

## **Avanços no Tratamento do Osteossarcoma**

Natália Barros Salgado Vieira<sup>1</sup>, Aline Oliveira Aguiar<sup>2</sup>, Ana Beatriz Cerqueira Silva<sup>3</sup>, Giovana da Silva Vidal<sup>4</sup>, Leticia Brasil Sachsida<sup>5</sup>; Milagres Araujo Nascimento<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; natalia.vieira@sempreceub.com

<sup>2</sup> Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; aline.aguiar@sempreceub.com

<sup>3</sup> Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; anabeatrizc@sempreceub.com

<sup>4</sup> Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; giovana.vidal@sempreceub.com

<sup>5</sup> Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; leticia.sachsida@sempreceub.com

<sup>6</sup> Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; milagres.araujo@sempreceub.com

**Citação:** VIEIRA, Natália *et al.* Avanços no Tratamento do Osteossarcoma. Primeira edição da Revista de Acadêmicos e Egressos da Medicina - RaMED. Brasília: EDITORA, 2023.

**Editor Acadêmico:** Dr. PhD João de Sousa Pinheiro Barbosa e Dr. PhD Neulânio Francisco de Oliveira

**Recebido:** 21/07/2023

**Revisado:** 30/08/2023

**Aceito:** 16/11/2023

**Publicado:** 15/12/2023

**Resumo:** O osteossarcoma é o sarcoma primário do osso mais prevalente, apresentando maior incidência na adolescência e nas décadas de vida mais avançadas. O tratamento atual combina cirurgia, radioterapia e terapias multiagentes, embora desafios persistam na busca por abordagens terapêuticas mais efetivas baseadas na medicina de precisão. O objetivo deste trabalho é revisar os avanços recentes no tratamento do osteossarcoma, e, para tanto, foi conduzida uma revisão de literatura a partir das bases de dados MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS e BVS, resultando na seleção de 6 artigos analisados na íntegra. Nessa perspectiva, avanços nas técnicas cirúrgicas, quimioterapia e terapias adjuvantes contribuíram para melhorar o tratamento do osteossarcoma, aumentando a taxa de sobrevida para quase 80%. A terapia gênica, a imunoterapia e o uso de células-tronco tumorais têm sido alvos de pesquisa promissora para desenvolver estratégias terapêuticas mais eficazes contra o osteossarcoma. A combinação de diferentes abordagens têm demonstrado resultados positivos, proporcionando esperança para o tratamento futuro dessa doença complexa. Dessa maneira, pode-se concluir que novas estratégias terapêuticas oferecem esperança no controle de recidiva e de metástases, embora obstáculos persistam na seleção de antígenos funcionais e métodos ideais de direcionamento, além da necessidade de identificar biomarcadores prognósticos específicos para o osteossarcoma e aperfeiçoar abordagens personalizadas de tratamento.

