în stadii incipiente, II A și II B – tabel 14. Există o diferență înalt semnificativă în ceea ce privește durata supraviețuirii între cele patru stadii tumorale analizate, rezultatul testului p Chi pătrat fiind $p = 0,0002 < 0,001$.

Tabel 15 Statusul pacienților cu OS la sfârșitul studiului în funcție de prezența metastazelor pulmonare

Metastaze pulmonare /Status	Decedat	În viață	Total
Cu metastaze pulmonare	12 (80,00%)	3 (20,00%)	15 (100,00%)
Fără metastaze pulmonare	8 (22,86%)	27 (77,14%)	35 (100,00%)
Total	20 (40,00%)	30 (60,00%)	50 (100,00%)

Există o diferență înalt semnificativă statistic (p Chi pătrat = $0,0002 < 0,001$) între pacienții cu osteosarcom decedați și cei care sunt în viață la sfârșitul studiului, în ceea ce privește existența metastazelor pulmonare, acestea fiind mult mai întâlnite la pacienții decedați.

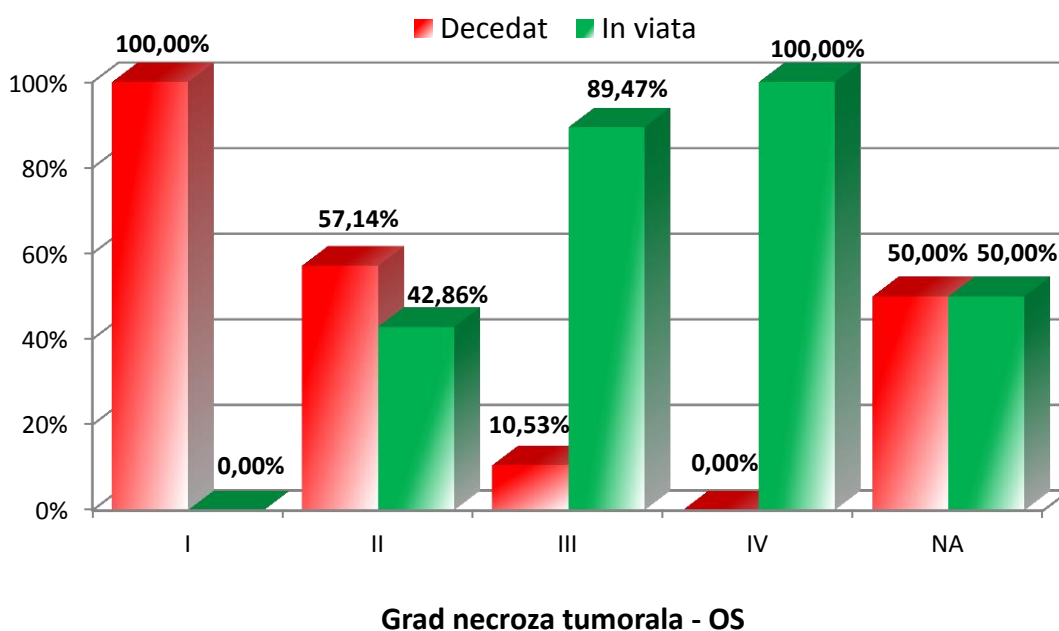


Fig. 29 Distribuția supraviețuirii pacienților cu OS la sfârșitul studiului în funcție de gradul de necroză tumorală după chimioterapia neoadjuvantă

Am constatat existența unor diferențe semnificative, din punct de vedere statistic, în ceea ce privește supraviețuirea pacienților cu osteosarcom în funcție de gradul necrozei tumorale după administrarea chimioterapiei neoadjuvante (p Chi pătrat = $0,005 < 0,05$), gradele I și II de necroză tumorală având o supraviețuire mai mică decât gradele III și IV.

