

JOSÉ MANUEL PINTO DA SILVA CASANOVA

(EDITOR)

*Sarcomas
do
Aparelho
Locomotor*

Coimbra
1997

SUMÁRIO

	<i>Pág.</i>
<i>Lista de Autores</i>	4
<i>Nota do Editor</i>	7
<i>Prefácio</i>	9
<i>Introdução</i>	13
I. GENÉTICA E CANCRO	23
II. IMUNOLOGIA TUMORAL BÁSICA	55
III. GENERALIDADES	77
IV. SEMIOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL	99
V. IMAGIOLOGIA	107
1. Radiologia	109
2. TAC	121
3. RM	129
4. Arteriografia	153
5. Ecografia	159
6. Medicina Nuclear	165
VI. COMO INTERPRETAR	209
VII. BIÓPSIA	231
VIII. ANATOMIA PATOLÓGICA	251
IX. ESTADIAMENTO	285
X. TRATAMENTO	
1. Quimioterapia	301
2. Reestadiamento	325
3. Cirurgia	331
4. Cirurgia das Metástases Pulmonares	427
5. Radioterapia	433
XI. REABILITAÇÃO	443

Nenhuma parte desta publicação pode ser reproduzida por qualquer processo electrónico, mecânico ou fotográfico, incluindo fotocópia, xerocópia ou gravação, sem autorização prévia do editor. Exceptua-se a transcrição de curtas passagens para efeitos de apresentação, crítica ou discussão das ideias e opiniões contidas no livro. Esta excepção não pode, porém, ser interpretada como permitindo a transcrição de textos em recolhas antológicas ou similares, da qual possa resultar prejuízo para o interesse pela obra.

Os infractores são passíveis de procedimento judicial.

Fernando de Jesus **Regateiro** - Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Coordenador do Curso Pós-Graduado de Biomedicina.

Fernando Manuel Costa **Alves** - Assistente Hospitalar de Radiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

João José Eusébio **Bernardo**- Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Cardiorácica dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Colaborador da Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

João Manuel de Oliveira **Neto**- Assistente Hospitalar Eventual de Medicina Nuclear dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

João Manuel Páscoa **Pinheiro** - Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Assistente Hospitalar de Medicina Física e Reabilitação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

José Manuel Pacheco **Portela** - Assistente Hospitalar Graduado de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

José Manuel Pinto da Silva **Casanova**.- Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Assistente Hospitalar de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

José Paulo de **Magalhães** Ferreira da Silva- Interno do Internato Complementar de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Manuel Amaro de Matos **Santos Rosa** - Professor Associado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Director do Centro de Imunologia.

Manuel Artur Gaspar Barbosa **Leão** - Chefe de Serviço de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Coordenador da Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

Maria Cristina Brito **Marques** - Assistente Hospitalar Graduada de Radiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

Edição - Rhône-Poulenc Rorer

Editor - José Manuel Pinto da Silva Casanova. Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Assistente Hospitalar de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

LISTA DE AUTORES

Abel Fernando Queirós e Nascimento - Professor Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Assistente Hospitalar Graduado de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Colaborador da Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor (Microcirurgia).

Alfredo Manuel Duarte Henriques Gil Agostinho - Assistente Hospitalar de Radiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

António José Cordeiro Laranjo Pedro Santos - Assistente Hospitalar Eventual de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

António Cabral Correia de Matos - Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Cardiorácica dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Colaborador da Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

António Manuel Pratas Peres - Assistente Hospitalar de Radiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

Nota do Editor

As primeiras palavras que me sinto na obrigação de colocar aqui vão para a Rhône-Poulenc Rorer, que em boa hora decidiu dar corpo a este projecto. Sem o esforço e a disponibilidade dos seus directores, não seria possível fazer chegar aos ortopedistas portugueses esta obra.

Penso, como seu editor responsável, vir responder aos anseios de todos nós ortopedistas, de vermos textos feitos na nossa língua e que espelhem a nossa experiência, nas mais diversas áreas científicas inerentes à nossa especialidade.

Mas este anseio mais geral, tem também um eco mais profundo e mais gratificante, em todos aqueles que se preocupam com a patologia oncológica, que se preocupam com os doentes e com o seu tratamento. Não poderei esquecer, neste momento, os diversos colegas que em Maio de 96, durante o nosso Curso de Tumores do Aparelho Locomotor, se nos dirigiram pedindo que se publicassem as diversas conferências constantes do programa.

No entanto, uma ressalva devo fazer desde já, evitando à partida alguma desilusão, pois este texto não visa avaliar resultados, visa essencialmente abrir caminhos, indicar trilhos e demonstrar qual a posição actual deste grupo multidisciplinar de tumores do aparelho locomotor.

Esta equipa, envolvendo elementos de diversos Serviços dos Hospitais da Universidade de Coimbra, e sediada no Serviço de Ortopedia dos H.U.C., é a única existente no nosso país e na nossa rede hospitalar.

A este facto não pode alhear-se o labor exercido ao longo das últimas duas décadas por duas pessoas, excelentes e exímios ortopedistas, homens invulgares no rasgar de novos caminhos, trabalhadores dedicados e incansáveis. Refiro-me a Senhor Professor Doutor Norberto Canha, Director do Serviço de Ortopedia do H.U.C., mestre de gerações ortopédicas e criador de uma escola, que se soube prestigiar ao longo dos anos, seguindo a sua senda de lutador visionário, indomável espírito inovador, que numa época difícil soube criar as bases e impulsionar as condições para a criação da Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor e para a diferenciação dos seus elementos.

Em complemento deste impulso, e ao “lançar a semente”, encontrou no Dr. Manuel Leão, o solo fértil, capaz de a fazer germinar.

O Dr. Manuel Leão, coordenador da Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor,

Maria Cristina Lemos Parreira Duarte Figueiredo - Assistente Hospitalar de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil - Núcleo Regional do Centro.

Maria Helena Pêgo Barata Garcia - Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Assistente Hospitalar de Anatomia Patológica dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

Maria Luisa da Cruz Mirones - Assistente Hospitalar de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil - Lisboa.

Paula Cristina Garcia Santos Alves - Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Assistente Hospitalar de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil - Núcleo Regional do Centro.

Paula Maria Neto Padrão - Interna do Internato Complementar de Medicina Física e Reabilitação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Paulo Alexandre Matos da Silva Almeida - Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Assistente Hospitalar Graduado de Radiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

Paulo José Azeredo de Freitas Tavares - Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Assistente Hospitalar Eventual de Hematologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

Pedro Manuel Lemos - Assistente Hospitalar de Medicina Física e Reabilitação dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

Vitor Manuel Gomes Carvalheiro - Assistente Hospitalar Graduado de Radiologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

Prefácio

A monografia “**Sarcomas do Aparelho Locomotor**” é bem vinda ao panorama médico nacional, dado ser uma lacuna em aberto que ela veio preencher.

É o resultado de um trabalho de equipa, profícuo, abnegado e sábio que procura abranger toda a panorâmica do tema, indo da imunologia, à clínica e à terapêutica.

Demonstrativo do facto são as participações das Ciências Básicas - Genética e Imunologia - para além das participações relativas à Clínica, ao Diagnóstico e ao Tratamento.

Longe dos participantes desta obra pretenderem esgotar o tema. Pelo contrário, pretendem mostrar o esforço desenvolvido pela Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor do Serviço de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, desde a sua criação, até ao presente. E, nele se patenteiam:

- o número sempre crescente de doentes;
- o sempre crescente apuro técnico do tratamento;
- a celeridade acrescida do diagnóstico;
- a melhoria dos resultados.

Isto tudo devido ao empenhamento dos médicos, apesar das instalações e das condições de trabalho.

Há um grande caminho ainda a percorrer, mas esperamos que dentro em breve, possamos, em lesões de benignidade duvidosa, nas primeiras vinte e quatro horas, desencadear a observação clínica, os meios complementares de diagnóstico, entre os quais a biópsia dirigida, para emitir um diagnóstico que nos permita iniciar a terapêutica o mais precocemente possível.

Mas pretende-se mais desta Unidade. Pretende-se que num futuro próximo, a conservação viva das células tumorais, a sua cultura e quimiograma e a imunologia específica venham a alargar a esperança de vida daqueles que têm a infelicidade, e na idade jovem da vida, de sofrerem desta enfermidade.

Pensamos que nada melhor que excertos de um poema, para aquilatar o sofrimento de quem padece e acompanha o seu doente - médicos, paramédicos, familiares e amigos.

quantas e quantas vezes, uma voz solitária a remar contra o marasmo, soube pertináz e eficazmente arrasar obstáculos, demolir barreiras e ao mesmo tempo criar estruturas, edificar uma Unidade, formar e orientar colaboradores, coordenar e gerir o dia-a-dia.

Após estas breves palavras de reconhecimento, não poderei dissociar das mesmas todos os elementos que constituem a estrutura desta Unidade, com especial menção para os que já não pertencem à mesma, como os Drs. Joaquim Caixeiro e Ferreira Mendes, e aqueles que pertencendo, não colaboraram na redacção deste texto, como os Drs. Emanuel Furtado e Celso Cruzeiro.

Uma palavra especial também para autores neste livro, que não são colaboradores da Unidade, nomeadamente os Profs. Fernando Regateiro e Santos Rosa, mas que prontamente acederam aos nossos pedidos.

A todos os outros autores, colaboradores regulares da Unidade, os meus agradecimentos pela sua prestimosa colaboração.

A todos formulo os votos de que os seus respectivos capítulos expressem o seu saber bem como o dinamismo dos seus Serviços e de toda esta Unidade.

Espero que aos leitores, não passe despercebido, este dinamismo, esta vontade de bem fazer; espero também que encontrem respostas às suas dúvidas, que adquiram uma visão global da complexidade de todo este ramo da actividade ortopédica, que é a oncologia óssea e dos tecidos moles; que no final da vossa leitura não restem dúvidas em relação à abordagem diagnóstica, aos limites da vossa actuação, ao encaminhamento e orientação terapêutica a dar aos portadores desta patologia.

Os meus particulares agradecimentos ao Prof. William Enneking pelo estímulo com que sempre acarinhou a edição deste texto em língua portuguesa.

É com particular apreço que registo e agradeço o esforço, só possível pela amizade, do Dr. Almeida Rocha, na correcção científica de todo este livro, e da Dr^a Alice Amsellem, na orientação linguística e gramatical do mesmo.

Agradeço à minha família, especialmente à minha esposa Paula, pelo seu apoio sempre constante.

Uma palavra para a amizade e a paciência do Paulo Castro, que é o responsável gráfico por “tudo isto”.

Concluo dedicando, reconhecidamente, este trabalho à memória de Rubens Terra, pela sua verticalidade e exemplo, pela sua amizade e estímulo, sempre constantes.

Quantas vezes não saberei o que fazer

Quando se recusar a beber

Quando não quer comer

Quando se desapega da vida

Quando os olhos inchados lacrimentantes

Mais lhes agrada a negridão da noite

Que a luz do dia

Quando os lábios inchados

A boca edemaciada

O nariz

Não querem deixar passar

O ar,

O alimento,

O sorriso.

Quando as cólicas intestinais

A diarreia

A apoquentarem.

Pode querer desistir

Não aguentar

Mas vai ter de prosseguir.

Já viu as dores que tem ?

Elas vão aumentar.

A morfina terá um efeito

Passageiro.

Os membros inferiores,

Deixarão de sentir.

As pernas,

Os pés,

Deixarão de mexer.

Não se poderá virar.

31 anos

/.../

Uma dor dorsal.

Era coluna.

Raio X,

Zero.

Aguarda cintigrama.

A dor que se encarniçava

Contra o dia,

encarniça-se então,

Também contra a noite.

/.../

As dores,

São insoniantes.

Desespera quem a trata,

Desespera a doente.

Há que tomar uma decisão.

Só resta a quimioterapia,

Foi a resolução.

Há-de ter vontade de desistir ...

Diz o quimioterapeuta:

Eu quero avisá-la

Não vai ser fácil

Isso

Para nenhum de nós.

Introdução

Aquando da criação do Serviço de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC) em 1973, através das suas primeiras 33 camas, estas, pouco mais permitiam do que o apoio aos doentes traumatizados da sua área de influência.

Os primeiros registos de doentes com patologia tumoral surgem em 1977, quando a dimensão do Serviço tinha sofrido um grande incremento, que se traduziu na quadruplicação dos seus leitos.

Desde essa data encontram-se registados inúmeros casos de doentes com patologia tumoral, o que tornamos patente nos quadros 1, 2, 3, 4, 5 e 6.

Ao longo dos anos, fomos adquirindo experiência, corrigindo erros, abrindo horizontes, e em 1983 foi criada a Unidade de Tumores Ósseos.

A partir de 1986, com a introdução dos regimes de quimioterapia efectuados no próprio espaço físico do Serviço, foi dado um significativo passo na autonomização da Unidade, que a partir de 1988 passou a incluir na sua estrutura uma equipa multidisciplinar envolvendo diversas especialidades.

Neste período houve um grande acréscimo de doentes, sendo significativo o número de entre estes, portadores de neoplasias dos tecidos moles. A Unidade, sentiu a necessidade de adoptar uma designação mais concentrânea com esta realidade, passando a designar-se Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.

Outro marco importante no desenvolvimento da referida Unidade prende-se com a existência do Banco de Ossos dos HUC, criado em 1983, e que permitiu através da utilização de enxertos ósseos, um mais vasto recurso técnico, ao dispor do cirurgião e do doente.

A partir de 1993, com a utilização de protocolos de quimioterapia elaborados na própria Unidade, e nos quais já foram incluídos 102 doentes (Quadros 7 e 8), atingimos uma fase de apuramento clínico e técnico, que pensamos poder expressar significativamente através deste texto.

Hoje em dia, dispomos de uma equipa multidisciplinar que envolve uma equipa cirúrgica constituída por quatro ortopedistas, um cirurgião geral, um cirurgião plástico, um cirurgião cárdio-torácico e um microcirurgião, uma equipa médica constituída por um hemato-oncologista, imagiologistas, patologistas e psiquiatras, bem como uma equipa de enfermagem e de secretariado clínico, que neste momento têm uma experiência de trabalho conjunto de

Deixará de poder ver
Quem anda,
Quem passa,
Quem se movimenta
Numa angústia
E sem esperança.

/.../

*“Mas agarrei-me à vida
À filha,
À mãe,
Aos amigos,
Aos médicos,
Administrativos,
Empregados,
Enfermeiros.
De todos recebi esperança
E alento.
Mitigaram a minha solidão,
Deram-me esperança
Quando esperança
Via baldada.
Prossegui,
Não me arrependo,
Nem arrependi.”*

/.../

cirurgia e radioterapia.

Dentro do primeiro bloco, atrás definido, destacamos:

O Professor FERNANDO REGATEIRO, no primeiro capítulo, exprime as relações existentes entre a genética e o cancro.

No segundo capítulo encontramos os conceitos básicos que relacionam os actuais conhecimentos em imunologia, com os tumores. Uma perspectiva geral, embora sucinta e acessível, foi elaborada pelo Professor SANTOS ROSA para este tema.

O terceiro capítulo denominado Generalidades, apresentado conjuntamente com a Dr^a HELENA GARCIA, traduz de forma sumária os diversos elementos acessórios (idade, sexo, distribuição, etc), necessários ao reconhecimento clínico desta patologia.

No que diz respeito ao segundo bloco, ordenámos a sua apresentação da forma que seguidamente expomos:

Apresentamos, com o Dr. MANUEL LEÃO, no capítulo quarto, de forma clara quais os elementos clínicos e laboratoriais a ter em conta aquando da formulação diagnóstica.