**Palavras-chave:** Antineoplásicos; Osteossarcoma; Protocolos de Tratamento de Câncer.

## **1. Introdução**

O osteossarcoma (OS), uma rara malignidade de origem mesenquimal que se destaca pela produção de osteóide pelas células neoplásicas, é considerado o sarcoma primário do osso mais prevalente. Sua incidência revela um padrão etário bimodal, apresentando um pico inicial durante a adolescência, coincidindo com o surto de crescimento puberal, enquanto um segundo pico é observado nas sétima e oitava décadas de vida, geralmente associado a malignidades secundárias ou à doença de Paget (ZHAO et al., 2021). De fato, o OS representa o tipo mais comum de neoplasia óssea maligna primária entre os pacientes adolescentes, sendo que cerca de dois terços dos tumores primários estão localizados na região ao redor da articulação do joelho, principalmente o fêmur distal, a tíbia proximal e o úmero proximal (PILAVAKI et al., 2023). O início do OS é caracterizado por sintomas como dor localizada, edema e, em alguns casos, disfunção articular. Além disso, fraturas patológicas podem ocorrer em alguns pacientes. É importante ressaltar que a distinção entre os sintomas de dor de crescimento e trauma pode ser confusa, porém, é crucial considerar a natureza maligna do osteossarcoma. O prognóstico dos pacientes com OS é fortemente influenciado pela presença de metástases e pela resistência aos medicamentos, com destaque para as metástases pulmonares (ZHAO et al., 2021). Assim, dada a alta taxa de recidiva e o mau prognóstico da doença, é essencial buscar novas abordagens terapêuticas e biomarcadores para um melhor controle da doença (PILAVAKI et al., 2023). Tanto o diagnóstico quanto o manejo do OS são desafiadores e requerem uma abordagem multidisciplinar. Atualmente, a prática clínica se baseia na combinação de cirurgia, radioterapia e terapia sistêmica multiagente para combater essa doença. Graças aos avanços na quimioterapia e cirurgia, foi possível transformar o osteossarcoma de uma condição quase universalmente fatal em uma doença em que a maioria dos pacientes pode sobreviver (ZHAO et al., 2021). Apesar da melhoria nos resultados do tratamento em comparação com o passado, o tratamento do OS ainda enfrenta desafios. A era da medicina de precisão tem impulsionado esforços para aprofundar o conhecimento sobre a complexa biologia, genética e perfil molecular do osteossarcoma, com o objetivo de desenvolver terapias direcionadas mais efetivas (PILAVAKI et al., 2023).

## **2. Método**

Este estudo consiste em uma revisão integrativa de literatura que tem por objetivo analisar os avanços do tratamento do osteossarcoma. A pesquisa foi conduzida de

forma descritiva e qualitativa, utilizando as seguintes bases de dados: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE/PubMed), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A seleção dos descritores utilizou termos específicos como "Osteossarcoma", "Tratamento", "Terapêutica", de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados com o operador booleano "AND". Para inclusão dos estudos, foram estabelecidos critérios como a publicação em inglês ou português, período de publicação entre 2018 e 2022 e disponibilidade integral dos artigos. Foram excluídos artigos duplicados, indisponíveis na íntegra e aqueles que não abordavam diretamente o tema proposto, mantendo-se, assim, um total de 6 artigos para análise detalhada.

### **3. Resultados**

Na década de 1970, o tratamento padrão do abOS era a amputação, com uma taxa de sobrevida em 5 anos inferior a 20%. Contudo, avanços nas técnicas cirúrgicas, desenvolvimento de drogas quimioterápicas eficazes e terapia adjuvante com quimiorradiação pré e pós-operatória, entre outros avanços, ajudaram a melhorar o tratamento do OS. A abordagem de salvamento de membros substituiu gradualmente a amputação, resultando em maior sucesso clínico e taxa de sobrevida de quase 80%. Na década de 1990, a terapia gênica emergiu como uma área de pesquisa promissora. No século XXI, a pesquisa com células-tronco se tornou um campo dinâmico e influente, revelando seu papel crucial nos mecanismos de tumorigênese, desenvolvimento, metástase e recidiva, incluindo no osteossarcoma (ZHAO et al., 2021). Assim, após um extenso período de desenvolvimento, o tratamento convencional para osteossarcoma foi padronizado. Nos centros especializados em tumores ósseos, a abordagem terapêutica abrangente, envolvendo cirurgia, quimioterapia neoadjuvante e quimioterapia adjuvante, alcança uma taxa de sobrevida bastante favorável, ultrapassando os 80%. No entanto, os tratamentos de segunda linha, que podem incluir outros quimioterápicos, ainda representam um desafio. Devido à alta heterogeneidade e baixa incidência do osteossarcoma, a identificação de genes específicos envolvidos no desenvolvimento da doença é uma tarefa complexa (JIANG et al., 2022).

