

JOSÉ MANUEL PINTO DA SILVA CASANOVA

TUMORES MALIGNOS PRIMITIVOS DOS OSSOS

CORRELAÇÃO ANÁTOMO-CLÍNICA
DOS MAIS FREQUENTES

PROVAS DE APTIDÃO PEDAGÓGICA
E CAPACIDADE CIENTÍFICA

FACULDADE DE MEDICINA

COIMBRA

1990

À PAULA

AOS MEUS PAIS

À MINHA FAMÍLIA

AOS MEUS MESTRES

AOS MEUS AMIGOS

= PREFÁCIO =

O artigo 53º do Estatuto da Carreira Docente Universitária, acerca da finalidade destas provas afirma:

"A frequência e aprovação num curso de mestrado adequado à área científica da disciplina ou grupo de disciplinas em que os Assistentes Estagiários prestam serviço podem, para efeitos de acesso à categoria de Assistentes, ser substituídas pela aprovação em provas de aptidão pedagógica e capacidade científica, destinadas a averiguar a competência pedagógica e a profundidade dos conhecimentos científicos dos Assistentes Estagiários".

Fazendo deste articulado o princípio orientador destas provas, foram as mesmas divididas em duas partes, uma eminentemente pedagógica, constituída pelo *Relatório de uma Aula Teórico-Prática*, e a outra, científica, constituída por um *Trabalho de Síntese*.

Seguiu-se assim, o previsto no artigo 58º, alínea b) nº2, do já referido Estatuto da Carreira Docente Universitária, e que afirma:

"Discussão de um trabalho de síntese, escolhido e elaborado pelo candidato, sobre um tema relacionado com o programa da mesma disciplina".

Tendo em atenção este facto, algumas linhas de reflexão se deverão colocar neste momento.

Em primeiro lugar, este trabalho, não é, não pretende, nem deverá ser entendido como uma tese, no sentido concreto da palavra.

É mais uma experiência de trabalho, do qual deverá resultar um *"objecto final"*, que, em princípio, seja útil também para os outros, assim duas opções foram colocadas: fazer uma compilação ou uma investigação.

Dividido pelas opções em causa, procurou-se alguma ajuda, em alguém com mais experiência e autoridade. Nesta procura encontramos em Umberto Eco^(*), preciosas informações.

Afirma, este reputado autor:

"... Numa tese de compilação, o estudante demonstra simplesmente ter examinado criticamente a maior parte da literatura existente (ou seja os trabalhos publicados sobre o assunto), e ter sido capaz de expô-la de modo claro, procurando relacionar os vários pontos de vista, oferecendo assim uma inteligente panorâmica, provávelmente útil do ponto de vista informativo, mesmo para um especialista do ramo, que sobre aquele problema particular, jamais tenha efectuado estudos aprofundados..."

"... Uma tese de investigação é sempre mais longa e fatigante, e absorvente".

"... A compilação pode constituir um acto de seriedade por parte do jovem investigador que, antes de começar propriamente a investigação, pretende esclarecer alguma ideias, documentando-se bem".

"... Assim, a escolha entre tese de compilação e tese de investigação está ligada à maturidade e à capacidade de trabalho do candidato".

(*) - Como se Faz uma Tese, nº 41 da Biblioteca de Textos Universitários, Editorial Presença, 1988.

Tendo pois presentes estes argumentos, e o princípio orientador que a lei estabelece, bem como o facto de que é ampla a interpretação da mesma, a opção tomada, e que seguidamente se indica e se justifica, representa um compromisso entre a actividade executada e os condicionalismos encontrados na sua concretização.

Com isto, pretende-se dizer que numa área como a da Ortopedia, e não dispondo, quer de suporte científico, quer de uma disponibilidade física e temporal, seria uma veleidade pretender fazer um trabalho de investigação. Se se atentar ainda no facto de que tal trabalho, necessita de suporte económico, sempre difícil de obter na conjuntura científica e cultural deste País, tal veleidade assumiria um risco perfeitamente desnecessário.

Procurando contemplar todos estes factores tomámos a seguinte decisão:

- Fazer um trabalho de síntese (compilação), no qual pudesse ser incluído um capítulo sobre uma área particular do referido tema, que fosse sujeita a uma revisão mais aprofundada, que fosse portanto "investigada". Esta componente do dito trabalho de síntese, abrangeria assim a investigação clínica e laboratorial, que embora de uma área restricta, é feita de forma despretenciosa e ainda pouco experiente.

Tal decisão, deixa em aberto a possibilidade de fazer deste trabalho o início de uma investigação mais ampla, a prosseguir nos anos seguintes, se evidentemente houver oportunidade para tal.

Definidas estas opções, embora de forma sucinta, e antes de mais, impõe-se explicitar e definir o tema do trabalho.

Neste campo, quatro regras óbvias adquiriram um estatuto fundamental na escolha do tema.

1) - Que o tema corresponda aos interesses do candidato

Dado o particular empenhamento que tivemos na actividade hospitalar relativamente à sub-especialidade dos Tumores Ósseos, esta seria uma das áreas de interesse, e a que maiores condições teria para cumprir esta regra.

2) - Que as fontes a que o candidato recorre sejam acessíveis (o que quer dizer, que estejam ao alcance material do candidato)

As fontes de informação através da extensa bibliografia que o Serviço de Ortopedia dispõe sobre este mesmo tema, completada com outra disponível nas Bibliotecas Universitárias das Faculdades de Medicina, constituía material acessível, de acordo com este esquema.

Por outro lado, o inúmero material iconográfico e processual existente no Serviço de Ortopedia, bem como o apoio Anatomopatológico e de Hematologia Clínica existente, favorecia globalmente esta alínea 2.

3) - Que as fontes a que o candidato recorre sejam manuseáveis, o que quer dizer estejam ao seu alcance cultural

Esta regra seria também cumprida de acordo com o exposto anteriormente.

4) - Que o quadro metodológico da investigação esteja ao alcance da experiência do candidato

Fazendo a conjugação de todas as regras já expostas, com a definição metodológica da síntese e da investigação, estas deverão ser executadas atendendo à experiência do candidato e ao seu grau de formação, facto que foi efectivamente tido em linha de conta.

Decidimos então elaborar um trabalho de síntese sobre o tema:

TUMORES MALIGNOS PRIMITIVOS DOS OSSOS

— *CORRELAÇÃO ANATOMO-CLÍNICA DOS MAIS COMUNS*—

Estamos cientes da dificuldade do mesmo, mas todos os esforços foram envidados no sentido de que uma síntese actual fosse realizada de uma forma o mais completa e prática possível.

A estruturação deste trabalho de síntese segue um raciocínio, que se encontra patente no sumário que seguimos, e que foi o de tratar o tema por áreas comuns a todos os tumores malignos ósseos, e só depois, particularizar algumas noções em relação a situações específicas. Nesta síntese não foi só feita uma revisão da literatura, mas para a mesma contribuíram e serviram de documentos, diversos elementos obtidos do material humano e iconográfico do Serviço.

No entanto, algumas áreas relativas ao estudo deste tema, não poderiam ficar completas sem a participação de outros Sectores, que não aquele, que se refere ao próprio Serviço.

Para que, sobre aqueles, as informações colhidas não o fossem de uma forma meramente teórica, frequentámos o Laboratório de Histopatologia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Coimbra, seguindo as actividades do mesmo, no estudo macro e microscópico de peças de tumores malignos dos OSSOS.

Procurando ainda completar os conhecimentos da microscopia destas lesões, realizamos estudos laboratoriais sobre a citologia dos tumores malignos dos ossos, procurando dominar esta técnica, bem como a interpretação dos elementos obtidos por este método.

Procurámos estabelecer algumas noções, e especialmente formular um juízo de valor acerca do método citológico e sua utilização, bem como dos seus limites.

= AGRADECIMENTOS =

⇒ Ao Professor Doutor Norberto Canha, pelo apoio sempre presente, e pelo facto de como Director do Serviço de Ortopedia, ter sempre procurado abri-lo aos doentes portadores desta patologia, preocupando-se com o apoio a estes doentes e respectivas famílias, e também liderar o desenvolvimento técnico das soluções cirúrgicas e restante terapêutica, a oferecer a estes doentes.

Tal acto, não deve ser desligado do facto, do grande investimento económico que estes doentes representam ao longo de todo o seu tratamento, mas isto, nunca foi obstáculo, para que o Serviço por si dirigido, deixasse de fazer ou propor a melhor solução para minorar o sofrimento destes doentes e melhorar a sua qualidade de vida.

⇒ Aos elementos constituintes da Sub-Especialidade dos Tumores Ósseos, Drs. Manuel Leão, Ferreira Mendes e José Portela, que materializam diáriamente esse empenho do Serviço e do seu Director.

Este grupo, que definiu regras de conduta, quer no estudo, quer no diagnóstico, quer no tratamento destes doentes, soube grangear o reconhecimento dos outros Serviços de Ortopedia e dos próprios doentes, sendo para nós de particular apreço, o facto, de podermos colaborar com tal equipa.

A todos, os nossos agradecimentos pelos ensinamentos fornecidos, bem como pelo apoio e orientação, nunca negados, prestados na concretização deste trabalho.

— Ao Dr. Constantino Reis, do Serviço de Hematologia dos H.U.C., que assumiu corajosa e competentemente a elaboração e orientação da quimioterapia nestes doentes.

— Aos Drs. Manuela Lacerda, Directora do Laboratório de Histopatologia do I.P.O. de Coimbra, e Paulo Figueiredo, Interno do Internato Complementar de Anatomia Patológica do mesmo Instituto, os nossos agradecimentos, por estes quase três anos de trabalho comum.

— À Dr^a Helena Garcia, do Instituto de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, o nosso profundo reconhecimento pela colaboração prestada.

— Ao Dr. Franklin Figueiredo, que partilhou connosco da sua experiência no campo da citologia, orientando-nos na interpretação da citologia osteo-articular, contribuindo, para a concretização deste trabalho.

— À Professora Doutora Catarina de Oliveira, pela sua preciosa colaboração.

— Ao amigo Paulo Castro, pela paciência no tratamento de todo o material manuscrito, e pelo arranjo gráfico deste trabalho.

⇒ À minha esposa Paula, que me apoiou pacientemente, e sem cujo encorajamento e ajuda, esta síntese jamais teria sido completada. Um agradecimento especial pelos desenhos constantes deste trabalho.

⇒ À minha família um reconhecido obrigado por tudo.

= SUMÁRIO =

- INTRODUÇÃO**
- BIOLOGIA E IMUNOLOGIA**
- METÁSTASES**
- GENERALIDADES**
- CLÍNICA**
- EXAMES COMPLEMENTARES**
- BIÓPSIA**
- ESTADIAMENTO**
- TRATAMENTO**
- HISTOPATOLOGIA**
- CITOLOGIA**
- CONCLUSÕES**

No final de cada um destes capítulos, encontram-se ordenadas as respectivas referências bibliográficas.

= INTRODUÇÃO =

Tendo em atenção os objectivos anteriormente referidos no Prefácio, a razão da escolha deste tema e das entidades nele seleccionadas, reside nos seguintes factos:

1 - A simplicidade de diagnóstico das lesões benignas, não colocando problemas clínicos significativos, nem exigindo grande apuramento dos meios complementares de diagnóstico, bem como não necessitando de técnicas de tratamento específicas e complexas, constituíram factores de exclusão nesta análise;

2 - Restando pois, as lesões com malignidade, optamos pelas mais comuns, dando realce a entidades que possam ser tidas como exemplos, quer de lesões de alta como de baixa malignidade.

Dentro do primeiro grupo seleccionamos:

- *Osteossarcoma*
- *Sarcoma de Ewing*
- *Fibrossarcoma*
- *Mieloma*

No segundo grupo (baixa malignidade) seleccionamos:

- *Condrossarcoma*
- *Tumor de Células Gigantes*

3 - A inclusão do último, justifica-se, por na sua variante mais indiferenciada apresentar critérios comprovados de malignidade.

1 - BIOLOGIA E IMUNOLOGIA DOS TUMORES

1.1 - *BIOLOGIA*

O processo neoplásico consiste na sua essência numa proliferação celular anormal.

Hoje sabemos que as neoplasias malignas surgem como consequência do crescimento progressivo, desordenado e sem controlo das células, mesmo após ter cessado o estímulo causador. Este fenómeno resulta de um conjunto de alterações bioquímicas da célula que perturbam e alteram as reacções enzimáticas do seu ciclo de divisão: ciclo celular.

Como consequência dos avanços científicos conseguidos nos últimos anos, assistimos a descobertas notáveis acerca da base molecular da transformação maligna das células.

Assim, consideramos hoje que o cancro é induzido por oncogénese celulares que integram a maquinaria genética normal da célula mas que em condições normais, se encontram suprimidas sob a forma de proto-oncogenes.⁽¹⁾

Provavelmente estes oncogénese contribuem para o controlo da proliferação, diferenciação e desenvolvimento celular nas fases iniciais da vida embrionária. No adulto quando "libertados" por uma mutação, dão origem a células neoplásicas. Esta mutação será desencadeada pela acção exógena de agentes cancerígenos químicos, físicos ou biológicos.

Algumas considerações sobre a cinética celular

***Ciclo celular* (2) (Fig. 1)**

O ciclo celular no homem compreende duas fases:

- Uma fase curta de divisão propriamente dita (mitose), intercalada por um período relativamente longo de repouso aparente (interfase). Portanto entre duas mitoses, a célula está na interfase, que por sua vez se subdivide:

FASE G₁ - A duração da fase G₁ é variável, oscilando entre horas, dias, meses ou anos.

A fase G₁ é a mais importante para o controlo do crescimento celular. É durante esta fase que as condições externas determinam se as células vão continuar num ciclo de proliferação ou se vão permanecer numa fase de latência longa (fase G₀), de duração variável e imprevisível, durante a qual as células são refractárias à quimioterapia.

O "local" da fase G₁ em que a decisão entre proliferação e latência é tomada, é chamada de "Restriction point" (ponto de delimitação).

Esta variabilidade na passagem à fase seguinte (fase S) constitui uma barreira à quimioterapia com agentes específicos de ciclo e de fase. De facto as células que não deixam a fase G₁ durante a exposição a fármacos específicos de fase sobrevivem ao efeito da quimioterapia.

FASE S - Período de preparação para a divisão celular, durante o qual se duplicam o ADN e as proteínas que irão assegurar a continuidade fenotípica e genotípica da estirpe celular.

A sua duração varia entre as 10 e as 24h (média 16h.).

FASE G₂ - Período pré-mitótico que decorre entre o fim da síntese do ADN e o início da mitose. É o intervalo pós-síntese e pré-mitótico durante o qual as células sintetizam ARN e proteínas.

FASE M - é a fase mais curta da divisão celular. A duração da mitose varia nos diferentes tecidos de um mínimo de 30 minutos a um máximo de 2 horas e meia. Habitualmente tem uma duração menor que 60 minutos.

A mitose subdivide-se em quatro fases:

- **Profase** - Durante esta fase os cromossomas visualizam-se, agrupam-se e começam a deslocar-se para a placa equatorial. Desaparecem os nucléolos e a membrana celular desintegra-se.
- **Metafase** - Esta fase caracteriza-se pelo alinhamento equatorial dos cromossomas ligados ao fuso celular pelo centrómero
- **Anafase** - Nesta fase processa-se a divisão dos cromossomas pelos centrómeros.
- **Telofase** - Fase caracterizada pela divisão total da célula e formação "de duas células filhas"

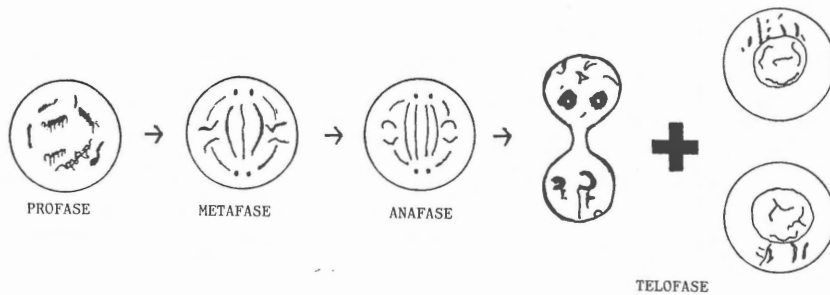


Fig. 1

PRINCIPIOS DA PROLIFERAÇÃO CELULAR⁽³⁾

De um ponto de vista cinético, as células normais podem dividir-se em quatro categorias:

1) - Células Proliferativas

A renovação celular ocorre para substituir os componentes de vida média limitada. Alguns exemplos incluem as células basais da mucosa intestinal, a pele e os precursores dos tecidos hematopoiéticos.

2) - Células não Proliferativas

Incluem células do sistema nervoso, músculo estriado e dos glomérulos renais.

3) - Células possuindo uma actividade proliferativa mínima durante o estado de latência

Inclui células do músculo liso, do tecido conjuntivo, do endotélio capilar e do parênquima hepático.

4) - Células que proliferam em resposta às necessidades fisiológicas

Este grupo inclui células do periósteo após fractura e as do parênquima hepático após hepatectomia.

A proliferação celular e os seus sistemas de renovação implicam a existência de células primitivas (células precursoras) capazes de se diferenciarem num ou mais tipos de células, mantendo um fornecimento contínuo de células adultas funcionantes e bem diferenciadas.⁽⁴⁾

Tal situação implicaria uma proliferação activa e a contínua renovação das próprias células precursoras.

No entanto hoje sabe-se que as células precursoras têm uma capacidade proliferativa limitada e não são capazes de se dividir indefinidamente.⁽⁵⁾ Reconhece-se que o compartimento das células precursoras envolve hierarquia celular. Os componentes com maior capacidade de divisão celular têm uma maior probabilidade de serem recrutados no processo de diferenciação celular; os componentes com uma maior capacidade proliferativa constituem um subgrupo em que ocorrem menos divisões e por isso é menos diferenciado.

Sumariamente, as células progenitoras são uma população mista heterogénea que contem elementos com diferentes capacidades

funcionais. Uma maior tendência para a divisão está associada com uma maior tendência para a diferenciação.

O processo de auto renovação atinge o seu pico nas células precursoras com um processo divisional curto e torna-se progressivamente mais limitado com as divisões subsequentes. Como o compartimento das células precursoras não tem capacidades proliferativas ilimitadas e no seu estado de latência normal, a auto-renovação celular é mantida pelas "founder cells" - células precursoras mais primitivas que fornecem os elementos para a expansão clonal.

Quando estas "founder cells" se esgotam, são substituídas por outras células, que assim vão sendo subtraídas as células precursoras mantidas em reserva. (Fig. 2)

De um ponto de vista cinético, um tumor é representado por uma população celular em contínua expansão, isto é, é caracterizado pela ausência ou deficiência permanente na sensibilidade aos mecanismos de controlo da multiplicação celular.

Actualmente consideram-se as células neoplásicas como sistemas de células precursoras nas quais a minoria das células têm capacidade proliferativa necessária à manutenção do crescimento tumoral, enquanto a maioria apresenta vários graus de diferenciação e tem uma capacidade proliferativa limitada.

Este ponto de vista é observado através da figura 2 no chamado modelo das "células precursoras" que procura explicar o crescimento tumoral tendo presente o sistema de renovação celular normal.

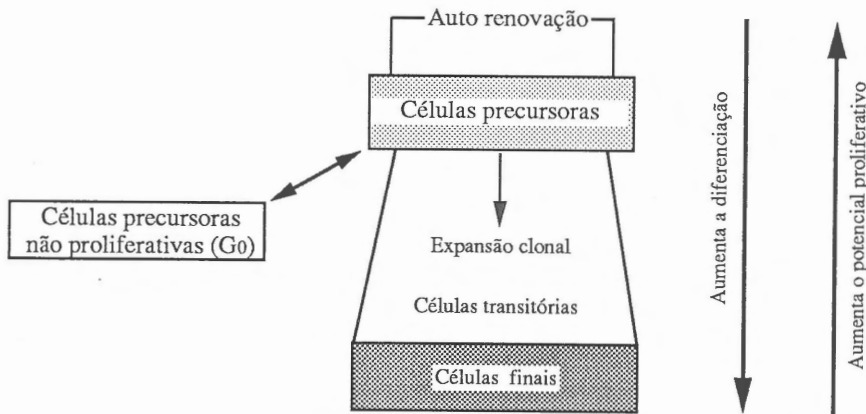


Fig. 2 — Diagrama de hierarquia da diferenciação celular a partir de células precursoras. À medida que as células se movem lentamente no sentido dos níveis inferiores da hierarquia, progressivamente perdem o seu potencial proliferativo e adquirem propriedades de diferenciação. A população celular final, é diferenciada mas não se divide (adaptado de Brick, R.N. e Pollack M. N., 1984).⁽⁶⁾

Foi sugerido que o tumor se origina como resultado de uma alteração carcinogénica que ocorre nas células precursoras de um dado tecido.

Estas células serão provavelmente responsáveis tanto pela repopulação das células neoplásicas após doses não terapêuticas de quimioterapia como pelo crescimento metastático. Hoje em dia os tumores são considerados como uma anomalia na regulação do crescimento.⁽⁷⁾

Os conceitos mais recentes, apontam para que as células tumorais sejam uma população heterogénea em vários graus de diferenciação sendo umas sensíveis (T/O) e outras resistentes (T/R) à quimioterapia.(Fig. 3)

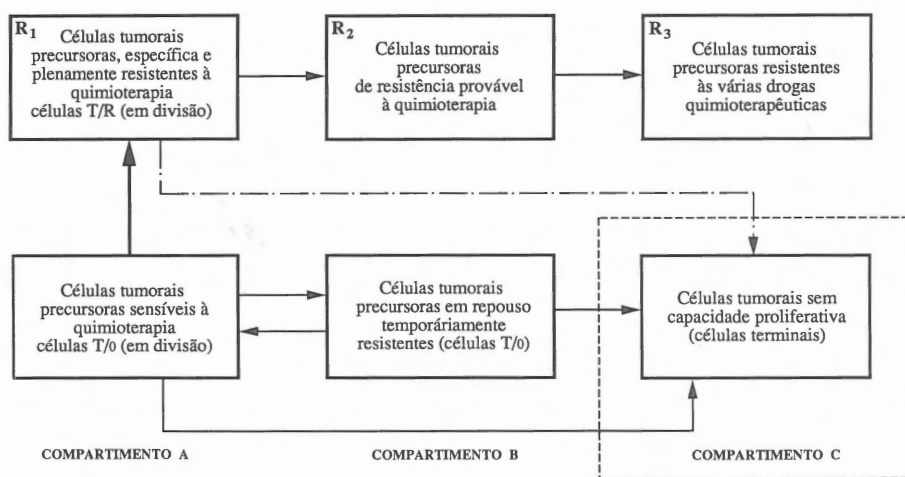


Fig. 3 — Compartimentos de células tumorais: T/0 células sensíveis à quimioterapia; T/R células resistentes à quimioterapia. Células resistentes fenotípicas podem entrar ou sair da fase de repouso, mas mantêm-se T/R (adaptado de Skipper e Schabel, 1984).⁽⁸⁾

O ritmo da renovação celular varia consideravelmente entre as diferentes populações celulares e é estimado como tempo de duplicação (turnover time), isto é, o tempo mínimo necessário para que todas as células duma determinada população se multipliquem pelo menos uma vez. Este tempo de duplicação varia conforme as populações celulares, sendo de 22 dias no Sarcoma de Ewing e de 35 dias no Osteossarcoma.

Alguns conceitos acerca do crescimento tumoral

A intensidade do crescimento de um tumor pode resultar de três factores:⁽⁹⁾

- 1) - Velocidade de proliferação das células em divisão;
- 2) - Fração de crescimento (fracção proliferante de toda a população celular);
- 3) - Extensão da perda celular no tumor.

Inicialmente o crescimento das células neoplásicas é exponencial (1→2 → 4→ 8→ 16 etc...), isto é, não há perdas de células no sistema de proliferação; Contudo à medida que a massa celular aumenta progressivamente, o tempo necessário para duplicar o seu volume também aumenta.⁽¹⁰⁾

Há quatro mecanismos que explicam o aumento no tempo de duplicação:

- a) - *Alongamento do ciclo celular;*
- b) - *Diminuição da fração celular em crescimento;*
- c) - *Aumento das perdas celulares (necrose, exfoliação) proporcional à idade do tumor;*
- d) - *Acumulação das células tumorais com conseqüente desequilíbrio de nutrientes e do suprimento sanguíneo.*

Assim, a representação mais fiável do crescimento de um tumor sólido, que passou as fases iniciais de desenvolvimento (onde se observa um crescimento exponencial), é uma curva onde o crescimento da resposta diminui com o tempo (curva Gompertziana).⁽¹¹⁾⁽¹²⁾ (Fig. 4)

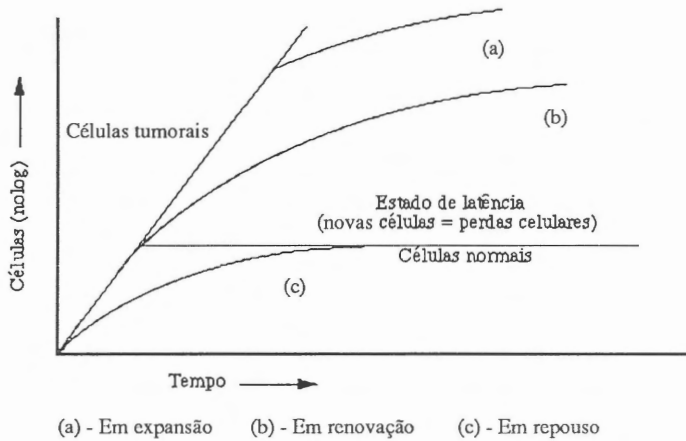


Fig. 4

1.2 - IMUNOLOGIA TUMORAL

Para o clínico que trata os doentes portadores de neoplasia, algumas considerações, deverão ser retiradas, ainda que numa síntese breve, acerca da imunologia tumoral.

A complexidade da resposta imune, só agora começa a ser reconhecida. A imunogenicidade é uma característica dos vertebrados e pode ser entendida como a capacidade de produzir anticorpos, capazes de reconhecer um antígeno com o qual interagem numa forma exclusiva e específica.

Tanto os linfócitos como os macrófagos, originários de uma célula precursora comum localizada na medula óssea hematopoiética, interferem neste sistema imunológico. Esta célula precursora diferencia-se em linfócitos tímicos (Linfócitos T) e em linfócitos da bolsa (bolsa de Fabrício) os chamados Linfócitos B. Estes linfócitos vão constituir a população celular dos órgãos linfáticos periféricos. (Fig. 5)

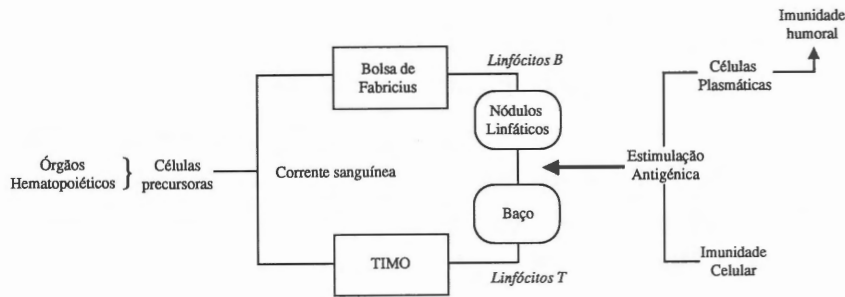


Fig. 5 — Origens e diferenciação das células imunocompetentes. Células precursoras originadas nos órgãos hematopoiéticos, migram para os órgãos linfáticos centrais (Timo e Bolsa de Fabricius) onde se diferenciam em linfócitos T e B, respectivamente. Destes órgãos vão para os órgãos linfáticos periféricos (baço e ganglios linfáticos), onde podem ser estimulados pelos antígenos (Ag) e dar início a uma resposta imunitária celular e humoral (adaptado de Clerici, 1988).⁽¹³⁾

Estes linfócitos em circulação, nunca mais reentram nos órgãos centrais, mas encontram-se divididos em sub-populações: (linfócitos T - helper, linfócitos T supressores (citotóxicos), linfócitos T contra-supressores e linfócitos T transducer).⁽¹⁴⁾

Há duas categorias de anticorpos: Humorais (imunoglobulinas) e celulares, também chamados efectores dos linfócitos T, os responsáveis, por exemplo, pela rejeição de órgãos transplantados, e pelas reacções auto-imunes.

Nos transplantes o papel particular dos linfócitos T supressores (citotóxicos) é importante, embora linfócitos não específicos conhecidos como células K (Killer), também interfiram na rejeição.

Um outro tipo de células não-específicas, células NK (Natural Killer) actuam pela lise das células tumorais histologicamente semelhantes, e são activadas pelo interferon.⁽¹⁵⁾

A complexidade da resposta imunitária e as alterações induzidas na imunidade do hospedeiro pelos tratamentos antitumorais, justificam o insucesso obtido com as primeiras imunoterapias. Por outro lado, os resultados obtidos com a experimentação animal e com os modelos experimentais, revelaram diferenças de comportamento nalguns aspectos, em relação às neoplasias clínicas.⁽¹⁶⁾

A existência de uma vigilância imunológica na qual as células T regularizam o desenvolvimento dos tumores foi grandemente questionada, embora as células NK, células citotóxicas naturais ou macrófagos tenham sido recentemente propostos como capazes de desenvolver uma reacção semelhante.

Em conclusão, poderemos dizer que uma imunoterapia específica para os tumores no homem, é actualmente mais potencial do que real, mas esperamos que os desenvolvimentos da ciência possam conduzir a resultados mais eficazes.

1.3 - *BIOLOGIA CELULAR DOS TUMORES ÓSSEOS*

Algumas palavras se impõem acerca deste tema, não só para expressar os mais actuais conhecimentos sobre estes assuntos, mas também, e tendo presente o anteriormente exposto, definir conceitos estritamente relacionados com os tumores ósseos.

OSTEOSSARCOMA

Os estudos e conhecimentos recentes obtidos em relação à biologia do osteossarcoma prendem-se com:

- 1 - Citogénese e conteúdo em D.N.A.;
- 2 - Avaliação do géne R.B., na génese do tumor;
- 3 - Alterações nos mecanismos de controlo de crescimento.

Quanto ao primeiro ítem, Look et al.⁽¹⁷⁾ demonstraram que o conteúdo das células tumorais em D.N.A., determinado pela citometria de fluxo é um factor prognóstico a ter em consideração. As células dos osteossarcomas são aneuplóides (anormais em número de cromossomas ou no conteúdo de D.N.A.). Os doentes portadores de células tumorais com conteúdo normal de D.N.A. teriam melhor prognóstico; no entanto, não se sabe se estas células seriam de origem no tumor ou no estroma. Por outro lado, o grau de aneuploidia não tem valor prognóstico.

Quanto à avaliação do géne R.B. (retinoblastoma) a análise dos cariótipos, dos doentes portadores de retinoblastoma hereditário tinham nalguns doentes, uma deleção no braço longo do cromossoma 13. Uma anormalidade neste cromossoma, presente nalguns doentes portadores de osteossarcoma, poderá estar associada à transformação maligna dos osteoblastos, pela perda da função do géne R.B. que irá libertá-los da normal inibição do crescimento e diferenciação.

Já no que diz respeito às alterações nos mecanismos de controlo de crescimento, estas prendem-se com as alterações patológicas observadas nalguns osteossarcomas da via de controlo de crescimento comandada pelo factor PDGF (*F factor*, *G crescimento*, *D derivado*, *P plaquetas* - o mais importante factor de

crescimento para os tecidos conjuntivos), traduzida pela activação de um factor de crescimento inadequado.

SARCOMA DE EWING

Um dos problemas mais candentes, em relação a este tumor prende-se com a sua possível origem.

A maioria dos sarcomas de Ewing possui uma translocação cromossómica entre os cromossomas 11 e 22⁽¹⁸⁾; esta translocação encontra-se nas células tumorais, e não é observada nas células normais, mas no entanto pode encontrar-se em tumores neuroectodérmicos.

Os estudos mais recentes, apontam para uma origem deste sarcoma, tanto neuroectodérmica como mesenquimatosa.

Apesar dos conhecimentos referentes à biologia celular destes tumores se encontrarem numa fase de expansão, as aplicações práticas para a clínica, diagnóstico, e provavelmente tratamento destas lesões, só se farão sentir nos próximos anos, situação essa a que não será estranha, a necessidade de conhecimentos mais profundos e ao mesmo tempo mais sólidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Cline, M.J.; Slamon, D.J.; Lipsick, J.S.
Oncogenes: implications for the diagnosis and treatment of cancer.
Ann. Int. Med., 101: 223-233, 1984.
- (2)(3)(7)(12) - Bonadonna, G.
Principles of cell proliferation
in Bonadonna, G.; Della Cuna, G.R. (ed.)
Handbook of medical oncology, chap. 1, pg. 13-20, Masson, 1988.
- (4)(5)(6) - Buick, R.N.; Pollack, M.N.
Perspectives on clonogenic tumor cells, stem cells, and oncogenes.
Cancer Res., 44: 4909-4918, 1984.
- (8) - Skipper, H.E.; Perry, S.
Kinetics of normal and leukemic leukocyte populations and relevance to
chemotherapy.
Cancer Res., 30: 1883-1898, 1970.
- (9)(10)(11) - Steel, G.G.
Growth kinetics of tumors.
Clarendon Press, Oxford, 1977.
- (13)(14)(15)(16) - Clerici, E.
Immunology and biomodulation of cancer
in Bonadonna, G.; della Cuna, G.R. (ed.)
Handbook of medical oncology
Chap. 3, pg. 31-43, Masson, 1988.
- (17) - Look, A.T.; Douglas, E.C.; Meyer, W.H.
Clinical importance of near - diploid tumor stem lines in patients with
osteosarcoma of an extremity.
N.Engl. J. Med., 318: 1567, 1988.
- (18) - Turc-Carel, C.; Aurias, A.; Mugneret, F.; Lizard, S.; Sidaner, I.; Volk,
C.; Thiery, J.P.; Olschwang, S.; Philip, I.; Berger, M.P.; Philip, T.;
Lenoir, G.M.; Mazabraud, A.
Chromosomes in Ewing's sarcoma: an evaluation of remarkable
consistency of translocation.
Cancer Genet. Cytog. 32: 229, 1988.

2 - METÁSTASES

2.1 - NOTAS GERAIS

Por definição, metástase é a transferência de tumor de um órgão para outro ou para um tecido não relacionado com o órgão primitivo.

A probabilidade de disseminação depende de vários factores incluindo a localização, dimensão e características histológicas do tumor primitivo.

O conceito de metastização a partir de um tumor primitivo, tem-se desenvolvido ao longo do tempo, acompanhando a evolução dos conhecimentos, quer acerca do tumor primário, quer das metástases.

A primeira teoria acerca do mecanismo da metastização surge com Paget - (1889)⁽¹⁾ - que admite que as células tumorais chegavam a todos os órgãos, fixando-se as metástases naqueles em que encontravam condições para o seu desenvolvimento. Mais tarde, Ewing - (1928)⁽²⁾ " Teoria - primeiro filtro capilar" - sugeria que as células metastizantes atingiam a circulação linfática ou a circulação sanguínea e se desenvolviam no "primeiro filtro capilar" que encontravam no seu trajecto.

Hoje existe a convicção, baseada em observações clínicas e em modelos experimentais que:

- 1 - Dentro de um tumor existem diferentes linhas celulares com diverso poder metastizante;
- 2 - Qualquer tumor pode metastizar por via linfática ou capilar:

3 - Para cada tumor existe uma predilecção específica por determinadas localizações das metástases.

Relativamente aos tumores ósseos é conhecida a sua predilecção pela metastização pulmonar.

Actualmente, compreendemos que a disseminação metastática, envolve não só o transporte mecânico das células tumorais a um órgão distante, mas também uma multidão de factores independentes da filtração mecânica.

Muito mais está envolvido no desenvolvimento de uma metástase, do que simplesmente o processo de uma célula maligna, ganhando acesso a um canal aferente sendo transportada para um nódulo linfático ou uma grande rede capilar.

Claramente as células tumorais também podem passar através de uma rede capilar e ganhar acesso à circulação sistémica e a qualquer órgão dentro do corpo (Fidler, 1978⁽³⁾; Nicolson, 1979⁽⁴⁾).

A evidência de que mais do que factores mecânicos estão envolvidos, foi obtida através da observação clínica, e dos modelos experimentais (Galasko, 1986⁽⁵⁾).

Clínicamente, os padrões de metastização são reconhecidos, e certos tumores parecem ser preferencialmente selectivos, a localizações metastáticas particulares; o suporte experimental, tem sido obtido através de numerosas observações (Galasko, 1986⁽⁶⁾⁽⁷⁾).

A disseminação metastática bem sucedida de um tumor, requer uma combinação de factores ambientais e mecânicos para ser ideal.

As células tumorais devem completar uma série de passos para um foco metastático se desenvolver, e se não completam todos esses passos, as metástases, não se desenvolvem.

Uma célula tumoral deve separar-se do tumor primário, ganhando acesso a um canal linfático aferente ou capilar, sobreviver ao transporte, agarrar-se ao endotélio de uma rede capilar distante, sair de um vaso, e finalmente obter os suprimentos sanguíneos de suporte de si própria no novo local; isto tudo é importante para que uma metástase clinicamente significativa, se venha a desenvolver.

2.2 - MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO DAS METASTASES

A capacidade de uma célula tumoral ser transportada da sua localização primária para um local distante, e estabelecer uma metástase, qualifica o tumor primário como maligno.

Claramente poderemos afirmar que se um tumor maligno é controlado antes da disseminação metastática, o doente está curado: mas isto infelizmente acontece muito infrequentemente.

A sequência mais comum dos acontecimentos, é o controle do tumor primário, com êxito, num doente sem evidência clínica de metástases, que subsequentemente desenvolve disseminação metastática.

Estas metástases não se desenvolveram após a remoção do tumor primário, mas estavam presentes antes da sua excisão cirúrgica, ou surgiram durante a mesma (Springfield, 1982⁽⁸⁾).

O reconhecimento de que a maioria de doentes com sarcoma ósseo, e de tecidos moles, de alto grau de malignidade, têm metástases não detectáveis clinicamente, na altura do diagnóstico, as

chamadas micro-metástases, levou ao uso da quimioterapia, da imunoterapia e da irradiação como adjuvantes.

Assim, estas modalidades são usadas sem evidência clínica de doença, para além do tumor primário.

A sobrevivência tem sido prolongada, mas possivelmente isto representa um atraso no desenvolvimento das metástases. Estes resultados iniciais encorajadores, no atraso do desenvolvimento das metástases, produziram um interesse aumentado no mecanismo de disseminação metastática.

O processo de disseminação metastática das células malignas, é mais complexo do que inicialmente se pensava; e assim permanece muito dele que não é ainda compreendido.

A revisão da incidência da disseminação metastática dos sarcomas ósseos e dos tecidos moles de alta agressividade, como por exemplo o osteossarcoma, sarcoma de Ewing, dá a impressão de que as metástases ocorrem facilmente, e que as células tumorais têm um grande potencial de metastização (Weiss, 1979⁽⁹⁾). Tal, não é de forma alguma a verdade. Embora numerosas células tumorais tenham acesso à circulação sistémica por via capilar, ou por via dos vasos linfáticos, poucas são capazes de estabelecer um foco metastático de tumor.

A realização com sucesso dos passos que são necessários entre a saída do tumor primário, e o estabelecimento de um crescimento celular suficiente à distância para formar uma metástase clinicamente significativa, é imprescindível para a própria sobrevivência da célula.

Dentro de um tumor primário, há numerosas células que podem metastizar, mas estas células, não são uma população homogénea.

Apesar de se originarem de uma única célula, que perde os mecanismos de controle de crescimento normal, o tumor é constituído por uma população celular heterogénea (Fidler, 1978⁽¹⁰⁾; Nicolson, 1979⁽¹¹⁾; Poste et al., 1980⁽¹²⁾).

Colónias de diversos tipos sub-celulares, existem dentro de um tumor clinicamente único. As características de comportamento destas células não são idênticas, e portanto, uma metástase que se origina de um dos subtipos celulares, pode ter características substancialmente diferentes do tumor primário.

Embora inicialmente as metástases sejam reconhecidas pelos patologistas como originárias de um tumor primário, devido às semelhanças entre elas, análises críticas recentes, têm demonstrado significativas diferenças entre as lesões metastáticas e o tumor primitivo.

Só um número limitado de células, dentro de um tumor primário, pode ter as propriedades necessárias para metastizar, enquanto a maioria das células dentro de um tumor primário, não tem capacidades metastáticas.

O processo de metastização

Separação das células tumorais do tumor primitivo

As células normais, são influenciadas pelas células circundantes, de tal forma que as suas características de crescimento são determinadas em grande parte pelas células adjacentes.

O controle de crescimento é aparentemente medeado pela membrana celular, e é referido por muitos autores, como fenómeno inibição de contacto (Abercrombie et al, 1962⁽¹³⁾; Ambrose, 1968⁽¹⁴⁾; Fidler 1978⁽¹⁵⁾; Weiss, 1967⁽¹⁶⁾).

A inibição de contacto impede o crescimento exagerado de uma população celular normal.

A membrana celular, também providencia uma coesão celular, entre as células normais, o que impede a sua separação (Springfield, 1982⁽¹⁷⁾).

Ora, os tumores benignos, parecem não ter inibição de contacto, mas, possuem coesão celular enquanto aos tumores malignos, faltam tanto a coesão celular, como a inibição de contacto.

Esta perda de coesão permite que as células isoladas saiam do corpo principal do tumor, e metastizem para uma localização distante.

A falta de inibição de contacto e de coesão celular, é atribuída secundariamente a cargas eléctricas anormais, dentro da parede celular das células tumorais malignas (Clark, 1979⁽¹⁸⁾; Roos et al., 1979⁽¹⁹⁾).

Uma vez separadas do tumor primário, as células malignas são capazes de atravessar os tecidos conjuntivos, através do uso de enzimas de degradação.

As células malignas produzem hidrolase, catepsina D, proteases, as quais destroem os tecidos circundantes e lhes permitem uma via para a invasão local do tecido (Fidler et al 1978⁽²⁰⁾; Roos et al., 1979⁽²¹⁾).

Invasão vascular

Uma célula tumoral deve ganhar acesso a um canal aferente, quer linfático, quer vascular, para ser transportada para um local distante.

O mecanismo exacto pelo qual as células tumorais, quer provenientes de carcinomas, quer provenientes de sarcomas, cruzam a parede dos vasos, não está plenamente esclarecido, mas numerosos mecanismos têm sido observados.

A metastização clinicamente infrequente dos sarcomas dentro dos nódulos linfáticos, é um reflexo da incapacidade das células sarcomatosas de crescerem dentro do nódulo e não uma incapacidade das células em ganharem acesso ao nódulo.

Os vasos linfáticos oferecem pouca resistência à penetração das células tumorais, e os vasos capilares dentro do tumor, têm defeitos no endotélio que favorecem a passagem das células tumorais.

Os vasos capilares normais, têm defeito no endotélio e na membrana basal através dos quais, as células podem passar para dentro e para fora. Ora, os vasos capilares intra-tumorais, têm um aumento significativo do número de defeitos endoteliais, e da membrana basal, aumentando, assim, a permeabilidade dos vasos às células tumorais.

Este mecanismo através do qual as células tumorais, atravessam a parede dos vasos utilizando os defeitos no endotélio e na membrana basal, é um processo chamado diapedese.

A diapedese é o método também utilizado pelas células, que saem de um vaso no processo inflamatório normal.

Os enzimas proteolíticos produzidos pelas células tumorais, são capazes de destruir a parede dos vasos, permitindo ao tumor, acesso ao interior do vaso. Ambos os métodos (diapedese e acção enzimática) têm sido observados na saída das células tumorais, do interior dos vasos para o seu local de fixação à distância (Clark, 1979(22)).

Transporte e ligação endotelial

A libertação celular do tumor primitivo e a invasão de um canal aferente, não são factores terminais, e a maioria dos doentes com tumores malignos, têm células tumorais circulantes (Fidler et al., 1978⁽²³⁾).

O primeiro acontecimento de grande importância, é aparentemente, o da sobrevivência durante o transporte das células tumorais circulantes, pois que essa sobrevivência está calculada como sendo menor que 0,1% (Fidler et al., 1978⁽²⁴⁾).

A causa da morte celular durante o transporte, não está esclarecida.

O sistema imunitário pode desenvolver um papel de defesa contra as células tumorais circulantes, mas a extensão desse papel não foi determinada.

A teoria de vigilância imunitária, onde células - linfocitos T hostis do hospedeiro atacam as células tumorais, não foi ainda provada (Poste et al., 1980⁽²⁵⁾; Ross et al., 1979⁽²⁶⁾). Apesar da maioria das células tumorais terem anti-génios de superfície específicos, o papel do sistema imunitário do hospedeiro na montagem de um sistema de defesa específico, contra o tumor, permanece duvidoso.

Uma resposta macrofágica, foi observada e pode ser uma resposta estimulada por antigénios ou uma resposta imunológica não específica às células tumorais (Galasko, 1986⁽²⁷⁾).

Há também uma resposta não imunogénica dos macrófagos às células, cujas superfícies perdem inibidores de contacto. Até hoje, contudo, só a resposta macrofágica foi nitidamente demonstrada; outras respostas imunitárias, permanecem no campo puramente teórico.

As células tumorais circulantes estão protegidas por um coágulo fibrino-plaquetário que as circunda (Fidler, 1978⁽²⁸⁾; Kinsey, 1960⁽²⁹⁾; Ross et al., 1979⁽³⁰⁾); este coágulo isola a célula do ambiente hostil, e assim as células são capazes de se dividir, produzindo uma pequena colónia envolvida dentro do coágulo.

O coágulo fibrino-plaquetário não só protege as células tumorais dos macrófagos, como também aumenta as hipóteses das células serem apanhadas dentro de um capilar e de se tornarem fixas ao endotélio e à membrana basal.

Sem o coágulo, as células seriam menos capazes de aderirem à parede dos vasos, um passo crítico no estabelecimento de um local de invasão, dentro de um órgão distante.

Uma vez apanhadas na rede capilar, as colónias de células tumorais, tornam-se aderentes à membrana basal da parede do vaso.

O coágulo fibrino-plaquetário, começa a desintegrar-se levando à exposição das células tumorais.

O coágulo já não é aparentemente necessário, uma vez que a colónia celular se prendeu ao endotélio, e à membrana basal.

As células tumorais, atravessam então as paredes dos vasos, da mesma forma de que nelas entraram, quer por diapedese ou pela destruição da membrana basal, através dos enzimas de degradação (Clark, 1979⁽³¹⁾).

Estabelecimento clínico de uma metástase

A colónia de células malignas dentro de um órgão distante do tumor primário, é neste estado, uma micro-metástase, mas não se tornará uma metástase clinicamente significativa, se não obtiver o seu próprio suprimento vascular.

O factor angiogénico tumoral (TAF) um peptídeo produzido pelas células tumorais, vai estimular a formação de neocapilares,

fornecendo o suprimento vascular para o desenvolvimento deste foco metastático. Sem este suprimento vascular, a colónia de células tumorais, permanece viável mas adormecida.

O carcinoma in-situ e/ou intra-epitelial, é outro exemplo de malignidade sem o seu suprimento vascular próprio.

As micro-metástases e o carcinoma in-situ, permanecem inofensivos enquanto não vascularizados.

Uma explicação para a chamada disseminação metastática tardia, de alguns tumores, é a de que as suas micro-metástases, requerem um período prolongado para adquirirem a vascularização necessária ao crescimento.

Estas micro-metástases, permanecem viáveis através da difusão de nutrientes mas não têm suficiente material para crescerem.

Quimioterapia adjuvante, é dirigida para estas pequenas colónias de células tumorais. A melhor compreensão deste processo pode fornecer um meio de controlar micro-metástases e prevenir que elas se tornem macro-metástases.

Para terminar, poderemos ainda dizer, que as investigações têm demonstrado que o processo imune é extremamente complexo, e que o seu papel na defesa contra a malignidade está muito longe de ser compreendido.

A sua melhor compreensão permitirá o desenvolvimento de novos métodos de combate do processo metastático; vencer a batalha contra as metástases, seria ganhar a guerra contra o cancro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Paget, S.
The distribution of secondary growths in cancer of the breast.
Cancer, 1: 571-573, 1889.
- (2) - Ewing, J.
Matastasis.
in Neoplastic Diseases, 3 rd, edn. - Philadelphia
W.B. Saunders, 1928.
- (3)(10)(15)(20)(23)(24)(28) - Fidler, I.J.
Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis.
Cancer Res. 38: 2651, 1978.
- (4)(11) - Nicolson, G.L.
Cancer metastasis.
Sci. Am. 240: 66, 1979.
- (5) - Galasko, C.S.B.
Origin of metastasis.
In skeletal metastases, pg. 6-13; Butterworths, 1986.
- (6) - Galasko, C.S.B.
Incidence and distribution of skeletal metastases.
In Skeletal Metastases, pg. 14-21; Butterworths, 1986.
- (7)(27) - Galasko, C.S.B.
Development of skeletal metastases
In Skeletal Metastases, pg. 22-51; Butterworths, 1986.
- (8)(17) - Springfield, M.D.
Mechanisms of metastases.
Cli. Ortho. Relat. Res., nº 169, 1982.
- (9) - Weiss, L.
Dynamic aspects of cancer cell populations in metastasis.
Am. J. Pathol. 97: nº 601, 1979.
- (12)(25) - Poste, G.; Fidler, J.J.
The pathogenesis of cancer metastasis.
Nature 283: 139, 1980.
- (13) - Abercrombie, M.; Ambrose, E.J.
The surface properties of cancer cells: A review.
Cancer Res., 22: 525, 1962.

- (14) - Ambrose, E.J.
The surface properties of mammalian cells in culture.
in The proliferation and spread of neoplastic cells.
Baltimore, Williams and Wilckins, G; pg. 23-39, 1968.
- (16) - Weiss, L.
The cell periphery, metastasis and other contact phenomena.
Amsterdam, North-Holland Publishing, Co., 1967.
- (18)(22)(31) - Clark, R.L.
Systemic cancer and the metastatic process.
Cancer, 43: 790, 1979.
- (19)(21)(26)(30) - Roos, E.; Dingemais, K.P.
Mechanism of metastasis
Biochim. Biophys. Acta 560: 135, 1979.
- (29) - Kinsey, D.L.
An experimental study of preferential metastasis.
Cancer, 13: 674, 1960.

3 - GENERALIDADES

Neste capítulo inicial abordaremos diversos factores genéricos presentes nos tumores malignos dos ossos, como:

- *Definição*
- *Incidência*
- *Idade*
- *Sexo*
- *Localização*
- *Evolução*
- *Diversos*

Alguns deles têm particular importância nomeadamente na formulação diagnóstica, em especial a idade e a localização e aos quais chamaremos elementos acessórios de diagnóstico como referiremos no capítulo seguinte.

3.1 - OSTEOSSARCOMA

Definição: Lesão maligna caracterizada pela produção de osteóide e/ou osso imaturo, associada a grande agressividade biológica.⁽¹⁾

Incidência: Cerca de 15% de todos os tumores malignos primários dos ossos. É o segundo mais comum.⁽²⁾

Nos E.U.A. representam 600 a 900 novos casos anualmente (Hudson et al.⁽³⁾).

Idade: 85% dos doentes têm idade inferior a 30 anos. A maioria dos doentes possui entre 15 a 25 anos, sendo de entre estes, os adolescentes na segunda década de vida, em período de máximo crescimento ósseo, os mais atingidos (Larsson et al.⁽⁴⁾).

Sexo: É mais afectado o sexo masculino que o feminino numa proporção de 1.6/1 (Dahlin et al.⁽⁵⁾).

Localização: Cerca de 90% são metafisários; 9% são diafisários e 1% são epifisários. Pode atingir qualquer osso.

Cerca de 54% (fémur distal e tibia proximal) ocorrem na região do joelho.⁽⁶⁾ (Fig. 6)

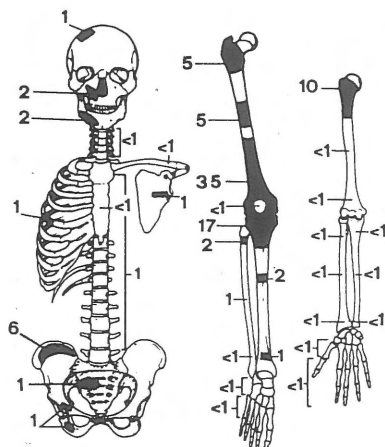


Fig. 6

Osteossarcoma: localização em 2525 casos
(Adaptado de Mirra, 1989)

Outros ossos atingidos: Úmero (maior incidência úmero proximal), bacia, crâneo (incluindo mandíbula).

Raramente surge na coluna vertebral, costelas e falanges.

Diversos: É variável nos seus aspectos clínicos e radiológicos e pode ser confundido com lesões benignas, particularmente a sua forma de baixa malignidade (4 a 5% dos osteossarcomas).

A título informativo, referimos agora uma classificação proposta por Klein et al., 1989⁽⁷⁾, previligiando os diversos subtipos de osteossarcomas.

Classificação osteossarcomas
1.- CENTRAL
1.1.- Primário
1.1.1.- <i>Convencional</i>
1.1.2.- <i>Telangiectásico</i>
1.1.3.- <i>Pequenas células</i>
1.1.4.- <i>Fibrohistiocitário</i>
1.1.5.- <i>Baixo grau de malignidade</i>
1.1.6.- <i>Multicêntrico</i>
1.2.- Secundário
1.2.1.- <i>Doença Paget</i>
1.2.2.- <i>Induzido por radiação</i>
1.2.3.- <i>Associado a outras lesões benignas pré-existentes (displasia fibrosa)</i>
1.3.- Justacortical
1.3.1.- <i>Paraostal</i>
1.3.2.- <i>Periostal</i>
1.3.3.- <i>Alta malignidade superficial</i>
1.3.4.- <i>Indiferenciado paraosteal</i>

Evolução: Na maioria dos subtipos histológicos, 85% dos doentes possui micrometástases pulmonares antes do diagnóstico e da intervenção cirúrgica.

Sem a quimioterapia a maioria dos doentes morre nos primeiros dois anos após o diagnóstico inicial.

Se o tumor é de baixa malignidade a taxa de metastização é pequena (cerca de 10%).

Prognóstico	
<u>os tipos:</u> telangiectásico multicêntrico secundário a Paget induzido pela radiação	<i>pior prognóstico</i>
<u>enquanto:</u> os de baixo grau de malignidade paraostal periostal	<i>melhor prognóstico</i>

3.2 - CONDIROSSARCOMA

Definição: Tumor ósseo maligno caracterizado pela formação de cartilagem pelas células tumorais (Unni et al., 1976⁽⁸⁾).

Idade: A idade varia dos 14 aos 75 anos (idade média 50 anos). Um condrossarcoma primário é raro em doentes com menos de 20 anos.

Cerca de 70% dos casos envolvem doentes com idades compreendidas entre os 50 e 70 anos.⁽⁹⁾

Um condrossarcoma secundário (malignidade surgindo em lesão benigna préviamente existente) aparece num escalão etário discretamente mais novo que o anterior (idade média entre os 30 e os 40 anos).⁽¹⁰⁾

Sexo: Afecta os homens duas vezes mais que as mulheres.

Incidência: O condrossarcoma primário representa 3,5% dos tumores malignos dos ossos. O condrossarcoma secundário tem taxa idêntica - 3,5% - (Mirra et al.⁽¹¹⁾).

Localização: Condrossarcoma primário localiza-se preferencial à bacia (25%) Mirra et al.⁽¹²⁾, e nos ossos longos (particularmente fémur e úmero).

Condrossarcoma secundário localiza-se nas zonas de mais frequente localização dos grandes encondromas solitários, ou nas lesões múltiplas especialmente de localização ao esqueleto central.**(Fig. 7)**

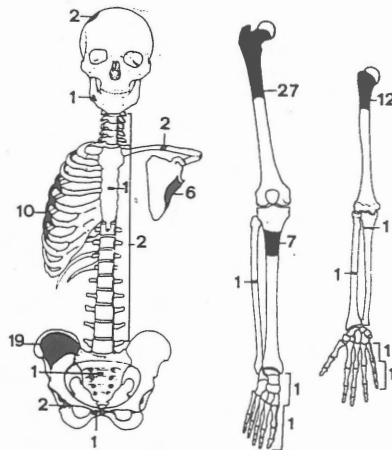


Fig. 7

Condrossarcoma (Primário e Secundário): Localização em 746 casos

(Adaptado de Mirra, 1989)

3.3 - FIBROSSARCOMA

Definição: Fibrossarcoma primário: Um fibrossarcoma primário dos ossos é uma lesão maligna unicamente fibroblástica, isto é, sem produção de osteóide ou cartilagem pelo tumor.⁽¹³⁾

Os fibrossarcomas produzem uma quantidade variável de colagêneo, habitualmente grandes quantidades nas lesões de baixa malignidade, quando comparadas com as de grande malignidade.

Fibrossarcoma secundário: É um fibrossarcoma que se origina numa lesão benigna pré-existente. Têm pior prognóstico.⁽¹⁴⁾

<u>Fibrossarcoma Secundário</u> (Mirra, 1989) ⁽¹⁵⁾
1 - Após radioterapia
2 - Fibroma ameloblástico
3 - Tumor células gigantes
4 - Displasia fibrosa
5 - Doença de Paget
6 - Condrossarcoma de baixa malignidade
7 - Zonas de enfarte ósseo
8 - Osteomielite crónica

Incidência: 3 a 5% de todos os tumores malignos dos ossos.

Idade: Surge em todas as idades. No entanto a sua tendência para ocorrer em adultos e idosos, com um pico etário na quarta década é a sua principal diferença clínica em relação ao osteossarcoma.⁽¹⁶⁾

Sexo: Discreta predominância masculina 1.2/1

Localização: Preferência pelas regiões metafisárias. A sua distribuição óssea é idêntica à dos osteossarcomas.

O joelho é a região anatômica mais atingida (40% dos casos), seguido pela extremidade proximal do úmero e fêmur. Ossos da bacia são atingidos em 13% dos casos e ossos da mandíbula em 8%.⁽¹⁷⁾(Fig. 8)

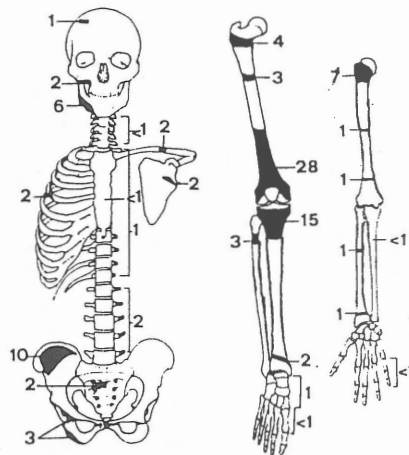


Fig. 8

Fibrossarcoma : Localização em 546 casos

(Adaptado de Mirra, 1989)

3.4 - TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

Definição: O clássico tumor de células gigantes é uma lesão óssea solitária, caracterizada pela presença de células estromais de aparência benigna e que surge na região epifisária dos ossos longos em adultos.

Habitualmente o TCG é um tumor benigno mas localmente agressivo com tendência para a recidiva local (Carrasco et al., 1989⁽¹⁸⁾).

No entanto outros autores (Campanacci et al.⁽¹⁹⁾, Boriani⁽²⁰⁾ e Mirra⁽²¹⁾) sugerem que este tumor pode ter uma actividade biológica indefinida com conseqüente comportamento biológico desconhecido e apresentar alterações sugestivas de malignidade. Em 3,5 % dos casos metastiza para os pulmões.⁽²²⁾

Incidência: Cerca de 5% de todos os tumores ósseos primitivos.

Idade: Têm o seu pico de incidência na terceira década de vida (Dahlin, 1986⁽²³⁾)

Cerca de 80% dos doentes têm entre 20 e 50 anos. Em 98% dos doentes a epífise já se encontra fechada aquando do surgimento da lesão (Picci et al., 1983⁽²⁴⁾). Quando surgem antes do fecho epifisário podem ser metafisários.

Sexo: O sexo feminino é mais afectado numa relação 1.3/1.

Localização: Relativamente aos ossos longos 98 a 99% das lesões surgem na região epifisária. As lesões de localização vertebral são-no principalmente aos corpos vertebrais.

Podem surgir em qualquer osso, à exceção dos ossos do ouvido médio.

Cerca de 55% dos casos surgem em ossos da região do joelho. Os outros locais mais comuns são: o rádio distal (10%) e o úmero proximal (6%). Lesões das falanges são raras.⁽²⁵⁾ (Fig. 9)

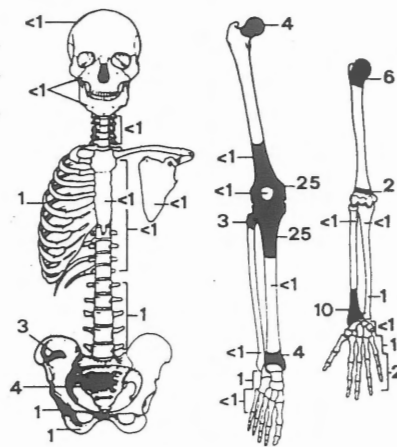


Fig. 9

Tumor de Células Gigantes: Localização em 1182 casos

(Adaptado de Mirra, 1989)

Diversos: Numerosas lesões ósseas têm células gigantes que devem ser distinguidas do TCG. Neste grupo podem ocorrer lesões benignas, como o fibroma não ossificante, lesões localmente agressivas, como o quisto ósseo aneurismático, e sarcomas de grande malignidade, como o osteossarcoma rico em células gigantes.

3.5 - SARCOMA DE EWING

Definição: É um tumor de grande malignidade, constituído por pequenas células redondas de origem desconhecida.⁽²⁶⁾

Importância: É o 6º tumor maligno primitivo dos ossos mais frequente. Impõe problemas de diagnóstico diferencial com a osteomielite crónica, e os outros tumores de pequenas células redondas (linfoma, neuroblastoma metastático, osteossarcoma de pequenas células).⁽²⁷⁾

Incidência: Representa 6% dos tumores malignos ósseos.

Idade: A maioria dos doentes têm idade compreendida entre os 10 e os 25 anos; raramente ocorre em doentes com menos de 5 anos e com mais de 40 anos.⁽²⁸⁾

Sexo: Predominância masculina (1,4/1).

Localização: A totalidade do osso atingido pode estar envolvida.

No entanto a maioria das lesões é diafisária, havendo uma proporção significativa de lesões metafisárias, enquanto uma localização unicamente epifisária é rara.

Qualquer osso pode estar atingido.

Habitualmente, os mais atingidos são os grandes ossos longos (mais de 55% dos casos); bacia e costelas estão também afectadas em proporção significativa.⁽²⁸⁾ (Fig. 10)

Diversos: Nos dois ou três primeiros anos após o diagnóstico inicial, 85 a 95% dos doentes morrem, se não forem tratados, com quimioterapia, radioterapia e ressecção. Esta terapêutica multidisciplinar melhora significativamente as taxas de sobrevida.

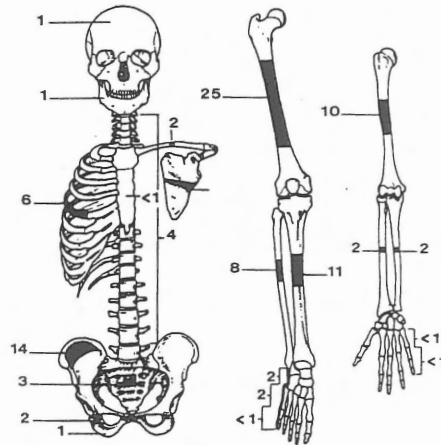


Fig. 10

Sarcoma de Ewing: Localização em 871 casos

(Adaptado de Mirra, 1989)

3.6 - MIELOMA

Definição: Proliferação neoplásica de plasmócitos, que pode ocorrer de formas diferentes.⁽³⁰⁾

Destas realçamos:

Mieloma múltiplo: Doença multifocal, tipicamente associada com lombalgia e anemia. É a forma mais comum de mieloma (mais de 50% dos casos).

Mieloma generalizado: Forma esquelética difusa, muito confundida com a osteoporose - 15% dos casos.

Mieloma solitário: Estes doentes têm um único foco radiológico de doença. A punção medular esternal ou da crista ilíaca não revela disseminação - 25% dos doentes.

Incidência: É o tumor primitivo dos ossos mais comum, sendo cerca de 35% de todos os tumores ósseos e 45% dos tumores malignos primitivos dos ossos (Dahlin et al., 1986⁽³¹⁾)

Idade: Cerca de 95% dos doentes com mieloma múltiplo têm mais de 40 anos; o seu pico de incidência é na 7ª década.

A média de idade dos doentes com mieloma múltiplo é de 62 anos (Kyle et al., 1975⁽³²⁾).

Doentes com a forma solitária têm cerca de 12 anos menos que os anteriores (idade média 50 anos) (Meis et al., 1987⁽³³⁾).

Sexo: Cerca de 70% dos doentes com mieloma são homens.

Localização: Nos ossos longos atinge essencialmente as metáfises, menos frequentemente as diáfises e raramente atinge as epífises.

Na coluna vertebral envolve essencialmente os corpos vertebrais.

O mieloma múltiplo pode ocorrer em qualquer osso que contenha medula óssea vermelha.

Por isso o esqueleto axial, costelas, crâneo, bacia e ossos longos são os mais afectados. Os ossos das mãos e pés raramente são atingidos.

O mieloma solitário habitualmente surge na coluna vertebral (34%), fémur (18%), úmero (14%) e bacia (13%).⁽³⁴⁾ (**Fig. 11**)

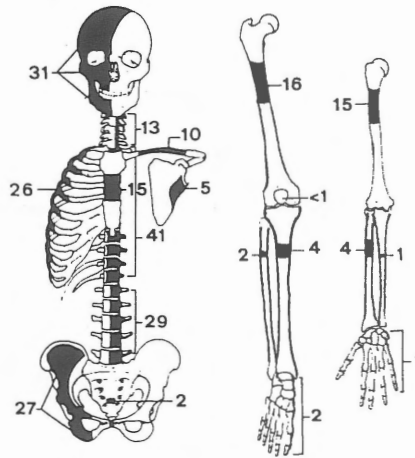


Fig. 11

Mieloma Múltiplo: Localização em 730 casos
(Adaptado de Mirra, 1989)

Resumiremos agora., os elementos acessórios que consideramos de maior importância.