Grupul pacienților cu sarcom Ewing

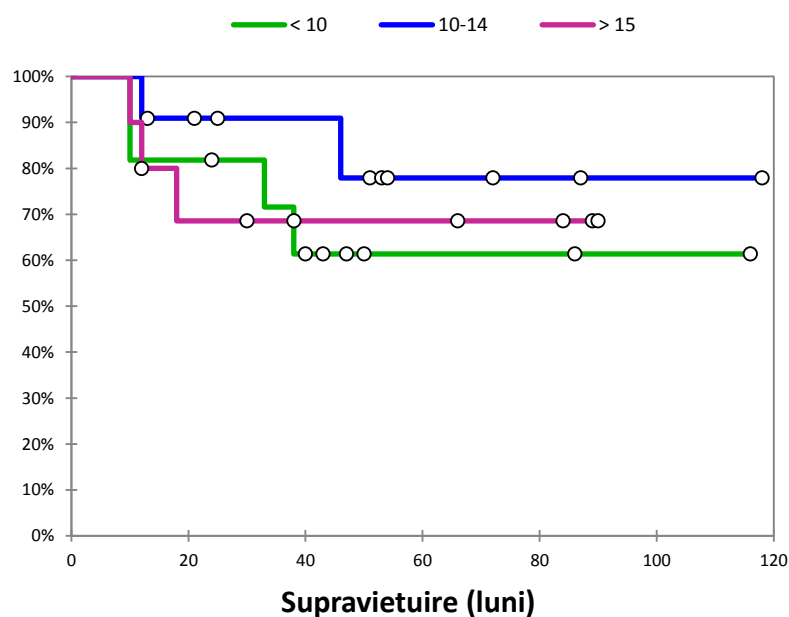


Fig. 30 Compararea curbelor Kaplan-Meier ce descriu supraviețuirea în funcție de grupa de vârstă la diagnosticare

Nu am decelat diferențe semnificative în ceea ce privește supraviețuirea, în funcție de grupa de vârstă la diagnosticare, pentru pacienții cu sarcom Ewing (p ANOVA = $0,915 > 0,05$, respectiv test log-rank = $0,631 > 0,05$) – figura 30.

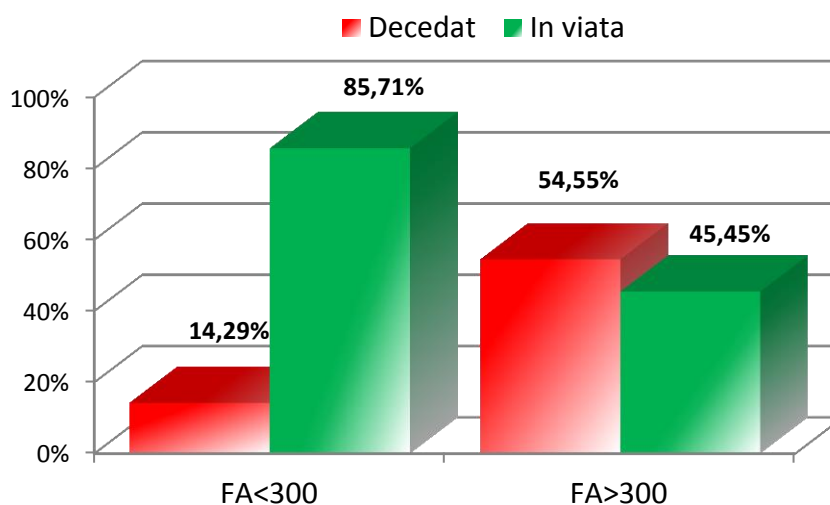


Fig. 31 Distribuția supraviețuirii pacienților cu SE la finalul studiului în funcție de nivelul inițial al FA

Pacienții diagnosticați cu sarcom Ewing și cu un nivel crescut al fosfatazei alcaline (> 300 U/L) în momentul diagnosticului, au o rată de supraviețuire mult mai mică decât cei cu fosfatază alcalină scăzută; diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic (p Chi pătrat = $0,024 < 0,05$) – figura 31.

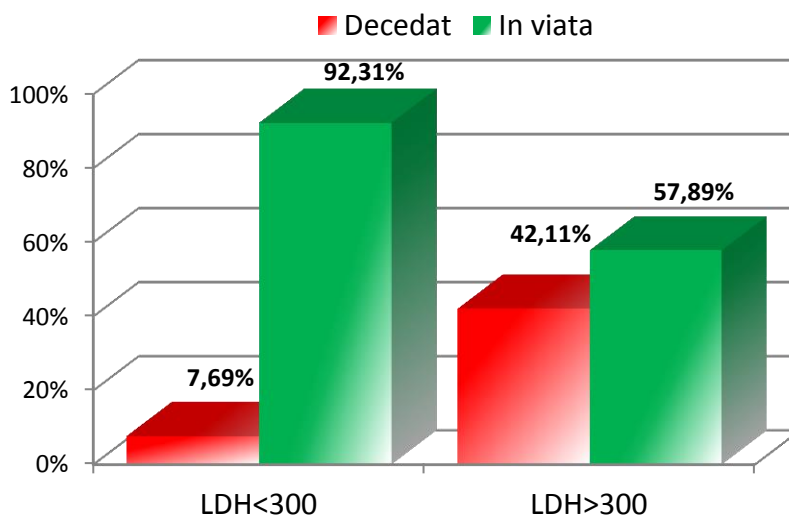


Fig. 32 Distribuția supraviețuirii pacienților cu SE la finalul studiului în funcție de nivelul inițial al LDH