O capítulo quinto, da autoria dos elementos do Serviço de Radiologia e Medicina Nuclear dos HUC, que fazem parte da Unidade de Tumores, Drs. PRATAS PERES, ALFREDO AGOSTINHO, CRISTINA MARQUES, VITOR CARVALHEIRO e JOÃO NETO, apresenta o contributo das diversas áreas da imagiologia, no diagnóstico imagiológico dos sarcomas. Nele se expressam os vários contributos de cada um dos métodos imagiológicos, bem como as suas indicações e limites.

No sexto capítulo fazemos uma correlação clinico-imagiológica, procurando fornecer as mais importantes noções a ter em conta para elaborar uma orientação diagnóstica, bem como o gesto seguinte necessário para a generalidade dos casos.

O sétimo capítulo, intitulado Biópsia, expressa as diversas possibilidades técnicas de obtenção de material representativo da lesão, bem como as suas indicações e limites. Este capítulo, escrito conjuntamente por radiologistas responsáveis pela biópsia dirigida por TAC ou Ecografia (Drs. PAULO ALMEIDA e FERNANDO ALVES) e ortopedistas (Editor e Dr. JOSÉ PORTELA), é, também ele a demonstração cabal do que é trabalhar dentro de uma unidade multidisciplinar.

O capítulo oitavo intitulado Estadiamento e apresentado de forma concisa através da análise conjunta com o Dr. ANTÓNIO LARANJO, expressa o sistema de estadiamento utilizado na Unidade. Este sistema defendido por Enneking, é sem dúvida um passo importante na compreensão do porquê de todos os capítulos anteriores, bem como no entendimento do

dez anos, acompanhados de uma evolução técnica permanente.

Podemos hoje dizer, que a Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor do Serviço de Ortopedia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, sendo a única estrutural e funcionalmente activa na rede hospitalar de Portugal, adquiriu já um capital de trabalho e experiência que a tornam no Centro Nacional de Referência.

Não nos esqueçamos, que a probabilidade de uma criança ou de um adolescente vir a desenvolver uma neoplasia maligna antes dos vinte anos de idade, é de 1 em 333.

Estima-se, que cerca de 50% dos tumores malignos musculoesqueléticos são abordados e tratados inicialmente de uma forma incorrecta, contribuindo para estes erros de diagnóstico e de tratamento, múltiplos factores.

Outro parâmetro importante a ter em linha de conta, prende-se com a taxa de complicações das biópsias, que é cinco vezes maior quando comparamos hospitais comuns com centros possuidores de unidades de referência.

Contribuem para estes erros, a falta de informação fornecida nas Faculdades de Medicina e durante os Internatos de Ortopedia, relativas a esta patologia, a não familiaridade com estas situações clínicas, não suspeitando delas, e, finalmente o recurso a hospitais ou serviços, sem unidades adequadas ao tratamento destas lesões.

Estas Unidades, graças ao seu desenvolvimento, conseguem taxas de sobrevida mais elevadas, bem como tratamentos cirúrgicos mais adequados e funcionalmente mais eficazes (cirurgia de salvação dos membros).

Ao longo deste livro, os autores procuram expressar a sua vivência clínica, bem como as suas preocupações, para além, como é óbvio, de efectuarem uma revisão crítica e actual da bibliografia disponível.

Façamos agora uma pequena viagem guiada àquilo que o leitor irá encontrar nestas páginas.

Dividimos o livro em três grandes blocos, sendo o primeiro constituído por um conjunto de noções básicas elementares no que diz respeito a conhecimentos de ordem genérica sobre esta patologia. O segundo bloco, inerente ao diagnóstico, percorre todos os passos clínicos, laboratoriais e exames diagnósticos complementares, conducentes a um diagnóstico da lesão. Já o terceiro grande bloco corresponde ao tratamento destas lesões, nas suas múltiplas abordagens terapêuticas, com destaque para a complementaridade obtida pela quimioterapia,

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.

Começamos pela participação da quimioterapia através da redacção elaborada, sintética e clara do Dr. PAULO TAVARES das diversas drogas usadas, suas indicações, suas vantagens e desvantagens, riscos, bem como da posição actual da Unidade em termos de protocolos de quimioterapia.

Seguem-se-lhes os mesmos autores do Estadiamento, chamando a atenção, agora no reestadiamento, para a importância e o porquê da análise clínica e dos estudos imagiológicos de avaliação após quimioterapia de indução. Trata-se de avaliar a resposta à quimioterapia e de delinear a estratégia cirúrgica.

Na cirurgia propriamente dita, com a colaboração dos Drs. JOSÉ PORTELA, ANTÓNIO LARANJO, MANUEL LEÃO, bem como o Professor ABEL NASCIMENTO (na sua área referente à microcirurgia), expressamos os principais tipos de tratamento cirúrgico, bem como as principais indicações, contra-indicações e complicações do mesmo. Procuramos ainda traduzir a nossa experiência e consequentemente a da Unidade.

A cirurgia das metástases pulmonares, contribui decisivamente para as actuais taxas de sobrevida em sarcomas. Isto é corroborado pelos Drs. JOÃO BERNARDO E CORREIA DE MATOS, de forma clara e inequívoca através da sua contribuição nesta área de tratamento.

A radioterapia, da autoria da equipa do IPO, que colabora no tratamento destes doentes (Dr^{as}. CRISTINA PARREIRA, LUÍSA MIRONES e PAULA ALVES), traduz os métodos, as indicações e complicações deste tipo de terapia.

O décimo primeiro capítulo, da autoria dos Drs. PAULA PADRÃO, PEDRO LEMOS e Professor PÁSCOA PINHEIRO, representa o contributo da reabilitação para a complementariedade do tratamento destes doentes, com particular realce para os amputados.

Espera o editor, que algumas das interrogações resultantes deste livro, suscitem expectativas quanto ao futuro, que possam ter sido estimuladas pela sua leitura.

Coimbra, Fevereiro 1997
José Casanova (Editor)

comportamento biológico das lesões e sistematização dos seus tipos de tratamento.

O nono capítulo, da autoria dos Drs. HELENA GARCIA e JOSÉ PAULO MAGALHÃES, é uma incursão bem sucedida, clara e expressiva, da posição do patologista e das diversas possibilidades do diagnóstico histopatológico.

O terceiro e último bloco, engloba todas as contribuições das diversas especialidades no tratamento destas lesões.

O décimo capítulo, tem como título genérico o Tratamento, mas engloba a participação de todas as áreas médica, cirúrgica e de radioterapia, envolvidas no tratamento destas lesões.

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 as duas últimas décadas, têm surgido inúmeras técnicas cirúrgicas de *salvação dos membros*.

Esta situação deve-se ao desenvolvimento simultâneo da ortopedia, bioengenharia, imagiologia e principalmente a quimioterapia (neoadjuvante).

Novas técnicas de imagiologia (TAC, RM, cintígrama 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. O recurso a próteses de substituição, a utilização de enxertos ósseos e às técnicas da sua conservação no Banco de Ossos, contribuíram também, associadamente com um maior rigor cirúrgico obtido nas margens de ressecção tumoral, para as taxas actuais de cirurgia de salvação.

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. 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.

		CASOS	
TIPO HISTOL.	FORMA BENIGNA	M	H
Osteogénicos	Osteoma	3	5
	Osteoblastoma	4	12
	Osteoma Osteóide	14	18
Condrogénicos	Encondroma	19	30
	Doença de Ollier	1	3
	Exostose solitária	60	140
	Exostose múltipla hereditária	4	9
	Fibroma condromixóide	7	12
	Condroblastoma	7	4
T.Células Gigantes	Osteoclastoma	28	27
T. Medula Óssea			
Vasculares	Hemangioma	17	8
	Hemangiopericitoma	2	
T. Tecido Conjunt.	Lipoma		1
Outros Tumores	Adamantinoma		2
Totais:		166	271
		437	

Quadro 3 - Tumores Ósseos - Forma Benigna

		CASOS	
TIPO HISTOL.	FORMA MALIGNA	M	H
Osteogénicos	Osteossarcoma	52	48
Condrogénicos	Condrossarcoma	13	23
T. Células Gigantes	Osteoclastoma maligno	3	1
T. Medula Óssea	Sarcoma de Ewing	22	27
	Reticulossarcoma	1	3
	Mieloma	20	40
	Plasmocitoma	5	8
Vasculares	Angiossarcoma	2	2
	Hemangiopericitoma maligno	2	2
	Hemangioendotelioma maligno	1	1
T. Tecido Conjuntivo	Fibrossarcoma	1	6
	Histiocitoma fibroso maligno	2	4
Outros Tumores	Cordoma	1	5
Totais:		125	170
		295	

Quadro 4 - Tumores Ósseos - Forma Maligna

	<i>Benignos</i>	437
Tumores ósseos primitivos		
	<i>Malignos</i>	295
Tumores ósseos secundários		318
	<i>Benignos</i>	55
Tumores dos tecidos moles		
	<i>Malignos</i>	84
Processos de aparência tumoral		221
Total:		1410

Quadro 1 - Casuística

PROCESSOS DE APARÊNCIA TUMORAL	CASOS	
	M	H
Abcesso de Brodie	13	21
Condromatose	1	1
Displasia fibrosa		
<i>Monostótica</i>	11	10
<i>Poliostótica</i>	5	4
Enfarte ósseo	1	2
Fibroma não ossificante (defeito fibroso metafisário)	16	18
Fibroma ossificante	4	2
Granuloma eosinófilo	4	2
Micetoma		1
Paget (Doença de)	5	7
Quisto ósseo essencial	30	40
Quisto ósseo aneurismático	13	10
Totais:	103	118
	221	

Quadro 2 - Processos de Aparência Tumoral

Protocolo LEO-OS 3	
Osteossarcoma	38
Fibrossarcoma	1
Histiocitoma Fibroso Maligno	6
Hemangioendotelioma Maligno	1
Hemangiopericitoma	1
Total:	47

Quadro 7 - Sarcomas Ósseos

Protocolo LEO-STS 2	
Rabdomiossarcoma	5
Fibrossarcoma	4
Histiocitoma Fibroso Maligno	6
Sinoviossarcoma	6
Schawanoma maligno	2
Lipossarcoma	7
Leiomiiossarcoma	3
Sarcoma Epitelióide	2
Paraganglioma	1
Sarcoma de Ewing Extra-ósseo	3
Sarcoma de Ewing Ósseo	16
Total:	55

Quadro 7 - Sarcomas dos Tecidos Moles - Casuística

BENIGNOS	CASOS		MALIGNOS	CASOS	
	M	H		M	H
T. dermóide	2	0	Sarcoma epitelióide	0	2
Lipoma	1	2	Melanoma	2	4
Leiomioma	2	0	Lipossarcoma	8	9
Fibroma	2	1	Rabdomiossarcoma	2	7
TCG bainha	24	9	Fibrossarcoma	2	5
Hemangioma muscular	2	2	Sinoviossarcoma	8	14
Fibroangioma sinovial	1	0	Leiomiossarcoma	2	0
Schawanoma	0	4	Schwanoma	3	4
Neurilemoma	2	1	HFM	6	3
			Ewing	0	3
Totais:	36	19		33	51
	55			84	

Quadro 5 - Tumores dos Tecidos Moles

ORIGEM	CASOS	
	M	H
Mama	102	1
Próstata	0	70
Pulmão	2	7
Mediastino	4	11
Rim	6	13
Bexiga	0	2
Esófago	0	1
Estômago	4	8
Colon	1	0
Recto	3	4
Fígado	2	1
Pâncreas	1	0
Útero	11	0
Ovário	1	0
Cérebro	1	0
Tiróide	4	1
Melanoma	0	1
Leiomiossarcoma	1	0
Indeterminado	27	28
Totais:	170	148
	318	

Quadro 6 - Metástases Ósseas

1. Introdução

O osteossarcoma é a neoplasia óssea primária mais comum em crianças e adolescentes, representando cerca de 8% dos casos de cancro nestes grupos etários. A idade média de apresentação centra-se nos 17 anos e meio. Os indivíduos do sexo masculino são duas vezes mais afectados comparativamente com os do sexo feminino. As diversas formas de osteosarcomas enquadram-se em duas categorias - “convencional” e “variantes”, representando estes últimos menos de 30% do total. A classificação é feita em função da diferenciação das células tumorais, do tipo de matriz produzida pelas células, das características clínicas e da localização anatómica ⁽¹⁾.

O osteossarcoma é um tumor heterogéneo, com etiologia genética bastante complexa. Por hibridação genómica comparativa verifica-se que em 90% dos osteossarcomas há alterações em pelo menos um cromossoma, mas tipicamente em diversas regiões cromossómicas diferentes, traduzidas em perdas ou ganhos de material cromossómico localizados predominantemente nos cromossomas 8, X, 1q, 2q, 6q, 10p, 11q ⁽²⁾. Diversas alterações relacionadas com o seu desenvolvimento têm também sido descritas a nível de protooncogenes (v.g., *c-myc*, *c-erbB2*, *c-fos*) e de antioncogenes (v.g., *Rb*, *p53*) ^(1,3,4,5,6).

Os estudos de índole genética em osteossarcomas poderão constituir, na prática clínica, uma forma de adequar melhor as intervenções terapêuticas em função da malignidade e/ou da possível resposta ao tratamento, bem como de fomentar a prevenção e o diagnóstico precoce nos casos familiares.

2. Genes e cancro: aspectos gerais

O processo carcinogénico desenvolve-se em várias etapas, como consequência de múltiplos acontecimentos mutagénicos, sendo a iniciação e o desenvolvimento de um tumor resultantes de uma complexa interacção entre factores individuais e ambientais.

A nível ambiental, agentes químicos, biológicos ou físicos de que se salientam todas

a condições sindrômáticas de natureza dominante que levam à ocorrência de diversas formas de cancro, como acontece na síndrome de neoplasias endócrinas múltiplas tipo 2B (MEN 2B) com as mutações no protooncogene *RET* ⁽⁷⁾.

Alguns protooncogenes codificam proteínas que se localizam no meio extracelular e funcionam como factores de crescimento, de que são exemplo o *c-sis* para o factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) ou o *c-hst-1/K-fgf* para o factor de crescimento angiogénico. Os factores de crescimento são moléculas de primordial importância para as células quiescentes entrarem em ciclo celular e progredirem ao longo de G1.

Outros protooncogenes codificam receptores da membrana citoplasmática. Estes receptores possuem um domínio extracelular como local de ligação para o agonista (factor de crescimento), uma parte intramembranar e um domínio citoplasmático que, quando ocorre a ligação do agonista ao receptor, tem actividade proteínacina (na maioria das vezes é uma tirosinacina cuja função consiste em transferir um grupo fosfato para a proteína alvo). O *c-erbB-2 (neu, HER-2)*, o *c-trk*, o *c-met*, o *c-kit*, o *c-ros* ou o *RET*, são exemplos de protooncogenes que codificam receptores de membrana.

A família dos genes *ras* (*c-H-ras*, *c-K-ras*, *c-N-ras*) é o protótipo dos protooncogenes que codificam transdutores de sinais, localizados na face interna da membrana. Fazem a ponte entre estímulos extracelulares (ligação de um agonista a um receptor) e a produção intracelular de segundos mensageiros.

A nível do citoplasma, foram encontradas proteínas transdutoras de sinais com actividade serina/treoninacina, também codificadas por protooncogenes (v.g., *c-mos*, *c-raf*).

As proteínas codificadas por protooncogenes, que se localizam no núcleo, funcionam como factores de transcrição. Estão implicadas directamente na regulação da expressão génica e, desse modo, no controlo da proliferação e da diferenciação celular. Estas funções resultam da sua capacidade para se ligarem ao DNA ou para interagirem com outras proteínas, modulando a expressão de outros genes celulares específicos. São exemplos destes protooncogenes que funcionam como factores de transcrição, o *c-fos*, o *c-jun*, a família *c-myc* ou o *c-myb*.