Localizações mais frequentes das lesões tumorais estudadas

LESÃO	EPÍFISE	METÁFISE	DIÁFISE
<i>Osteossarcoma</i>			
<i>Condrossarcoma</i>			
<i>Fibrossarcoma</i>			
<i>TCG</i>			
<i>Ewing</i>			
<i>Mieloma</i>			

Fig. 12

Distribuição óssea mais frequente das lesões tumorais estudadas

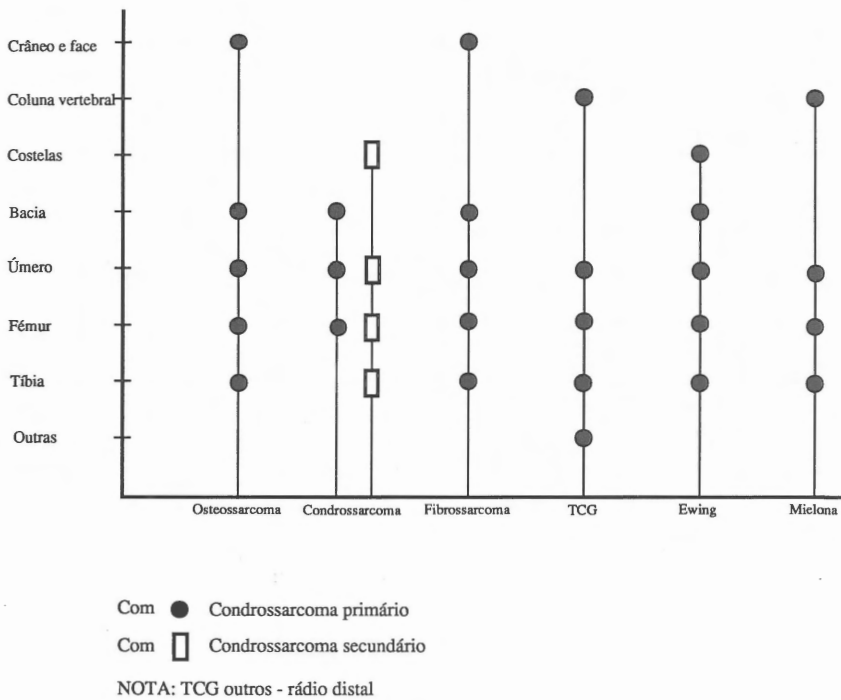


Fig. 13

NOTAS: À partida, exceção feita ao Cordoma, todos os tipos de tumores podem surgir em qualquer osso. No entanto existe alguma predominância de determinados tumores por algumas localizações.

As lesões tumorais são geralmente únicas. Há no entanto exceções, tais como:

- *Osteocondromas (exostose múltipla hereditária)*
- *Condromas (D. Ollier ou Sind. Mafucci)*

Estão também descritas localizações múltiplas em:

- *Tumores Células Gigantes*
- *Adamantinoma (no mesmo osso)*
- *Displasia Fibrosa Polioestótica*
- *Histiocitoma*
- *Mieloma*

Nos tumores malignos existe uma forma de osteossarcoma e de Ewing multicêntrico.

Por outro lado, da localização e distribuição óssea pode-se inferir um factor prognóstico, e assim as lesões localizadas e envolvendo o esqueleto axial têm pior prognóstico que as localizadas e envolvendo as extremidades.

**Frequências Tumores Primitivos dos Ossos
(4374 casos)
(Dahlin, 1977) (35)**

Ordem de apresentação			
Idade	1º	2º	3º
0-10	Ewing (24%)	Osteocondroma (22%)	Osteossarcoma (19%)
10-20	Osteossarcoma (37%)	Osteocondroma (22%)	Ewing (13%)
20-30	Osteossarcoma (24%)	Osteocondroma (16%)	T.C.G. (14%)
30-40	Osteossarcoma (14%)	T.C.G. (13%)	Condrossarcoma primário (12%)
40-50	Osteossarcoma (15%)	Mieloma (14%)	Condrossarcoma primário (14%)
50-60	Mieloma (23%)	Condrossarcoma (17%)	Linfoma (15%)
60-70	Mieloma (31%)	Condrossarcoma primário (15%)	Linfoma (15%)
70-80	Mieloma (38%)	Osteossarcoma (14%)	Linfoma (12%)
80-90	Linfoma (24%)	Mieloma (21%)	Condrossarcoma primário (18%)

PICO DE INCIDÊNCIA ETÁRIA POR DÉCADAS
DAS
LESÕES MALIGNAS ESTUDADAS

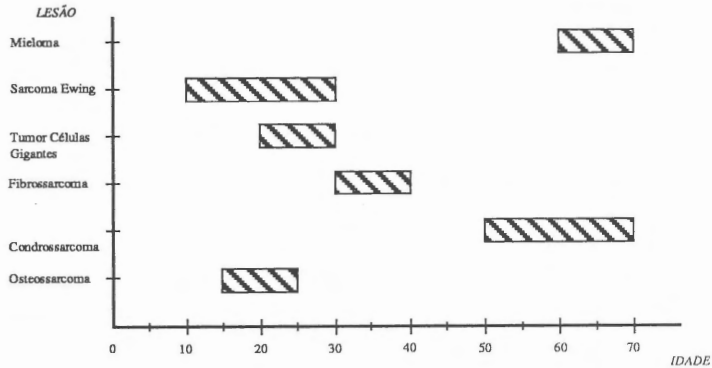


Fig. 14

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1)(6) - Mirra, J.M.; Gold, R.H.; Picci, P.
Osseous tumors of intramedullary origin.
in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, pg. 143-438
Lea & Fabiger, Philadelphia, London, 1989.
- (2) - Schajowicz, F.
Tumors y lesiones Seudotumorales de Huesos y Articulaciones.
Ed. Panamericana, 1980.
- (3) - Hudson, T.M.; Hamlin, D.J.; Enneking, W.F. et al.
Magnetic resonance imaging of bone and soft tissue tumors.
Early experince in 31 patients compared with computerized tomography.
Skeletal Radiol., 13: 134-146, 1985.
- (4) - Larsson, S.E.; Lorentzon, R.
The incidence of malignant bone tumors in relation to age, sex and life. A
study of osteogenic sarcoma, chondrossarcoma and Ewing's sarcoma
diagnosed in Sweden from 1958 to 1968.
J.Bone J. Surg. 56B: 534-540, 1974.
- (5) - Dahlin, D.C.; Coventry, M.B.
Osteossarcoma: A study of 600 cases
J. Bone J. Surg. 49A: 101-110, 1967.
- (7) - Klein, M.J.; Kenan, S.; Lewis, M.M.
Osteosarcoma - clinical and pathological considerations.
Orthop. Clin. North Am., vol. 20, nº 3, 1989.
- (8) - Unni, K.K.; Dahlin, D.C.; Beabout, J.W. et al
Chondrosarcoma: Clear cell variant: A report of 16 cases.
J.Bone J. Surg. 58A: 676, 1976.
- (9)(10) - Greenspan, A.
Tumors of cartilage origin.
Orthop. Clin. North Am., vol. 20, nº 3, 1989.
- (11)(12) - Mirra, J.M.
Intramedullary cartilage - and chondroid - producing tumors.
in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, chap. 8; pg. 439-690.
Lea & Fabiger, Philadelphia, London, 1989.

- (13)(14) - Marks, K.E.; Bauer, T.W.
Fibrous tumors of bone.
Orthop. Clin. North Am., vol. 20, n° 3, 1989.
- (15)(16)(17) - Mirra, J.M.
Fibrohistiocytic tumors of intramedullary origin.
in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, chap. 9, pg. 691-800.
Lea & Fabiger, Philadelphia, London, 1989.
- (18) - Carrasco, C.H.; Murray, J.A.
Giant Cell Tumors.
Orthop. Clin. North Am., vol. 20, n° 3, 1989.
- (19) - Campanacci, M.; Baldini, N.; Boriani, S. et al.
Giant Cell Tumor of Bone.
J. Bone J. Surg.69A: 196-114, 1987.
- (20) - Boriani, S.; Sudanese, N.; Baldini, N.; Picci, P.
Sarcomatous degeneration of giants cells tumors.
Giorn. Ital. Orto-Trauma., 12: 191, 1986.
- (21)(22)(25) - Mirra, J.M.
Giant Cell Tumors.
in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, chap. 13, pg. 942-1022.
Lea & Fabiger, Philadelphia, London, 1989.
- (23)(26)(31)(34) - Dahlin, D.C.; Uni, K.K.
Bone Tumors: General aspects and data on 8.542 cases.
Springfield, I.L.; Charley C. Thomas, 1986.
- (24) - Picci, P.; Manfrini, M.; Zucchi, N. et al.
Giant cell tumor of bone in skeletally immature patients.
J. Bone J. Surg. 65A: 486-490, 1983.
- (27)(28) - Pritchard, D.J.
Small Round Cell Tumors.
Orthop. Clin. North Am., vol. 20, n° 3, 1989.

- (29) - Mirra, J.M.; Picci, P.
Ewing's Sarcoma.
in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, chap. 15, pg. 1087-1117.
Lea & Fabiger, Philadelphia, London, 1989.
- (30) - Mirra, J.M.
Lymphoma and lymphoma-like disorders.
in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, chap. 16, pg. 117-1183.
Lea & Fabiger, Philadelphia, London, 1989.
- (32) - Kyle, R.A.
Multiple myeloma. Review of 869 cases.
Mayo Clin. Proc., 50: 29, 1975.
- (33) - Meis, J.; Butler, J.; Osborne, B.; Ordonez, N.
Solitary plasmocytomas of bone and extramedullary plasmocytomas.
Cancer 59: 475, 1987.
- (35) - Dahlin, D.C.
Bone Tumors: General aspects and data on 4374 cases, 3 Fd. Ed.
Springfield, I.L.; Charlet, C. Thomas 1986.

4 - CLÍNICA

A história clínica, através de um interrogatório minucioso e de um exame físico cuidadoso e bem dirigido, fornece os critérios de suspeição diagnóstica de uma patologia tumoral subjacente, pelo que a clínica assume um papel primordial neste contexto.

Acontece que a clínica das lesões tumorais é geralmente comum a todas elas, e devemos ter em especial atenção os seguintes elementos:

- Dor e suas características;
- Tumoração;
- Fractura patológica (eventualmente);
- Evolução temporal;
- Elementos acessórios.

Dor - Numa fase inicial o tumor manifesta-se por queixas do tipo mecânico, de utilização, sendo invariavelmente constantes quando utiliza e põe em carga as unidades de suporte osteoarticular e cinética músculo-tendão-inserção. Da nossa observação quotidiana ressalta o facto de que sendo a localização do tumor junto a uma unidade cinética, ou de carga, as queixas são mais precoces (Canha et al., 1982⁽¹⁾).

Portanto, numa fase inicial existem queixas dolorosas enquadráveis num síndrome mecânico (situação comum a lesões benignas e malignas).

Numa fase intermédia há clinicamente um síndrome misto, nítidamente influenciado pelos esforços, pelas variações de tempo e pelo horário nocturno.

Numa fase terminal há sobretudo um síndrome inflamatório predominante, em que a dor tem horário nocturno, insone, mas em que há exacerbação da mesma pela carga ou utilização do segmento corporal envolvido.

No entanto, sendo a dor tumoral inespecífica, os tumores benignos têm um síndrome mecânico predominante, à excepção do osteoma osteóide, enquanto os tumores malignos surgem habitualmente com um síndrome misto predominantemente inflamatório.

Se o segmento envolvido é o vertebral, o sinal clínico mais precoce e mais frequente é o surgimento de rigidez, acompanhado por uma escoliose de compensação por aquela condicionada.

Cumpre aqui esclarecer a ideia, muitas vezes presente, da associação de um possível tumor ósseo com acidente traumático.

Muitos doentes procuram apoio médico referindo osteoalgias ou artralguas que atribuem a traumatismo recente ou bem localizado no tempo.

Lewis (1987)⁽²⁾ estuda 36 doentes portadores de neoplasias ósseas e que inicialmente viram as suas queixas atribuídas a lesões associadas à prática desportiva, concluindo pelo facto de não haver relação clínica e cientificamente estabelecida e comprovada entre um traumatismo e um tumor ósseo.

Por um lado não nos devemos esquecer que o grupo etário que desenvolve uma prática desportiva regular é também aquele em que as lesões tumorais ósseas primárias habitualmente ocorrem. De referir ainda que quando convenientemente estudados, nestes doentes é muitas vezes possível estabelecer um diagnóstico mais precoce.

Como conduta aconselhamos a que todo e qualquer ostealgia ou artralgia relacionável a antecedente traumático, e da qual não

tenha resultado lesão evidente e diagnosticada (fractura ou entorse), e que persiste por mais de 3 a 5 dias, deverá ser submetida a exame radiológico. Quer isto dizer que quando os sintomas parecem desproporcionados em relação ao traumatismo, ou se os sintomas persistem para além do esperado em relação à natureza do traumatismo, a presença de um tumor deve ser suspeitada.

Situações há em que a dor anteriormente descrita é acompanhada de uma *tumoração*.

Durante a inspecção deve-se utilizar o membro ou o segmento corporal contralateral para estabelecermos um termo de comparação.

Torna-se aqui importante fazer uma palpação na tentativa da percepção dos limites dessa massa, da sua consistência e também da exacerbação ou não da dor pelas manobras palpatórias.

Muitas vezes estas massas são acompanhadas de um aumento da rede venosa colateral, que se torna visível e apreciável se compararmos com o segmento contralateral.

Devemos estar também atentos à possível existência ou não, de sinais inflamatórios focais.

Uma *fractura patológica*, pode ser nalgumas ocasiões, o primeiro sintoma da lesão tumoral, e portanto o seu sintoma de apresentação, seja esta lesão benigna ou maligna.

Noutras situações ela pode ser tradutora de uma evolução rápida e altamente destrutiva da estrutura óssea e acompanhando outros sintomas préviamente existentes.

Outro parâmetro importante é o da **evolução temporal**, isto é, da história cronológica do tumor. Assim realçamos:

- Quanto à dor, devemos ficar alerta, para a alteração do tipo de dor, bem como para a sua manutenção para além do tempo previsível, em que houve uma rápida evolução da fase mecânica para a fase predominantemente inflamatória;
- Quanto à tumoração, ficar alerta com o seu ritmo de crescimento, pois quanto mais rápido este for maior é a agressividade do tumor.

O outro parâmetro de avaliação diz respeito ao que designámos por **elementos acessórios**.

Eles não constituem mais do que os elementos que deveremos ter presentes quando avaliamos a história clínica dos doentes portadores possíveis desta patologia.

Tais elementos encontram-se contidos no capítulo anterior.

Vejamos agora as características particulares de natureza clínica de cada uma das lesões que são objecto deste trabalho de síntese.

OSTEOSSARCOMA

SINAIS E SINTOMAS

a) - Dor

É o sintoma predominante. Inicialmente pode ser ligeira e intermitente.

Esta dor resulta provavelmente da destruição óssea e do desenvolvimento de minúsculas fracturas de stress.

No espaço de semanas a poucos meses, a dor aumenta e adquire um carácter de permanência, provocando a procura do médico. Este aumento da dor resulta da continuação do enfraquecimento e destruição óssea, da reacção perióstica e sua posterior invasão e destruição, do surgimento de maiores fracturas de stress e possivelmente da compressão nervosa, se entretanto se desenvolver uma massa de tecidos moles.⁽³⁾

O surgimento de dor aguda e severa de forma brusca sugere uma fractura patológica, situação rara em adultos, mas presente em 13% dos doentes portadores desta patologia em idade pediátrica (Jaffe et al., 1987⁽⁴⁾).

Se há persistência da dor por mais do que 12 meses, deverá rever-se a hipótese diagnóstica de osteossarcoma de grande malignidade, isto porque, o osteossarcoma tem uma alta taxa de crescimento, com um tempo média de duplicação de 20 a 30 dias (Mirra, 1989⁽⁵⁾).

Quando tem uma localização vertebral, o que é raro, o osteossarcoma pode originar compressão radicular e medular.

b) - Tumoração

A segunda queixa mais frequente é a tumoração, a qual está relacionada com o desenvolvimento frequente da massa de tecidos moles.

Embora cerca de 90% dos osteossarcomas de grande malignidade tenham invasão dos tecidos moles, poucos doentes se queixam de tumoração. A razão prende-se com o facto de que as massas com localização predominante metafisária são mascaradas

pelos tecidos moles circundantes até que a massa alcança grandes proporções.⁽⁶⁾

Massas volumosas também podem condicionar engurgitamento venoso.

c) - Alterações constitucionais

Emagrecimento, palidez, febre e anorexia são características no estágio final de desenvolvimento das lesões, habitualmente associadas com metástases macroscopicamente visíveis.⁽⁷⁾

Estas queixas são raras nas fases iniciais da evolução da doença.

CONDROSSARCOMA

a) - Dor

É vaga, de carácter permanente.

Mais de 95% dos doentes com condrossarcoma primário ou secundário têm dor, e entre 20 a 25% dos mesmos, há referência a uma massa. A dor é habitualmente insidiosa, estando presente desde há semanas ou meses até mesmo anos, antes da observação inicial.

A dor nocturna quando presente é um sinal de mau prognóstico.⁽⁸⁾

A dor é directamente referida à zona de localização lesional identificada radiologicamente e não pode ser atribuída de per si a bursite ou artrite isoladas.

b) - Tumoração

Uma tumoração ou mesmo uma expansão óssea fusiforme nos grandes ossos longos (fémur ou úmero), são frequentes no condrossarcoma.

c) - Dor e/ou massa tumoral

Em cerca de 99% dos casos de condrossarcoma, os doentes têm dor e/ou massa tumoral (Mirra).⁽⁹⁾

FIBROSSARCOMA

A *dor* é o sintoma mais comum. A *tumoração* está habitualmente ausente em tumores de baixa malignidade, mas quando presente implica a presença de lesão de grande malignidade.⁽¹⁰⁾

Nestes casos as *fracturas patológicas* poderão estar presentes.⁽¹¹⁾

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

Dor, na ausência de fractura patológica, surge em cerca de 90% dos doentes. Em 10% o sintoma de apresentação é uma *fractura patológica*.⁽¹²⁾

Tumoração local e limitação dos movimentos, podem estar presentes. Quando se localiza nos corpos vertebrais, podem estar presentes queixas do foro neurológico e que são predominantemente motoras.

SARCOMA DE EWING

Dor e tumoração são os sintomas mais comuns. Ambas têm uma característica evolução progressiva.

Por vezes pode surgir a *fractura patológica* como sintoma inicial de apresentação.⁽¹⁴⁾

Síndrome febril é muito comum, comportando-se como uma doença infecciosa.⁽¹⁵⁾

MIELOMA

A sintomatologia varia de indivíduo para indivíduo e depende do tipo de lesão e da sua localização.

a) - Dor e osteopenia

Dor de um único osso, de vários ossos ou de todo o esqueleto, são o sintoma inicial mais comum (68%) (Kyle et al.⁽¹⁶⁾).

É frequentemente uma dor tipo moedouro, de início intermitente, e que se agrava com a carga e alivia com o repouso no leito. Vai-se progressivamente agravando com a evolução da doença.

É de localização habitualmente lombar, embora também possa surgir na coluna cervical, bacia, costelas e esterno.

Lombalgias associadas a dores torácicas em doentes de meia idade, com osteopenia vertebral, deverão ser sujeitas a rápido despiste de mieloma.

Podem ocorrer casos de paraplégia, embora mais frequentemente associados com plasmocitoma solitário que com múltiplo, devido ao facto do primeiro ter um potencial de crescimento maior, atingindo, pois, a lesão, maiores dimensões.

Em fases avançadas, a dor ou o seu agravamento pode estar associada a um quadro de hipercalcémia aguda (Galasko, 1986⁽¹⁷⁾).

b) - Sintomas constitucionais

Fraqueza, fadiga fácil, anorexia, emagrecimento, vômitos, são frequentes, relacionáveis com a anemia.

c) - Diátese hemorrágica e infecção

Estas situações surgem devido ao facto da medula óssea hematopoiética normal ser envolvida na lesão e haver produção deficitária de plaquetas e glóbulos brancos.⁽¹⁸⁾

d) - Fracturas patológicas

É uma situação frequente, especialmente nas vértebras.

e) - Sinais de insuficiência renal (19)

Nos estados terminais da doença, a insuficiência renal é causa de morte em 50% dos doentes.

As causas de doença renal podem incluir:

- Nefrose, devido a depósitos de proteínas de Bence-Jones nos túbulos;
- Nefrolitíase, devido à rarefação óssea com consequente hipercalcémia;
- Depósitos de cristais de ácido úrico, devidos à libertação de purinas e pirimidinas pelas células plasmáticas moribundas;
- Amiloidose;
- Pielonefrite.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Canha, N.; Leão, M.
O Diagnóstico precoce dos tumores ósseos.
Comunicação apresentada no Curso de Avanços em Ortopedia.
Lisboa, 17,18 e 19 de Junho, 1982..
- (2) - Lewis, M.M.; Reilly, J.F.
Sports Tumors.
American Journal of Sports Medicine, vol. 15, nº 4, 1987.
- (3)(5) - Mirra, J.M.; Gold, R.H.; Picci, P.
Osseous tumors of intramedullary origin.
in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors. Chap. 7, pg. 143-438.
Leo & Fabiger; Philadelphia, London, 1989.
- (4) - Jaffe, N.; Spears, R.; Eftekari, F.; Robertson, R.N.; Cangir, A.; Takave, Y.; Carrasco, H.; Wallace, S.; Ayala, A.; Raymond, K.; Wang, Y.M.
Pathologic fracture in osteosarcoma - impact of chemotherapy on primary tumor and survival.
Cancer 59: 701-709, 1987.
- (6)(7) - Klein, M.J.; Kenan, S.; Lewis, M.M.
Osteosarcoma.
Clinical and Pathological considerations.
Orthop. Clin. North. Am., vol. 20, nº 3, 1989.
- (8) - Greenspan, A.
Tumors of cartilage origin.
Orthop. Clin. North. Am., vol. 20, nº 3, 1989.
- (9) - Mirra, J.M.
Intramedullary cartilage - and chondroid - producing tumors.
In Mirra, J.M. (ed.) Bone Tumors. Chap. 8, pg. 439-460.
Lea & Fabiger; Philadelphia, London, 1989.
- (10)(11) - Marks, K.E.; Bauer, T.W.
Fibrous Tumors of Bone.
Orthop. Clin. North. Am., vol. 20, nº 3, 1989.
- (12)(13) - Carrasco, H.C.; Murray, J.A.
Giant Cell Tumors.
Orthop. Clin. North. Am., vol. 20, nº 3, 1989.
- (14)(15) - Pritchard, D.J.
Small round cell tumors.
Orthop. Clin. North. Am., vol. 20, nº 3, 1989.

- (16) - Kyle, R.A.
Multiple myeloma. Review of 869 cases.
Mayo Clin. Proc., 50: 29, 1975.
- (17) - Galasko, C.S.B.
in Treatment and general manifestations.
in Galasko (ed.):Skeletal Metastases.
Butterworths, 1986.
- (18)(19) - Mirra, J.M.
Lymphoma and lymphoma-like disorders.
In Mirra, J.M. (ed.):Bone Tumors. Chap. 16, pg. 1119-1186.
Lea & Fabriger; Philadelphia, London, 1989.

5 - MEIOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

Poderemos dividir os exames complementares em dois grandes grupos:

- *Imagiológicos*
- *Laboratoriais*

5.1 - IMAGIOLÓGICOS

Os exames imagiológicos a que poderemos recorrer são vários.

Genéricamente, sempre que estejamos perante uma osteoalgia, relacionável ou não com um traumatismo recente, e cuja persistência seja superior a cinco dias, deveremos recorrer a um estudo radiológico (RX simples em 2 p.p.).

Tal situação ganha muito mais acuidade quando estamos perante uma história clínica suspeita de lesão tumoral óssea.

Deveremos pois esperar de um RX simples em 2 planos os seguintes objectivos:

- Confirmar ou demonstrar a existência de lesão
- Dar informações sobre a natureza da lesão

Os diversos tipos de exames a realizar numa lesão tumoral óssea préviamente ao diagnóstico de certeza da mesma, a obter através do exame histopatológico da amostra da lesão fornecida pela biópsia, dependem do diagnóstico provável de lesão, que são habitualmente definidos pela história clínica e pelo RX simples da mesma.

Por outro lado os diversos exames imagiológicos a realizar participam, através do diagnóstico de probabilidade da lesão e da sua localização, para o estadiamento da lesão.

Poderemos recorrer:

5.1.1 - RX Simples

É o primeiro elemento de estudo radiológico da lesão, e dá uma informação diagnóstica geral da mesma.

O RX simples em dois planos, mostra o osso envolvido, a região anatómica atingida, a extensão e o tipo de destruição e a quantidade de osso reactivo formado.⁽¹⁾

Desta forma o RX simples e as informações por ele dadas, associado aos elementos acessórios obtidos pela história clínica, fornecem uma informação diagnóstica útil e rápida, para além de através dela, permitirem a posterior orientação clínica do doente.

Deveremos realçar a extrema importância e a grande capacidade diagnóstica que nos podem dar os elementos recolhidos através do RX simples da lesão. Vejamos, pois, como interpretar as alterações nos RX simples.

5.1.1.1 - Interpretação dos exames radiológicos

Poderemos definir grosso modo as lesões, do ponto de vista radiológico, em dois grandes grupos, cujos padrões são:⁽²⁾

A - Destruição (osteólise)

B - Esclerose (osteocondensação)

Iremos abordá-los ao longo deste capítulo.

Radiologicamente, poderemos definir critérios de benignidade e de malignidade:

— Como parâmetros radiográficos de benignidade teremos:⁽³⁾ Fig. 15

- Esclerose óssea perilesional
- Contornos bem definidos
- Reacção perióstica bem definida
- Respeito pela placa epifisária
- Contensão intraóssea do tumor

— Como parâmetros radiográficos de malignidade teremos:⁽⁴⁾ Fig.16

- Esclerose óssea perilesional
- Contornos mal definidos
- Reacção perióstica anárquica
- Propagação através da placa epifisária
- Propagação aos tecidos moles



Fig. 15

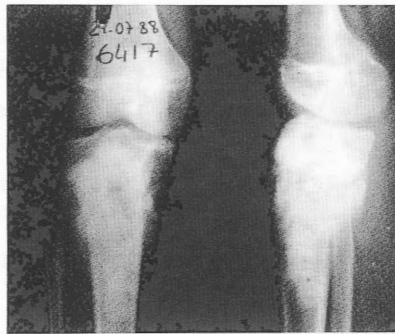


Fig. 16

Madewell et al., em 1981⁽⁵⁾, descreveram um sistema de avaliação das lesões a partir dos exames radiológicos. De acordo com este sistema um tumor ósseo é avaliado por cinco parâmetros radiológicos.

a) *Localização anatómica*

Localizações anatómicas específicas dão lugar a grupos específicos de lesões. A Fig. 16⁽⁶⁾ sumariza as localizações anatómicas dos tumores ósseos mais comuns em que os sarcomas de células fusiformes são metafisários em contraste com os de células redondas que são diafisários.

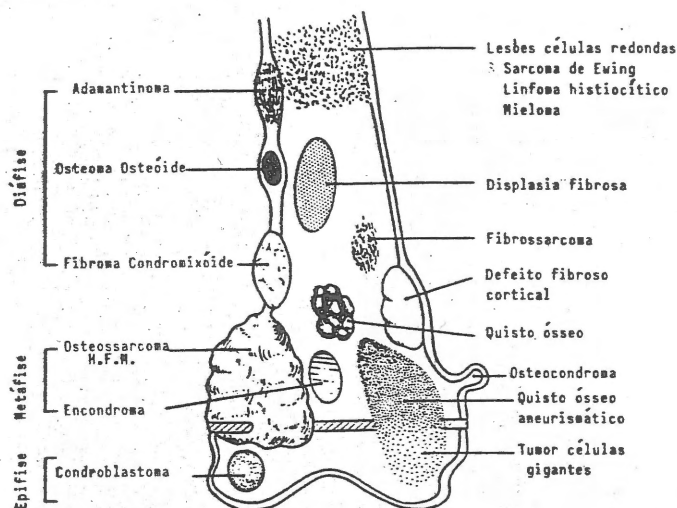


Fig. 17 - Localizações anatómicas mais comuns nos tumores ósseos

(Adaptado de Madewell et al., 1981)

Para melhor compreensão se acrescenta o quadro seguinte:

REGIÕES ANATOMICAS IMPORTANTES PARA LOCALIZAÇÕES TUMORES OSSEOS

Ossos longos

Duas divisões:

- 1 - Proximal
- 2 - Distal

Cinco Regiões Anatômicas:

- 1 - Epífise (Vai desde a cartilagem articular até à placa epifisária)
- 2 - Metáfise (Vai desde a placa epifisária até à diáfise)
- 3 - Diáfise (Vai desde o fim da metáfise proximal até ao início da metáfise distal)

A diáfise subdivide-se em:

- 1/3 proximal
 - 1/3 médio
 - 1/3 distal
- 4 - Metaepífise (Zona entre o centro da epífise e o centro da metáfise)
 - 5 - Metadiáfise (Zona entre o centro da metáfise proximal ou distal e o centro do 1/3 proximal ou distal da diáfise)

Três locais anatómicos

- 1 - Medula
- 2 - Cortical
- 3 - Perióstio

As vértebras

Quatro divisões:

- 1 - Cervical
- 2 - Torácica
- 3 - Lombar
- 4 - Sagrada

Três regiões anatómicas:

- 1 - Disco intervertebral
- 2 - Corpo vertebral
- 3 - Arco vertebral
 - Espinhas
 - Transversas
 - Pedículos

Adaptado de Bone Tumors, Joseph Mirra, pg. 75, 1989

Alguma confusão se pode estabelecer quando se aplica o termo *local de origem de um tumor ósseo*, isto não significa mais, do que o local de onde o tumor parece ter origem, isto quando observado radiologicamente. Estes locais podem ser:⁽⁸⁾

- 1) *Canal medular* 2) *Cortical* 3) *Periosteo*

O local de origem refere-se pois, a uma localização ou posicionamento, e não implica necessariamente, que a lesão seja um tumor primitivo, ou que efectivamente tenha tido origem nos tecidos daquela região. Tal informação só poderá ser fornecida pela biópsia.

Assim diremos que: a) - um tumor que pareça ter origem no canal medular é um tumor intramedular⁽⁹⁾; b) - um tumor que esteja contido na sua totalidade pela cortical óssea, ou que tenha pelo menos 90% da sua massa dentro do cortex é definido como intracortical⁽¹⁰⁾; c) - um tumor que tenha pelo menos 90% da sua massa contida pelo periósteo e tecidos moles a eles adjacentes, e em que o canal medular, se envolvido, é-o parcial ou excentricamente, tal lesão diz-se periosteal, justacortical ou paraostal.⁽¹¹⁾

Poderemos pois localizar as lesões em função dos planos ósseos (plano transversal ou plano longitudinal)

Localização da lesão no plano transversal do osso

(Adaptado de Greenfield, 1969) (12)

1. CENTRAL

- Fibroma
- Quisto ósseo solitário
- Condriblastoma
- Fibroma Condromixóide

2. PARAOSTAL

- Miosite ossificante
- Osteocondroma
- Sarcoma paraostal
- Condroma paraostal

3. EXCÊNTRICO

- Tumor Células Gigantes
- Sarcomas (osteo, condro e fibro)
- Fibroma condromixóide

4. CORTICAL

- Osteoma osteóide
- Fibroma não ossificante

Qualquer localização

- Condrossarcoma
- Osteossarcoma
- Fibrossarcoma
- Osteoblastoma

Localização da lesão no plano longitudinal do osso

1. EPÍFISE

- *Condriblastoma*
- *Tumor Células Gigantes*

2. METÁFISE

- *Osteossarcoma*
- *Sarcoma paraostal*
- *Condrossarcoma*
- *Fibrossarcoma*
- *Tumor Células Gigantes*
- *Quisto ósseo unicameral*

3. DIÁFISE

- *Mieloma*
- *Ewing*
- *Linfoma*
- *Quisto ósseo*
- *Quisto ósseo aneurismático*
- *Encondroma*
- *Displasia fibrosa*
- *Osteoblastoma*

b) - Limites

As margens de um tumor ósseo, são tradução do seu crescimento e da resposta concomitante do tecido ósseo normal, adjacente ao tumor.

A maioria dos tumores têm limites característicos.

Por exemplo, as lesões benignas, como o fibroma não ossificante, o quisto ósseo, têm margens bem definidas, e uma estreita zona de transição que está habitualmente associada a esclerose reactiva.

Tumores benignos ou agressivos, por exemplo, o condroblastoma e o tumor de células gigantes, têm habitualmente uma margem fina e uma zona de transição externa, com um mínimo de esclerose, reflectindo uma lesão de crescimento mais rápido, e com uma fraca resposta reactiva óssea adjacente.

Margens ausentes ou mal definidas indicam uma lesão agressiva ou maligna.

c) - Padrão de destruição óssea

A destruição óssea é uma marca própria de um tumor ósseo.

São descritos três padrões de destruição óssea (Geográfico, mosqueado e infiltrante), como referiremos em pormenor seguidamente. (Fig. 18)

Qualquer tumor ósseo, particularmente o intramedular, manifesta um padrão radiológico de destruição óssea, que está habitualmente correlacionado com a sua agressividade ou latência.

Lodwick analisou estes padrões e classificou-os em geográfico - mosqueado - infiltrante⁽¹⁴⁾(Ver Quadro 1).

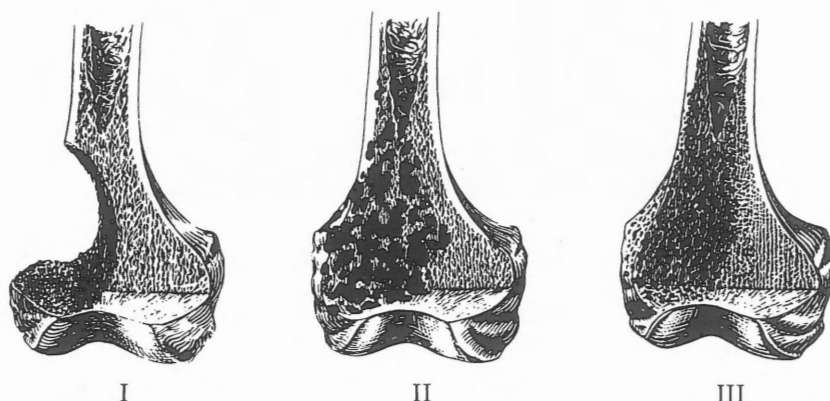


Fig. 18 - Padrões de destruição óssea I - Geográfico; II - Mosqueado; III - Infiltrante.
(Adaptado de Lodwick, 1966)

A - **GEOGRÁFICO**

Este padrão é caracterizado por uma ou mais imagens osteolíticas de dimensões superiores a 1 cm no seu diâmetro maior, e que têm uma margem limitante bem definida. A chave radiológica para o diagnóstico deste padrão é a existência de uma zona de transição nítida entre o osso destruído e o osso intacto (Fig. 19)⁽¹⁵⁾. Este padrão implica um crescimento lento. Uma lesão geográfica de crescimento lento tende a possuir uma zona exacta de transição, enquanto uma lesão mais agressiva terá uma zona de transição mais mal definida. Uma lesão indolente é habitualmente bem circunscrita com uma zona de transição precisa, a qual aparenta uma margem de esclerose, em caso de lesão estável.

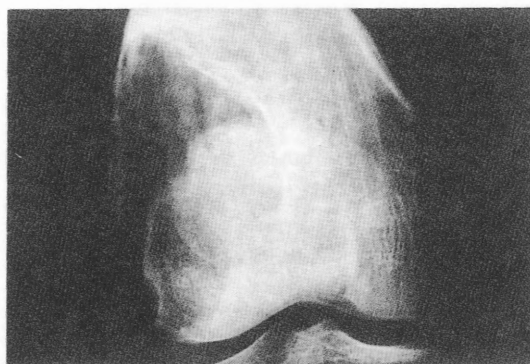


Fig. 19

Este padrão subdivide-se em:

Tipo IA - Lesão geográfica com margem esclerótica

Tipo IB - Lesão geográfica sem margem esclerótica, mas de limites bem definidos

Tipo IC - Lesão geográfica de limites mal definidos (Fig.20)

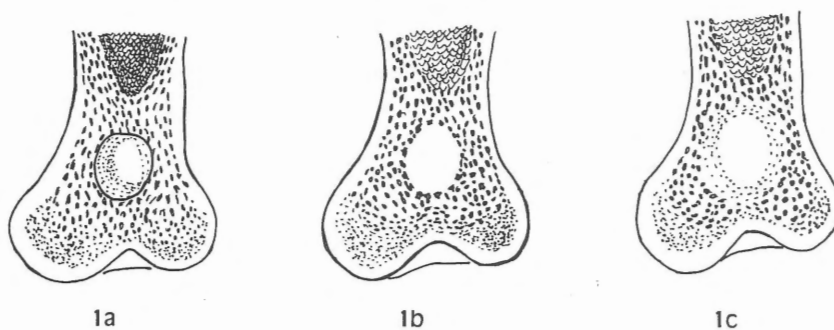


Fig. 20

(Adaptada de Lodwick, 1966)

B - MOSQUEADO

É um padrão caracterizado pela presença de múltiplas zonas osteolíticas com 1 a 5 mm e que tendem a coalescer. Estas zonas representam áreas de destruição, sendo a zona de transição de cada uma destas áreas mal definida. Tal padrão implica um crescimento de agressividade moderada ou destruição cortical.(Fig. 21)

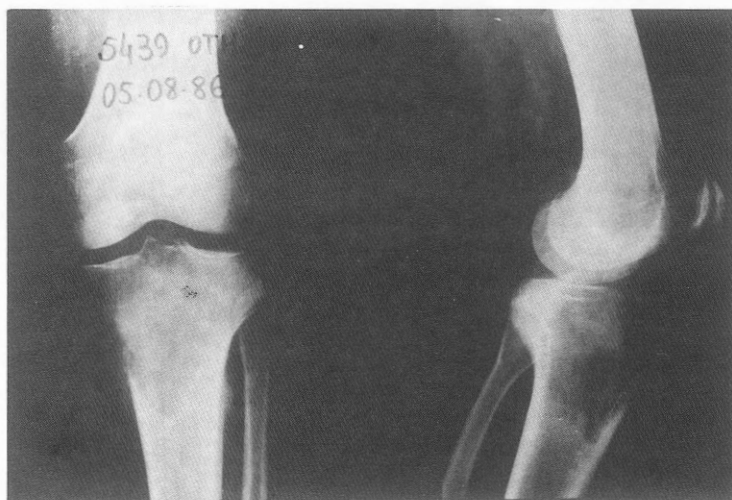


Fig. 21

C - INFILTRANTE

Caracterizado por múltiplas pequenas áreas de osteólise (menor que 1 mm de diâmetro), podendo ser tão pequenos que passam despercebidos.

A aparência radiológica deste padrão reproduz uma perda segmentária de densidade óssea, mal definida, e uma cortical indefinida ou imprecisa.

A sua transição ou os seus limites são indefinidos.(Fig. 22)



Fig. 22

d) - Formação de matriz

Calcificações da matriz ou a formação óssea de novo, podem produzir uma área de maior densidade dentro da lesão. As calcificações aparecem como aglomerados, tipo pontilhado ou em flocos.

O aspecto do osso novo varia, da esclerose densa, que tapa todo o desenho normal das trabéculas, a pequenas manchas circunscritas e irregulares, tipo nuvens.

Nenhum destes tipos de formação da matriz é de per si diagnóstico de malignidade.(Fig. 23)

GRADUAÇÃO RADIOLÓGICA UTILIZANDO A DESTRUIÇÃO ÓSSEA (Lodwick)

PADRÃO RADIOLÓGICO	I A	I B	I C	II	III
DESTRUIÇÃO	Geográfica obrigatória	Geográfica obrigatória	Geográfica obrigatória	Mosqueado ou geográfico	Infiltrante obrigatório
CARACTERÍSTICAS DOS LIMITES DA LESÃO	Um de três padrões 1 - Regular 2 - Lobulado 3 - Multicêntrico	Um de quatro padrões 1 - Regular 2 - Lobulado 3 - Multicêntrico 4 - Irregular / mal definido	Um de cinco padrões 1 - Regular 2 - Lobulado 3 - Multicêntrico 4 - Irregular / mal definido 5 - Mosqueado com 1 cm ou menos	Se geográfico é obrigatório o padrão mosqueado com limite maior que 1 cm	Qualquer
PENETRAÇÃO DA CORTICAL	Nenhuma ou parcial	Nenhuma ou parcial	Total obrigatória	Total por definição	Total por definição
MARGEM DA ESCLEROSE	Obrigatória	Facultativa	Facultativa	Facultativa mas improvável	Facultativa mas improvável
EXPANSÃO DA CORTICAL	Facultativa Se presente menor ou igual a 1 cm	Se há margem esclerótica, região de expansão maior que 1 cm	Facultativa	Facultativa mas improvável	Facultativa mas improvável

Obrigatória: Essencial à graduação

Facultativa: Pode ou não estar presente

Quadro 1

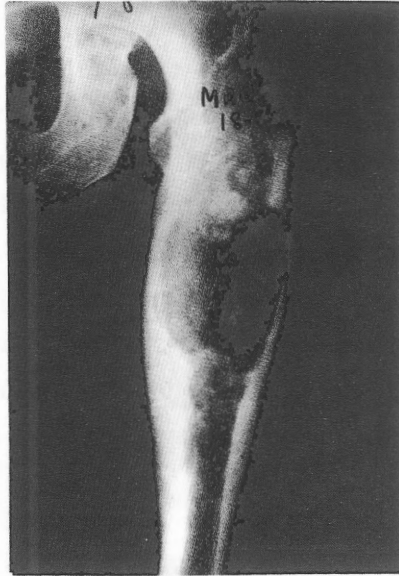


Fig. 23

e) - Reacção perióstica

É útil quando presente mas não patognomónica de qualquer tumor ou malignidade. A reacção perióstica associada à malignidade é tipicamente irregular e fina, com múltiplas lamelações.

Esta reacção, pode dar informação quanto ao crescimento e agressividade do tumor.

A reacção perióstica pode seguir tanto um padrão de disposição lamelar perpendicular como paralelo.

5.1.1.2 - Significado das reacções ósseas ao tumor

a) - Margem esclerótica

Se uma lesão não está em crescimento activo, ou se este é lento, o osso, na sua periferia reage formando uma parede envolvente. Esta formação é uma reacção óssea do hospedeiro, que tem por finalidade tentar conter a lesão. Este osso em torno da lesão aparece radiologicamente denso, portanto branco, pelo que é referido como margem de reacção esclerótica do osso "hospedeiro".

Quando esta margem esclerótica envolve toda a lesão, ela é o equivalente ósseo à cápsula fibrosa existente em tumores benignos de outra localização.(Fig. 24)



Fig. 24

Se a lesão tem um crescimento moderado ou rápido, quer seja benigna ou maligna, o osso não tem tempo suficiente para depositar uma margem esclerótica completa, isto é, que envolva toda a lesão. Quando esta margem esclerótica é incompleta é sinal de:

- 1 - Uma lesão inicialmente benigna, sofrer transformação no sentido da malignidade, com destruição focal da margem esclerótica, ou
- 2 - Que a lesão é benigna, mas antiga, e está em regressão, isto é, que o osso está a ser reconstruído, fazendo este fenómeno parte de um processo de remodelação óssea.

Esta última situação é comum nos defeitos de preenchimento fibroso cortical e nos fibromas não ossificantes.

Concluindo, uma margem óssea esclerótica por parte do "hospedeiro", e quando esta é periférica e envolve toda a lesão, é um dos sinais radiológicos mais válidos, e é significativo de benignidade em 98% dos casos. No entanto pode ser observado nalgumas ocasiões em tumores de baixa malignidade, pelo que não é um indicador absoluto de benignidade. Também importa reter o facto de que uma lesão sem margem esclerótica não é necessariamente maligna. A osteomielite e o granuloma eosinófilo são duas lesões benignas, nas quais habitualmente não há margem esclerótica. (Figs. 25 e 26)

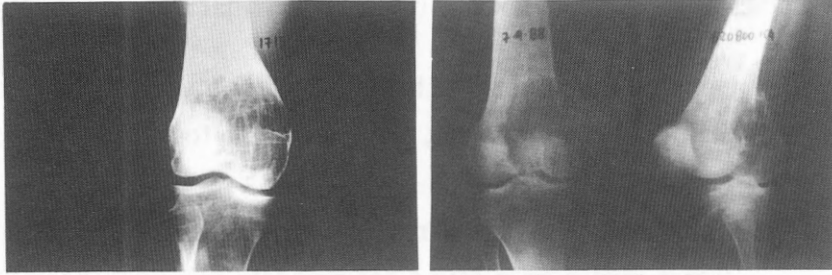


Fig. 25 (esquerda) — Margem esclerótica de limites bem definidos.
Fig. 26 (direita) — Margem esclerótica de limites mal definidos.

b) - Ossos arqueados ou deformados (Fig. 27)

Os ossos são estruturas mineralizadas e rígidas, pelo que não podem arquear-se ou deformar-se, em condições fisiológicas normais.

Os ossos aparecem arqueados nalgumas situações patológicas como na displasia fibrosa e na doença de Paget.



Fig. 27

c) - Ossos dilatados ou insuflados

Pelos mesmos motivos os ossos não podem dilatar-se.

Esta situação habitualmente surge quando um processo tumoral cresce, atinge a cortical, e pela destruição osteoclástica estimulada pelo tumor, vai-a corroendo. Se o crescimento é lento, o perióstio deposita uma nova camada óssea reactiva, a qual mantém o crescimento tumoral confinado dentro dessa zona. Essa nova formação óssea perióstica, pode eventualmente tornar-se numa nova cortical e misturar-se imperceptivelmente com essa mesma cortical préviamente existente. A regularidade desta reacção, e a integração desta cortical perióstica na restante cortical ainda poupada pelo tumor, explicam este aspecto dilatado do osso - tipo balão. (Fig. 28)

Mais de 80% destas dilatações estão associadas a processos benignos; os restantes 20% incluem sarcomas ósseos; metástases de crescimento lento (renais); plasmocitoma solitário.

Os sarcomas de alto grau de malignidade raramente estão associados a estas dilatações.

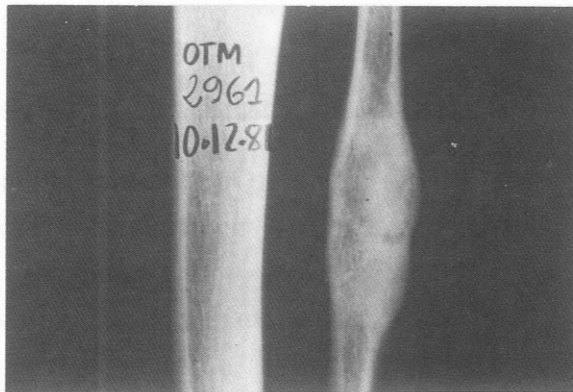


Fig. 28

d) - Insuflação extra-óssea

São expansões ósseas excêntricas. É uma situação comum nos fibromas condromixóides, quisto ósseo aneurismático, e menos frequente com sarcomas de baixa malignidade.

Esta expansão, tem que ter pelo menos uma fina margem de novo osso perióstico, para ser classificada de insuflação. Esta margem implica uma lesão de crescimento lento.(Fig. 29)

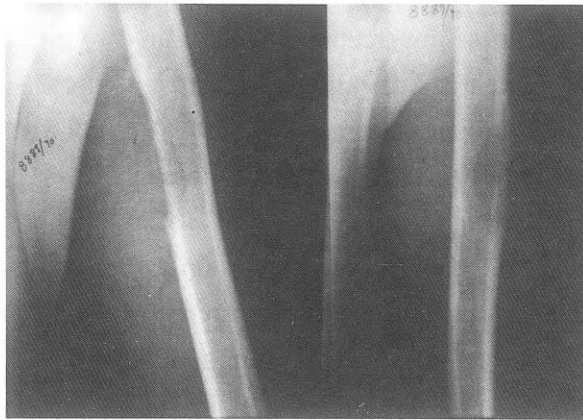


Fig. 29

5.1.1.3 - Significado da massa de tecidos moles

A presença de uma massa de tecidos moles sem qualquer limite ou cobertura (nacked) é um indicador provável de malignidade.

Mais de 90% destas massas provêm de um tumor de origem intramedular e são representativas de um sarcoma de grande malignidade.

No entanto raras lesões benignas podem desenvolver quadros semelhantes como seja o granuloma eosinófilo (pequena massa de tecidos moles de limites indefinidos); o quisto ósseo aneurismático (na sua fase de crescimento activo); e o tumor de células gigantes (em que os osteoclastos impedem o periósteo de fazer a sua deposição óssea de novo, nos locais de detruição cortical).

5.1.1.4 - Significado das densificações intralesionais

a) - Densificações

O termo densificações refere-se a zonas radiologicamente mais densas dentro do tumor, que podem ser calcificações cartilagíneas, depósitos cálcicos distróficos em tumores não cartilagíneos, osso tumoral e osso reactivo.(Fig. 30)

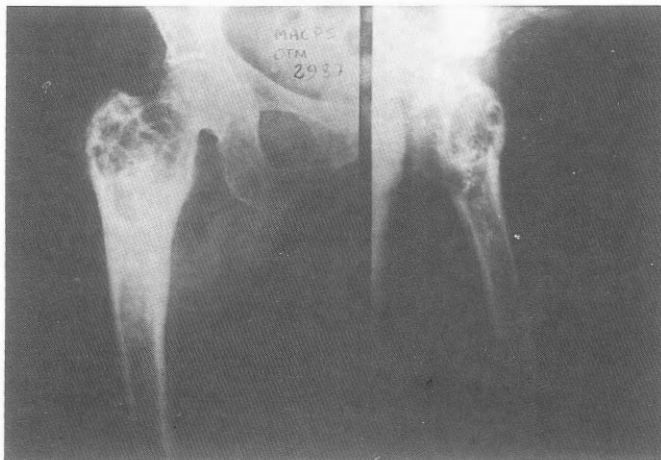


Fig. 30

b) - Densificações tipo nuvem

Estas densificações tipo nuvem associadas a lesão metafisária; ausência de traço de fractura; massa de tecidos moles com ou sem triângulo de Codman, são virtualmente patognomónicas de osteossarcoma (**Fig. 31**). Mesmo que não haja massa de tecidos moles, em 90% dos casos trata-se de osteossarcoma. Raramente o calo ósseo pode dar imagens semelhantes.



Fig. 31

c) - Focos circunscritos de densificações intramedulares tipo "pipocas"

Estas densificações definem radiologicamente um encondroma, ou focos de encondroma dentro do condrossarcoma secundário.

O aspecto destas densificações numa forma semelhante a um anel, resultam da deposição em placas periféricas de osso reactivo lamelar em volta de pequenos lóbulos cartilagueos, como no

encondroma. Estas densificações têm uma dimensão de cerca de 1 a 5 mm de diâmetro.

Densificações arredondadas, sólidas, irregulares tipo pontilhado nos tumores cartilagíneos estão relacionados com focos de calcificação distrófica e/ou ossificação encondral.

Estas manchas irregulares têm dimensões entre 1 mm e 1 a 2 cm, por vezes.(Fig. 32)



Fig. 32

d) - Densidades irregulares e dispersas

Densificações intramedulares ou nos tecidos moles, como que sopradas ou dispersas pelo vento, habitualmente são o padrão radiológico de um condrossarcoma.(Fig. 33)

Estas densificações que parecem ter sido sopradas pelo vento, representam osso interno reactivo e/ou calcificações distróficas dentro ou à periferia de lobulos cartilagíneos em crescimento, em que há simultâneamente diversos processos de mineralização, crescimento tumoral, desmineralização, remineralização. Isto torna o aspecto destas densificações desordenado.

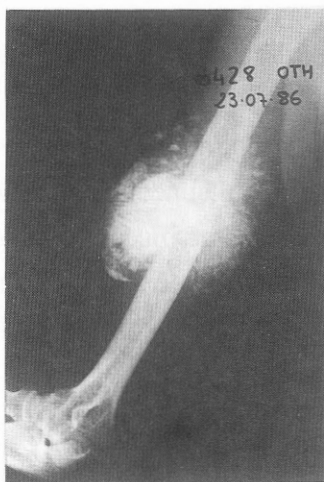


Fig. 33

e) - Densificações em vidro martelado ou esmerilado

Este aspecto radiológico surge quando há incontáveis densificações intramedulares (menores que 0,5 mm). É característico do condroblastoma.(Fig. 34) No entanto outras lesões (osteossarcoma de baixa malignidade) podem apresentar um padrão semelhante.

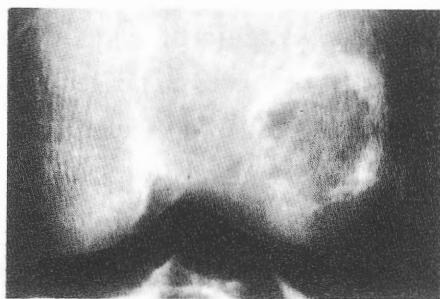


Fig. 34

5.1.1.5 - Significado da reacção perióstica

a) - Triângulo de Codman

É uma expansão triangular de osso perióstico reactivo, no limite cortical da lesão, e é causado por uma massa em crescimento. (Fig. 35)

O vértice do triângulo representa o aspecto mais periférico do perióstio estimulado; a base representa a margem do tumor com o perióstio deslocado.

Esta situação é habitual em lesões malignas, particularmente no osteossarcoma, mas lesões benignas com crescimento rápido, como o quisto ósseo aneurismático e a osteomielite podem produzi-lo.

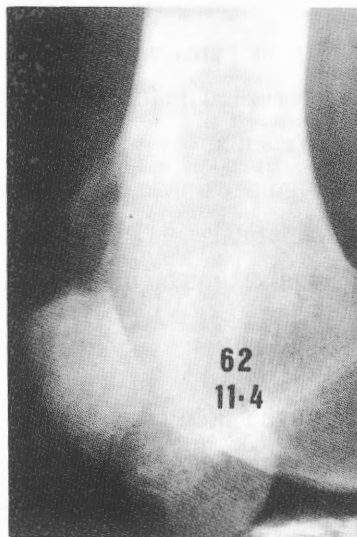


Fig. 35

b) - Deposição paralela e múltipla de camadas periósticas (aspecto em casca de cebola)

Esta reacção perióstica é pouco frequente, sendo habitual nos sarcomas de Ewing, na osteomielite e no osteossarcoma diafisário. No sarcoma de Ewing, as camadas são finas, quando comparadas com as duas outras entidades.

Esta resposta perióstica está provavelmente relacionada com fenómenos de crescimento tumoral "pulsátil", ou mecanismos relacionados e semelhantes.

Como o tumor habitualmente não tem origem nas camadas periósticas em "casca de cebola" o mecanismo patogénico da sua produção é possivelmente o seguinte:⁽¹⁶⁾

- 1 - Episódio de necrose ou enfarte tumoral intramedular;
- 2 - Edema intenso que penetra os sistemas de Havers, levantando o perióstio de forma convexa;
- 3 - Diminuição do edema;
- 4 - A pequena e regular camada perióstica é estimulada para produzir osso cortical;
- 5 - Este ciclo repete-se uma ou mais vezes.

Esta tese é reforçada pelo facto de nos enfartes ósseos de qualquer causa (embolia gasosa, doença de Gaucher), poder surgir uma camada fina de osso perióstico idêntica à descrita, embora seja uma camada única.

No osteoma osteóide a disposição parece ser numa camada única espessa resultante de um crescimento lento e contínuo.

Portanto deposição em camadas cíclicas sucessivas é característica fundamentalmente do sarcoma de Ewing (**Fig. 36**) e da osteomielite.

No Ewing estas camadas são muito finas, habitualmente 0,5 mm ou menos; no osteossarcoma ou na osteomielite mais espessas 1mm ou mais.



Fig. 36

*c) - Linhas periósticas perpendiculares
(imagem em sol radiante ou savana em chamas).*

Estas linhas resultam provavelmente de um levantamento contínuo e rápido do periósteo, acompanhados do seu alongamento.

O periósteo está ligado à cortical pelas fibras de Sharpey que têm uma disposição perpendicular; o periósteo irritado é estimulado para depositar novo osso ao longo dessas fibras.

Tal reacção pode ser observada no osteossarcoma intramedular (**Fig. 37**) invadindo os tecidos moles, no sarcoma de Ewing, no osteossarcoma paraostal, nas metástases (particularmente de carcinoma prostático), bem como em situações benignas como no

hemangioma craneano solitário, e doenças hematopoiéticas graves, como na talassémia major e na doença de células falciformes.

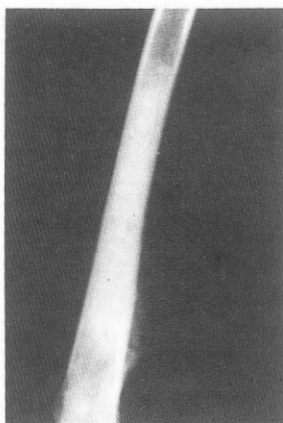


Fig. 37

5.1.2 - Tomografia

A tomografia é particularmente útil, pelo facto de proporcionar imagens em que a cortical é desfocada, permitindo a sinalização de alterações no canal medular e no osso esponjoso que seriam inapreciáveis no RX simples.

No entanto com o advento de outros meios mais precisos e com maior grau de acuidade e definição, a tomografia tem entrado em desuso e não tem qualquer utilização para o estadiamento das lesões.⁽¹⁷⁾

5.1.3 - Cintigrafia

Este exame diagnóstico envolve a utilização de um radioisótopo de semi-vida curta, o Tecnecio-99m

$^{99}_{m}\text{Tc}$), ligado a um composto como os difosfonados, que tem uma afinidade pela hidroxiapatite, o cristal base do osso.

O exame cintigráfico é geralmente mais sensível mas menos específico que os exames radiográficos simples: as lesões ósseas são detectadas mais precocemente através do cintigrama, embora o foco de maior actividade possa representar uma lesão traumática, degenerativa, inflamatória ou tumoral (benigna ou maligna).

É sabido que a imagem isotópica antecede em algumas semanas ou meses a imagem radiológica na maioria das lesões em que há instabilidade cálcica. É necessário haver uma exfoliação ou aposição de sais de cálcio de cerca de 30% para que seja possível haver lesão radiológica.⁽¹⁸⁾

Os objectivos principais que levam à realização deste exame complementar de diagnóstico são os seguintes:

- Demonstração de lesões de localização dificilmente apreciável ao RX, como na escápula, na bacia e na coluna onde citamos o exemplo do osteoma osteóide;
- Demonstração de lesões de localização múltiplas (como por exemplo no osteossarcoma);
- Avaliação da agressividade das lesões (como por exemplo num T.C.G.);
- Diagnóstico da transformação maligna das exostoses;
- Na demonstração e avaliação de tumores sistémicos;
- Pesquisa de metástases ósseas;
- Na avaliação da resposta das metástases ósseas ao tratamento;
- Na avaliação da resposta à quimioterapia pré-operatória (diminuição da área e da intensidade de captação);

- No controle pós-cirúrgico das neoplasias ósseas, na pesquisa de recidivas (imagens quentes surgindo de novo em zona de exérese cirúrgica).

As zonas de localização tumoral, de reparação (como nas fracturas de stress) de osso reactivo (como o formado na vizinhança de lesões benignas ou malignas), bem como zonas de hipervascularização, são caracterizadas pelo aumento da concentração do material radioactivo, o qual tem o aspecto de zonas mais densas e escuras.

Esta zona mais densa e escura que corresponde a uma área cintigráfica de aumento da capacidade isotópica é não-específica e surge associada a qualquer lesão formadora de tecido ósseo (lesão osteoblástica) (ver quadro seguinte).

**CAUSAS DE AUMENTO LOCALIZADO DE
CONCENTRAÇÃO ISOTÓPICA**

(Adaptado de Galasko, 1986) (19)

A) LESÕES MALIGNAS

- 1 - *Tumor maligno primitivo dos ossos*
- 2 - *Metástase de tecidos moles no osteossarcoma*
- 3 - *Metástases ósseas*

B) LESÕES BENIGNAS

- 1 - *Fractura*
- 2 - *Osteotomia cirúrgica*
- 3 - *Tumores benignos osteoblásticos*
- 4 - *Artrites (incluindo a osteoartrite e a artrite reumatóide)*
- 5 - *Infecção (piogénica ou tuberculosa)*
- 6 - *Doença de Paget*
- 7 - *Osteoartropatia hipertrófica pulmonar*
- 8 - *Calcificação metastática*
- 9 - *Lesões mistas*

C) EPÍFISES EM CRESCIMENTO

D) LESÕES NÃO CÁLCICAS DOS TECIDOS MOLES

(ocasionalmente)

- 1 - *Abcesso e inflamação crónica*
- 2 - *Infarte, especialmente cerebral (e cardíaco)*

Em resumo, podemos dizer que o cintigrama através do aumento de captação do isótopo pela lesão, traduzível por uma imagem cintigráficamente quente, ajuda a estabelecer um diagnóstico de lesão óssea activa, embora não seja tal imagem patognomónica de malignidade (ou benignidade); no entanto o cintigrama permanece ainda hoje como sendo a técnica mais segura de detecção de metástases ósseas. ⁽²⁰⁾ (Fig.38)

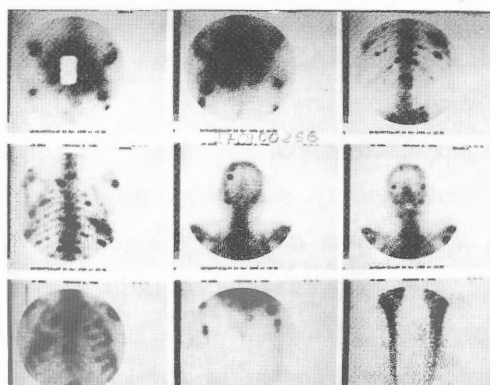


Fig. 38

Não poderemos concluir este item, sem referir os resultados alcançados com a utilização do Talio (^{201}Tl), um isótopo radioactivo cuja acção depende da intensidade da vascularização.

Estudos realizados por Ramana et al., 1990, demonstram que a avaliação cintigráfica comparativa com ^{201}Tl realizada antes e depois da quimioterapia neoadjuvante, permite estabelecer critérios de avaliação da resposta à quimioterapia, pela demonstração e graduação das áreas de necrose.

Tal situação não é observável com a utilização de Tecnecio ou Gálio.

Por outro lado, e apesar de não termos experiência com esta técnica, pensamos que a sua utilização se justifica pela contribuição que fornece na avaliação da resposta à quimioterapia.

5.1.4 - TAC (Tomografia Axial Computorizada)

O TAC desempenha hoje em dia um vasto papel no diagnóstico preciso das lesões tumorais ósseas.

O TAC (Fig. 39) é actualmente o melhor método de estudo para avaliação da penetração cortical e dos detalhes da estrutura óssea. Tem também grande valor na avaliação da calcificação ou ossificação da matriz.

Nestes dois aspectos o TAC é superior à RMN.(21)(22)

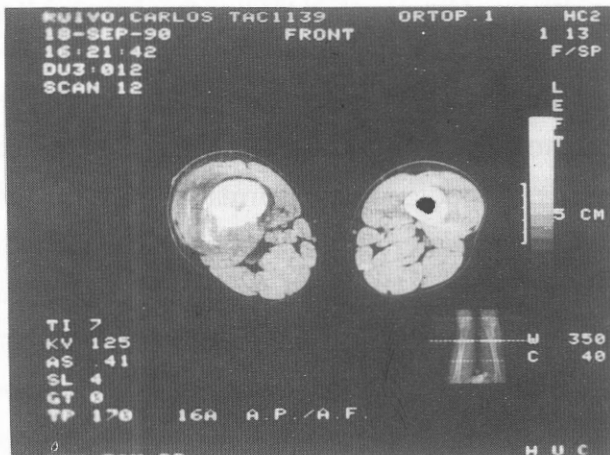


Fig. 39

O TAC permite ainda avaliar regiões anatómicas de localização tumoral, de mais difícil pesquisa através do RX simples, como a coluna vertebral e a bacia.(Fig. 40)

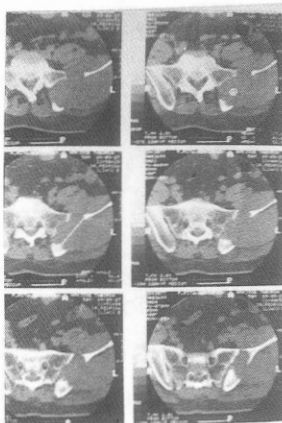


Fig. 40

Permite também uma avaliação precisa da destruição cortical óssea do tumor, bem como da invasão e lesões dos tecidos moles adjacentes (músculos, vasos e nervos com contraste), e desta forma contribuir decisivamente para o planeamento de uma cirurgia de salvação dos membros.⁽²³⁾

Não nos podemos de forma alguma esquecer do importante papel desempenhado pelo TAC no estadiamento dos tumores ósseos,⁽²⁴⁾ pela sua capacidade de identificar pequenas lesões metastáticas pulmonares não visíveis através do RX simples do torác ou da tomografia pulmonar. Os doentes portadores desta patologia no follow-up, deverão ser submetidos a TAC pulmonar periódico (3/3 M), em associação aos RX do torác, já que o TAC é a melhor técnica para a detecção de metástases pulmonares.⁽²⁵⁾ (Figs. 41 e 42)

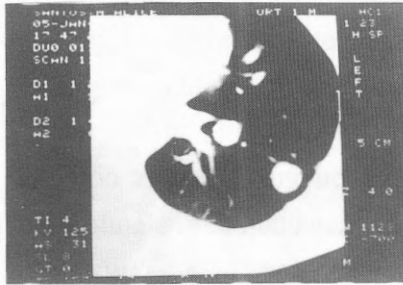


Fig. 41

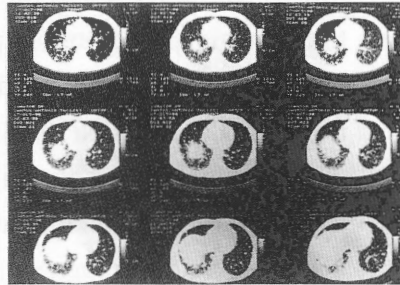


Fig. 42

5.1.5 - RMN (Ressonância Magnética Nuclear)

A RMN não requer a utilização dos RX ou de outra forma de radiações ionizantes, mas, por sua vez, utiliza a interação entre o magnetismo e ondas rádio, para reproduzir a estrutura dos tecidos.