Pacienții cu sarcom Ewing și un nivel crescut al LDH (> 300 U/L), în momentul diagnosticului, au o rată de supraviețuire mult mai mică decât cei cu LDH scăzută (< 300 U/L), diferența fiind semnificativă din punct de vedere statistic (p Chi pătrat = $0,038 < 0,05$) – figura 32.

Tabel 16 Statusul pacienților cu SE la sfârșitul studiului în funcție de stadiul tumoral, conform AJCC

Stadiu AJCC	II A	II B	III	IV A	Total
Decedat	1 (5,88%)	1 (25,00%)	1 (50,00%)	6 (66,67%)	9 (28,13%)
În viață	16 (94,12%)	3 (75,00%)	1 (50,00%)	3 (33,33%)	23 (71,88%)
Total	17 (100,00%)	4 (100,00%)	2 (100,00%)	9 (100,00%)	32 (100,00%)

Există o diferență semnificativă în ceea ce privește durata supraviețuirii între cele patru stadii tumorale analizate, rezultatul testului p Chi pătrat fiind $p = 0,010 < 0,05$

Tabel 17 Statusul pacienților cu OS la sfârșitul studiului în funcție de prezența metastazelor pulmonare

Metastaze pulmonare / Status	Decedat	În viață	Total
Cu metastaze pulmonare	5 (62,50%)	3 (37,50%)	8 (100,00%)
Fără metastaze pulmonare	4 (16,67%)	20 (83,33%)	24 (100,00%)
Total	9 (28,13%)	23 (71,88%)	32 (100,00%)

Există o diferență semnificativă statistic (p Chi pătrat = 0,023 < 0,05) între pacienții cu sarcom Ewing decedați și cei care sunt în viață la sfârșitul studiului, în ceea ce privește existența metastazelor pulmonare, acestea fiind mult mai întâlnite la pacienții decedați.

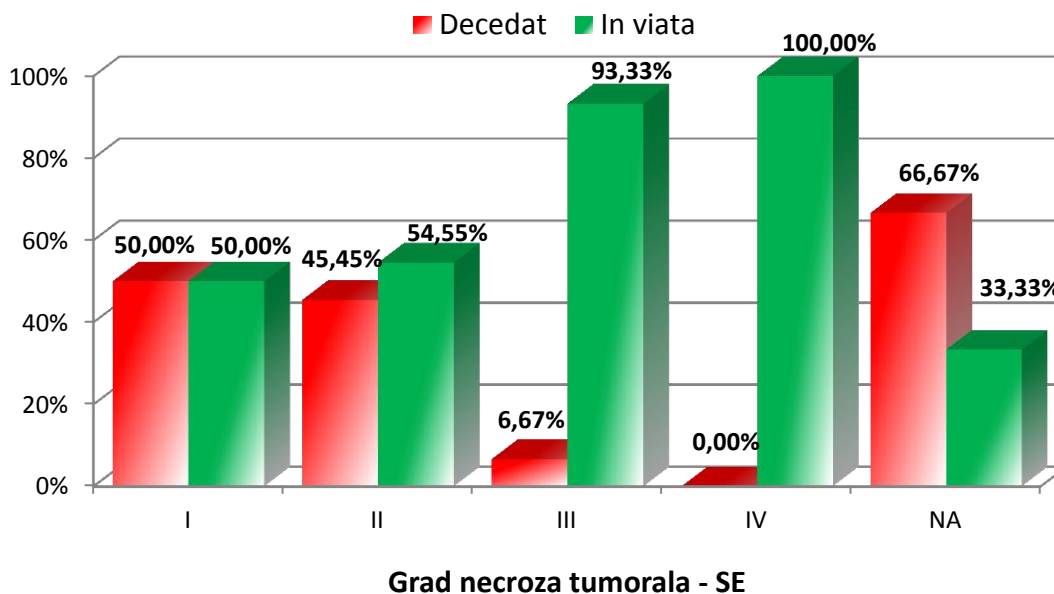


Fig. 33 Distribuția supraviețuirii pacienților cu SE la sfârșitul studiului în funcție de gradul de necroză tumorală după chimioterapia neoadjuvantă

Nu am constatat existența unor diferențe semnificative, din punct de vedere statistic, în ceea ce privește supraviețuirea pacienților cu sarcom Ewing în funcție de gradul necrozei tumorale după administrarea chimioterapiei neoadjuvante (p Chi pătrat = 0,087 > 0,05).