Os mecanismos bioquímicos pelos quais actuam os protooncogenes são a fosforilação de proteínas a nível dos aminoácidos tirosina, serina ou treonina, a regulação metabólica por meio de proteínas (como as proteínas G) que ligam GTP ou, para os factores de transcrição, a formação de complexos proteicos ou a interacção proteína-DNA.

as formas de radiação, têm sido identificados como agentes etiológicos de cânceros.

A nível individual, os resultados de estudos citogenéticos e moleculares permitem-nos afirmar que o cancro é uma doença de genes, ao evidenciarem ligação entre alterações genéticas e a ocorrência de cancro, como ocorre com a associação de alterações cromossómicas específicas com determinados tipos de neoplasias, a correlação entre a agressão do DNA por agentes de natureza física, química ou biológica que actuam como carcinogénicos e o aparecimento de fenótipos celulares transformados, a identificação de síndromas de natureza hereditária em que o risco de ocorrência de cancro é muito maior do que na população em geral, a capacidade oncogénica de alguns retrovírus devida à presença no seu genoma de um oncogene, a transformação celular resultante da transfecção com DNA extraído de células neoplásicas, a correlação entre a incapacidade para reparar o DNA alterado e a grande susceptibilidade dos indivíduos afectados para desenvolverem neoplasias, ou as alterações epigenéticas da expressão de determinados genes em relação com a ocorrência de tumores.

Quando se comparam diferentes indivíduos observa-se uma variação interindividual no que concerne à susceptibilidade para o cancro.

O cancro, à semelhança de outros fenótipos complexos, é a consequência de múltiplas alterações genéticas. Há vários tipos de genes relacionados com o desenvolvimento de cancro quando alterados a nível estrutural ou da sua expressão: protooncogenes; antioncogenes; genes de reparação do DNA; genes envolvidos na metabolização de substâncias genotóxicas.

2.1. Protooncogenes

Os protooncogenes são genes celulares normais, que codificam proteínas constituintes de uma rede implicada na recepção e transdução de sinais e na regulação da expressão génica. Desse modo, participam na regulação da proliferação celular. As mutações a nível dos protooncogenes, que levem a alterações quantitativas ou qualitativas dos produtos que codificam, podem originar transformação celular, de um modo dominante (a mutação corresponde à aquisição de novas características pela célula). Nas condições anteriores, estes genes designam-se por oncogenes. Na maioria das situações, as mutações nos protooncogenes ocorrem de uma forma esporádica, a nível somático, numa célula do organismo. Existem, contudo, situações em que a mutação localizada num protooncogene é herdada e está subjacente

da interacção entre proteínas que liberte factores de transcrição ou de mutações que afectem a ligação ao DNA de proteínas reguladoras da expressão génica. A hipometilação das bases citosina, como acontece por acção de alguns carcinogéneos, poderá também conduzir a transcrição inadequada de genes em termos quantitativos, referida ao tempo ou ao lugar de expressão.

A amplificação génica tem sido correlacionada com a aquisição de resistência a determinadas substâncias antineoplásicas e com pior prognóstico para as situações tumorais em que se verifica. Encontra-se associada à fase de progressão tumoral de cerca de 10% das neoplasias humanas.

As mutações pontuais podem também originar oncogenes. Consistem na substituição de um par de bases por outro par de bases numa sequência de DNA (v.g., de C:G para T:A). Verificou-se que os protooncogenes da família *c-ras* podem adquirir capacidades oncogénicas por mutação pontual, de que são exemplos as mutações a nível dos codões 12, 13 e 59-61. As formas oncogénicas de *c-ras* foram encontradas em diversos tumores humanos, como ocorre no carcinoma da bexiga em que uma mutação pontual a nível do codão 12 do *c-H-ras*, leva à substituição de uma glicina por uma valina. Estas mutações pontuais podem ocorrer por indução com carcinogéneos químicos idênticos aos que se detectam no fumo do tabaco.

Em células normais, um único oncogene não é suficiente para provocar a tumorigenicidade celular: em fibroblastos embrionários, mantidos em cultura, é necessária a associação dos oncogenes *ras* e *myc* para se obter um fenótipo tumorigénico, verificando-se que a transfecção isolada com cada um deles não provoca tumorigenicidade. A necessidade de dois ou mais oncogenes, para provocar a tumorigenicidade de células em primoculturas, sugere uma explicação para os vários estádios da carcinogénese: cada etapa da tumorigénese pode significar uma nova e diferente alteração no genoma celular, a qual poderá, frequentemente, envolver a activação de um protooncogene como o *c-ras* ou o *c-myc* ou, em outras situações, alterações a nível de antioncogenes.

2.2. Antioncogenes

O segundo grupo de genes que referimos é constituído pelos antioncogenes ou genes supressores tumorais. São genes que participam na regulação da proliferação e da diferenciação

As alterações quantitativas ou qualitativas da expressão dos protooncogenes, pelo papel preponderante que desempenham na regulação da proliferação celular, podem levar à transformação celular. Os mecanismos mutagénicos são múltiplos.

A translocação, ou seja a transposição de sequências específicas de DNA de uma região cromossómica para outra região cromossómica é um dos mecanismos. Pode ser detectada por estudos citogenéticos quando a extensão do fragmento translocado está acima do limite de resolução da microscopia de luz. A translocação pode originar alterações quantitativas ou qualitativas. Uma alteração qualitativa ocorre, por exemplo, na leucemia mieloide crónica. Neste caso, a translocação t(9;22)(q34;q11), provoca a transposição do protooncogene *c-abl* do cromossoma 9 para o cromossoma 22 onde se recombina com a região *bcr*. A sequência híbrida *bcr-abl* resultante produz uma proteína com actividade tirosinacinaase aumentada.

Uma alteração quantitativa por translocação observa-se no linfoma de Burkitt. Cerca de 80% dos doentes evidenciam uma translocação t(8;14) que envolve o protooncogene *c-myc*, localizado em 8q24 e que provoca a sua justaposição distal em relação ao *locus* da cadeia pesada das imunoglobulinas, localizado em 14q32. Em consequência da translocação, a transcrição do protooncogene *c-myc* passa a ser regulada por acção de elementos activadores *cis* destinados a produzir uma transcrição normalmente intensa das cadeias das imunoglobulinas. No entanto, a expressão aumentada de *c-myc* é quantitativamente anormal e, por isso, oncogénica.

A amplificação génica, com consequente aumento da expressão de um determinado gene, constitui outro dos mecanismos que originam oncogenes de uma forma quantitativa. Quando é passível de detecção por estudo citogénico, a amplificação génica assume, frequentemente, a forma de regiões de coloração homogénea ("homogeneous staining regions", HSR) ou de microcromossomas ("double minutes", DM's). Estas formas traduzem a presença de múltiplas cópias de um gene. Na leucemia promielocítica aguda e no carcinoma de pequenas células do pulmão o número de cópias de *c-myc* pode atingir cerca de oitenta e no carcinoma da mama têm sido detectados casos com amplificação de *c-erbB2* até trinta vezes. A amplificação pode, contudo, não ser visível por citogenética e, ainda assim, haver um número bastante elevado de cópias de um gene, detectável por estudos moleculares de hibridação.

Outras formas de aumentar a expressão de um gene sem amplificação do DNA poderão resultar do aumento da semi-vida do RNAm como resultado de um ritmo menor de degradação,

Os indivíduos que herdam uma mutação têm um risco relativo de 40.000x de desenvolverem tumores da retina e a seu aparecimento é mais precoce do que nos indivíduos que não herdam nenhuma mutação. Na maioria dos casos, os indivíduos que herdam uma mutação desenvolvem, em média, três focos tumorais na retina, sendo de cerca de 90% a probabilidade de ocorrência de pelo menos um foco tumoral no período de vida até aos sete anos de idade. A partir dos sete anos, os retinoblastos já estão todos diferenciados, pelo que não há mitoses e não se formam tumores. Esta quase certeza de ocorrência de tumor, nos indivíduos constitucionalmente heterozigóticos, é a responsável pelo padrão de transmissão hereditária autossómica dominante, com elevada penetrância, observada clinicamente, apesar de, a nível celular, o carácter das mutações ser recessivo.

Nos indivíduos com a forma esporádica de retinoblastoma, não hereditária, as duas mutações são somáticas e têm de ocorrer sucessivamente numa mesma célula, pelo que a probabilidade de um indivíduo desenvolver mais do que um foco tumoral é muitíssimo pequena, sendo o tumor, nestas condições, invariavelmente unifocal.

Há vários mecanismos envolvidos na perda ou inactivação dos antioncogenes (8). Um dos mecanismos consiste na deleção extensa, com tradução citogenética, condição que foi verificada particularmente em associação com tumores sólidos (v. g., retinoblastoma, tumor de Wilms, carcinoma colorrectal). Podem, contudo, ocorrer deleções de genes importantes sem serem detectadas em citogenética, dado o limite de resolução da microscopia de luz. Nestas condições, apenas os estudos moleculares indirectos de ligação génica ou os estudos directos do gene em causa quando este já foi isolado e sequenciado, podem detectar as alterações.

Outra alteração relacionada com a inactivação de antioncogenes consiste na perda de heterozigotia. Quando a predisposição para o retinoblastoma é herdada, ocorre heterozigotia constitucional para o gene Rb. Quando uma alteração cromossómica provoca, num retinoblasto, a perda ou inactivação do único alelo normal presente (perda de heterozigotia), verifica-se homozigotia para a forma mutada, com consequente desenvolvimento de retinoblastoma. Os mecanismos possíveis são: não-disjunção mitótica, com perda do cromossoma em que se encontrava o alelo normal; não-disjunção seguida de duplicação do cromossoma com a mutação, o que origina homozigotia para todos os *loci* do cromossoma com a mutação; não-disjunção em células somáticas normais com consequente hemizigotia e maior probabilidade de

celular, contrabalançando o estímulo proliferativo dos protooncogenes, através de uma acção inibidora. As mutações têm, na maioria dos casos, um carácter recessivo a nível celular, verificando-se a sua participação na oncogénese quando há perda ou inactivação dos dois alelos de um *locus* antioncogénico, ou inactivação dos produtos que codificam, em qualquer dos níveis de regulação da expressão génica (em qualquer dos casos, traduz perda de função para a célula). Um fenótipo tumorigénico poderá resultar do desequilíbrio entre a actividade dos protooncogenes e dos antioncogenes.

As mutações a nível dos antioncogenes podem explicar a ocorrência de diversas formas hereditárias e não hereditárias de tumores.

À semelhança dos protooncogenes, também os antioncogenes são sequências de DNA altamente conservadas ao longo da evolução filogenética, o que é sugestivo da sua importância no controlo da proliferação e da diferenciação celular.

A compreensão dos antioncogenes e do seu carácter recessivo teve, como suporte importante, os estudos de Knudson baseados na observação das formas de ocorrência e frequência do retinoblastoma. O retinoblastoma ocorre de uma forma hereditária e de uma forma esporádica ou não hereditária. Na forma hereditária, atinge cerca de 50% dos descendentes de um sobrevivente com retinoblastoma e apresenta focos tumorais únicos ou múltiplos, unilaterais ou bilaterais. Na forma esporádica é, habitualmente, unilateral e unifocal. Com base nos dados anteriores, Knudson desenvolveu a hipótese das duas mutações para explicar o desenvolvimento do retinoblastoma. Na forma hereditária, de natureza dominante, uma mutação é herdada através das células germinais e a segunda mutação ocorre nas células somáticas; na forma não hereditária, as duas mutações ocorrem nas células somáticas. A primeira mutação para as células germinais e para as células somáticas e a segunda mutação para as células somáticas ocorrem com uma probabilidade semelhante, calculada em 2×10^{-7} por célula e por ano.

Nos indivíduos constitucionalmente heterozigóticos para o *locus* antioncogénico relacionado com o retinoblastoma (gene Rb localizado em 13q14), o gene mutado herdado resulta de uma mutação pré-zigótica. A segunda mutação é pós-zigótica e ocorre nas células somáticas, encontrando-se apenas nas células tumorais. A acção antioncogénica, repressora do desenvolvimento do tumor, é eliminada pela segunda mutação, a que corresponde a perda de heterozigotia ("loss of heterozygosity", LOH).

No caso de as proteínas codificadas pelos antioncogenes exercerem a sua função após oligomerização, como parece ser o caso da proteína p53 cuja forma activa é um tetrâmero, a condição heterozigótica pode ter efeito oncogénico, apesar da produção de iguais quantidades de proteína normal e de proteína mutada. Embora a forma proteica codificada pelo alelo mutado não tenha um efeito oncogénico dominante na forma singular, a sua integração nos tetrâmeros pode acarretar a perda de função para a grande maioria destes e, consequentemente, originar um efeito oncogénico dominante negativo por défice de tetrâmeros antioncogénicos funcionais.

A ocorrência dos casos esporádicos de tumores pode explicar-se igualmente por um dos mecanismos descritos acima. Nestes casos, haverá homozigotia constitucional para o alelo normal. A perda ou inactivação ocorre sucessivamente nos dois alelos antioncogénicos de um *locus*, na célula somática que origina o tumor por proliferação clonal.

2.2.1. Regulação da proliferação celular

A regulação do ciclo celular, em termos de controlo da quiescência e da proliferação celular, é um processo que envolve mecanismos complexos em que os protooncogenes e os antioncogenes desempenham um papel crucial.

Estudos realizados por Furukawa et al. ⁽⁹⁾ demonstraram que a proteína p105Rb, fica altamente fosforilada em linfócitos quiescentes após a sua estimulação por mitogéneos. Pelo contrário, quando é induzida a diferenciação de células HL-60 e estas deixam de proliferar, verifica-se uma redução da quantidade de proteína p105Rb fosforilada ⁽¹⁰⁾.

A fosforilação da p105Rb em vários locais é mediada por proteinacinas, enquanto que a sua desfosforilação é mediada por fosfatases codificadas por genes que, atendendo à sua função de supressores da proliferação, podem ser classificados como antioncogenes ⁽¹¹⁾.

O mecanismo pelo qual a proteína p105Rb suprime a proliferação celular parece dever-se à complexação (quando não fosforilada) de proteínas estimuladoras da proliferação (v.g., o factor de transcrição E2F, a proteína myc) que, quando complexadas, se tornam inactivas; quando a proteína Rb se encontra fosforilada, liberta os factores de transcrição que, desse modo, podem activar a transcrição de genes necessários para a progressão do ciclo celular.

No período G1 do ciclo celular, quando a p105Rb não está fosforilada, forma um

ocorrência de tumor, pois basta uma mutação no único alelo antioncogénico presente, para que seja possível o desenvolvimento de tumor; recombinação mitótica entre o cromossoma com a mutação e o cromossoma homólogo normal a partir de um ponto de fractura entre o *locus* Rb e o centrómero, o que mantém as condições dos *loci* da região proximal do braço longo e origina homozigotia para o resto do braço longo, em que se inclui o gene mutado; conversão génica, em que a região cromossómica com o alelo mutado é duplicada e vai substituir as sequências homólogas do cromossoma intacto; mutação pontual; alterações de natureza epigenética traduzidas em hipermetilação das bases citosina com inibição da expressão génica, como ocorre com o “imprinting” genómico, - este mecanismo conduzirá a uma condição equivalente à primeira mutação do *locus* quando o alelo com “imprinting” é herdado numa forma inactivada e se constitui uma heterozigotia funcional no descendente.

Embora raramente, as translocações também aparecem ligadas à transmissão hereditária de tumores sólidos, como no carcinoma renal hereditário associado a translocação t(3;8) e t(3;11), ou num caso de retinoblastoma familiar, transmitido através de uma translocação equilibrada t(3;13), com inserção do segmento 13q13.1-q14.5 em 3p1, em que os indivíduos com a translocação equilibrada não sofriam de tumor, e os indivíduos com delecção desequilibrada do segmento 13q13.1-q14.5 desenvolviam sistematicamente o tumor.