A RMN depende essencialmente da ressonância dos núcleos de hidrogênio para produzir imagem. Os núcleos dos átomos contêm cargas positivas. Muitos núcleos contêm também vibrações intrínsecas que estão associadas à produção de momentos magnéticos, e que se comportam como finos magnetos.

A região corporal a observar é colocada num campo magnético estático, onde os núcleos giram em torno do campo. Após os núcleos estarem alinhados desta forma, adiciona-se-lhes energia pela aplicação de ondas rádio, levando a que os núcleos ressoem (movimentos vibratórios).⁽²⁶⁾

Após a remoção desta frequência estimuladora a resposta ou sinal dos núcleos é observada num receptor.

Ao contrário do TAC o qual só produz imagens no plano transversal, e mesmo assim requer múltiplos e finos cortes transversais que reformula para obter uma imagem sagital, a RMN é capaz de produzir imagens em qualquer plano, transversal, sagital ou axial.⁽²⁷⁾

Os tecidos ricos em água ou gordura, tais como a medula óssea e o tecido celular subcutâneo, contendo uma abundância de hidrogênio, produzem uma intensa onda rádio frequente, aparecendo brancas na imagem. O osso cortical, que contém uma pequena quantidade de hidrogênio, não produz o sinal e por isso aparece negro (o oposto à sua imagem radiográfica convencional).

A resolução espacial da RMN, é idêntica à do TAC; o contraste obtido pela RMN é superior. A RMN é o método mais preciso de avaliação da extensão intramedular do tumor (Zimmer et al., 1985)⁽²⁸⁾, sendo também superior ao TAC no delinear a separação tumor-tecidos moles adjacentes.⁽²⁹⁾

O estudo de um tumor inclui imagens axiais com ondas T₁ e T₂ e um conjunto de imagens longitudinais tanto no plano sagital com ondas T₁ (T₁ e T₂ referem-se a ondas rádio com diversas intensidades - frequências - variando em T₁ de 700 a 2000 msec e em T₂ 60 a 200 msec).(Fig. 43 e 44)

Por vezes são necessárias imagens noutros planos e com outras frequências mas o conjunto de imagens obtidas na referência anterior, são as necessárias para um estudo mínimo.

Nas imagens longitudinais com ondas T₁ os tecidos neoplásicos da maioria dos tumores ósseos mostram uma

diminuição na intensidade do sinal quando comparados com o sinal de grande intensidade da gordura endomedular.

A imagem longitudinal é a mais útil na avaliação de todo o comprimento do osso e assim na pesquisa de possíveis "skip metastases".

O grande contraste entre os sinais vindo da gordura endomedular e os do tumor, tornam a RMN o meio ótimo para a avaliação da extensão endomedular do tumor⁽³⁰⁾. Contudo, quando o tumor invade a medula óssea hematopoética, a sua intensidade torna-se semelhante à desta, e pode-o tornar indistinguível em T₁.

As imagens axiais são obtidas tanto com ondas com frequência T₁ como T₂.

Se T₁ produz imagens de baixa intensidade permitindo a distinção do tumor quer da gordura endomedular, quer na gordura noutras localizações (bola de Hoffa, cavado poplíteo e em volta de estruturas neurovasculares), as imagens obtidas com frequência T₂, permitem observar o tumor com sinais de grande intensidade, tornando por isso difícil a sua distinção da gordura, mas fácil a sua diferença do tecido muscular adjacente ao local da lesão.

Intensidade de Sinal na Ressonância Magnética em Patologia Músculo-esquelética

(Stoker, 1987) (31)

Alta intensidade

- Gordura
- Medula óssea

Intensidade intermédia

- Músculo
- Cartilagem hialina

Intensidade baixa ou muito baixa

- Osso cortical
- Ligamentos
- Tendões
- Fibrocartilagem

Intensidade variável

- Colecções líquidas (derrames articulares, quistos)
- Edema
- Tecidos inflamatórios
- Tecidos neoplásicos
- Hematoma (varia com a idade)

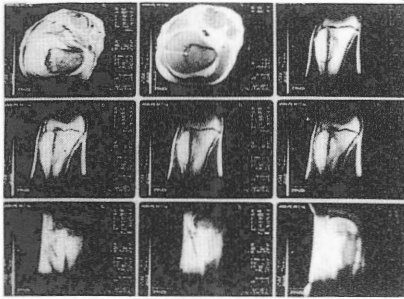


Fig. 43

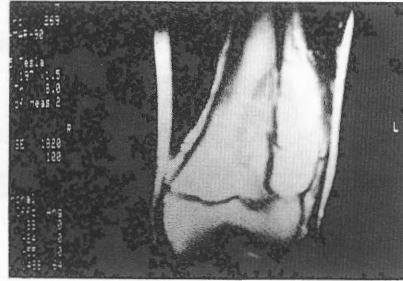


Fig. 44

5.1.6 - Arteriografia

As indicações para arteriografia têm diminuído com o surgimento do TAC e da RMN. A sua indicação principal actualmente, é no estudo de lesões de localização anatómica difícil como o ombro e a bacia, onde depois do TAC e RMN, as relações entre o tumor e os vasos permanecem sem esclarecimento preciso (Chuang et al., 1982)⁽³²⁾. A arteriografia está também indicada na avaliação pré-operatória de tumores planeados para cirurgia de salvação do membro, nos quais a ressecção de estruturas neurovasculares esteja indicada.

Outra utilização da arteriografia coloca-se no campo da embolização pré-operatória de lesões com acesso cirúrgico difícil nomeadamente quando este se associa a invasões vasculares ou tumores de origem vascular.

A sua utilização é primordial em lesões da bacia.(Fig. 45 e 46)

Às 72/96 h após a embolização arterial selectiva com microagregados de Spongostan deverá realizar-se o acto cirúrgico.

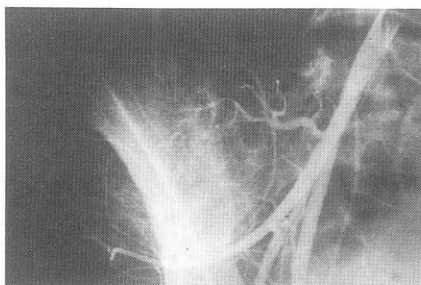


Fig. 45



Fig. 46

A utilização da arteriografia no tratamento dos tumores ósseos, é outra das suas indicações actuais, através da cateterização da artéria para perfusão de quimioterapia intra-arterial, bem como pela embolização com microesferas biodegradáveis, contendo fármacos quimioterapêuticos (situação esta, de que não temos ainda experiência).

A arteriografia digital permite avaliar a resposta do tumor ao tratamento através do desaparecimento da neovascularização.

5.1.7 - Valor do TAC e da RMN no diagnóstico dos tumores ósseos

Após termos definido os principais meios imagiológicos cumpre-nos proceder aqui a uma definição correcta do que poderemos esperar da sua utilização.

O TAC não pode substituir o RX simples, e é sim um valioso meio de complemento deste, pois mostra elementos que não poderiam ser nele observados. Devem pois ser avaliados conjuntamente.

O TAC é a melhor técnica para demonstração de subtis detalhes ósseos de difícil apreciação, para avaliação da destruição cortical pelo tumor, bem como pela demonstração de matriz calcificada e mineralizada dentro do tumor (Pettersen et al., 1987).⁽³³⁾

A RMN é a melhor técnica para diferenciar a invasão dos tecidos moles pelo tumor ósseo, bem como a sua delimitação, para além de definir as relações com as estruturas neurovasculares, sem utilização de produtos de contraste.

5.1.8 - Restagiamento das lesões após tratamento adjuvante

Com a realização mais frequente da cirurgia de salvação do membro, a quimioterapia e ocasionalmente a radioterapia, em utilização pré-operatória, tornaram-se frequentes no tratamento destes doentes.

Devido a esta situação, foi necessário avaliar pré-operatóriamente estas lesões, bem como procurar obter elementos para apreciação da resposta ao tratamento pré-operatório utilizado.

Por outro lado torna-se necessário, ainda repetir os exames imagiológicos para planeamento operatório.

A diminuição no volume do tumor, diminuição de vascularidade do tumor, e alterações no aspecto da matriz tumoral, quer no RX simples, quer no TAC e RMN, podem ser indicadores de uma resposta favorável (Smith et al., 1982⁽³⁴⁾ e Mail et al., 1985⁽³⁵⁾).

A resposta à quimioterapia neo-adjuvante pode ser obtida pela análise comparativa de diversos exames imagiológicos. Dentro destes, o TAC e a RMN são os mais fiáveis e os mais seguros (ter em atenção o quadro seguinte). No entanto, o RX convencional e a Angiografia podem reflectir a resposta do tumor à quimioterapia neo-adjuvante.

Radiologicamente, (Fig. 47 e 48) a cura da lesão é manifestada por um significativo aumento na calcificação, a qual pode ser de dois tipos: periférica ou central.

No *tipo periférico* há o desenvolvimento na periferia do tumor de uma margem de calcificação densa; esta margem calcificada com a progressão do tratamento pode incorporar-se na cortical óssea.

No *tipo central* há uma calcificação sólida e homogénea, embora difusa, da lesão (Smith et al., 1982).

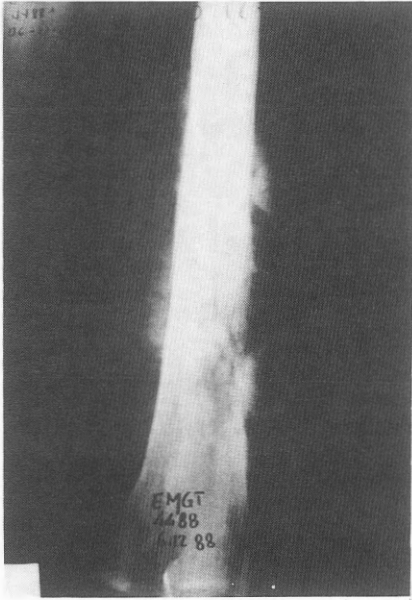


Fig. 47

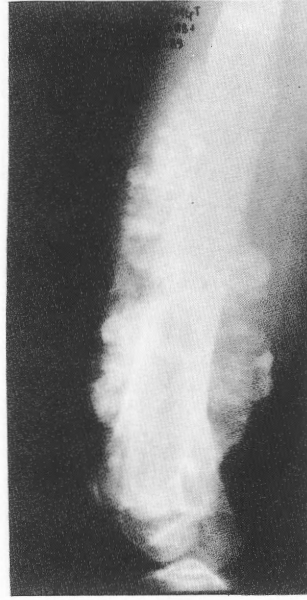


Fig. 48

A avaliação angiográfica (Fig. 49 e 50) baseia-se nas alterações da vascularidade do tumor podendo ser classificada em quatro grupos:

Grupo 1 - *Resposta completa* - Desaparecimento da vascularização do tumor;

Grupo 2 - *Resposta parcial* - Persistencia de 20% da vascularização tumoral;

Grupo 3 - *Resposta ligeira ou dividosa* - Persistencia de 20 a 50% da vascularização tumoral;

Grupo 4 - *Ausência de resposta* - Persistencia de mais de 50% da vascularização tumoral. (Chuang et al., 1982).

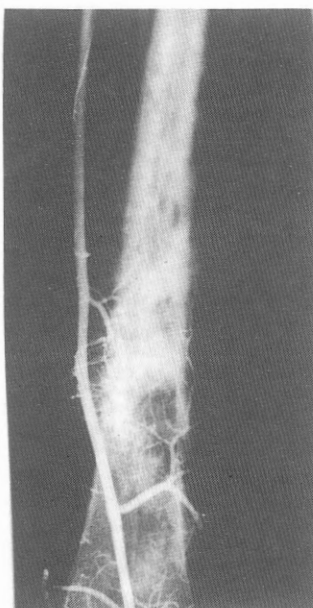


Fig. 49

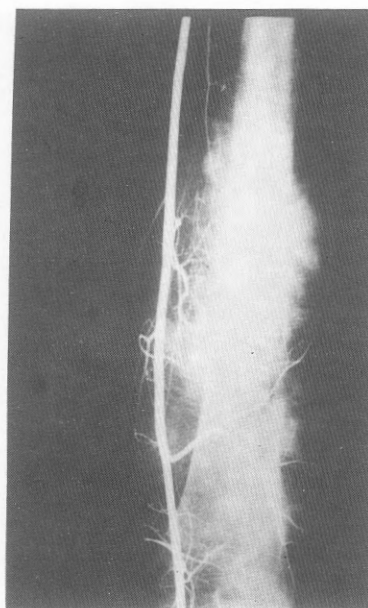


Fig. 50

A utilização do T.A.C., meio imagiológico mais seguro de avaliação da resposta à quimioterapia neo-adjuvante, tem sido por nós utilizada, sendo os critérios dessa avaliação baseados no quadro seguinte.

O critério mais seguro, quer no RX quer no TAC, é o da formação de tecido ósseo reactivo na periferia da massa tumoral.⁽³⁷⁾(Fig.51 e 52)

**CRITÉRIOS DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA
PRÉ-OPERATÓRIA - UTILIZANDO A T.A.C.**

1 - <i>POBRE</i>	<ul style="list-style-type: none">• Aumento da destruição óssea• Aumento da massa de tecidos moles• Aumento da extensão das alterações medulares
2 - <i>ESTABILIZAÇÃO</i>	<ul style="list-style-type: none">• Ausência de alterações
3 - <i>RESPOSTA MODERADA</i>	<ul style="list-style-type: none">• Alguma diminuição da massa de tecidos moles• Algum aumento de calcificação
4 - <i>RESPOSTA EXCELENTE</i>	<ul style="list-style-type: none">• Acentuada diminuição da massa de tecidos moles• Acentuado aumento na calcificação periférica ou central• Diminuição da extensão da lesão medular

MAIL, J.T., et al
Am. J. Roent. 144: 89-97, 1985⁽³⁶⁾

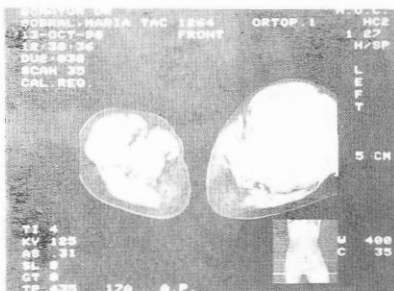


Fig. 51
TAC pré-quimioterapia

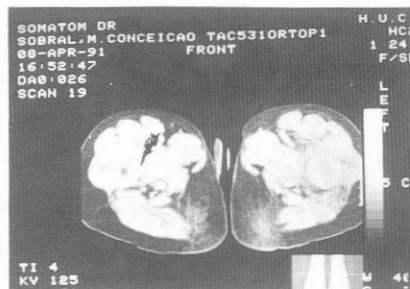


Fig. 52
TAC da mesma lesão, pós-quimioterapia

Quanto à RMN a observação de áreas que indiquem liquefacção e conseqüente necrose, estão associadas a resposta favorável..⁽³⁸⁾

A avaliação cintigráfica com Tálío 201, permite também o estabelecimento de um critério de resposta à quimioterapia conforme já referimos.

Contudo nenhum destes estudos imagiológicos ou cintigráficos, é tão fiável e seguro no planeamento da eficácia de resposta ao tratamento adjuvante, como o mapeamento histológico das zonas de necrose na peça de ressecção tumoral (Picci et al.⁽³⁹⁾)

5.2. LABORATORIAIS

Seguindo o ordenamento proposto por Canha em 1982⁽⁴⁰⁾, poderemos agrupar os exames laboratoriais em dois grandes grupos:

2.1 Exames sem especificidade

Hemograma e VS, que são os de maior utilização.

O hemograma sobretudo o leucograma pode ser indicativo de osteíte; pode também indicar leucemia.

A VS é sem dúvida o mais importante, e é um dado de particular relevância quando os seus valores aumentam a cada determinação.

Temos assim o conceito de velocidade de sedimentação dinâmica - em pico ou em crista.

A VS deve repetir-se bisemanalmente e traçar o gráfico das suas avaliações (Canha et al., 1982).⁽⁴¹⁾

Fosfatase alcalina - está elevada (grande destruição óssea), mas também o pode estar na fase de crescimento ósseo activo (remodelação).

2.2 - Exames com especificidade

Fosfatase ácida e fosfatase prostática - metástases de tumores prostáticos.

Imunoelectroforese das proteínas séricas (hipergama globulinémia) e proteína de Bence-Jones (urina 24 horas), no mieloma múltiplo.

- Ácido vanilmandélico e ácido homovanílico - *Neuroblastoma*
- Calcémia e Fosforémia - *Hiperparatiroidismo*
- Hidroxiprolina urinária - *Doença de Paget*

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS E SUA CORRELAÇÃO CLÍNICA

(ADAPTADO DE BONE TUMORS, MIRRA, 1989)

Fosfatase alcalina elevada (lesões c/ actividade osteoblástica)	Osteossarcoma; calo ósseo; metástases de carcinoma mama ou prostático; doença de Paget activa; hiperparatiroidismo; displasia fibrosa polioestóica.
Fosfatase ácida elevada	Doença de Gaucher; matástase de carcinoma prostático.
Eosinofilia	Granuloma eosinófilo; Equinocose; cordoma; leucemia granulocítica
Neutrofilia	Osteomielite; sarcoma de Ewing.
VS elevada	Infecção; Granuloma eosinófilo.

Anemia	Linfoma; leucemia; infecção crónica; sarcoma de Ewing.
Glóbulos brancos atípicos	Linfoma; leucemia.
Proteinograma electroforético	Mieloma

Valores da fosfatase alcalina sérica e osteossarcoma

Ainda e para terminar, algumas considerações quanto ao valor prognóstico da fosfatase alcalina.

Após a remoção cirúrgica de um osteossarcoma com produção e títulos elevados de fosfatase alcalina, esta volta a valores normais após alguns dias.; a não ser que o doente esteja numa fase de crescimento ósseo activo, uma nova elevação da fosfatase alcalina é um sinal que deverá ser interpretado como o de provável recorrência ou metastização.⁽⁴²⁾

Para melhor especificação desta situação deveremos pois analisar:

1 - Valores iniciais

Aproximadamente 50% dos doentes com osteossarcoma têm valores elevados de fosfatase alcalina.

Os valores médios normais num adulto são 1,5 a 4 Unidades Bodansky / dl a 37°C .

As crianças apresentam valores duplos ou maiores que estes (cerca de 5 a 14 Unidades Bodansky / dl).

Os adolescentes no pico de crescimento activo (nos rapazes dos 13 aos 16 anos e nas raparigas dos 11 aos 14 anos) a fosfatase

alcalina pode ser dupla ou tripla, dos valores obtidos na fase pubertária imediatamente seguinte.

2 - Após o tratamento

Se o nível de fosfatase alcalina era inicialmente elevado no curso da doença, voltará a níveis normais após a exérese cirúrgica da lesão ou durante a fase de quimioterapia pré-operatória, se a necrose tumoral é extensa.

Em 1966, Mackenna et al.⁽⁴³⁾, descreveram no estudo de 48 doentes de osteossarcoma, em que 79% tiveram uma fosfatase alcalina elevada aquando do desenvolvimento de recidiva ou metástases.

Trabalhos posteriores confirmaram esta situação, mostrando mesmo que a elevação da fosfatase alcalina poderia surgir cerca de três meses antes da detecção clínica da recidiva e ou metástases. No entanto, estes dados deixam de ter qualquer valor se o doente se encontrar no pico etário de crescimento ósseo activo.

Estes dados podem ter valor prognóstico da evolução bem como da eficácia da quimioterapia, especialmente se se fizeram alterações no regime quimioterapêutico (Rosen et al., 1985).⁽⁴⁴⁾

5.3 - ORDENAÇÃO DOS PEDIDOS DE EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO

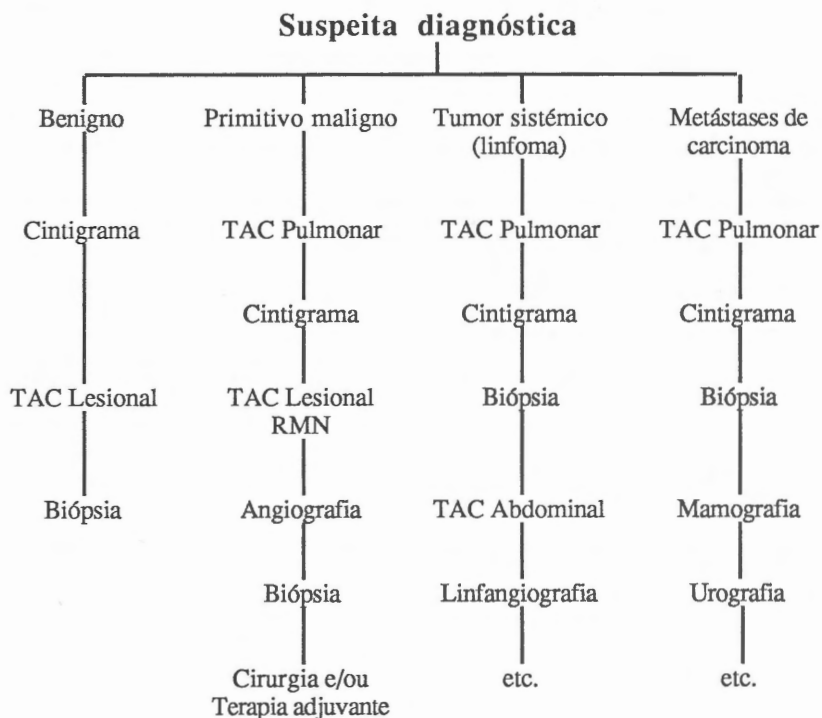
Picci e Boriani⁽⁴⁵⁾, propõem a execução dos exames complementares, nomeadamente os imagiológicos, através de um escalonamento mais exigente, começando pelos exames mais simples e avançando até aos métodos invasivos.

Assim propõem como *exames de 1ª linha*:

- Anamnese e história clínica

- RX simples
- Tomografia
- Xerorradiografia (eventualmente RX para tecidos moles)
- RX do tórax
- Exames laboratoriais

Após estes exames e sempre que se suspeite de uma lesão quer benigna quer maligna, primitiva ou secundária, ordenam aquilo a que chamam *exames de 2ª linha*, e que compreendem:



Este é pois o esquema orientador, que permite um raciocínio sequencial da utilização regrada dos recursos técnicos vários que o cirurgião ortopédico dispõe para alcançar um diagnóstico preciso das lesões tumorais ósseas.

5.4 - ASPECTOS RADIOLÓGICOS MAIS FREQUENTES DOS TUMORES MALIGNOS PRIMITIVOS DOS OSSOS

Passaremos a enunciar sumariamente os aspectos radiológicos mais comuns dos tumores malignos primitivos dos ossos que são objecto desta revisão.

OSTEOSSARCOMA

Radiograficamente, o osso atingido por osteossarcoma, pode ser esclerótico(**Fig.53**), lítico (**Fig.54**)ou apresentar um padrão misto.

A forma mais comum de apresentação é uma lesão esclerótica (surge em pelo menos 80 a 90% dos osteossarcomas).⁽⁴⁶⁾

Há frequentemente uma reacção perióstica acompanhada por uma massa de tecidos moles a qual pode conter tecido ósseo tumoral.

A reacção perióstica pode traduzir-se por um triângulo de Codman se o perióstio está elevado estando presente uma matriz calcificada escassa na junção cortical-perióstio.

Por um lado, uma massa periférica de matriz óssea calcificada, exuberante, disposta de forma perpendicular ao eixo do fémur, pode estar presente dando o aspecto em sol radiante ou savana a arder.

De acordo com o trabalho de Yoshikawa⁽⁴⁷⁾ e cols., 1985, os osteossarcomas com este tipo de reacção perióstica estão associados com:

- 1) - Altos níveis de actividade da BMP (Bone Morphogenetic Protein)
- 2) - Actividade elevada da fosfatase alcalina
- 3) - Resistência à quimioterapia pré-operatória
- 4) - Tendência para o desenvolvimento de metástases ósseas e pulmonares.

Por vezes é difícil separar estas reacções periósticas do osso tumoral propriamente dito (este encontra-se habitualmente disposto em agrupamentos irregulares assemelhando-se a "formações nebulosas").

A massa dos tecidos moles é muito frequente no osteossarcoma.

Sarcomas osteogénicos líticos ou hemorrágicos ou telangiectásicos, (**Fig.55**) são observados como lesões transparentes, de limites mal definidos, localizadas às metáfises dos ossos longos em adultos jovens ou adolescentes; estas imagens radiológicas podem ser confundidas com tumores de células gigantes ou quistos ósseos aneurismáticos. Frequentemente osteossarcomas telangiectásicos não são completamente líticos podendo apresentar-se com zonas de esclerose dispersas irregularmente, e que traduzem áreas de formação óssea.

Os sarcomas osteogénicos podem surgir em diferentes locais anatómicos, que incluem:

- 1) - Cavidade medular (tipo intramedular)
- 2) - Superfície óssea externa (osteossarcoma justacortical ou paraostal)
- 3) - Entre o perióstio e a cortical (periostal)
- 4) - Na cortical óssea (intracortical)
- 5) - Nos tecidos moles

As características de um osteossarcoma justacortical ou paraostal (**Fig.56**) são as seguintes:

- Lesão de crescimento lento
- Habitualmente localizadas à face posterior do fémur distal (60% dos casos)
- Adultos jovens (3ª ou 4ª década de vida)

Estes tumores radiolologicamente parecem massas de tecidos moles densamente calcificados, projectando-se perto da superfície óssea (Eideken et al.).⁽⁴⁸⁾

Por vezes uma zona de separação, fina e transparente pode ser observada entre o tumor e o osso adjacente, e que corresponde ao periosteio aí localizado.

O tumor pode destruir e romper o periosteio e a cortical e ocasionalmente invadir o canal medular, o que piora o prognóstico.

Este tumor, deve ser distinguido radiolologicamente da miosite ossificante e da zona de formação óssea ectópica.

O osteossarcoma periostal, refere-se a uma lesão que surge entre a superfície externa da cortical óssea e o periosteio adjacente, portanto debaixo deste (Santos et al., 1978).⁽⁴⁹⁾

É uma lesão predominantemente cartilaginosa e ocorre com mais frequência em ossos longos, habitualmente na tibia.

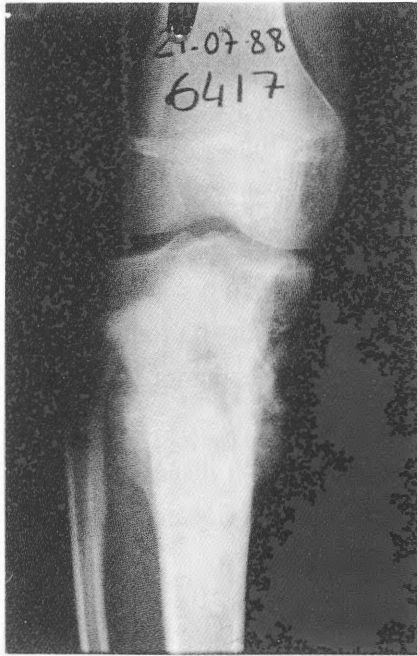


Fig.53

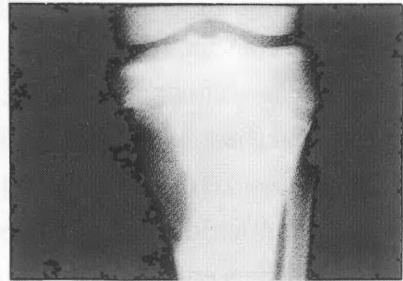


Fig. 54

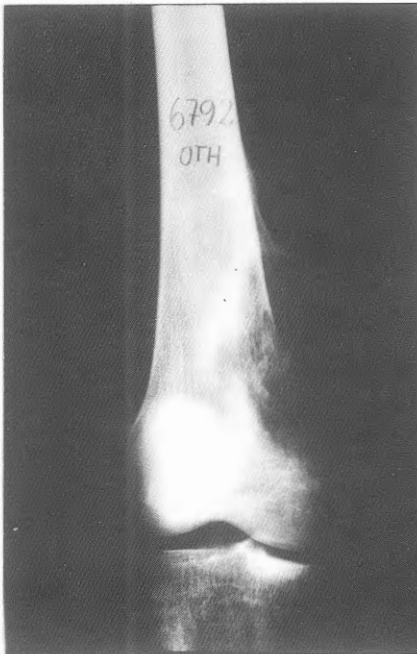


Fig.55



Fig. 56

CONDROSSARCOMA

(Ver Fig. 33)

Radiológicamente surgem como lesões líticas com ou sem massa de tecidos moles. Devido à sua matriz cartilágnea, são frequentemente observadas dentro da lesão áreas de calcificação punctiforme.

A quantidade destas calcificações no condrossarcoma é variável e por vezes não se consegue demonstrar radiográficamente.

Um TAC pode ser utilizado para demonstração de calcificações minúsculas que poderiam ser interpretadas como depósitos cálcicos.

Alguns condrossarcomas podem ser de crescimento lento, podendo traduzir-se radiológicamente por estreitamento cortical do osso envolvido ou por lesões com zonas de transição bem ou moderadamente definidas.⁽⁵⁰⁾

Os condrossarcomas agressivos podem destruir o osso envolvido de forma rápida e desenvolvendo grandes massas de tecidos moles adjacentes.⁽⁵¹⁾

A desgenerescência maligna de um osteocondroma ocorre na cobertura cartilágnea destas lesões. O aparecimento de um condrossarcoma deve ser suspeitado se a cobertura de um osteocondroma se torna mais fina, e com espessura inferior a 1 mm, especialmente num adulto, e também se calcificações densas e irregulares surgem no seu interior, separadas das existentes no seu pedículo. (Norman e Sissons, 1984).⁽⁵²⁾

Para avaliar correctamente uma transformação maligna de um condrossarcoma deveremos recorrer para além do RX simples, à tomografia, ao TAC e à RMN.

Os condrossarcomas são cintigraficamente imagens quentes.

O diagnóstico diferencial entre um encondroma e o condrossarcoma de baixa malignidade é difícil.

A presença de uma massa de tecidos moles, erosão da cortical óssea, e o surgimento de áreas osteolíticas, numa lesão que previamente se pensava ser um encondroma, são sugestivos de lesão cartilaginosa maligna.

FIBROSSARCOMA

Radiograficamente, são observáveis como lesões transparentes, (líticas), mas delimitadas, habitualmente envolvendo a metáfise dos ossos longos (Fig. 57).

Numa menor percentagem de casos as lesões podem envolver a metáfise e as epífises ou diáfises adjacentes, e ainda mais raramente as lesões podem ser inteiramente epifisárias ou diafisárias.

A aparência radiológica dos fibrossarcomas, depende da agressividade do tumor. Os fibrossarcomas de crescimento lento, são por vezes vistos como lesões de limites bem definidos, levando à confusão com lesões benignas fibrosas ósseas.⁽⁵³⁾

As calcificações não são comuns nos fibrossarcomas, mas podem estar presentes se na lesão se desenvolverem focos de necrose.

Os fibrossarcomas foram descritos como associados a locais de pré-existência de infartos ósseos (Dorfam et al., 1960⁽⁵⁴⁾; e Mirra et al., 1974⁽⁵⁵⁾).

Os fibrossarcomas dos tecidos moles são muito comuns nos membros inferiores, e depois nos membros superiores e tronco. Fibrossarcomatose refere-se a uma situação na qual fibrossarcomas múltiplos ósseos ou de tecidos moles estão presentes.

Os histiocitomas fibrosos malignos são tumores agressivos com capacidade metastizante os quais têm uma origem no sistema histiocitário. Os histiócitos podem assemelhar-se a fibroblastos, pelo que os fibrohistiocitomas podem ser confundidos com os fibrossarcomas.

Os aspectos radiológicos dos fibrohistiocitomas malignos são semelhantes aos fibrossarcomas.



Fig. 57

TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES

Estas lesões surgem habitualmente em adultos jovens após o fecho das placas de crescimento epifisárias.

Estas lesões têm uma grande tendência para a recidiva, especialmente quando o método de tratamento utilizado é a ressecção intralesional (curetagem).

Radiograficamente os tumores de células gigantes são lesões transparentes (osteólíticas), subcondrais, bem definidas nos seus limites, que não contêm calcificações nem são rodeadas por esclerose. Por vezes os TCG podem causar insuflação e expansão óssea (56) (Fig. 58).

Raramente são lesões de localização metafisária.

Os TCG podem comportar-se de uma forma benigna ou maligna. Embora tenham sido feitas tentativas para classificar radiologicamente estas lesões, tal caracterização é difícil de conseguir através da utilização isolada dos meios imagiológicos (Francis et al.(57) e Jaffe et al.(58)).

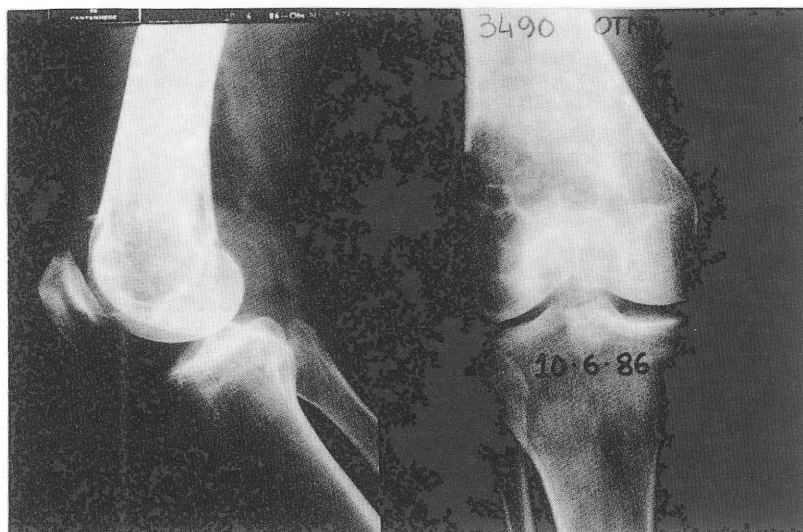


Fig. 58

SARCOMA DE EWING

Radiologicamente apresentam-se como imagens transparentes (osteólise), de localização diafisária, com limites mal definidos, e habitualmente com uma massa envolvente de tecidos moles e com formação óssea perióstica de novo. Por vezes a lesão pode localizar-se às metáfises e epífises.

A reacção perióstica pode ser lamelada e paralela, ou espiculada e perpendicular, ou por vezes mista (Ver Fig. 36).

O crescimento periódico do tumor resulta em episódios alternados de deslocamento, crescimento e repouso do perióstio.⁽⁵⁹⁾

Esta situação origina o aspecto em casca de cebola a que se associa habitualmente o Sarcoma de Ewing, mas que não é patognomónico (Macintosh et al., 1970).⁽⁶⁰⁾

O envolvimento dos tecidos moles é melhor demonstrado pelo TAC e RMN; a utilização conjunta de ambas as modalidades, fornece informações acerca das relações do tumor com as estruturas neuro-vasculares, informação particularmente importante no planeamento pré-operatório.

O cintigrama fornece imagens de hiperfixação, muitas vezes mais precocemente que a tradução radiológica da lesão.

Como são lesões intramedulares, a RMN, fornece o diagnóstico mais precocemente, também, através das alterações da intensidade do sinal a nível intramedular ósseo.

Qualquer lesão lítica em diáfise dos ossos longos, ou em ossos chatos, em crianças, adolescentes ou adultos jovens, deverá sugerir a hipótese diagnóstica de Sarcoma de Ewing, especialmente se é acompanhada por massa de tecidos moles adjacentes.

MIELOMA

Os plasmocitomas solitários caracterizam-se por uma lesão lítica, transparente, única, habitualmente trata-se de uma lesão expansível com limites mal definidos e sem esclerose reaccional circundante. Estes doentes têm um medulograma normal, electroforese das proteínas também normal, e não é demonstrável a proteinúria de Bence-Jones, isto na maior parte dos casos clínicos.

Quanto às lesões múltiplas, constituindo o quadro clínico de mieloma múltiplo, estas podem por vezes ter uma tradução radiográfica absolutamente normal.

Heiser et al. ⁽⁶¹⁾, referem que em 13 a 25% dos mielomas não se observam alterações radiológicas a nível ósseo.

A osteopenia é um achado comum no mieloma múltiplo, e embora possa ser limitada à coluna vertebral, pode também atingir os ossos longos.

Lesões líticas de limites mal definidos podem ser vistas em vários locais do esqueleto. Raramente o mieloma múltiplo pode ter uma tradução radiológica através de área esclerótica (Jacobson et al.) ⁽⁶²⁾ (Fig. 59).

Habitualmente o mieloma múltiplo é traduzido cintigraficamente por lesões hiperfixantes (mornas) ou frias (por não ser tumor osteoformador ou com actividade osteoblástica).



Fig. 59

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1)(2) - Pedrosa, C.S.; Casanova, R.
Diagnóstico por imagem - Compendio de Radiologia Clínica
Interamericana McGraw - Hill, 1987.
- (3)(4) - Wilner, D.
Radiology of Bone Tumors and Allied Disorders.
Philadelphia, W.B. Saunders, 1982.
- (5)(6) - Madewell, J.E.; Ragsdal, B.D.; Sweet, D.E.
Radiographic and pathologic analysis of solitary bone lesions.
Radiol. Clin. North Am. 19: 164-171, 1981.
- (7)(8)(9)(10)(11)(13)(17) - Mirra, J.M.; Gold, R.H.
Basics of clinicoradiologic interpretation .
In Mirra, J.M. (ed.) Bone Tumors, chap 4, pg. 56-103.
Lea & Fabiger, Philadelphia, London, 1989.
- (12) - Greenfield, A
Radiology of bone diseases. Lippincott Co, 1969.
- (14) - Lodwick, G.S.
Reactive response to local injury in bone.
Radiol. Clin. North Am., 2: 209; 1964.
- (15) - Lodwick, G.S.
Solitary malignant tumors of bone. The application of predictor variables
and diagnosis.
Semin. Roentgenol, 1: 293, 1966.
- (16) - Resnick, D.; Niwayama, G.
Diagnosis of bone and joint disorders
Philadelphia, W.B. Saunders, 1988.
- (18)(19) - Galasko, C.S.B.
Detection of skeletal metastases.
in Galasko (ed.) Skeletal metastases, chap. 5, pg. 52-87.
Butterworth & Co., 1986.
- (20) - Ramanna, L.; Waxman, A.; Binney, G.; Waxman, S.; Mirra, J.M.;
Rosen, G.
Thalium-201 scintigraphy in bone sarcoma: comparison with Gallium-
67 and Technetium-MDP in the evaluation of chemotherapeutic response.
J. Nucl-Med., 31: 567-572, 1990.

- (21)(28) - Zimmer, W.D.; Berquist, T.H.; McLeod, R.A. et al.
Bone tumors: Magnetic resonance imaging versus computer tomography.
Radiology 155: 709-718; 1985
- (22)(33) - Petterson, H.; Gillespy, T.; Hamlin, D.J.
Primary musculoskeletal tumors: Examination with MR imaging
compared with conventional modalities.
Radiology 164: 237-241, 1987.
- (23)(24) - Heave, T.C.; Enneking, W.F.; Heave, M.M.
Staging techniques and biopsy of bone tumors.
Orthop. Clin. North Am., vol. 20, n° 3, 1989.
- (25) - Schaner, E.G.; Change, A.E.; Doppman, J.L.
Comparison of computed and conventional whole lung tomography in
detected pulmonary nodules: A prospective radiologic-pathologic study.
Am. J. Roentgenol 131: 51-54, 1978.
- (26) - Bohndorf, K.
Magnetic resonance imaging of primary tumors and tumor like lesions of
bone.
Skeletal Radiol. 15: 511-517, 1986
- (27)(29) - Aisen, A.M.
MRI and CT evaluation of primary bone and soft tissue tumors.
Am. J. Roentgen, 146: 749-756, 1986.
- (31) - Stoker, D.J.
The place of radiology in diagnosis and management
in Bailliére's Clinical Oncology, vol. 1, n° 1, 1989.
- (32) - Chuang, V.P.; Benjamin, R.; Jaffe, N.; Wallace, S.; Ayala, A.G.;
Murray, J.; Charnsangavej, C.; Soo, C.S.
Radiographic and angiographic changes in osteosarcoma after intraarterial
chemotherapy.
A.J.R. 139: 1065-1069, 1982.
- (30) - Richardson, M.L.
Magnetic resonance imaging of musculoskeletal neoplasms.
Radiol. Clin. North Am., 24: 259-267; 1986.
- (33) - Petterson, H.; Gillespy, T.; Hamlin, D.J. et al.
Primary musculoskeletal tumors: Examination with M R imaging
compared with conventional modalities.
Radiology 164: 237-241, 1987.

- (34) - Smith, J.; Heelan, R.T.; Huvos, A.G.
Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following intensive chemotherapy
Radiology 143: 355-360, 1982
- (35)(36) - Mail, J.T.; Cohen, M.D.; Mirkin, L.D.; Provisor, A.J.
Response of osteosarcoma to preoperative intravenous high-dose methotrexate chemotherapy: CT evaluation.
Am. J. Roent. 144:89-97, 1985.
- (37)(38) - Bloem, J.L.; Taminian, A.H.M.; Eulderink, F.; Hermans, J.; Pauwels, E.K.J.
Radiologic Staging of Primary Bone Sarcoma: MR Imaging, Scintigraphy, Angiography and CT correlated with pathologic examination.
Radiology, 169: 805-810, 1988.
- (39) - Picci, P.; Bacci, G.; Campanacci, M.
Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy: Regional mapping of viable and nonviable tumor.
Cancer 56: 1515, 1985.
- (40)(41) - Canha, N.; Leão, M.
O diagnóstico precoce dos tumores ósseos. Comunicação apresentada no curso de Avanços em Ortopedia.
Lisboa, Junho, 1982.
- (42) - Bacci, G.; Picci, P.; Orlandi, M.; Avella, M.; Manfrini, M.; Pignatti, G.; Dallari, D.; Mandochi, R.
Prognostic value of serum alkaline phosphatase in osteosarcoma.
Tumori, 73: 331-336, 1987.
- (43) - Mckenna, R.J.; Schwinn, C.P.; Soong, K.J.; Higinbotham, N.L.
Sarcomata of the osteogenic series. Analysis of 552 cases.
J.Bone J. Surg. 48A: 1-26, 1966.
- (44) - Rosen, G.
Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience
Orthopaedics, 8: 659-664, 1985.
- (45) - Picci, P; Boriani, S.
L'approccio diagnostico ai tumori ossei.
Giorn. Ital. Ortop. Trauma, 12: 345, 1986.

- (46) - Ghelman, B.
Radiology of bone tumors
Orthop Clin. North Am., 20, n° 3, 1989.
- (47) - Yoshikawa, H.; Takaoka, K.; Hameda, H.; Ono, K.
Clinical significance of bone morphogenetic activity in osteosarcoma. A study of 29 cases.
Cancer, 56: 1682, 1985.
- (48) - Eideken, J.; Farrel, C.; Ackerman, L.V.
Paraosteal sarcoma.
Am J. Roent 111: 579-587, 1971.
- (49) - Santos, L.A.; Murray, J.A.; Finkelstein, J.B.
The radiographic spectrum of periosteal osteosarcoma.
Radiology 127: 123-132, 1978.
- (50)(51) - Moser, R.P.; Madewell, J.E.
An approach to primary bone tumors.
Radiol. Clin. North Am. 25: 1049, 1987.
- (52) - Norman, A.; Sissons, H.A.
Radiographic hallmarks of peripheral chondrosarcoma.
Radiology 151: 589, 1984.
- (53) - Bertoni, F.; Capanna, R.; Calderoni, P.
Primary central (medullary) fibrosarcoma of bone.
Semin. Diagn. Pathol. 1: 185-198, 1984.
- (54) - Dorfman, H.D.; Norman, A.; Wolff, H.
Fibrosarcoma complicating bone infarctation in a caisson worker: A case report.
J. Bone J. Surg. 48A: 528-531, 1960.
- (55) - Mirra, J.M.; Marcove, R.C.
Fibrosarcomatous dedifferentiation of primary and secondary chondrosarcome.
J. Bone J. Surg. 56A: 285-292, 1974.
- (56) - Campanacci, M.; Baldini, N.; Boriani, S.
Giant cell tumor of bone
J. Bone J. Surg. 69A: 106-114, 1987.

- (57) - Francis, K.C.; Foot, F.W.; Stewart, F.W.
Benign and malignant CGT of bone - A clinico-pathological analysis of
the natural history of the disease.
Cancer 10: 1044-1053, 1963.
- (58) - Jaffe, H.L.; Lichtenstein, L.; Portis, R.B.
Giant cell tumor of bone: Its pathological appearance, grading, supposed
variants and treatment.
Arch. Pathol. 30: 993-1002, 1940.
- (59) - Dahlin, D.C.; Unni, K.K.
Ewing's tumor.
In Bone Tumors, ed. 4, Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1986.
- (60) - Macintosh, D.J.; Price, C.H.G.; Jeffree, G.M..
Ewing's tumor. A study of behavior and treatment in 47 cases.
J.Bone J. Surg. 57B: 331-342, 1975.
- (61) - Heiser, S.; Schwartzman, J.P.
Variations in roentgen appearance of skeletal system in myelome.
Radiology 58: 178-188, 1952.
- (62) - Jacobson H.G.; Rappel, M.H.; Shapiro, J.H.
The vertebral pedicle sign: A roentgen finding to differentiate metastatic
carcinoma from multiple myelome.
Am. J. Roentgen: 817-822, 1948.

6 - BIÓPSIA

Embora a história clínica, os exames laboratoriais e a avaliação imagiológica tornem possível a suposição diagnóstica de uma lesão tumoral óssea, no entanto o seu diagnóstico definitivo terá que ser baseado no estudo histopatológico de uma biópsia que deve ser representativa da lesão. Com este diagnóstico pode completar-se o estadiamento local da lesão. No entanto não poderemos dissociar deste objectivo o facto de a biópsia não dever comprometer o tratamento cirúrgico definitivo do doente nem causar-lhe efeitos deletérios.⁽¹⁾

O planeamento da execução da biópsia passa por três fases:

1 - Planeamento conjunto pelo cirurgião e pelo anatómopatologista da zona tumoral a biopsar;

2 - Definição do momento próprio para a realização da biópsia. Esta fase é extremamente importante, porque quando efectuada, a biópsia pode induzir alterações clínicas e radiológicas com consequências para o estadiamento correcto da lesão. Por exemplo, se uma biópsia é realizada antes do TAC lesional, a hemorragia induzida pela biópsia pode causar a ilusão de uma massa maligna nos tecidos moles;

3 - Decidir entre a realização de uma biópsia cirúrgica aberta ou de biópsia cirúrgica fechada.

6.1 - BIÓPSIA INCISIONAL (Aberta) (Ver Figs. 60 a 67)

Se o cirurgião optar por realizar uma biópsia cirúrgica aberta deve seguir alguns princípios, como os seguintes:

- A incisão deve ser longitudinal, ao longo do eixo do membro, e nunca horizontal. A dissecação deve ser directa até ao tumor, através de fascia e músculo, procurando não expôr qualquer compartimento ou região anatómica não envolvida na lesão.
- Todas as estruturas neurovasculares devem ser evitadas, para prevenir "contaminação" tumoral.⁽²⁾
- Quando no acesso à lesão se encontre músculo reactivo e pseudocápsula tumoral, expressão do envolvimento dos tecidos moles pela lesão, deve retirar-se cirúrgicamente em bloco, e com uma superfície de corte lisa, seguindo o mesmo plano, tecido muscular reactivo, pseudocápsula tumoral e tecido tumoral.
- Quando no acesso à lesão se verifica o não envolvimento dos tecidos moles circundantes na mesma, deve ser realizada uma janela óssea, que deve ser se possível de forma oval, preferencialmente a uma rectangular, para minimizar os riscos de fractura patológica, através de uma melhor distribuição das forças de stress.⁽³⁾
- O trajecto da biópsia incisional, para além de permitir outro procedimento cirúrgico posterior, deverá ser incluído na zona sujeita a ressecção.
- O local de colheita deve incidir sempre (estudo prévio imagiológico e cintigráfico) em zona de transição tumoral, isto é, zona tumoral e tecido reactivo envolvente.

Algumas outras normas são passíveis de controvérsia pois têm defensores e adversários.

Uma delas prende-se com a utilização de garrote pneumático, durante a biópsia cirúrgica.

Alguns autores defendem que quando o garrote é aplicado, há um risco aumentado de metástases hematógenas.

No entanto a maioria dos autores, entre eles citamos Enneking (4) e Campanacci (5), preferem a utilização do garrote, após ortostatismo do membro, justificando-a pelo facto de que ele permite ausência de hemorragia operatória, minimizando assim o risco de "contaminação" tumoral local.

Outro problema também controverso prende-se com as janelas ósseas realizadas para obtenção de material para estudo histopatológico. Muitos autores defendem o encerramento de tais janelas com Spongostan e Surgicel e outros ainda com Metilmacrilato, minimizando a hemorragia gotejante vinda da medula óssea para os tecidos circundantes. No entanto a maioria dos autores defendem que a utilização de elementos hemostáticos (Spongostan e Surgicel) associados à colocação de um sistema de drenagem eficaz, e localizado ao compartimento anatómico envolvido pela lesão evitam a possível contaminação e invasão sanguínea por células tumorais.

Sempre que possível uma amostra para estudo histológico per-operatório deverá ser feita, antes do encerramento da incisão cirúrgica, a fim de se saber se há quantidade e qualidade suficiente de tecido tumoral para permitir o diagnóstico. O material de biópsia deverá ser enviado imediatamente ao anatomo-patologista correctamente acondicionado.

6.2 - BIÓPSIA PERCUTÂNEA (Fechada)

Este exame é normalmente efectuado nos doentes em ambulatório, e é realizado com anestesia local (geral por vezes), e habitualmente sob controle de intensificador de imagens.

A biópsia percutânea é rápida, económica, e diminui o risco de fractura, infecção e disseminação tumoral.

Utilizando este método poderemos obter colheitas através de agulha fina (para exame citológico), ou através de material de biópsia próprio (agulha cortante especial, ou material de biópsia AO) para exame histopatológico.⁽⁶⁾

Em termos gerais, a biópsia por agulha fina possibilita a obtenção de material representativo para diagnóstico histopatológico em cerca de 90% dos casos, embora em lesões ósseas a sensibilidade seja muito menor, e portanto, com indicações específicas.⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Quando a lesão tumoral tem envolvimento dos tecidos moles a biópsia deverá recolher amostra da parte representativa da lesão e não só da sua periferia.

Quando é necessária a perfuração de cortical óssea (lesões intra-ósseas) por agulha especial ou por material de biópsia tipo AO, deverá escolher-se o local de cortical mais fino, devendo esta área ser incluída no processo cirúrgico excisional a realizar posteriormente no tratamento da lesão.⁽⁹⁾

A maioria dos anatomo-patologistas prefere, para além do conhecimento prévio da história clínica e exames complementares efectuar, a leitura conjunta do material obtido, por biópsia aspirativa e por biópsia por agulha cortante ou material de biópsia AO.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

Devemos esclarecer uma situação comum em biópsias fechadas, e mais particularmente nas realizadas por agulha (fina ou cortante com trocater) que é o que se entende por o resultado histopatológico e/ou citológico "negativo" (não representativo da lesão).

Perante a suspeita clínica e a confirmação imagiológica da lesão óssea, o resultado citológico e/ou histológico negativo de uma biópsia fechada pode não significar mais do que: ou a biópsia não atingiu a lesão ou a biópsia não conseguiu deslocar qualquer célula ou tecido tumoral. Não se deve concluir que o doente não tem tumor.

Neste tipo de biópsia é muito importante que o cirurgião e o patologista sejam experientes e com prática neste método específico e seu material quer de colheita quer para analisar.

Se não for possível o diagnóstico por este método, deverá efectuar-se uma biópsia incisional.

Indicações das Biópsias (12)

Quanto à indicação do tipo de biópsia a utilizar, esta depende da experiência do cirurgião, do tipo de lesão e da sua localização.

A biópsia fechada (percutânea) realiza-se preferencialmente em lesões localizadas à coluna vertebral (corpos vertebrais) ou outros de acesso cirúrgico difícil, onde habitualmente se localizam a doença metastática dos ossos, e as lesões malignas causadas por tumores de células pequenas.

A biópsia incisional independentemente da localização e tipo de lesão é a preferida pela maioria dos cirurgiões e patologistas, por permitir com maior precisão a colheita de material representativo da lesão.

Limitações e Complicações das Biópsias (13)

Problemas relacionados com biópsias:

- Colheita de material insuficiente para o diagnóstico histopatológico/citológico; histopatológico negativo (material biópsico insuficiente e/ou não representativo de lesão);
- Envolvimento excessivo de tecidos moles não atingidos pela lesão, através de:
 - hematoma
 - infecção pós-cirúrgica
- Realização da biópsia em local que comprometa tratamento cirúrgico posterior, comprometendo a cirurgia de salvação do membro;

Tendo em atenção o referido anteriormente e, sempre que possível, é preferível que a biópsia seja feita na instituição onde o tratamento cirúrgico definitivo venha a ocorrer, e que o cirurgião que realiza o tratamento cirúrgico seja o mesmo que executou a biópsia.



Fig.60
Lesão lítica metáfiso-diafisária distal
do cúbito (a biopsar)



Fig. 61
Planificação do local de incisão.
Aplicação de garrote pneumático



Fig.62
Suspensão do membro.
Insuflação do garrote.

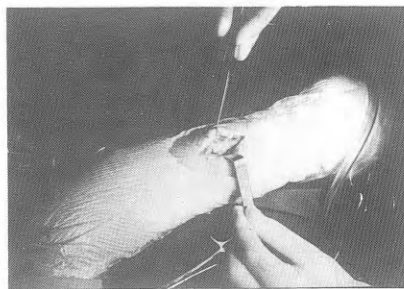


Fig. 63
Incisão até ao local a biopsar

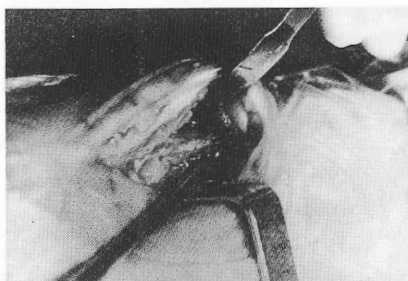


Fig. 64
Biópsia de material representativo da lesão.

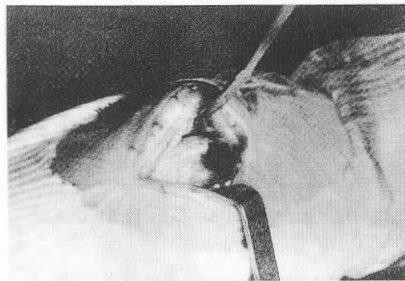


Fig. 65
Aspecto da lesão após a biópsia.

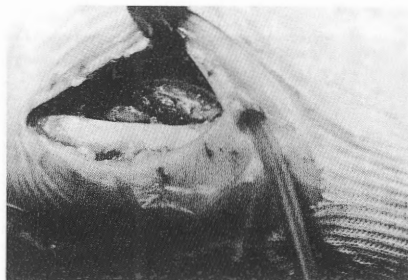


Fig. 66
Aplicação intracompartmental do sistema de drenagem

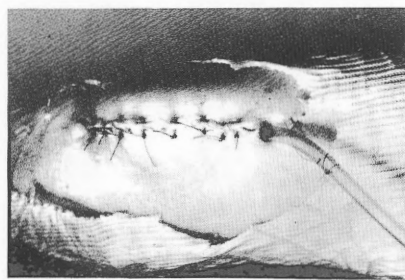


Fig. 67
Aspecto após sutura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1)(4) - Heare, T.C.; Enneking, W.F.; Heare, M.M.
Staging Techniques and biopsy of bone tumors.
Orthop. Clinics of North Am. - vol. 20, nº 3, Julho 1979.
- (2) - Brostrom, L.; Harris, M.A.; Simon, M.A., et al.
The effect of biopsy on survival of patients with osteosarcoma.
J. Bone J. Surg., nº 61-B, 209-212, 1979.
- (3) - Clark, C.R.; Morgan, C.; Sonutegard, D.a., et al.
The effect of biopsy on survival of patients with osteosarcoma.
J. Bone J. Surg., 59 A: 213-217, 1977.
- (5) - Campanacci, M.
Tumori; delle ossa e delle parti molli
A. Gaggi, Bologna, 1981.
- (6)(9) - Coombs, R.; Friedlander, G.
Bone Tumor Management
Butterworths, 1985.
- (7)(11) - Ayala, A.G.; Zornosa, J.
Primary bone tumors: Percutaneous needle biopsy
Radiology 149:675-679, 1983.
- (8) - El-Khoury, G.Y.; Terepka R.M.; Mickelson, M.R., et al.
Fine-needle aspiration biopsy of bone
J.Bone J-Surg., nº 65 A: 522-526, 1983.
- (10) - Simons, M.A.
Current concepts review: Biopsy of musculoskeletal tumors
J.Bone J. Surg., nº 64-A: 1253-1257, 1982.
- (11) - Schajowicz, F.
Tumors y lesiones seudotumorales de Huesos y Articulaciones.
Springer-Verlag, New-York, 1980.
- (13) - Mankin, H.J.; Lange, T.A.; Spanier, S.S.
The hazards of the biopsy in patients with malignant bone and soft tissue tumors.
J.Bone J. Surg., nº 64-A: 1121, 1983.

7 - ESTADIAMENTO DOS TUMORES ÓSSEOS

Sentindo, a limitação da classificação OMS/Schayowicz, que não define de per si, qual o comportamento biológico do tumor, e tem só em consideração a histogénese, Enneking⁽¹⁾ formulou em 1980 o seu sistema de estadiamento, que apresentamos, e no qual reconhecemos inúmeras virtudes.

As bases informativas colhidas na história clínica, no exame físico, o estadiamento imagiológico e a biópsia com o consequente diagnóstico histopatológico, fazem parte integrante deste sistema, assim como a presença ou ausência de metástases pulmonares.

Os propósitos deste estadiamento são: ⁽²⁾

- 1 - Incorporação dos factores prognósticos num sistema que descreva os graus progressivos de risco de recidiva local e metástases à distância.
- 2 - Relacionar este estadiamento com as indicações para o tratamento cirúrgico e terapia adjuvante.
- 3 - Fornecer um meio de comparação entre os diferentes métodos de tratamento e seus resultados

Baseado pois em considerações biológicas e na história natural do tumor, Enneking classificou os tumores ósseos em cinco categorias, as quais partilham entre si algumas características clínicas e radiológicas, bem como procedimentos cirúrgicos.

Também a partir das mesmas, formulou o seu sistema de estadiamento.⁽³⁾

Assim teremos:

1 - LESÕES BENIGNAS / LATENTES

- *Assintomáticas*
- *Descoberta acidental*
- *Causa de fractura patológica*
- *RX:* lesões bem limitadas havendo uma margem esclerótica visível, que representa reacção óssea, habitualmente sem deformação ou expansão óssea (tipo IA Lodwick)⁽⁴⁾
- *Cintigrama:* Ausência ou pequeno aumento da captação
- *TAC:* lesão homogénea, bem limitada
- *Histologia:* 1) razão células/matriz baixa; 2) matriz bem diferenciada; 3) características citológicas benignas (sem hipercromasia, anaplasia ou pleomorfismos); 4) existência de tecido fibroso ou osso cortical, como uma cápsula limitando a lesão; 5) pouca ou nenhuma reacção inflamatória ou proliferação.
- A *cirurgia* deverá ser levada a cabo se sintomáticas ou quando possa haver fracturas patológicas eminentes, e também quando de fácil acesso cirúrgico e que não envolva riscos funcionais.

2 - LESÕES BENIGNAS / ACTIVAS

- Moderadamente sintomáticas
- Descobertas pelo desconforto (dor) ou ocasionalmente por fractura patológica
- Crescem lentamente

- *RX*: lesões bem limitadas mas com margens irregulares. O aspecto interno da lesão é septado, irregular. Frequentemente há observação de expansão óssea, deformação ou protuberância (tipo IB de Lodwick).⁽⁵⁾
- *Cintigrama*: Aumento da captação mas numa área limitada e sobreponível à da lesão radiológica.
- *TAC*: Lesão homogénea, com a presença de osso reactivo mas irregular, e por vezes expansão da cortical
- *Histologia*: 1) Razão células/matriz, equilibrada, com distribuição homogénea da mesma; 2) matriz bem diferenciada; 3) características citológicas benignas; 4) existência de cápsula íntegra (ou de tecido fibroso ou ósseo); 5) existência de pequena zona circundante a essa cápsula, com presença de tecido reactivo, inflamatório e vascular; 6) Reabsorção óssea a nível da lesão mais por acção osteoclástica do que neoplásica. Esta reabsorção pode ser irregular.

Cirurgicamente uma ressecção ampla através do osso normal controla localmente a lesão em 95% dos casos. As curetagens têm um índice de recorrência significativa.

3 - LESÕES BENIGNAS AGRESSIVAS

- Frequentemente sintomáticas
- Descobertas por desconforto (dor), ou tumefacção crescente, ou em casos de ossos de carga por fractura patológica.
- *RX*: nota-se a existência de um interface irregular e infiltrante entre o osso normal e a lesão, formando assim uma zona de osso reactivo que incompletamente contém a lesão; destruição cortical, existência de reacção perióstica (triângulo de Codman) e extensão da lesão aos tecidos moles (Grau IC de Lodwick).⁽⁶⁾
- *Cintigrafia*: Aumento de captação (precoce e tardia) para além da área radiológica de lesão
- *TAC*: Presença de zonas heterogéneas na lesão, que é insuficientemente contida, com margens difusas de invasão nos tecidos moles
- *Histologia*: 1) razão células/matriz aumentada; 2) matriz diferenciada com graus vários de maturidade; 3) critérios citológicos benignos sem anaplasia ou pleomorfismo, mas com a presença frequente de núcleos hipercromáticos; 4) existência de invasão do tumor através da cápsula e da zona circundante de reactividade, invasão essa com aspecto de expansões digitiformes; 5) zona estreita, fina de pseudocápsula que circunda o tumor, mas não impede o seu crescimento; 6) a destruição óssea faz-se pelos osteoclastos reactivos, apesar de haver crescimento digitiforme do tumor no osso reactivo.

Cirurgicamente a ressecção alargada ou em bloco podem ser necessárias para controlo da lesão.

São lesões habitualmente sem metástases, mas muito raramente estas podem surgir.

4 - LESÕES DE BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE

- Massa de crescimento lento, mas doloroso
- Sintomática
- *RX*: Frequentemente há uma margem significativa de osso reactivo, irregular; Extensão do tumor aos tecidos moles ou zonas articulares; Expansão lesional ao canal medular; Presença de triângulo de Codman; Padrão endostal mosqueado (especialmente este) - (Grau II de Lodwick).⁽⁷⁾
- *Cintigrama*: aumento da captação (precoce e tardia) para além da área radiológica da lesão
- *TAC*: densidade lesional heterogénea; margem fina e invadida de osso reactivo; extensão da lesão em/ou sentido tecidos moles ou intra-óssea;
- *Histologia*: 1) razão células/matriz relativamente equilibrada; 2) matriz bem diferenciada e madura; 3) características citológicas de malignidade (de anaplasia, pleomorfismo, hiperchromasia, mitoses presentes mas raras); 4) várias quantidades de necrose, hemorragia e invasão vascular (raras em lesões benignas); 5) numerosas interrupções na continuidade da pseudocápsula com extensão directa do tumor ao osso reactivo.

Estas lesões têm todas as características das lesões invasivas, com malignidade local, mas com um baixo risco de metástases à distância e uma evolução lenta. No entanto podem surgir metástases pulmonares (surgimento tardio na evolução da doença) e são frequentemente solitárias.

Cirurgia pode tratar a lesão; Quimioterapia sistémica não é habitualmente necessária.

5 - LESÕES DE ALTO GRAU DE MALIGNIDADE

- Massas sintomáticas destrutivas
- Podem causar fractura patológica
- As zonas de destruição no seu crescimento, não são inibidas pelas barreiras de defesa naturais, e a lesão rapidamente destrói a cortical e estende-se aos tecidos adjacentes. Frequentemente cruzam placas de crescimento epifisário, e embora respeitem a cartilagem articular, estendem-se intra-articularmente nos locais de inserção capsular e ligamentar.
- *RX*: Devido à agressividade e à rapidez evolutiva da destruição óssea, a interface entre o osso reactivo e o lesado, é mal definida, de limites imprecisos e infiltrante no aspecto. A extensão endomedular é mal definida, a reacção perióstica é pequena (triângulo de Codman de pequenas dimensões), com destruição cortical extensa e invasão precoce para os tecidos moles. (Grau III Lodwick)⁽⁸⁾
- *Cintigrama*: Aumento de captação (precoce e tardia), para além da área radiológica da lesão. Por vezes é o primeiro exame a demonstrar a presença de "Skip Metastases"
- *TAC*: Avalia a extensão intraóssea, invasão de tecidos moles
- *Histologia*: 1) Elevada razão células/matriz; 2) matrizes indiferenciadas ou imaturas; 3) características citológicas de malignidade (mitoses abundantes, invasão vascular, necrose, hemorragia, e destruição dos tecidos normais pelas

células tumorais); 4) ausência ou presença pouco significativa da capsulação; 5) presença de skip metastases.⁽⁹⁾

- Metástases à distância em 10% dos casos, habitualmente pulmonares aquando do diagnóstico

Cirurgia para controlo da lesão; quimioterapia (neo e adjuvante) para controlo sistémico e local.

Antes ainda de procedermos ao estadiamento propriamente dito alguns esclarecimentos acerca de elementos utilizados na classificação anterior impõem-se, como sejam:

= METÁSTASES =

Contrariamente aos carcinomas, os tumores ósseos disseminam-se quase exclusivamente através da corrente sanguínea; o sistema linfático ósseo é pouco significativo em termos de disseminação metastática, mas quando esta existe (10% dos casos) é factor de mau prognóstico.⁽¹⁰⁾

A disseminação hemática manifesta-se nas fases iniciais pelo envolvimento pulmonar e secundariamente pelo envolvimento ósseo à distância. Raramente a metastização óssea à distância é o primeiro sinal de envolvimento. Com o uso da quimioterapia, esta localização óssea, tem-se tornado cada vez mais frequente.