Discuții

Cercetarea pe termen lung este importantă pentru a obține perspective reale în privința rezultatelor tratamentului cancerului și a devenit o componentă importantă nu doar de cercetare în domeniul clinic, de exemplu referitor la morbiditatea indusă de tratament, dar și de cercetare epidemiologică.

Acesta este un studiu retro– și prospectiv al tratamentului multimodal al tumorilor osoase maligne la copii și adolescenți, ce cuprinde, din cunoștințele mele, una dintre cele mai mari serii raportate, din România, în literatura de specialitate (5-9). Este unul dintre puținele studii din România care evaluează factorii de prognostic și supraviețuirea pe termen lung a pacienților cu vârsta până în 20 de ani cu neoplazii osoase.

Limitele studiului sunt reprezentate de natura predominant retrospectivă a acestuia și de perioada lungă de studiu, timp în care au apărut îmbunătățiri în tehnologia de diagnostic, terapia de susținere și tehnicile chirurgicale utilizate pentru controlul local al bolii. De asemenea, numărul limitat de cazuri asociat rarității acestor neoplazii în populația studiată, poate reduce eficiența statistică, în special atunci când se încearcă gruparea pacienților în subgrupuri pentru a efectua comparații în vederea identificării factorilor de prognostic. Acesta nu este un studiu cu un număr mare de pacienți și are o putere limitată în detectarea diferențelor mici sau moderate între cazuri.

Tumorile maligne osoase sunt rareori diagnosticate la copii înainte de vârsta de cinci ani. Incidența crește cu vârsta și prezintă vârfuri la sfârșitul copilăriei și începutul adolescenței, în jurul perioadei de pubertate (10). Raportul global de incidență între băieți și fete a fost de 2,03:1, mult mai mare decât valorile raportate de alte studii. Pentru osteosarcom raportul băieți:fete a fost 2,12:1, iar pentru sarcom Ewing 2:1. Printre pacienții înrolați în studiu am identificat doar două cazuri cu vârsta sub 5 ani: o pacientă cu tumoră cu mieloplaxă în vârstă de 2 ani și un pacient cu sarcom Ewing în vârstă de 3 ani.

Vârful de incidență pentru osteosarcom este între 10–19 ani (11). Sarcomul Ewing apare mai frecvent între 10–15 ani, mai mult de un sfert din cazuri apar la copii sub vârsta de 10 ani și un alt sfert apar la adulții peste 20 ani (10). Majoritatea subiecților investigați au avut vârsta peste 10 ani – 78,02%, vârsta medie a pacienților în momentul diagnosticului a fost de 12,79 ani, fiind cuprinsă între 2–19 ani, fără a exista o diferență semnificativă statistic între vârstele pacienților de sex masculin și feminin. Prin analiza statistică am obiectivat existența unei diferențe globale semnificative în lotul studiat în ceea ce privește vârstele pacienților în momentul diagnosticului – osteosarcomul și sarcomul Ewing sunt diagnosticate la vârste mai mici comparativ cu condrosarcomul și tumorile cu mieloplaxă.

Din cauza prezentării lor indolente, diagnosticul este cel mai adesea întârziat. Durerea și masa tumorală palpabilă sunt principalele simptome atât pentru osteosarcom, cât și pentru sarcomul Ewing. Aproximativ 70% dintre pacienți prezintă durere și circa 20% au concomitent masă palpabilă (12). Simptomele constituționale, ce includ febră, scădere ponderală, astenie și scăderea apetitului, sunt prezente la 31% din pacienții cu sarcom Ewing și sunt mult mai frecvente la pacienții cu boală metastatică (13). Majoritatea pacienților din studiu au prezentat durere și masă tumorală palpabilă într-un procent de 92,31%, respectiv 71,43%. Impotența funcțională a fost prezentă la 59 copii și adolescenți.