Nos últimos anos, houve grandes avanços no tratamento clínico do osteossarcoma, em grande parte devido às melhorias na quimioterapia. Os esquemas quimioterápicos mais utilizados para essa doença incluem metotrexato em altas doses (HDMTX) com resgate de leucovorina, doxorubicina, cisplatina e ifosfamida com ou sem etoposídeo. A quimioterapia multiagente de primeira linha, conhecida como regime MAP, consiste em doxorubicina, cisplatina e HDMTX. A resposta

histológica à terapia neoadjuvante com MAP é avaliada no pós-operatório, mas não há evidências de que alterar o regime de quimioterapia com base nessa resposta melhore os resultados. Além da quimioterapia, em casos selecionados, a radioterapia é indicada quando a ressecção cirúrgica do tumor não é viável ou quando há alto risco de recorrência local e a cirurgia adicional não é possível. Em pacientes com OS recidivante e/ou metastático, a cirurgia com metastasectomia tem demonstrado benefício de sobrevivência, e regimes de quimioterapia com ifosfamida e etoposídeo ou gemcitabina e docetaxel têm mostrado alguma eficácia em casos de doença recidivante irresssecável (ROTHZERG; PFAFF; KÖKS, 2022; GILL; GORLICK, 2021).

A radioterapia local tem demonstrado impacto positivo para pacientes com osteossarcoma não elegíveis para cirurgia ou que apresentam tumores com resposta insatisfatória à quimioterapia. Estudos confirmam que a combinação de irradiação externa e terapia sistêmica é eficaz no controle local e alívio dos sintomas. Além disso, o uso de radiosensibilizadores tem sido pesquisado para aumentar a sensibilidade das células tumorais à radioterapia, enquanto preserva os tecidos normais. O avanço da tecnologia e dos equipamentos de radioterapia também tem contribuído para o aumento da sobrevida a longo prazo dos pacientes com osteossarcoma. No futuro, a radioterapia baseada em sensibilização radioterápica e técnicas avançadas como radioterapia estereotáxica, radioterapia de prótons e radioterapia de íons pesados pode desempenhar um papel crucial no tratamento adjuvante de salvamento de membros (ZHAO et al., 2021).

A cirurgia desempenha um papel fundamental no tratamento do osteossarcoma, buscando a ressecção completa do tumor. A abordagem cirúrgica pode ser dividida em duas categorias: salvamento de membro e amputação. A evolução das técnicas cirúrgicas e terapias oncológicas têm permitido um aumento nas opções de salvamento de membros, sem comprometer a sobrevida. No entanto, a cirurgia do osteossarcoma requer um equilíbrio delicado entre a remoção do tumor e a preservação do tecido saudável. A utilização de tecnologias como a navegação por computador e a tecnologia robótica tem contribuído para melhorar a precisão das ressecções tumorais, especialmente em áreas anatomicamente complexas. O desenvolvimento futuro inclui o uso de realidade aumentada para aumentar ainda mais a precisão e preservar importantes estruturas de tecidos moles. Após a remoção bem-sucedida do tumor, a reconstrução eficaz é fundamental para restaurar a função. As opções de reconstrução incluem endoprótese tumoral e técnicas biológicas, cada uma com suas próprias vantagens e desvantagens. A endoprótese é a técnica mais comum, oferecendo bons resultados funcionais, enquanto as reconstruções biológicas são mais limitadas e geralmente reservadas para pacientes

esqueleticamente imaturos. Avanços contínuos nos implantes buscam superar as complicações associadas a eles (PILAVAKI et al., 2023).

A terapia intervencionista do osteossarcoma inclui intervenções intravasculares e não vasculares. A intervenção não vascular envolve a ablação percutânea do tumor, enquanto a intervenção intravascular inclui quimioterapia de infusão intra-arterial e embolização arterial. Essas abordagens podem controlar o crescimento tumoral, melhorar a taxa de ressecção e taxa de salvamento do membro, além de reduzir os sintomas clínicos. A embolização arterial e a quimioembolização arterial transcater são métodos comuns que visam interromper o suprimento sanguíneo do tumor e causar necrose tumoral. O uso de nanocarreadores para entrega direta de drogas quimioterápicas no local do tumor é uma área promissora de pesquisa em tumores resistentes aos tratamentos convencionais, a fim de melhorar a eficácia terapêutica e reduzir os efeitos colaterais (JIANG et al., 2022; ZHAO et al., 2021).