= "SKIP METASTASES" =

É habitualmente um nódulo tumoral, que está localizado no mesmo osso envolvido pelo tumor principal, a jusante deste, mas que não está na continuidade da lesão. Skip Metastases transarticulares estão localizadas na metáfise a jusante do tumor

principal;⁽¹¹⁾ estas lesões são frequentemente observadas em tumores com alto grau de malignidade, e desenvolvem-se pela embolização de células tumorais dentro dos sinusóides da medula óssea. São com efeito micrometástases locais que não passaram à circulação, pensando-se que ocorrem através das anastomoses venosas periarticulares.

Incidência clínica é variável sendo de cerca de 1% ⁽¹²⁾.

Quando presentes são um factor de mau prognóstico.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

= RECIDIVAS LOCAIS =

A recidiva local é devida a uma ressecção inadequada ou a um crescimento subsequente tanto de uma lesão benigna como maligna. Uma ressecção cirúrgica adequada é o factor determinante principal do controlo local da lesão.

95% de todas as recidivas locais, independentemente da histologia, surgem nos primeiros 24 meses após cirurgia.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾

A recidiva local de um sarcoma de alta malignidade diminui a taxa de sobrevida em 50%, e quando tal acontece no decurso da quimioterapia tem ainda um pior prognóstico.⁽¹⁸⁾

= ENVOLVIMENTO ARTICULAR =

É pensamento comum que a cartilagem articular é uma barreira à progressão tumoral, no entanto Simon ⁽¹⁹⁾ afirma a presença de tal envolvimento em cerca de 44% dos seus casos estudados e define 4 mecanismos para tal invasão:

1 - Pericapsular

2 - Extensão directa ao longo de estruturas intra-articulares

3 - *Fractura patológica com traço intra-articular*

4 - *Extensão directa através da própria cartilagem (rara)*

Postos estes "esclarecimentos" vamos então enumerar pormenorizadamente o Sistema de Estagiamento proposto por Enneking ⁽²⁰⁾ também conhecido por GTM (G de grau histológico; T localização anatómica; M presença ou ausência de metástases)

G — GRAU HISTOLOGICO

Divide-se em G0 (benigno); G1 (baixa malignidade); G2 (alta malignidade)

Esta graduação parte de uma combinação das características histológicas, radiográficas e clínicas. Assim:

— G0 - Benignos

- *Histologia:* citologia benigna, diferenciação nítida; baixa a moderada razão células/matriz
- *RX:* Lodwick IA, IB ou IC, variando de nitidamente limitadas aos finamente capsulados e com envolvimento dos tecidos moles
- *Clínica:* cápsula nítida sem Skip Metastases; metástases ausentes ou raras; crescimento variável, predominante em adolescentes e adultos jovens.

O comportamento das lesões G0 pode ser latente, activo e agressivo. São melhor prognosticadas pelos seus aspectos radiológicos, e clínicos.

— *G1- Baixa malignidade*

- *Histologia*: algumas mitoses, diferenciação moderada, matriz reconhecível
- *RX*: Grau II de Lodwick com sinais de invasão lenta.
- *Clínica*: crescimento lento, invasão para além da cápsula ou pseudocápsula, sem skip metastases e metástases à distância esporádicas.

A sua distinção é fundamentalmente histológica, apoiando-se ainda nas características radiológicas, estagiamento e clínica.

— *G2 - Alta malignidade*

- *Histologia*: mitoses frequentes, diferenciação pouco aparente, matriz imatura e escassa; critérios citológicos de malignidade alto grau: Anaplasia, pleomorfismo, hipercromatismo.
- *RX*: Grau III Lodwick: Destrutivo, invasivo
- *Clínica*: crescimento rápido, sintomático, presença de metástases (skip metastases, e frequentemente à distância).

Em resumo, a graduação cirúrgica em G0, G1 ou G2 requer uma correlação clínica, radiológica e histológica, e só dessa forma pode ter fiabilidade.

Embora alguns tipos histológicos de sarcomas, possam ter lesões preponderantemente no grau 1 ou no grau 2, cada lesão deve ser enquadrada nas suas próprias características antes de que qualquer classificação lhe seja atribuída.

GRAU DE ESTADIAMENTO CIRÚRGICO

(Adaptado Enneking)⁽²¹⁾

Baixa Malignidade G1	Alta Malignidade G2
Osteossarcoma Paraosteal Osteossarcoma endostal	Osteossarcoma clássico Sarcoma pós irradiação Sarcoma da doença de Paget
Condrossarcoma secundário Fibrossarcoma, Sarcoma do sínd.de Kaposi, Fibrohistio- citoma maligno atípico	Condrossarcoma primário Fibrossarcoma Histiocitoma fibroso maligno Sarcoma primário não identificado
Hemangioendotelioma Hemangiopericitoma Lipossarcoma mixóide	Angiossarcoma Hemangiopericitoma Lipossarcoma pleomórfico Neurofibrossarcoma (Schawanoma) Rabdomiossarcoma Sinovioma
Sarcoma de células claras, sarcoma epitelióide Cordoma Adamantinoma Sarcoma de células alveolares outros e indiferenciados	Sarcoma de células alveolares outros e indiferenciados

— T - LOCALIZAÇÃO ANATÔMICA

A localização anatômica (T) é dividida em:

— *T0*- A lesão permanece confinada dentro da cápsula e não se estende para lá dos limites do seu compartimento anatômico de origem. *Intracapsular* .

— *T1*- A lesão tem extensões extracapsulares, tanto por continuidade ou por zonas satélites isoladas, para além da zona óssea reactiva, mas tanto a lesão como a zona reactiva envolvente estão contidas dentro do compartimento anatômico limitado pelas barreiras anatômicas à extensão do tumor: osso cortical, cartilagem articular, cápsula articular.

Para serem classificadas como T1, tanto as lesões como a sua pseudocápsula têm de estar dentro do compartimento anatômico. *Extracapsular, intracompartimentais* .

— *T2*- Lesões estendendo-se para além das barreiras compartimentais atingindo os tecidos moles envolventes. O envolvimento extracompartimental, pode ser tanto por extensão de uma lesão intracompartimental ou por surgimento "de novo" nos tecidos extracompartimentais, ou por transmissão inadvertida por traumatismo ou excisão cirúrgica. *Extracapsular, extracompartimental* .

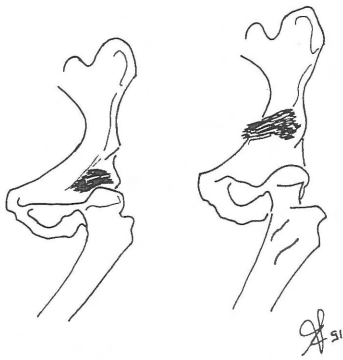


Fig. 68

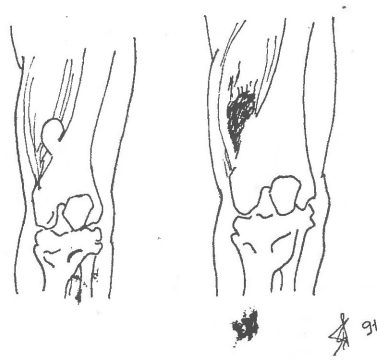


Fig. 69

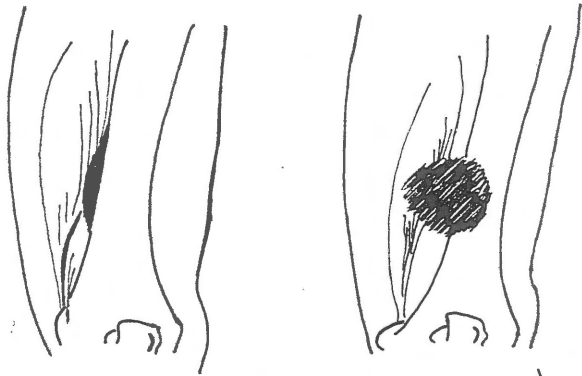


Fig. 70

Fig. 68 — Condrossarcoma central

(Esq.) o tumor está contido no interior da cortical (T1)

(Dir.) quando o tumor destrói a cortical e invade os tecidos moles ou a articulação contígua torna-se extracompartmental (T2)

Fig. 69 — Condrossarcoma periférico

(Esq.) se o tumor não ultrapassa a fascia profunda dos músculos contíguos deve classificar-se como T1.

(Dir.) se o tumor invade o músculo que o recobre ou invade o canal medular deve considerar-se T2

Fig. 70 — Condrossarcoma periósteo

(Esq.) Tumor contido pela cortical óssea e pela fascia profunda (intracompartmental - T1)

(Dir.) quando o tumor ultrapassa uma destas duas barreiras torna-se extracompartmental (T2)

— **M - METASTASES**

Subdivide-se: **M0** - ausência de metástases regionais ou à distância

M1 - presença de metástases regionais ou à distância

Estes três factores **G**, **T** e **M**, são combinados para formar os critérios de estadiamento progressivo das lesões tumorais.⁽²²⁾

Os estádios das lesões benignas são designados pelos números árabes 1, 2 e 3.

Estádio 1 (latente) — Lesões clinicamente latentes e radiológica e histologicamente benignas (G0)

- São anatomicamente confinados dentro de uma cápsula bem definida (T0)
- As metástases não estão presentes (M0).

Estádio 2 (activo) — Lesões são também histologicamente benignas (G0), intracapsulares (T0) e sem metástases (M0).

Estádio 3 (Agressivo) — Lesões histologicamente benignas (G0); São extracapsulares (T1) e por vezes extracompartimentais (T2). Habitualmente sem metástases (M0), raramente presentes (M1).

Os estádios das lesões malignas são designados por números romanos **I**, **II** e **III**. São ainda subdivididos em **A** (intracompartimentais) e **B** (extracompartimentais).

Estádio IA — Lesões de baixa malignidade (G1), intracompartimentais (T1) e sem metástases (M0).

Estádio IB — Lesões de baixa malignidade (G1), extracompartimentais (T2) e sem metástases (M0).

Estádio IIA — Lesões de alta malignidade (G2), intracompartimentais (T1) e sem metástases (M0).

Estádio IIB — Lesões de alta malignidade (G2), extracompartimentais (T2) e sem metástases (M0).

Estádio IIIA — Lesões de alta malignidade (G2), intracompartimentais (T1) e com metástases regionais ou à distância (M1).

Estádio IIIB — Lesões de alta malignidade (G2), extracompartimentais (T2) e com metástases regionais ou à distância (M1).

ESTADIAMENTO DAS LESÕES BENIGNAS

	1	2	3
Grau	G ₀	G ₀	G ₀
Localização	T ₀	T ₀	T ₁ - T ₂
Metástases	M ₀	M ₀	M ₀ - M ₁
Evolução Clínica	Latente Regressão espontânea	Progressivamente activo Expande osso	Agressiva, invasiva destroi cortical
Grau Radiológico	IA	IB	IC
Isótopos (Cintigrama)	Captção semelhante à normal	Aumento captção na lesão	Aumento captção para além da lesão
Angiografia	Sem reacção neovasacular	Reacção neovasacular ligeira	Reacção neovasacular moderada
T.A.C.	Limites lesão intactos, cápsula bem definida, Homogeneidade	Limites lesão intactos, cápsula fina, expansível Homogeneidade	Limites indistintos, progressão lesão extracapsular e/ou extracompartmental Heterogeneidade

ESTADIAMENTO DAS LESÕES MALIGNAS

	I A	I B	II A	II B	III A	III B
Grau	G1	G1	G2	G2	G1 - 2	G1 - 2
Localização	T1	T2	T1	T2	T1	T2
Metástases	M0	M0	M0	M0	M1	M1
Evolução Clínica	Sintomático Crescimento lento	Massa sintomática crescimento lento	Sintomático Crescimento rápido	Sintomático Crescimento rápido Massa fixa Fractura patológica	Sintomas sistêmicos Nódulos palpáveis Sintomas pulmonares	
Cintigrama	Aumento captação	Aumento captação	Aumento captação para além limites radiográficos	Aumento captação para além limites radiográficos	Lesões pulmonares Aumento captação	
Grau Radiológico	II	II	III	III	III	
Angiografia	Reacção neurovascular ligeira	Reacção neurovascular ligeira	Marcação reacção neurovascular	Marcação reacção neurovascular	Marcação reacção neurovascular	
T.A.C.	Cápsula irregular ou invasão para além desta Intracompartimental	Localização ou extensão extracompartimental	Pseudocápsula invasida Intracompartimental	Pseudocápsula invasida Extracompartimental	Lesões pulmonares	

IMPLICAÇÕES DESTE ESTADIAMENTO NO TRATAMENTO CIRÚRGICO ⁽²³⁾⁽²⁴⁾

LESÕES BENIGNAS

Estádio 1 - Estas lesões têm uma taxa de recidiva negligenciável após excisão intracapsular (p.e.- curetagem), porque a sua história natural evolui para a cura espontânea.

O melhor procedimento em termos de segurança de margem obtida seria, e caso não fosse causador de morbidade ou incapacidade funcional, a ressecção em bloco, que no entanto nos parece desnecessária nestas situações.

Estádio 2 - Estas lesões têm uma taxa de recidiva significativa após procedimento intracapsular (curetagem), mas no entanto excisões marginais em bloco dão taxas de recidivas pouco significativas.

Assim propõe-se sempre que possível ressecção em bloco, mas quando esta implicar riscos significativos na morbidade ou incapacidade funcional, excisão intracapsular associada a adjuvantes físicos (fenol, cimento, criocirurgia).

Estádio 3 - Estas lesões têm altas taxas de recidivas após procedimentos intracapsulares ou marginais.

Margens cirúrgicas para além das extensões da zona de osso reactivo são as mais indicadas nestes casos.

LESÕES MALIGNAS

Em face dos actuais protocolos de utilização da quimioterapia, que diríamos obrigatória, em esquema neo-adjuvante, vamos considerar o aspecto cirúrgico de acordo com a resposta clínica e imagiológica da lesão e metástases.

Estádio IA - Devido à sua localização intracompartimental estas lesões são excelentes candidatos à excisão e não à amputação.

As ressecções alargadas estão aqui indicadas, havendo taxas de recidiva insignificantes.

Estádio IB - Quando intracompartimentais procedimento idêntico ao anterior. As lesões extracompartimentais exigem ressecções alargadas, com soluções cirúrgicas de técnica difícil em caso de atingimento articular. Quando as lesões atinjam estruturas neurovasculares e com fraca resposta à quimioterapia - considerar cirurgia radical.

Esta também deve ser tomada em conta em caso de recidiva.

Estádio IIA - Alto grau de malignidade, lesões altamente destrutivas, raramente intracompartimentais; o seu controlo é conseguido cirúrgicamente por ressecções radicais na ausência de resposta à quimioterapia ou por ressecções alargadas quando aquela for favorável.

Estádio IIB - A forma mais correcta de conseguir o seu controlo é através de margens radicais.

Quando não é possível a salvação do membro, a desarticulação poderá ser encarada.

Estádio III - O controle da doença requer tanto o tratamento cirúrgico apropriado quer da lesão primária quer do controle das metástases pulmonares ou outras metástases à distância.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) (2) - Enneking, W.F.; Spanier, S.S.; Goodman, M.A.
A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma
Clín. Orthop. 153: 106, 1980.
- (3) (14) (20) (21) (22) (23) - Enneking, W.F.
A system of staging musculoskeletal neoplasms
Clín. Orthop. and Related Res. 204, 1986.
- (4) (5) (6) (7) (8) - Lodwick, G.S.; Wilson, A.J.; Farrel, C.; Virtamma, P.;
Dittrich, F.
Determining Growth rates of focal lesions of bone from radiographs.
Radiology, nº 134 - 577, 1980.
- (9) - Enneking, W.F.; Kagan, A.
"Skip" metastases in osteosarcoma
Cancer, 36:2192, 1975.
- (10) - Jefree, G.M.; Price C.H.G.; Sissins H.A.
The metastatic spread of osteosarcoma
Br. J. Cancer, 32: 87-107, 1975.
- (11) - Enneking, W.F.; Kagan, A.
Intramarrow spread of osteosarcoma.
In Management of primary bone and soft tissue tumors, pp 171-177,
Chicago, Yearbook medical, 1976.

- (12)(13) - Malawer M.M.; Dunham W.F.
Skip metastases in osteosarcoma: Recent experience.
J. Surg. Oncol. n° 22:236-245, 1983.
- (15) - Enneking, W.F.
Musculoskeletal tumor surgery
Vol. I, pág. 1-60. New York, Churchill-Livingstone, 1983.
- (16) - Enneking; Spanier, S.S.; Malawer, M.M.
The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh.
Cancer, 47: 1005-1022, 1981.
- (17) - Simon, M.A.; Spanier, S.S.; Enneking, W.F.
The management of soft tissue tumors of the extremities
J. Bone J. Surg. n° 60: 317, 1976.
- (18) - Sweetnam, R.
Surgical management of primary osteosarcoma.
Clin. Orthop., 111, 57-64, 1975.
- (19) - Simon, M.A.
Intra-articular extension of adult primary bone sarcomas:
Implications for limb-sparing surgical procedures.
in Chao Eys; Ivins, J.S. (eds.): Tumor Prothesis for bone and joint reconstruction. The design and applications cap. 13,
Thieme-Stratton, New York, 1983.
- (24) - Sim, F.H.
Diagnosis and treatment of bone tumors - A teaching approach.
in Sim, F.H. - Principles of Surgical Treatment, New-Jersey, 1983.

8 - TRATAMENTO DOS TUMORES MALIGNOS PRIMITIVOS DOS OSSOS

O tratamento dos tumores malignos primitivos dos ossos, tem por finalidade "última" o aumento da sobrevida e a manutenção da sua qualidade.

Actualmente o papel que a quimioterapia neoadjuvante desempenha é primordial, pois para além de ser a primeira abordagem em termos de tratamento propriamente dito, da resposta por ela induzida, vai depender o restante tratamento.

À quimioterapia neoadjuvante cabe a tentativa de controlo da lesão, bem como a prevenção das metástases pulmonares.

Assim a cirurgia será considerada de acordo com a resposta clínica e imagiológica da lesão e a existência ou não de metástases, bem como, e fundamentalmente, pela avaliação histológica dessa resposta a nível da lesão.

Para além da cirurgia da lesão, que contribui para o controlo local da mesma, a cirurgia das metástases pulmonares, culminando o controlo sobre estas, melhorou significativamente o prognóstico desta patologia.

Como complemento, a utilização da radioterapia, quando indicada, contribui também para a melhoria da sobrevida.

8.1 - QUIMIOTERAPIA

Introdução

A era moderna na quimioterapia inicia-se com Huggins e Hodges⁽¹⁾ em 1940, ao demonstrarem respostas no tratamento do carcinoma da próstata com a administração de estrogéneos.

A partir de 1945, acelera-se a introdução de novos agentes quimioterapêuticos.

No período que decorreu entre 1960-1970, com o conhecimento da cinética celular e da sua aplicação à quimioterapia clínica, bem como o conhecimento da acção farmacológica das drogas, inicia-se a era da quimioterapia científica e da racionalização do tratamento anti-neoplásico.

No período de 1970-1980 é implantado o conceito de terapêutica multidisciplinar e conseguem-se os primeiros resultados animadores com a quimioterapia adjuvante.

Surgem então as primeiras manifestações da toxicidade tardia da quimioterapia especialmente quando associada à radioterapia.

8.1.1 - Mecanismos de acção das drogas citostáticas

Antes de estabelecer qualquer noção, tenhamos presentes as considerações tecidas sobre o ciclo celular, que é caracterizado por uma série sequencial de fases, distinguidas por diferentes alterações bioquímicas.

Especificidade das drogas citostáticas no ciclo celular

Os agentes anti-neoplásicos dividem-se basicamente em dois grupos de acordo com a sua acção no ciclo celular: agentes específicos de ciclo (fase) e agentes não específicos de ciclo (fase)

1 - Agentes específicos de ciclo ou fase

A actividade citotóxica das drogas anti-neoplásicas deste grupo exerce-se preferencialmente numa determinada fase do ciclo (Quadro 4) (3)

Farmacologicamente a maioria é classificada como anti-metabolitos.

São mais efectivos nos tumores em que há uma grande proporção de células em divisão activa.

QUADRO 4 - DROGAS CITOSTÁTICAS ESPECÍFICAS DO CICLO CELULAR OU FASE	QUADRO 5 - DROGAS CITOSTÁTICAS NÃO ESPECÍFICAS DO CICLO CELULAR (FASE)
<p><i>DEPENDENTES - FASE S</i> ANTIMETABÓLITOS Cytarabina (Ara-C) Fluorouracilo (5-Fu) Mercaptopurina (6-MP) Thioguanina (6-TG) Hidroxiureia Procarbazine Prednisolona</p> <p><i>DEPENDENTES - FASE G₁</i> Asparaginase Corticoides</p> <p><i>DEPENDENTES - FASE M</i> VINCA ALCALOIDES Vincristina Vinblastina</p> <p>PODOFILOTÓXINAS Etoposide (VP-16) Teniposide (VM-26)</p> <p><i>DEPENDENTES - FASE G₁</i> Bleomicina</p>	<p><i>AGENTES ALQUILANTES</i> Busulfan Clorambucil Ciclofosfamida Melfalan (L-PAM) Mecloretámine (mostarda nitrogenada)</p> <p><i>NITROSUREIAS</i> Semustine (Me-CCNU) Carmustine (BCNU) Lomustine (CCNU)</p> <p><i>ANTIBIÓTICOS</i> Actinomicina D Doxorubicina (ADR) Daunorubicine</p> <p><i>OUTROS</i> Dacarbazina (DTIC) Platínum</p>

Adaptado de Dorr, R.T.; Fritz, W.L.: Cancer Chemotherapy Handbook, 1984.

2 - Agentes não específicos de ciclo ou fase

Este grupo compreende fármacos activos em tumores com grande massa tumoral, com fracção de crescimento, índice mitótico e índice de captação baixos (Quadro 5)⁽⁴⁾.

8.1.2 - Principais Agentes Farmacológicos Anti-neoplásicos.

Os mecanismos de acção das drogas que conduzem à morte celular, ainda não completamente esclarecidos, estão quimicamente relacionados com a sua interferência na síntese do ADN, ARN e proteínas.

Os agentes anti-neoplásicos classificam-se em 6 grandes grupos de acordo com o seu mecanismo de acção: agentes alquilantes, antimetabolitos, derivados vinca alcalóides, podofilotoxinas, agentes hormonais e agentes imunoterápicos (Quadro 6).⁽⁵⁾

<i>PRINCIPAIS GRUPOS FARMACOLÓGICOS DAS DROGAS ANTI-NEOPLÁSICAS</i>	
<p>I-AGENTES ALQUILANTES A-AG.ALQUILANTES CLÁSSICOS 1.Cloroethylaminas Clorambucil Ciclosfosfamida Ifosfamida Mecloretamina Melfalam 2.Etylenaminas Thio-tepa 3.Sufonatos Alquilos Busulfam B-NITROUREIAS Carmustine (BCNU) Estramustine Lomustine (CCNU) Semustine (Me-CCNU) Streptozocin C-ANTIBIÓTICOS 1.Antraciclénos Daunorubicina Doxorubicina Rubidazona 2.Outros Antibióticos Actinomicina Mitomicina Mitramicina Bleomicina Mitoxantrone</p> <p>II-ANTIMETABOLITOS A-ANTAGONISTAS DOS FOLATOS Metotrexate</p>	<p>B-ANTAGONISTAS DAS PURINAS Mercaptopurina Tioguanina C-ANTAGONISTAS DAS PIRIMIDINAS Citarabina Fuorouracilo Ftorafur</p> <p>III-AG. HORMONAIAS A-Estrogeneos B-Progestageneos C-Androgeneos D-Corticoides E-Ag. Anti-hormonais</p> <p>IV-AG. IMUNOTERAPICOS Bacilos calmete-guerin (BCG) Corynebacterium Levamisol (MER)-do BCG</p> <p>V-VINCA ALCALOIDES Vinblastina Vincristina Vindesina Etoposide Tecniposide</p> <p>VI-VÁRIOS Hidroxiureia Asparaginase Procarbазina</p>

Adaptado de Dorr, R.T.; Fritz, W.L.: Cancer Chemotherapy Handbook, 1984.

Farmacologia das Drogas Citostáticas

O efeito terapêutico das drogas anti-neoplásicas depende de vários factores como: bio-transformação, absorção, distribuição, excreção, dose, interações com outras drogas, determinantes da sua concentração a nível plasmático e dos locais onde vão exercer a sua acção e consequente variabilidade terapêutica.

A absorção dos citostáticos está dependente da via de administração: oral, endovenosa (bolus ou perfusão), intramuscular, intra-arterial, intra-cavitária, etc..

A via de administração deve ser seleccionada de maneira a assegurar a maior concentração da droga activa a nível celular e por conseguinte melhor efeito terapêutico.

As drogas após a sua administração e absorção ligam-se à albumina sérica ou outros componentes sanguíneos, atravessando vários compartimentos do corpo, incluindo o espaço vascular e extracelular até à sua penetração nas células.

Observemos como se processa a farmacocinética destes agentes terapêuticos através de algumas referências à farmacocinética das drogas mais utilizadas em quimioterapia óssea. (Quadro 7) ⁽⁶⁾

DOSE, TOXICIDADE E FARMACOCINÉTICA DOS AGENTES ANTINEOPLÁSICOS MAIS UTILIZADOS
EM QUIMIOTERAPIA DOS TUMORES ÓSSEOS (Adaptado de Chabner e Meyers, 1989)

TOXICIDADE AGUDA				DURAÇÃO INFUSÃO	POSOLOGIA
AGENTE	VIA	DOSE ₂ (mg/m ²)	VEÍCULO DE ADMINISTRAÇÃO		
ALCALÓIDES					
VINCISTINA	e v	1.0	100 ml soro fisiológico	1 - 5 minutos	Semanal
VIMBLASTINA	e v	4.0	100 ml soro fisiológico	1 - 5 minutos	Semanal
ANTIBIÓTICOS					
DOXORUBICINA	e v	75	5 mg/ml água destilada	1 - 5 minutos	Trisemanal
DOXORUBICINA	e v	20	5 µg/ml água destilada	1 - 5 minutos	Semanal
DAUNORUBICINA	e v	30	1 mg/ml água destilada	1 - 5 minutos	3 id trisemanal
BLEOMICINA	e v	10	5 U/ml soro fisiológico	Teste dose 1 minuto depois em bolus	Semanal
	IM	10	15 U/ml soro fisiológico		Semanal
	S.C.	10	15 U/ml soro fisiológico		Semanal
ANTIMETABOLITOS					
METOTREXATO	e v	25	10-25 ml dextrose 5% ou soro fisiológico	Bolus	Bisemanal
	e v	1500 com resgate	100 ml dextrose a 5% ou soro fisiológico	10 minutos	Trisemanal
	IM	25	25 ml de soro fisiológico		Bisemanal
	i.t	12 (dose total)	10 ml de solução Elliot	1 - 5 minutos	4 id
ALQUILANTES					
CICLOFOSFAMIDA	e v	400	200 mg/ml água destilada	Bolus	5 id
	p.o	100			14 id
MELPHALAN	p.o	4	Diluição em 100-200 ml Dextrose 5%		id
	ev	8		30 - 45 minutos	5 id
BUSULFAN	p.o	2-6			id
CIS-DIAMINEDI-CLOROPLATÍNIO	ev	50-100	1000 ml/m ² soro fisiológico	6 h	Semanal (4 semanas)
		20	150 ml soro fisiológico	1 h	5 id
MISTOS					
DTIC (Dacarbazina)	ev	375	10 mg/ml (Dextrose a 5%)	10-15 minutos	Três/três semanas ou quatro/quatro semanas

TOXICIDADE AGUDA			OUTRA TOXICIDADE	ELIMINAÇÃO	SEMI-VIDA PLASMÁTICA (h)
GV GB	PLAQUETAS	NÁUSEAS VÔMITOS			
Ligeira	Ligeira	Ligeira	Neuropatia periférica	Metabólica	2,6
Grande	Grande	Ligeira	Mucosite	Metabólica	3,1
Grande	Grande	Moderada	Alopécia, Cardiomiopatia	Metabólica	3/25
Moderada	Moderada	Moderada	Alopécia, Cardiomiopatia ligeira	Metabólica	3/25
Grande	Grande	Moderada	Alopécia, Cardiomiopatia	Metabólica	?
Rara	Rara	Moderada	Alter. cutâneas, fibrose pulmonar, febre, reac. alérgicas	Renal	0,4 / 2
Moderada a grande	Moderada a grande	Moderada	Estomatite	Renal	2 / 8
Ligeira	Ligeira	Moderada	Disfunção hepática insuf. renal	Renal	2 / 8
Moderada a grande	Moderada a grande	Ligeira a moderada	Estomatite	Renal	2 / 8
Ligeira	Ligeira	Ausentes	Febre; disfunção motora	Renal	12 (csf)
Grande	Ligeira	Moderada	} Cistite Retenção hídrica Alopécia	Metabólica	6 - 12
Moderada	Ligeira	Ligeira			
Moderada	Moderada	Grande	Leucemia	Metabólica	2
Grande	Grande	Moderada			
Grande	Grande	Ligeira	Fibrose pulmonar	Metabólica	2
Moderada	Moderada	Severos	Falência renal Hipomagnesémia Neuropatia periférica	Renal metabólica	0,3
Ligeira	Ligeira	Moderada			
Ligeira	Ligeira	Grande	Síndrome gripal	Metabólica	0,65

= ANTIMETABOLITOS =

Antifolatos

Os antifolatos são agentes que, devido à sua semelhança estrutural com intermediários fisiológicos, são aceites nessa função nas reacções bioquímicas vitais e assim interferem com os processos celulares.⁽⁷⁾

Dentre estes estudaremos o metotrexato.

- Mecanismo de Acção

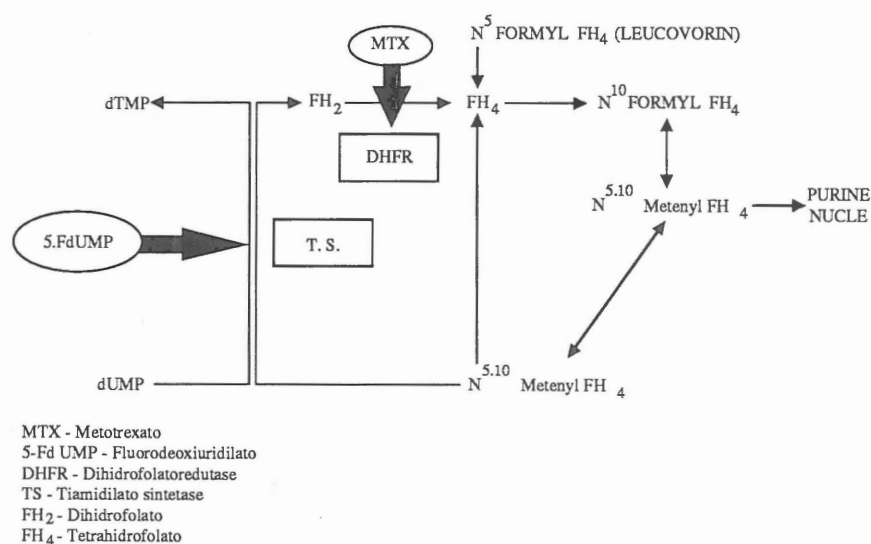
O metotrexato exerce os seus efeitos citotóxicos através da inibição do enzima dihidrofolato redutase.⁽⁸⁾

Este enzima é responsável pela manutenção do circuito intracelular de folatos, na sua forma reduzida.

Como resultado da inibição da redutase, o metotrexato causa uma acumulação dos folatos celulares na forma activa oxidada, e uma cessação inicial de timidilato (timidilato sintetase, enzima catalizador da acção que passa o tetrahydrofolato em dihydrofolato) e depois da síntese em nucleotidos timina (Zaharko et al., 1977) (Quadro 8).⁽⁹⁾

Em resumo o MTX exerce a sua actividade pela sua ligação à dihydrofolato-redutase, e assim inibindo a formação de tetrahydrofolato a partir dos dihydrofolatos. Isto interfere com a síntese de novo de tiamidilato e purina.⁽¹¹⁾

Os efeitos biomédicos do metotrexato podem ser revertidos pela administração de folato reduzido. O agente mais comum utilizado neste resgate é o leucovorin, que previne a toxicidade do metotrexato na medula óssea e no epitélio gastrointestinal se fôr administrado em doses suficientes após 6 a 36 horas da infusão de metotrexato em altas doses. Exposições prolongadas ao metotrexato originam toxicidade clinicamente significativa.



Quadro 8

Locais de acção do METOTREXATO (MTX) e do 5-fluorodeoxiuridilato (5-FdUMP). Metotrexato bloqueia a Dihidrolfolato redutase (DHFR) e 5 FdUMP inibe a timidilato sintetase (TS) (Donehower et al., 1979).⁽¹⁰⁾

A dose de leucovorin necessária para reverter a toxicidade do metotrexato, depende da concentração do antifolato na altura da administração do antídoto (Goldin et al., 1954).⁽¹²⁾

O Citrovorum factor ou Leucovorin (ácido folínico) repõe as reservas de folato e fornece assim o produto esgotado na célula pela actividade do metotrexato (ver Quadro 9).⁽¹³⁾

Quimioterapia com altas doses de Metotrexato
Utilização do Leucovorin

1. Pré-hidratação

12 horas antes da administração de MTX, fazer perfusão com

- Dextrose a 5% (1,5 l/m²)
- HCO₃⁻ 100 meq/l
- KCl 20 meq/l

Testar pH urinário, verificando a sua alcalinização (pH 7 ou >).

2. Infusão do Agente

- Protocolos Jaffe: 50 a 250 mg/Kg MTX em infusão 6 h.
- Continuar hidratação (3l/m²) por 24 h.
- Começar Leucovorin 2 h. após a infusão (15 mg/m² cada 6 h.; 7 doses)
- Protocolos 369: 50 mg/m² MTX ev + infusão MTX à dose de 1,5 gr/m² durante 36 h.
- Às 36 h. começar Leucovorin em infusão 200 mg/m² durante 12 h.
- Às 48 h., Leucovorin (25 mg/m² cada 6 h.; 6 doses)

3. Monitorização

Nos protocolos de Jaffe ou nos regimens de 36 h., nível de MTX témia > 5x10⁻⁷ M às 48 h. exigem resgate adicional
Os níveis de MTX deverão ser repetidos cada 48 h. e a dose de leucovorin ajustada até que a MTX témia seja < 5x10⁻⁸ M

Adaptado de De Vita, Helman e Rosenberg, 1989.

Quadro 9

Quanto à toxicidade do MTX poderemos dividi-la em dois grupos:

- 1 - Relacionada com a acção da droga sobre tecidos rapidamente proliferativos (medula óssea, epitélio intestinal e oral)
— Mielossupressão e mucosite

2 - Relacionada com a acção da droga sobre tecidos não proliferativos.

2.1 - Toxicidade renal

A toxicidade renal pensa-se estar relacionada com a precipitação tubular de Metotrexato;

2.2 - Toxicidade hepática

2.2.1 - Aguda

Hiperbilirrubinémia

2.2.2 - Crónica

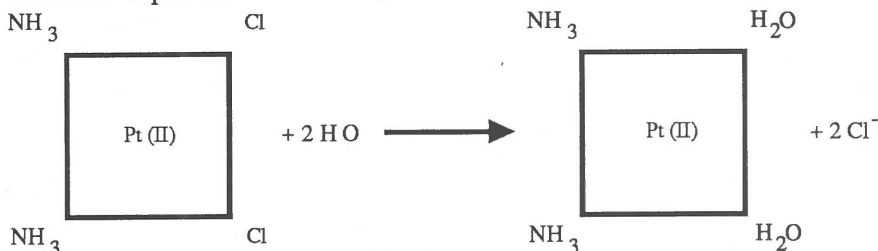
Fibrose hepática, cirrose.

= AGENTES ALQUILANTES =

Actuam por intervenção química com o próprio DNA através da formação de ligações covalentes com este. Neste caso encontra-se a ciclofosfamida e o cisplatinium.

Este último entra para as células por um mecanismo de transporte activo através da sua ligação aos amino-ácidos leucina e glutamina.

O cisplatinio (cis-DDP, cisplatinium diaminedicloro), tem uma actividade que se compreende melhor através das suas propriedades em meio aquoso.



Quadro 10 (14)

Platinum (metal pesado) tem ligações divalentes: com o cloro (ligações fracas) e com o NH₃ (nitríco) que são fortes ligações covalentes. Só a estrutura cis-dicloro é um agente anti-tumoral activo.

Ambos os íões cloro são lentamente deslocados pela água em processo que pode ser acelerado em meio intracelular, produzindo uma solução aquosa.

Esta solução aquosa que é um complexo carregado positivamente interage com as localizações nucleofílicas no DNA, RNA ou proteínas formando ligações covalentes.

Os locais de eleição para essa interacção são as ligações N⁻ da Guanina e N³ da Citosina (Scovell e O'Connor, 1977).⁽¹⁵⁾

As consequências desta interacção do cis-DDP com o DNA, podem produzir alterações na configuração do DNA e inibição da sua síntese (Cohen et al., 1979).⁽¹⁶⁾

Devido a este mecanismo é sempre necessário hidratar o doente 4 a 6 horas antes da administração de cisplatínio, pois este é potencialmente nefrotóxico.

Os regimes de hidratação incluem:

- 4 a 6 horas antes da infusão de cis-DDP, inicia-se um período de hidratação 1000 cc de soro fisiológico e 25 a 50 gr de Manitol (Chary et al.); ou⁽¹⁷⁾
- A dose total administrada em muitos protocolos situa-se entre os 40-120 mg/m² por ciclo de terapia, mas depende da tolerância individual e da frequência dos ciclos. A administração mais comum é a de 20 mg/m²/dia durante 5 dias, em regime de menor nefrotoxicidade e com náuseas toleráveis.

Em termos de toxicidade, a mais preocupante é a que se prende com a necrose do epitélio tubular distal renal e dos canais colectores.⁽¹⁸⁾

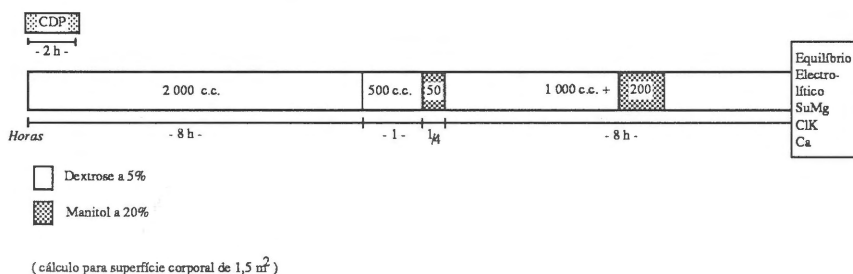
A redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, ocorre também⁽¹⁹⁾, bem como alterações na função

tubular, incluindo a perda de magnésio⁽²⁰⁾ e a excreção de várias proteínas de alto peso molecular.

A hipomagnesiémia pode conduzir a tetania.

Estas alterações poderão ser prevenidas pela hidratação prévia.

A náusea e os vómitos são frequentes e persistentes (antieméticos e dose repartida). De realçar que a administração intra-arterial de cisplatínio aumenta a sua concentração local, melhorando a penetração através da membrana celular.



Quadro 11

Adriamicina

São antibióticos antitumorais da classe das antraciclina.

O seu mecanismo de acção não se conhece na totalidade. No entanto sabe-se que actua por interferência com a estrutura do DNA, através da interacção com ligação da sua estrutura (anel amido) com a hélice dupla do DNA no seu anel antraciclina; actuando ainda pela sua participação em reacções de oxidação e redução; e por ser agente quelante para catiões divalentes.⁽²¹⁾

A Cardiotoxicidade da adriamicina, habitualmente está presente para doses acima dos 500 mg (dose cardiotoxic).⁽²²⁾

Esta cardiotoxicidade pode demonstrar-se de duas formas, uma não relacionada com a dose cumulativa referida, e outra relacionada.

Esta última manifesta-se por cardiomiopatia levando à insuficiência cardíaca congestiva. A outra manifesta-se de forma aguda, durando horas a dias após a administração do agente quimioterapêutico e consiste em alterações da condução e do ritmo, e por vezes falência da bomba.

No diagnóstico destas situações poderemos utilizar o E.C.G., mas a cintigrafia da cinética da ejeção ventricular fornece informações mais seguras e significativas.

A utilização do Mitoxantrone, em alternativa à Adriamicina, tem sido utilizada nalgumas situações (leucemia aguda⁽²³⁾, linfoma não-Hodgkin, carcinoma da mama⁽²⁴⁾), mas ainda não há dados sobre a sua utilização nos tumores ósseos.

Esta droga é uma antracenodiona sintética, cujo mecanismo de acção não é completamente conhecido, mas que parece estar relacionado com uma inibição da síntese do ADN e ARM, provocando alterações estruturais nos ácidos nucleicos.⁽²⁵⁾

Apresenta em relação à Adriamicina uma ausência de cardiotoxicidade, permitindo uma utilização em maiores doses, parecendo obter-se efeitos terapêuticos semelhantes aos daquela droga.

A mielossupressão é o seu efeito mais indesejável.

Outro problema que importa considerar é o da interacção de fármacos, especialmente nos doentes que recebem outros medicamentos. Estas interacções raras vezes com efeitos sinérgicos, na grande maioria dos casos agravam a toxicidade das drogas ou diminuem o seu efeito terapêutico.

São muitos os mecanismos⁽²⁶⁾, variando de doente para doente, que podem desenvolver reacções de incompatibilidade, como sejam:

- de ordem física ou química
- por alteração
 - *na absorção intestinal*
 - *no transporte sanguíneo*
 - *nos receptores celulares*
 - *do equilíbrio ácido-base*
 - *da função renal ou hepática*
- por aceleração ou inibição do seu metabolismo
- por alteração da permeabilidade da membrana celular ou do mecanismo de transporte intracelular
- por alterações dos fenómenos bioquímicos celulares
- pelo aparecimento de mecanismo de resistência cruzada

Sobre este último mecanismo referido, algumas considerações.

A terapêutica anti-neoplásica procura atingir o efeito tóxico máximo sobre as células tumorais, mantendo um efeito tóxico tolerável sobre as células normais. A repetição dos esquemas terapêuticos tenderá, portanto, à diminuição progressiva do número de células neoplásicas enquanto a população de células normais se mantém constante.

A cura das neoplasias não é conseguida devido ao aparecimento de clones de células resistentes, que terminam por reconstituir a população tumoral. Assim após uma remissão por vezes espectacular, segue-se uma recidiva. O desenvolvimento de mecanismos de resistência às drogas citostáticas é o factor limitante mais importante ao tratamento das neoplasias malignas pela quimioterapia

O conhecimento dos diferentes mecanismos responsáveis por este fenómeno baseia-se nos actuais conceitos de farmacologia das drogas antineoplásicas e na cinética do crescimento tumoral.

Podem-se sumarizar em dois grandes grupos os mecanismos de resistência:

1 - ligado a factores farmacocinéticos

2 - decorrente de alterações cinéticas do crescimento tumoral, baseada nos seguintes modelos experimentais:

1 - O modelo de Skipper⁽²⁷⁾ que assenta nos princípios básicos da quimioterapia anti-neoplásica:

a) A célula tumoral inicial pode multiplicar-se até um número letal de células;

b) O crescimento tumoral é exponencial na fase inicial, mas só a partir de determinada fase o ritmo diminui (crescimento Gompertziano);

c) Tem um efeito "Killing" logarítmico pelo que existe nas drogas citostáticas uma relação inversa entre massa tumoral e possibilidade de cura pela quimioterapia.⁽²⁸⁾

2 - A hipótese de Norton fundamenta-se essencialmente na heterogeneidade dos tumores para explicar o seu crescimento e o aparecimento de resistências. No seu modelo a probabilidade de mutações é função do número de mitoses.

3 - O modelo de Goldie e Goldman⁽²⁹⁾ assume que a razão principal da falência do tratamento reside no aparecimento de células tumorais resistentes às drogas por alterações genéticas selectivas.

No Quadro 12 resumem-se os principais mecanismos de resistência farmacocinética.

MECANISMO DE RESISTÊNCIA ÀS DROGAS (Adaptado de Chabner e Myers, 1989)	
<i>TIPO DE MECANISMO</i>	<i>EXEMPLO</i>
• Insuficiente chegada da droga à célula neoplástica	MTX Daunomicina
• Insuficiente activação	6-MP 6-TG
• Inactivação aumentada	Citosina-Arabinosideo
• Aumento da concentração do enzima-alvo	MTX
• Diminuição do metabolismo	L Asparaginase
• Aumento utilização por padrões alternativos bioquímicos	Antimetabolitos
• Rápida reparação de lesão droga-induzida	Ag. alquilantes

Quadro 12

8.1.3 - Princípios gerais de utilização da quimioterapia

A prescrição de um protocolo de quimioterapia pressupõe o estabelecimento de um conjunto de princípios e regras, que são as seguintes:⁽³⁰⁾

- 1 - Existência de um diagnóstico histológico da lesão;
- 2 - Definição prévia dos parâmetros de aferição da resposta aos agentes quimioterapêuticos;

- 3 - Disponibilidade de meios suficientes para controlar a toxicidade potencial dos citostáticos sobre os tecidos normais.

Métodos de avaliação

A avaliação clínica de um regime terapêutico pode ser objectiva ou subjectiva.

A primeira, está ligada ao tamanho do tumor, medido pelo produto dos dois maiores diâmetros perpendiculares do tumor primário ou das metástases, em centímetros.

Esta avaliação pode ser também feita de forma indirecta através de manifestações tumorais quantificáveis, como os marcadores tumorais (situação que não é possível nos tumores ósseos).

A resposta terapêutica deve ser quantificada seguindo os critérios da UICC (União Internacional Contra o Cancro) e que se vê no quadro seguinte (Quadro 13).⁽³¹⁾

CRITÉRIOS DE RESPOSTA
<p>RESPOSTA COMPLETA (RC)</p> <p>— Desaparecimento total de qualquer evidência da doença.</p>
<p>RESPOSTA PARCIAL (RP)</p> <p>— Redução superior a 50% das lesões mensuráveis por mais de 1 mês.</p>

Cont.

RESPOSTA MODERADA (RM)

- Redução inferior a 50% e superior a 25% das manifestações mensuráveis ou avaliáveis da doença.

PROGRESSÃO (DP)

- Quando não há redução tumoral ou aparecimento doutras manifestações ou sintomas da doença.

Quadro 13

A resposta subjectiva é determinada em função do grau de actividade do doente e quantificada por escalas (como escala de Karnofski) (Quadro 14)⁽³²⁾.

ESCALA KARNOFSKY		
<i>ACTIVIDADE</i>	<i>PONTUAÇÃO</i>	<i>DESCRIÇÃO</i>
ACTIVIDADE NORMAL	10	Actividade normal, sem evidência de doença.
	9	Capaz de exercer uma actividade quase normal, mas com alguns sintomas de doença.
	8	Actividade normal com sintomas mais acentuados de doença.

<i>Cont.</i>		
REQUER ALGUNS CUIDADOS	7	Capaz de se bastar, mas incapaz de trabalhar.
	6	Capaz de se bastar mas requer assistência ocasional.
	5	Requer assistência mais frequente.
INCAPACIDADE	4	Requer cuidados especiais.
	3	Hospitalização pode ser necessária mas morte não eminente.
	2	Muito mal, necessita de cuidados de suporte, hospitalização obrigatória.
	1	Morte eminente.
	0	Morte.

Quadro 14

Outras manifestações clínicas como dor, apetite e sintomas orgânicos específicos, também poderão ser avaliados e codificados de acordo com uma escala de 0 a 4.

A variação de peso, a alteração de exames laboratoriais como os da função renal e hepática, da VS, poderão também servir de indicadores da evolução da doença.

Como já foi dito anteriormente a quimioterapia pode ser avaliada em termos da resposta histológica, através de biópsia ou da peça de ressecção, que permitirá avaliar a sua eficácia em função da necrose e sua extensão, após os ciclos de quimioterapia.

Este é sem dúvida o melhor parâmetro de avaliação à resposta da quimioterapia.

Problemas a considerar num esquema de quimioterapia

São os seguintes os parâmetros a considerar:⁽³³⁾

A - Escolha das drogas;

B - Vias e modalidades de administração;

C - Periodicidade;

D - Concentração das drogas;

E - Resistência tumoral.

A - Escolha das drogas

- Em associação devem ser as mais eficazes contra o tumor em causa
- Devem ter toxicidades diferentes, não cumulativas
- Devem ter mecanismos de acção diferentes
- Não deve haver resistência cruzada conhecida
- As drogas podem ser seleccionadas a partir de estudos de sensibilidade "in vitro" feitas em cultura de tecidos tumorais.⁽³⁴⁾

B - Administração e suas vias

Através de uma escolha apropriada da via de administração baseada na farmacologia e cinética dos fármacos podemos aumentar o efeito anti-tumoral dos medicamentos com a optimização da sua biodisponibilidade.

C - Periodicidade

Esta pode influenciar o efeito terapêutico dos esquemas quimioterapêuticos. De acordo com a farmacologia das drogas e a cinética das células tumorais podemos optar por esquemas de administração simultânea ou sequencial.

D - Concentração das drogas

Habitualmente nos tumores sólidos as doses a administrar e consequentemente a concentração plasmática e celular dos fármacos devem ser equacionadas pela massa tumoral. Assim nos regimes iniciais - fase de indução - as doses são mais elevadas até à remissão completa, marcada pelo desaparecimento de toda a doença detectável.

Após esta fase, segue-se uma fase sequencial menos intensa - fase de manutenção ou consolidação - que tem por objectivo a manutenção temporal, mais longa possível, do período de "remissão". Se surge uma "recaída" procede-se a uma "reindução" com as mesmas drogas ou se necessário com outros agentes.⁽³⁵⁾

E - Resistência tumoral

O aparecimento de resistência aos regimes utilizados poderá estar dependente (além do anteriormente referido), de tratamentos prévios de quimioterapia, a maior parte das vezes com múltiplas drogas, designadamente com doses inadequadas que conduzem ao aparecimento de clones celulares resistentes.

Factores gerais de Prognóstico através da resposta à quimioterapia

O comportamento dos tumores malignos depende de factores de prognóstico genéricos, uns ligados ao tumor outros ao próprio doente.

A - Ligados ao tumor

- 1) Tipo histológico
- 2) Massa tumoral (melhor resposta quanto menor for a massa)
- 3) Tempo de duplicação celular (crescimento rápido, melhor prognóstico)
- 4) Estádio da doença à data do diagnóstico.

B - Ligados ao doente

- 1) Idade e sexo (diferentes comportamentos para o mesmo tumor, como no osteossarcoma)
- 2) Índice de Karnofsky (o deterioramento do estado geral piora o prognóstico)
- 3) Duração dos sintomas (pior prognóstico, longa duração)
- 4) Intervalo entre o tratamento inicial e o aparecimento de recidiva (intervalo curto, pior prognóstico)
- 5) Factores gerais como anemia, febre, infecção aquando do primeiro tratamento, depressão medular, insuficiência hepática e renal, má nutrição do doente, agravam todo o prognóstico.

8.1.4 - Toxicidade, controlo da toxicidade e medidas de suporte em quimioterapia

Antes de expôr os esquemas terapêuticos que utilizamos e sua justificação é importante conhecermos a toxicidade destes agentes terapêuticos, bem como o seu tratamento apropriado.

A toxicidade da quimioterapia deve ser dividida em 4 grupos:⁽³⁶⁾

- 1 - *Toxicidade imediata e local*
- 2 - *Toxicidade em fase inicial ou precoce*
- 3 - *Toxicidade específica*
- 4 - *Complicações a longo prazo*

1 - Toxicidade imediata e local

1.1 - Reacções de hipersensibilidade

O enzima L - asparaginase, um polipeptídeo, tem sido associado frequentemente com reacções alérgicas.⁽³⁷⁾

Embora menos frequente, outras drogas têm sido associadas a tais reacções, como por exemplo o Cisplatino, Adriamicina, Bleomicina, Metotrexato e Melfalan.

1.2 - Flebite

É uma complicação frequente, estando mais relacionada com a mostarda nitrogenada, antraciclina, alcalóides, nitrosureias (como esquema de tratamento tem-se utilizado com relativo sucesso a infusão de heparina ou de esteróides).

Como tratamento mais eficaz propõe-se a diluição da droga, administração lenta da mesma e utilização de veias centrais.

1.3 - Extravasamento⁽³⁸⁾

A infiltração por extravasamento do agente quimioterapêutico no seu local de infusão é um efeito indesejável que surge em cerca de 2 a 5% das possíveis complicações de toxicidade.

Logo que esta situação se instala, o tratamento apropriado deve imediatamente ser iniciado. Assim propomos:

Medidas locais:

- Terminar a perfusão
- Aspiração de tanto medicamento quanto possível
- Administração de antídoto apropriado que conduza à inactivação da droga (por ex: bicarbonato de sódio para a ADR - Adriamicina)
- Administração de corticosteróides
- Aplicação de compressas mornas

Medidas cirúrgicas

A excisão local seguida de cirurgia plástica poderá ser considerada precocemente, e pode ser muito eficaz, em certos casos de extravasamento de ADR, particularmente em situações de extravasamento apreciável e prolongado.

1.4- Náuseas e vômitos

São as reacções mais comuns e desmotivadoras das drogas citostáticas.

São geralmente devidas à estimulação central da zona quimiorreceptora (receptor HT_3), a qual subseqüentemente induz a activação do centro do vômito.

Algumas drogas (por exemplo o cisplatínio), têm um efeito emético adicional pela estimulação de alvos periféricos, como o piloro.

O tratamento das náuseas e vômitos pode ser difícil e muitos agentes poderão ser utilizados.

A utilização de fenotiazidas, em primeira linha, ou então quando não há cedência, a utilização de metoclorpramida, é mais eficaz.⁽³⁹⁾

Quando a droga causadora da emese é o cisplatínio a utilização de ondasetron, um antagonista dos receptores 5-HT₃ é o mais activo e isento de efeitos secundários.⁽⁴⁰⁾

2 - Toxicidade inicial ou precoce

2.1 - Estomatites

Aparece alguns dias a algumas semanas após o início do tratamento, levando a ulcerações disseminadas da mucosa bucal, bem como noutras partes do aparelho digestivo. Esta reacção pode ser intensa e grave, conduzindo a mal nutrição e infecções locais. Está associada com uso de antimetabolitos.

Em geral, a estomatite, implica uma subsequente redução da dosagem do citostático.

2.1 - Alopécia

Mais de 80% das células nos foliculos do cabelo estão em crescimento activo e portanto são susceptíveis à maioria dos citostáticos.

Surge com mais intensidade no tratamento com ciclofosfamida, nitrosureia e adriamicina.

O seu surgimento dá-se na segunda semana após o início do tratamento, sendo máxima 1 a 2 meses depois.

2.2 - Depressão medular

É uma das complicações mais graves, devido à sua significativa morbidade e mortalidade.

A medula óssea contém a população de células precursoras dos vários componentes sanguíneos; assim a

cinética destes componentes determina as manifestações clínicas de toxicidade.

O nível de supressão dos componentes sanguíneos depende de dois factores:

a) - *Semi-vida*: A rapidez da mielossupressão está inversamente relacionada com a semi-vida dos elementos sanguíneos: menor supressão com os GV (maior semi-vida - 120 dias); maior supressão com os granulócitos e plaquetas (menor semi-vida - sete dias e seis horas respectivamente).

b) - *Tipo de citostático utilizado*: Agentes específicos de fase, como os antimetabolitos, provocam uma mais rápida mielossupressão, enquanto os agentes não específicos de ciclo estão associados a uma mielossupressão mais tardia (cinco a seis semanas)

Alguns agentes não originam depressão clinicamente significativa da medula óssea e a sua adição em combinação com outros agentes pode ser benéfica. Como exemplo deste grupo temos: Vincristina; Bleomicina; L-Asparaginase; Cisplatínio.

A mielossupressão traduz-se essencialmente por:

Neutropenia - o risco de infecção está muito aumentado em contagens abaixo de $1000/\text{mm}^3$.⁽⁴¹⁾

As infecções por gram-negativos são as mais comuns, estando implicados a *Escherichia Colli*, *Pseudomonas Aeruginosa* e *Klebsiella*. Também em concomitancia frequentes infecções nasocomiais (*Serratia*; *Clostridium Septicum*).⁽⁴²⁾

No tratamento desta situação não devemos esquecer:

- Os sintomas e sinais clássicos de infecção podem estar ausentes por falta de resposta inflamatória;

- Infecções não tratadas podem disseminar-se rapidamente e ser causa de morte;

- Nem todos os antibióticos são eficazes no tratamento de doentes neutropênicos. Perante um doente neutropênico que surge com febre, exames clínicos apropriados, uma selecção em cultura dos espécimes, bem como uma terapia rápida com combinação de antibióticos de largo espectro estão indicadas.

O uso dos agentes terapêuticos a título profilático, em doentes neutropênicos tem sido defendido, utilizando-se neste caso o sulfametoxazol e trimetoprim.

c) - *Trombocitopenia*: O risco de hemorragia espontânea, que pode ser grave ou fatal, aumenta quando as colheitas das plaquetas têm como resultados valores menores que 20.000/mm³. Transfusões profiláticas estão então indicadas.

3 - Toxicidade orgânica específica⁽⁴³⁾

Estas reacções são habitualmente cumulativas e relacionadas com a dose, frequentemente devidas às características limitantes da droga resultantes da sua toxicidade

Neurológica: Vincristina, Cisplatínio, L-Asparaginase

Pulmonar: Bleomicina, Ciclofosfamida, Metrotrexato

Genitourinária: Ciclofosfamida, Cisplatínio, Metrotrexato

Hepáticas: Metrotrexato, L-Asparaginase

Cardíacas: Antraciclina

Dermatológicas: Busulfan, Bleomicina, Metrotrexato

4 - Complicações tardias⁽⁴⁴⁾

Com a melhoria das respostas ao tratamento e ao aumento da sobrevida, as complicações tardias têm-se tornado mais significativas. Subdividimo-las em:

4.1 - Anatómicas

É frequente em crianças, onde atrasos de crescimento e osteoporose estão associados com a utilização prolongada de alguns citostáticos.

4.2 - Genéticas

4.2.1 - *Depressão testicular:*

Azoospermia está frequentemente associada com o uso de citostáticos, particularmente agentes alquilantes.⁽⁴⁵⁾

Esterilidade surge em 80% dos doentes submetidos a tratamento prolongado. A potência não é afectada. Os homens deveriam considerar a hipótese de recorrer a bancos de esperma antes da terapêutica citostática.

A Adriamicina induz uma toxicidade testicular transitória, enquanto que com o Metotrexato esta é provável.

4.2.2. - *Supressão ovárica*

Amenorreia é frequente. A esterilidade é menos frequente que no homem (30%). Quando surge a gravidez, esta é habitualmente normal.⁽⁴⁶⁾

Dos citostáticos mais comumente utilizados em sarcomas ósseos o Metotrexato induz uma toxicidade ovárica transitória.

4.2.3 - Teratogénese

Os citostáticos não deveriam ser usados nos primeiros 60 dias de gravidez, pois, nesse período, têm grande capacidade de originar efeitos teratogénicos.⁽⁴⁷⁾

4.3 - Complicações oncológicas

O começo de uma segunda malignidade é uma das complicações.

4.3.1 - Oncogenicidade directa por drogas citostáticas

Bem documentada para agentes alquilantes.⁽⁴⁸⁾

4.3.2 - Co- oncogenicidade de drogas citostáticas

O metotrexato pode potenciar o efeito de um carcinógeno existente no hospedeiro.⁽⁴⁹⁾

4.3.3 - Indução de imunodepressão

O aumento da incidência de uma segunda malignidade, demonstrou-se em doentes tratados por vários tumores, e no pós-operatório do transplante alogénico sujeito a imunossupressão.⁽⁵⁰⁾

No entanto o uso de citostáticos melhorou significativamente a sobrevida destes doentes.

Para além do exposto não nos poderemos esquecer das alterações do psiquismo induzidas quer pelo conhecimento da doença, quer pela própria quimioterapia, e complicações a ela inerentes, e que podemos resumir em:

- *Mal estar geral e desmoralização*
- *Desidratação*
- *Perda de peso*
- *Alterações metabólicas*
- *Ansiedade/depressão*
- *Interrupção precoce da terapêutica que pode salvar a vida*
- *Hospitalização*
- *Recusa em prosseguir o tratamento*

Tal situação pode ser contornada fornecendo ao doente todo o apoio psiquiátrico necessário.

8.1.5 - Protocolos de quimioterapia dos tumores malignos primitivos dos ossos

Antes de passarmos a análises específicas dos protocolos terapêuticos em quimioterapia tumoral óssea, interessa referir aquilo que se entende hoje acerca dos regimens de quimioterapia.

Esta pode ser administrada em duas ocasiões diferentes: ou pré ou pós operatória.

Assim, o termo quimioterapia adjuvante significa uma quimioterapia sistémica que se utiliza após a remoção cirúrgica do tumor primário, em neoplasias que são ainda localizadas, sem disseminação, mas em que existe um grande risco de desenvolvimento de metástases (surgimento precoce na evolução da doença).

O termo quimioterapia neoadjuvante, significa um tratamento a três níveis, o qual se realiza no mesmo tipo de neoplasias (localizadas sem metástases), segundo o seguinte protocolo:

- Quimioterapia pré-operatória (sistêmica ou loco-regional) - Fase de indução;
- Cirurgia (Salvação do membro ou amputação) - Fase de consolidação;
- Quimioterapia pós-operatória - Fase de manutenção.

(Frei, 1977) (51)

OSTEOSSARCOMA

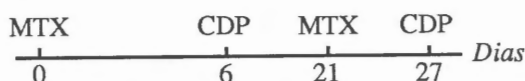
Bacci et al., (1988)⁽⁵²⁾, sugerem um protocolo que utilizam no I.O.R., e que passa pelos seguintes trâmites:

1 - Avaliação do doente (53)

	Antes da cirurgia		Após a cirurgia
	Início	Após quimio pré-op.	
RX tórax (frente, perfil, oblíqua)	X	X	Em meses alternados durante 3 A, e semestralmente depois disso
TAC pulmonar	X	X	—
Cintigrama osteoarticular	X	X	—
TAC lesional	X	X	—
RX lesão	X	X	Em meses alternados durante 3 A, e semestralmente depois disso
Arteriografia	Antes da infusão de CDP e após a cirurgia		—

Quadro 15

2 - Quimioterapia pré operatória (54)



Quadro 16

Os doentes recebiam o protocolo supra, mas o MTX era administrado de duas formas diferentes:

- ou 750 mg/mq e.v. em infusões de 40 a 60 minutos;
- ou 7500mg/mq e.v. em infusões de 6 horas.

O resgate com CF (Citrovorum Factor) iniciava-se em ambos os grupos 24 horas após o início das infusões de MTX.

Em doentes recebendo outras doses de metotrexato (7500 mg/mq) os níveis plasmáticos da droga eram avaliados no fim da infusão e sucessivamente cada 12 horas até à diminuição da metotrexatémia para valores relativos de 0,2 mM/ml; se necessário e dependendo dos valores da MTXtémia corrigiam-se os valores de resgate de CF.

Seis dias após a administração de MTX o doente recebia a administração de 12-150 mg/mq de CDP (Cisplatinium) intra-arterial (i.a.) e de forma continuada ao longo de 72 horas.

Um catéter de pequeno calibre, de forma a poder manter-se durante três dias, era colocado através de um acesso homolateral (femural), de forma a que a porção terminal do catéter se localizasse proximalmente à emergência das artérias eferentes do tumor.

Este protocolo era repetido duas vezes com intervalo de 14 dias entre o primeiro e o segundo ciclo.

3 - Cirurgia

Os doentes eram operados entre o 40º e o 50º dia após o início da quimioterapia.

4 - Anatomia Patológica

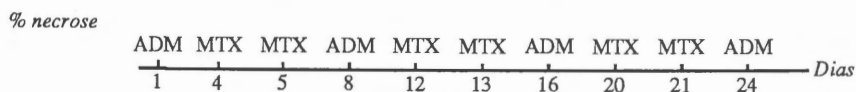
Segundo o protocolo já referido e proposto por Picci et al., (1985)⁽⁵⁵⁾, eram comparados os exames histopatológicos de biópsia prévia com a peça operatória a fim de avaliar a resposta obtida pela quimioterapia pré-operatória.

Assim essa resposta pode ser:

- BOA - necrose de mais 90% do tumor
- MODERADA - necrose entre 60 e 90% do tumor
- FRACA - necrose menor que 60% do tumor

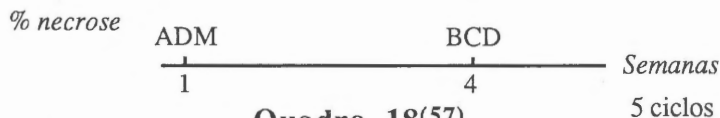
5 - Quimioterapia pós-operatória ⁽⁵⁶⁾

Resposta
Boa ou moderada



Quadro 17

Resposta fraca



Quadro 18⁽⁵⁷⁾

MTX = Dose e.v. igual à utilizada em pré-operatório

ADM = Adriamicina 45 mg/mq e.v., durante dois dias

BCD = Bleomicina 15 Mg/mq/dia; Ciclofosfamida

600mg/mq/dia; Dactinomicina 600 mg/mq/dia; e.v. durante dois dias.

Este protocolo tem permitido uma percentagem de cura de 66% com altas doses e de 51% com baixas doses.

No Serviço temos seguido o *protocolo de Rosen* (T-10 de Rosen, 1986)⁽⁵⁸⁾(Quadro 19).

Consoante a resposta histológica e a sua classificação (Rosen e Huvos ⁽⁶⁰⁾) a *quimioterapia pós-operatória* segue os passos expressos no Quadro 20.