Pacienții cu osteosarcom au o întârziere medie de 15 săptămâni de la apariția simptomelor până la stabilirea diagnosticului, în timp ce o întârziere de până la 34 de săptămâni a fost raportată în literatură pentru pacienții cu sarcom Ewing (12,14). Apariția caracteristică a tumorilor în perioada pubertății, negarea tipică a simptomelor în adolescență și provocările frecvente ridicate de suspiciunea unei leziuni maligne în locul unui traumatism

simplicu, unei infecții sau alte afecțiuni inflamatorii asemănătoare contribuie la întârzierea în recunoașterea simptomelor și stabilirea diagnosticului corect. În studiul efectuat, cei mai mulți pacienți s-au prezentat la medicul specialist după mai mult de 3 luni de la apariția primelor simptome, 39/91 pacienți așteptând între 3–6 luni, în timp ce aproape 40% s-au prezentat după mai mult de 6 luni. Întârzierea medie în lotul studiat a fost de 5,78 luni, fiind cuprinsă între 0,5 luni și 36 luni. Datele obținute prin compararea tipului tumoral și a duratei simptomatologiei până în momentul stabilirii diagnosticului au evidențiat o durată de peste 4 luni preponderentă pentru toate tipurile de neoplazii osoase. Întârzierea medie pentru osteosarcom a fost de 5,81 luni, iar pentru sarcom Ewing de 5,97 luni. Nu există diferențe semnificative statistic între tipurile tumorale studiate, legate de durata de la apariția simptomelor până la diagnosticare.

Tumorile maligne osoase sunt rare și există o paletă largă de diagnostice diferențiale pentru durerea la nivelul oaselor în special în grupa de vârstă 0–19 ani, prin urmare suspiciunea acestui diagnostic de către medicii pediatri este redusă. Un studiu publicat de Widhe și colab. a remarcat că suspiciunea pentru neoplazii osoase la primul consult medical a fost prezentă la 31% dintre pacienții diagnosticați cu OS și 19% dintre pacienții diagnosticați cu SE (12). Pe viitor, este important să se micșoreze intervalul de timp între apariția simptomelor și începerea tratamentului, deoarece consecințele provocate de întârzierea diagnosticului peste 3 luni sunt devastatoare

La copii și adolescenți, osteosarcomul apare cel mai frecvent la nivelul oaselor lungi ale membrului inferior, în timp ce sarcomul Ewing și condrosarcomul apar în mod obișnuit la nivelul scheletului axial și oaselor lungi ale membrelor în proporție aproximativ egală (15-17). Pacienții înrolați în studiu au avut majoritatea tumorilor maligne osoase localizate la nivelul membrului inferior, în special la nivelul femurului și tibiei.

Nivelurile crescute ale FA sau LDH seric în momentul diagnosticului, înaintea începerii tratamentului, la pacienții cu neoplazii osoase, reprezintă parametri importanți de diagnostic deoarece este demonstrată valoarea acestora în stabilirea prognosticului, pot indica o tumoră activă biologic și pot fi utilizate în evaluarea răspunsului la terapie (18,19).

Progresele în terapiile multimodale sistemice și locale au îmbunătățit rezultatele pentru copiii și adolescenții cu tumori maligne osoase. Cu toate că tendința generală în oncologia ortopedică a trecut de la amputație la chirurgia de salvare a membrului, tratamentul pacientului pediatric cu tumoare malignă osoasă rămâne controversat (20,21).

Într-un studiu publicat de Burnei și colab. (6) ce a inclus pacienți tratați în perioada 1995–2009, în special datorită prezentării tardive la consultul medical, rata de amputații a fost de 79,78%. În lotul analizat, ce include pacienți operați în aceeași clinică în perioada 2005–2013, rata de amputații a scăzut la 38,46%, având loc o creștere importantă a cazurilor tratate prin chirurgie conservatoare. Rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților cu amputații

a fost de 42,85%, aproximativ jumătate dintre acești pacienți (15/35) fiind diagnosticați în stadiu de boală diseminată – IVA. Supraviețuirea la 5 ani, în grupul pacienților cu intervenții conservatoare, a fost mai bună – 82,92%, majoritatea acestor pacienți fiind diagnosticați în stadiu de boală localizată II A și II B.

Pe măsură ce noi tratamente sunt dezvoltate, este necesară o analiză critică a datelor pacienților tratați în trecut pentru identificarea grupurilor de risc relevante clinic. Există mai multe aspecte inerente ortopediei pediatrice oncologice care împiedică dezvoltarea unei literaturi robuste. În primul rând, relativa raritate a neoplaziilor osoase pediatrice limitează numărul de pacienți într-un singur centru de specialitate ce pot fi tratați într-o perioadă rezonabilă de timp. Atunci când se limitează cazurile la o anumită localizare anatomică și un anumit tip tumoral, numărul de pacienți poate deveni și mai limitat. În al doilea rând, rezecțiile oncologice tumorale nu sunt omogene. Rezultatele depind de implicarea țesuturilor moi adiacente, funcționalitatea nervilor și de starea generală de sănătate a pacientului. Acești factori nu pot fi randomizați sau controlați, deoarece depind de particularitățile tumorii și ale pacientului. Existența unor criterii stricte de excludere va conduce în continuare la restricționarea suplimentară a numărului de pacienți (43).