A imunoterapia é uma abordagem que modula a função imunológica para combater células tumorais, envolvendo técnicas específicas e inespecíficas, como imunoterapia adotiva e imunoterapia direcionada. A imunidade celular, incluindo células T e células natural killer (NK), desempenha um papel importante na luta contra o câncer. A imunoterapia tem sido combinada com cirurgia, radioterapia e quimioterapia, mostrando resultados promissores no tratamento do OS. Pesquisas recentes também exploram o uso de terapias com citocinas, células dendríticas, CAR-T e medicamentos bloqueadores de ponto de controle imunológico. A terapia de inibição de checkpoints imunológicos (TKIs), como a inibição de PD-1/PD-L1, tem sido estudada como uma abordagem promissora no tratamento do osteossarcoma, podendo melhorar a capacidade do sistema imunológico de combater as células tumorais. Entretanto, estudos também indicaram que o uso de inibidores de PD-1 como monoterapia ou em combinação com quimioterapia tem apresentado resultados limitados. O microambiente tumoral imunossupressor pode ser um fator que afeta a eficácia da imunoterapia, sugerindo a necessidade de combinar a imunoterapia com drogas que promovam um ambiente de ativação imunológica. Embora ainda haja muito trabalho a ser feito, espera-se que a imunoterapia possa trazer avanços e revolucionar o tratamento da OS (ZHAO et al., 2021; JIANG et al., 2022).

As vacinas de mRNA têm se mostrado eficientes e com baixa gravidade de reações e efeitos colaterais. Atualmente, várias empresas farmacêuticas e de biotecnologia estão focadas no desenvolvimento de terapias de mRNA, incluindo para o tratamento do câncer. No entanto, até o momento, não foram desenvolvidas vacinas de mRNA direcionadas especificamente para o osteossarcoma ou qualquer tipo de sarcoma. Além disso, estudos clínicos com vacinas de células dendríticas pulsadas em pacientes com osteossarcoma não mostraram benefício clínico

significativo (PILAVAKI et al., 2023; ROTHZERG; PFAFF; KÖKS, 2022). Algumas terapias vêm sendo investigadas como potenciais estratégias para o tratamento oncológico, incluindo contra o osteossarcoma, mas ainda não apresentam estudos de fato ou resultados consideráveis. São exemplos os oligonucleotídeos antisense (ASOs), as proteólise visando quimeras (PROTACs), os pequenos RNAs interferentes e drogas antitumorais direcionadas a moléculas pequenas, sendo alternativas promissoras, mas de aplicação clínica extremamente limitadas (ROTHZERG; PFAFF; KÖKS, 2022).

A terapia gênica é crucial na pesquisa e tratamento da osteossarcoma (OS), visando corrigir mutações genéticas e alcançar resultados terapêuticos. Os genes supressores de tumor, como p53, p16, p21 e Rb, têm sido testados para o tratamento da OS. Estudos sugerem que mutações no gene p53 são comuns em pacientes com OS, e a expressão dessa proteína pode ser um biomarcador prognóstico. A terapia genética direcionada ao gene p53 mostra potencial na abordagem da OS (ZHAO et al., 2021).

A ablação por radiofrequência (RFA), ablação por ultrassom focalizado de alta intensidade (HIFU), crioablação e ablação por micro-ondas são técnicas eficazes no tratamento do osteossarcoma. A RFA é minimamente invasiva, enquanto o HIFU utiliza o efeito térmico, de cavitação e mecânico para tratar o tecido-alvo. O HIFU tem vantagens, como redução de complicações, melhora da função imunológica e alívio da dor. No entanto, não há um padrão unificado para a dose de tratamento com HIFU. A RFA e a crioablação são recomendadas para tratar metástases de osteossarcoma, sendo a RFA mais adequada para metástases pulmonares e a crioablação para metástases ósseas. A ablação tem sido aplicada com sucesso na cirurgia de salvamento de membros para osteossarcoma, utilizando métodos físicos ou químicos para remover as células tumorais (JIANG et al., 2022; ZHAO et al., 2021).