Este protocolo proporciona índices de sobrevida sem metástases da ordem dos 77% (Jaffe).⁽⁶²⁾

Utilizando as conclusões obtidas por Jaffe no seu estudo comparativo dos múltiplos protocolos usados no tratamento do osteossarcoma, referimos como importantes:

- A melhoria da sobrevida com a utilização da quimioterapia pré e pós-operatória (Bacci et al., 1988⁽⁶³⁾; Jaffe et al., 1989)⁽⁶⁴⁾
- O recurso a cirurgia de salvação do membro é muito maior em doentes sujeitos a protocolos de quimioterapia pré-operatória. (Bacci et al., 1988)⁽⁶⁵⁾
- A cirurgia de salvação do membro em doentes com quimioterapia pré e pós-operatória é acompanhada de taxas de recidiva local pouco significativas (Bacci et al., 1988)⁽⁶⁶⁾ e sem aumento significativo na taxa de metástases a longo prazo (Bacci et al., 1988⁽⁶⁷⁾; Jaffe et al., 1989⁽⁶⁸⁾)
- Assim, a utilização de quimioterapia pré-operatória parece justificada, acrescentando a isso, também, o facto de estudos clínicos, analisando e confrontando a cirurgia imediata com a quimioterapia pré-operatória revelarem que o atraso nestes últimos doentes relativamente à extirpação do tumor não altera ou agrava as taxas de sobrevida (Jaffe et al., 1988⁽⁶⁹⁾; Picci et al., 1988⁽⁷⁰⁾; Winkler et al., 1988⁽⁷¹⁾; Rosen, 1986⁽⁷²⁾; Bacci et al., 1986)⁽⁷³⁾

- Os efeitos terapêuticos da quimioterapia pré-operatória também podem ser utilizados como factores prognósticos (Rosen et al., 1985⁽⁷⁴⁾; Winkler et al.⁽⁷⁵⁾, 1988 e Picci et al., 1988⁽⁷⁶⁾)
- Onde parece haver alguma discordância, é na proposição defendida por Rosen⁽⁷⁷⁾ de que em doentes com fraca resposta à quimioterapia pré-operatória (necrose escassa) haverá uma melhoria prognóstica com a mudança dos agentes quimioterapêuticos utilizados. Bacci et al., 1988⁽⁷⁸⁾, não confirmam nem observam esta melhoria prognóstica apesar da mudança dos agentes quimioterapêuticos.
- Um outro efeito significativo na melhoria da sobrevida, resulta da utilização da quimioterapia intra-arterial (Jaffe, 1989⁽⁷⁹⁾; Rosen et al., 1985⁽⁸⁰⁾ e Bacci et al., 1986⁽⁸¹⁾). A droga mais eficaz é o cisplatinium. Para estes autores a utilização da via intra-arterial, exige uma artériografia prévia, para definição do suprimento arterial do tumor, avaliação da sua revascularização e também da extensão da lesão.

As respostas ao tratamento podem ser avaliadas pela clínica, radiologia, angiografia e elementos anatomo-patológicos.

A diminuição da dor e da tumefacção, a redução da massa de tecidos moles, a revisualização dos planos gordurosos entre as fascias musculares, a cura de fracturas patológicas ou lesões periósticas e a deposição organizada de cálcio com definição de esclerose e delimitação do tumor (Shirkoda et al., 1985⁽⁸²⁾), são elementos clínicos e imagiológicos indicadores de resposta favorável.

Angiograficamente, uma resposta favorável é-nos demonstrada pela redução e desaparecimento da neovascularização do tumor (Jaffe et al., 1983).⁽⁸³⁾⁽⁸⁴⁾

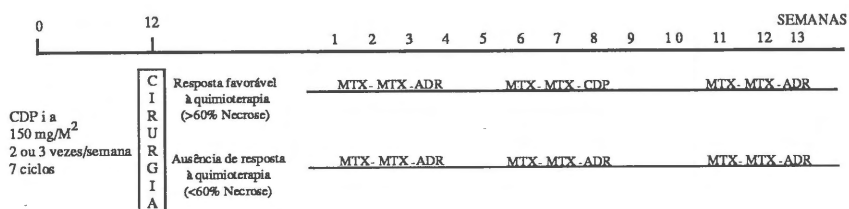
= ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA =
MANUTENÇÃO

DROGA	SEMANA	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
GRAU I e II : PROTOCOLO T-10A												
Adriamicina i.v. (30 mg/m ² /dia: 2 dias)		↓ ↓		↓ ↓								
Cisplatinium i.v. (120 mg/m ² ou 3 mg/Kg)		↓		↓								
BCD (Ver indução)							↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓		
<i>Repetir até 3 ciclos</i>												
GRAU III e IV : PROTOCOLO T-10A												
BCD (Ver indução)		↓ ↓	↓ ↓	↓ ↓								
Metotrexato (8-10 grs/m ² i.v.)		↓ ↓		↓ ↓					↓ ↓	↓ ↓		
Leucovorin (Resgate)				↓ ↓					↓ ↓	↓ ↓		
Adriamicina (30 mg/m ² / dia: 3 dias)							↓ ↓ ↓	↓ ↓ ↓				
<i>Repetir até 3 ciclos (No caso de crianças muito jovens, interromper Metotrexato a partir do 2º ciclo)</i>												

Quadro 20 (61)

Um outro protocolo, que temos utilizado nos nossos doentes, é o protocolo designado por TIOS I (Treatment Investigation of Osteossarcoma) e baseia-se na linha orientadora seguida por Rosen nos seus protocolos (por exemplo T₁₀).⁽⁸⁵⁾

Este protocolo, também conhecido por protocolo de Jaffe, consiste em:⁽⁸⁶⁾



Quadro 21⁽⁸⁷⁾

TIOS I

Os doentes iniciam o tratamento com 7 ciclos de cisplatínio intra-arterial. Após 12 semanas (7 ciclos) realiza-se a cirurgia (habitualmente salvação do membro). Segue-se a determinação histológica da resposta à quimioterapia. Se a resposta é favorável (necrose > 60%), o tratamento continua com a adição de outros agentes ao utilizado pré-operatóriamente. Em alternativa se o tratamento pré-operatório foi considerado ineficaz (necrose < 60%), deixa de se utilizar o agente pré-operatório (CDP). A duração total da terapia adjuvante pós-operatória é de um ano.

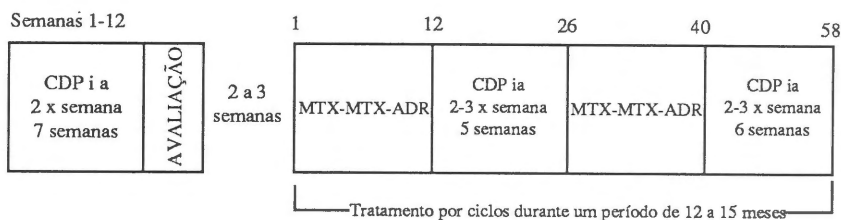
- MTX (12,5 gm/m²) com resgate pelo citrovorum (15-100 mg ev 3/3horas)
- ADR (25 mg/m²/d x 3)
- CDP (Cis-diaminedicloroplatinium)

No entanto a utilização do CDP, exige uma hidratação prévia que segue o esquema proposto do Quadro 11.⁽⁸⁸⁾

Os protocolos desenvolvidos a partir deste, os referidos na literatura como TIOS II e III, não foram ainda por nós utilizados.

No entanto o TIOS II surge como indicado em respostas extremamente favoráveis à quimioterapia de indução com o CDP, em que se possa optar pela não ressecção cirúrgica da lesão (salvação do membro) mas sim pela conservação do membro (sem actuação da cirurgia).

A avaliação da resposta inicial inclui critérios clínicos, angiográficos, imagiológicos e nova biópsia.



Quadro 22 (89)

MTX - ADR - 3 semanas (um agente por semana), com três semanas de intervalo entre o fim e o início de novo ciclo. O total de ciclos de CDP varia entre 18 e 21.

Alguns Centros têm utilizado este protocolo, mais agressivo, numa tentativa de obtenção de melhores resultados com a quimioterapia, mas incluindo neles a execução de cirurgia de salvação do membro após 12 semanas iniciais de quimioterapia.

O protocolo TIOS III⁽⁹⁰⁾ especificamente limitado a doentes seleccionados que recusaram a intervenção cirúrgica por motivos vários inclui uma duração de cerca de 2 A 1/2 a 3A, em que após a quimioterapia inicial com CDP (ia), se utiliza ADR e CTX (ciclofosfamida).

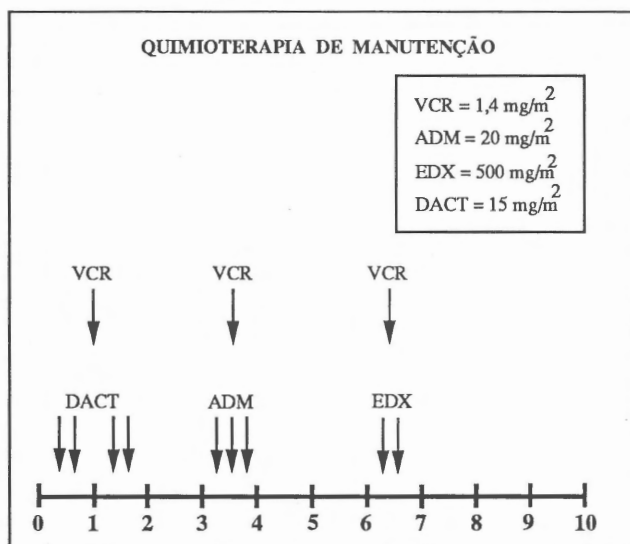
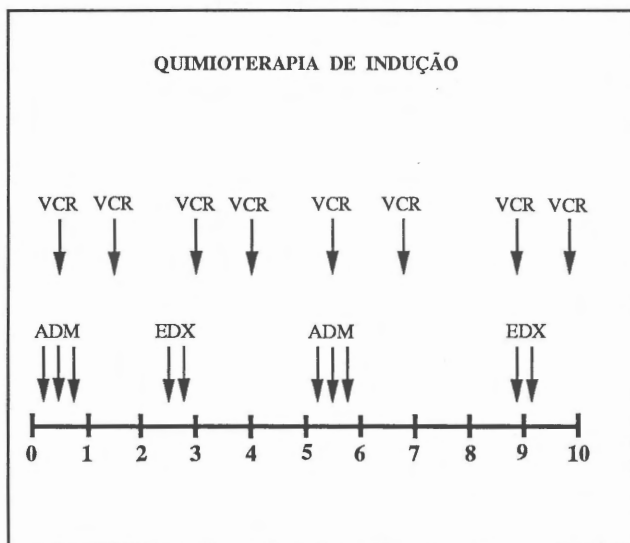
EWING

Bacci et al., no Instituto Ortopédico Rizolli, desde 1982, definem um protocolo de tratamento do Sarcoma de Ewing, que subdividem em dois, consoante a lesão é de localização pélvica ou não.⁽⁹¹⁾

Nas lesões extra pélvicas, foram associadas de forma intermitente quatro drogas (VCR, ADM, EDX e DACT) durante cerca de 18 meses, segundo o seguinte esquema do Quadro 23⁽⁹²⁾

A quimioterapia foi sempre iniciada em simultâneo com a radioterapia. Nos amputados recomeçou novamente 4 a 8 dias após a cirurgia.

Nas lesões de localização pélvica⁽⁹³⁾ os doentes receberam, antes de qualquer tratamento local, um ciclo de quimioterapia de nove semanas de duração (quimioterapia de indução), com VCR, ADM, EDX e DTIC. ⁽⁹⁴⁾



REPETIR 6 VEZES

Protocolo de lesões extrapélvicas:

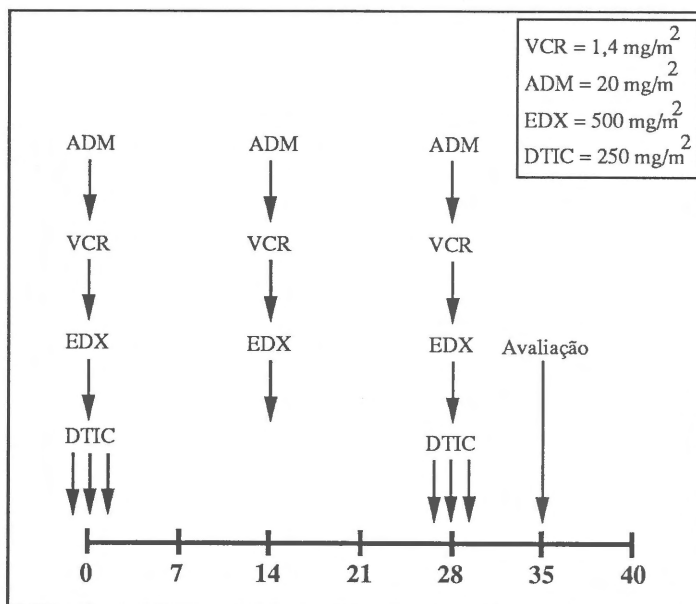
ADM - Adriamicina

VCR - Vincristina

EDX - Ciclofosfamida

DACT - Dactinomicina

Quadro 23



Protocolo de lesões pélvicas

Quadro 24

Após este período, o doente foi reavaliado e a sua lesão foi reestagiada com RX, TAC e RMN; depois disto, quando praticável, realiza-se a cirurgia. Três semanas após a cirurgia, ou após a quimioterapia de indução, se não se executar a cirurgia, o doente começa a receber radioterapia na área da lesão primária, e adicionalmente associa-se ciclo intermitente de quimioterapia de manutenção, de acordo com o regime usado e já descrito nas lesões extra pélvicas.

Em qualquer dos protocolos, cada ciclo de quimioterapia foi atrasado em cerca de uma semana, quando a contagem em número absoluto de leucócitos era menor que 500 polimorfonucleares/mm³.

CONTROLO DA TERAPÊUTICA

Durante e após a quimioterapia, todos os doentes foram seguidos para detecção de recidiva local, metástases e possíveis complicações ou efeitos laterais.

Avaliação clínica, exames imagiológicos da lesão primitiva, TAC pulmonar, foram executados 3 em 3 meses durante 3 anos e depois semestralmente. Estudos adicionais através de biópsia foram executados sempre que indicados pelo exame clínico e radiológico.

Outro protocolo seguido é o utilizado pela Clínica Universitária de Navarra (J. Cañadel) e que utiliza o seguinte esquema, baseado no protocolo proposto por Jurgens, 1988.⁽⁹⁵⁾

— Fase de indução —

1ª Semana	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6
xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx
V	V	V	V	V	V
C	C	C	C	C	C
					A

— Fase de consolidação —

13ª Semana	S 14	S 15	S 16	S 17	S 18	S 19
DDDDD	V	V	V	V	V	V
	C	C	C	C	C	C
						A

Descanso 6 semanas

— Fase de manutenção —

6º mês	9º mês	12º mês	15º mês	18º mês	
1ª Semana	S 2	S 3	S 4	S 5	S 6
xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx	xxxxx
V	V	V	V	V	V
C	C	C	C	C	C
					A

Radioterapia	4.500-6.000 rads (5-6 semanas)
Vincristina	1,5 mg/m ² (semanal)
Ciclofosfamida.....	500 mg/m ² (semanal)
Actinomicina	15mg/Kg/dia x 5 dias
Adriamicina.....	60 mg/m ²

Duração protocolo aproximadamente 60 meses.

No entanto o protocolo seguido por Rosen em 1981⁽⁹⁶⁾ e designado por T.9 de Rosen, que adaptámos no Serviço, e que utiliza o seguinte esquema:

Vincristina.....	1,5 mg/m ²
Ciclofosfamida.....	500-1.200 mg/m ²
Metotrexato.....	12 mg/m ²
Adriamicina.....	200 mg/m ²
Bleomicina.....	10 mg/m ²
Actinomicina D.....	15 mg/m ²

1ª Semana		2ª Semana	3ª Semana	4ª Semana	
Dias 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7		14	29	22 - 23	
V	V	V	V		
C			C		
M M M					
A A A					
			B	B	B
			A.D	A-D	A-D
5ª Semana		6ª Semana	7ª Semana		
Dias	30	42	43 - 44		
	V				
		C			
		M			
		A	M	M	
			A	A	

- Vincristina depois 300 dias descanso 3 semanas
- 4 ciclos depois Radioterapia; depois 5º ciclo

Duração protocolo 24 meses.

Jaffe em 1989⁽⁹⁷⁾, analisa criteriosamente os diversos protocolos utilizados no tratamento do Sarcoma de Ewing, e dessa análise realçamos:

- Melhoria de sobrevida, que varia entre os 50 e os 80%, com a utilização da quimioterapia (Bacci e Jürgens 55%; Rosen T-9 79%), quando comparadas com as obtidas na era pré-quimioterapia, através da cirurgia e/ou radioterapia (5% IOR⁽⁹⁸⁾; 25% para Jaffe⁽⁹⁹⁾), donde se conclui que a quimioterapia sistémica melhora o prognóstico da doença.

- À data, não parece haver um protocolo que se superiorize aos outros de forma significativa.

- Quanto ao tratamento da lesão primitiva, conclui pela utilidade da administração da quimioterapia antes da radioterapia. Através desta abordagem, favorece-se a estratégia terapêutica de protelar a radioterapia e especialmente a cirurgia até que a remissão esteja estabelecida.

Após esta fase a cirurgia poderá dar uma resposta eficaz no controlo da lesão, podendo não ser necessária a utilização da radioterapia. No entanto, quando justificável, especialmente em exérese de margem de segurança suspeita, a radioterapia pós-operatória em doses reduzidas deve ser administrada na zona de localização prévia do tumor primitivo.

- Quanto ao controlo da lesão, quando já houver confirmação da existência de metástases pulmonares à altura do diagnóstico, a utilização de Ciclofosfamida e Adriamicina, seguidas de cirurgia e radioterapia limitada de baixa dose, a que se segue quimioterapia com VCR, ACTD, BCNU (biclouroetilnitrosureia), ciclofosfamida e adriamicina, referido por Hayes pode ser benéfico (sobrevida 50%). (100)(101)(102)

Já Bacci nas conclusões acerca da utilização do seu protocolo refere alguns aspectos curiosos:

- A propensão desenvolvida pelo Sarcoma de Ewing para a existência de recidivas tardias, que pode influenciar apreciações estatísticas acerca da validade da utilização destes protocolos, se não incluírem um follow-up longo.

- A existência de muitos efeitos colaterais da quimioterapia associada à radioterapia local de alta dose, muitas vezes relacionados à própria sobrevivência que condicionam, e que incluem o surgimento de 2ª malignidade;

- O pior prognóstico que as lesões de localização pélvica detêm.

Em conclusão poderemos afirmar que o Sarcoma de Ewing permanece em cerca de 40% dos casos uma lesão mortal, e cujo prognóstico depende do controlo local da lesão primitiva.

Quanto aos outros tumores malignos, objectos deste estudo, a quimioterapia não provou ser de grande validade. No entanto, o Mieloma não se incluiu neste grupo, pois desde sempre a quimioterapia foi a sua forma exclusiva de tratamento, a cargo dos Serviços de Hematologia Clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1)(28)(30)(34)(35) - de Vita, V.T.
Principles of Chemotherapy,
in de Vita, V.T., Hellman, S.; Rosenberg, S.A. (eds.)
Cancer-principles and practice of oncology; Chap. 13, pg. 257-285. 2nd
ed., 1985
- (2)(3)(4)(5)(25)(30)(32) - Azevedo, M.C.
Noções Gerais de Quimioterapia.
Rev. Oncol. nº de Dez./89 e Mar.-Jun./90.
- (6)(7)(11)(13)(14)(28) - Chabner, B.A.; Myers, C.E.
Clinical Pharmacology of Cancer Chemotherapy.
in de Vita, V.T., Hellman, S.; Rosenberg, S.A. (eds.)
Cancer-principles and practice of oncology; Chap. 14 Pg. 287-328.
2nd ed., 1985
- (8) - Werkheiser, W.C.
The biochemical, cellular and pharmacological action and effects of the
folic acid antagonists.
Cancer Res 37: 1602-1607, 1977.

- (9) - Zaharko, D.S.; Fung, W.P.; Yang, F.H.
Relative biochemical aspects of low and high doses of methotrexate in mice.
Cancer Res 37: 1602-1607, 1977.
- (10) - Donehower, R.C.; Myers, C.E.; Chabner, B.A.
New developments on the mechanism of action of antineoplastic drugs.
Life Sci. 25: 1-14, 1979.
- (12) - Goldin, A.; Mantel, N.; Greenhouse, S.K.; Venditti, J.M.; Humphrey, S.R.
Effect of delayed administration of citrovorum factor on antileukemic effectiveness of aminopterin in mice.
Cancer Res 14: 42-48, 1954.
- (15) - Secvell, W.M.; O'Connor, T.
Interaction of aquated cisplatinium nucleic acids constituents.
J. Am. Chem. Soc. 99: 120-126, 1977.
- (16) - Cohen, G.L.; Barer, W.R.; Barton, J.K.; Lippard S.
Binding of cis and trans-DDP to DNA. Evidence for unwinding and shortening of the double helix.
Science 203: 1014-1016, 1979.
- (17) - Chary, K.K.; Higby, D.J.; Henderson, E.S.; Swinerton, K.D.
Phase I study of high-dose cis-dichlorodiammineplatinium (II) with forced diversis.
Cancer Treat. Rep. 61: 367-370, 1977.
- (18) - Gonzalez-Vitale, J.C.; Hayes, D.M.; Cvitkovic, E; Sternberg, S.S.
The renal pathology in clinical trials of cis-platinium (II) diaminedichloride.
Cancer, 39: 1362-1371, 1977.
- (19) - Madian, N.E.; Harrington, J.T.
Platinium nephrotoxicity.
Am. J. Med. 65: 307-314, 1978.
- (20) - Schilsky, R.L.; Anderson, T.
Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cis-platin.
Am. Intern. Med. 90: 929-931, 1979.
- (22) - Pigram, W.J.; Fuller, W.; Amilton, L.D.H.
Stereochemistry of intercalation: Interaction of daunomycin with D.N.A.
Nature 235: 17-19, 1972.

- (23) - Pacciuci, P.A.; Ohnuma, T.; Cuttner, J. et al.
Mitoxantrone in patients with acute leukemia in relaps.
Cancer Res 43: 3919, 1983
- (24) - Buyucunal, E.; Derman, U.; Serdengecti, S. et al
A clinical trial of mitoxantrone (Novantrone) vs doxorubicin
(Adriamycin) in combination chemotherapy for metastatic breast cancer.
Chemiotheraphia 6: 377, 1987.
- (25) - Ehninger, G.; Proksch, B.; Heizel, G. et al.
Clinical pharmacology of mitoxantrone.
Cancer Treat. Rep, 70: 1373, 1986.
- (27) - Skipper, H.E.; Hutchinson, D.J.; Schabel, F.M. Jr. et al
A quick reference chart on cross-resistance between anticancer agents.
Cancer Treat Rep 56: 493-498, 1972.
- (29) - Goldie, J.H.; Coldman, A.J.
Quantitative model for multiple levels of drug resistance in clinical
tumors.
Cancer Treat. Rep. 67: 923-931, 1983.
- (32) - Protocolos Terapeuticos del Cancer de la Clinica Universitaria de Navarra.
EUNSA, Pamplona, 1981.
- (36) - Maroun, J.A.
Toxicity and supportive care related to chemotherapy
in Uhtoff, H.K. (Ed). Current concepts of diagnosis and treatment of bone
and soft tissue tumors, pg. 139-146;
Springer-Verlag; Berlin-Heidelberg, 1984.
- (37) - Weiss, R.B.; Bruno, S.
Hypersensitivity reactions to cancer chemotherapeutic agents.
Ann. Int. Med. 94, 66, 1981.
- (38) - Carson, D.L.
Treatment of tissue extravasation by antitumors agents.
Cancer 49, 1976, 1982.
- (39) - Grella, R.J.; Itri, L.M.; Pisko, S.E. et al.
Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with
placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy - induced
nausea and vomiting.
N. Engl. J. Med., 305, 905, 1981.

- (40) - Cubeddu, L.X.; Hoffman, I.S.; Fuenmayor, N.T.; Finn, A.L.
Eficácia do ondansetron e papel da serotonina nas náuseas e vômitos induzidos pela cisplatina.
Publicações da Glaxo Inc.
- (41)(42) - Bofdey, G.P.; Rodriguez, V.; Chang, H.Y.; Narboim, G.
Fever and infection in leukemic patients. A study of 494 consecutive patients.
Cancer 41: 1610, 1978.
- (43)(44) - Dorr, R.T.; Fritz, W.L.
Cancer chemotherapy Handbook
Elsvier, N. York, 1978.
- (45) - Sherins, R.J.; de Vita, V.T. Jr.
Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity
Ann. Int. Med. 79, 216, 1973.
- (46) - Horning, S.J.; Hoppe, R.T.; Kaplan, H.S.; Rosenberg, S.A.
Female reproductive potential after treatment for Hodgkin's disease.
N. Engl. J. Med. 300, 1295, 1979.
- (47) - Stutzman, L.; Sockal, J.
Use of anticancer drugs during pregnancy
Clin. Obstet. Gynecol. 11, 416, 1968.
- (48) - Karchmer, R.K., Amare, M.; Larsen, W.E.; Mallouk, A.G.; Caldwell, G.C.
Alkylating agents as leukemogens in multiple myeloma.
Cancer, 33, 1103, 1974.
- (49) - Harris, C.C.
Imunosuppressive anticancer drugs in man - their oncogenic potential.
Radiology 114, 163, 1975.
- (50) - Penn, I.
Second malignant neoplasms associated with imunosuppressive medications.
Cancer, 37, 1024, 1976.
- (51) - Frei, E.
Adjuvant chemotherapy of osteogenic sarcoma: progress and prospectives.
in Salmon, S.E. and Jones, S.E. (eds): Adjuvant therapy of cancer.
Elsevier, Amsterdam, 1977.

- (52)(53)(54)(56)(57)(63)(65)(66)(67)(78) - Bacci, G.; Arella, M.; Capanna, R.; Boriani, S.; Dallari, D.; Galletti, S.; Giunti, A.; Madon, E.; Mancini, A.; Mercuri, M.; Orlandi, M.; Padovani, G.; Picci, P.; Sudanese, A.; Campanacci, M.
Neoadjuvant chemotherapy in the treatment of osteosarcoma of the extremities: preliminary results in 131 cases treated preoperatively with methotrexate and cisdiamminoplatinum.
Italian Journal of Orthop. and Trauma., vol XIV, n° 1 - 1988.
- (55) - Picci, P.; Bacci, G.; Campanacci, M.; Gasparini, M.; Pilotti, S.; Cerasoli, S. et al.
Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy.
Cancer, 56, 1515-1521, 1985.
- (60)(77) - Rosen, G.; Caparros, B. Huvos, A.G. et al.
Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of postoperative adjuvant chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative therapy.
Cancer, 49: 1221-1230, 1982
- (59)(74)(80) - Rosen, G.:
Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: A ten year experience
Orthopedics 8: 659-664, 1985.
- (58)(59)(61)(72)(85) - Rosen, G.:
Role of chemotherapy in the treatment of primary osteogenic sarcoma. A five year follow up on T-10 neo-adjuvant chemotherapy.
In Kimura, R.; Wang, Y-M (eds): Methotrexate in Cancer Therapy. New-York, Raven Press, 1986
- (62)(64)(68)(79)(97) - Jaffe, N.
Chemotherapy for malignant bone tumors.
Orthop. Clin. of North Am., vol. 20, n° 3, Julho 1989.
- (86)(87)(88) - Jaffe, N.; Spears, R.; Eftekhari, F. et al.
Pathologic fracture in osteosarcoma: Impact of chemotherapy on primary tumor and survival.
Cancer 59: 27-35, 1987.
- (69) - Jaffe, N.; Raymond, A.K.R.; Ayala, A.
Intra-arterial cis-diamminedichloroplatinum-II in pediatric osteosarcoma: Relation of effect on primary tumor to survival.
In Ryan, J.R.; Barker, L.O.(eds): Recent concepts in Sarcoma Treatment. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 275-282, 1988

- (70)(76) - Picci, P.; Bacci, G.; Capanna, R. et al.
Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma - results of the prospective study.
In Ryan, J.R.; Baker, L.O.; (eds): Recent concepts in sarcoma treatment.
Dordrecht, Kluwer Academic Publishers: 291-295, 1988.
- (71)(75) - Winkler, K.; Beron, G.; Delinger, G. et al
Neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma: Results of a randomized cooperative trial (COSS-82) with Salvage Chemotherapy based on histological tumor response.
J. Clin Oncol. 6: 329-337, 1988.
- (73)(81) - Bacci, G.; Gherlinzoni, F.; Picci, P.; Van Horn, J.R.; Jaffe, N.; Guerra, A. et al.
Adriamycin - Methotrexate high dose versus Adriamycin - Methotrexate moderate dose as adjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities: a randomized study.
European Journal of Clinical Oncology, 22, 1337-1334, 1986.
- (82) - Shirkoda, A.; Jaffe, N.; Wallace, S. et al.
Computed tomography of osteosarcoma following intra-arterial chemotherapy.
Am. J. Roentgenol 144: 95-99, 1985
- (84) - Jaffe, N.; Knapp, J.; Chuang, U.P. et al.
Osteosarcoma: Intra-arterial treatment of the primary tumor with cis-diamminedichloroplatinium-II (CDP):
Angiographic, pathologic and pharmacologic studies.
Cancer 51: 402-407, 1983.
- (83) - Jaffe, N.; Robertson, R.; Takave, Y, et al.
Control of primary osteosarcoma with chemotherapy.
Cancer 56: 461-466, 1985.
- (88)(89)(90) - Hudson, M.; Jaffe, N.; Ayala, A; Raymond, A.K.; Carrasco, H.; Wallace, S.; Murray, J.; Robertson, R.
Pediatric osteosarcoma: Therapeutic strategies, results and prognostic factors from a 10 year experience.
Journal of Clinical Oncology, vol. 8, n° 12, pg. 1988-1997, 1990.
- (91) - Bacci, G.; Picci, P.; Gitelis, S.; Borghi, A.; Campanacci, M.
The treatment of localized Ewing's sarcoma.
Cancer, 49: 1561-1570, 1982.

- (92)(93)(94)(103) - Bacci, G.; Toni, A.; Avella, M.; Manfrini, M.; Sudanese, A.; Ciaroni, D.; Boriani, S.; Emiliani, E.; Campanacci, M.
Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy.
Cancer, 63, 21-30, 1989.
- (96)(98) - Rosen, G.; Caparros, B.; Nirenberg, A. et al.
Ewing's sarcoma. Ten year experience with adjuvant chemotherapy.
Cancer, 47: 2204-2213, 1981.
- (95) - Jurgens, H.; Exner, U.; Gradner, H. et al.
Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone.
Cancer, 61: 23-32, 1988.
- (99) - Jaffe, N.; Traggis, D.; Sallan, S. et al.
Improved outlook for Ewing's sarcoma with combination chemotherapy (vincristine, actinomycin D and cyclophosphamide) and radiation therapy.
Cancer, 38: 1925-1930, 1976.
- (100) - Hayes, F.A.; Thompson, E.I.; Hustu, K.O. et al.
The response of Ewing's sarcoma to sequential cyclophosphamide and Adriamycin induction therapy.
J. Clin. Oncol., 1: 45-51, 1983.
- (101) - Hayes, F.A.; Thompson, E.I.; Kumar, M. et al.
Long term survival in patients with Ewing's sarcoma relapsing after completing chemotherapy.
Med. Pediatr. Oncol., 15: 254-256, 1987.
- (102) - Hayes, F.A.; Thompson, E.I.; Porvey, L. et al.
Metastatic Ewing's sarcoma: Remission induction and survival.
J. Clin. Oncol., 5: 1199-1204, 1987.

8.2 - TRATAMENTO CIRÚRGICO

8.2.1 - Introdução

Até aos anos 70, o tratamento dos tumores ósseos era descoordenado, feito caso a caso, sem protocolos, situação essa atribuível à sua raridade e diversidade, e à relativa inexperiência quer do pessoal quer das instituições.

O desenvolvimento de Centros Hospitalares, com "peritos" no tratamento destas situações, desempenhou um papel fundamental nos progressos feitos na classificação e no tratamento cirúrgico dos tumores ósseos.

A amputação tem sido o método "standard" de tratamento para a maioria dos sarcomas ósseos. Contudo durante esta última década, têm surgido inúmeras técnicas cirúrgicas de "salvação dos membros", quer para os tumores malignos quer para os tumores benignos agressivos.

Esta situação deve-se ao desenvolvimento simultâneo da ortopedia, bioengenharia, imagiologia e principalmente a quimioterapia (neoadjuvante).

Novas técnicas de imagiologia (TAC, RMN, cintigrama ósseo, angiografia) bem como as modalidades adjuvantes de rádio e quimioterapia têm tornado possível a ressecção e reconstrução de grandes defeitos segmentares em vez da amputação.

A salvação de um membro, por outro lado, implica uma extremidade funcional e não um "apêndice" flácido e insensível.

Com o aumento simultâneo do papel da quimioterapia adjuvante, houve um significativo aumento na sobrevida dos doentes com neoplasias ósseas.

De realçar que a esta maior sobrevida, não são estranhos os progressos obtidos nas técnicas de estagiamento com as melhorias daí resultantes no controlo cirúrgico dos tumores primários.

De realçar ainda que o tratamento das neoplasias ósseas envolve um trabalho multidisciplinar, no qual cooperam a Ortopedia, a Radiologia, a Medicina Nuclear, a Quimioterapia e a Radioterapia, a Histopatologia, a Psiquiatria, a Medicina Física e Reabilitação, e a Cirurgia Torácica.

Algumas generalidades sobre o tratamento cirúrgico dos tumores ósseos.

Atendendo ao esquema de estagiamento dos tumores ósseos proposto por Enneking⁽¹⁾, e já descrito, e realçando as suas principais componentes, clínica e imagiológica, a localização anatómica, e histológica, aí basearemos também o tratamento cirúrgico das lesões tumorais ósseas.

O esquema que a seguir apresentamos, permite uma comparação significativa dos vários procedimentos cirúrgicos, e permite também aos cirurgiões ortopédicos a utilização de uma linguagem comum.

Assim, o objectivo essencial do estadiamento pré-operatório é o da avaliação local do tumor, bem como do conhecimento da anatomia local e regional para permitir a determinação da margem cirúrgica desejada e da forma de se proceder para a sua obtenção.⁽²⁾

MARGENS CIRURGIA ONCOLÓGICA

TIPO	PLANO DE DISSECÇÃO	ASPECTO MICROSCÓPICO
Intralesional ou intracapsular	Dentro da lesão	Tec. tumoral na margem
Marginal	Dentro da zona reactiva (extracapsular)	Tecido reactivo p.vezes tumores microsatélites
Alargada	Para além da zona reactiva através do tecido normal dentro do compartimento	Tecido normal "Skip" metástases p. vezes
Radical	Tecido normal Extracompartimental	Tecido normal

É importante realçar que os objectivos a atingir por estes procedimentos podem ser alcançados quer pela salvação do membro quer pela amputação.

Embora uma amputação não seja necessariamente uma cirurgia oncológica adequada, é sem dúvida um método de obtenção de margens cirúrgicas específicas.

**CLASSIFICAÇÃO DOS MÉTODOS CIRÚRGICOS EM
CIRURGIA TUMORAL ÓSSEA QUANTO ÀS
MARGENS DE RESSECÇÃO ⁽³⁾**

MARGEM	SALVAÇÃO DO MEMBRO	AMPUTAÇÃO
Intralesional	Curetagem	Amputação intralesional
Marginal	Ressecção marginal	Amputação marginal
Alargada	Ressecção alargada	Amputação óssea alargada (através osso)
Radical	Ressecção radical	Desarticulação

As quatro margens de cirurgia de ressecção oncológica a utilizar são assim definidas:⁽⁴⁾

1. Intralesional ou Intracapsular

Um método intralesional é aquele que passa através da cápsula ou pseudocápsula da neoplasia, e através dela directamente no interior da lesão. A curetagem é uma técnica intralesional.

2. Marginal

É um método através do qual, a globalidade da lesão é removida numa só peça. O plano de dissecação passa através da pseudocápsula ou da zona reactiva envolvente da lesão.

3. Alargada (Intracompartimental)

Uma ressecção alargada inclui a globalidade do tumor, a zona reactiva, e uma quantidade de tecido normal. Em tal técnica a estrutura óssea de origem do tumor não é removida.

4. Radical (Extracompartimental)

A globalidade do tumor bem como a estrutura óssea de origem do mesmo são ressecados. O plano de ressecção localiza-se para além dos limites ósseos e/ou da fascia.

Cumpra aqui comentar o que se entende hoje por margens cirúrgicas seguras na ressecção oncológica.

Os trabalhos de inúmeros autores, conduzem ao facto de podermos considerar como margem óssea suficiente para controlo local da lesão, a situada 5 a 7 cm para além do limite ósseo da mesma, desde que o cintigrama ou RMN não revele skip metastases.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Actualmente, com a possibilidade de quimioterapia neoadjuvante e melhor controlo imagiológico (TAC e RMN), nomeadamente da extensão de lesão intramedular e da capacidade de detecção das skip metastases, bem como da invasão dos tecidos moles adjacentes à lesão, é possível encarar a redução das margens de ressecção.

Pode-se pois concluir que há duas formas de obter margens cirúrgicas: com ou sem salvação do membro.

Os quatro tipos de procedimento cirúrgicos de salvação dos membros são:

1 - Excisão intralesional ou intracapsular - Excisão por camadas (curetagem) da lesão, conjuntamente com a sua pseudo-cápsula ou cápsula.

2 - Excisão marginal - Excisão em bloco da lesão, cujo plano passa dentro da zona reactiva, mas extracapsularmente.

3 - Ressecção alargada - Excisão em bloco da lesão feita através do tecido normal para além da zona reactiva mas dentro do compartimento de origem deixando *in situ* alguma parte desse compartimento.

4 - Ressecção radical - Excisão em bloco da lesão e de todo o seu compartimento de origem não deixando dele qualquer parte.

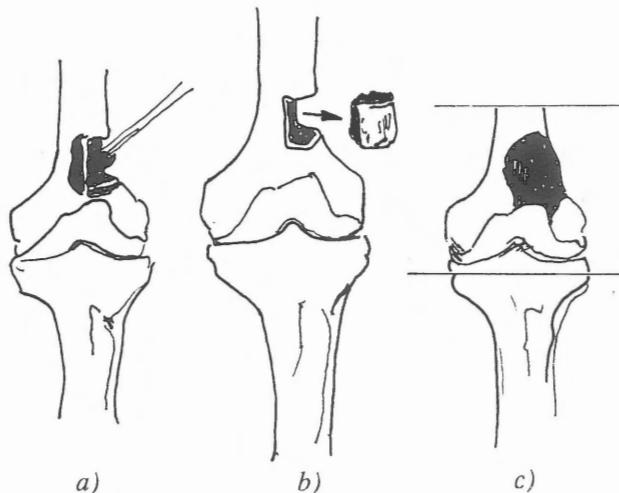


Fig. 71

Procedimentos cirúrgicos: a) - Intralesional; b) - Em bloco; c) - Alargada.

Adaptado de Sim, 1983

Os quatro outros tipos de procedimentos cirúrgicos, em termos de limite proximal da amputação, com obtenção das seguintes margens, que passam:

5 - Dentro da pseudocápsula - (Amputação intracapsular)

6 - Através da zona reactiva - (Amputação marginal)

7 - Através de tecidos normais, proximais à zona reactiva, mas habitualmente através do compartimento envolvido, são pois amputações através do osso normal - (Amputação alargada)

8 - Proximal ao compartimento envolvido, removendo a totalidade do mesmo (portanto do compartimento em risco), habitualmente uma desarticulação - (Amputação radical)

RELAÇÕES ENTRE O ESTADIAMENTO DAS LESÕES BENIGNAS
E AS MARGENS CIRÚRGICAS
(Enneking, 1983)

ESTÁDIO	GRAU	LOCALIZAÇÃO	METÁSTASES	MARGEM CIRÚRGICA
1	G ₀	T ₀	M ₀	Intralesional
2	G ₀	T ₀	M ₀	Ressecção em bloco ou intracapsular associada a meios físicos ou químicos
3	G ₀	T ₁₋₂	M ₀₋₁	Alargada ou ressecção em bloco associada a meios físicos ou químicos ou terapia adjuvante

**RELAÇÕES ENTRE O ESTADIAMENTO DAS LESÕES MALIGNAS
E AS MARGENS CIRÚRGICAS**
(Enneking, 1983)

ESTÁDIO	GRAU	LOCALIZAÇÃO	METÁSTASES	MARGEM CIRÚRGICA PARA CONTROLE DA LESÃO
I _A	G ₁	T ₁	M ₀	Alargada - excisão habitualmente
I _B	G ₁	T ₂	M ₀	Alargada - considerar amputação se a salvação do membro implicar déficite articular ou neurovascular.
II _A	G ₂	T ₁	M ₀	Radical - habitualmente ressecção em bloco ou alargada mais terapia adjuvante.
II _B	G ₂	T ₂	M ₀	Radical - considerar desarticulação, amputada ou ressecção alargada mais terapia adjuvante.
III _A	G ₁₋₂	T ₁	M ₁	Toracotomia - ressecção radical ou cirurgia paliativa.
III _B	G ₁₋₂	T ₂	M ₁	Toracotomia - desarticulação ou cirurgia paliativa.

Quadros 26

8.2.2 - Princípios gerais da ressecção com salvação do membro e suas técnicas

Todos os doentes são candidatos a este tipo de cirurgia, mas estudos pré-operatórios cuidadosos e que permitam um estadiamento correcto da lesão são sempre necessários.

Assim, e depois desses estudos efectuados, há que considerar as seguintes fases cirúrgicas para conseguir uma salvação do membro:⁽⁷⁾

1 - Ressecção do tumor

Esta segue os princípios da cirurgia oncológica e ortopédica.

Impedir a recidiva local é o objectivo desta ressecção e o factor determinante da quantidade de osso e do tecido mole a remover.

2 - Reconstrução ortopédica

A média de perda de substância óssea após uma ressecção tumoral adequada é de 15 a 20 cm.

As técnicas de reconstrução (substituição protética, artrodeses ou enxertos ósseos) variam e são independentes da ressecção, embora o nível destas possa favorecer uma ou outra técnica.

3 - Transferências musculares e tendinosas

As transferências musculares realizam-se para cobrir e fechar o local de ressecção e para restaurar a capacidade motora.

Uma cobertura musculo-cutânea adequada é obrigatória para diminuir a morbidade pós-operatória.

Baseados nestes princípios gerais, a cirurgia de salvação dos membros e sua técnica tem as seguintes linhas orientadoras para Malawer:⁽⁸⁾

1 - O rolo vasculo-nervoso principal deve estar livre do tumor;

2 - Ressecção alargada do osso lesado com uma quantidade normal de músculos envolventes, em todas as direcções anatómicas. Tal inclui a totalidade de músculo adjacente à extensão extraóssea do tumor;

3 - Ressecção em bloco de todos os locais de biópsia prévia, bem como de tecidos potencialmente contaminados;

4 - Ressecção óssea para além da zona hiperactiva no cintigrama osteo-articular ou RMN. É uma margem segura para evitar extensão tumoral intra óssea;

5 - Ressecção da articulação e cápsula articular adjacente. É preferível a ressecção extra-articular, mas ela é obrigatória na presença de derrame articular;

6 - Um garrote deve ser colocado proximalmente à lesão se possível. Isto permite que uma amputação acima do garrote possa ser utilizada, se o tumor se verificar ser irressecável no acto cirúrgico, sem contaminação do local da amputação;

7 - Uma reconstrução motora deve ser realizada através de transferências musculares. O tipo de transferência depende da localização anatómica e das necessidades funcionais do doente;

8 - Cobertura cutânea adequada dos tecidos moles para diminuir o risco da necrose ou infecção secundária.

As contra-indicações à cirurgia de salvação dos membros são:⁽⁹⁾

1 - Envolvimento das estruturas vásculo-nervosas principais

Embora enxertos vasculares possam ser utilizados, os nervos adjacentes estão habitualmente em risco de contaminação, tornando a ressecção duvidosa. Adicionalmente a amplitude da ressecção em combinação com a reconstrução vascular é frequentemente proibitiva.

2 - Fracturas Patológicas

Uma fractura através de osso lesado por um tumor, dissemina células tumorais através do hematoma para além dos limites passíveis de determinação eficaz. O risco de recidiva local aumenta depois de uma fractura patológica

3 - Localização inapropriada de biópsias

Uma biópsia mal realizada ou mal planeada, impossibilita o controlo local do tumor, pela contaminação inadvertida de tecidos normais e seus compartimentos, tornando difícil uma ressecção segura.

4 - Ausência de resposta local à quimioterapia

Avaliada através dos exames radiológicos e confirmada histologicamente, significa tumor altamente agressivo com grande probabilidade de micrometastização pulmonar e possibilidade acrescida de recidiva local.

5 - Infecção

O risco de infecção após a colocação de implante metálico ou enxerto ósseo, numa área previamente infectada, é proibitivo.

A sépsis diminui a eficácia de quimioterapia adjuvante.

6 - Idade óssea imatura

Na extremidade inferior a dismetria entre os membros não deverá exceder a 8 cm. A reconstrução na extremidade superior é independente da maturidade óssea.

7 - Envolvimento muscular extenso

Deve existir músculo suficiente para a reconstrução motora eficaz.

8 - Estilo de vida e expectativas pessoais do doente podem ser impeditivas de uma salvação do membro.

É evidente que o tratamento cirúrgico da lesão depende pois do estadiamento da mesma, segundo Enneking, e também da sua localização anatómica e do tipo de vida e actividade do doente.

No entanto pensamos que sempre que possível todos os esforços devem ser envidados no sentido de se conseguir obter a salvação do membro, com melhoria consequente da sobrevida e da qualidade de vida do paciente.

Uma vez que já foram definidas as ressecções possíveis, ocupemo-nos agora das reconstruções, isto é, da cirurgia oncológica de reconstrução.

Há quatro grandes métodos de reconstrução que são:⁽¹⁰⁾

- 1 - *Ressecção artrodese;*
- 2 - *Reconstrução articular com prótese de substituição ou enxertos;*
- 3 - *Reconstrução óssea intercalar;*
- 4 - *Combinação de enxertos com próteses.*

A cirurgia de salvação dos membros e as suas múltiplas técnicas de reconstrução após ressecção oncológica, exigem a utilização de múltiplos recursos técnicos, dos quais reputamos como mais importantes os seguintes:⁽¹¹⁾

- 1 - *O recurso a técnicas de microcirurgia;*
- 2 - *A utilização de próteses especiais de substituição;*
- 3 - *A utilização de enxertos ósseos autólogos e homólogos.*

8.2.2.1 - Microcirurgia

Vejam os a contribuição destas técnicas na reconstrução óssea, começando pela utilização da microcirurgia.

As indicações para a utilização da microcirurgia na cirurgia de salvação dos membros estão compreendidas nos seguintes domínios:⁽¹²⁾

- a) - *Tratamento de perdas de substância cutânea e muscular;*
- b) - *Restauração da função muscular;*
- c) - *Reconstrução óssea.*

- a) - *Tratamento de perdas de substância cutânea e muscular.*

Quanto ao primeiro item poderemos dizer que os dois requisitos essenciais para uma cirurgia de salvação dos membros são a ressecção adequada e uma incisão ou perda de substância cutânea bem cicatrizada. Malawer, relatou cerca de 33% de problemas relacionados com a cicatrização em cirurgia de salvação dos membros.⁽¹³⁾

Esta situação é de particular acuidade quando na reconstrução se utilizam próteses de substituição, dependendo essencialmente essa reconstrução da cobertura adequada da prótese por fascia, músculo e pele.

A intervenção microcirúrgica através da colocação de retalhos fascio-miocutâneo vascularizados, permitindo tal cobertura é uma garantia de sucesso da reconstrução utilizada.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾

b) - Restauração da função muscular

No que diz respeito à restauração da função muscular, que pode ser profundamente debilitada por exigências respeitantes à utilização das margens cirúrgicas de ressecção, o recurso a transferências tendinosas pode resolver a maior parte das situações, no entanto em casos de grandes déficits funcionais, a restauração motora proporcionando uma força muscular activa, pode ser conseguida com a transferência microcirúrgica de músculo enervado, que contribui também para a restauração da massa muscular obtendo-se assim um efeito cosmético notável.⁽¹⁶⁾

c) Reconstrução óssea

É outra das áreas em que a microcirurgia pode contribuir significativamente.

Neste campo, a utilização preferencial do enxerto de peróneo vascularizado, adquire grande importância.⁽¹⁷⁾

As vantagens de tal utilização residem em:⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

- Ser um osso longo, cuja secção triangular resiste tanto a forças rotacionais como angulares;
- No adulto cerca de 22 a 26 cm de osso estarem disponíveis para utilização;
- Devido ainda à sua secção transversal ter dimensões menores que o canal medular do úmero, tibia e fémur e ser possível a sua penetração e encravamento no interior desses canais medulares;

- A perna dadora não sofre qualquer risco ou grau de morbidade (a não ser a diminuição teórica da vascularização do CPE);
- Ser possível a formação mais rápida de calo ósseo, com uma consequente mobilização mais precoce do que se se utilizar um enxerto de peróneo não vascularizado;
- Uma taxa de melhor consolidação do que com enxertos esponjosos ou homólogos maciços;
- Menor risco de infecção;
- A possibilidade de transferir também e em associação músculo e/ou a placa epifisária.

A utilização preferencial desta técnica aplica-se às lesões benignas e particularmente às diafisárias. No entanto em lesões malignas, em que se executou previamente uma ressecção marginal ou alargada, é ideal em lesões de estágio IA e nalguns IIA.⁽²⁰⁾

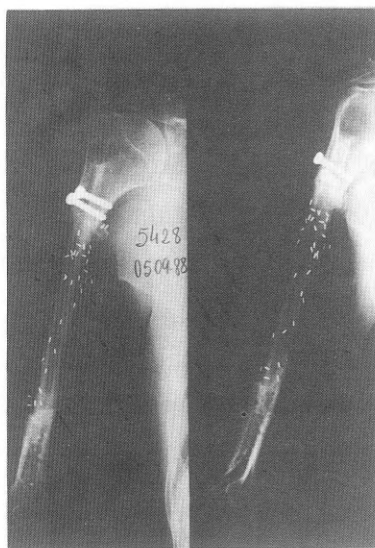


Figura 72

Mesmo caso da Fig. 33 (Condrossarcoma)

As contra-indicações

Estão prioritariamente relacionadas com o grau e estadiamento do tumor e com a sua localização.

Lesões de estágio IIB e III não são candidatas a este tipo de reconstrução.⁽²¹⁾

Lesões distais metafisárias e/ou epifisárias não são indicação para transferência de peróneo vascularizado, a não ser que se aceite uma artrodese simultânea da articulação envolvida, como parte da técnica.⁽²²⁾

Por outro lado realçar ainda o facto de a microcirurgia através das suas utilizações enunciadas contribuir significativamente para a diminuição dos índices de infecção pós operatória, e na diminuição da taxa de recidivas.

8.2.2.2 - Próteses

Outra questão a ter em conta na reconstrução após cirurgia oncológica é a que diz respeito à utilização de próteses.

Ao dispôr do cirurgião existe um amplo arsenal que oferece um leque variável de utilizações.⁽²³⁾

Abordaremos aquelas que nos parecem mais eficazes e com as quais se obtém uma função mais consentânea com uma actividade e uma qualidade de vida o mais próxima possível daquela que o doente realizava quando saudável.

Por outro lado a escolha do tipo de prótese a utilizar dependerá da localização anatómica da lesão, da actividade do doente, e também da margem de ressecção cirúrgica utilizada.⁽²⁴⁾

Em relação com os restantes métodos de cirurgia de reconstrução, as próteses oferecem a solução mais simples, rápida e facilmente disponível.⁽²⁵⁾

No entanto, algumas considerações prévias deverão ser tidas em conta e que são:

- 1) — As indicações para utilização de próteses de substituição dependem da idade, localização, tipo de lesão e perspectiva de sobrevida;
- 2) — As próteses são geralmente de dimensões apreciáveis devido a substituírem longas perdas ósseas o que aumenta as cargas transmitidas ao osso;
- 3) — A necessidade de efectuar ressecções amplas de tecidos moles envolvidos na lesão, proporciona instabilidade do membro e da articulação, o que provoca alterações na distribuição das forças a que se submete a interface osso/prótese.

Esta situação deve ser tomada em atenção aquando da escolha da fixação da prótese, isto é, se cimentada ou biológica.

Pensamos no entanto, que ambas as soluções são defensáveis dependendo a escolha do tempo de resistência previsível do material e da expectativa de vida do doente.

No entanto quando é previsível que o implante e a sua interface com o osso envolvente sejam sujeitos a grandes forças de carga, pensamos ser aconselhável a utilização de próteses biológicas.

Uma primeira distinção deve ser efectuada entre próteses feitas sob medida (custom made), isto é realizadas sob um único protótipo e para cada um dos doentes, e as próteses modulares, disponíveis através de uma série de peças ajustáveis e a compôr na mesa

operatória, com base nas características anatómicas e cirúrgicas observadas na intervenção.

As próteses feitas sob medida representavam a era do pioneirismo necessário para a aquisição de experiência que conduziu ao desenvolvimento do sistema modular, que actualmente constituem a melhor solução.

Existem próteses modulares para o ombro, a anca e o joelho, podendo também substituir-se segmentos de qualquer tamanho no úmero, no fémur e na tibia.

Os vários componentes modulares possuem entalhes cónicos autobloqueantes, podendo ser montados de forma simples e rápida, e garantindo uma boa capacidade mecânica.

Para outros segmentos ósseos, como a bacia e o cotovelo as indicações para substituição protésica são muito mais restritas e por isso ainda limitadas a próteses feitas sob medida (custom made).

Actualmente a tendência é a de cimentar as próteses que venham a ser utilizadas por doentes com uma vida de actividade limitada (tratamento cirúrgico das metástases), utilizando próteses não cimentadas no tratamento cirúrgico dos outros doentes. A experiência da I.O.R.⁽²⁶⁾, demonstra que o cimento pode ser causa de mobilização mecânica nos doentes mais jovens e activos que sobrevivem ao tumor. As soluções mecânica e biologicamente idóneas mais utilizadas para evitar o uso de cimento ósseo são:

1) - haste estriada inserida sob pressão no canal medular (Press Fit);

2) - haste rugosa (micro-esferulas) inserida e posteriormente fixa com parafusos que atravessam sequencialmente a aleta metálica e que é por sua vez perfurada em correspondência com a aleta externa vinda da prótese (Kotz).⁽²⁷⁾

A experiência adquirida com esta nova solução, bem como os insucessos obtidos com as próteses cimentadas, demonstraram que a zona proximal da haste e a região óssea seu limite correspondem à sede mecânica mais crítica da prótese.

Particularmente, neste local podem observar-se duas situações desfavoráveis:

- A rotura da haste da prótese e a lise do osso cortical devido ao aumento das solicitações mecânicas que a prótese transmite à porção óssea mais próxima do nível de ressecção (stress shielding).

Para resolver ambos os problemas, dos quais o primeiro é mais vezes observado em próteses cimentadas (Sim e Chao, 1987⁽²⁸⁾) e o segundo com as não cimentadas (Campanna et al., 1987⁽²⁹⁾) foi proposto (Chao e Sim, 1987⁽³⁰⁾) o uso de um componente intercalar revestido com titânio poroso (Galante e Rostoker, 1973⁽³¹⁾), para colocar na zona de transição entre o corpo e a haste da prótese, em continuidade directa com a estrutura óssea diafisária na zona de ressecção.

A superfície porosa da prótese e o osso contíguo são recobertos com enxerto ósseo autólogo ou homólogo, com a finalidade de favorecer a formação de uma ponte óssea entre a diáfise e o corpo da prótese, o que deverá trazer as seguintes vantagens:

a) Distanciar a transição osso-prótese do ponto de passagem entre o corpo e a haste, que é o local de menor resistência;

b) Favorecer uma mais intensa passagem das solicitações mecânicas através do osso cortical diafisário.

Nos doentes na puberdade, a cirurgia de substituição com próteses está limitada devido à dismetria que se segue ao sacrifício da cartilagem de crescimento.

Para estes doentes existem próteses que podem ser periodicamente alongadas com pequenas intervenções cirúrgicas (Kotz, 1988⁽³²⁾; Lewis et al., 1987⁽³³⁾; Gradinger et al., 1987⁽³⁴⁾; Biehl et al., 1987⁽³⁵⁾; Spire et al., 1987⁽³⁶⁾; Van Krieken et al., 1987⁽³⁷⁾).

No entanto, nestes doentes outros problemas se associam ao da reconstrução por prótese. Um desses problemas prende-se com o facto de o diâmetro da haste na criança ser forçosamente reduzido, em relação com o pequeno calibre da cavidade diafisária nesta idade. O osso cortical que circunda a haste não segue, conseqüentemente o crescimento normal, pelo contrário tende a um progressivo adelgaçamento, em consequência do estado particular de tensão mecânica a que é submetido.

Assim resulta que numa criança tratada com prótese, controlada 10-12 anos após a intervenção, apresenta uma prótese com diâmetro da haste pouco adequada ao ser adulto, rodeada por uma delgada casca de osso cortical, que tende a aproximar-se da espessura óssea cortical normal só na proximidade da extremidade da haste da prótese.

A segurança mecânica do implante nestes casos não pode responder à exigências funcionais de um adulto jovem.

Para além destes problemas de ordem mecânica e funcional dos implantes, outros (recidiva e infecção) deverão ser tidos em conta como possíveis complicações de tratamento cirúrgico destas lesões.

Quando presentes, as recidivas, são sempre um factor de muito mau prognóstico da evolução da doença.

Estas, têm um significado diferente quando a lesão inicial é de baixa ou de alta malignidade.

Em comum, possuem o facto de ser habitualmente originadas por uma ressecção ou procedimento cirúrgico inadequado.

Perante uma recidiva de uma lesão de alta malignidade, a melhor solução cirúrgica será obtida através da amputação, enquanto que numa lesão de baixa malignidade, uma ressecção alargada ou radical poderão ser encaradas.

De salientar ainda, que a infecção tal como nas endopróteses aplicadas em doentes com outra patologia, têm neste tipo de doentes uma incidência mais elevada.

Esta situação deve-se essencialmente ao facto de se tratarem de doentes imunodeprimidos (quimioterapia neoadjuvante), grande tempo de exposição cirúrgica, e contacto amplo entre os tecidos e a endoprótese macissa.

Quando presente, a infecção constitui sempre um problema adicional, que é de *per si*, factor agravador do prognóstico.

Pode ser precoce (até aos 30 dias) e estar relacionada com a cirurgia, pelos motivos já referidos, sendo pois uma complicação desta.

Pode ser tardia, e estar relacionada com bacteriémias transitórias, provocadas por situações infecciosas de outras localizações, que não a prótese propriamente dita. Normalmente o processo infeccioso localiza-se inicialmente na interface prótese - tecidos moles, e posteriormente progride para o osso de suporte.

Sempre que o doente se sujeite a qualquer pequena intervenção (p. ex. exérese dentária), deverá fazer antibioterapia profiláctica, com um período de duração de 14 semanas.

Por outro lado, quando manifestadas clinicamente, as infecções poderão implicar, para além da limpeza cirúrgica, a extracção da prótese, sendo a manutenção do intervalo, resultante da perda de substância assegurada por um espaçador externo.

Sempre que presente a infecção, em associação com uma recidiva, deverá ser encarada a amputação do membro.

Quando presente, sem a associação referida, deverá tentar-se sempre que possível a salvação do membro, embora estas infecções sejam mais difíceis de tratar, com os meios habituais, pois, para além da própria doença, a imunodepressão associada à quimioterapia poderá influenciar o resultado final deste tratamento (limpeza cirúrgica e antibioterápia).

Perante a persistência da infecção, a possibilidade da continuidade da salvação do membro, poderá implicar risco de vida para o doente, pelo que deverá ser considerada a amputação do membro.

ESCOLHA DA PRÓTESE E NOTAS DE TÉCNICA CIRÚRGICA

Os diversos segmentos osteoarticulares põem problemas cirúrgicos e biomecânicos próprios.

As próteses, embora diferindo em função de tais exigências, também diferem em função da técnica cirúrgica utilizada e dos resultados funcionais que se pretende obter.

Anca

Frequentemente sede de metástases e de tumores ósseos primitivos, o fémur proximal não põe excessivos problemas mecânicos para a reconstrução por prótese.

A experiência pioneira com as próteses feitas sob medida, sofreu sensíveis diversificações particularmente no desenho da prótese e na escolha do material e sua composição (Bursens et al., 1983⁽³⁸⁾; Chao e Sim, 1983⁽³⁹⁾; Scales e Wright, 1983⁽⁴⁰⁾).

No que respeita ao desenho da prótese, este tem sofrido múltiplas evoluções e poderemos dar como exemplo o da evolução

sofrida pelo ângulo do colo da haste. Inicialmente tal ângulo reproduzia o anatómico (135° - 140°); depois alguns autores defenderam que um ângulo mais varo (120°) contribuiria para aumentar o braço de alavanca dos músculos adutores, com uma maior estabilidade activa e funcionalidade do implante (Chao e Sim, 1987).⁽⁴¹⁾

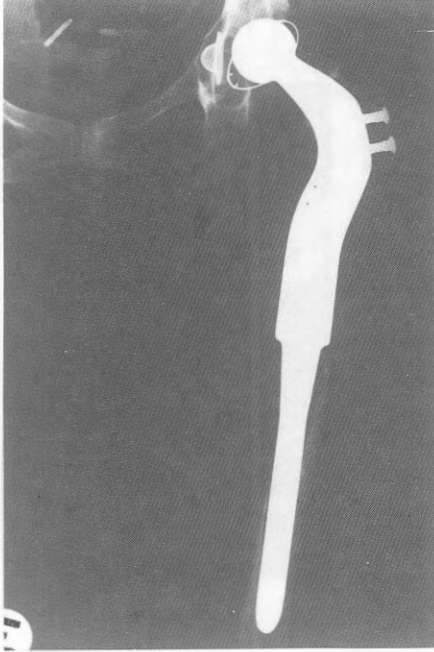
Outros autores (Giunti et al., 1982⁽⁴²⁾), demonstraram que as próteses, com uma haste vara, apresentavam uma maior tendência para a luxação; tal complicação diminui significativamente com a utilização de haste valga (160°).

Actualmente defende-se que a prótese mais idónea para a anca, seja a cimentada para doentes portadores de metástases, e não cimentada em casos de tumores primitivos.

Quando a ressecção é intra-articular, o acetábulo, pode ser substituído de forma semelhante à utilizada pela prótese universal de Müller de dupla articulação, em que uma epífise protésica com diâmetro apropriado é acoplada a uma cabeça metálica de 28 mm, que se insere num entalhe cónico do componente femural. Na impossibilidade desta utilização, aplicar componente acetabular não cimentado.

Em casos de prótese total, o componente acetabular deve ser fixo numa posição mais horizontal para reduzir ao mínimo a possibilidade de luxação.

Quando é necessária uma ressecção extra-articular, é indispensável a aplicação de prótese de cótilo acetabular associada a enxerto ósseo que reconstrua o contorno acetabular eventualmente ressecado. Neste particular chamamos a atenção para a experiência que possuímos no Serviço à qual nos referimos pormenorizadamente.



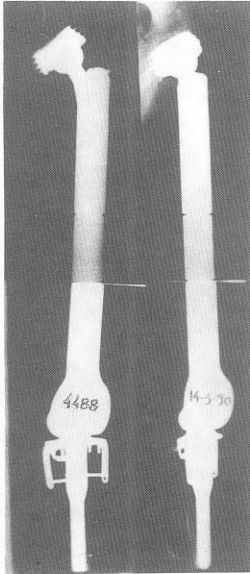
Figs. 73



Fig. 74

Mesmo caso da Fig. 30

Quando o tumor invade a diáfise femural até ao terço distal, a reconstrução com prótese pode requerer a artrodese do joelho, para permitir um implante estável da haste da prótese na região metáfiso-diafisária (Campanna et al., 1986⁽⁴³⁾); em alternativa pode-se utilizar uma prótese de Kotz que substitua a totalidade do fémur, mantendo a funcionalidade articular do joelho (Fig.75).



Figs. 75

Mesmo caso da Fig. 35
(Osteossarcoma)

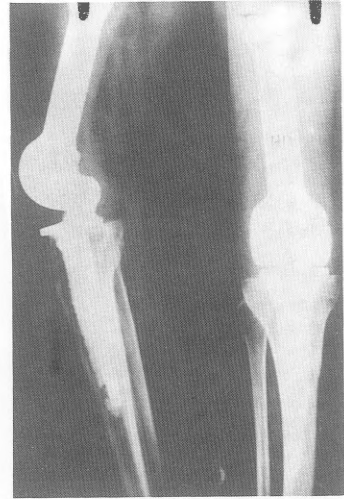


Fig. 76

Mesmo caso das Figs. 47 a 50
(Osteossarcoma)

Joelho

Na ressecção do fémur distal e da tíbia proximal pode-se reconstruir a articulação do joelho com uma prótese.

Também para o joelho, foram inicialmente propostos diversos modelos de próteses "custom-made" (Scales e Wright, 1983⁽⁴⁴⁾; Eilber et al., 1983⁽⁴⁵⁾; Sim e Chao, 1987⁽⁴⁶⁾) (Fig.76).

Em relação ao desenvolvimento pioneiro destas próteses, diversos problemas ligados ao desenho e à escolha do material determinaram o seu desuso (Gradinger et al., 1987⁽⁴⁷⁾; Toni et al., 1987⁽⁴⁸⁾).

Assim, seja por motivos ligados à standartização do material e do desenho, seja pela necessidade de poder realizar ressecções de diferentes comprimentos, foram-se progressivamente afirmando as próteses modulares (Chao e Sim, 1987⁽⁴⁹⁾; Johnston, 1987⁽⁵⁰⁾; Kotz, 1988⁽⁵¹⁾;).

A tendência actual é a de utilizar próteses não cimentadas. Com estas próteses a incidência de infecção pós-operatória diminuiu (5%) em relação às existentes com as artrodeses com cavilha de kuntcher e cimento (13%), ou com enxerto ósseo segundo Putti-Juvara (17%) (52)(Fig.77).