A nível pós-tradução, a formação de complexos entre proteínas antioncogénicas e proteínas produzidas por genes oncogénicos aparece também associada a inactivação da função dos antioncogenes. Os oncogenes, como os dos adenovírus E1A e SV40 ou dos poliomavírus, permitem o estabelecimento de células em cultura por imortalização e colaboram com outros oncogenes, tais como o *ras*, para induzir a transformação maligna completa. A complexação proteica poderá constituir uma das formas pela qual os oncogenes virusais - e, por analogia, outros oncogenes - exercem a sua acção na transformação celular. Indirectamente, estes resultados mostram que os antioncogenes actuam como supressores da proliferação, uma vez que a formação do complexo entre a proteína p105Rb, codificada pelo gene Rb, e uma proteína oncogénica conduz à proliferação neoplásica, por inibição da acção da proteína antioncogénica.

O grau de fosforilação das proteínas antioncogénicas pode condicionar a capacidade destas proteínas para complexarem outras proteínas como as proteínas oncogénicas. Desta forma poderá também ocorrer a inactivação da função antioncogénica. As formas activas como antioncogenes encontrar-se-iam pouco ou não fosforiladas.

Enquanto que as ciclinas têm picos de concentração dependentes da fase do ciclo, a outra proteína do complexo envolvido na fosforilação de p105Rb, designada p34cdc2, tem uma concentração constante ao longo do ciclo (Fig. 2). A sua actividade proteínacina depende da ligação de uma ciclina, pelo que, ao longo do ciclo se verificam picos de actividade proteínacina dependentes dos picos das ciclinas (Fig.2).

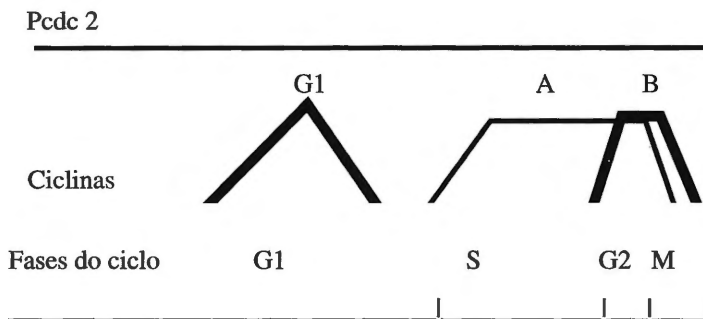


Fig. 2

Assim, a formação de um complexo entre uma das diversas ciclinas e a proteína p34cdc2 para que esta exprima actividade proteínacina, e a distribuição crítica desta actividade de um modo dependente do aumento de concentração da ciclina específica para cada fase do ciclo, sugerem para este complexo um papel relevante na progressão do ciclo celular, provavelmente em relação com a ultrapassagem dos "pontos de restrição" (Fig. 3).

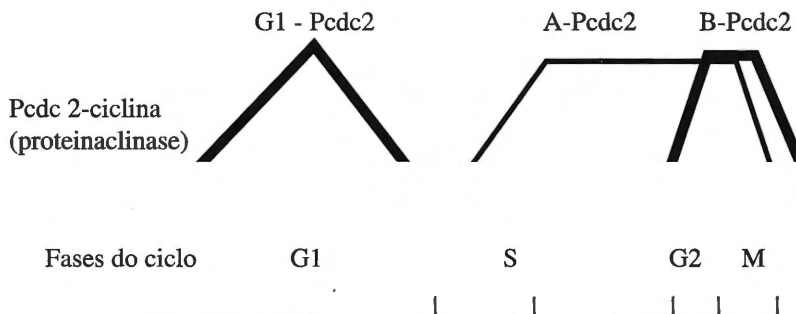


Fig. 3

complexo com a proteína E2F. O complexo p105Rb-E2F liga-se à sequência de DNA específica para o E2F e inibe a actividade de outros elementos promotores, silenciando, deste modo, alguns genes (12). Um dos genes assim silenciado é provavelmente o gene da dihidrofolato reductase, uma enzima necessária durante a fase S e cuja transcrição ocorre em G1 (13).

Uma vez que a capacidade funcional da proteína p105Rb depende do grau de fosforilação e verificando-se que esta varia ao longo do ciclo celular, deverá haver uma proteinácinase dependente da fase do ciclo celular envolvida na sua fosforilação. A actividade proteinácinase envolvida na fosforilação cíclica da p105Rb parece resultar da formação de um complexo formado pela proteína p34cdc2 com uma ciclina G1.

As ciclinas são proteínas provavelmente codificadas por protooncogenes (14,15,16), cuja síntese ocorre em determinadas fases do ciclo celular, em relação com a ultrapassagem dos “pontos de restrição” à progressão do ciclo R1, R2 e R3 (fig. 1), para serem seguidamente destruídas. Por isso, encontram-se:

- ciclinas específicas da fase G1 do ciclo celular, cuja acção permite a ultrapassagem do “ponto de restrição” R1, localizado na parte final de G1;
- ciclina A, que actua no “ponto de restrição” R2, localizado na fase S;
- ciclina B, que permite ultrapassar o “ponto de restrição” R3, localizado na transição das fases G2/M do ciclo.

Uma decisão essencial ocorre também na transição de G0 para G1, uma vez que permite que células quiescentes entrem em ciclo. Em células em G0, sujeitas a um estímulo extracelular, foi observada a activação de “genes de activação precoce”, cuja transcrição se verifica alguns minutos após a estimulação das células por factores de crescimento, sem prévia síntese proteica. No grupo de genes de activação precoce encontram-se os protooncogenes *c-fos* e *c-jun*.

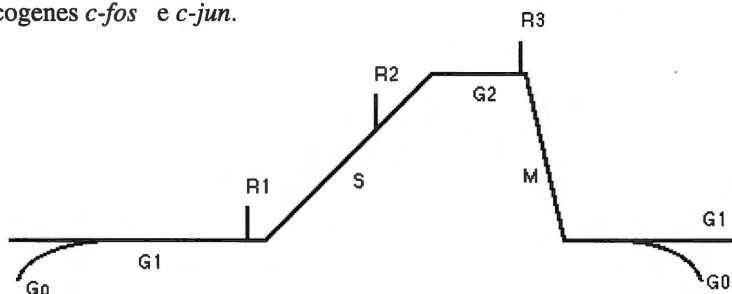


Fig. 1

celular e no controlo da proliferação, como os protooncogenes ou os antioncogenes.

Deve ser realizada a interacção já descrita previamente entre a reparação do DNA e o controlo do ciclo celular através da suspensão da progressão do ciclo celular nos “pontos de restrição”. Um outro exemplo desta interacção foi observado na levedura. Um gene designado RAD9 assegura a paragem do ciclo celular em G2, quando ocorre exposição a radiação, de modo a permitir a reparação do DNA, antes que se formem células-filhas com alterações do DNA (22). Contudo, a proteína codificada pelo gene RAD9 não participa directamente na reparação. Idêntico mecanismo foi descrito em mamíferos.

A fidelidade da replicação do DNA é assegurada pela capacidade discriminativa da polimerase do DNA em relação ao emparelhamento correcto ou incorrecto das bases durante a replicação da cadeia complementar, pela acção de uma exonuclease que faz a excisão quando é incorporado um nucleótido errado antes que a cadeia filha seja alongada e por um conjunto de enzimas (“mismatch repair”) que fazem a excisão de pequenos fragmentos monocatenares de DNA em que se inclua uma base mal emparelhada (23).

A identificação dos genes de reparação de “mismatch” foi feita no homem a partir de estudos em carcinomas colorrectais hereditários não-polipóticos (HNPCC). O HNPCC é uma condição de natureza autossómica dominante associada à ocorrência familiar de cancro a nível de outros órgãos para além do colon como sejam o endométrio ou o ovário. Os indivíduos são constitucionalmente heterozigóticos (herdam um alelo mutado e um normal) em *locus* do braço curto do cromossoma 2 (gene *hMSH2*) ou do braço curto do cromossoma 3 (gene *hMLH1*) e sofrem uma mutação adicional num destes genes, observável nas células do tecido tumoral (24,25). Para além dos genes *hMSH2* e *hMLH1* conhecem-se ainda os genes *hPMS1*, *hPMS2* e *GTBP* (*MSH6*). Estes genes funcionam como “revisores de provas” capazes de detectar erros de emparelhamento das bases e de organizar os mecanismos para a sua reparação. A inactivação destes genes conduz à instabilidade do genoma e à acumulação de erros ao longo das sucessivas replicações do DNA quando as células se dividem. Eventualmente, as mutações podem originar um fenótipo tumorigénico, uma vez que as lesões do DNA podem alterar a actividade normal de genes envolvidos na regulação do ciclo celular. Nas células tumorais, a deficiência destes genes e a presença dos consequentes erros de replicação (RERs) origina alterações a nível de microssatélites (sequências curtas de DNA repetitivo espalhadas ao longo do genoma) que podem ser detectadas por meio de estudos moleculares do DNA,

Uma prova do papel da proteína p105Rb no controlo do ciclo celular resulta dos estudos feitos sobre o modo de acção de proteínas virusais como a oncoproteína E7 do papilomavirus 16 humano e da proteína codificada pelo adenovirus E1A. Nas células infectadas por estes virus, as proteínas oncogénicas complexam a proteína p105Rb e as células adquirem proliferação neoplásica ⁽¹⁷⁾. Como consequência da complexação da proteína p105Rb, o factor de transcrição E2F fica livre dos mecanismos de controlo do ciclo celular, o que parece ser um dos componentes importantes da transformação maligna por acção da proteína E1A.

Verificou-se também que a proteína p53 é fosforilada por proteinacinasas dependentes do ciclo celular ⁽¹⁸⁾. Esta proteína antioncogénica parece desempenhar igualmente um papel crucial no “ponto de restrição” localizado em G1, funcionando como um travão do ciclo celular. Em casos de dano do DNA provocado em células em G1, por exposição a radiações ionizantes, foi observado que as células suspendem temporariamente a progressão do ciclo para que haja reparação das alterações cromossómicas. Este processo resulta da activação do gene p53. Na ausência deste gene, a paragem não se observa ⁽¹⁹⁾ e as anomalias cromossómicas acumulam-se. Assim, a activação da transcrição de genes cujos produtos inibem a progressão do ciclo é essencial para que não seja ultrapassado o “ponto de restrição” enquanto o DNA não for reparado ⁽²⁰⁾.

Por vezes, a apoptose constitui a forma utilizada pelas células para não replicarem após agressões intensas do genoma. A proteína p53 está também envolvida na activação da apoptose ⁽²¹⁾

2.3. Genes de reparação do DNA

A molécula de DNA está constantemente sujeita a agressões provocadas por múltiplos agentes de natureza física, química ou biológica que modificam a sequência nucleotídica herdada pelas células. Se as mutações não forem reparadas ou se as células não pararem de se dividir ou se não morrerem, as alterações acumuladas no DNA serão reproduzidas durante a replicação do DNA e constituir-se-á um clone celular com a mutação.

A relação dos genes de reparação do DNA com a oncogénese é indirecta, uma vez que passa pela incapacidade das células para repararem lesões do DNA que podem ocorrer em qualquer *locus* e, por isso, também em genes directamente envolvidos na regulação do ciclo

e podem-se traduzir em fenótipos metabolizadores activos e em fenótipos metabolizadores lentos (29), este último quando há homozigotia recessiva (os dois alelos têm uma mutação que se traduz na inactivação da enzima codificada).

Por vezes, a metabolização de substâncias estranhas como mecanismo de desintoxicação de toxinas e carcinogêneos ambientais mediado pela debrisoquina hidroxilase pode originar moléculas carcinogénicas (28), como acontece com algumas nitrosaminas específicas do fumo do tabaco que, sendo substractos para a debrisoquina hidroxilase, originam metabólitos mutagénicos em consequência da metabolização.

Nesta perspectiva, não é indiferente o tipo de genótipo presente num indivíduo, podendo este facto justificar diferenças inter-individuais de susceptibilidade para o cancro por exposição a uma mesma substância. Assim, um genótipo homozigótico para o alelo CYP2D6 normal, a que corresponde um fenótipo metabolizador activo é vantajoso nos indivíduos que contactam com substâncias químicas genotóxicas que são metabolizadas e excretadas numa forma não carcinogénica, mas torna-se contraproducente quando os indivíduos contactam com moléculas pró-carcionogénicas, que após a metabolização originam moléculas carcinogénicas. Para os indivíduos que contactam com este último grupo de moléculas o fenótipo metabolizador activo poderá estar relacionado com maior susceptibilidade para determinada forma de cancro e o fenótipo metabolizador lento será uma forma vantajosa já que evitará a produção de moléculas carcinogénicas. Passar-se-á o contrário se o contacto ocorrer com uma substância carcinogénica que a metabolização inactiva e é excretada nessa forma. Nestes indivíduos, o fenótipo metabolizador lento é desvantajoso. A condição genotípica heterozigótica, decorrente da presença no locus CYP2D6 de um alelo normal e um alelo mutado, corresponde a um metabolizador activo com menor capacidade de metabolização.

Idêntico raciocínio se poderá transpôr para outras famílias de genes de metabolização de substâncias genotóxicas como as glutathionas S-metiltransferases envolvidas na conjugação de substâncias estranhas ou a família das acetiltransferases relacionadas com a acetilação de genotóxicos.

pela observação de diferenças de tamanho entre as mesmas sequências em tecido constitucional e em tecido tumoral dum indivíduo.

Nas síndromas de fractura da cadeia de DNA (síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi) há aumento da incidência de fracturas espontâneas e recombinação também devido a deficiência de enzimas de reparação do DNA. Em células humanas de indivíduos com ataxia telangiectasia, com radiosensibilidade e elevada predisposição para o cancro, verificou-se que a irradiação não induz a paragem do ciclo celular em G1, sugerindo que estas células têm uma resposta deficiente em termos de paragem para reparação de lesões do DNA (26,27).

2.4. Genes de metabolização de substâncias genotóxicas

O envolvimento destes genes na oncogénese é também indirecto. As consequências nefastas decorrentes da sua actividade ou da ausência de actividade reflectem-se, em primeiro lugar, numa agressão generalizada e mais intensa do DNA, por genotóxicos não metabolizados ou genotóxicos resultantes de metabolização, podendo essa agressão provocar alterações a nível de protooncogenes ou de antioncogenes. O seu conhecimento é de grande importância, em termos de prevenção no âmbito da ecogenética.

No grupo de genes envolvidos na metabolização de substâncias genotóxicas sobressaiem três das 10 famílias do sistema do citocromo P450 envolvidas na metabolização de drogas, carcinogénicos químicos e contaminantes ambientais (28).

Embora estruturalmente muito diversas, quase todas as famílias de enzimas do citocromo P450 mantêm a capacidade de incorporar um átomo de oxigénio molecular no substrato, tornando a molécula mais hidrofílica, o que facilita o seu posterior metabolismo e excreção. Contudo, a oxidação mediada pelo citocromo P450, a nível dos átomos de carbono pode formar epóxidos, bem como a nível do azoto e dos átomos de enxofre pode originar produtos tóxicos e mutagénicos (28).

Foram descritas situações de variabilidade inter-individual resultante da ocorrência de polimorfismos para os genes do sistema do citocromo oxidase. Para demonstrar a importância das variações polimórficas tomemos como exemplo os polimorfismos do gene CYP2D6 que codifica a debrisoquina hidroxilase. As mutações a nível deste gene são de natureza recessiva

As alterações encontradas a nível do gene Rb são de natureza estrutural em percentagens que vão desde 28,6% (34) até 45% dos casos (36). As mutações pontuais observam-se em 6% dos casos (3/50) e a ausência de expressão proteica em 53,6% (30/56) (34). A perda de heterozigotia foi observada em percentagens entre 63% e 72% dos casos (34). Das situações que evidenciaram perda de heterozigotia, 54% não exprimem o gene Rb, enquanto que 50% dos tumores sem perda de heterozigotia também mostram ausência de expressão deste gene (34). Vários autores descreveram a inactivação do gene Rb no osteossarcoma (37,38,39). Os resultados anteriores indicam que a perda de heterozigotia nos osteossarcomas não se correlaciona necessariamente com a efectiva inactivação do gene Rb a nível da expressão proteica.