Supraviețuirea medie a pacienților incluși în lot a fost de $44,51 \pm 30,56$ luni, cu o rată de supraviețuire la 5 ani egală cu 62,46% (61/91 pacienți în viață, dintre care 59 trăiau fără boală și 2 trăiau cu boala, având prezente metastaze), valoare apropiată de alte rezultate raportate în literatura de specialitate (13-15,18,23,24). Valorile privind rata supraviețuirii la 3 ani și 5 ani au fost apropiate pentru tipurile tumorale identificate, cu excepția tumorilor cu celule gigante, grup în care nu am identificat decese. Acest grup de pacienți are o durată a supraviețuirii mai crescută, semnificativ statistic ($p = 0,004$), decât celelalte trei grupuri tumorale, între care diferențele nu sunt semnificative.

Raritatea relativă a tumorilor osoase maligne face mai dificilă identificarea factorilor etiologici comparativ cu tipurile de cancer mai comune. Similar cu alte tipuri de cancer apărute în copilărie, este probabil să existe un rol important pentru interacțiunile dintre factorii de mediu și cei genetici.

În ciuda îmbunătățirii rezultatelor tratamentului tumorilor osoase maligne la copii și adolescenți în ultimele decenii, aproape o treime dintre pacienți mor din cauza acestor boli. Procedurile chirurgicale conservatoare de salvare a membrului sunt acum disponibile pentru a îmbunătăți calitatea vieții acestor copii. Progresele în imagistică au jucat un rol important în gestionarea acestei patologii. Rezecția oncologică completă este cheia succesului pentru prelungirea supraviețuirii și trebuie încercată la toți pacienții.

Aplicarea tratamentului multimodal, la copii și adolescenții din România cu tumori maligne osoase, permite obținerea de rezultate comparabile cu cele din alte țări dezvoltate din Europa. După terminarea tratamentului, acești pacienți trebuie urmăriți periodic pentru

identificarea recidivelor, a complicațiilor legate de creșterea musculoscheletică și apariția unor malignități secundare.

Consider că rezultatele acestui studiu reflectă prognosticul actual al copiilor și adolescenților cu tumori maligne osoase tratați prin metode contemporane în România, deși numărul pacienților este relativ mic. Pe viitor este necesară efectuarea unui studiu multicentric prospectiv care să investigheze rezultatele tratamentului copiilor și adolescenților cu neoplazii osoase din România pentru definirea ghidurilor strategiei de tratament multidisciplinar.

Pe viitor sunt necesare studii de cercetare care să împartă pacienții pediatrici care au atins maturitatea scheletului comparativ cu cei cu schelet imatur. Totodată, raportarea specifică a unei anumite localizări anatomice ar trebui să devină standard, deoarece fiecare regiune are caracteristici și implicații chirurgicale unice. Studiile viitoare vor trebui să raporteze rezultatele chirurgiei conservatoare pe o grupă specifică de vârstă, utilizând procedee chirurgicale specifice unei anumite localizări anatomice. Sunt necesare de asemenea măsuri obiective pentru aprecierea funcției membrului, referitor la mișcare, putere și capacitate de mers.

Chimioterapia convențională a fost esențială pentru îmbunătățirea supraviețuirii pacienților cu tumori maligne osoase, dar a atins o fază de platou încă din anii 1980. Eforturile ulterioare de perfecționare a regimurilor chimioterapeutice nu au reușit să îmbunătățească supraviețuirea. Împrospătarea schemei terapeutice prin înlocuirea agenților chimioterapeutici cu agenți cu acțiune la nivel molecular poate fi o sursă de schimbări pozitive. Teoria celulelor stem tumorale care explică comportamentul tumorii este un exemplu al potențialelor înnoiri fundamentale în modul în care înțelegem aceste tumori, ce pot duce la modificări esențiale ale tratamentului (25).

Concluzii

❖ Tumorile maligne osoase reprezintă o problemă de sănătate publică, având un tratament dificil și mortalitate ridicată pentru majoritatea tipurilor histologice. Cu toate că neoplaziile osoase cuprind mai mult de 20 de tipuri diferite, în lotul studiat, majoritatea au fost osteosarcoame (54,95%) și sarcoame Ewing (35,16%).