Inicialmente pensava-se que a boa função da prótese dependia da integridade do quadricípete; actualmente, e com a experiência obtida com a utilização destas próteses, verifica-se que a instabilidade intrínseca da prótese resulta da posição posterior do eixo femuro-tibial, que garante um bom funcionamento (flexão-extensão de "impulso" passivo) e uma estabilidade suficiente mesmo que na ausência do quadricípete. Tal facto justifica a utilização destas próteses em casos de falência de artrodeses anteriormente executadas (Toni, Sudanese e Ruggieri, 1988)(53) (Fig.78).

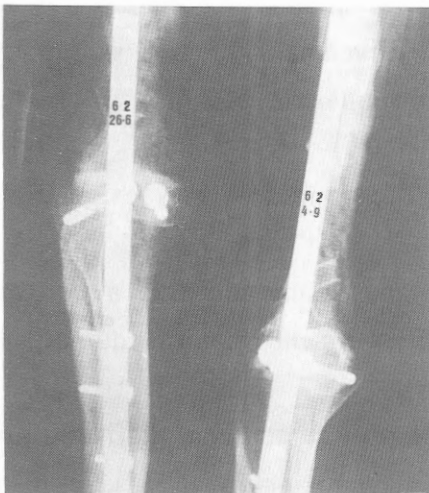


Fig. 77
Mesmo caso da Fig. 25 (TCG)

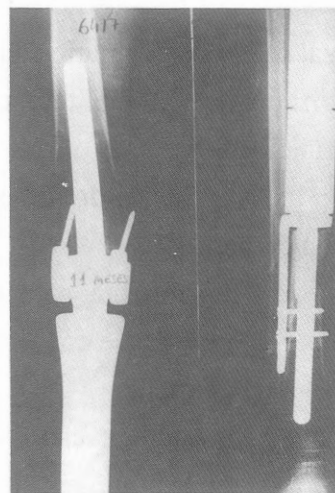


Fig. 78
Mesmo caso das Figs.16 e 52
(osteossarcoma)

A manutenção da rótula é efectuada habitualmente numa minoria de casos por não ser indispensável funcionalmente (Toni, Sudanese e Ruggieri, 1988).⁽⁵⁴⁾

Em casos de ressecção da tíbia proximal, o tendão rotuleano foi sempre suturado com pontos não reabsorvíveis à prótese e a uma alça no topo oposto. Outro método também utilizado consiste em antepor com osteotomia do peróneo, procurando a continuidade com o ligamento lateral externo, ao qual se sutura o tendão rotuliano (Kotz e Engel, 1983).⁽⁵⁵⁾

Ombro

As próteses proximais do úmero são solidamente cimentadas, uma vez que as solicitações mecânicas nesta articulação são inferiores às das articulações já referidas. Por esta mesma razão são também utilizadas com algum sucesso as próteses de cerâmica com aparafusamento distal na diáfise.

Uma ressecção ampla a nível do ombro comporta um grande sacrifício de estruturas musculares, e eventualmente nervoso (nervo circunflexo), que tem como consequência um grave déficite funcional.

A prótese do úmero, deve responder a duas exigências fundamentais:

- Permitir a rotação do braço, mantendo fixa a porção epifisária e consentindo um movimento rotatório entre esta e a haste;
- Boa adaptação da haste da prótese ao canal diafisário do úmero, que tem uma configuração anatómica variável mas em que a sua densidade e estreitamento estão sempre presentes.

A experiência com próteses feitas por medida (Languepin et Tomeno, 1983⁽⁵⁶⁾) foi rápida e vantajosamente substituída pelas próteses modulares (Saltzer et al., 1979⁽⁵⁷⁾; Campanacci et al., 1983⁽⁵⁸⁾; Chao e Sim, 1983⁽⁵⁹⁾).

A prótese de Campanacci, tem grandes vantagens na sua utilização específica em ressecções tumorais do ombro.

A cabeça protésica apresenta alguns furos que são utilizados para fazer a sua fixação com pontos não reabsorvíveis à glenóide e ao acrómio nas ressecções proximais do úmero e à clavícula nas ressecções pelo método de Tikhoff-Linberg.⁽⁶⁰⁾

Na aplicação destas próteses é de boa norma utilizar cabeças de diâmetro mais pequeno que a cabeça ressecada a fim de reduzir ao mínimo o risco de escara da pele, com possibilidade de necrose e exposição da própria prótese.

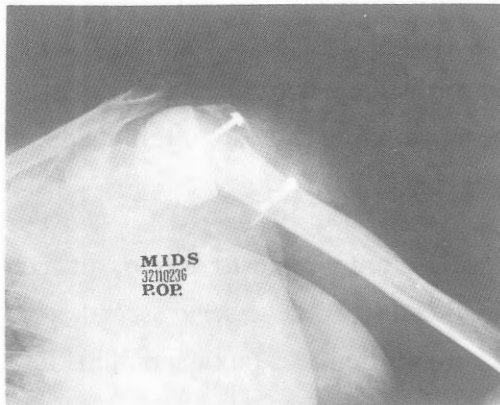


Fig.79

8.2.2.3 - Enxertos

Falemos agora da utilização de enxertos ósseos na cirurgia tumoral. Os enxertos podem empregar-se das seguintes formas:

- a) Enxertos ósseos autólogos
- b) Enxertos ósseos homólogos (de cadáver)
- c) Enxertos ósseos heterólogos
- d) Materiais sintéticos com aparente actividade osteoindutora.

Os enxertos utilizados na reconstrução das extremidades após ressecções tumorais são de dois tipos — os que contêm superfícies articulares (enxertos osteoarticulares) a utilizar nas reconstruções articulares — e os que não contêm superfícies articulares (enxertos intercalares).

Para a maioria dos autores os enxertos ósseos podem utilizar-se em quatro situações:⁽⁶¹⁾

- 1) — Enxertos intercalares (segmentares) homólogos usados para substituir uma lesão de localização metáfiso-diafisária, na qual o nível de ressecção num osso longo poupa a superfície articular e há suficiente stock ósseo justa articular para permitir uma fixação interna adequada da união enxerto-osso;
- 2) — Artrodese com enxerto ósseo, utilizado quando a globalidade da lesão deve ser ressecada, como no caso de tumores intra-articulares ou quando uma lesão epifisária se abre para a articulação e a contamina;
- 3) — Um enxerto osteoarticular homólogo utilizado como artroplastia enxerto em tumores epifisometafisários nos quais para obter uma margem cirúrgica segura a superfície articular tem que ser removida.

O enxerto compreende para além da metadiáfise, a epífise com a superfície articular e a estrutura cápsulo-ligamentar periarticular;

- 4) — Enxerto intercalar composto (enxerto-prótese), no qual uma prótese é inserida no enxerto. Utilizado nas mesmas circunstâncias da situação anterior, mas em que a falência do enxerto osteoarticular é esperada

A - ENXERTOS AUTÓLOGOS

Alguns aspectos biológicos gerais dos Enxertos Autólogos

A evolução ideal do enxerto ósseo é a sua incorporação no leito do receptor.

A incorporação implica a reabilitação do osso transplantado com presença de osteócitos e a participação nas actividades metabólicas de remodelação do tecido ósseo.

Tal processo necessita da proliferação de células osteoprogenitoras e da sua diferenciação em osteoblastos. Os osteoblastos são estimulados a depôr osteóide pela Bone Morphogenic Protein (BMP), presente no enxerto.⁽⁶²⁾

O aumento do número dos capilares neoformados e o aporte de células osteoprogenitoras durante as primeiras duas semanas, concretiza-se numa resposta tecidular inflamatória de tipo asséptico⁽⁶³⁾. Com o tempo aumenta a actividade osteoclástica, tendo lugar os processos de autólise osteocitária, evidenciando-se a necrose osteocitária.

As células periféricas, de superfície, permanecem vitais graças à difusão de nutrientes dos tecidos moles circundantes.⁽⁶⁴⁾

A partir da terceira semana o enxerto ósseo esponjoso autólogo começa a diferenciar-se do osso cortical: a) por mecanismo de reparação óssea b) pela percentagem de revascularização c) pelo grau de reparação.⁽⁶⁵⁾

No tecido esponjoso a deposição de tecido ósseo neoformado é precoce (cerca de um mês); no tecido cortical a revascularização completa do enxerto surge cerca dos três meses.

No osso compacto a primeira fase é a da reabsorção (até ao fim de sete semanas). A fase de reabilitação não surge antes dos três meses.

O enxerto ósseo autólogo pode ser utilizado nas seguintes formas:

1 - Papa de osso: tem pouca resistência mecânica, muito poder osteogénico; o emprego ideal da papa de osso é como complemento de outro tipo de enxertos (bone chips, enxertos corticais, cortico-esponjoso ou osteoarticular), para aumentar a potencialidade de incorporação no leito do implante, e para facilitar o crescimento ósseo em zonas de difícil reabilitação, como na vizinhança de osteossínteses ou de próteses;

2 - Fragmentos ósseos (bone chips): São fragmentos ósseos com dimensões compreendidas entre 0,3 cm e 1,5 cm aproximadamente, de tecido ósseo esponjoso ou cortical ou cortico-esponjoso, com pouca resistência mecânica (mas maior que a da papa de osso); estes fragmentos são incorporados precocemente (cerca de 4 semanas). São muito úteis no preenchimento de cavidades ósseas;

3 - Enxerto de cortical óssea: É o material que apresenta a melhor resistência mecânica, mas é propenso a um elevado grau de

necrose. A sucessiva reabilitação pode ser incompleta e ser precedida por um lento processo de modificação osteoclástica que enfraquece progressivamente o osso, em cerca de 40% da sua resistência inicial.⁽⁶⁶⁾ Isto explica as fracturas do enxerto que se podem verificar entre os 6 e os 18 meses após a cirurgia.

4 - Enxertos mistos: Dimensões entre 1 cm e 10-20 cm frequentemente empregues em perdas de substância de grandes dimensões. São compostos de cortical óssea e fragmentos cortico-esponjosos (asa ilíaca): apresentam uma discreta resistência mecânica, associada a uma melhor capacidade osteogénica reparadora que lhe vem do seu componente esponjoso.

5 - Transplantes pediculados: Já anteriormente referidos.

Os enxertos autólogos encontram as suas principais indicações em reconstruções de cavidades ósseas, em ressecções parciais diáfiso-epifisárias associadas a meios de osteossíntese; e em ressecções-artrodeses (como na técnica de Putti-Juvara).⁽⁶⁷⁾

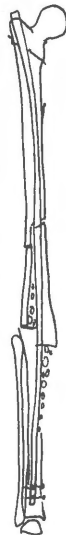


Fig.80

No que diz respeito à modalidade técnica de reconstrução óssea, esta pode ser:

- Simples - se só é empregue material autólogo
- Mista - se o tecido ósseo é empregue com outro material; seja enxerto ósseo homólogo⁽⁶⁸⁾ (Fig.81), hidroxiapatite porosa⁽⁶⁹⁾, matriz óssea desmineralizada⁽⁷⁰⁾. Este material associado tem a seguinte finalidade:

- Preenchimento em perdas de substâncias extensas;
- Aumentar a resistência mecânica do enxerto;
- Aumentar o potencial de incorporação do enxerto através de reforços metálicos (cavilhas).



Fig.81

Mesmo caso da Fig. 58 (TCG)

Os resultados da reconstrução óssea com enxerto ósseo autólogo em cirurgia oncológica podem ser considerados satisfatórios.

As vantagens da sua utilização são:

- 1 - Possibilidade de empregar material ósseo com grande capacidade biológica e com persistência de numerosos elementos celulares viatis, existentes no osso esponjoso;
- 2 - Rápida incorporação do enxerto;
- 3 - Menor incidência de complicações sépticas (devido à menor percentagem de tecido necrótico e de menores fenómenos de reacção local);
- 4 - Ausência de reacção imunológica de incompatibilidade.

As desvantagens do uso dos enxertos autólogos são:

- 1 - A exiguidade do material ósseo obtido, quando estiverem presentes reconstruções ósseas extensas;
- 2 - A impossibilidade de reconstrução das superfícies articulares;
- 3 - O aumento do tempo operatório.

B - ENXERTOS HOMÓLOGOS

O enxerto ósseo homólogo põe diversos problemas *ab initio* no que diz respeito à escolha de um dador.

A selecção deste passa pelos seguintes requisitos:⁽⁷¹⁾

- 1) - Idade compreendida entre os 16 e os 60 anos (para exclusão, por um lado de enxertos com cartilagem de crescimento aberta, e por outro lado, enxertos osteoporóticos ou com possíveis focos neoplásicos ocultos);
- 2) - Ausência de história de neoplasias;
- 3) - Ausência de focos de infecção bacteriana, parasitária ou viral (hepatite, SIDA). Exames hematológicos negativos (Wasserman, testes para SIDA e hepatite);

4) - Ausência de doença sistêmica auto-imune (artrite reumatóide, conjuntivites) ou sistêmica metabólica do osso (osteoporomalácia, Gaucher, Paget), hematopoiética ou de origem desconhecida (Alzheimer);

5) - Ausência de história de abuso de drogas, intoxicações, ou tratamento prolongado com corticosteróides;

6) - Ausência de intubação endotraqueal nas 72 horas precedentes da morte;

7) - Testes cultura óssea após colheita negativos;

8) - Hemocultura e urinocultura negativos;

9) - Possibilidade da colheita do enxerto nas primeiras 12 horas após a morte (ou então 24 horas se o cadáver é mantido no frigorífico).

A utilização de enxerto ósseo de cadáver exige também um planeamento pré-operatório eficaz na obtenção de elementos relativos às dimensões precisas do enxerto a utilizar.

Após a ressecção tumoral, a reconstrução engloba tanto a implantação e fixação do enxerto como a reconstrução dos tecidos moles envolventes.

A maioria dos autores defende a utilização de osteotomias em Z com aplicação de placas compressivas como meio de fixação, considerando-as mais estáveis e com formação de calo ósseo hospedeiro - enxerto mais rápida e eficaz, preferindo assim tais osteotomias em Z às osteossínteses com placas compressivas em leito, hospedeiro - enxerto, de superfície transversal.⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾

No entanto em ossos longos do membro inferior a utilização de encavilhamento aparafusado de Kempf e Grosse tem-se mostrado como uma osteossíntese que obtem uma melhor qualidade de calo

ósseo, situação essa que perfilhamos e confirmámos nos nossos doentes, utilizando a osteotomia em Z e preferencialmente em cunha.(74)

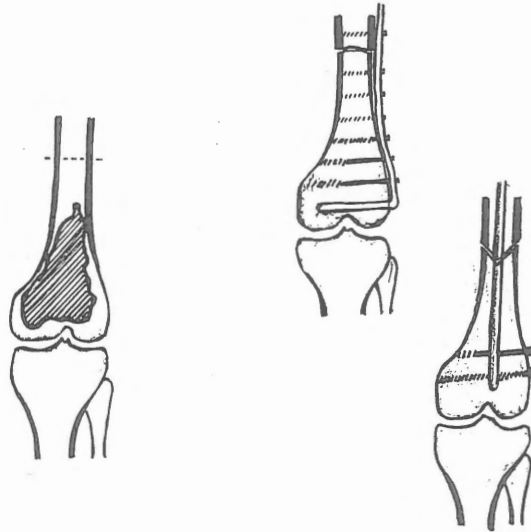


Fig.82

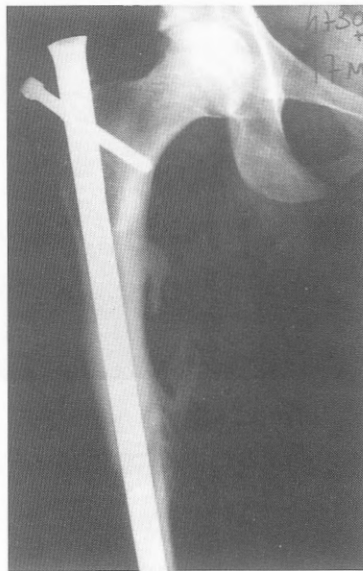


Fig.83

Convém salientar que o enxerto comporta-se como uma estrutura de suporte biomecânico, mas concomitantemente induz a osteogénese através da difusão da proteína osteoformadora (BMP - Bonne Morphogenetic Protein).

Outra utilização dos enxertos é a da aplicação de enxerto homólogo com enxerto autólogo esponjoso, como em lesões de TCG , ou para conferir maior qualidade óssea à formação de calo, colocando o enxerto esponjo ilíaco em volta da união enxerto - osso hospedeiro após a fixação com o material de osteossíntese.

Sempre que se utiliza uma substituição articular por enxerto (Fig.84), devemos poupar o possível do aparelho ligamentar do hospedeiro a fim de a ele saturar os ligamentos preservados no enxerto colhido.

Particular importância assumem o LCA e a cápsula no joelho e a coifa rotadores e cápsula no úmero.

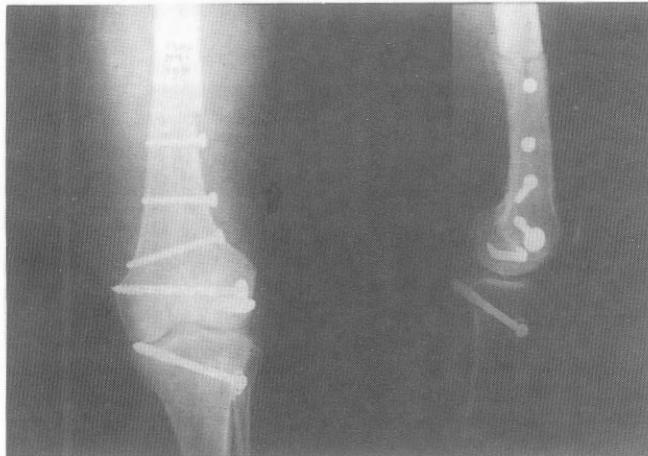


Fig.84

Enxerto homólogo maciço hemiarticular

Como cuidados pós operatórios no que se refere ao enxerto deveremos submeter o doente a antibioterapia pelo menos durante quatro meses.⁽⁷⁵⁾

Em termos de utilização do membro e execução de carga, se a mobilização precoce deve ser o mais rapidamente instituída, a carga só será permitida aos doze meses ou quando houver calo ósseo suficiente pelo que esse período referido é acompanhado também por imobilizações gessadas, nomeadamente funcionais.⁽⁷⁶⁾

Cumpra aqui referir, no que diz respeito à utilização de enxertos osteoarticulares, os problemas resultantes da utilização de tais enxertos no que se refere à degenerescência sempre esperada da cartilagem articular e conseqüente artrite degenerativa. Tal situação é mais candente quando a articulação substituída é uma articulação de carga como a coxo-femural.

ENXERTOS - A QUESTÃO IMUNOLÓGICA

O tecido ósseo é moderadamente antigénico, sendo formado por uma estrutura mineral (não antigénica), por fibras colagénicas (débilmente antigénicas) ou de células da linha osteocitária imersas numa matriz óssea glicoproteica (discretamente antigénica). A imunogenicidade óssea, é essencialmente devida à presença de células de origem variada da medula óssea (fibrosas, lipídicas, nervosas, sistema reticulohistiocitário e hematopoiético).

A cartilagem por sua vez, escassamente celular e avascular, suscita uma pequena resposta imunitária: a matriz que circunda e sequestra as células cartilagíneas bloqueia a resposta imunitária do hospedeiro.⁽⁷⁷⁾

A superfície articular é um tecido imunologicamente rico, mas, apesar de os condrócitos serem capazes de induzir a formação de

anticorpos pelo hospedeiro, a existência de uma matriz cartilágnea densa, intacta, não permite que as grandes moléculas de antigéneos e anticorpos se difundam através de si e assim provavelmente protegem os condrócitos de uma reacção imunológica.⁽⁷⁸⁾

É convicção da maioria dos autores⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾⁽⁸¹⁾ de que a superfície cartilágnea do enxerto irá degenerar e originar uma artrite degenerativa quando esta superfície for substituída por uma fibro cartilagem.

A osteogénese reparadora no enxerto ósseo é assegurada pelas células do hospedeiro provenientes da medula óssea e do sangue, durante o processo de revascularização. A revascularização do enxerto faz-se pela invasão de capilares e consequente reabsorção da matriz óssea precedente (creeping substitution); a prévia retirada do periósteo do enxerto favorece tal fenómeno. O enxerto comporta-se como um poste tridimensional de sustentação que permite uma regeneração óssea guiada (osteocondução).⁽⁸²⁾

A presença no enxerto de uma glicoproteína difusível, conhecida por Bone Morphogenetic Protein (BMP), induz um processo activo de manutenção e diferenciação preferencial no sentido osteogénico das células do hospedeiro (osteoindução).

No entanto, com os actuais métodos e técnicas de armazenamento em banco de ossos, com glicerização da cartilagem antes do processo de congelamento lentamente progressivo, é possível que alguns condrócitos sejam preservados e regenerem novo tecido cartilágneo.

Os métodos de conservação e esterilização dos componentes ósseos a utilizar deverão ser idealmente os que:⁽⁸³⁾

- 1) - Não interferem directamente sobre os componentes estruturais (minerais, colagénico, etc..) do enxerto, que são os que caracterizam as suas propriedades mecânicas;

- 2) - Inibir a autodigestão enzimática, consequente à citólise;
- 3) - Conservar inalterada a BMP;
- 4) - Alterar significativamente os antigêneos de membrana celular, com a finalidade de diminuir a imunogenicidade do enxerto.

No entanto, atendendo ao tipo de patologia (tumores), e que a qualidade de vida esperada pelo doente é aquela que se lhe poderá proporcionar, bem como à sobrevida obtida com os actuais protocolos quimioterapêuticos, pensamos que o possível surgimento de uma artrite degenerativa não deverá ser impeditivo da utilização de enxerto ósseo articular, pois caso a sobrevida conduza ao seu desenvolvimento, esta situação poderá ser sempre tratada.

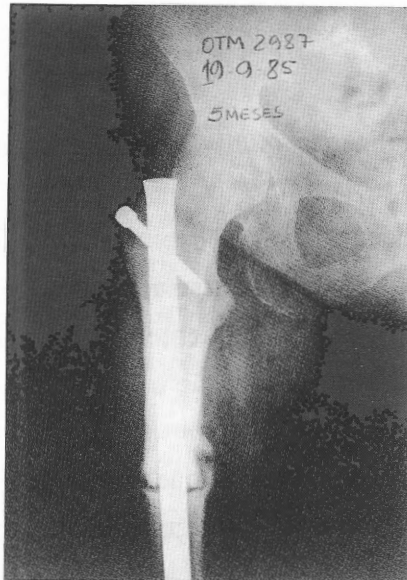


Fig.85

Mesmo caso da Fig. 30 (Enxerto homólogo maciço articular utilizando encavilhamento estático de Kempf e Grosse). Sinais radiológicos de degenerescência articular coxo-femural. Depois Artroplastia com prótese biológica de Lord como documenta a Fig. 74.

COMPLICAÇÕES DA UTILIZAÇÃO DE ENXERTOS ÓSSEOS

1. Infecção
2. Rigidez ou Instabilidade articular
3. Artrite degenerativa
4. Fracturas de Stress
5. Ausência de consolidação
6. Reabsorção do enxerto

INFECCÃO

É uma complicação relativamente frequente (12% segundo Mankin e Gebhardt, 1987).⁽⁸⁴⁾

A infecção deve atribuir-se habitualmente a contaminação peri ou pós operatória do enxerto e surge aproximadamente entre o 1º e o 6º mês do implante (mais frequentemente no 1º mês - infecção precoce); mais raramente a infecção é tardia (25%), surgindo após 3 anos do implante.

Alguns importantes factores que predispõem à infecção:

- Amplos descolamentos cutâneos e vastas exéreses musculares, favorecendo deiscência de sutura e necrose cutânea;
- Longo tempo de exposição cirúrgica dos tecidos;
- Recurso a quimioterapia neo-adjuvante ;
- Uso prolongado de catéteres (arteriais, venosos e vesicais).

É importante ter em atenção o facto de que o enxerto maciço, representa um espaço morto não vascularizado, constituído por

células desvitalizadas e matriz orgânica, que representam um óptimo meio de cultura no caso de bacteriémias transitórias.

Estudos efectuados (Capanna et al., 1988)⁽⁸⁵⁾, revelaram que no caso de infecções tardias a flora bacteriana isolada é a mesma que foi inicialmente encontrada no decurso de bacteriémia transitória, e a infecção pode assim, ser resultado do implante de embolos sépticos nos enxertos maciços ainda não completamente reabilitados.

A conservação de massas musculares íntegras e bem vascularizadas em volta do enxerto não é só importante para obter um bom resultado funcional, mas também para prevenir a infecção e favorecer a revascularização e consolidação do próprio enxerto.

Por estes motivos, a reconstituição óssea com enxerto homólogo é sobretudo indicada nos tumores (TCG, condrossarcomas: 75% na casuística de Mankin e Gebhardt, 1987)⁽⁸⁶⁾ nos quais a exérese muscular é mais limitada e não é necessária a quimioterapia adjuvante que deprime as defesas imunológicas e a capacidade reparadora do doente.

Em caso de infecções por germens de baixa virulência, pode-se tentar a salvação do enxerto através de um tratamento conservador mediante antibioterapia endovenosa durante seis semanas.

Em casos de infecção de alta virulência torna-se necessário:

- Retirar o enxerto e fazer cuidadosa limpeza cirúrgica
- Manter o espaço do enxerto através de fixadores externos
- Antibioterapia endovenosa 6 a 8 semanas
- Em caso de opção por novo enxerto este deverá ser realizado após 6 a 12 meses de ausência de qualquer sinal clínico e laboratorial de infecção
- Em alternativa, a implantação de uma prótese não cimentada, poderá efectuar-se mais precocemente.

A infecção é uma complicação grave, e na maioria dos casos (Mankin e Gebhardt 85%⁽⁸⁷⁾; Capanna et al. 50%⁽⁸⁸⁾), levam à completa falência do enxerto (ressecção do enxerto ou amputação) e a resultados funcionais não satisfatórios.

FRACTURAS DE STRESS

A fractura do enxerto é a complicação mais frequente (20% por Mankin e Gebhardt⁽⁸⁹⁾; 8% Capanna et al.⁽⁹⁰⁾) surgindo entre o primeiro e o segundo ano e podendo ser divididas em três tipos:

Tipo 1 - Fractura por rápida absorção do enxerto

Causa rara (1% Mankin e Gebhardt, 1987)⁽⁹¹⁾ que parece ser originada por fenómenos imunitários de rejeição. Exige a remoção e substituição imediata do enxerto, ou de forma mais prudente, aos três meses.

Estas fracturas poderão ser evitadas pela elaboração de um estudo imunológico correcto entre o dador e o receptor.

Tipo 2 - Fractura cortical diafisária

É a mais frequente (cerca de metade das fracturas) e parece ser devida a uma rápida mas assimétrica revascularização do enxerto.

Pode tentar-se um tratamento conservador com imobilização por oito semanas, findas as quais se não houver consolidação deverá fazer redução cirúrgica e osteossíntese e enxerto autólogo a nível do foco de fractura.

Podem ser evitadas, através da utilização de uma osteossíntese estável envolvendo o enxerto e o hospedeiro: osteossíntese de suporte, placa, ou cavilha aparafusada (de preferir esta sempre que possível em situações intercalares).

Tipo 3 - Fracturas articulares

Surgem nos enxertos osteoarticulares. São favorecidas por incongruência articular (o enxerto deverá reproduzir a dimensão e forma da região ressecada), desvios dos eixos de carga, ou instabilidade articular residual.

Tais fracturas são habitualmente uma linha de demarcação entre o osso revascularizado e o fragmento necrótico, e por isso dificilmente consolidam.

Nestes casos a melhor solução passa pela remoção do enxerto e colocação de prótese.

Estas fracturas poderão ser evitadas pela utilização de enxertos compostos.

AUSÊNCIA DE CONSOLIDAÇÃO

Para Mankin e Gebhardt surge em 13% dos casos.⁽⁹²⁾

A consolidação do enxerto a nível da zona de osteotomia é habitualmente tardia (cerca dos 8 meses) e pode ser impedida pela quimioterapia (Friedlander et al., 1984).⁽⁹³⁾

A associação enxerto homólogo maciço-peróneo autólogo vascularizado, pode acelerar a reabilitação e a fusão do enxerto homólogo.

Se dentro dos oito meses não surge a consolidação, é necessária a colocação de enxerto autólogo, em volta da zona de osteotomia.

De notar também que a formação do calo ósseo hospedeiro-enxerto depende fundamentalmente da íntima ligação da linha de osteotomia realizada (osteotomia em Z ou em cunha) e da sua justaposição hospedeiro-enxerto, bem como da fixação interna rígida

utilizada. Quando estes cuidados forem tomados haverá consolidação entre os 6 e os 12 meses com formação de calo ósseo de qualidade.

Este material de fixação interna não deverá ser removido precocemente, e até segundo alguns autores⁽⁹⁴⁾, deverá permanecer durante a vida do doente, porque a incorporação do enxerto poderá levar muitos anos.

INSTABILIDADE E RIGIDEZ ARTICULAR

A sutura cuidadosa dos elementos capsulo-ligamentares aos do hospedeiro diminui tal situação (5% Mankin e Gebhardt).⁽⁹⁵⁾

A rigidez articular é a complicação a temer e resulta muitas vezes da sutura destes elementos.

O uso de enxertos compostos evita esta situação.

Instabilidade apreciável e incapacitante - colocação de prótese.

Alterações degenerativas articulares

Podem ser favorecidas por:

- Incongruência do enxerto
- Fracturas articulares
- Instabilidade ou desvios axiais
- Factores imunitários
- Insuficiente preservação da vitalidade da cartilagem.

Nos casos em que se desenvolve uma artrite degenerativa, é sempre possível substituir a articulação por uma prótese.

Os enxertos compostos obviam a esta situação.

Uma avaliação global de utilização de enxertos homólogos é-nos fornecida pela casuística de Mankin e Gebhardt⁽⁹⁶⁾ (250 casos

seguidos por 2 anos ou mais) resultados funcionais óptimos ou bons foram encontrados em 79,5% dos doentes. Doentes sem complicações foram 144, havendo nos restantes infecção 15%; fracturas (51%); ausência de consolidação (68%) e instabilidade articular (64%).

As reconstruções com enxerto homólogo têm maior número de complicações que as próteses de ressecção (Capanna et al., 1987)⁽⁹⁷⁾, no entanto contrariamente a estas os resultados aos dois anos podem considerar-se definitivos.

ENXERTOS HOMÓLOGOS E QUIMIOTERAPIA

Outra questão ainda a ter em linha de conta em relação aos enxertos é a que se prende com a sua utilização ou não em concomitância com a quimioterapia.

A maioria dos autores referem um aumento das complicações já enunciadas, em doentes sujeitos a quimioterapia concomitante com a utilização dos enxertos homólogos (Dick et al.⁽⁹⁸⁾ refere uma taxa de 51% numa série de 36 doentes estudados). No entanto parece claro que o sucesso do enxerto não depende sómente da quimioterapia, mas também de outros factores como a sua fixação, idade e morbilidade do doente, tamanho do enxerto e da própria evolução do tumor.

Friedlaender et al.⁽⁹⁹⁾ demonstram que a formação óssea se encontra profundamente diminuída em doentes sujeitos a protocolos quimioterapêuticos com Adriamicina e Metotrexato. Significativamente, os efeitos tóxicos destes quimioterapêuticos são dirigidos contra os osteoblastos e poupando os osteoclastos,

provocam reabsorção óssea e ausência de consolidação ou pseudartrose na união óssea enxerto-hospedeiro.

No entanto, Dick⁽¹⁰⁰⁾ sugere a aplicação de enxertos homólogos maciços como fase inicial do tratamento, em doentes com neoplasias ósseas malignas, desde que estes sejam correctamente seleccionados e haja possibilidade de reconstrução e salvação do membro, considerando que a quimioterapia por si só não contra-indica o uso dos enxertos ósseos.

Campanacci⁽¹⁰¹⁾, defende que em tumores de alto grau de malignidade quando se utiliza a quimioterapia adjuvante, não se devem implantar enxertos ósseos maciços homólogos num primeiro tempo.

Assim as indicações por si propostas são:

- Ressecção e estabilização temporária com uma cavilha de Kuntscher/ou placa e cimento acrílico moldado à zona de tumor ressecado ou ainda fixação externa.⁽¹⁰²⁾

Após a quimioterapia ter terminado, e perante a ausência de recidiva ou metástases, o cimento pode ser substituído por enxerto ósseo.

As razões justificando esta reconstrução em dois tempos são:

- Diminuição do acto cirúrgico e de tempo de imobilização com gesso (no caso de enxerto) em doentes com alto risco de recidiva, ou metastização, portanto com sobrevidas curtas (50% 5 anos)⁽¹⁰³⁾

- Diminuição das infecções que são risco aumentado com a quimioterapia, e da influência desta na incorporação dos enxertos.

8.2.2.4 - Outras técnicas

a) - *Espaçadores*

O problema referente à utilização do cimento ósseo coloca-se a nível global no da utilização de espaçadores.

Se entendermos por espaçador toda e qualquer substância biológica ou não que possa preencher a loca deixada pela ressecção tumoral óssea, compreendemos que para além dos enxertos ósseos, o espaçador biológico por excelência, poderemos utilizar, as próteses metálicas segmentares ou o cimento acrílico (espaçadores internos) ou ainda os espaçadores externos (fixadores externos).

Quanto ao cimento acrílico utilizado como espaçador segmentar interno, a sua utilização nos ossos longos, implica a associação a outros meios de estabilização óssea interna, como as cavilhas ou as placas.



Fig. 86

No entanto, e como técnica do Serviço, orientada e desenvolvida por Norberto Canha⁽¹⁰⁴⁾, o cimento acrílico encontra também um local preferencial de utilização nas ressecções tumorais da bacia, onde a estabilização óssea interna é assegurada por uma aramagem com fios de Kirschner. A utilização de cimento desta forma e nesta localização é insubstituível por qualquer outra técnica.

Em conclusão poderemos afirmar que a utilização do cimento acrílico possui as seguintes vantagens:

- Efeito de preenchimento da perda de substância de forma esteticamente aceitável, pela moldagem do cimento à loca tumoral;
- Permitir uma carga precoce;
- Não necessitar de imobilizações gessadas como contensão pós operatória;
- Em qualquer momento de evolução da doença e após o fim dos ciclos de quimioterapia, e perante a evidência de ausência de metástases o cimento poderá ser removido e substituído por enxerto ósseo;

E se a utilização do cimento acrílico nos ossos longos tem a sua indicação principal a nível da cirurgia da ressecção das metástases ósseas, uma opção muito válida à sua utilização nos tumores malignos primitivos dos ossos, como espaçador externo é a dos fixadores externos de Ilizarov, que reúnem as vantagens definidas anteriormente (Fig.87).

Uma vez referido o fixador de Ilizarov, poderemos ainda acrescentar a sua utilização, como método de alongamento, quer longitudinal quer transversal, em situações de ressecção tumoral ampla, situações essas que não incluem obviamente os tumores de alto grau de malignidade.

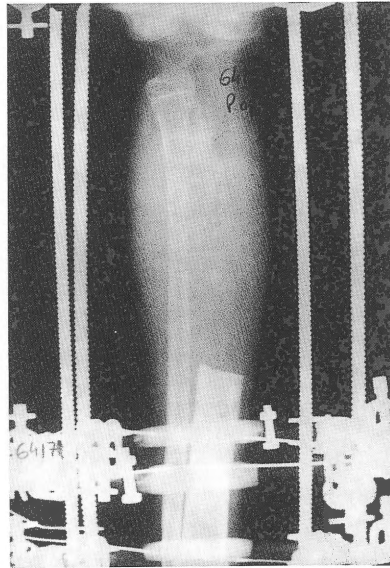


Fig. 87

Mesmo caso das Figs. 16 e 53 (Osteossarcoma, solução empregue durante a quimioterapia e antes de aplicação de prótese de Kotz como documenta a Fig. 78

Quanto aos implantes para substituição segmentar (SDR - Segmentar Defect Replacement), embora referidos na literatura (Chao,⁽¹⁰⁵⁾ Enneking,⁽¹⁰⁶⁾), não possuímos experiência significativa.

Outro problema que se põe, diz respeito à cirurgia de salvação de membro em criança portadora de neoplasia óssea localizada aos ossos longos, que está em fase de crescimento ósseo activo, portanto com fises abertas.

Baseando-se na ideia clássica de que a cartilagem de crescimento actua como barreira que impede o crescimento dos sarcomas metafisários (ex: osteossarcoma) em direcção da epífise, Cañadell⁽¹⁰⁷⁾ desenvolveu uma técnica de tratamento com conservação da epífise.

A utilização desta técnica implica o uso de meios complementares de diagnóstico (RX, TAC, RMN, AD e Cintigrama) bem como a colheita de amostras para análise histopatológica quer da lesão quer da epífise.

A técnica cirúrgica consiste na montagem de um fixador externo tipo Wagner ou Bastianni que faz a distração da fise a que se segue a ressecção tumoral e a colocação de enxerto ósseo com conservação da fise.

Existe uma possibilidade real de conservação da epífise adjacente ao sarcoma ósseo (osteossarcoma) perante a certeza (nunca total) de que tanto radiológica como histologicamente se encontrem livres de tumor.⁽¹⁰⁸⁾⁽¹⁰⁹⁾

Há que ter em atenção que muitos autores questionam este efeito "barreira" da cartilagem de crescimento (Enneking e Kagan⁽¹¹⁰⁾ encontram uma taxa de invasão epifisária de 70% em cerca de 25 casos estudados) e estes dados são confirmados por outros autores.

Pensamos ser esta técnica, embora de efeito plástico e fisiológico desejável, de risco pelo erro no diagnóstico da invasão da epífise e consequente recidiva.

Outra solução, e desde que se pretenda salvar o membro, é a da utilização de próteses extensíveis.

b) - Próteses extensíveis

Estas próteses, que possuem um pequeno entalhe situado nas extremidades (ambas ou só uma), entalhe esse que faz rodar o mecanismo de extensão, e que simultaneamente é facilmente acessível através de pequena incisão cutânea, que se situa fora da área da incisão tumoral, e dá acesso ao referido entalhe através de chave própria. A prótese poderá estender até 10 cm.⁽¹¹¹⁾

c) - Plastia rotacional de Van Nes

Uma outra técnica passível de utilização na cirurgia de salvação dos membros é a Plastia Rotacional de Van Nes.

Esta técnica foi descrita inicialmente por Borggreve (1930), adaptada por Van Nes⁽¹¹²⁾ para membros inferiores curtos de origem congénita.

No tratamento ósseo dos tumores foi utilizada em 1974 por Kotz e Salzer.⁽¹¹³⁾

É essencial para esta técnica que o doente tenha um tornozelo intacto ou não contaminado, e funcional.

O fémur distal e a tíbia proximal podem então ser ressecados, e o tornozelo no membro afectado, após uma rotação de 180°, é trazido ao mesmo nível do joelho contralateral; após esta rotação o tornozelo substitui funcionalmente o joelho.

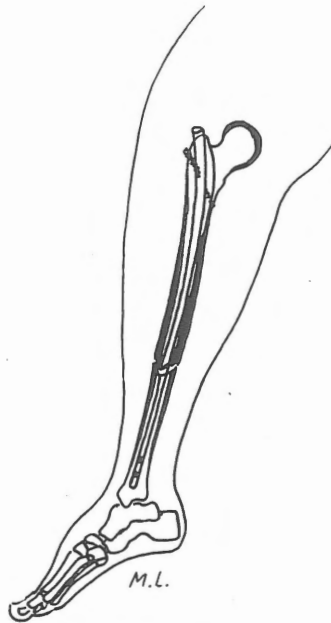


Fig. 88

Indicações: Indicado em lesões de alta malignidade localizadas ao fêmur distal e tíbia proximal.

Contra indicações: Sempre que haja envolvimento vascular e nervoso.

Vantagens: Uma das suas grandes vantagens é a do seu uso em crianças, mesmo naquelas em que se pode aplicar prótese extensível, mas que com esta técnica evitam todas as cirurgias de extensão da mesma.

Permite a utilização precoce de ortóteses.

Em lesões de grande malignidade, com resposta duvidosa ou negativa à quimio e ou radioterapia, pode ser uma alternativa à amputação pela coxa.⁽¹¹⁴⁾

8.2.2.5 - Técnicas do Serviço de Ortopedia dos H.U.C.

Cumpre-nos neste momento salientar as técnicas cirúrgicas desenvolvidas no Serviço de Ortopedia dos HUC e que têm aplicação específica e indicações própria.

Um dos problemas que se prendem com as ressecções tumorais da bacia, é o da substituição da área ressecada especialmente quando esta envolve ressecções periacetabulares.

As soluções avançadas quer por Enneking⁽¹¹⁵⁾ (Fig. 89) quer por Campanacci⁽¹¹⁶⁾, (Fig. 90) embora permitam a salvação do membro acarretam complicações várias de ordem mecânica, como o seu encurtamento e ainda a pseudartrose e as recidivas locais.

Norberto Canha⁽¹¹⁷⁾⁽¹¹⁸⁾ (Figs. 91 e 92), em 1979, propõe como solução deste problema a utilização de cimento acrílico aramado, com ou sem prótese de Ring, como a solução, mais estética, fisiológica e mecânicamente mais equilibrada, pois além de haver salvação do membro este é conservado sem encurtamento e

imediatamente se restabelece a função do mesmo, através da carga total precoce.

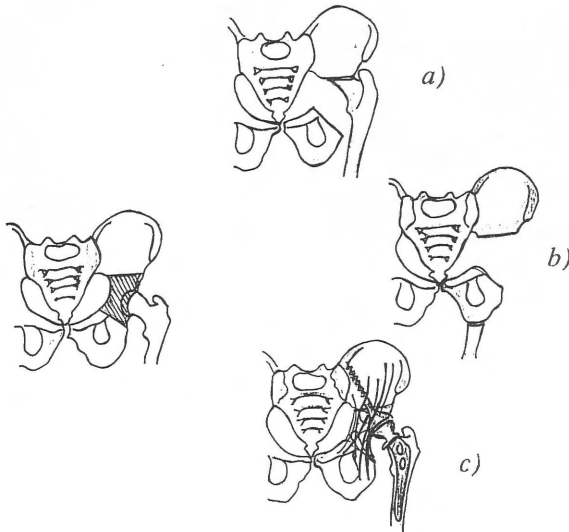


Fig. 89

Ressecções periacetabulares propostas por Enneking - a) e b);
solução defendida por Norberto Canha - c)

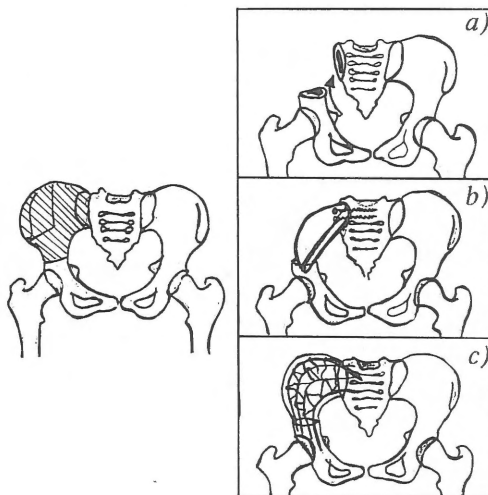


Fig. 90

Ressecções pélvicas do íliaco propostas por Campanacci - a) e b);
ressecção proposta por Norberto Canha - c)



Fig. 91

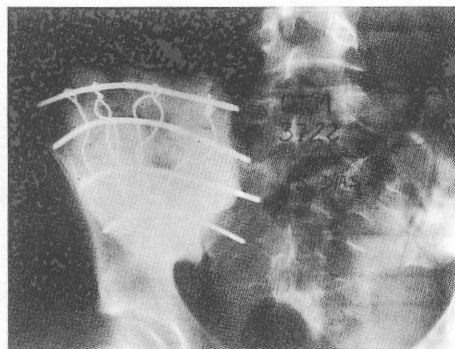


Fig. 92

Ressecções pélvicas propostas por Norberto Canha: periacetabular (Fig. 91) e sacroilíaca (Fig. 92); ambos os casos referem-se a Sarcomas de Ewing, sendo Fig. 92 o mesmo documentado nas Figs. 45 e 46.

Outra solução do Serviço para as lesões isoladas dos corpos vertebrais (mais frequentemente em metástases ósseas desta localização, ou em plasmocitoma solitário) é a que se prende com a substituição do corpo vertebral por cimento acrílico aramado (Norberto Canha 1980 - Fig. 93) ou por enxerto ósseo constituído por cabeça femural, que é cortada e talhada à medida de forma a adaptar-se aos corpos vertebrais superiores e inferiores (Leão, 1989 - Figs.94 e 95).(119)

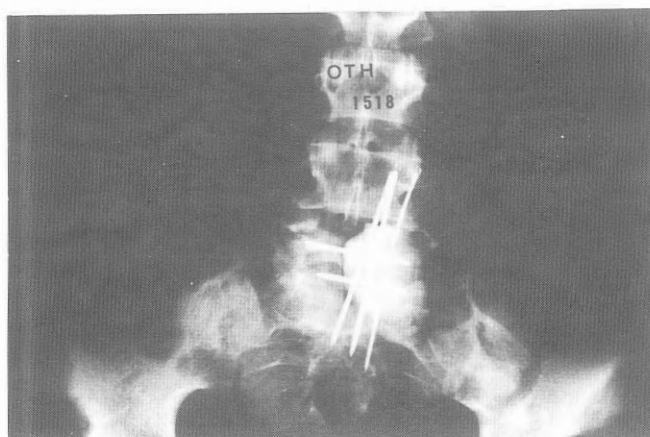


Fig. 93

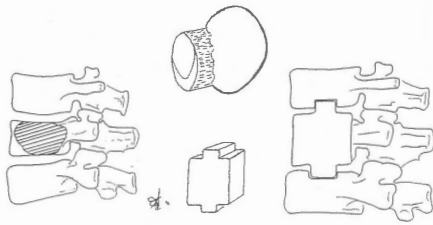


Fig. 94

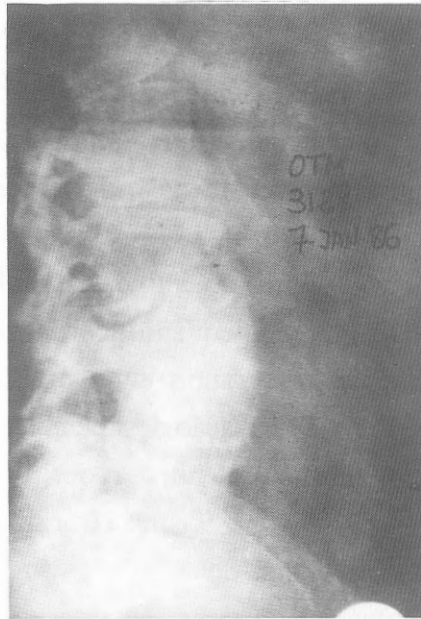


Fig. 95

8.2.3 - Protocolo de Tratamento Cirúrgico

Passemos pois a enumerar as formas de tratamento das diferentes lesões tumorais primitivas dos ossos, tendo em atenção o seu estadiamento e a sua localização.

Quanto ao estadiamento interessa reter o seguinte:

Os sarcomas de baixo grau de malignidade têm em comum o facto de a obtenção da cura passar essencialmente pela erradicação do tumor, erradicação essa que é essencialmente cirúrgica.

Os sarcomas de grande malignidade têm em comum o facto de a obtenção da cura resultar de uma abordagem terapêutica multidisciplinar, na qual a quimioterapia, a cirurgia e a radioterapia

contribuem decisivamente para a erradicação da lesão e para o combate da disseminação metastática da doença.

É evidente que a amputação ou a desarticulação, são meios cirúrgicos de obtenção de margens de ressecção seguras, que no entanto têm as indicações já anteriormente referidas.

Dado os objectivos essenciais deste trabalho, parece-nos ser muito mais adequado abordarmos o tratamento cirúrgico destas lesões, procurando enquadrá-las nas indicações e técnicas de cirurgia de salvação dos membros.

Passamos pois a definir as lesões bem como as suas localizações e a técnica cirúrgica mais adequada em nossa opinião para cada uma delas.

OMBRO

Sarcomas de baixa ou de alta malignidade localizados ao úmero proximal com ou sem envolvimento da glenóide e omoplata.

a) - Úmero proximal sem envolvimento da escápula

a₁) - Enxerto ósseo + prótese

- Enxerto ósseo intercalar se houver necessidade de ressecção distal por envolvimento tumoral (com aplicação de prótese: tipo Campanacci - haste cimentada; sistema de ligação metálico e cabeça umeral em polietileno)⁽¹²⁰⁾

- Enxerto ósseo intercalar + prótese cimentada tipo Neer (sob medida)

a₂) - Prótese de substituição

- Aplicação de prótese não cimentada tipo Robert-Mathys isoelástica (podendo aplicar-se ou não componente glenóideu aparafusado).
- Aplicação de prótese cimentada tipo Campanacci.

**a₃) - Ressecção da cintura escapular
(método de Tikhoff-Lindberg) (121)**

Alternativa perante a ausência de margem de segurança eficaz a nível dos tecidos moles.

a₄) - Artrodese do ombro

Ressecção + preenchimento local com enxerto esponjoso autólogo especialmente em jovens que necessitam de uma articulação estável e funcionalmente eficaz.

b) - Úmero proximal com envolvimento da escápula

Ressecção da cintura escapular
(método de Tikhoff-Lindberg))

(escapulectomia total + ressecção completa ou parcial da clavícula + ressecção úmero proximal).

Poder-se-á eventualmente aplicar após a ressecção prótese endomedular de Campanacci com sutura à clavícula ou aos rotadores; ou espaçador metálico, enxerto autólogo ou homólogo ou em alternativa artrodese, tecnicamente difícil

Tumores de baixa malignidade de localização diafisária úmero com preservação da cabeça e condilos umerais

- Ressecção e enxerto peróneo vascularizado com impactação no resto da diáfise preservada quer distal quer proximalmente.
- Enxerto ósseo maciço.

Tumores de grande malignidade de localização diafisária úmero com ou sem preservação da cabeça e condilos umerais

Se a invasão fôr diafisária e proximal

- Enxerto ósseo + prótese

Se a invasão fôr diafisária e distal

- Considerar amputação
- Considerar enxerto ósseo maciço

Tumores de baixa malignidade de localização à região anatómica do cotovelo

- Ressecção e enxerto ósseo maciço (ver Fig. 96)

Tumores de grande malignidade de localização à região anatómica do cotovelo

- Considerar amputação

Tumores de baixa ou grande malignidade de localização ao antebraço, punho e mão

- Considerar amputação
- Ressecção e reconstrução em caso de envolvimento de um dos ossos do antebraço
- Ressecção segmentar do raio atingido

Tumores de baixa ou grande malignidade de localização ao fémur proximal

Com envolvimento acetabular

- Enxerto ósseo maciço (femural ou acetabular) com montagem ou não de prótese total de substituição não cimentada
- Enxerto femural proximal + montagem de cimento aramado com prótese de Ring

Sem envolvimento acetabular

- Enxerto ósseo maciço homólogo com ou sem aplicação de prótese total não cimentada

Tumor de baixa ou alta malignidade de localização estritamente diafisária poupando articulações

- Enxerto ósseo intercalar
- Prótese (espaçador)

Tumor de baixa malignidade de localização à zona anatómica do joelho

Não se praticando ressecção alargada

- Ressecção intralesional + agentes físicos + preenchimento com enxerto autólogo e homólogo (particularmente em tumores de células gigantes)
- Enxerto homólogo hemi-articular (se lesão de localização unicondiliana bem definida em termos de segurança e limites pelos exames complementares)
- Enxerto + prótese
- Artrodese

Havendo necessidade de ressecção alargada

- Enxerto homólogo articular
- Prótese endomedular de Kotz
- Artrodese (Juvara/Merle D'Aubigné) ⁽¹²²⁾
- Plastia rotacional de Van Nes

Tumores de grande malignidade de localização à zona anatómica do joelho

- Prótese endomedular de Kotz
- Artrodese
- Enxerto homólogo articular

- Plastia rotacional de Van Nes

Se é necessária uma ressecção radical para obtenção de margens de segurança adequadas, com remoção de todo o fémur

- Prótese femural de substituição (prótese endomedular de Kotz)

Lesões de localização distal do membro inferior

- Considerar amputação
- Ressecção de raio
- Enxerto peróneo vascularizado + artrodese (tornozelo)
- Artrodese (enxerto homólogo e autólogo - tornozelo)
- Aplicação do aparelho de Ilizarov

Lesões de grande ou baixa malignidade localizadas à bacia

- Montagem de cimento aramado isolado ou com aplicação de prótese de Ring (se houver envolvimento periacetabular)
- Enxerto ósseo homólogo maciço
- Ressecção pélvica (Enneking ou Campanacci)
- Próteses de substituição da bacia (metálicas ou acrílicas)

Lesões isoladas de localização à coluna vertebral (habitualmente lesões de baixa malignidade)

Com enxerto

- 1 - Substituição corpo vertebral por cabeça femural homóloga talhada previamente
- 2 - Substituição corpo vertebral por peróneo
- 3 - Costela

Com material de prótese

- Espaçadores metálicos
- Substituição corpo vertebral por cimento aramado

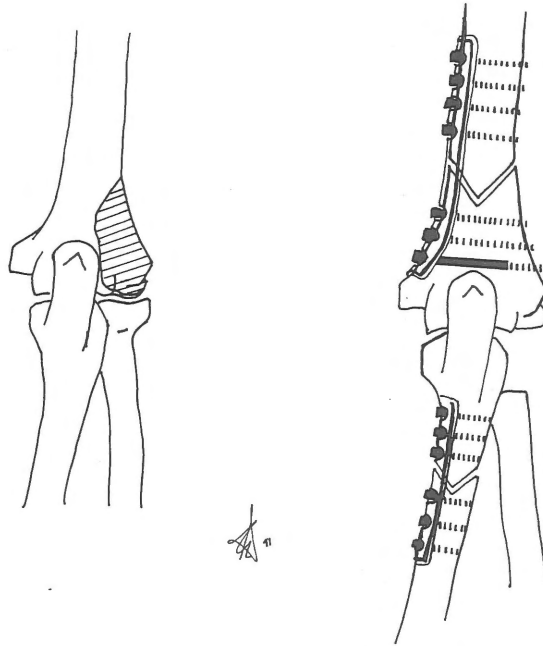


Fig. 96

8.2.4 - Considerações finais acerca do tratamento cirúrgico dos tumores malignos primitivos dos ossos

Algumas palavras se impõem em relação ao papel da cirurgia nos tumores ósseos malignos.

Se hoje em dia a cirurgia contribui para o tratamento dos tumores ósseos, fá-lo de forma variada dependendo do tipo da lesão.

No *Condrossarcoma* é a cirurgia o método preferencial de tratamento. O objectivo do acto cirúrgico é a erradicação da lesão, de uma forma que não comprometa a sobrevida do doente. Para

conseguir tais objectivos aconselha-se sempre que possível uma ressecção alargada; no entanto as principais indicações estão já referidas no protocolo definido anteriormente.

Sob o ponto de vista prognóstico a evolução vai depender muito do tipo de cirurgia efectuada; quando ela é adequada a taxa de recidiva local oscila em cerca de 16% (Evans, 1977)⁽¹²³⁾; se o procedimento cirúrgico é inadequado a recidiva sobe para valores de 93% (segundo o mesmo autor).

Assim a sobrevida aos 10 anos varia em lesões de grau I entre 70 e 80%, grau II entre 45 e 55% e grau III 20% (Evans, 1977⁽¹²⁴⁾; Pritchard, 1980⁽¹²⁵⁾; Gitelis, 1981⁽¹²⁶⁾; Kricbergs, 1982⁽¹²⁷⁾).

Para esta taxa significativa de sobrevidas contribui também, de forma decisiva, a cirurgia das metástases pulmonares (grau I 5%, grau II 21% e grau III 55% (Evans, 1977⁽¹²⁸⁾ e Gitelis, 1981⁽¹²⁹⁾).

Quanto ao *Tumor de Células Gigantes*, o seu comportamento biológico imprevisível condiciona o tipo de tratamento cirúrgico. Tal imprevisibilidade de comportamento biológico, faz com que estas lesões sejam por alguns autores consideradas benignas (Enneking et al., 1983⁽¹³⁰⁾), enquanto que para outros são lesões de baixa malignidade (Campanacci et al., 1981⁽¹³¹⁾; Mirra, 1989⁽¹³²⁾).

Consideramo-las como lesões de baixa malignidade e com alta taxa de recidiva local se tratadas por métodos intralesionais (curetagem), variando entre 40 a 60% para Carrasco et al., 1989⁽¹³³⁾; por outro lado a radioterapia implica o risco de surgimento possível de sarcoma pós-irradiação, de aparecimento 10 a 20 anos após o tratamento.

Assim o melhor método de tratamento consiste em ressecções alargadas e vigilância da possibilidade de metastização pulmonar.

No entanto, sempre que a ressecção marginal ou alargada implique grande morbidade e alterações significativas da arquitectura osteo-articular, com perda da função articular (por exemplo no joelho), está indicada a ressecção intralesional associada a meios físicos (criocirurgia ou cimento) ou químicos (fenol) baixando as taxas de recidiva local para cerca de 15% (Carrasco et al., 1989⁽¹³⁴⁾).

Falemos um pouco destas técnicas que visam aumentar os limites da curetagem, curetagem esta que deve ser efectuada com ampla visão sob todo o tumor e sobre toda a área ocupada pelo mesmo.

INCORRECTO



CORRECTO

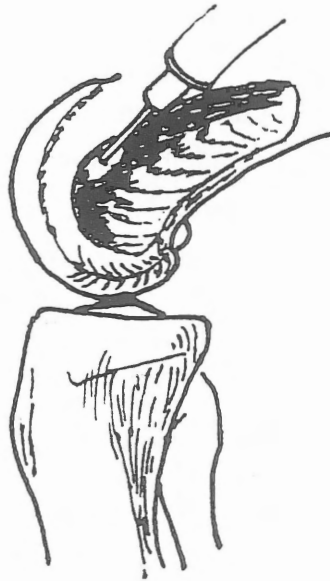


Fig. 97

Fig. 97 a) - Técnica incorrecta de curetagem; b) - Técnica correcta (curetagem sob controlo visual) Adaptado de Sim, 1983.

Fig. 98

Fig. 98 - Após curetagem aplicação de meios físicos. Depois destes utilizar meios químicos (Fenol) Adaptado de Sim, 1983.

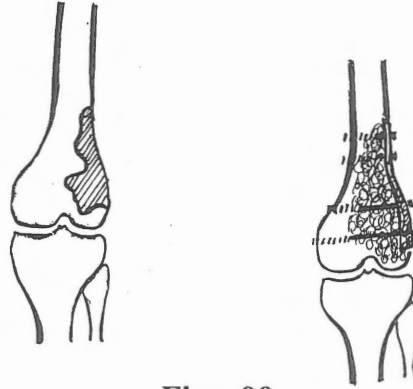


Fig. 99

Depois de proceder como indicam as Figs. 97 e 98, aplicar enxerto homólogo e autólogo.

A criocirurgia foi introduzida por Marcove⁽¹³⁵⁾, e utiliza o nitrogénio líquido com taxas de recidiva de 5%, e preservando uma maior quantidade de osso na ressecção.

A utilização de metilmetacrilato após a ressecção intralesional, origina uma hipertermia local, e através da polimerização do cimento produz um efeito químico citotóxico local, contribuindo desta forma para o controlo da lesão.

Este procedimento intralesional com utilização posterior de metilmetacrilato proporciona recidivas na ordem dos 10% (Carrasco et al., 1989).⁽¹³⁶⁾

Outra técnica que utilizamos é a da ressecção intralesional a que se segue a fenolização pela aplicação de uma solução de fenol a 70%, proporcionando taxas de recidiva inferiores a 8%.

Habitualmente após esta fenolização preenchemos a local tumoral com enxerto autólogo (esponjoso) e homólogo, bem como a reconstrução da cortical com enxerto cortical ilíaco autólogo (Fig. 99).

Outra característica dos T.C.G. é a sua grande vascularidade. Sempre que possível, a isquémia por garrote (quer pneumático quer faixa de Esmark) deve ser realizada. Quando tal fôr impossível, devido à localização anatómica da lesão, deverá considerar-se o recurso à embolização pré-operatória, que reduz significativamente a hemorragia durante o acto cirúrgico (Feldman et al., 1975).⁽¹³⁷⁾

Também no *mieloma múltiplo* a cirurgia desempenha um papel importante, embora não curativo. Se a cura da lesão é da responsabilidade da quimioterapia, à cirurgia compete o tratamento quer preventivo quer curativo das fracturas patológicas.

Quanto ao *osteossarcoma* desde o início da década de 70 que as taxas de sobrevida de 20% aos 5 anos foram largamente melhoradas.

É evidente que para tal, bem como para os restantes tumores, muito contribuíram, a existência de meios complementares diagnósticos mais sofisticados e tecnicamente mais precisos, bem como o estadiamento correcto e completo das lesões.

No entanto a estes factores juntou-se um outro de maior importância, o da quimioterapia neoadjuvante, dirigida contra o tumor e para a prevenção de metástases pulmonares.

Acompanhando esta evolução as técnicas cirúrgicas de ressecção e reconstrução melhoraram.

A cirurgia tem um papel dominante nas lesões de baixa ou alta malignidade, no controlo local da lesão.

Desta forma se atingem as actuais taxas de sobrevida de 80% aos 5 anos (Taylor, 1978⁽¹³⁸⁾ e Weiner, 1986⁽¹³⁹⁾).

No *fibrossarcoma* a situação é idêntica à do osteossarcoma, em termos de protocolo de tratamento.

Devemos salientar que nesta lesão os resultados do tratamento têm sido desencorajadores, devido a uma quimioterapia não tão eficaz.

Taconis e Van Rijssel⁽¹⁴⁰⁾ apresentam uma sobrevida de 34% aos cinco anos e Sim et al. demonstram uma sobrevida de 28% aos cinco anos.

O *Sarcoma de Ewing* coloca vários problemas.

Antes de mais, dizer que o papel da cirurgia no tratamento do Sarcoma de Ewing é controverso.

Existe hoje uma tendência cada vez mais crescente em tentar obter o controlo local da lesão através da quimioterapia e da radioterapia, reservando à cirurgia o papel de executar as ressecções consoante o resultado obtido por aqueles agentes.

Em relação às ressecções e reconstruções seguimos os critérios já apresentados - *Protocolos*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1)(2)(3)(4)(5)(130) - Enneking, W.F.
A system of staging musculoskeletal neoplasms.
Clin. Orthop. R.Res., nº 204, 1986.
- (6) - Watts, H.G.
Introduction to resection of musculoskeletal sarcomas.
Clin. Orthop. 153: 31-38, 1980.

- (7)(8)(9) - Malawer, M.M.
Distal femoral osteogenic sarcome, principles of soft tissue selection and reconstruction in conjunction with prosthetic replacement (adjuvant surgery).
in Design and Application of tumor Prothesis for bone and joint reconstruction. pg. 297-309.
New York, Thieme-Stratton, 1983.
- (10)(11) - Malawer, M.M.; Abelson, H.T.; Suit, H.D.
Sarcomas of bone.
In de Vita, V.T.; Hellman, S.; Rosenberg, S.A.(ed.), Cancer-principles and practices of oncology, chap. 37, pg. 1293-1342; 2nd ed., 1985
- (12)(16) - Hansman, M.
Microvascular Applications in Limbs Sparing Tumor Surgery.
Orthop. Clin. North Am., vol. 20, n° 3, 1989.
- (13) - Malawer, M.M.
Surgical technique and results of limb sparing surgery for high grade bone sarcomas of the Knee and Shoulder.
Orthopaedics 8: 597-607, 1985.
- (14) - Nassif, T.M.; Vidal, L.; Boret, J.L.
The parascapular flap: A new cutaneous microsurgical free-flap.
Plat. Reconstr. Surg. 69: 591-600, 1982.
- (15) - Daniel, R.; Weiland, A.J.
Free tissue transfers for upper extremity reconstruction.
J. Hand. Surg. 7, 66,1982.
- (17) - Taylor, G.I.; Miller, G.D.H., Ham, F.
The free vascularized bone grafts, clinical extension of microvascular techniques.
Plast. Reconst. Surg. 55: 533-544, 1975.
- (18)(20)(21) - Rennie, W.; Daniel, R.K.
Free vascularized bone transfers: Their use in the surgery of tumors and tumors-like conditions.
In Uthoff (H.K.) ed: Currents concepts of diagnosis and treatment of bone and soft tissue tumors, pg. 243-249, Berlin, Springer-Verlag, 1984.
- (19) - Taylor, G.I.
Microvascular free bone transfer. A clinical technique.
Orthop. Clin. North Am.8: 425, 1977.

- (22) - Pho, R.W.H.
Free vascularized fibular transplant for replacement of the lower radius.
J.Bone J. Surg. 61-B: 362-365, 1979.
- (23)(28)(30)(41)(49) - Chao, E.Y.; Sim, F.H.
Medular types of tumor endoprotheses for limb salvage (pg.98-206).
In Enneking, W.F. (ed.): Limb salvage in Musculoskeletal Oncology,
New York, Churchill-Livingstone, 1987.
- (24)(25)(53)(54) - Toni, A.; Sudanese, A.; Ruggieri, P.
Le endoprotesi per le ricostruzioni articolari in chirurghi oncologica.
Giorn. Ital. Ortop. Trau., n° 14, 1988.
- (26)(48) - Toni, A.; Sudanese, A.; Capanna, R.; Guerra, A.; Giunti, A.;
Campanacci, M.
Custom-made prothesis: the italian experience.
in Enneking, W.F. (ed.): Limb Salvage in musculoskeletal oncology, pg.
207-210; New York, Churchill-Livingstone, 1987.
- (27) - Kotz, R.F.; Ritschl, P.; Trachtenbrodt, J.
A modular femur-tibia reconstruction system.
Orthopedics, vol. 9, n°12, 1986.
- (29)(97) - Capanna, R.; Leonessa, C.; Butelli, G.; Borgui, B.; De Cristofano,
R.; Martelli, C.; Ruggieri, P.; Campanacci, M.
Modular Kotz prothesis: the Rizolli experience.
International Symposium on Limb Salvage Musculoskeletal Oncology.
Kyoto, 1987.
- (31) - Galante, J.; Rostoker, W.
Fiber-metal composites in the fixation of skeletal prothesis.
J. Biom. Mat. Res. 7: 43, 1973.
- (32)(51) - Kotz, R.J.
Tumor resection and prothesis in therapy of the osteosarcoma.
Semin. orthop., 3, 1, 21-39, 1988.
- (33) - Lewis, M.M.; Pafford, J.; Spires, W.
The expandable prothesis. Tumor protheses for childrens.
in Coombs, R.; Friedlander, G.(eds.): Bone tumor management, London,
Butterworth, pg. 177-183, 1987.
- (34)(47) - Gradinger, R.; Biehl, T.; Karpf, P.M.
Follow-up of custom-made Knee-joint prothesis after resection of
malignant tumors.
In Enneking, W.F.(ed.): Limb Salvage in musculoskeletal oncology.
New York, Churchill-Livingstone, pg. 220-225, 1987.