A proteína p105Rb inibe a transcrição de *c-fos* e de *c-myc*, genes implicados na osteogénese e cuja alteração está associada a tumorigénese do osso. A inserção de um gene Rb funcional em culturas da linha celular Saos-2 de osteossarcoma, resulta na supressão do seu fenótipo tumorigénico o que sugere que a perda da expressão do gene Rb tem um papel importante na etiologia do osteossarcoma do tipo convencional (1,40). Neste tipo de tumor, 80% ou mais dos casos têm perda de expressão do gene Rb (1). Quanto às formas variantes do osteossarcoma, pelo menos o de pequenas células evidencia também perda de expressão do gene Rb, embora o envolvimento deste gene na etiologia de outras formas variantes não seja claro.

A perda de expressão da proteína p105Rb parece estar envolvida nas fases de iniciação dos osteossarcomas convencionais, à semelhança do que acontece com o retinoblastoma. Aliás, nos casos de osteossarcoma observa-se igualmente perda de heterozigotia a nível do *locus* do cromossoma 13 envolvido no retinoblastoma. Esta condição é exemplificativa de pleiotropismo, uma vez que a mesma mutação germinal provoca predisposição para diversas formas de cancro em diferentes tecidos.

Um estudo realizado em casos de osteossarcoma esporádico (41), demonstrou que a alteração génica inicial consiste, quase sempre, na mutação preferencial do alelo Rb herdado do pai o que sugere o envolvimento de “imprinting” germinal paterno como um dos mecanismos que estará na base da susceptibilidade para desenvolver osteossarcoma. O “imprinting” inactiva a expressão do alelo em que ocorre. Neste estudo, as células tumorais apresentam, em 12 dos 13 casos estudados, perda de heterozigotia para o alelo de origem materna. Com a perda de

3. Genes e cancro: o caso do osteossarcoma

3.1. Alterações citofotométricas do DNA e citogenéticas

Determinações realizadas por citometria de fluxo mostraram que em 86% dos osteossarcomas se encontra aneuploidia, com uma distribuição incaracterística entre os diversos subtipos histológicos de tumores. Em osteossarcomas de baixa malignidade não foi encontrada aneuploidia. A citometria poderá ser, por isso, um recurso para predizer o grau de malignidade dos osteossarcomas (30).

O estudo citogenético dos osteossarcomas é difícil encontrando-se, caracteristicamente, múltiplas alterações cromossómicas de natureza não clonal sobrepostas às complexas alterações clonais (31). O número de cromossomas neste tipo de tumores varia desde a hipodiploidia à hipertetraploidia. Foram encontradas deleções clonais localizadas em 6q21->qter (10/15), em 9p21->pter (11/15), no cromossoma 10 (13/15), no cromossoma 13 (12/15), em 17p12->pter (15/15) e no cromossoma 20 (10/15), além de alterações noutros cromossomas em menor percentagem de casos (31). Estes autores descreveram ainda cromossomas em anel em três casos (3/15) e a presença de DMs em seis casos (6/17). Saliente-se que a presença de DMs está habitualmente associada à aquisição de resistência a terapêutica antineoplásica. Não foram estabelecidas correlações entre o tipo de alterações e a idade, o sexo, a extensão da doença no momento do diagnóstico ou a sobrevida dos doentes.

As alterações nos cromossomas 13 e 17 são frequentemente encontradas e poderão estar relacionadas, respectivamente, com mutações a nível dos genes Rb e p53 (32).

3.2. Antioncogenes

Estudos alelotípicos realizados em doentes com osteossarcoma demonstraram que há perda de heterozigotia em mais de 60% dos casos (33,34). A localização cromossómica mais frequente envolve 3q em 75% dos casos, 13q (gene Rb) em 67,6%; 17p (gene p53) em 71,4% e 18q em 63,6%. Envolve ainda 6q, 10q e 15q em mais de 50% dos casos.

Estudos realizados em situações de osteossarcoma detectaram instabilidade em microssatélites para o *locus* Rb em 44% dos casos, mas não para outros *loci* estudados (35).

e motivar para uma vigilância médica adequada, nomeadamente quando estiver envolvida uma mutação germinal predisponente localizada em p53 ⁽⁴⁷⁾. Um estudo realizado em 235 crianças com osteossarcoma mostrou que em 3% dos casos há mutações germinais (com distribuição constitucional nos doentes). Dos sete casos em que foi encontrada mutação germinal, quatro pertenciam a indivíduos sem familiares em primeiro grau com cancro ⁽⁴⁸⁾. Estes resultados sugerem que poderá haver vantagem na realização do estudo constitucional do gene p53 em crianças com osteossarcoma, independentemente de existir ou não história familiar, para além dos familiares de doentes com mutação germinal.

Andreassen et al ⁽⁴⁹⁾ sugerem, a partir de estudos da expressão de p53 em tecido tumoral, que os casos de osteossarcoma em que há um aumento de expressão poderão ter melhor prognóstico do que o indicado pelo exame histológico.

O estudo das alterações da expressão do gene nm23, um supressor da metastização ⁽⁵⁰⁾, evidenciou redução da sua expressão em osteossarcomas de grau IV comparativamente com osteossarcomas de grau III, embora não tenha sido estabelecida qualquer correlação entre a sua expressão e o potencial metastático ⁽⁵¹⁾.

3.3. Protooncogenes

A expressão do protooncogene *c-fos* é essencial para a diferenciação dos osteoclastos e para a remodelação do osso, conduzindo a ausência da proteína fos ao aparecimento de osteopetrose ⁽⁵²⁾. O gene *c-fos* é expresso precocemente no início do ciclo celular. A proteína que codifica é um componente major do factor de transcrição AP-1. Desenvolve a sua função após formar um heterodímero com uma proteína da família jun. O aumento de expressão da proteína fos provoca aumento da incidência de osteossarcomas, tendo sido detectado que é necessária uma concentração crítica desta proteína ⁽⁶⁾. A expressão conjunta de proteína jun em concentrações mais elevadas do que o normal pode intensificar a capacidade oncogénica da expressão aumentada de *c-fos*. Experiências realizadas em ratinhos transgénicos com expressão aumentada de *c-fos* e de *c-jun* a nível ósseo mostraram que há desenvolvimento de osteossarcomas com uma frequência maior do que em ratinhos transgénicos apenas para *c-fos*. Ao contrário do que acontece em ratinhos com aumento isolado da expressão de *c-fos*, nos ratinhos transgénicos em que apenas a expressão de *c-jun* está aumentada, não se observa

heterozigotia, o único alelo do gene Rb ainda funcionante, é inativado, com consequente ausência de codificação da proteína antioncogénica.

A presença de perda de heterozigotia e de alterações do DNA no gene Rb estão relacionadas com mau prognóstico (34,42). Foi demonstrado em casos de osteossarcoma sem perda de heterozigotia que a sobrevivência ao fim de 60 meses era de 100%, enquanto que no grupo de doentes com perda de heterozigotia era de 66% (42).

Os indivíduos sobreviventes de retinoblastoma, por mutação germinal, têm um risco aumentado para outros tipos de tumores. Assim, a probabilidade cumulativa para ter outro tipo de neoplasia até aos 18 anos de idade é de 8,4%, sendo para alguns autores de 6% o risco para o osteossarcoma (43) e para outros de 12% (44). O risco de ter osteossarcoma é maior nas zonas expostas a radiação (3,7%) do que nas zonas não expostas (2,2%), sendo o fémur a localização mais frequente.

O antioncogene p53 está localizado no cromossoma 17, em 17p13.1. Codifica uma fosfoproteína nuclear. As primeiras mutações germinais do gene p53 foram descritas na síndrome de Li-Fraumeni, uma síndrome cancerosa familiar com um risco elevado para diversos tipos de cancro como os sarcomas ou o cancro da mama. As mutações a nível do gene p53 podem também ser observadas em osteossarcomas esporádicos.

A deleção ou rearranjos a nível do gene p53 conducentes à ausência da sua expressão normal, são considerados, à semelhança do gene Rb, as mais directamente associadas à iniciação tumoral dos casos de osteossarcoma convencional. A perda de expressão destes genes parece constituir etapa obrigatória na etiologia do osteossarcoma convencional (1). Recorde-se que, nomeadamente em tumores do colon, da mama e do pulmão, foram descritas mutações pontuais no gene p53, responsáveis pela expressão de uma proteína p53 anormal com um tempo de semi-vida aumentada e que levou, inicialmente, a considerar este gene como um oncogene (40).

Diversas alterações genéticas a nível de p53 foram observadas em linhas celulares derivadas de osteossarcomas com diferentes graus de diferenciação osteogénica, sem que tenha sido detectada qualquer correlação entre as alterações em p53 e o grau de diferenciação. As alterações podem reflectir instabilidade genética da região em que se encontra o p53 e poderão afectar o processo de desenvolvimento do osteossarcoma (45,46).

A possibilidade de uma maior incidência de outros tipos de tumores (v.g., da mama), em idades jovens, em doentes sobreviventes de osteossarcoma, deverá estar também presente

Ao contrário do que acontece para a generalidade dos tumores, não têm sido encontradas mutações a nível dos genes *ras* nos casos de osteossarcoma (58,60), apesar de ter sido descrita amplificação e aumento da expressão de c-Ki-*ras* numa linha celular derivada de um osteossarcoma humano (61).

3.4. Alterações génicas e radiação

Em osteossarcomas induzidos por radiação não foram encontradas alterações estruturais em protooncogenes como o *c-fos*, o *c-sis*, o *c-mos*, o *c-ras*, ou o *N-myc*. Foram, contudo, encontradas alterações no protooncogene *c-myc* e no antioncogene p53. Relativamente a *c-myc* foi encontrada amplificação génica e foram detectados níveis aumentados do seu RNA (57). Quanto ao gene p53 foram identificadas alterações estruturais sob a forma de pequenas deleções, inserções e mutações pontuais (62).

A radiação ionizante é utilizada clinicamente para tratamento do cancro, sabendo-se que há diferenças na sensibilidade das células neoplásicas à radiação. A proteína p53 estará envolvida na definição do grau de sensibilidade ou resistência à radiação (63), conforme previamente descrito.

3.5. MDRs: genes de resistência múltipla a drogas citotóxicas

Uma das moléculas responsáveis pela quimioresistência a múltiplas drogas citotóxicas é codificada pelo gene MDR1. Trata-se de uma glicoproteína com 170 kDa que funciona como uma bomba que provoca o efluxo das drogas reduzindo a sua concentração intracelular. Muitos osteossarcomas exprimem intrinsecamente o gene MDR1, mesmo antes de ser iniciada a administração de terapêuticas citostáticas, pelo que, na maioria dos casos, a sua expressão não é induzida pela terapêutica. Em cerca de 20% dos casos há, contudo, aumento da expressão do gene MDR1 após quimioterapia (64). A expressão do gene MDR1 não apresenta variações significativas entre diversas partes do tumor, nem antes nem após metastização pulmonar. A resistência primária de muitos dos osteossarcomas à quimioterapia, em que habitualmente está incluída a doxorrubicina, deve alertar para a necessidade de a terapêutica ser iniciada com recurso a citostáticos diferentes da doxorrubicina.

aumento da incidência de osteossarcomas (6).

Na doença de Paget verifica-se que nos osteoclastos há uma expressão muito aumentada de *c-fos* (53) e que nos osteoblastos a expressão deste gene é superior à encontrada nos indivíduos normais. A expressão aumentada de *c-fos* nos osteoblastos, concomitantemente com a doença de Paget, poderá estar na base do aumento de incidência de osteossarcoma observada nestes doentes.

A transcrição de *c-fos* pode ser reprimida por acção da proteína p105Rb a nível do seu promotor (54).

Relativamente ao protooncogene *c-myc*, normalmente todas as células em proliferação exprimem uma das proteínas da família deste protooncogene. A proteína *myc* localiza-se no núcleo. É constituída por uma sequência polipeptídica com 439 aminoácidos em que se identificam regiões para oligomerizar e para ligação ao DNA. Quando as células entram em G0, por diferenciação ou por quiescência, observa-se uma redução da expressão do gene *c-myc*. Numa linha celular de linfoma de Burkitt, verificou-se que a paragem da proliferação celular em G0/G1, devida à acção do interferão alfa, é acompanhada pela redução da transcrição do RNAm do gene *c-myc* (55).

Por outro lado, numa linha celular de osteossarcoma de rato (SEWA) foi detectado que a tumorigenicidade é proporcional ao grau de amplificação do gene *c-myc* (56). Em células de osteossarcomas murinos induzidos por radiação foram encontradas alterações do protooncogene *c-myc* devido a amplificação e a rearranjos (57). Também em células de osteossarcoma humano foi possível encontrar amplificação génica entre 5-20 vezes, a nível do protooncogene *c-myc* (46) e em um de oito osteossarcomas humanos a amplificação encontrada foi de 16 vezes (58), tendo outros autores (59) encontrado, em dois de 27 osteossarcomas, níveis de amplificação menores, entre 3-4 vezes.

O protooncogene *c-erbB-2* é expresso pelas células tumorais em 42% dos osteossarcomas (5), apesar de não ter sido encontrada por estes autores evidência de amplificações ou mutações genéticas significativas. A expressão de *c-erbB-2* parece estar fortemente correlacionada com a metastização pulmonar precoce e com sobrevida curta, sugerindo o seu envolvimento num fenótipo tumoral com maior agressividade e maior potencial metastático. Desta forma, a expressão de *c-erbB-2* poderá ser considerada como um marcador com interesse para a caracterização do prognóstico em casos de osteossarcoma.

5- Glossário ⁽⁶⁶⁾

Alelo: Forma alternativa de um gene. Refere-se a uma de duas ou mais formas de um gene que podem ocorrer num mesmo *locus* de um par de cromossomas homólogos (um dos alelos é de origem paterna, o outro de origem materna).

Amplificação (de DNA): Produção de múltiplas cópias de uma sequência de DNA.

Aneuploidia: Situação em que há um número de cromossomas que não é um múltiplo exacto do número haplóide (v.g., $2n-1$ ou $2n+1$, em que n é o número haplóide de cromossomas).

Antioncogenes: (também designados “genes supressores tumorais”): Genes celulares normais, cuja perda ou inactivação de um ou dos dois alelos, pode conduzir ao desenvolvimento de uma neoplasia. As mutações são de natureza recessiva. Estão implicados na regulação da proliferação, da diferenciação e da senescência celulares. A função das proteínas codificadas pelos antioncogenes contrabalança o estímulo proliferativo das proteínas codificadas pelos protooncogenes.

Antisentido (“Antisense”): Cadeia de DNA que, numa região da cadeia dupla, não codifica para a sequência polipeptídica, mas que é complementar da sequência de DNA codificadora (cadeia “sense”) e serve de molde para a síntese do RNAm.

Apoptose: Involução ou morte celular programada.

Centrómero: Constrição dos cromossomas dos seres eucariotas, constituída por heterocromatina, pela qual as cromátides estão ligadas e onde se encontra o cinetocoro.

Ciclo Celular: Período de tempo relativo a um ciclo de multiplicação celular, que inclui a replicação do DNA e a divisão nuclear e citoplasmática. Estende-se desde o momento em que se conclui a mitose de uma célula (progenitor) até se completar a mitose subsequente em uma ou duas das células filhas. Divide-se nas fases G1, S, G2 e M.