❖ Este esențial ca atât diagnosticul, cât și planul de tratament să fie discutate și stabilite de o echipă medicală multidisciplinară, într-un centru oncologic cu experiență, care să includă: oncolog pediatru, ortoped pediatru, radiolog, imagist, anatomopatolog și psiholog.

❖ În țara noastră, în ciuda modernizării din punct de vedere tehnic a serviciilor medicale de diagnostic, există un deficit important al diagnosticării precoce a tumorilor maligne osoase, la copii și adolescenți, în stadii precoce, care să permită un număr mai mare de intervenții chirurgicale de salvare a membrului. Indiferent de vârstă, o întârziere de peste 3 luni de la apariția simptomatologiei și până la stabilirea diagnosticului, urmată de începerea tratamentului, înrăutățește drastic prognosticul și rezultatele funcționale. Din acest motiv, sugerez implementarea de măsuri care să garanteze diagnosticul precoce al tuturor pacienților prin măsuri educaționale, astfel încât medicii pediatri și chirurgii pediatri să devină conștienți de această patologie, pentru a trimite imediat pacienții suspecți către centre de referință.

❖ În vederea scăderii intervalului de timp până la începerea tratamentului multimodal și creșterii eficienței biopsiilor osoase, fără a influența negativ tratamentul chirurgical definitiv, propun ca, la nivelul întregii țări, biopsiile osoase să fie efectuate doar în clinici universitare de ortopedie pediatrică. Rata de supraviețuire la 5 ani a fost de 62,46% (61/91 pacienți în viață, dintre care 59 trăiau fără boală și 2 trăiau cu boala, având prezente metastaze), valoare apropiată de rezultate raportate în alte studii efectuate în țări dezvoltate. Pacienții cu tumori cu mieloplaxă au o durată a supraviețuirii mai crescută, semnificativ statistic, decât celelalte trei grupuri tumorale identificate în lotul studiat.

❖ Factorii de prognostic care au avut o influență semnificativă statistic asupra supraviețuirii, la nivelul întregului lot studiat au fost: prezența metastazelor pulmonare ($p = 3,41 \times 10^{-6}$), nivelul crescut în momentul diagnosticului al FA ($p = 0,00081$) și LDH ($p = 0,000154$), apariția recidivei tumorale ($p = 3,01 \times 10^{-7}$) și gradul de necroză tumorală indus de chimioterapia neoadjuvantă ($p = 0,002$).

❖ Factorii de prognostic care au avut o corelație semnificativă statistic asupra supraviețuirii, la nivelul grupului de pacienți cu OS din lotul analizat au fost: durata simptomelor până la stabilirea diagnosticului ($p < 0,001$), nivelul FA ($p = 0,011$) și al LDH ($p = 0,006$) în momentul stabilirii diagnosticului, stadiul tumoral conform clasificării AJCC ($p = 0,0002$), prezența metastazelor pulmonare ($p = 0,0002$), subtipul histologic ($p < 0,001$) și gradul de necroză tumorală apreciat pe piesele de rezecție oncologică după administrarea chimioterapie neoadjuvante ($p = 0,005$).

❖ Factorii de prognostic, confirmați de analiza statistică, pentru grupul de pacienți cu SE incluși în studiu au fost: nivelul FA ($p = 0,024$) și al LDH ($p = 0,038$) în momentul stabilirii diagnosticului, stadiul tumoral conform AJCC ($p = 0,010$) și prezența metastazelor pulmonare ($p = 0,023$).

❖ Pentru a obține beneficiul maxim al tratamentului, însoțit de reducerea morbidității, trebuie selectate strategii terapeutice adecvate pentru diferite grupuri de risc ale pacienților. Criteriile utilizate pentru stratificarea pacienților în concordanță cu

prognosticul nefavorabil nu trebuie să se bazeze pe un factor de prognostic unic, ci trebuie să includă toate variabilele care au demonstrat o semnificație de prognostic asupra supraviețuirii și evoluției bolii neoplazice.

❖ Rezultatele studiului prezentat au demonstrat că pacienții pot fi stratificați în grupe de risc pe baza unor factori clinici și paraclinici simpli; aceste modele pot să fie în continuare perfecționate prin încorporarea unor variabile suplimentare cum ar fi detectarea moleculară a celulelor tumorale circulante sau a micrometastazelor din măduva osoasă.