- (35) - Biehl, T.; Gradinger, R.; Thomas, W.; Hipp, E.; Aigner, R.:
The new GT custom-made Knee joint prosthesis for malignant bone tumor.
in Enneking, W.F. (ed.): Limb Salvage in musculoskeletal oncology.
New York, Churchill-Livingstone, pg. 599-604, 1987.
- (36) - Spires, W.P.; Pafford, J.J.; Lewis, M.M.
Biomechanical evaluation of an extending adjustable tumor prosthesis in total joint and segmental replacement.
in Enneking, W.F. (ed.): Limb Salvage in musculoskeletal oncology.
New York, Churchill-Livingstone, pg. 610-612, 1987.
- (37) - Van Krieken, F.M.; Hartel, R.M.; Van Campen, D.H.; Kamps, W.A. et al.
A growth-imitating lengthening element for modular femoral endoprothesi.
in Enneking, W.F. (ed.): Limb Salvage in musculoskeletal oncology.
New York, Churchill-Livingstone, pg. 613-615, 1987.
- (38) - Bursens, A.; Mulier, J.C.; Bosquet, M. et al.
Treatment of tumors and tumor-like conditions of bone with major prosthetic replacement.
in Chao, E.Y.; Ivins, J.C. (eds.): Tumor Prostheses for Bone and Joint reconstruction, the Design and application. New York, Thieme-Stratton, pg. 127-139, 1983.
- (39)(59) - Chao, E.Y.; Sim, F.H.
Tumor prostheses design. A system approach.
in Chao, E.Y.; Ivins, J.C. (eds.): Tumor Prostheses for Bone and Joint reconstruction, the Design and application. New York, Thieme-Stratton, pg. 335-359, 1983.
- (40)(44) - Scales, J.T.; Wright, K.W.J.
Major bone and joint replacement using custom implants.
in Chao, E.Y.; Ivins, J.C. (eds.): Tumor Prostheses for Bone and Joint reconstruction, the Design and application. New York, Thieme-Stratton, pg. 149-168, 1983.
- (42) - Giunti, A.; Bacci, G.; Bertoni, P.P.
Endoprotheses and arthroprotheses for resection of the proximal femur.
in Moderns Trends in Orthopaedics Surgery.
Gaggi, Bologna, 1982.

- (43) - Capanna, R.; Ruggieri, P.; Biagini, R.; Gamberini, G.; Rock, M.; Campanacci, M.
Sub total and total femoral resection: an alternative to total femoral prosthesis replacement.
International Orthopaedics (SICOT) 10: 121-126, 1986.
- (45) - Eilber, F.R.; Tood, T.G.; Eckardt, J. et al.
Prothetic replacement after segmental bone and joint resection for malignant bone tumors. Experience at UCLA.
Chao, E.Y.; Ivins, J.C. (eds): Tumor Prostheses for Bone and Joint reconstruction, the Design and application.
New York, Thieme-Stratton, pg. 321-327, 1983.
- (46) - Sim, F.H.; Chao, E.Y.
Segmental prothetic replacement of the knee after tumor resection;
in Enneking, W.F.(ed.): Limb Salvage in Musculoskeletal Oncology.
New York, Churchill-Livingstone, pg. 379-388, 1987.
- (50) - Johnston, J.
A modular prosthetic knee system for tumor surgeons
in Enneking, W.F.(ed.): Limb Salvage in Musculoskeletal Oncology.
New York, Churchill-Livingstone, pg. 234-237, 1987.
- (52) - Campanacci, M.; Gherlinzoni, F.; Picci, P.
The role of resection and reconstruction in the treatment of bone tumors.
in Uthoff, H.K. (ed.): Current Concepts of Diagnosis and Treatment of Bone and Soft Tissue Tumors, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, pg. 175-185, 1984.
- (55) - Kotz, R.F.; Engel, A.E..
Cement-free design of a tumor prosthesis for osteosarcoma of the distal femur and proximal tibia with a new fixation technique for the ligamentum patellae
In Chao, E.Y.; Ivins, J.C. (eds): Tumor Prostheses for Bone and Joint reconstruction, the Design and application. New York, Thime-Stratton, pg. 399-408, 1983.
- (56) - Languelin, A.; Tomeno, A.
Massive resection and prosthetic replacement. An alternative to amputation in treatment of primary bone tumors.
in Chao, E.Y.; Ivins, J.C. (eds): Tumor Prostheses for Bone and Joint Reconstruction: the Design and application. New York, Thieme-Stratton, pg. 29-226, 1983.
- (57) - Salzer, M.; Locke, H.; Knhark, et al.
A bioceramic endoprosthesis for the replacement of the proximal humerus.
Arch. Orthop. Traumat. Surg. 93: 169-184, 1979.

- (58) - Campanacci, M.; Capanna, R.; Cervellati, C. et al.
Modular rotatory endoprosthesis for segmental resection of the proximal humerus.
in Chao, E.Y.; Ivins, J.C. (eds).: Tumor Prostheses for Bone and Joint Reconstruction: the Design and application. New York, Thieme-Stratton, pg. 127-139, 1983.
- (60)(121) - Marcove, R.; Lewis, M.; Huvus, A.G.
En bloc upper humeral interscapulathoracic resection. The Tikhoff-Linberg procedure.
Clin. Orthop. 124: 219-228, 1977.
- (61) - Mnaymneh, W.; Malinin, T.
Massive allograft in surgery of bone tumors.
Orthop. Clin. North Am., n°3, vol. 20, 1989.
- (62) - Urist, M.R.; Lietze, A.; Micutani, H.; Takagi, K.; Triffit, T.J.T.; Amstutz, J.; Delange, R.; Termine, R.; Finerman, G.
A bovine low molecular weight bone morphogenetic protein (BMP) fraction.
Clinical Orthop. 162; 219-232, 1982.
- (63) - Ray, R.A.
Vascularization of bone grafts and implants.
Clinical Orthop. 87; 43-48, 1972.
- (64) - Burchardt, H.; Glowozewskie, F.P.; Enneking, W.F.
Allogenic segmental fibular transplants in azathioprine immunosuppressed dogs.
J.Bone J. Surg., 59A; 881-894, 1977.
- (65) - Enneking, W.F.; Burchardt, H.; Puhl, J.J.; Piotrowski, G.
Physical and biological aspect of repair in dog cortical bone transplants.
J.Bone J. Surg., 57A; 237-252, 1975.
- (66) - Enneking, W.F.; Eady, J.L.; Burchardt, H.
Autogenous cortical bone graft in the reconstruction of segmental skeletal defects.
J.Bone J. Surg., 62-A; 1039-1058, 1980.
- (67) - Campanacci, M.; Costa, P.
Total resection of distal femur or proximal tibia for bone tumors.
J.Bone J. Surg., 61-B; 455-463, 1979.

- (68) - Wilson, P.D. Jr.
A clinical study of the biochemical behavior of massive bone transplants used to reconstruct large bone defects.
Clin. Orthop. 87: 81-109, 1972.
- (69) - Holmes, R.E.; Bucholz, R.W.; Mooney, V.
Porous hydroxyapatite as a bone graft substitute in metaphyseal defects.
J. Bone J. Surg., 68-A; 904-911, 1986.
- (70) - Bolander, M.F.; Babian, G.
The use of demineralized bone matrix in the repair of the segmental bone defects.
J. Bone J. Surg., 68-A; 1264-1274, 1986.
- (71)(83)(85)(88)(90) - Capanna, R.; Donati, D.; Capello, G.L.; Gebhardt, M.C.; Springfield, D.S.
Innesti ossei omoplastici.
Gior. Ital. Ortop. Traum. n° 14, 1988.
- (72)(75)(76)(101)(103) - Campanacci, M.; Gherlinzoni, F.; Picci, P.
The role of resection and reconstruction in the treatment of bone tumors.
in Uhtoff, H.(ed.): Current Concepts of Diagnosis and Treatment of Bone and Soft Tissue Tumors.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1984
- (73) - Campbell, C.J.
Homotransplantation of a half or whole joint.
Clin. Orthop. 87: 146, 1972.
- (74) - Leão, M.
A utilização de cavilhas aparafusadas em patologia tumoral
Comunicação apresentada em Strasburgo, 1984.
- (77) - Langer, F.; Gross, A.E.
Immunogenicity of Allograft Articular Cartilage.
J. Bone J. Surg., vol. 56-A, n° 2, 1974.
- (78) - Horowitz, M.C.; Friedlander, G.E.
Immunologic aspects of bone transplantation.
Orthop. Clin. North Am.:18, n° 2, 1987.
- (79) - Mankin, H.J.
Allograft Transplantation in the management of bone tumors
in Uthof, H.K. (ed.): Current Concepts of Diagnosis and Treatment of Bone and Soft Tissue Tumors.
Springer-Verlag; 1984.

- (80) - Bonfiglio, M.; Jeter, W.S.
Immunological responses to bone.
Clin. Orthop. 87: 19, 1979.
- (81) - Mankin, H.J.; Doppelt, S.H.; Sullivan T.R.; Tomford, W.W.
Osteoarticular and intercalary allograft transplantation in the management
of malignant tumors of bone.
Cancer, 50: 613-630, 1982.
- (82) - Volkov, M.V.; Imamaliyev, A.S.
Use of allogeneous articular bone implants as substitutes for autoimplants
in adult patients.
Clin. Orthop 114: 192-202, 1976.
- (84)(86)(87)(89)(91)(92)(95)(96) - Mankin, H.J.; Gebhardt, M.C.;
Tompson, W.W.
The use of frozen cadaveric allografts in the management of patients with
bone tumors of the extremities.
Orthop. Clin. North Am. vol. 18, nº 2, 1987.
- (93)(99) - Friedlander, G.E.; Tross, R.B.; Doganis, A.C.; Kirkwood, J.M.;
Baron, R.
Effects of chemotherapeutic agents on bone
J. Bone J. Surg., vol. 56-A, nº 4, 1984.
- (94) - Mnaymneh, W.; Malinin, T.; Makley, J.T.; Dick, H.M.
Massive osteoarticular allografts in the reconstruction of extremities
following resection of tumors not requiring chemotherapy and radiation.
Clin. Orthop. R. Res.: 197, 76-88, 1985.
- (98)(100) - Dick, H.M.; Malinin, T.J.; Mnaymneh, W.
Massive allograft implantation following radical resection of high-grade
tumors requiring adjuvant chemotherapy treatment.
Clin. Orthop. Relat. Res. nº 197, 1985.
- (102) - Enneking, W.F.; Shirley, P.D.
Resection-arthrodesis for malignant and potentially malignant lesions
about the Knee using an intramedullary rod and local bone graft.
J. Bone J. Surg. 59-A: 223, 1977.
- (104)(117) - Canha, N.; Leão, M.; Albuquerque, A.J.M.
Tumor de Ewing do íliaço.
Comunicação apresentada no XII Congresso Luso-Espanhol de Ortopedia
e Traumatologia; 19-23, 1979.

- (105) - Chao, E.Y.S.
A composite fixation principle for medular Segmental Defect Replacement (SDR)Protheses.
Orthop. Clin. North Am. vol. 20, nº 3, 1989.
- (106) - Enneking, W.F. (ed.)
Limb Salvage in Musculoskeletal Surgery
New York, Churchill Livingstone, 1987.
- (107) - de Pablos, J.; Idrate, M.; Albarora, J.G.; Marquez, J.; Cañadell, J.
Estudio clínico sobre el "efecto barrera" de las fisis ante el osteosarcoma metafisário.
Rev. Ort. Traum., 34, IB, nº 5, 472-481,1990.
- (108) - Simon, M.A.; Bos, G.D.
Epiphyseal extension of methaphyseal osteosarcoma in skeletally imature individuals.
J. Bone J. Surg. 62: 195, 1980.
- (109) - Ghandur-Mnaymneh, L.; Mnaymneh, W.H.; Puls, S.
The incidence and mechanism of transphyseal spread of osteosarcoma of long bones.
Clin Orthop., 177: 210, 1983.
- (110) - Enneking, W.F.; Kagan, A.
Transepiphyseal extensions of osteosarcoma: incidence, mechanism and implications.
Cancer, 41, 1.526, 1978.
- (111) - Scales, J.T.; Sneath, R.S.
The extending prosthesis.
in Coombs, R.; Friedlander, G. (ed.): Bone Tumor Management, pg. 168-177. Butterworth & Co., 1987.
- (112) - Van Nes, C.P.
Rotationplasty for congenital defects of the femur.
J. Bone J. Surg., 32-B, 12, 1950.
- (113) - Kotz, R.; Salzer, M.
Rotationplasty for childhood osteosarcoma of the distal part of the femur
J. Bone J. Surg., 64-A, 959, 1982.
- (114) - Kotz, R.; Ramach, W.; Ritschl, P.
Rotationplasty.
in Coombs, R.; Friedlander, G. (ed.): Bone Tumor management, pg. 168-177. Butterworth & Co., 1987.

- (115) - Enneking, W.F.; Dunham, W., K.
Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone.
J. Bone J. Surg., 60-A, 731, 1978.
- (116) - Campanacci, M.; Capanna, R.
Pelvic malignancies - Resections of the pelvic bone.
in Current Concepts of Diagnosis and Treatment of Bone and Soft Tissue Tumors, pg. 168-177, Springer - Verlag, Berlin, 1984.
- (118) - Casanova, J.; Leão, M.; Ferreira Mendes, F.; Portela, J.
Ressecções tumorais da bacia - Experiência do Serviço de Ortopedia dos H.U.C..
XVIII Congresso Hispano-Português de Cirurgia Ortopédica y traumatologia, Madrid, 1 - 4 Novembro, 1989.
- (119) - Leão, M.; Ferreira Mendes, F.; Portela, J.; Casanova, J.
Reconstrução de corpos vertebrais metastizados com enxertos maciços homólogos (cabeças femurais) - Técnica Pessoal - XVIII Congresso Hispano-Português de Cirurgia Ortopédica y traumatologia, Madrid, 1 - 4 Novembro, 1989.
- (120) - Campanacci, M.; Cervellati, C.; Gherlinzoni, R.; Capanna, R.
Indoprotesi d'omero: descrizione di nuovo modello e sua applicazione.
Giorn. Ita. Ortop. Trauma, 59, 1982.
- (122) - Merle D'Aubigné, R.; Dejouany, J.P.
Diaphyseal - epiphyseal resection for bone tumor of the Knee.
J. Bone J. Surg., 40-B, 385, 1958.
- (123)(124)(128) - Evans, H.L.; Ayala, A.G.; Ronsdahl, M.M.
Prognostic factors in chondrosarcoma of bone.
Cancer, 40: 818, 1977.
- (125) - Pritchard, D.J.; Lunke, R.J.; Taylor, W.F.; Dahalin, D.C.; Medley, B.E.
Chondrosarcoma: A clinicopathologic and statistical analysis.
Cancer, 45, 149, 1980.
- (126)(129) - Gitelis, S.; Bertoni, F.; Picci, P.; Campanacci, M.
Chondrosarcoma of bone
J. Bone J. Surg. nº 63-A: 1248-1257, 1981.
- (127) - Kreicbergs, A.; Boquist, L.; Borssen, B.; Larson, S.E.
Prognostic Factors in chondrosarcoma. A comparative study of cellular DNA content and clinicopathologic features.
Cancer, 50, 577-583, 1987.

- (131) - Campanacci, M.
Tumori delle ossa e delle parti molli.
A. Gaggi, Bologna, 1981.
- (132) - Mirra, J.M.
Bone tumors, vol. 1
Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1989.
- (133)(134)(136) - Carrasco, C.H.; Murray, J.A.
Giant Cells Tumors
Orthop. Clin. North Am., vol. 20, n° 3, 1989.
- (135) - Marcove, R.C.
Cryosurgery in the treatment of giant cell tumors of the bone. A review
of 52 consecutive cases.
Cancer, 41: 957, 1978.
- (137) - Feldman, F.; Casarella, W.J.; Dick, H.M. et al.
Selective intra-arterial embolization of bone tumors. A useful adjunct in
the management of selected lesions.
A. J. R., 123: 130-139, 1975.
- (138) - Taylor, W.F.; Ivins, J.C.; Dahlin, D.C. et al.
Trends and variability in survival from osteosarcoma.
Mayo Clin. Proc. 53: 695-700, 1978.
- (139) - Weiner, M.A.; Harris, M.G.; Lewis, M.M. et al.
Neoadjuvant high dose methotrexate, cisplatin, and doxorubicin for
management of patients with non-metastatic osteosarcoma.
Cancer Treat. Rep. 70: 1431-1432, 1986.
- (140) - Taconis, W.K.; Van Rijssel, T.G.
Fibrosarcoma of long bones. A study of the significance of areas of
malignant fibrous histiocytoma.
J. Bone J. Surg. n° 67-B: 111-116, 1985.

8.3 - *TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS METÁSTASES PULMONARES*

A utilização da cirurgia das metástases pulmonares é uma das mais actuais terapêuticas enquadradas na abordagem multidisciplinar dos tumores ósseos e que tem aumentado substancialmente a sobrevida dos doentes com esta patologia.

Vejamos como se processou a evolução desta abordagem terapêutica desde o início da década de 70.

Estudos efectuados por Marcove - (1970)⁽¹⁾ "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center" - relatam a grande incidência ($\geq 80\%$) de metástases pulmonares de osteossarcoma quando o tratamento era exclusivamente cirúrgico.

As tentativas de prevenir o aparecimento de metástases pulmonares, quer pela radioterapia profilática de ambos os campos pulmonares - Rab, Ivins, Childs, 1976⁽²⁾ - , quer através de quimioterapia - Jaffe 1983⁽³⁾; Guillano, Feig, Elber 1984⁽⁴⁾ - não se revelaram eficazes, o que levou a sucessivas tentativas, progressivamente mais agressivas de resolver cirurgicamente esta situação dramática que leva ao falecimento de 50% dos pacientes no espaço de 6 meses após a sua detecção.

E assim, desde as indicações iniciais de cirurgia para lesões únicas, surgidas tardiamente e de crescimento lento (que continuam sendo as de melhor prognóstico), se chegou à posição de Rosen⁽⁵⁾ - Rosen et al., 1978 "Memorial Sloan-Kettering Cancer Center - que propôs a excisão cirúrgica de todas as lesões pulmonares, acompanhada de quimioterapia intensiva e recorrendo a múltiplas

toracotomias quando necessário. Os resultados vieram a mostrar-se encorajadores, apresentando mesmo a pior série, com metástases pulmonares "ab initio", uma sobrevivência de 35% aos 5 anos.

Encorajados por estes resultados, tentamos a partir do momento em que conseguimos a colaboração dos Serviços de Hematologia e do Serviço de Cirurgia Cardio-Torácica dos H.U.C., tratar os nossos doentes do mesmo modo.

Controlamos os nossos doentes com RX de 6 em 6 semanas e TAC de 3 em 3 meses (Metástases pulmonares. Tamanho mínimo detectável ao RX - 7,5 mm \cong 1 bilião de células tumorais) e preconizamos metastasectomia.

Um ou poucos nódulos de tamanho semelhante que surjam após um ano de cirurgia ou da cessação da Quimioterapia adjuvante:

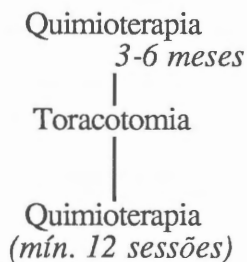
- Toracotomia seguida de Quimioterapia adjuvante

- Poucos nódulos síncronos

- Poucos nódulos (dentro de 12 meses após o diagnóstico)

- Poucos nódulos síncronos

- Múltiplos nódulos de tamanho variáveis



Nos casos em que as metástases já estão presentes no momento do diagnóstico, ou surgem dentro de 12 meses após a cirurgia, ou são múltiplas e de tamanho variável, preconizamos Quimioterapia intensiva durante 3-6 meses seguida de metastasectomia e de nova quimioterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Marcove, R.C.; Mike, V.; Hajek, J.V.; Levin, A.G.; Hutter, R.V.P.
Osteogenic sarcoma under the age of 21.
A review of 145 operative cases.
J. Bone J. Surg. nº 52-A, 411-423, 1970
- (2) - Rab, G.I.; Ivins, J.; Childs, D.; Cupps, R.; Pritchard, D.J.
Elective whole lung irradiation in the treatment of osteogenic sarcomas.
Cancer, 38:939-942, 1976.
- (3) - Jaffe, N.; Smith, E.; Abeleon, H.E.; Frei, E.
Osteogenic sarcoma. Alterations in the pattern of pulmonary metastases
with adjuvant chemotherapy.
Journal of Clinical Oncology, 1; 252-254, 1983.
- (4) - Giullano, A.E.; Freig, S.; Eilber, F.R.
Changing metastatic patterns of osteossarcoma.
Cancer, 54, 2160-2164, 1984.
- (5) - Rosen, G.; Huvos A.G.; Mosende, C.; Beattie, E.J.; Exellory, P.R.;
Capparros, B; Marcove, R.C.
Chemotherapy and thoracotomy for metastatic osteogenic sarcoma.
Cancer, 41:841-849, 1978.

8.4 - RADIOTERAPIA

Os tumores ósseos malignos podem ser divididos em dois grupos distintos conforme a sua resposta à radioterapia.

Assim ⁽¹⁾, teremos o grupo dos que respondem rapidamente e nos quais há um controlo local, são:

- Sarcoma de Ewing
- Plasmocitoma ósseo solitário
- Linfoma não-Hodgking

No outro grupo ⁽²⁾, enquadramos aqueles que têm uma resposta curta e habitualmente incompleta e que são:

- Osteossarcoma
- Histiocitoma Fibroso maligno
- Fibrossarcoma
- Condrossarcoma (embora em casos não operáveis proporcione alguma hipótese de cura)

Vejamos então o ponto da situação actual no que se refere à radioterapia dos tumores malignos dos ossos:

OSTEOSSARCOMA

A radioterapia já não está indicada.

A taxa de resposta, as doses toleráveis e a duração do esquema de tratamento, tornam este intolerável (Caceres e Zaharia, 1972).⁽³⁾

Poderemos dizer que a radioterapia com alta dose, está indicada no osteossarcoma primário, quando a ressecção não é realizável ou foi recusada.⁽⁴⁾

CONDROSSARCOMA

Actualmente pensa-se que a radioterapia pós-operatória deve ser realizada em todos os doentes nos quais uma ressecção cirúrgica duvidosa ou menos adequada foi executada e nos doentes em que a localização primária do tumor o torna irressecável.⁽⁵⁾

Poderemos ainda acrescentar que nos condrossarcomas sujeitos a radioterapia, a resposta é lenta, demorando largos meses, e por outro lado, é difícil de analisar, pois o aspecto radiológico do tumor pode não sofrer alterações.

A ausência de progressão, é o melhor medidor dos efeitos da radioterapia.

SARCOMA DE EWING

A radioterapia tem sido o tratamento clássico do Sarcoma de Ewing porque proporciona um alívio doloroso rápido, e diminuição da massa tumoral, com subsequente remodelação e cura do osso envolvido.

Actualmente o protocolo de tratamento do sarcoma de Ewing com taxas de sobrevida aos cinco anos de cerca de 70%, pressupõe a quimioterapia, radioterapia e cirurgia se necessário.

Assim, a recidiva local após radioterapia isolada é de 10 a 25% (Jenkin, 1977⁽⁶⁾; Zucker, 1977⁽⁷⁾; Tepper, 1980⁽⁸⁾).

OSTEOCLASTOMA

O uso da radioterapia no osteoclastoma é altamente controverso.

Existe a suspeição de que não só a radioterapia não consegue controlar a lesão, como pode aumentar e desencadear a sua degenerescência sarcomatosa, situação esta que não é inteiramente observada por todos os autores (Hutter, 1963⁽⁹⁾; Goldenberg, Bonfiglio e Campbell, 1970⁽¹⁰⁾).

No entanto, todos acordam no facto de que não é aconselhável tratar o T.C.G. com radioterapia, a não ser que o tumor não possa ser controlado por outros meios.

PLASMOCITOMA SOLITÁRIO

É outra das lesões cujo tratamento de escolha pode ser a radioterapia, especialmente em lesões de difícil acesso cirúrgico.

Outra utilização da radioterapia, prende-se com a **profilaxia das metástases pulmonares**, através da irradiação do torax.⁽¹¹⁾

Apesar de controvérsia a sua utilidade (devido à eficácia actual da quimioterapia) é ainda utilizada nalguns Centros.

TOXICIDADE (12)

A toxicidade da radioterapia depende:

- da dose total administrada e das doses fraccionadas utilizadas.
- do volume de irradiação
- da técnica
- da energia de irradiação

A toxicidade pode manifestar-se de forma aguda ou crónica.

Habitualmente traduz-se por sintomas gerais como astenia, mal estar geral e cansaço. Pode acompanhar-se de cefaleia, anorexia, náuseas e vómitos.

Dentre os sintomas específicos realçamos como mais comuns, nas irradiações de campos envolvendo as lesões tumorais ósseas, as seguintes alterações agudas:

- Pele (eritema, descamação, seca)
- Bexiga (polaquiúria e disúria, surgindo à 3^a, 4^a semana da irradiação)
- Sistema hematopoiético (diminuição dos GV, GB e plaquetas; linfócitos os mais sensíveis)

As alterações crônicas mais frequentes comportam:

- Neoplasias radioinduzidas (osteossarcoma surgido em lesões ósseas sujeitas a radioterapia); também as leucemias.
- Sistema hematopoiético (trombocitopenia; leucemia)
- Pele (atrofia glândulas sudoríferas, fibrose subcutânea e pele seca)
- Bexiga (dor, polaquiúria, tenesmo e disúria)
- Osso (em crianças e jovens irradiação óssea maior que 2500 rads origina paragem do crescimento ósseo no campo irradiado; também possível a osteonecrose e as fracturas patológicas)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1)(2) - Jenkin, R.D.T.
Radiation Treatment of primary Bone Tumors
in Uthoff H. (ed.): Current Concepts of Diagnosis and Treatment of
Bone and Soft Tissue Tumors.
Springer-Verlag, 1984.

- (3) - Caceres E.; Zaharia, M.
Massive preoperative radiation therapy in the treatment of osteogenic sarcoma.
Cancer, 30:634, 1974.
- (4) - Kalnicki, S.
Radiation Therapy in the Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas.
Orthop. Clínic N. Am., vol. 20, nº 3, 1989.
- (5) - McNaney, J.S.; Linberg R.D., Ayala, A. et al.
Fifteen year radiotherapy experience with condrosarcoma of bone.
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys., 8, 187, 1982.
- (6) - Jenkin, R.D.T.:
Radiation treatment of Ewing sarcoma and osteogenic sarcoma.
Canad. J. Surg., 20, 530, 1977.
- (7) - Zucker, J.M., Henry Armar, M
Therapeutic control trial in Ewing's sarcoma
E. Journal Cancer 13: 1019, 1977.
- (8) - Tepper, J.; Glaubier, D.; Lichter, A; Wekenhut, J.; Glatstein, E.
Local control of Ewing's sarcoma of bone with radiotherapy and
combination chemotherapy.
Cancer 46: 1969, 1980.
- (9) - Hutter, R.V.P.; Foote, F.W.; Frazer, E.L:
Giant Cell Tumors complicating Paget's disease of bone
Cancer 16: 1044-1056, 1963.
- (10) - Goldenberg, R.R.; Campbell, C.J.; Bonfiglio, M.
Giant cell tumor of bone: the analysis of two Hundred and eighteen
cases.
J. Bone J. Surg. 52-A: 619-664, 1970.
- (11) - Breure; Cohen, P.; Schweisguth, O.; Hamt, A.M.M.
Irradiation of the lungs as an adjuvant therapy in the treatment of
osteosarcoma of the limbs. A randomized study.
Europ. J. Cancer 14: 461, 1978.
- (12) - In Protocolos Terapeuticos del Cancer de la Clínica Universitária de
Navarra.
Ed. José Cañadell, Pamplona.

9 - HISTOPATOLOGIA

9.1 - INTRODUÇÃO

Ao anátomo-patologista cumpre a elaboração do diagnóstico histopatológico.

De realçar que esta tarefa não é de forma alguma fácil já que a histopatologia óssea oferece dificuldades, quer pela sua complexidade, quer pelos diagnósticos diferenciais.

Tal dificuldade é acrescida quando ao anátomo-patologista não são fornecidos os elementos clínicos e sobretudo imagiológicos.

Para obstar a esta situação, deverá haver uma grande colaboração cirurgião-patologista, com a discussão caso-a-caso.

Pensamos pois ser difícil o estabelecimento de um diagnóstico histopatológico correcto se:⁽¹⁾

- O cirurgião e o patologista não discutirem o caso a estudar;
- Ao patologista não forem fornecidas todas as informações clínicas relevantes e exames complementares, nomeadamente os imagiológicos.

Habitualmente o anátomo-patologista faz o primeiro diagnóstico histopatológico com material de biópsia incisional da lesão tumoral óssea.

O tecido biopsiado deve chegar ao laboratório de anatomia patológica o mais rapidamente possível, correctamente acondicionado, o que vai permitir o seu manuseamento em técnicas de rotina, técnicas de imunocitoquímica, microscopia electrónica e armanejamento por congelação.

A amostra fornecida pela biópsia não representa mais do que uma pequena área do tumor, o que algumas vezes pode falsear o diagnóstico por não estarem contidos no material todos os aspectos de diferenciação da lesão a estudar. Os espécimes obtidos por ressecção em bloco e na peça de amputação permitem ao anátomo-patologista a observação de toda a lesão, podendo confirmar ou corrigir o diagnóstico fornecido através da biópsia.

As peças de ressecção permitem ainda a observação das margens de ressecção cirúrgica e medir a distância do tumor às linhas de ressecção.

Outro aspecto a estudar é o da invasão vascular e/ou linfática, através da observação microscópica destas estruturas.

Do anátomo-patologista é esperado um diagnóstico microscópico correcto, usando terminologia moderna.

Deve também fornecer informação sobre o grau de diferenciação/indiferenciação tumoral, quando seja caso disso, o que permitirá uma avaliação prognóstica mais correcta.

O diagnóstico histopatológico de biópsia óssea bem como outros exames complementares, vão permitir desencadear uma terapêutica pré-operatória, nomeadamente a quimioterapia neoadjuvante. Posteriormente poderá ser avaliada a resposta terapêutica pela observação da diminuição do tamanho da massa tumoral e avaliação percentual histológica da necrose.

Picci e colaboradores estudaram uma série de cinquenta doentes com osteossarcoma e sumarizaram os seus resultados num diagrama que revela a localização de "tumor viável" após quimioterapia.⁽²⁾

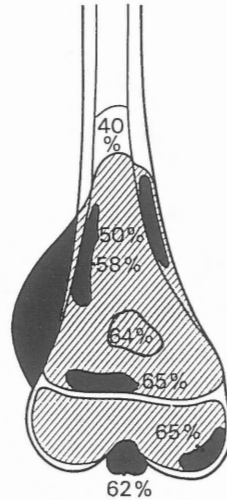


Fig. 100
Localizações preferenciais de tumor viável após quimioterapia
Adaptado de Picci et al.

Daqui se conclui a importância de que as ressecções em bloco devam continuar a incluir áreas não tumorais e zonas da pseudocápsula, uma vez que estudos retrospectivos em doentes com persistência tumoral após exérese em bloco só são explicáveis pela existência de "tumor viável" em áreas adjacentes às margens de ressecção tumoral.

Mesmo quando se consegue que 99,9% de área tumoral necrose, focos de "tumor viável" nos tecidos cicatriciais envolvidos, poderão condicionar recidiva no período de 1 a 5 anos.⁽³⁾

9.2 - AVALIAÇÃO DA TERAPÊUTICA PRÉ-OPERATÓRIA

Por terapêutica pré operatória entendemos a quimioterapia associada ou não à radioterapia.

Habitualmente, utiliza-se a quimioterapia isolada no tratamento de doentes com osteossarcoma e outros tumores de células fusiformes de grande malignidade.

Os doentes com tumores de pequenas células, de alto grau de malignidade, como o Sarcoma de Ewing, o osteossarcoma de pequenas células, o condrossarcoma mesenquimatoso de pequenas células, habitualmente recebem um tratamento de rádio e quimioterapia.⁽⁴⁾

NECROSE E PLEOMORFISMO

Após a ressecção de um sarcoma ósseo, tratado durante 1 a 2 meses com quimioterapia pré-operatória (com ou sem radioterapia), os aspectos histopatológicos do tumor revelarão graus variáveis de necrose, variando esta de 0% a 100% (necrose completa).

Nas áreas de tumor viável (não necrosado), as células neoplásicas mostram graus variáveis de pleomorfismo nuclear.

A grande questão põem-se em saber se este pleomorfismo e anaplasia nuclear são próprios e inerentes ao tumor, ou se são provocados pela rádio ou quimioterapia. A importância deste facto reside no seguinte: a continuação da quimioterapia pós-operatória depende do grau da necrose, e o uso dos mesmos ou de outros agentes quimioterapêuticos depende do grau de necrose atingido pré-operatóriamente.⁽⁵⁾

Um ponto importante para a compreensão do anteriormente exposto reside no facto de que nenhum doente com sarcoma ósseo, recebe terapia pré-operatória, a não ser que a biópsia previamente executada demonstre tratar-se de tumor de alto grau de malignidade. Se a biópsia executada demonstra tratar-se de um sarcoma de baixa malignidade, não é necessária quimioterapia pré-operatória, e a ressecção cirúrgica ou a amputação devem ser encaradas.

Se a peça de ressecção operatória, posteriormente, mostrar que esta lesão de baixa malignidade é uma lesão de grande malignidade, deveremos pensar que devido à dimensão pequena do material obtido na biópsia incisional, não se conseguiu obter material representativo, pelo que se deverá fazer um ciclo anual de quimioterapia sistémica pós-operatória, embora se perca a possibilidade de avaliação de uma quimio pré-operatória.⁽⁶⁾

Assim, um regime de quimioterapia pré-operatória com ou sem radioterapia, e com a duração de 1 a 2 meses não leva a aumento da atipia nuclear; provoca até um menor pleomorfismo nuclear.

A chamada atipia por radioterapia, demora meses a anos a desenvolver-se, e o seu resultado, raramente se sobrepõe ao aspecto histológico de um tumor de grande malignidade.⁽⁷⁾

Se se observa em múltiplas secções do material de ressecção operatória, um grande pleomorfismo celular, o tumor original conterà campos sobreponíveis; sendo assim a sua presença não deverá ser interpretada no sentido da continuação da quimioterapia no pós-operatório.

ESTIMATIVA DA NECROSE

A necrose pode ser avaliada da seguinte forma:

1 - Cortes múltiplos de diferentes localizações como sugerida por (Huvus et al., 1977⁽⁸⁾; Marroum, Huvos e Rosen, 1977⁽⁹⁾ e Picci et al., 1985)⁽¹⁰⁾.

2 - A necrose é definida como definitiva (perda de todas as células malignas na área) ou provável dispersão maciça da cromatina nuclear; ausência de material cromático.

3 - Uma estimativa visual é feita pela percentagem média de zonas de necrose definitiva e de necrose provável em todos os campos observados.

4 - Os graus de resposta histológica são então definidos:

Grau I - Ausência de efeito identificado;

Grau II - 5 a 95% de células viáveis;

Grau III - Focos de células viáveis; Permanência de menos de 5% das células;

Grau IV - Ausência de células viáveis em toda a extensão do tumor;

(Adaptado de Rosen et al., 1982) (11)

Para Picci et al 1985⁽¹²⁾, a classificação (Classificação Picci) é a seguinte:

- **Boa** - necrose >90%
- **Moderada** - necrose entre 60 e 90%
- **Fraca** - necrose <60%

5 - Se algumas áreas de tumor aparentemente viável são superiores em dimensão a 0,5 a 1 mm, tal facto deverá ser referido. A importância de tal informação reside, para Rosen, no facto de considerar que tais pequenas áreas representam focos de resistência tumoral à quimioterapia instituída, pelo que o protocolo terapêutico deve ser alterado.⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

DISTÂNCIA DO TUMOR ÀS MARGENS DE RESSECÇÃO CIRÚRGICA

Se se encontrar qualquer foco de tumor viável junto a uma margem de ressecção cirúrgica a sua distância a essa margem deve ser fornecida em milímetros.

Assim se focos de tumor viável se situam a uma distância igual ou menor que 1 mm, o cirurgião que tem acesso a esta informação histológica deverá avaliar regularmente o seu doente e/ou encarar a hipótese de amputação.⁽¹⁵⁾

Em conclusão poderemos dizer que cabe ao anátomo-patologista:

- Estabelecer o diagnóstico histopatológico correcto no material colhido por biópsia incisional ou na peça cirúrgica, e nesta última dar informações sobre as margens cirúrgicas e também sobre as áreas de necrose;
- Que tal diagnóstico é dificultado se não houver a colaboração do cirurgião no esclarecimento do caso clínico e o conhecimento dos exames complementares;

9.3 - CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS DE MALIGNIDADE

Os critérios gerais histológicos de malignidade são os seguintes:⁽¹⁶⁾

1 — ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS

Por alterações estruturais entendemos aquelas que são provocadas na matriz óssea pelos produtos elaborados pelas células neoplásicas.

Assim, são apanágio de malignidade a existência de matrizes indiferenciadas, e em fases diversas de desenvolvimento.

As células tumorais malignas ao proliferarem produzem substâncias cuja identificação pode esclarecer o tipo de tumor em causa, por exemplo:

— *Osteossarcoma* → *Osteóide*

— *Condrossarcoma* → *Tec. cartilagíneo, condróide*

2 — NECROSE TUMORAL

3 — ALTERAÇÕES CELULARES

Pleomorfismo

Variações do tamanho e forma dos núcleos e citoplasma.

Aumento da relação núcleo/citoplasma

Para se poder apreciar esta situação é necessário um conhecimento preciso das várias relações normais existentes na linha celular observada.

Distribuição anormal da cromatina nuclear

Aumento do tamanho e do número de nucleolos

(No entanto nem todas as células com grandes e numerosos nucleolos são malignas)

Número de mitoses

Este parâmetro é expresso pelo número de mitoses por campo e ampliação.

Contudo, no calo ósseo, na miosite ossificante, no quisto ósseo aneurismático, que são situações benignas, observam-se várias mitoses por campo. Assim o aumento do número de mitoses, isoladamente, não permite o diagnóstico de malignidade, constitui mais um critério.

Mitoses atípicas

Figuras mitóticas atípicas

Hipercromaticidade

Aumento da coloração do núcleo com cromatina densa para além do parâmetro normal da linha celular em estudo.

De notar, que estes parâmetros de per si não permitem um diagnóstico de malignidade; a sua conjugação e tipo de conjugação é que possibilitam o diagnóstico histopatológico de malignidade.

As técnicas histoquímicas e de imunocitoquímica podem contribuir para um diagnóstico histopatológico mais preciso, na medida em que nos podem caracterizar o tipo celular em questão.

A utilização da microscopia electrónica é também um adjuvante na caracterização celular que pode ainda contribuir decisivamente para o diagnóstico diferencial.

Nenhum dos dois métodos afirma ou nega o carácter maligno de uma lesão.

9.4 - CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA

Antes de passarmos a enumerar as principais características histopatológicas dos tumores malignos dos ossos, devemos esclarecer que na sua ordenação seguimos a classificação da O.M.S. de 1972, e a partir dela faremos referência aos tumores malignos ósseos mais frequentes.

Pensamos, no entanto ser útil tecer algumas considerações acerca da classificação de tumores ósseos.

Começamos por reconhecer que o osso compreende tecido ósseo cartilágneo, conjuntivo, vasos e nervos, tecido adiposo e medula óssea. Cada um destes tecidos pode dar origem a tumores malignos ou benignos.

A classificação dos tumores ósseos é baseada no tipo celular e no reconhecimento de substâncias resultantes da proliferação celular.

A classificação de Lichtenstein (1951) ligeiramente modificada por Dahlin⁽¹⁷⁾ é a primeira a ter em conta estes parâmetros.

CLASSIFICAÇÃO GERAL DOS TUMORES ÓSSEOS
(Lichtenstein, 1951) (18)

<i>TIPO HISTOPATOLÓGICO</i>	<i>BENIGNO</i>	<i>MALIGNO</i>
Hematopoiético		Mieloma Reticulossarcoma
Condrogénico	Osteocondroma Condroma Condroblastoma Fibroma Condromixóide	Condros. Primário Condros. Secundário Condros. Dediferenc. Condros. Mesenquimat.
Osteogénico	Osteoma Osteóide Osteoblastoma	Osteossarcoma Sarcoma Osteogénico paraostal
De origem desconhecida	TCG Histiocitoma fibroso	Sarcoma Ewing TCG Maligno Adamantinoma Histiocitoma fibroso maligno
Fibrogénico	Fibroma Fibroma desmoplástico	Fibrossarcoma
Notocórdio Vascular	Hemangioma	Cordoma Hemangiendotelioma Hemangiopericitoma
Lipogénico Neurogénico	Lipoma Neurilenoma	

Em 1963 a O.M.S. criou um grupo de trabalho para a definição e classificação histológica dos tumores ósseos que foi dirigido por Schajowicz.

Este grupo elaborou em 1972 uma classificação baseada somente em critérios histológicos. Esta classificação (quadro 2) adoptada hoje por todos os Centros de Estudo desta Patologia, tem sido nos últimos vinte anos, muito útil a todos os cirurgiões e patologistas.

CLASSIFICAÇÃO DOS TUMORES ÓSSEOS DA O.M.S. (*) (1972)

1. TUMORES FORMADORES DE TECIDO ÓSSEO

A. BENIGNOS

- Osteoma
- Osteoma osteóide e osteoblastoma (osteoblastoma benigno)

B. MALIGNOS

- Osteossarcoma
 - central
 - periférico
 - perióstico
- Osteossarcoma justacortical (osteossarcoma paraostal)

2. TUMORES FORMADORES DE TECIDO CARTILAGÍNEO

A. BENIGNOS

- Condroma
- Osteocondroma (exostese osteocartilagínea)
- Condriblastoma (benigno, epifisário)
- Fibroma condromixóide

B. MALIGNOS

- Condrossarcoma
 - primário
 - secundário
- Condrossarcoma justacortical
- Condrossarcoma mesenquimal
- Condrossarcoma de células claras

3. TUMORES DE CÉLULAS GIGANTES (*Osteoclastoma*)

4 TUMORES DA MEDULA ÓSSEA

- Sarcoma de Ewing
- Linfoma maligno
 - reticulossarcoma
 - linfossarcoma
- Mieloma

5 TUMORES VASCULARES

A. BENIGNOS

- Hemangioma
- Linfangioma
- Tumor glômico (glomangioma)

B. INTERMÉDIOS OU INDETERMINADOS

- Hemangioendotelioma
- Hemangiopericitoma

C. MALIGNOS

- Angiossarcoma

6 OUTROS TUMORES DO TECIDO CONJUNTIVO

A. BENIGNOS

- Fibroma desmoplástico
- Lipoma

B. MALIGNOS

- Fibrossarcoma
- Mesenquimoma maligno
- Fibrohistiocitoma maligno
- Sarcoma indiferenciado

7 OUTROS TUMORES

- Cordoma
- "Adamantinoma" dos ossos longos
- Neurilenoma (Schwanoma, neurinoma)
- Neurofibroma

(*) - Ligeiramente modificada por Schajowicz.⁽¹⁹⁾

Modificando esta classificação de Schajowicz, e com particular atenção para a histogênese das lesões, Campanacci⁽²⁰⁾ propõe também uma classificação para os tumores ósseos, que é adotada pelo Instituto Ortopédico Rizolli (Quadro 27).

Outra classificação recente é a proposta por Mirra.⁽²¹⁾(Quadro 28)

TUMORES ÓSSEOS E PERIÓSTICOS
(Campanacci, 1981)

HISTOGÊNESE OU DIFERENCIAÇÃO	BENIGNOS	BAIXO GRAU DE MALIGNIDADE	MALIGNOS
Fibrogénico e Histiocítico	Fibroma histiocítico Histiocitoma Fibroso Benigno	Tumor Células Gigantes Fibroma Desmoblástico	Fibrossarcoma Grau II e III Histiocitoma fibroso maligno
Condrogénico	Osteocondroma Displasia epifisária hemimélica Condroma Condriblastoma Fibroma condromixóide	Condrossarcoma central Grau I Condrossarcoma periférico Grau I e II Condrossarcoma periosteal Grau III Condrossarcoma de células claras	Grau II e III Condrossarcoma central Condrossarcoma periférico Grau III Condrossarcoma periosteal Grau III Condrossarcoma mesenquimal
Osteogénico	Ostcoma Ostcoma osteóide Osteoblastoma Displasia fibrosa Displasia fibrosa dos ossos longos	Ostossarcoma paraosteal Ostossarcoma periosteal Ostossarcoma central de baixo grau	Ostossarcoma telangiectásico Ostossarcoma na D. de Paget
Hematopoietico			Sarcoma Ewing Mieloma Linfoma não-Hodgkin Linfoma Hodgkin Leucemia linfoblástica aguda
Vascular	Hemangioma Linfangioma	Hemangiocitoma baixo grau Hemangiopericitoma	Hemangiocitoma maligno Hemangiopericitoma
Neurogénico	Neuriloma		
Lipogénico	Lipoma		Lipossarcoma
Mistos		Adamantina	Mesenquimoma maligno
Hotocardio		Cordoma	

Quadro 27

CLASSIFICAÇÃO HISTOGENICA DOS TUMORES ÓSSEOS

Adaptada de Mirra, Bone Tumors, 1989

Células ou tecidos de origem	Lesões benignas	Lesões possivelmente benignas ou de baixa malignidade	Alta malignidade
Osteoblasto ou ósseo	Calo ósseo Enostose Displasia Fibrosa Osteoblastoma Osteoma Osteóide Osteoma Periostite ossificante	Osteossarcoma de baixa malignidade Osteossarcoma paraostal Osteossarcoma periostal	Osteossarcoma: - intramedular - cortical - paraostal indiferenciado
Condrócito ou Cartilagem	Condroblastoma Fibroma Condromixóide Encondroma Osteocondroma Condroma paraostal Doença de Tietze	Condrossarcoma baixa malignidade Condrossarcoma células claras	Condrossarcoma alta malignidade Condrossarcoma mesenquinal Condrossarcoma transformado
Osteoclástica	Tumor Células Gigantes do hiperparatiroidismo	TCG epifises TCG Doença Paget	Sarcoma Osteoclástico
Fibroblástico ou Fibrohistiocítico	Defeito fibroso cortical Fibroma não ossificante	Fibrossarcoma baixa malignidade Histiocitoma Fibroso Tumor desmóide do osso	Fibrossarcoma de alto grau Histiocitoma fibroso maligno
Histiocítica pura	Granuloma Eosinófilo Doença Gaucher		
Leucócitos	Osteomielite Mastocitose		Linfoma Leucemia D. Hodgkin Mieloma
Notocórdio		Cordoma	Cordoma indiferenciado
Endotelial	Hemangioma Linfangioma	Angioblastoma mixóide	Angiossarcoma Linfangiossarcoma
Células Periósticas		Hemangiopericitoma	Hemangiopericitossarcoma
Células Glômicas	Tumor Glômico		
Malformação intraóssea arteriovenosa	Quisto ósseo Aneurismático		
Neurocítica	Neurofibroma		Neurofibrossarcoma Neuroectodérmico Melanoma metastático Neuroblastoma metastático Leiomiossarcoma
Linfocítica	Linfoma		Lipossarcoma
Epitelial	Quisto epidérmico	Adamantinoma	Carcinoma metastático
Íncerta	Quisto ósseo simples		Sarcoma Ewing

Quadro 28

9.5 - OSTEOSSARCOMA

Aspectos macroscópicos:

São tumores volumosos, invasivos, que destroem o periósteo podendo invadir os tecidos moles.

A sua superfície de secção é branca acinzentada de limites mal definidos com zonas de necrose, hemorragia, calcificação e fibrose.⁽²²⁾

Aspectos histológicos:

Aspecto típico: Presença de osteoblastos malignos e formação de substância osteóide maligna.⁽²³⁾

Classicamente é uma proliferação maligna de células fusocelulares ou ovais, com um número variável de mitoses e com formação directa de osteóide (do osso).

Os aspectos histológicos são muito variáveis e dependem da quantidade de osso tumoral produzido, do pleomorfismo das células tumorais, e da maior ou menor presença de elementos mixóides, condróides ou fibrosos.⁽²⁴⁾

Existem diversas variantes de osteossarcoma, com diversas formas de apresentação clínica e radiológica, que associada à histologia, permitem uma classificação anátomo-clínica dos osteossarcomas.

Os elementos histopatológicos constantes são:⁽²⁵⁾

- Células neoplásicas malignas
- Produção de osso e/ou osteóide pelas células tumorais
- "Padrão infiltrativo" (Deve-se à invasão insidiosa da neoplasia através da medula à medida que o tumor

substitui a matriz e simultâneamente engloba no seu avanço as trabéculas de osso esponjoso)

No entanto, algumas alterações a este padrão podem estar presentes naquilo a que Mirra chama "*padrões mistos*"⁽²⁶⁾

Cerca 70 a 75% dos casos de osteossarcoma têm padrões mistos: incluindo o fibroblástico, condroblástico e outros tipos, tradutores da potencialidade de diferenciação da sua célula tumoral que assume várias expressões fenotípicas.

1 — *Osteossarcoma "osteoblastoma-like" esclerosante ou rico em osso.*

Cerca de 10% dos osteossarcomas primários de alto grau de malignidade, produzem grande quantidade de osso. Osteóide também está presente.⁽²⁷⁾

As células tumorais são pequenas, hipercromáticas com poucas atipias nucleares. Apesar desta aparente "inocência" nuclear os follow-up indicam o desenvolvimento de metástases num período de 2 a 5 anos em 40 a 50% dos doentes.

2 — *Osteossarcoma rico em cartilagem ou "condrossarcoma-like"*

Menos de 5% dos osteossarcomas produzem este tipo de tecido condrossarcomatoso. Este tumor é definido como uma variante de osteossarcoma, em que mais de 90% do tecido é cartilágneo. Em muitos casos a cartilagem é muito anaplásica. Estas lesões têm um potencial metatástico superior ao do condrossarcoma, mas menor que o osteossarcoma típico.⁽²⁸⁾

3 — Osteossarcoma fibroblástico "Fibrossarcoma-like".

Representa 4% dos osteossarcomas. Neles há proliferação de células fibroblásticas com produção de osso fibroso e de osteóide com um padrão tipo "filigrana". Estas lesões têm um potencial metastático para qualquer órgão.⁽²⁹⁾

4 — Osteossarcoma tipo Histiocitoma Fibroso Maligno.

Em 3% dos casos, muitas células tumorais assumem expressão histiocitária e fibrosa, podendo o osteossarcoma assemelhar-se ao Histiocitoma Fibroso Maligno. O diagnóstico está na demonstração de pequenos focos de osteóide.⁽³⁰⁾

Esta variante de osteossarcoma tem extensas áreas de hemorragia.

5 — Osteossarcoma Telangiectásico "Quisto ósseo-Aneurismático-Like".

É o que coloca mais dificuldades de diagnóstico histopatológico (em biópsia incisional).

O comportamento biológico em termos de metastização é o do osteossarcoma típico.⁽³¹⁾

A observação de espaços quísticos delimitados por células fusiformes com anaplasia, número variável de células gigantes e osteóide tumoral permite o diagnóstico histopatológico.⁽³²⁾⁽³³⁾

6 — Osteossarcoma de células pequenas "Ewing-sarcoma like".

Variante rara, cerca de 1% dos osteossarcomas apresenta histologicamente:⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾

- a) Pequenas células redondas;
- b) Pequenos ilhéus de osteóide tipo "filigrana" entre as células tumorais;
- c) Ocasionalmente pequenos focos de cartilagem condrossarcomatosa

Para Rosen a resposta à quimioterapia é menor que a do osteossarcoma típico.

7 — Osteossarcoma rico em células gigantes "TCG-Like"

Muitos osteossarcomas têm células gigantes não malignas espalhadas habitualmente, em torno de áreas hemorrágicas.⁽³⁶⁾ Em mais ou menos 1% dos casos estas células são em grande número e dispõem-se de forma difusa. Há no entanto evidência de anaplasia celular bem como produção de osteóide.

= OSTEOSARCOMA =

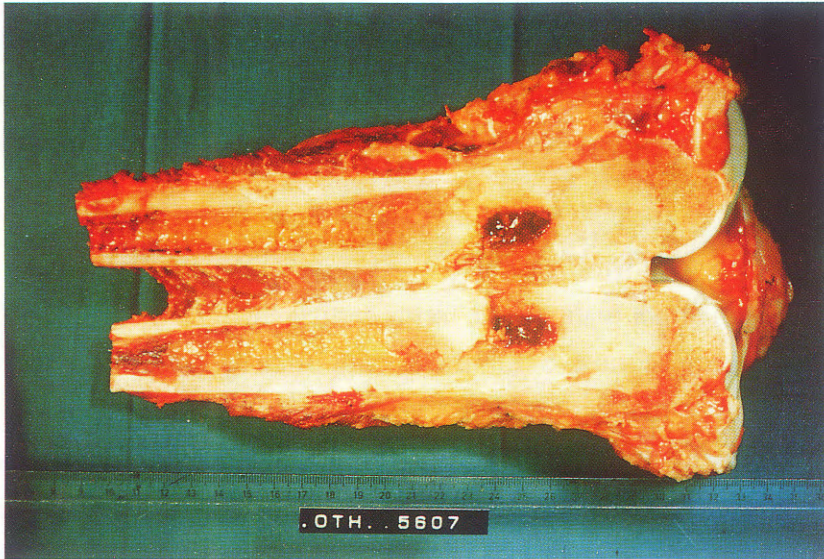


Fig. 101 Aspectos macroscópicos

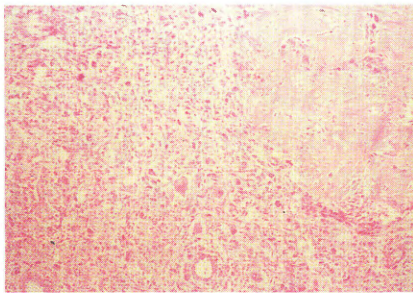


Fig. 102 H.E. x 10

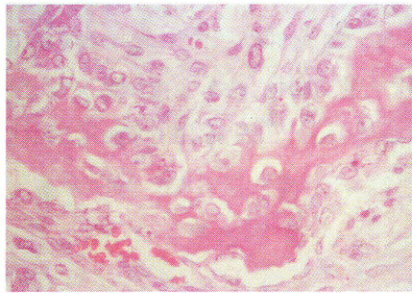


Fig. 103 H.E. x 400

9.6 - *CONDROSSARCOMA*

Aspectos macroscópicos:

São tumores de dimensões variáveis, bem delimitados, superfície externa bosselada e com superfície de secção lobulada de cor esbranquiçada ou azulada; com áreas mixóides, alternando com quistos de conteúdo gelatinoso e áreas de necrose e calcificação.⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾

Aspectos histológicos:⁽³⁹⁾

É um tumor maligno que forma cartilagem.

A arquitetura é lobulada com matriz condróide, com condroblastos malignos.

As células tumorais cartilagíneas têm núcleos volumosos, pleomórficos, multinucleados.

A matriz condroide está parcialmente necrosada, calcificada ou mostra alterações mixóides.

Não há substância osteóide.

A sua classificação é o resultado da conjugação de critérios anatomo-patológicos, excisão e/ou topografia. Pode ser primário se se origina de "novo" em osso normal, ou pode ser secundário se surge de lesões cartilagíneas benignas.⁽⁴⁰⁾

Tendo em atenção a localização do condrossarcoma, poderemos defini-lo como central, periférico ou perióstico (se a sua origem é na superfície óssea).

CONDROSSARCOMA ÓSSEO E SEUS VARIANTES

(Bertoni, 1988) (41)

<p>— Condrossarcoma primário central:</p> <ul style="list-style-type: none">• baixo grau de malignidade - <i>grau I e II</i>• alto grau de malignidade - <i>grau III</i>
<p>— Condrossarcoma secundário:</p> <ul style="list-style-type: none">• periférico - <i>em exostoses isoladas ou múltiplas</i>• central - <i>em condromas isolados ou múltiplos (Ollier, Maffucci)</i>
<p>— Condrossarcoma mesenquimatoso</p>
<p>— Condrossarcoma indiferenciado</p>
<p>— Condrossarcoma de células claras</p>
<p>— Condrossarcoma perióstico</p>

GRAUS HISTOLÓGICOS DE MALIGNIDADE(42)

Grau I - Proliferação de células cartilagíneas com núcleos volumosos, hipercromáticos, sem pleomorfismo.

Células binucleadas frequentes.

Não apresenta áreas de necrose nem zonas mixóides.

Ausência de mitoses.

Grau II - Proliferação de células cartilagíneas com núcleos pleomórficos. Numerosas células binucleadas ou multinucleadas.

Podem existir áreas de necrose; presença de matriz mixóide; mitoses pouco frequentes.

Grau III - Células cartilagíneas agrupadas com núcleos pleomórficos e polidimensionais.

Cromatina espessa, nucléolos proeminentes; mitoses presentes; células bi ou multinucleadas dispersas.

A maioria dos condrossarcomas pertencem histologicamente aos Grau I e II e são de baixa malignidade; o condrossarcoma de Grau III é de alto grau de malignidade.

CONDROSSARCOMA CENTRAL (43)(44)

Em 60 a 70% de todos os condrossarcomas (ver quadro de graus histológicos) podem observar-se no mesmo tumor áreas de grau I e outras de grau II e III. Este aspecto "índice da progressão do grau de malignidade" é característico do condrossarcoma.

CONDROSSARCOMA PERIFÉRICO (45)(46)

Compreende 3% dos condrossarcomas

Histologicamente surgem ilhotas de células cartilagíneas com aspecto histológico aparentemente benigno ou de baixo grau de malignidade, justapondo-se ou esfumando-se em proliferações celulares Ewing-Like. O prognóstico é razoável, havendo casos com 10 e 15 anos de sobrevida antes do aparecimento de metástases.

— *CONDROSSARCOMA INDIFERENCIADO*

São 10% dos condrossarcomas. É um sarcoma de alto grau de malignidade com expressão fenotípica diversa da do condrossarcoma clássico⁽⁴⁷⁾. Há áreas de células fusiformes como as observáveis em tecido fibrossarcomatoso⁽⁴⁸⁾. Alguns podem ter produção de osteóide pelas células tumorais

e é necessário o diagnóstico diferencial com o osteossarcoma⁽⁴⁹⁾. A observação histológica mostra transição entre tecido condrossarcomatoso e tecido fibrossarcomatoso⁽⁵⁰⁾. Trata-se de uma neoplasia de altíssimo grau de malignidade em cuja evolução a cirurgia radical ou excisional não altera o mau prognóstico⁽⁵¹⁾.

— *CONDROSSARCOMA DE CÉLULAS CLARAS*

Representam cerca de 5 a 10% dos condrossarcomas. Observam-se áreas de condrossarcoma típico, além de extensas zonas de tumor com agrupamentos de células com núcleos pequenos e citoplasma abundante e claro⁽⁵²⁾. Há focos de osteóide rodeados por osteoblastos não neoplásicos. Observam-se também células multinucleadas tipo osteoclasto. É um exemplo de baixa malignidade⁽⁵³⁾.

— *CONDROSSARCOMA PERIOSTEO*

Histologicamente a massa cartilaginosa lobulada dispõe-se à superfície do osso e está recoberta por perióstio. Tem grau de malignidade semelhante ao dos condrossarcomas central e periférico⁽⁵⁴⁾.

= CONDROSSARCOMA =

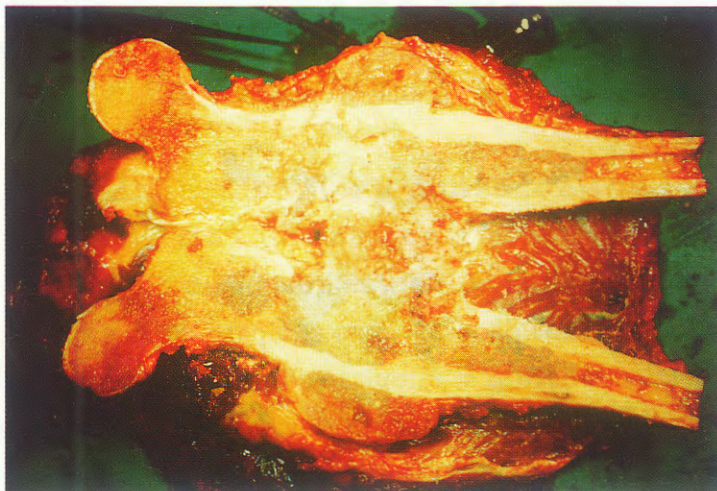


Fig. 104 Aspectos macroscópicos

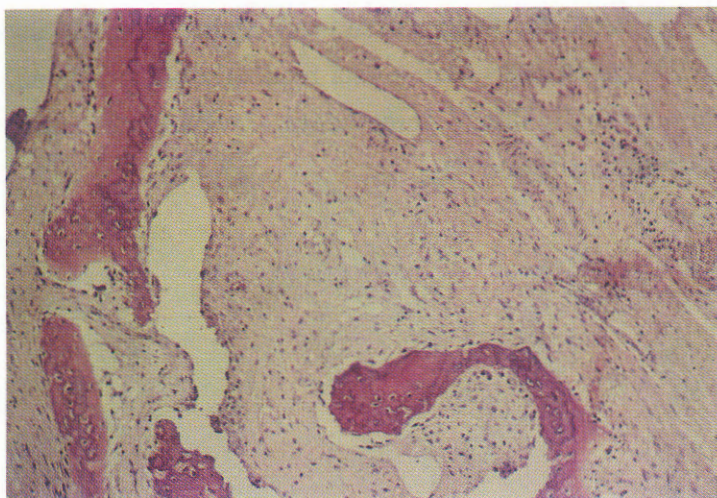


Fig. 105 H.E. x 100

9.7 - FIBROSSARCOMA

Aspectos macroscópicos:

Tumor mal delimitado que destrói o cortex, e está contido pelo periósteeo.⁽⁵⁵⁾

A superfície de secção é homogénea e firme, branco-avermelhada, com quistos, hemorragia e necrose.⁽⁵⁶⁾

Aspectos histológicos:

Células tumorais fuso-celulares que se dispõem em feixes e se entrecruzam.⁽⁵⁷⁾

Há feixes de colagéneo, mas não se observa substância osteóide.

Os elementos histológicos constantes são: ⁽⁵⁸⁾

- 1) Células fusiformes, malignas, produtoras de colagéneo
- 2) Padrão em "Cardume de Peixe"

É um elemento comum nas lesões de grau 1 e 2, e refere-se ao arranjo das células fusiformes.

Graus de anaplasia ⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾

São mais frequentes as lesões de alto grau de malignidade que as restantes.

Fibrossarcoma de baixo grau de malignidade (graus 1 e 2)

Caracterizado pela abundância de colagéneo e fibroblastos tumorais, fusiformes.

Células com núcleos maiores que os das lesões benignas, com cromatina escassa e difusamente distribuída.

Nucleolos proeminentes, mitoses presentes mas raras.

Fibrossarcoma de alto grau de malignidade (grau 3)

Colagéneo presente mas raro.

Fibroblastos fusiformes, com núcleos volumosos e irregulares na forma, a cromatina é irregular e grosseira, com grandes nucleolos e mitoses atípicas muito frequentes.

= FIBROSSARCOMA =

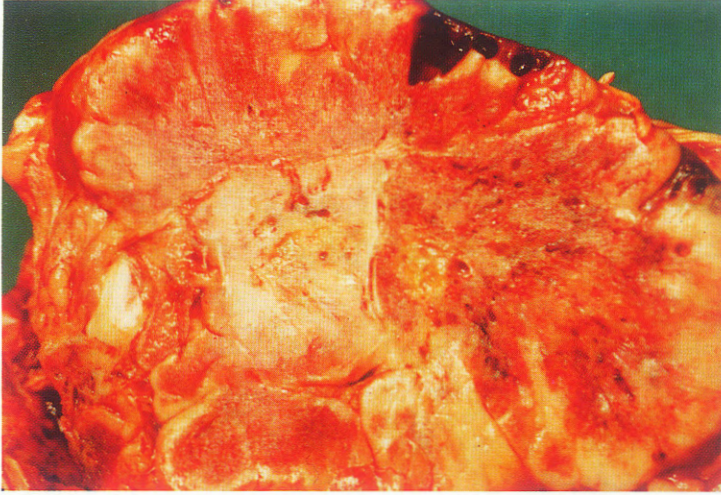


Fig. 106 Aspectos macroscópicos

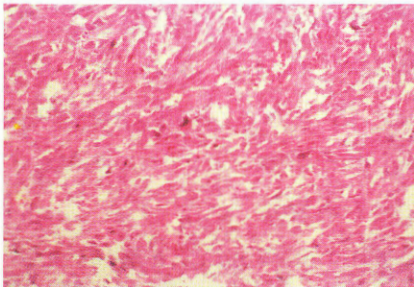


Fig. 107 H.E. x 20

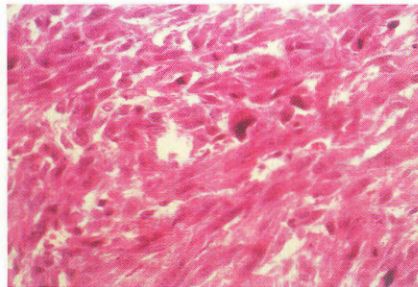


Fig. 108 H.E. x 40

9.8 - TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES OU OSTEOCLASTOMA

Aspectos macroscópicos:

São moles, friáveis, com superfície de secção de vermelha a esbranquiçada, podendo ver-se zonas de hemorragia⁽⁶¹⁾.