CIS: Refere a localização de dois genes num mesmo cromossoma.

Clonagem de DNA (ou clonagem molecular): Isolamento seguido de produção de várias cópias de um fragmento de DNA, por multiplicação num vector (plasmídeo, fago, cosmídeo, YAC).

Clone Celular: Conjunto de células geneticamente idênticas, com origem, por divisão mitótica, numa única célula-mãe.

Conversão Génica: Processo que consiste na substituição de um alelo num *locus* por uma

4. Perspectivas terapêuticas em bases genéticas

Experiências realizadas por Lee et al. ⁽⁶⁴⁾, em culturas de células Saos-2 derivadas de osteossarcoma humano, que não possuem proteína p53 endógena por deleção completa do gene, demonstraram que a transfecção das células por um retrovirus recombinante com a cópia normal do gene p53 suprime o fenótipo neoplásico das células Saos-2. Quando as células foram transfectadas com uma cópia do gene com a mutação pontual, as células adquiriram vantagem proliferativa limitada. Contudo, quando a cópia mutada e a cópia normal do gene foram inseridas nas células, originando uma situação de heterozigotia, a expressão da cópia normal manifestou-se fenotipicamente dominante sobre a forma mutada, o que sugere que, à semelhança do gene do retinoblastoma, a mutação nos dois alelos, criando homozigotia recessiva, é essencial para se observar ausência de efeito supressor tumoral. Saliente-se que estes resultados observados após terapia génica não coincidem com o efeito dominante negativo que se pode observar em situações de heterozigotia para o *locus* p53. Este facto poderá eventualmente estar relacionado com o local da mutação.

O conhecimento da forma de funcionamento das proteínas antioncogénicas poderá ainda conduzir a intervenções terapêuticas com recurso a drogas que mimetizem as suas funções.

Um trabalho recente ⁽⁶⁵⁾ demonstrou que células de osteossarcoma em cultura quando transfectadas com retrovirus portadores de sequências “antisense” para o gene da ciclina G1, sofrem um efeito citostático e citopático, acompanhados de um aumento significativo da incidência de apoptose. Estes resultados, além de demonstrarem a possibilidade de terapia génica no osteossarcoma, corroboram o papel da ciclina G1 como um elemento chave no controlo da proliferação celular.

Gene: Unidade de hereditariedade. Sequência da cadeia nucleotídica de DNA capaz de transmitir informação genética e de expressar essa informação por codificação de uma cadeia polipeptídica (pode codificar várias cadeias polipeptídicas quando ocorre “splicing” alternativo). Nos retrovírus, os genes são constituídos por RNA.

Genético: Diz respeito a uma situação ou traço que depende da expressão de um gene ou genes para se manifestar.

Genoma: Todo o componente genético de um vírus ou de um procariota ou, nos seres eucariotas, o componente genético haplóide ou diplóide.

Genótipo: Constituição génica de um indivíduo no que diz respeito a um par de alelos (para um determinado *locus*).

Haplóide: Situação em que uma célula contém metade do número de cromossomas característico da espécie. O número normal de cromossomas nos gametas humanos é haplóide ($n=23$, correspondente a uma única cópia de cada cromossoma) (ver “diplóide”).

Haplótipo: Conjunto de alelos em ligação muito próxima, habitualmente herdados em conjunto, como uma unidade (v.g., complexo HLA).

Hereditário: Refere-se a traço ou carácter que se transmite à descendência.

Heterogeneidade Genética: Condição em que um certo fenótipo (ou fenótipos muito semelhantes) podem ser determinados de um modo independente, por alelos localizados em *loci* diferentes.

Heterozigotia: Condição em que ocorrem dois alelos diferentes num determinado *locus* de um par de cromossomas homólogos.

Hibridação: Ligação de sequências unicatenares de ácidos nucleicos (DNA ou RNA) através da complementaridade de bases.

Hiperdiploidia: Encontram-se cromossomas adicionais em número não-múltiplo de n . O número modal será 47 ou maior (ver “aneuploidia”).

Hipodiploidia: Número de cromossomas menor que $2n$, sem ser n . O número modal será 45 ou menor (ver “aneuploidia”).

Homozigotia: Condição em que ocorrem dois alelos idênticos num determinado *locus* de um par de cromossomas homólogos.

“Imprinting” Genómico: Consiste numa modificação de natureza epigenética do material genético na dependência da sua origem paterna ou materna, reversível entre gerações. Um

cópia de outro alelo presente no mesmo cromossoma, no cromossoma homólogo ou noutro cromossoma. A conversão génica é um mecanismo genético que origina genes com sequência idêntica onde os genes não eram idênticos.

Cromossomas Homólogos: Elementos de um par de cromossomas idênticos, que formam sinapse durante a meiose.

Diplóide (Estado): Número normal de cromossomas nas células somáticas ($2n$), o que corresponde a duas cópias de cada cromossoma. Na espécie humana, $2n = 23 \text{ pares} = 46$ cromossomas (ver “haplóide”).

DNA: Ácido desoxirribonucleico. Estrutura bicatenar, formada por duas cadeias constituídas pelos desoxirribonucleótidos de adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G), enroladas em hélice e de modo que em frente a uma timina fica na cadeia complementar uma adenina e em frente a uma citosina fica na cadeia complementar uma guanina. Entre as duas cadeias, os nucleótidos estão ligados por pontes de hidrogénio (duas entre A e T e três entre C e G). Ao longo de cada cadeia os nucleótidos estão unidos por ligações diester de fosfato. A sequência de nucleótidos na cadeia de DNA representa a informação genética.

Dominante: Refere-se a um carácter que se exprime quando há heterozigotia para o gene que o determina.

Ecogenética: Diz respeito ao estudo da interacção entre os genes e o meio ambiente, em particular à genética da susceptibilidade a patogéneos e a xenobióticos.

Epigenético (Efeito): Refere-se a alterações num fenótipo que não resultam de uma modificação na sequência de DNA do genoma da célula. Podem, contudo, ser estáveis e hereditárias e serem provocadas por alterações a nível do grau de metilação do DNA, da activação da transcrição, do controlo da tradução ou de modificações pós-tradução.

Esporádico: Refere-se a um traço que aparece num único indivíduo, entre os descendentes de um tronco comum de uma família, e que não tem base genética.

Eucariota: Qualquer célula ou organismo em que o núcleo está envolvido por membrana nuclear.

Familiar: Qualquer condição que é mais comum em parentes de um indivíduo afectado do que na população em geral. Pode não ser de natureza genética.

Fenótipo: Características físicas ou bioquímicas observadas num indivíduo ou numa célula, resultantes da interacção do meio ambiente com o genótipo.

Mutagénico: Agente físico, químico ou biológico capaz de aumentar a taxa de mutação, devido às alterações que provoca a nível do DNA.

Não-disjunção: Situação em que as duas cromátides de um cromossoma metafásico não se separam pelo centrómero, de modo a migrarem cada uma para o pólo respectivo do fuso mitótico. O mesmo pode ocorrer com os cromossomas homólogos durante a meiose. Origina alterações numéricas dos cromossomas.

Oncogenes: Sequências de DNA resultantes da alteração quantitativa ou qualitativa de protooncogenes, implicadas, de um modo dominante, na indução e/ou manutenção da transformação celular.

PCR (“Polymerase Chain Reaction”): Reacção de Polimerização em Cadeia utilizada para amplificar determinadas sequências de DNA. São usadas duas sequências oligonucleotídicas de DNA flangeadoras, como iniciadoras da replicação (“primers”) e recorrendo a uma polimerase do DNA fazem-se replicações sucessivas da sequência de DNA inicial.

Penetrância: Traduz a frequência da expressão fenotípica de um determinado gene numa população. A ausência de penetrância é a ausência de expressão do gene no fenótipo, embora o gene exista no genótipo. É quantificada em percentagem (razão percentual entre o número de indivíduos que exprime o gene e o número de indivíduos da população que efectivamente o transporta no seu genótipo). Há penetrância completa (100%) quando o gene se manifesta sempre que está presente.

Pleiotropismo: Situação em que um único gene influencia vários aspectos do fenótipo, aparentemente não correlacionados.

Polimorfismo: Ocorrência simultânea, numa mesma população, de duas ou mais formas (fenótipos) geneticamente determinadas, em tais frequências que o mais raro não pode ser mantido apenas por mutação. Nenhum dos alelos é raro, ocorrendo com uma frequência de, pelo menos, 0,01 (1%).

Poliploidia: Presença de um número de cromossomas múltiplo do número haplóide de cromossomas, mas diferente de dois; por ex.: $3n$, $4n$, ou seja, 69, 92, etc..

Protooncogenes: Genes celulares normais implicados na regulação da proliferação e da diferenciação celular, altamente conservados durante a evolução filogenética. Embora em número elevado, podem ser agrupados funcionalmente em quatro grupos, de acordo com a acção desempenhada pelas moléculas que codificam: factores de crescimento; receptores para

dos genes do par de alelos de um *locus* tem expressão diferente do outro gene desse *locus*, dependente da sua origem (paterna ou materna). Como consequência, o contributo paterno e materno para o genoma do zigoto não é equivalente, em termos funcionais, provavelmente devido a graus de metilação diferente.

Incidência: Número de casos novos que ocorrem durante um determinado período de tempo. A taxa de incidência refere-se ao número de casos que ocorrem num determinado período de tempo, numa determinada população (com especificação do número de elementos do universo considerado) (Ex.: número de casos/ano/milhar de pessoas).

Ligação Génica (“Linkage”): Associação, suficientemente próxima, de genes não alélicos no mesmo cromossoma, de modo que não ocorre a sua segregação independente.

Locus (Plural: *loci*): Determinado local de um cromossoma em que se encontra um gene.

Mendeliana (Hereditariedade): Refere-se à transmissão de um carácter, independentemente do sexo, através de um único gene. Também se designa por hereditariedade unifactorial.

Metilação (de DNA): Ligação covalente de um grupo metil ao DNA. Nos eucariotas, o mais frequente é a metilação das bases citosina.

Microcromossomas (“double minutes”): Fragmentos cromossómicos muito pequenos, com ou sem centrómero, que são a expressão citogenética de amplificação génica somática e que têm sido relacionados com fenómenos de resistência à quimioterapia em células neoplásicas (ver “Regiões de coloração homogénea”).

Monogénico: Caracter ou afecção causada por um só alelo ou um só par de alelos situados num determinado *locus*.

Monossomia: Presença, de uma única cópia de um cromossoma nas células, em vez de duas. Quando falta parte de um cromossoma, utiliza-se, correntemente, a designação de monossomia parcial.

Multifactorial (Hereditariedade): Caracter ou afecção dependente da interacção de factores ambientais múltiplos, com vários genes localizados em diferentes *loci*.

Mutação: Toda a alteração permanente do material genético de uma célula, transmissível às células filhas. Uma mutação que ocorre nos gametas é hereditária; uma mutação que ocorre nas células somáticas não é hereditária.

Mutação (Taxa de): Número de mutações que ocorre num *locus* determinado, expresso por gameta e por geração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Hansen, M.F., Xu, H.-J., Zhao, J. et al. Expression patterns of the retinoblastoma susceptibility gene in conventional and variant histology osteosarcoma. *Em* Frontiers of Osteosarcoma Research: 347-357, Hogrefe & Huber Publishers. Seattle. Toronto. 1993.
- 2 - Tarkkanen, M., Karhu, R., Kallioniemi, A., et al. Gains and losses of DNA sequences in osteosarcomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Res.*, 55: 1334-1338, 1995.
- 3 - Schon, A., Michiels, L., Janowski, M., et al. Expression of proto-oncogenes in murine osteosarcomas. *Int. J. Cancer*, 38:67-74, 1986.
- 4 - Bogenman, E., Moghadam, H., DeClerck, Y. et al. c-myc amplification and expression in newly established human osteosarcoma cell lines. *Cancer Res.*, 47:3808-3841, 1987.
- 5 - Onda, M., Matsuda, S., Higaki, S., et al. ErbB-2 expression is correlated with poor prognosis for patients with osteosarcoma. *Cancer*, 77: 71-78, 1996.
- 6 - Wang, Z.Q.; Liang, J.; Schellander, K. et al. c-fos-induced osteosarcoma formation in transgenic mice: cooperativity with c-jun and the role of endogenous c-fos. *Cancer-Res.*, 55: 6244-51, 1995.
- 7 - Mulligan L.M., Kwok, J.B.J., Healey, C.S. et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*, 363:458-460, 1993.
- 8 - Regateiro, F.J. Oncogénese e antioncogenes. *Coimbra Médica*, 12:129-160, 1991.
- 9 - Furukawa, Y., DeCaprio, J.A., Freedman, A. et al. Expression and state of phosphorylation of the retinoblastoma susceptibility gene product in cycling and noncycling human hematopoietic cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:2770-2774, 1990.
- 10 - Mihara, K., Cao, X.-R., Yen, A. et al. Cell cycle-dependent regulation of phosphorylation of the human retinoblastoma gene product. *Science*, 246:1300-1303, 1989.
- 11 - LaForgia, S., Morse, B., Levy, J. et al. Receptor protein-tyrosine phosphatase g is a candidate tumor suppressor gene at human chromosome region 3p21. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88:5036-5040, 1991.
- 12 - Weintraub, S.J., Prater, C.A. e Dean, D.C. Retinoblastoma protein switches the E2F site from positive to negative element. *Nature*, 358:259-261, 1992.
- 13 - McKinney, J.D. e Heintz, N. Transcriptional regulation in the eukaryotic cell cycle. *TIBS*, 16:430-435, 1991.
- 14 - Motokura, T., Bloom, T., Kim, H.G. et al. A novel cyclin encoded by *bcl1*-linked candidate oncogene. *Nature*, 350:512-515, 1990.
- 15 - Lammie, G.A., Fantl, V., Smith, R. et al. D11S287, a putative oncogene on chromosome 11q13, is amplified and expressed in squamous cell and mammary carcinomas and linked to *BCL-1*. *Oncogene*, 6:439-444, 1991.
- 16 - Jiang, W., Kahn, S.M., Tomita, N. et al. Amplification and expression of the human cyclin D gene in esophageal cancer. *Cancer Res.*, 52:2980-2983, 1992.
- 17 - Dyson, N., Howley, P.M., Munger, K. et al. The human papilloma virus-16 oncoprotein is able to bind to the retinoblastoma gene product. *Science*, 243: 934-937, 1989.
- 18 - Bischoff, J.R., Friedman, P.N., Marshak, D.R. et al. Human p53 is phosphorylated by p60-cdc2 and cyclinB-cdc2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87:4766-4769, 1990.
- 19 - Kastan, M.B., Onyekwere, O., Sidransky, D., et al. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res.*, 51: 6304-6311, 1991.
- 20 - Murray, A.W. Creative blocks: cell-cycle checkpoints and feedback controls. *Nature*, 359:599-604, 1992.
- 21 - Hartwell, L.H. e Kastan, M.B. Cell Cycle control and cancer. *Science*, 266: 1821-1828, 1994.
- 22 - Hartwell, L.H. e Weinert, T.A. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. *Science*, 246:629-634, 1989.
- 23 - Venit, S. Genomic instability and cancer. *Em: Molecular Biology for Oncologists*, 2ª ed, pg. 134-151. Ed. Yarnold, J.R., Stratton, M. e McMillan, T.C., Chapman e Hall, Londres, 1996.
- 24 - Papadopoulos, N., Nicolaides, N.C., Wei, Y.-F. et al. Mutation of a *mutL* homolog in hereditary colon cancer. *Science*, 263:1625-1629, 1994.
- 25 - Fishel, R., Lescoe, M.K., Rao, M.R.S. et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*, 75:1027-1038, 1993.
- 26 - Kastan, M.B., Zhan, Q., El-Deiry, W.S., et al. A mammalian cell cycle checkpoint pathway utilizing p53 and GADD45 is defective in ataxia telangiectasia. *Cell*, 71:587-597, 1992.
- 27 - Kuerbitz, S.J., Plunkett, B.S., Walsh, W.V. et al. Wild type p53 is a cell cycle checkpoint determinant following irradiation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:7491-7495, 1992.
- 28 - Wolf, C.R. Cytochrome P-450s: polymorphic multigene families involved in carcinogen activation. *Trends in Genet.*: 209-214, 1986.
- 29 - Anioka, N., Kimura, S., Meyer, U.A. et al. The human CYP2D6 locus associated with a common genetic defect in drug

os factores de crescimento; transductores de sinais; factores de transcrição.