❖ Acest studiu pe termen lung, referitor la tratamentul multimodal al tumorilor osoase maligne la copii și adolescenți, oferă informații care contribuie la îmbunătățirea prognosticului acestor neoplazii, consolidează rezultatele obținute până acum și va duce la îmbunătățiri suplimentare în viitor.

Bibliografie

1. Parkin D.M., Kramarova E., Draper G.J. et al. International incidence of childhood cancer: volume 2.. Lyon: IARC; 1998.
2. Smith M.A., Gurney J.G., Gloeckler Ries L.A. Cancer among adolescents 15–19 years old. in: Gloeckler Ries L.A., Smith M.A., Gurney J.G. et al., editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Bethesda, MD: NIH Pub No 99-4649; 1999, p. 157–164.
3. Canale S.T., Beaty J.H. Campbell's operative orthopaedics, 12th ed. Elsevier Mosby, Philadelphia, USA, 2013.
4. Huvos A. Bone tumors: diagnosis, treatment and prognosis. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1991.
5. Burnei G., Nayef T.E., Hodorogea D. et al. Malignant bone tumors: therapeutical strategies related to localization. Rom J Intern Med 2010; 48(2):117-20.
6. Burnei G., Gavrilu S., Georgescu I. et al. Practical attitude in the establishment of diagnosis and therapeutical options in osteosarcoma. Annals of Academy of Romainan Scientists, Series: Medical Sciences. 2013; 4(1):5–32.
7. Nedelcu D., Andreescu N., Boeriu E. et al. Retrospective study on osteosarcoma and ewing sarcoma – our experience. Maedica 2014; 9(2):151-56.
8. Petca R.C., Gavrilu S., Burnei G. Clinical and therapeutical aspects of Ewing sarcoma in children and adolescents – a single center experience. Romanian Medical Journal 2016; 58(1):39-44.
9. Petca R.C., Gavrilu S., Burnei G. Retrospective clinicopathological study of malignant bone tumors in children and adolescents in Romania – single center experience. Journal of Medicine and Life 2016; 9(2):205-10.
10. Eyre R., Feltbower R., Mubwandarikwa E. et al. Epidemiology of bone tumours in children and young adults. Pediatric Blood Cancer 2009; 53:941-52.
11. Mirabello L., Troisi R.J., Savage S.A. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program. Cancer 2009; 115:1531–1543.
12. Widhe B., Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. J Bone Joint Surg Am 2000; 82:667–674.
13. Biswas B., Shukla N.K., Deo S.V. et al. Evaluation of outcome and prognostic factors in extraosseous Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer 2014; 61(11):1925–1931.
14. Goyal S., Roscoe J., Ryder W.D. et al. Symptom interval in young people with bone cancer. Eur J Cancer 2004; 40:2280–2286.
15. Bielack S., Carrle D., Hards D. et al. Bone tumors in adolescents and young adults. Current Treatment Options in Oncology 2008; 9:67-80

16. Borinstein S.C., Beeler N., Block J.J., Gorlick R. et al. A decade in banking Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Front Oncol.* 2013; 3(57):1-8.
17. Ottaviani G., Jaffe N. *The Epidemiology of Osteosarcoma.* MA: Springer US; 2009.
18. Ta H.T., Dass C.R., Choong P.F.M. et al. Osteosarcoma treatment: state of the art. *Cancer Metastasis Rev* 2009; 28:247-63.
19. Leavey P.J., Mascarenhas L., Marina N. et al. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multimodality therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51:334–338.
20. Aboulafia A.J., Wilkerson J. Lower-limb preservation with an expandable endoprosthesis after tumor resection in children: is the cup half full or half empty? Commentary on an article by Eric R. Henderson, MD, et al.: "Outcome of lower-limb preservation with an expandable endoprosthesis after bone tumor resection in children". *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(6):e39.
21. Stokke J., Sung L., Gupta A. et al. Systematic review and meta-analysis of objective and subjective quality of life among pediatric, adolescent, and young adult bone tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62(9):1616–29.
22. Groundland J.S., Ambler S., Houskamp D. et al. Surgical and functional outcomes after limb preservation surgery for tumor in pediatric patients: a systematic review. *JBJS Reviews*, 2016 in press.
23. Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G. et al. (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*, National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 99–4649, Bethesda, MD, 1999.
24. Stiller C.A., Bielack S.S., Jundt G. et al. Bone tumours in European children and adolescents, 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42:2124–2135.
25. Allison D.C., Carney S.C., Ahlmann E.R. et al. A meta-analysis of osteosarcoma outcomes in the modern medical era. *Sarcoma* 2012; 704872.