Aspectos histológicos:

Constituído por inúmeras células multinucleadas (com mais de 100 núcleos por células) e por um tecido conjuntivo celular com poucos vasos⁽⁶²⁾.

A malignidade deste tumor é observada nas células do tipo fusocelular e não nas multinucleadas, havendo então pleomorfismo celular, hipercromacidade e mitoses anormais. As células gigantes são sempre benignas⁽⁶³⁾.

Pode observar-se a formação de osteóide⁽⁶⁴⁾.

Elementos histológicos constantes:⁽⁶⁵⁾

1 — Células gigantes "Osteoclast-like"

São volumosas com centenas de núcleos; noutros casos são menores, especialmente devido à diminuição do número de núcleos. Estas células não apresentam figuras mitóticas.

2 — Células Estromais fusiformes

São células com núcleo volumoso, com pequeno pleomorfismo, hipercromáticas e com figuras mitóticas frequentes.

3 — Disseminação da região sub-condral

O tecido tumoral estende-se caracteristicamente a áreas sub-condrais da cartilagem articular. Este aspecto, nem sempre está presente. A graduação dos T.C.G. em G1, G2 e G3, foi proposta por Jaffe⁽⁶⁶⁾. No entanto, actualmente, todos os autores são

unânicos em reconhecer que o T.C.Gig. pode recidivar ou metastizar, independentemente da sua graduação (67)(68).

O verdadeiro problema reside no grau 3. Segundo Mirra(69), este termo é insuficiente, confuso, e não deve ser utilizado. Assim, e segundo este autor, em vez de classificar as lesões malignas ricas em células gigantes como o tumor de células gigantes grau 3, recomenda a sua separação em:

- 1) Osteossarcoma rico em células gigantes; 2) Fibrossarcoma rico em células gigantes; 3) Histiocitoma Fibroso Maligno; 4) Sarcoma pós irradiação (no local de um T.C.G. anterior de baixo grau de malignidade); 5) Transformação maligna "de novo" de um T.C.G. anterior; 6) Sarcoma osteoclástico (na sequência de uma Doença de Paget do osso); 7) Condrossarcoma dediferenciado com riqueza em células gigantes benignas (osteoclast-like)

= TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES =



Fig. 109 Aspectos macroscópicos

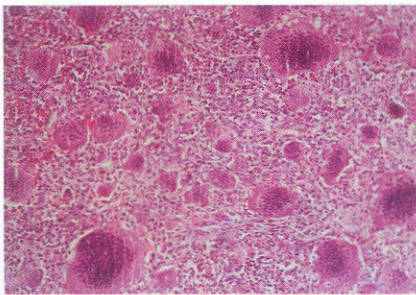


Fig. 110 H.E. x 100

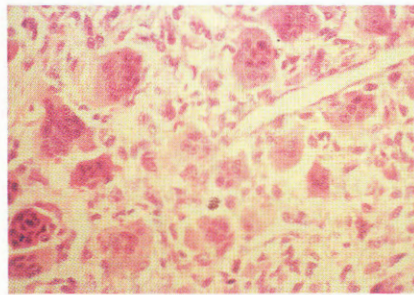


Fig. 111 H.E. x 400

9.9 - SARCOMA DE EWING

Aspectos macroscópicos:

É um tumor de secção mole, branco-acinzentado com algumas zonas hemorrágicas.⁽⁷⁰⁾

O Sarcoma de Ewing parece originar-se na cavidade medular, infiltrando o osso e os tecidos moles através do córtex.⁽⁷¹⁾

Aspectos histológicos:

Neoplasia maligna densamente celular com pequenas células redondas dispostas em fiadas, cordões ou ninhos, caracteristicamente separadas por septos fibrosos.⁽⁷²⁾

Às vezes há um padrão em roseta, devido à disposição das células à volta de pequenos espaços vasculares.⁽⁷³⁾

O citoplasma das células tumorais têm grânulos de glicogéneo (PAS positivos) o que é muitas vezes útil no diagnóstico diferencial. Este citoplasma é escasso e o núcleo é pálido.⁽⁷⁴⁾

Há discreto pleomorfismo nuclear.

Sarcoma de Ewing Atípico.

Células maiores do que o normal, com mais pleomorfismo e presença mais frequente de formas multinucleadas.⁽⁷⁵⁾

= EWING =

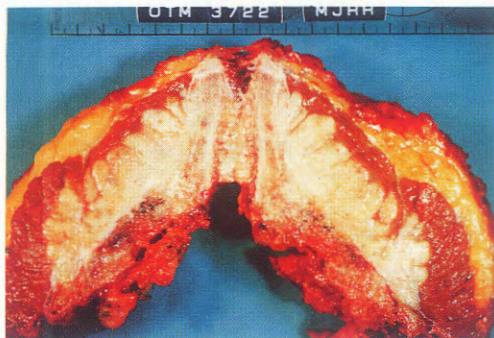


Fig. 112 Aspectos macroscópicos

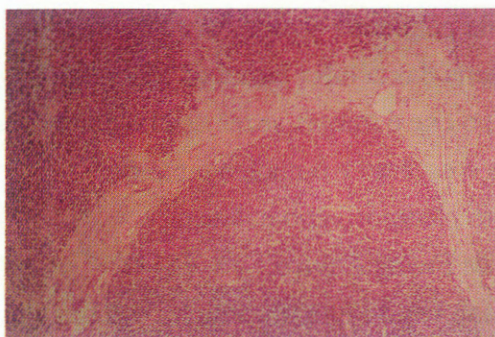


Fig. 113 H.E. x 100

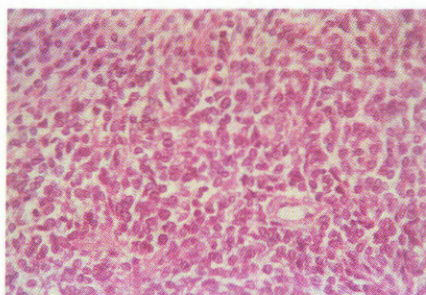


Fig. 114 H.E. x 400

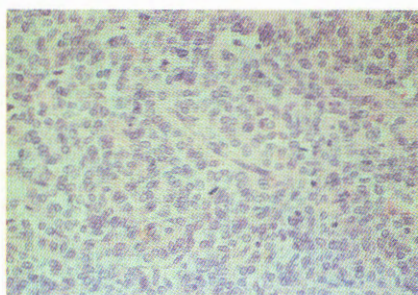


Fig. 115 H.E. x 400

9.10 - MIELOMA MÚLTIPLO

Aspectos macroscópicos:

É um tumor friável, cinzento avermelhado que destroi o osso e provoca erosão de cortical.⁽⁷⁶⁾

Aspectos histológicos:

É constituído por plasmocitos com vários graus de diferenciação.

O citoplasma pode ter granulações PAS⁺ e pironinófilas. O núcleo é único e excêntrico com cromatina nuclear pontilhada e periférica.⁽⁷⁷⁾

As células tumorais dispõem-se em toalha com escasso tecido conjuntivo e áreas de necrose.

Elemento histológico constante

Proliferação neoplásica de plasmocitos malignos que se dispõem de forma nodular ou difusa.⁽⁷⁸⁾

Tipos de diferenciação histológica ⁽⁷⁹⁾

a) Mieloma bem diferenciado

Plasmócitos semelhantes aos normais e deles dificilmente distinguíveis.

Os critérios de diagnóstico histopatológico são:

- Presença ocasional de células com mais de 3 núcleos
- Alterações do padrão de cromatina nuclear
- Mitoses típicas ou atípicas;

b) Mieloma moderadamente diferenciado

Pleomorfismo nuclear e citoplasmático das células tumorais.

- c) 5 a 10% dos mielomas são anaplásicos. O tumor contém, nestes casos, células grandes bizarras, com núcleos volumosos, irregulares na forma, hipercromáticos. A maioria das células tem um núcleo único, não estão presentes em alguns casos células multinucleadas.

- (17)(77) - Dahlin, D.C.
Bone Tumors. General aspects and data on 8.452 cases.
4th ed., Springfield, Charles C. Thomas, 1986.
- (18) - Lichtestein
Classification of primary tumors of bone.
Cancer 4: 335-351, 1951.
- (19) - Schajowicz, F.; Ackerman, L.V.; Sissons, H.A.
Histological typing of bone tumors. International histological
classification of tumors, nº 6, World Health Organization, Geneva, 1972.
- (20)(40) - Campanacci, M.
Tumori delle ossa e delle parti molli
A. Gaggi, Bologna, 1981.
- (21) - Mirra, J.M.; Picci, P.
In Bone Tumors (clinical, radiologic and pathologic correlations)
pg. 21; Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1989.
- (22)(37)(56)(64)(71) - Noltenius, H.W.
Manual of oncology
Urban & Schwarzenber (Baltimore-Munich) 1981.
- (24)(43)(44)(62)(76) - Schajowicz, F.
Tumores y lesiones pseudotumorales de huesos y articulaciones
Editorial Médica Panamericana, 1980.
- (25)(61)(67)(70)(78) - Spjut, H.J.; Dorfman, H.D.; Fechner, R.E.;
Ackerman, L.V.
Tumors of bone and cartilage.
Armed Forces Institute of Pathology, 1971.
- (26)(27)(28)(29)(30)(32)(36) - Mirra, J.M.; Gold, R.M.; Picci, P.
in Bone Tumors Osseous tumors of intermedullary origin, pág. 144 a
430, vol. 1, Lea & Fabiger, Philadelphia, London, 1989.
- (31) - Rosen, G.; Huvus, A.G.; Marcove, R.; Nirenberg, A.
Telangiectasic osteogenic sarcoma. Improved survival with combination
chemotherapy.
Clin Orthop., nº 207: 164, 1986.
- (33) - Huvus, A.; Rosen, G.; Bretsky, S.; Butler, A.
Telangiectasic osteosarcoma. A clinico-pathologic study of 124 patients.
Cancer, nº 49: 1679, 1982.

- (34) - Sim, F.H.; Unni, K.K.; Beabout, J.W.; Dahlin, D.C.
Osteosarcoma with small cells simulating Ewing's sarcoma.
J. Bone J. Surg, nº61: 207, 1979.
- (35) - Martin, S.E.; Dwyer A.; Kissane, J.M.; Costa, J.:
Small cell osteosarcoma.
Cancer, nº 50: 990, 1982.
- (39)(44)(45)(54) - Mirra, J.M.
Intramedullary cartilage - and chondroid - producing tumors;
In Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, pág.440 a 683;
Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1989.
- (41)(42) - Bertoni, F.; Bacchini, P.
Classificazione dei condrossarcomi.
Giornale Ital. di Ortopedia e Traumatologia.
Supl. vol. XIV, nº 2, 1988.
- (47) - McCarthy, E.; Dorfman, H.
Chondrosarcoma of bone with dedifferentiation: A study of 18 cases.
Hum. Pathol., 13: 36, 1982.
- (48) - Johnson, S.; Tetu, B.; Ayala, A; Charula, S.:
Chondrosarcoma with additional mesenchimal component (dedifferentiated
chondrosarcoma). A clinico-pathologic study of 26 cases.
Cancer, 58: 278, 1986.
- (49) - Rockwell, M.A.; Enneking, W.F.
Osteosarcoma developing in solitary enchondroma of the tibia.
J. Bone J. Surg. nº 53: 341, 1971.
- (50) - McFarland, G.B.; McKinley, L.M.; Read, R.J.
Dedifferentiation of low grade chondrosarcoma.
Clin. Orthop. nº 122: 157, 1977.
- (51) - Campanacci, M.; Bertoni, F.; Capanna, R.
Dedifferentiated chondrosarcomas.
Giorn Ital. Ortop. e Traum., nº 5: 332-337, 1979.
- (52) - Unni, K.; Dahlin, D.; Beabout, J.; Sim, F.
Chondrosarcoma clear-cell variant
J. Bone J. Surg., nº 58: 676, 1976.
- (53) - Campanacci, M.; Bertoni, F.; Laus M.
Clear-cell chondrosarcoma.
Giorn. Ital. Ortop. e Traum., nº 6: 365, 1980.

- (57) - Pritchard, D.J.; Sim, F.H.; Ivins, J.C., et al
Fibrosarcoma of bone and soft tissues of the trunk and extremities.
Orthop. Clin. North Am., vol. 8, 869, 1977.
- (58)(59) - Mirra, J.M.
Fibrohistiocytic tumors of intramedullary origin
in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, pág. 692 - 795.
Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1989.
- (60) - Revell, P.A.
Pathology of Bone
Springer-Verlag, 1986.
- (65)(69) - Mirra, J.M.
Giant Cell Tumors.
in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, pág. 942 - 1017.
Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1989.
- (66) - Jaffe, H.L.
Tumors and tumorous conditions of the bones and joints, pág.18-43, Lea
& Febiger, Philadelphia, London, 1958.
- (68) - Goldenberg, R.R.; Campbell, C.J.; Bonfiglio, M.
Giant cell tumor of bone. Analysis of 218 cases.
J. Bone J. Surg. n° 52: 619, 1970.
- (72) - Mirra, J.M.; Picci, P.
Ewing's sarcoma
in Mirra, J.M.(ed.):Bone Tumors, pág. 1088 - 1116.
Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1989.
- (73) - Campanacci, M.; Bacci, G.; Boriani, S.; Laus, M.
Sarcoma Ewing.
Giorn. Ital. Ortop. e Traum., n° 5: 293, 1979.
- (74) - Navas Palacios, J.J.; Aparício-Duque, R.; Valdes, M.:
On the histogenesis of Ewing's Sarcoma: An ultrastructural,
immunohistochemical and cytochemical study.
Cancer, n° 5: 1882, 1984.
- (75) - Nascimento, A.; Unni, K.; Pritchard, D.; Cooper, K.; Dahlin, D.
A clinicopathologic study of 20 cases of long-cell (atypical) Ewing's
sarcoma of bone.
Am. J. Surg. Pathol., n° 4, 29, 1980.

- (79) - Mirra, J.M.
Lymphoma and lymphoma-like disorders — myeloma.
in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, pág. 1121 - 1143.
Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1989.

10 - CITOLOGIA

10.1 - INTRODUÇÃO

Outro dos métodos possíveis de utilização no diagnóstico dos tumores ósseos, embora pouco utilizado entre nós, é a citologia osteo-articular.

Pelas razões já aduzidas na Introdução e Objectivos deste trabalho de Síntese, impõem-se que acerca deste método algumas considerações sejam colocadas.

Através de observação de alterações celulares e elementos acessórios, procura a citologia estabelecer um diagnóstico capaz de explicar todas as alterações patentes num determinado tecido ou órgão.

Para tal é preciso que a citologia e o citologista saibam fazer uma distinção verdadeiramente patológica no sentido de saber dizer se se trata de um processo reaccional simples, se de um processo de desgaste ou utilização, se de um processo neoplásico benigno ou maligno.

NOTAS HISTÓRICAS

O advento da citologia como ramo autónomo e independente dentro da anatomia patológica deu-se em 1927, tendo para isso contribuído os trabalhos de Dudgeon e Patrick.⁽¹⁾

Mais tarde, com o aparecimento do método aspirativo através de uma agulha e seringa, em 1930 com Martin e Ellis ⁽²⁾, a que os trabalhos de Lopes Cardozo em 1954 ⁽³⁾ de Ottolenghi e Schajowicks ⁽⁴⁾ em 1955, e de Hadju em 1971 ⁽⁵⁾, deram um grande incremento, a citologia tornou-se um meio diagnóstico com

os seus mais recentes desenvolvimentos traduzidos na utilização de técnicas citoquímicas.

10.2 - MATERIAL E MÉTODOS

A colheita de material, no caso dos tumores ósseos pode ser obtida através de uma biópsia ou da própria massa tumoral nas peças de ressecção.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

A aspiração por agulha é a técnica de biópsia fechada que utilizamos com mais frequência. No caso de lesão óssea o local a puncionar é sempre referenciado pelo intensificador de imagem (por exemplo, punção de lesão osteolítica do corpo vertebral).⁽⁸⁾

Quando perante punções articulares estas são realizadas, com ou sem auxílio do intensificador de imagem.

Quando perante biópsias articulares ou ósseas a céu aberto ou peças de ressecção carcinológica, seguimos as seguintes técnicas ⁽⁹⁾, consoante a estrutura em causa, assim:

1) Osso

- 1.1 - Por contacto, com pressão da zona suspeita com uma lâmina, a chamada técnica do "Imprint"
- 1.2 - Pincelagem, que permite a colheita de material de uma grande superfície. Essencial no estudo dos tecidos moles para determinação da existência ou não da sua invasão.
- 1.3 - Raspagem com bisturi e esfregaço
- 1.4 - Deslizamento do cilindro biopsiado (biópsia por material AO), sobre uma lâmina.

2) *Articulação*

2.1 - Por contacto ou raspagem (avaliação da área seleccionada)

2.2 - Por pincelagem (avaliação global)

Após a fase de colheita as lâminas são submetidas a uma fixação, sendo previamente secas.

Após a fixação as lâminas são coradas.

Poderemos distinguir as colorações ⁽¹⁰⁾ através do seguinte esquema:

- **Colorações básicas**

- Giensa
- Hematoxicilina - Eosina

- **Colorações para ferro**

- Azul da Prússia

- **Colorações para carboidratos e mucoproteínas**

- Pas (Periodic Acid Schiff)

- **Colorações para gorduras neutras**

- Oil - Red O

- **Colorações para melanina**

- Dopa; Masson-Fontana; Schmorl

- **Colorações enzimáticas**

- Fosfatase ácida
- Fosfatase alcalina
- Fosfatase neutra

COMPARAÇÃO DOS MEIOS DE OBTENÇÃO DE MATERIAL PARA CITOLOGIA

TÉCNICAS	MATERIAL SÓLIDO			MATERIAL LÍQUIDO		
	RASPAGEM	CONTACTO	PINCELAGEM	CENTRIFUGADO	LÍQUIDO DE PUNÇÃO	APOÓS LAVAGEM
Riqueza celular	+++	+	+ -	+++	+++	++
Conservação da estrutura da célula	+++	+++	++ -	+	+++	++
Conservação do Estroma	+++	++	+	+++	+++	+ - -
Informação global sobre a doença	+++	++	+	+	+	+ -
Informação sobre a grandeza da área a explorar	++	+	+++	+	+	+ -

+++ - Boa; ++ - Regular; + - Insuficiente

Quadro 29

TÉCNICAS DE COLORAÇÃO

COLORAÇÃO	OBJECTIVOS DA TÉCNICA	SITUAÇÕES CLÍNICAS	RESULTADOS
Azul Taylor	Demonstração de metacromasia na matriz cartilágnea e nas mucinas dos tecidos conjuntivos	Condriblastomas Fibromas Condromioides Tumor de células gigantes	
PAS e PAS-Diastase	Glicogénio Mucinas neutras } PAS + Glicoproteínas } O glicogénio desaparece por digestão em PAS-Diastase; Mucinas glicoproteínas são diastase resistentes.	EWING	Colorações mostram grupos aldeídos, incluindo todos os mucopolissacarídeos
Red Oil O	Apreciação das acumulações lipídicas nas células tumorais por alterações degenerativas	Histiocitose X Fibroma não ossificante Tumor de células gigantes Displasia fibrosa	Gorduras neutras coram vermelho-alaranjado
Fosfatase alcalina a)	Presentes em OSTEÓBLASTOS e em certo grau nas células adiposas	Osteossarcoma Alguns carcinomas metastáticos	Cora de vermelho local activo
Fosfatase ácida	Presente em OSTEÓCLASTOS	Tumor de células gigantes Carcinoma prostático metastático Histiocitose	Cora de vermelho brilhante o local activo

Quadro 30

Beta Glucoronidase	Distribuição intra e cito-plasmática particulae	Plasmócitos Linfomas Leucemias	Local de actividade cora vermelho	
Azul da Prússia	Demonstração Hemossiderina	Fibroma não ossificante Tumor de células gigantes	Pigmentos contendo ião férrico aparecem corados de azul escuro (Hemossiderina)	
Fosfatase neutra a)	Perante resultados equívocos serve para demonstrar se uma coloração positiva à fosfatase alcalina o é ou não			
Mono-Amino- oxidase	Útil nos tumores malignos de células redondas	Neuroblastoma Ewing Reticulosarcoma	Cora de azul escuro	

Quadro 30 (Cont.)

Destas destacamos a utilização de Giemsa e Hematoxicilina-Eosina que temos feito nos nossos casos.

As restantes colorações deverão ser utilizados como colorações diferenciais em situações de diagnóstico diferencial ou de complemento das colorações de rotina.

Os principais parâmetros que avaliamos no material citológico (11) são:

- a riqueza celular
- a estrutura celular e estroma

— Assim, quanto à riqueza celular, obtêm-se esfregaços com maior riqueza celular e morfológica nos de material sólido quando comparados com esfregaços de material líquido.

No esfregaço de material sólido a raspagem, o "imprint" e a pincelagem, são por ordem decrescente os mais ricos.

No esfregaço de material líquido o sedimento após centrifugação directamente do líquido puncionado e após lavagem são menos abundantes do que os obtidos no material sólido, mas ainda suficientemente ricos para uma leitura.

— Conservação da estrutura celular e estroma. Os esfregaços obtidos por contacto são aqueles que melhor conservam a estrutura celular.(12)

10.3 - DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO

Os elementos fundamentais do diagnóstico citológico (13)(14) podem ser agrupados da seguinte forma:

Fundamentos do diagnóstico citológico

- 1 — *Riqueza da população celular*
- 2 — *Variações do tamanho e da forma das células*

3 — *Presença de células necróticas*

4 — *Anormalidades celulares*

4.1 - Tamanho do núcleo

4.2 - Pleomorfismo nuclear

4.3 - Multinucleação

4.4 - Estrutura da cromatina nuclear

4.5 - Nucleolos normais

4.6 - Actividade mitótica aumentada

4.7 - Mitoses anormais

5 — *Elementos acessórios*

Nenhum destes elementos é considerado patognomónico.

Especificando ponto a ponto:

1 — *Riqueza da população celular*

Uma grande densidade celular é habitualmente encontrada em tumores malignos, no entanto algumas excepções como o tumor de células gigantes, o fibrossarcoma e no fibroma não ossificante.

Uma celularidade relativamente elevada tem significado particular nos esfregaços de tumores de origem cartilaginosa. Os condrossarcomas têm mais celularidade que as lesões cartilagíneas benignas.

2 — *Variações de tamanho e das formas da célula*

A anisocitose é um achado comum nos tumores malignos e especialmente nos osteossarcomas, mas não é um achado uniforme em todos os tumores malignos, como por exemplo, o tumor de Ewing, algumas metastases de carcinomas com pouca ou nenhuma anisocitose.

A anisocitose presente em lesões de tumores de células gigantes convencionais, fibroma não ossificante, por exemplo, não é significativa de malignidade, mas sim resultante das variedades diferentes de elementos celulares, osteoclastos, células fusiformes e células ovais presentes nestas lesões.⁽¹⁵⁾

3 — Presença de células necróticas é frequente num esfregaço de células tumorais.

4 — Anormalidades celulares

São mais importantes no diagnóstico citológico de malignidade.

4.1 - Tamanho do núcleo

O núcleo das células tumorais malignas é maior do que o das células componentes nos tecidos normais.

4.2 - Pleomorfismo nuclear

Quando presente a anisocariose é um achado importante na maioria das neoplasias malignas e é frequentemente observado no osteossarcoma.

No entanto o pleomorfismo nuclear não é um achado universal em todos os tumores malignos, pois por exemplo no Ewing, pode haver um tamanho nuclear relativamente uniforme.

4.3 - Multinucleação

Os núcleos múltiplos, resultado final de mitoses multipolares anormais, , em núcleos polipoides, podem ser encontrados em esfregaços de tumores malignos particularmente de sarcomas.

4.4 - Estrutura de cromatina nuclear ⁽¹⁶⁾

A cromatina nuclear de células malignas mostra anormalidades na sua estrutura e distribuição, quando comparadas com células malignas de origem semelhante.

A hipercromasia é um achado frequente nas células malignas e refere-se a uma coloração de núcleo uniforme e escura, carregada.

Os núcleos hipercromáticos são também um achado de células maduras e em senilidade, nas quais a cromatina nuclear se condensa e o tamanho do núcleo diminui.

Na célula maligna pode haver também:

- Nucleolo proeminente
- Razão núcleo/citoplasma elevado
- Frequentemente uma ausência de diferenciação citoplásmica.

As células maduras ou em degenerescência, com um pequeno núcleo hipercromático escuro, não possuem nucleolos e a sua razão núcleo/citoplasma é baixa, podendo ser o citoplasma diferenciado.

Deveremos salientar que a condensação da cromatina nuclear tanto pode surgir em células em senilidade com características de malignidade, como naquelas sem estas características, no entanto, o núcleo das primeiras é maior que o das segundas.

4.5 - Nucleolos

Podem encontrar-se alterados em células malignas podendo ser excepcionalmente grandes, numerosos ou de forma irregular.

4.6 - Actividade Mitótica

É frequente em esfregaços malignos a existência de mitoses numerosas, também podem estar aumentados no calo ósseo evolutivo e na miosite ossificante, indicando um grau de regeneração óssea acelerada.

Pouco frequente em tumores benignos e nalguns malignos como o condrossarcoma de médio e baixo grau de malignidade.

4.7 - Mitoses anormais

Podem ser encontradas em esfregaços de tumores malignos sendo uma boa indicação de malignidade.

5 — *Elementos Acessórios* (17)

São mais importantes no diagnóstico citológico de malignidade.

No entanto, o citologista experimentado verifica que existem inúmeros elementos acessórios, como fragmentação do núcleo, tipo de fragmentação do citoplasma, presença ou ausência de polinucleares, o grau de desenvolvimento, ou melhor ainda dizendo, a idade dos elementos que constituem a série sanguínea, a presença ou ausência de fibras conjuntivas e a sua distribuição. No entanto, algumas formações tumorais nunca apresentam determinados elementos acessórios e vice-versa.

Estes elementos acessórios, são, no fundo, auxiliares do diagnóstico citológico, isto é, a sua presença ou a sua ausência poderá condicionar alguma inferição acerca do diagnóstico, podendo inclusivamente ajudar na concretização do mesmo.

Utilizando a estruturação proposta por Sanerkin e Jeffre (18), poderemos agrupar a patologia osteo-articular da seguinte forma:

— *Lesões osteoblásticas*

- Calo fractura
- Miosite ossificante
- Osteoma osteóide
- Osteoblastoma
- Osteossarcoma

— *Tumores cartilagíneos e cordoma*

- Condroma
- Condrossarcoma
- Fibroma condromixoide

— *Lesões fibroblásticas*

- Displasia fibrosa
- Fibroma desmoblástico
- Fibrossarcoma

— *Lesões contendo células gigantes*

- Fibroma não ossificante
- Condrioblastoma benigno
- Quisto aneurismático dos ossos
- Osteoclastoma (T.C.G.)

— *Tumores de células redondas*

- Reticulossarcoma
- Ewing
- Neuroblastoma
- Mieloma

— *Metástases*

10.4 - OSTEOSSARCOMA

ASPECTOS CITOLÓGICOS MAIS RELEVANTES

- Células ovais ou redondas, com grandes dimensões, que se podem encontrar em agrupamentos ou isoladas;
- Citoplasma é claro, contendo núcleos em posição central;
- Geralmente cada célula contém núcleo de grandes dimensões, mas no entanto há frequentes células bi ou multinucleadas;
- A cromatina nuclear é muito áspera;
- Os núcleos são grandes e centrados;
- Mitoses frequentes;
- As células tumorais coram pela fosfatase alcalina;
- A matriz de tecido osteóide pode estar presente ou não;
- Ausência de polinucleares.

O osteossarcoma apresenta-se citologicamente constituído por células isoladas ou em grupos, células essas de forma oval ou redonda, grandes em dimensão, com citoplasma claro, possuindo um ou inúmeros núcleos em posição central, também eles com grandes dimensões, hipercromáticos, com cromatina nuclear e uma aspereza impressionante.

Nucleolos numerosos, mitoses frequentes e anormais.

As células tumorais são fosfatase alcalino positivas, o que é muito importante no diagnóstico deste tumor, traduzindo o seu fenótipo osteoblástico.⁽¹⁹⁾

A matriz é o tecido osteóide que pode ou não estar presente.

Para *Lopes Cardozo* ⁽²⁰⁾ existem duas formas de osteossarcoma:

1 — MONOMÓRFICO

Constituído por células tumorais arredondadas de tamanho médio, frequentemente formando aglomerados celulares (de mais de 50 células) o citoplasma é pouco opaco, o núcleo é grande e central. A cromatina nuclear é bastante densa com arranjo reticulogranular.

2 — PLEOMÓRFICO

Geralmente rico em células gigantes com muitos núcleos satélites, muitas figuras mitóticas e múltiplos vacúolos. Altamente maligno.

= OSTEOSARCOMA =

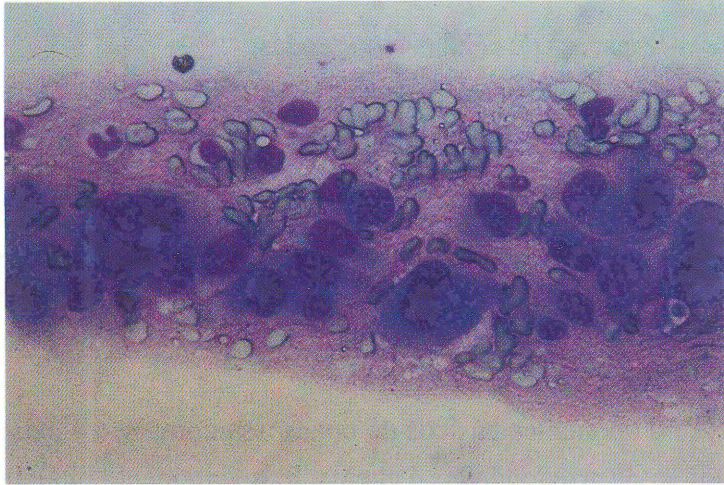


Fig. 118 - Giemsa x 400

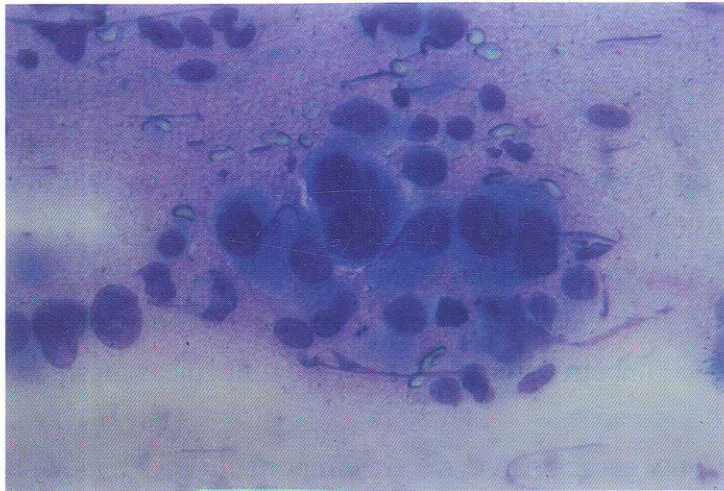


Fig. 119 - Giemsa x 400

10.5 - *CONDROSSARCOMA*

ASPECTOS CITOLÓGICOS MAIS RELEVANTES

- Presença de células binucleadas;
- Núcleos hipertrofiados;
- Cromatina reticular densa;
- Predominância de células de tecido cartilágneo.

Os componentes básicos do condrossarcoma são a existência de condrócitos arredondados e cheios, frequentemente binucleados, numa matriz intercelular mixóide.⁽²¹⁾

As células podem estar isoladas ou em amontoado tipo "cacho".

O citoplasma é irregular e mal definido. Há polimorfismo citoplásmico, os núcleos são grandes, hipertrofiados, com cromatina densa de padrão reticular. O núcleo e os limites celulares são elípticos.

Há uma zona paranuclear que é opaca ou basófila. As mitoses estão presentes e pode haver monstruosidades celulares.

São também encontradas células cartilágneas gigantes, mono ou multinucleadas.

Como característica de veras importante poderemos referir a predominância de células de tipo cartilágneo.

Como elementos acessórios, consideramos:

- *Ausência de polinucleares neutrófilos;*

- Ausência de elementos celulares dos tecidos moles;
- Abundância de células do tipo cartilágneo.

No estadiamento citológico dos condrossarcomas, o pleomorfismo nuclear, a hiper cromasia nuclear e a presença ou ausência de células anaplásicas, número de mitoses e monstruosidades celulares, são os elementos a considerar.

Baseados nestes elementos, foi possível elaborar uma graduação progressiva de malignidade do condrossarcoma em três grupos (quadro 31):

- Baixa malignidade (*bem diferenciado*);
- Média malignidade (*diferenciado ou pouco diferenciado*);
- Alta malignidade (*indiferenciado*).

Quanto ao diagnóstico diferencial, os condrossarcomas são frequentemente tão bem diferenciados, que põe, ou podem pôr, problemas de diagnóstico diferencial.⁽²²⁾

No caso de tumores bem diferenciados os problemas de diagnóstico diferencial podem colocar-se com os de carcinoma de células renais, cordoma e angiossarcoma.

Se é um tumor anaplásico pode colocar problemas de diagnóstico diferencial com fibrossarcoma e carcinoma epidermóide anaplásico.

CONDROSSARCOMA

	CELS. BINUCLEADAS	CELS. GIGANTES	CITOPLASMA	NUCLEOS	NUCLEOLOS	CROMATINA NUCLEAR	MITOSES	PLEOMORFISMO NUCLEAR	FOSFATASE ALCALINA	AZUL TAYLOR
BAIXA MALIGNIDADE (Bem diferenciado)	Poucas	Ausentes ou raras	Mal definido	Grandes	Alguns	Fina	Ausentes, ou muito raras	Raro	Não se demonstra (negativa)	
MEDIA MALIGNIDADE (Diferenciado ou pouco diferenciado)	Abundantes	Podem estar presentes	Irregular e mal definido	Grandes	Premi-nentes	Fina pontilhada e parcialmente condensada	Presentes mas escassas	Apreciável	Presente 20% das células tumorais	Cora METACROMASIA
ALTA MALIGNIDADE (Indiferenciado)	Muitas (Anaplasias)		Muito irregular mas mal definido	Bastante grandes (os maiores)	Muito pequenas Proemi-nentes	Relativa-mente condensada ou não condensada	Frequentes	Evidente	Ausente	Cora

Quadro 31

= CONDROSSARCOMA =

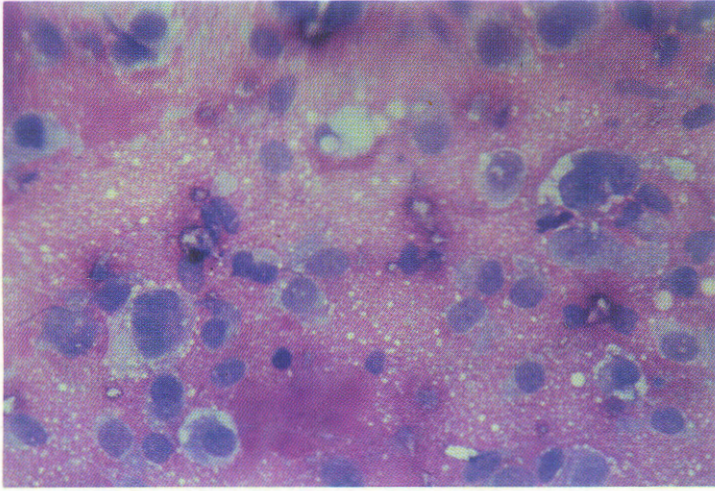


Fig. 120 - Giemsa x 400

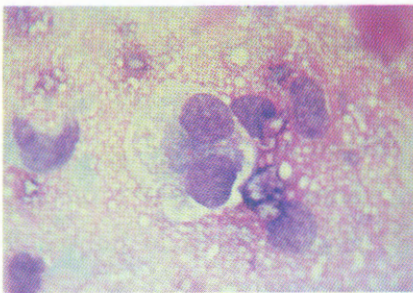


Fig. 121 - Giemsa x 1000 oil

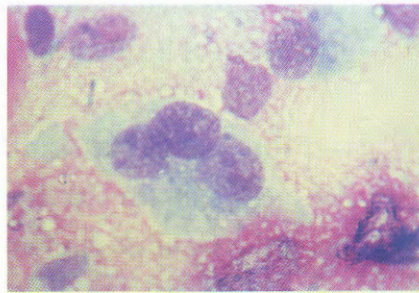


Fig. 122 - Giemsa x 1000 oil

10.6 - FIBROSSARCOMA

ASPECTOS CITOLÓGICOS MAIS RELEVANTES

- Células alongadas fusiformes;
- Núcleos geralmente alongados;
- Vários nucleolos;
- Mitoses pouco frequentes;
- Ausência de Polimorfonucleares;
- Existência de fibras conjuntivas dispersas e diferenciadas
- Fosfatase alcalino negativo.

Em termos citológicos consideramos dois tipos de fibrossarcomas:⁽²³⁾

— **Fibrossarcoma bem diferenciado:**

Possuem células fusiformes, com núcleos que maioritariamente são normais em tamanho, alongados, havendo só alguns maiores e mais ovóides ou em forma de pêra. Núcleos ligeiramente anisocarióticos poucas mitoses.

— **Fibrossarcoma indiferenciado:**

Possuem células fusiformes, com núcleos ovóides ou alongados ou ainda em forma de pêra. Aumento do número de figura mitóticas, havendo mitoses anormais.

Com o aumento da indiferenciação surgem células anormais gigantes, com núcleos grandes ou múltiplos.

Surgem monstruosidades celulares e aumento das figuras mitóticas.

Ambos estes tipos de tumores são fosfatase alcalina negativos, permitindo no caso indiferenciado fazer o diagnóstico com osteossarcoma fibrogénico.⁽²⁴⁾

Quanto ao bem diferenciado o diagnóstico diferencial põe-se com o fibroma desmoblástico.

Outras situações de diagnóstico diferencial:

- Sinoviossarcoma
- Schwanoma maligno
- Leiomiossarcoma
- Histiocitoma fibroso maligno.

= FIBROSSARCOMA =

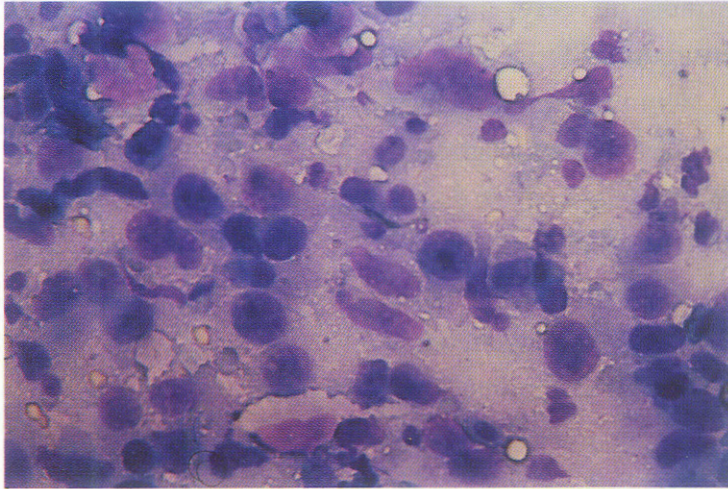


Fig. 123 - Giemsa x 400

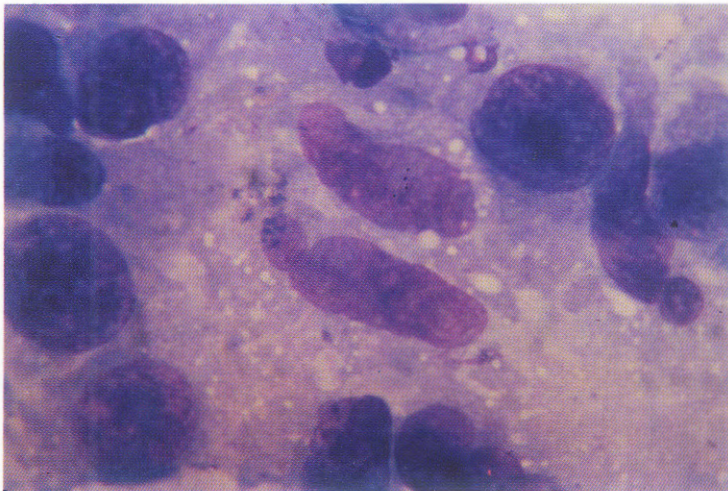


Fig. 124 Giemsa x 1000 oil

10.6 - OSTEOCLASTOMA

ASPECTOS CITOLÓGICOS MAIS RELEVANTES

- Células grandes com núcleos numerosos;
- Dois componentes celulares essenciais:
 - células gigantes multinucleadas, e
 - células mononucleadas fusiformes;
- Fosfatase ácido positivo (osteoclastos);
- Ausência de metacromasia (Azul de Taylor).

O osteoclastoma é caracterizado pela existência de dois componentes principais:

- Células gigantes (células osteoclásticas granulosas) multinucleadas
- Células mononucleares fusiformes.⁽²⁵⁾

As células gigantes multinucleadas podem encontrar-se isoladas ou agrupadas em cachos.

As células mononucleadas constituem o estroma; estas células são possuidoras de núcleos bastante pequenos.

As células gigantes osteoclásticas podem ter de um a cinquenta núcleos (em vez de um máximo de 10 a 20 das outras).

Podem existir mitoses, sendo algumas anormais.

Fosfatase ácido positivo (Osteoclastos).

Ausência de metacromasia ao Azul de Taylor.

Em termos de prognóstico ou de estagiamento o número e tamanho das células gigantes multinucleadas não têm nada a ver com a benignidade ou malignidade do tumor.⁽²⁶⁾

No entanto Lopes Cardozo ⁽²⁷⁾ considera que quantos mais elementos osteoclásticos melhor o prognóstico, (situação esta que partilhamos).

No diagnóstico diferencial a citologia é muito útil devido à presença dos osteoclastos com núcleos, com números de 1 a +50.

= TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES =

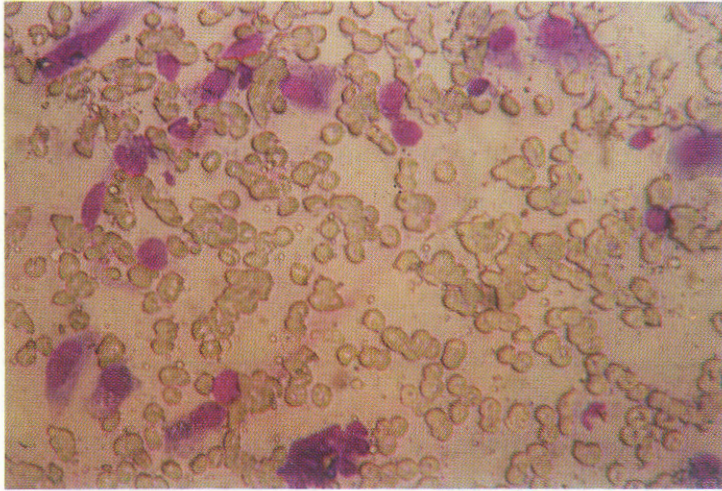


Fig. 125 Giemsa x 100

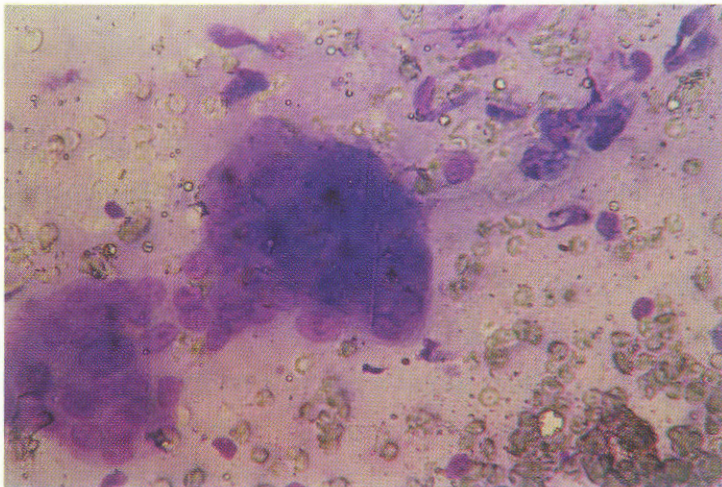


Fig. 126 Giemsa x 400

10.8 - SARCOMA DE EWING

ASPECTOS CITOLÓGICOS MAIS RELEVANTES

- Tumor de células pequenas;
- Células ovais; citoplasma escasso e de limites mal definidos; núcleos redondos ou ovais, com cromatina nuclear finamente granular; nucléolos raros;
- P.A.S.+ (glicogénio), mas não sempre; (28)
- Imagem celular monótona.

O sarcoma de Ewing é caracterizado por aglomerados de tamanho médio de células pequenas ovais com citoplasma escasso e de limites mal definidos.⁽²⁹⁾

Núcleos redondos ou ovais, claros, monomórficos, de localização periférica. Células com dois ou mais núcleos são raras. Mitoses pouco numerosas.

A cromatina nuclear é finamente granular e irregularmente dispersa com tolerância para aglomerados mais densos à periferia.

Os nucléolos são pequenos, geralmente únicos, podendo haver mais. Podem ser, proeminentes, ou finos e indistinguíveis, sendo esta situação a mais habitual.

As células gigantes são excepcionais no Ewing.

As células nos agrupamentos celulares podem estar aglomeradas, em forma de espiral, pseudorosetas, em coroa de flores, ferraduras, cachos ou em forma de paliçada (padrões pseudoglandulares). Por vezes pode haver um padrão em mosaico.⁽³⁰⁾

As imagens citológicas primam por uma monotonia celular com ausência de monstruosidades.

Como elementos acessórios podemos referir:

- A ausência de poli ou mononucleares;
- Fibras conjuntivas são extremamente raras;
- Padrão reticulohistiocitário.

Diagnóstico diferencial:

- Reticulossarcoma;
- Rabdomiossarcoma
- Neuroblastoma;
- Sinoviossarcoma.

= EWING =

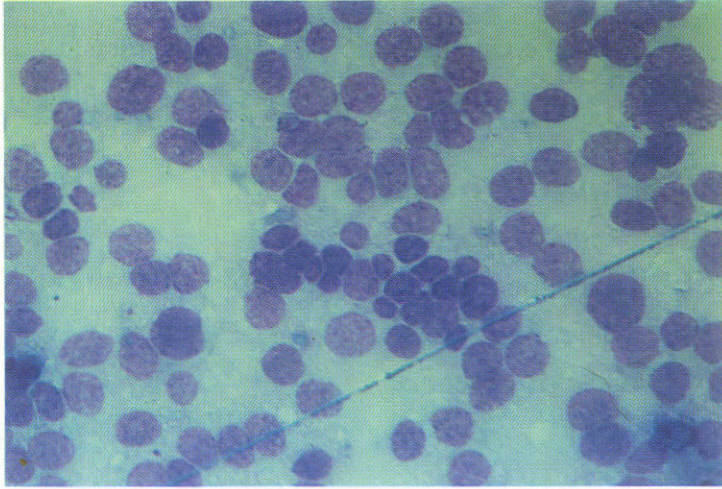


Fig. 127 Giemsa x 400

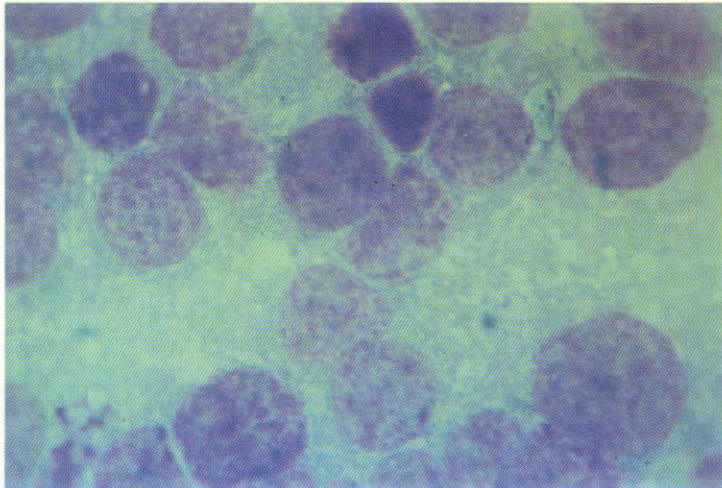


Fig. 128 Giemsa x 1000 oil

10.9 - MIELOMA

ASPECTOS CITOLÓGICOS MAIS RELEVANTES

- Tumor de células pequenas;
- Células redondas; núcleos excêntricos; cromatina nuclear essencialmente granular com nucléolos discretamente aumentados; poucas mitoses;
- Células com aspecto idêntico ao de plasmócitos normais.

O mieloma, é caracterizado pela existência de células ovóides, sem arranjo específico embora habitualmente se possam agrupar em camadas ou aglomerados tipo cacho.⁽³¹⁾

O citoplasma, abundante, por norma situa-se paranuclearmente e de forma unilateral, podendo no entanto rodear o núcleo. O núcleo, é pois, excêntrico, parecendo como que "empurrado" para a periferia e tendo aspecto semelhante ao de "roda com raios".

A cromatina nuclear é densa em aglomerados grosseiros, tendo um padrão que pode variar do granular a reticular.

Mitoses, são geralmente pouco frequentes ou raras.

Os nucléolos variam de discreta a grandemente aumentados.

Há por vezes inclusões citoplasmáticas.

A imagem citológica é dominada pelo monomorfismo celular.

Como elementos acessórios, podemos referir:

- Ausência de polinucleares;

No entanto, em termos citológicos, podemos agrupar o mieloma em grandes categorias, adoptando a *classificação proposta* por *Lopes Cardozo*, conforme Quadro 32.⁽³²⁾

Quanto ao diagnóstico diferencial o mieloma múltiplo pode ser confundido com o sarcoma de Ewing; em relação aos mielomas menos diferenciados colocam-se problemas diagnósticos com lesões metastáticas da próstata e com o seminoma.

No que diz respeito aos mielomas do tipo anaplásico o diagnóstico diferencial põe-se com o reticulossarcoma.

MIELOMA

(Graus de diferenciação) - Adaptado de Lopes Cardozo

GRAU DE DIFERENCIAÇÃO	CROMATINA	TAMANHO NUCLEÓLOS	MITOSES	PLEOMORFISMO ANISOCITOSE	POSIÇÃO NÚCLEO	CITOPLASMA	CLÍNICA BIOCÍQUICA HISTOLOGIA
GRAU I (20%) Bem diferenciado menor grau de malignidade	Padrão de fundo é finamente granular com aglomerados escassos	Ligeiramente aumentado	Raras	Discreto	Excêntrico	Paranuclear e unilateral	
GRAU II (68%) Moderadamente diferenciado Malignidade intermédia	Cromatina grossamente granular	Moderadamente aumentado	Poucas	Moderado; algumas células gigantes polinucleares	Excêntrico	Paranuclear unilateral	Por vezes vacuoloso Por vezes corpos de Russell Por vezes cristais
GRAU III (10%) Altamente indiferenciado Muito maligno	Cromatina densa retículo-granular	Grandemente aumentado	Habituais	Pronunciado Frequentemente com muitas células gigantes	Excêntrico com tendência para central	Tende a rodear o núcleo	Não tem
GRAU IV (2%) Indiferenciado anaplásico de maior malignidade	Padrão reticular delicado e denso	Pequenos	Frequentes	Nenhum	Irregular	Envolve completamente o núcleo	Não tem

Quadro 32

= MIELOMA =

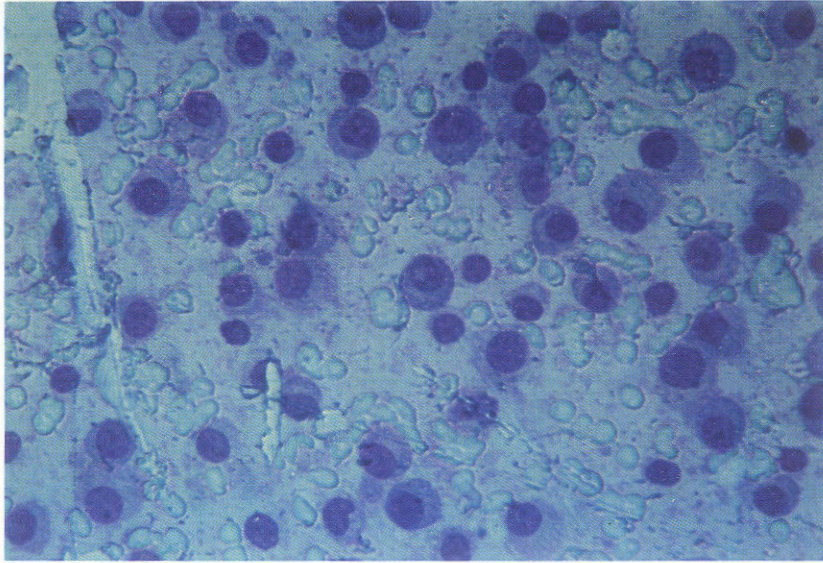


Fig. 129 Giemsa x 400

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Dudgeon, L.S.; Patrick, C.V.
A new method for the rapid microscopical diagnosis of tumours.
Br. J.Surg, 15, 250, 1927.
- (2) - Martin, H.E.; Ellis, E.B.
Biopsy by needle puncture and aspiration.
Am. Surg., 92, 169, 1930.
- (3) - Lopes Cardozo, P.
Clinical Cytology. Leiden, 1954
- (4) - Schajowicz, F.
Aspiration biopsy in bone lesions: cytological and hystological techniques.
J. Bone Joint Surg. 37 A, 465, 1955.
- (5) - Hadju, S.I.; Melamed, M.R.
Needle biopsy of primary malignant bone tumors.
Surg. Gynecolo. Obstet, 133, 829, 1971.
- (6) - Ottolenghi, C.E.:
Diagnosis of Orthopaedic lesions by aspiration biopsy.
J. Bone J. Surg 37 A, 443-464, 1955.
- (7) - Layfield, L.J.; Glasgow, B.J.; Anders, K.H.; Mirra, J.M.
Fine needle aspiration citology of primary bone lesions.
Acta Cytol., vol. 31, nº 2, 1987.
- (8) - Stormby, N.G.; Akerman, M.
Cytodiagnosis of bone lesions by means of fine needle aspiration biopsy.
Acta Cytol. 17: 166-172, 1973.
- (9)(11)(17) - Canha, N.; Figueiredo, F.
Citologia osteoarticular
XIII Cong. Luso-Espanhol de Ortopedia, Oviedo, 1981.
- (10)(14)(16)(18)(22)(24)(25) - Sanerkin, N.G.; Jeffree, G.M.
Citology of bone tumors.
John Wright & Sons, Lda.
Bristol, 1980.

- (12) - Schajowicz, F.; Derqui, J.C.
Puncture biopsy in lesions of the locomotor system; review of results in 4050 cases, including a 41 vertebral punctures.
Cancer, 21: 531-548, 1968.
- (13) - Agarwal P.R.; Wahal, K.M.
Cytopathologic Study of primary tumors of bone and points
Acta Cytol., vol. 27, n° 1, 1983.
- (15) - Graham, R.M.
The cytologic diagnosis of cancer.
W.B. Saunders Comp., Philadelphia, London, 3 rd. ed.
1972.
- (19)(31) - Salzer - Kuntschik, M.
Cytologic and cytochemical behaviour of primary malignant bone lesions.
Malignant Bone Tumors, Berlin, Springer-Verlag, 1976.
- (20)(21)(23)(27)(29)(32) - Lopes Cardozo, P.
Atlas of Clinical Cytology, Targa ed, 1976.
- (26) - Campbell, C.J.; Bonfiglio, M.
Agressiveness and malignancy in giant-cell tumors of bone.
in Bone-Certain aspects of neoplasia.
London, Butterworth, 1973.
- (28) - Schajowicz, F.
Ewing's sarcoma and reticulum-cell sarcoma of bone with special reference to the histochemical demonstration of glycogen as an aid to differential diagnosis.
J. Bone J. Surg., 41-A: 349, 1959.
- (30) - Kontozoglov, T.; Krakaver, K; Qizilbash, A.H.
Ewing's Sarcoma: Cytologic Features in Fine Needle Aspirates in Two Cases.
Acta Cytol., vol. 30, n° 5, 1986.

11 - CONCLUSÕES

Embora não pretendendo, que estas notas finais tenham mais do que o valor de representarem os elementos mais importantes, e já anteriormente explicitados no texto, não poderíamos deixar de os enunciar, para que neles se avive o realce final desta síntese.

Na elaboração destas considerações foi seguido, o ordenamento estabelecido aquando da sumarização deste trabalho por capítulos.

1 - Na generalidade dos casos a clínica é inespecífica, e muitas vezes pobre.

De salientar, que quando a lesão é clinicamente rica em sinais e sintomas, corresponde normalmente, a um estadio muito avançado, tendo provavelmente já sido ultrapassadas, a precocidade diagnóstica, bem como a fase óptima de tratamento e havendo conseqüentemente um agravamento prognóstico.

2 - Sendo o RX simples, normalmente, o meio semiológico que nos alerta para a existência de uma lesão óssea, é também ele, que nos fornece a indicação da natureza e perspectiva diagnóstica da mesma, pela análise detalhada de todos os parâmetros de avaliação que através dele se obtêm, e já apresentados.

3 - O cintigrama osteoarticular permite de uma maneira simples, fiável e relativamente inócua avaliar a uni ou multiplicidade das lesões, suas localizações, e de certa forma o grau de actividade biológica.

4 - Quanto ao TAC e RMN, exames complementares indispensáveis na avaliação dos tumores malignos, e que nos permitem, com acuidades diferentes, a avaliação da localização tridimensional da lesão; a agressividade da lesão, quer endomodelar, quer perante a cortical; e finalmente a avaliação de tudo o que se passa a nível dos tecidos moles (invasão; compartimental, extracompartimental).

A utilidade destes (TAC e RMN), manifesta-se também na avaliação da resposta biológica à quimioterapia neoadjuvante, bem como na definição de uma opção cirúrgica.

6 - A Arteriografia concorre também para a avaliação, em determinados casos (CDP i a), da resposta biológica da quimioterapia; bem como para a opção cirúrgica. Pode ser também útil na embolização pré-cirúrgica ou mesmo quimioterapêutica.

7 - O TAC pulmonar é indispensável no estadiamento e na avaliação periódica da evolução da doença.

8 - Quando todo o protocolo semiológico sugere uma lesão benigna, o estudo histopatológico, realiza-se na peça de ressecção cirúrgica.

Pelo contrário, quando a lesão é de benignidade duvidosa, ou supostamente maligna, exige uma biópsia prévia, geralmente cirúrgica.

9 - Reconhecendo a utilidade do estadiamento das lesões, o sistema proposto por Enneking, parece-nos o de maior fiabilidade, porque incorpora factores prognósticos, fornece indicações para o tratamento, e avalia os resultados deste.

10 - Apesar dos riscos inerentes à utilização dos protocolos actuais de quimioterapia, os resultados obtidos nesta última década, permitiram revolucionar a perspectiva de cura dos

tumores malignos ósseos, particularmente o osteossarcoma e o sarcoma de Ewing (taxas de sobrevivência de 10 a 20% aos 5 anos para as actuais de 60 a 80% no mesmo período).

11 - A cirurgia, é o tratamento de eleição das lesões tumorais benignas e de baixa malignidade.

12 - Nas lesões tumorais de alta malignidade, a terapêutica, que é, como referimos, baseada na quimioterapia, relega a cirurgia, para o papel de método complementar, nomeadamente, através da salvação do membro com reconstrução, da amputação e da cirurgia das metástases pulmonares.

13 - A radioterapia é actualmente, e em conjunto com a quimioterapia, o tratamento de eleição do sarcoma de Ewing. No entanto, a sua utilização, justifica-se em lesões de localização e acesso cirúrgico difícil que não obtiveram resposta adequada à quimioterapia.

14 - Ao anátomo-patologista, compete a elaboração de um diagnóstico histopatológico correcto, através do qual fornece elementos indispensáveis ao estadiamento da lesão.

Não poderemos, deixar de referir a importante participação da histopatologia, na avaliação da resposta da lesão à quimioterapia, método este que é o mais seguro e fiável.

15 - A citologia é um método inócuo quanto à colheita (por isso, sendo utilizado preferencialmente em lesões de localizações vertebral, e no diagnóstico de lesões de células pequenas e em metástases), e simples quanto à preparação, mas de difícil interpretação.

É devido a esta difícil interpretação, que a este método estão associadas taxas elevadas de falsos positivos e negativos, pelo que isoladamente, a citologia não participa em qualquer

sistema de estadiamento dos tumores malignos dos ossos. Assim, o seu valor, como método diagnóstico, enquadra-se, no de servir de complemento à histopatologia.

ÍNDICE

	<i>Pag.</i>
PREFÁCIO.....	9
AGRADECIMENTOS.....	15
INTRODUÇÃO.....	21
1 - BIOLOGIA E IMUNOLOGIA DOS TUMORES	
1.1 - <i>BIOLOGIA</i>	23
1.2 - <i>IMUNOLOGIA</i>	32
1.3 - <i>BIOLOGIA CELULAR DOS TUMORES</i> <i>ÓSSEOS</i>	34
2 - METÁSTASES	
2.1 - <i>NOTAS GERAIS</i>	39
2.2 - <i>MECANISMO E DESENVOLVIMENTO</i> <i>DAS METÁSTASES</i>	41
3 - GENERALIDADES	
3.1 - <i>OSTEOSSARCOMA</i>	51
3.2 - <i>CONDROSSARCOMA</i>	54
3.3 - <i>FIBROSSARCOMA</i>	56
3.4 - <i>T.C.G.</i>	58
3.5 - <i>SARCOMA DE EWING</i>	60
3.6 - <i>MIELOMA</i>	61
4 - CLÍNICA	71
5 - MEIOS COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO	
5.1 - <i>IMAGIOLÓGICOS</i>	
5.1.1 - <i>RX Simples</i>	84
5.1.1.1 - <i>Interpretação</i>	84
5.1.1.2 - <i>Significado das reacções ósseas</i> <i>ao tumor</i>	98
5.1.1.3 - <i>Significado da massa de tecidos</i> <i>moles</i>	102
5.1.1.4 - <i>Significado das densificações</i> <i>intralesionais</i>	103
5.1.1.4 - <i>Significado da reacção perióstica</i>	107

ÍNDICE (CONT.)

	<i>Pag.</i>
5.1.2 - Tomografia.....	110
5.1.3 - Cintigrafia.....	110
5.1.4 - T.A.C.....	115
5.1.5 - R.M.N.....	117
5.1.6 - Arteriografia.....	121
5.1.7 - valor do T.A.C. e da R.M.N.....	123
5.1.8 - Reestagiamento das lesões após quimioterapia.....	123
5.2 - LABORATORIAIS.....	128
5.3 - ORDENAÇÃO DO PEDIDO DOS EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO.....	131
5.4 - ASPECTOS RADIOLÓGICOS MAIS FREQUENTES DOS TUMORES MALIGNOS DOS OSSOS.....	133
6 - BIÓPSIA	
6.1 - INCISIONAL.....	150
6.2 - PERCUTÂNEA.....	152
7 - ESTADIAMENTO TUMORES ÓSSEOS.....	159
8 - TRATAMENTO DOS TUMORES MALIGNOS PRIMITIVOS DOS OSSOS	
8.1 - QUIMIOTERAPIA	
8.1.1 - Mecanismo de acção dos citostáticos.....	182
8.1.2 - Principais agentes farmacológicos anti neoplásicos.....	184
8.1.3 - Principios gerais da utilização da quimioterapia.....	198
8.1.4 - Toxicidade, controlo da toxicidade, e medidas de suporte.....	204
8.1.5 - Protocolos de quimioterapia dos tumores ósseos.....	212
8.2 - TRATAMENTO CIRÚRGICO	
8.2.1 - Introdução.....	236
8.2.2 - Princípios gerais da ressecção com salvação do membro e suas técnicas.....	243
8.2.2.1 - Microcirurgia.....	248
8.2.2.2 - Próteses.....	251
8.2.2.3 - Enxertos.....	263

ÍNDICE (CONT.)

	<i>Pag.</i>
8.2.2.4 - <i>Outras técnicas</i>	283
8.2.2.5 - <i>Técnicas do Serviço de Ortopedia dos H.U.C.</i>	288
8.2.3 - <i>Protocolo tratamento cirúrgico</i>	291
8.2.4 - <i>Considerações finais sobre tratamento cirúrgico</i>	297
8.3 - <i>TRATAMENTO CIRÚRGICO DAS METÁSTASES PULMONARES</i>	313
8.4 - <i>RADIOTERAPIA</i>	316
9 - HISTOPATOLOGIA	
9.1 - <i>INTRODUÇÃO</i>	321
9.2 - <i>AVALIAÇÃO DA TERAPÊUTICA PRÉ-OPERATÓRIA</i>	323
9.3 - <i>CRITÉRIOS HISTOLÓGICOS DE MALIGNIDADE</i>	327
9.4 - <i>CLASSIFICAÇÃO HISTOPATOLÓGICA</i>	329
9.5 - <i>OSTEOSSARCOMA</i>	335
9.6 - <i>CONDROSSARCOMA</i>	340
9.7 - <i>FIBROSSARCOMA</i>	345
9.8 - <i>T.C.G.</i>	348
9.9 - <i>SARCOMA DE EWING</i>	351
9.10 - <i>MIELOMA</i>	353
10 - CITOLOGIA	
10.1 - <i>INTRODUÇÃO</i>	361
10.2 - <i>MATERIAL E MÉTODOS</i>	362
10.3 - <i>DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO</i>	367
10.4 - <i>OSTEOSSARCOMA</i>	373
10.5 - <i>CONDROSSARCOMA</i>	376
10.6 - <i>FIBROSSARCOMA</i>	380

ÍNDICE (CONT.)

	<i>Pag.</i>
10.7 - T.C.G.....	383
10.8 - SARCOMA DE EWING.....	386
10.9 - MIELOMA.....	390
11 - CONCLUSÕES.....	395

Impressão e acabamento
da
TIPOGRAFIA LOUSANENSE, LDA.
em Junho de 1991

Depósito legal n.º 43407/91