Recessivo: Gene ou caracter que só se manifesta em homozigotia ou em hemizigotia.

Recombinação: Troca de material genético entre regiões homólogas de um par de cromossomas homólogos, durante a divisão celular (mitose ou meiose).

Regiões de Coloração Homogénea (“Homogeneous staining regions”, HSR): Expressão citogenética de amplificação génica somática, traduzida em extensões anormais de um cromossoma com a mesma intensidade de coloração. Têm sido relacionadas com fenómenos de aquisição de resistência à quimioterapia, em células neoplásicas (ver “Microcromossomas”).

Replicação (de DNA): Produção de duas cadeias duplas de DNA, a partir de uma cadeia dupla inicial, por complementaridade de bases.

RFLPs (“Restriction Fragment Length Polymorphism”): Variação, entre indivíduos, do comprimento dos fragmentos de restrição de DNA obtidos por restrição por endonucleases. Resulta de alterações da sequência de nucleótidos do DNA que ocorrem, normalmente, cerca de uma vez em cada cem pares de bases e que podem alterar o sítio de restrição identificado pela endonuclease utilizada. Outra causa de variação polimórfica reside na ocorrência de regiões de comprimento variável (designadas por VNTRs – “Variable Number of Tandem Repeats” – ou seja, sequências curtas de DNA (com cerca de vinte pares de bases) que se repetem em número variável). As duas situações são herdadas de uma forma mendeliana e podem ser usadas nos estudos de ligação génica.

Transfecção (de células eucariotas): Transferência de DNA estranho para células, com a finalidade de ser integrado no seu genoma.

Vector: Um plasmídeo, fago ou cosmídeo no qual é possível inserir sequências de DNA estranho, para proceder à sua clonagem.

-
- 60 - Antillon-Klussmann, F., Garcia-Delgado, M., Villa-Elizaga, I. et al. Mutational activation of ras genes is absent in pediatric osteosarcoma. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 79: 49-53, 1995.
 - 61 - Nardeux, P., Daya-Grosjean, L., Landin, R., et al. A c-Ki-ras oncogene is activated, amplified and overexpressed in a human osteosarcoma cell line. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 146:395-402, 1987.
 - 62 - Strauss, P.G., Schmidt, J., Luz, A. et al. Radiation-induced osteosarcoma: a model for evaluation of molecular pathways to transformation. *Em Frontiers of Osteosarcoma Research*: 411-418, Hogrefe & Huber Publishers. Seattle. Toronto.1993.
 - 63 - Miyakoshi, J., Yamagishi, N., Ohtsu, S. et al. Changes in radiation sensitivity of human osteosarcoma cells after p53 introduction. *Jpn. J. Cancer Res.*, 86: 711-713, 1995.
 - 64 - Lee, P.D., Noble-Topham, S.E., Bell, R.S. et al. Quantitative analysis of multidrug resistance gene expression in human osteosarcomas. *Br. J. Cancer*, 74: 1046-1050, 1996.
 - 65 - Skotzko, M., Wu, I., Anderson, F. et al. Retroviral vector-mediated transfer of antisense cyclin G1 (CYCG1) inhibits proliferation of human osteogenic sarcoma cells. *Cancer Res.*, 55:5493-5498, 1995.
 - 66 - Regateiro, F.J. Glossário de Genética Médica. *Brotéria Genética*, XV (XC): 15-44, 1994.

- oxidation: a G1934→A base change in intron 3 of a mutant CYP2D6 allele results in an aberrant 3' splice recognition site. *Am. J. Hum. Genet.*, 47:994-1001, 1990.
- 30 - Roessner, A., Ueda, Y., Dockhorn-Dworniczak, B. et al. Current aspects of cell biology in osteosarcoma. *Em Frontiers of Osteosarcoma Research*: 177-192, Hogrefe & Huber Publishers. Seattle. Toronto.1993.
 - 31 - Fletcher, J.A., Gebhardt, M.C. e Kozakewich, H.P. Cytogenetic aberrations in osteosarcomas. Nonrandom deletions, rings, and double-minute chromosomes. *Cancer-Genet-Cytogenet.*, 77:81-8, 1994.
 - 32 - Hoogerwerf, W.A., Hawkins, A.L., Perlamen, E.J. et al. Chromosome analysis of nine osteosarcomas. *Genes Chromosom. Cancer*, 9: 88-92, 1994.
 - 33 - Toguchida, J. Clinical relevance of tumor suppressor gene mutations in osteosarcoma. *Em Frontiers of Osteosarcoma Research*: 337-346, Hogrefe & Huber Publishers. Seattle. Toronto.1993.
 - 34 - Wadayama, B., Toguchida, J., Shimizu, T. et al. Mutation spectrum of the retinoblastoma gene in osteosarcomas. *Cancer-Res.*, 54:3042-3048, 1994.
 - 35 - Belchis, D.A., Meece, C.A., Benko, F.A., et al. Loss of heterozygosity and microsatellite instability at the retinoblastoma locus in osteosarcomas. *Diagn. Mol. Pathol.*, 5: 214-219, 1996.
 - 36 - Scheffer, H., Kruijs, Y.C., Osinga, J. Complete association of loss of heterozygosity of chromosomes 13 and 17 in osteosarcoma. *Cancer Genet. Cytogenet.*, 53: 45-55, 1991.
 - 37 - Friend, S.H., Horowitz, J.M., Gerber, M.R., et al. Deletions of a DNA sequence in retinoblastomas and mesenchymal tumors: organization of the sequence and its encoded protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:9059-9063, 1987.
 - 38 - Toguchida, J., Ishizaki, K., Sasaki, M.S. et al. Chromosomal reorganization for the expression of recessive mutation of retinoblastoma susceptibility gene in the development of osteosarcoma. *Cancer Res.*, 48:3939-3943, 1988.
 - 39 - Shew, J.-Y., Ling, N., Yang, X. et al. Antibodies detecting abnormalities of the retinoblastoma susceptibility gene product (p110RB) in osteosarcomas and synovial sarcomas. *Oncogene Res.*, 1:205-214, 1989.
 - 40 - Lee, W.-H., Chen, P.-L., Goodrich, D. et al. Molecular basis of cancer suppression by the human tumor suppressor genes. *Em Frontiers of Osteosarcoma Research*: 359-366, Hogrefe & Huber Publishers. Seattle. Toronto.1993.
 - 41 - Toguchida, J., Ishizaki, K., Sasaki, M.S. et al. Preferential mutation of paternally derived RB gene as the initial event in sporadic osteosarcoma. *Nature*, 338:156-158, 1989.
 - 42 - Feugeas, O., Guriec, N., Babin-Boilletot, A., et al. Loss of heterozygosity of the Rb gene is a poor prognostic factor in patients with osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.*, 14: 467-472, 1996.
 - 43 - Draper, G.J., Sanders, B.M. e Kingston, J.E. Second primary neoplasms in patients with retinoblastoma. *Br. J. Cancer*, 53:661-671, 1986.
 - 44 - Fuchs, N. e Winkler, K. Osteosarcoma. *Current Opinion Oncol.*, 5: 667-671, 1993.
 - 45 - Strauss, P.G., Mitreiter, K., Zitzelsberger, H. et al. Inverse correlation of p53 and osteocalcin RNA expression in murine osteosarcomas. *Em Frontiers of Osteosarcoma Research*: 289-292, Hogrefe & Huber Publishers. Seattle. Toronto.1993.
 - 46 - Isfort, R.J., Cody, D.B., Lovell, G. et al. Analysis of oncogenes, tumor suppressor genes, autocrine growth-factor production, and differentiation state of human osteosarcoma cell lines. *Mol. Carcinog.*, 1995 Nov; 14(3): 170-8, 1995
 - 47 - Russo, C.L., McIntyre, J., Goorin, A.M. et al. Secondary breast cancer in patients presenting with osteosarcoma: possible involvement of germline p53 mutations. *Med-Pediatr-Oncol.*, 23:354-358, 1994.
 - 48 - McIntyre, J.F., Smith-Sorensen, B., Friend, S.H., et al. Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children with osteosarcoma. *J. Clin. Oncol.*, 12: 925-930, 1994.
 - 49 - Andreassen, A., Borresen, A.-L., Oyjord, T. et al. Chromosome 17p aberrations and p53 expression in human sarcomas. *n Frontiers of Osteosarcoma Research*: 419-422, Hogrefe & Huber Publishers. Seattle. Toronto.1993.
 - 50 - Steeg, P.S., Bevilacqua, G., Kopper, L., et al. Evidence for a novel gene associated with low tumor metastatic potential. *J. Natl. Cancer Inst.*, 80: 200-204, 1988.
 - 51 - Oda, Y., Walter, H., Radig, K., et al. Immunohistochemical analysis of nm23 protein expression in malignant bone tumors. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 121: 667-673, 1995.
 - 52 - Grigoriadis, A.E., Wang, Z.Q., Cecchini, M.G. et al. c-Fos is a key regulator of osteoclast/macrophage lineage determination and bone remodeling. *Science*, 266:443-448, 1994.
 - 53 - Hoyland, J. e Sharpe, P.T. Upregulation of c-fos protooncogene expression in pagetic osteoclasts. *J. Bone Miner. Res.*, 9:1191-4, 1994.
 - 54 - Robbins, P. D., Horowitz, J.M. e Mulligan, R.C. Negative regulation of human c-fos expression by the retinoblastoma gene product. *Nature*, 353:83-86, 1990.
 - 55 - Einat, M., Resnitzky, D. e Kimchi, A. Close link between reduction of c-myc expression by interferon and G0/G1 arrest. *Nature*, 313:597-600, 1985.
 - 56 - Martinsson, T., Stahl, F., Pollwein, P., et al. Tumorigenicity of SEWA murine cells correlates with degree of c-myc amplification. *Oncogene*, 3: 437-441, 1988.
 - 57 - Sturm, S.A., Strauss, P.G., Adolph, S., et al. Amplification and rearrangement of c-myc in radiation-induced murine osteosarcomas. *Cancer Res.*, 50:4146-4153, 1990.
 - 58 - Barrios, C., Castresana, J.S., Ruiz, J. et al. Amplification of c-myc oncogene and absence of c-Ha-ras point mutation in human bone sarcoma. *J. Orthop. Res.*, 11: 556-563, 1993.
 - 59 - Ladanyi, M., Park, C.K., Lewis, R., et al. Sporadic amplification of the MYC gene in human osteosarcomas. *Diagn. Mol. Pathol.*, 2: 163-167, 1993.

Escrever sobre Imunologia Tumoral implica realçar que tanto o conhecimento das características das células tumorais, como o conhecimento da própria fisiologia da resposta imunitária, só muito recentemente terão sido, pelo menos em parte, aproximados da realidade biológica. Daí que, historicamente, a relação dos tumores com o sistema imunitário tivesse, durante muito tempo, dificuldades em ser esclarecida, apesar das inúmeras referências científicas, tendo mesmo surgido conceitos pouco concordantes com o actual conhecimento da biologia tumoral e imunitária. Por exemplo, já há alguns anos atrás, verificou-se ser frequente, nos tumores, a presença de células imunológicas/imunoinflamatórias, como os linfócitos e os macrófagos, e pensou-se que essa relação entre as células imunoinflamatórias e o tumor era uma relação de ajuda nas defesas contra a célula tumoral. Julgou-se mesmo que, em certos casos, havendo mais junto ao tumor, para além de células fagocíticas, como os macrófagos, células CD4 (linfócitos considerados na época apenas com função *helper*, portanto auxiliares na resposta imunológica, levando à produção de anticorpos contra o tumor), enquanto que, um pouco mais periféricamente, se encontravam células do tipo supressor (células T CD8), estaria perfeitamente individualizada a correcta definição de células protectoras (linfócitos CD4 e células fagocíticas), e não protectoras (os linfócitos CD8), que diminuiriam a resposta imunitária.

Tal representaria a relação ideal do sistema imunitário frente a uma neoplasia, em que todo o sistema auxiliar (de defesa) estaria concentrado junto ao tumor e, depois, para que todo esse potencial de resposta não fosse demasiado, haveria uma coroa periférica (em relação ao tumor) de linfócitos supressores, levando a que a reacção imunitária não atingisse uma dimensão e intensidade exageradas. Tudo isto não passou, ao fim e ao cabo, de um erro histórico, uma vez que, actualmente, se sabe que os linfócitos *helper* (ou auxiliares) poderão não ter um papel benéfico na luta contra os tumores, considerando que, por exemplo, a indução da produção de anticorpos é, na maioria das vezes, incapaz de eliminar citotoxicamente a célula tumoral. Mas, mesmo que o tivessem, estes linfócitos T *helper* (Th), actualmente classificados como CD4, têm pelo menos três tipos distintos: os Th0, os Th1 e os Th2. Quais deles estariam

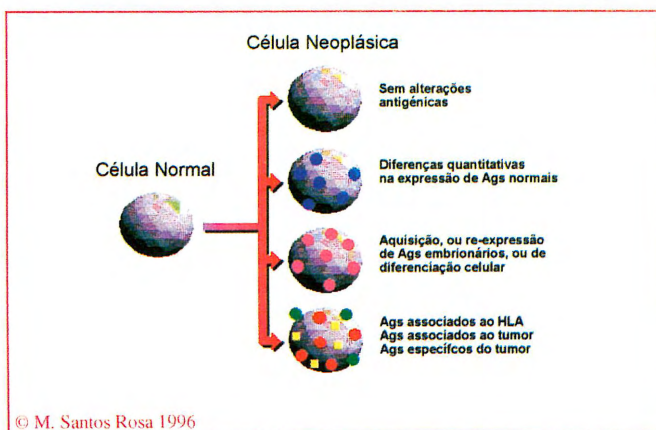


Fig. 1 - Características antigénicas (Ags) apresentáveis pela célula neoplásica.

Tudo isto partindo do princípio que o processo neoplásico tenha uma evolução nítida e progressiva, em que a modificação seja relativamente rápida e não uma evolução arrastada no tempo que, a ser muito lenta, acabaria por não ser percebida pelo sistema imunitário.

Assim, um problema fundamental que se coloca a este sistema é a chamada imunovigilância anti-tumoral, isto é, o sistema imunitário detectar precocemente a presença de células neoplásicas e eliminá-las. Mas poderemos falar efectivamente de uma autêntica imunovigilância anti-tumoral? Provavelmente sim e não, porque se sabemos actualmente que tumores com pouco mais de 1 mm de diâmetro podem ter de evolução mais de 15 anos, quando detectamos esse tumor, não estamos a falar da formação do tumor, mas estamos a falar de um tumor que se formou há 15 anos, ou mais, altura em que nos é praticamente impossível saber se houve, ou não, imunovigilância anti-tumoral. O que nós detectamos na realidade é o conflito entre um tumor já instituído (embora muitas vezes de dimensões minúsculas), e um sistema imunitário, que talvez já esteja apenas limitado a um papel de imunovigilância anti-proliferação tumoral. Seja como for, a imunovigilância anti-proliferação tumoral continuará a ter um papel fundamental, porque poderá ser o garante de que um tumor maligno nunca tenha uma dimensão/extensão proliferativa (incluindo a metastática) que ponha em risco a vida do hospedeiro e, possivelmente, grande parte das células neoplásicas iniciais poderão realmente ser eliminadas (vigilância anti-tumoral) pelo sistema imunoinflamatório. Será essa a razão da frequência extremamente aumentada de neoplasias em indivíduos portadores de imunodeficiências.