Por fim, o osteossarcoma está relacionado à transformação de células tronco mesenquimais em células-tronco tumorais (TSCs). As TSCs desempenham um papel importante na tumorigênese, proliferação, recorrência e resistência à quimioterapia do osteossarcoma. O estudo das TSCs pode ajudar a resolver o problema da recorrência e metástase. Os pesquisadores estão explorando o uso de anticorpos direcionados para inativar as TSCs e bloquear o desenvolvimento do osteossarcoma. Além disso, alterar o microambiente em que as TSCs sobrevivem pode ser uma abordagem terapêutica. A pesquisa sobre TSCs está abrindo novas possibilidades para o tratamento do osteossarcoma (JIANG et al., 2022).

### **5. Conclusão**

A evolução do tratamento do osteossarcoma ao longo dos anos foi notável, pois o que antes era tratável apenas com amputação, atualmente é possível com cirurgia reconstrutiva, radioterapia e drogas quimioterápicas. Esse avanço na terapia aumentou a taxa de sobrevivência dos pacientes, como também ajudou a preservar a função do membro. A aplicação de altas doses de quimioterapia, combinada com ressecção cirúrgica extensa, melhorou o prognóstico dos pacientes e preservou a função do membro afetado. Além disso, o uso de tecnologias de imagem avançadas possibilitou a detecção precoce e o tratamento oportuno do osteossarcoma. Novas abordagens terapêuticas, como radioterapia, terapia-alvo, imunoterapia, ablação e terapia com células-tronco, trouxeram esperanças no controle da recorrência e da metástase à distância, abrindo novas perspectivas no tratamento dessa doença.

No entanto, as estratégias emergentes no tratamento do osteossarcoma ainda enfrentam desafios significativos. A seleção de antígenos funcionais e o desenvolvimento de métodos ideais de direcionamento são pontos cruciais a serem abordados. Mais estudos clínicos são necessários para compreender melhor a resistência intrínseca ao tratamento e identificar biomarcadores prognósticos e preditivos específicos para o osteossarcoma. Além disso, a natureza multifacetada desse tipo de tumor representa uma dificuldade adicional para cirurgiões e oncologistas, devido ao risco de recorrência, proximidade de estruturas críticas e variações anatômicas, exigindo abordagens terapêuticas mais personalizadas.

Desse modo, essas novas abordagens oferecem esperança para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com osteossarcoma, pois se trata de uma doença com alto risco de recorrência e baixa taxa de sobrevivência.

**Financiamento:** Esta pesquisa não recebeu financiamento de nenhuma agência externa.

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:** Não se aplica.

**Agradecimentos:** Gostaria de expressar meus sinceros agradecimentos aos coautores e à equipe de pesquisa por seu apoio e dedicação, que foram fundamentais para a elaboração deste artigo.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não possuírem conflitos de interesses.

## *Revista de Acadêmicos e Egressos da Medicina*

### **Referências**

GILL, J.; GORLICK, R. Advancing therapy for osteosarcoma. v. 18, n. 10, p. 609–624, 15 jun. 2021.

JIANG, Z. et al. Current Status and Prospects of Clinical Treatment of Osteosarcoma. v. 21, p. 153303382211246-153303382211246, 1 jan. 2022.

PILAVAKI, P. et al. Osteosarcoma: Current Concepts and Evolutions in Management Principles. v. 12, n. 8, p. 2785–2785, 9 abr. 2023.

ROTHZERG, E.; PFAFF, A. L.; KÖKS, S. Innovative approaches for treatment of osteosarcoma. v. 247, n. 4, p. 310–316, 19 jan. 2022.

SMRKE, A. et al. Future Directions in the Treatment of Osteosarcoma. v. 10, n. 1, p. 172–172, 15 jan. 2021. ZHAO, X. et al. Osteosarcoma: a review of current and future therapeutic approaches. v. 20, n. 1, 2 mar. 2021.