Regressando à situação dos antígenos apresentados pela célula tumoral, e partindo do

presentes nesses tumores? Porventura, se fosse um Th2, o efeito seria completamente diferente de um Th1.

O mesmo se poderia dizer quanto aos linfócitos CD8, actualmente muito mais relacionados com acções citotóxicas de grande importância na reactividade imunológica, e muito menos com supressão imunitária. Daí que, historicamente, se tenham cometido diversos erros, quer por defeito quer por excesso, na tentativa de relacionar o sistema imunitário com a biologia tumoral.

Nesta breve revisão, o que se pretende pôr em causa são, portanto, alguns dos aspectos fulcrais do conhecimento actual da relação tumor/sistema imunitário (sobretudo tumor maligno, evidentemente). Devemos começar por considerar que o sistema imunitário é um sistema concebido para reconhecer formas e estruturas (a que habitualmente se dá o nome de antígenos, ou mais especificamente de epitopos). Assim, é fundamental pensarmos que, para que o sistema imunitário funcione frente a uma célula tumoral, essa célula neoplásica deverá apresentar características antigénicas que a permitam distinguir de uma célula normal. Neste esquema (Fig.1) vemos que entre uma célula biologicamente normal e uma célula neoplásica pode haver uma amplitude de características antigénicas que vai desde o não haver alterações antigénicas, isto é, a célula neoplásica ser rigorosamente igual, sob o ponto de vista antigénico, à célula normal, até chegar-se a uma situação de a célula neoplásica apresentar antígenos associados ao tumor, ou mesmo específicos do tumor.

Logicamente, entre o primeiro caso e o último, estamos em extremos opostos em que, no primeiro, não há qualquer possibilidade do sistema imunitário detectar especificamente a célula neoplásica (uma vez que ela não tem neo-antígenos), enquanto que, no último caso, facilmente o sistema imunitário detectará essa célula (ou detectaria, num sistema ideal e estático, porque ela, então, poderá ter mecanismos de escape/fuga à resposta promovida contra a sua antigenicidade). Claro que haverá situações intermédias, em que possa haver diferenças quantitativas da expressão de antígenos ditos normais, ou a aquisição, ou a re-expressão, por exemplo, de antígenos embrionários, ou de diferenciação celular que, de algum modo, servirão para identificar uma célula tumoral mas, com certeza, não serão suficientemente importantes para que o sistema imunitário a possa localizar e eliminar.

de defesa tumoral), capaz de conseguir processos bem estruturados de fuga à resposta imunoinflamatória.

Estes serão divisíveis em vários grupos (Fig.2), em que alguns se prendem com as características banais da resposta imunoinflamatória como seja, por exemplo, a tolerância por baixa dose antigénica tumoral (o que corresponde a pensar-se que o início de um tumor esteja quase sempre ligado a uma indução de tolerância por baixa dose antigénica), ou por alta dose (caso de um tumor com uma massa suficientemente grande, que acabará por levar também um processo de tolerância imunitária).

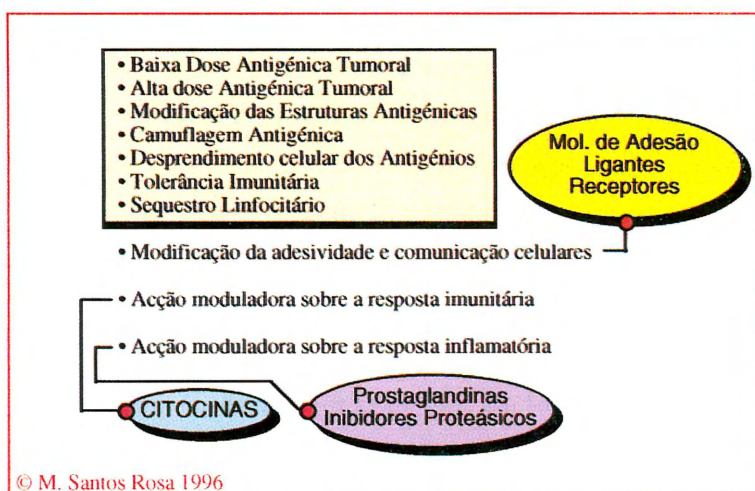


Fig. 2 - Mecanismos de fuga tumoral à resposta imunoinflamatória

Outro mecanismo de fuga à resposta imunoinflamatória será a modificação das estruturas antigénicas. O tumor, na sua evolução temporal, modifica as estruturas antigénicas, o que leva a que o sistema imunitário entre dentro de um esquema vicioso de resposta contra estruturas antigénicas que, quando realmente a resposta biológica se dá, já o tumor mudou essas estruturas, formam-se quimeras de resposta imunológica.

Outro mecanismo ainda é a camuflagem antigénica. A produção de muco, ou de certas moléculas químicas, consegue facilmente camuflar na membrana os antigénios das células neoplásicas e, com isso, impedir a efectivação da resposta imunitária. Os próprios anticorpos podem servir como um sistema de camuflagem indirecto, ligando-se a antigénios das células tumorais e impedindo o acesso de células imunitárias citotóxicas. Daí que os anticorpos devam ser considerados com reservas quanto à sua eficácia de reactividade anti-tumoral.

princípio que a célula tumoral neoplásica, em muitos casos, exprima novos antígenos, poderíamos considerá-los divididos em vários grupos, em que os mais interessantes seriam, sem dúvida, os antígenos específicos de tecido, os antígenos privativos da célula tumoral e os antígenos de diferenciação celular, todos eles bastante ligados a características próprias do tumor e, portanto, facilmente identificáveis pelo sistema imunitário. Um outro grupo de antígenos (sobretudo de indução viral, ou os próprios antígenos provenientes de vírus), já não são tão ligados à própria constituição tumoral, mas sim a fenómenos desencadeantes, ou favorecedores, do aparecimento de células neoplásicas. Ainda um outro tipo de antígenos seriam os oncofetais, que poderão ter alguma relevância no diagnóstico de tumores, mas provavelmente serão pouco importantes na capacidade reactiva do sistema imunitário contra eles. Teríamos, ainda, que considerar os antígenos modificados de grupo sanguíneo, de histocompatibilidade; modificados ou mesmo naturais, mas não vulgares na expressão do hospedeiro, cuja importância é relativamente discreta na capacidade de levar o sistema imunitário a reagir contra estes tumores.

Consequentemente, e apesar de toda esta panóplia antigénica, as repetidas propostas de obtenção de vacinas contra tumores não têm conseguido atingir os propósitos desejados, atendendo especialmente aos mecanismos de diversificação antigénica e de fuga ao sistema imunitário conseguidos pela célula neoplásica, como veremos mais à frente.

Logicamente que haverá também outras estruturas que não são propriamente antigénicas, mas que são importantíssimas para o reconhecimento imunoinflamatório, particularmente os ligantes que possam ser identificados pelas células fagocitárias, especialmente os Macrófagos (Mø) e os Polimorfonucleados neutrófilos (PMNn), e os ligantes reconhecidos pelas próprias células *Natural Killer* (células NK).

Este conjunto vasto de possível antigenicidade da célula tumoral, com certeza que nalguns casos existirá, mas o que acontece é que não basta haver antigenicidade para o sistema imunitário poder funcionar. É necessário haver ambiente propício (dependente de características várias do hospedeiro, desde genéticas a nutricionais, por exemplo) que, muitas vezes, é impedido de existir pela própria biologia da célula neoplásica. Neste sentido poderíamos falar de fuga à resposta imunoinflamatória. A célula neoplásica não é uma célula indefesa, é uma célula com imensa capacidade de resposta biológica (eventualmente um tanto anárquica, o que poderá futuramente vir a ser explorado nos métodos terapêuticos, ou na indução de respostas biológicas

falhar a reactividade anti-proliferativa contra os tumores? Basicamente porque, quer seja por mecanismos específicos, quer seja por mecanismos inespecíficos, o sistema imunoinflamatório, frequentemente, não tem capacidade, ou oportunidade, para destruir as células tumorais.

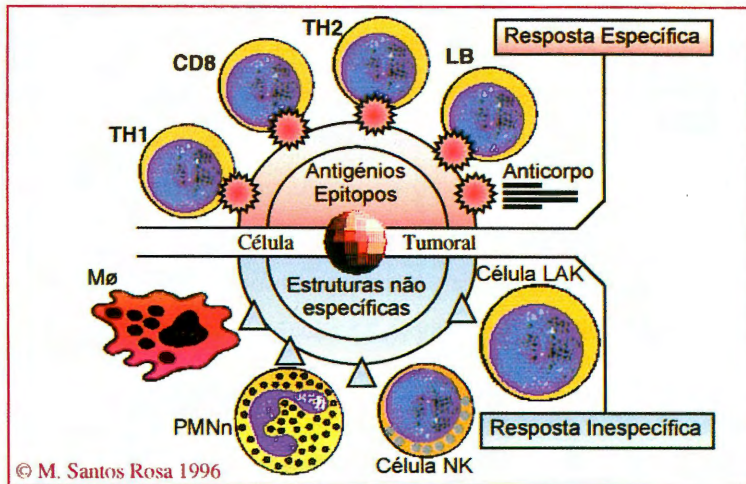


Fig.3 - Reactividade biológica específica e inespecífica, frente a uma célula tumoral.

Na verdade, em relação os MØs, PMNs e células NK, apesar de terem uma função citolítica não dependente da antigenicidade e conseguirem lutar contra a célula tumoral, mesmo que elas não apresentem neo-antigenicidade, mecanismos tão simples como a produção de prostaglandina E2 por uma célula neoplásica levam a que as células NK deixem de se diferenciar e activar, e levam, ainda, a um bloqueio da produção de Factor do Necrose Tumoral (TNF), considerado também muito importante na destruição citotóxica dos tumores.

Aliás, os MØs, elementos fundamentais e plurivalentes, desde a acção fagocítica à proteolítica, à apresentação antigénica e à estimulação ou criação de um ambiente próprio para uma resposta citolítica, devem ser também encarados como uma faca de dois gumes. Isto porque tanto podem ser importantes na defesa anti-tumoral, através da fagocitose, da acção proteolítica, da emissão de substâncias tóxicas (como o óxido nítrico) que façam regredir o tumor, como, por outro lado, alguns tipos ou subtipos macrofágicos, são capazes de levar a um crescimento tumoral, particularmente pela produção de factores angiogénicos que, levando a um aumento de irrigação pela formação de novos vasos no tumor, permitem realmente uma boa nutrição do tumor e com isso estabelecem um alicerce de crescimento do próprio tumor. Temos, portanto, uma dualidade de actuação dos MØs, sabendo-se que haverá macrofagos

Depois, temos também o desprendimento celular dos antígenos. Os antígenos solubilizados serão uma fonte de diversão e confusão para o sistema imunitário, que reage contra eles, deixando perfeitamente livres as células tumorais para poderem proliferar.

Teremos ainda outros mecanismos que levem à tolerância imunitária, para além das já referidas baixa dose antigénica e alta dose antigénica tumoral, muitas vezes por imunomodulação activa do próprio hospedeiro. E existe também o sequestro linfocitário, muito característico nalguns tumores, que impede que as células imunoinflamatórias, sobretudo os linfócitos, possam chegar junto às células tumorais.

Mas, actualmente, talvez duas ou três áreas possam ser mais importantes dentro de uma sistematização geral da fuga à resposta imunoinflamatória. São elas: a modificação da adesividade e da comunicação celulares, ligada à expressão de moléculas de adesividade, de ligantes, e de receptores (quer na célula tumoral, quer nas células do sistema imunoinflamatório); a acção moduladora sobre a resposta imunitária, promovida activamente pelo tumor através da libertação de citocinas; a acção moduladora sobre a resposta inflamatória, nomeadamente pela produção tumoral de modificadores dessa resposta, como as prostaglandinas e os inibidores proteásicos.

Se acabámos de abordar os mecanismos de fuga à resposta imunitária por parte das células neoplásicas, pelo menos os mais genéricos, devemos sistematizar, agora, a acção do sistema imunoinflamatório sobre a célula tumoral, partindo do princípio que ela apresenta uma neo-antigenicidade (capaz de levar a um alerta imunitário), ou uma expressão molecular que permita que células inespecíficas da vertente imunoinflamatória entrem em acção contra a célula tumoral. Assim teríamos (Fig.3) por um lado a presença de estruturas específicas, portanto, de antígenos/epitopos e a possibilidade de estimular a reactividade por linfócitos T (LT), por Linfócitos B (LB) e por anticorpos (embora os anticorpos quase sempre não tenham capacidade citolítica sobre o tumor e sirvam mais de camuflagem antigénica, como já se referiu) e, por outro, um conjunto de estruturas/receptores não específicos que permitam a acção das células fagocitárias (em geral Mø, PMN, etc.) e também de células *killer* linfocitárias, sobretudo as NK e as *Lymphokine Activated Killer* (LAK), que não tendo especificidade de acção contra antígenos tumorais, podem, no entanto, reconhecer estruturas das células neoplásicas e reagir contra elas.

Porque é que, com todo este arsenal de resposta biológica, acaba por, em muitos casos,

numa polarização Th2 e em mecanismos efectores de hipersensibilidade imediata (contrariamente à polarização Th1, que proporciona mecanismos de hipersensibilidade retardada), habitualmente menos eficaz na reactividade anti-tumoral, conforme já foi referido.

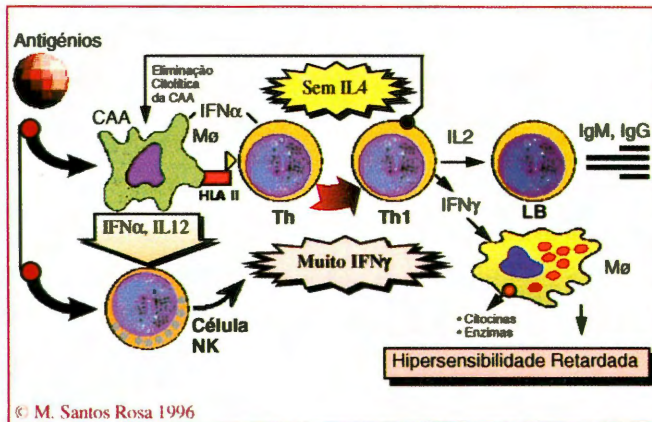


Fig.4 - Desenvolvimento preferencial dos linfócitos CD4 Th1.

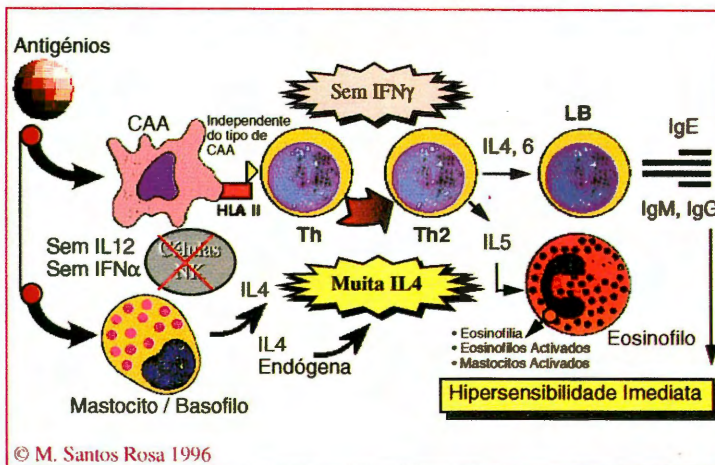


Fig.5 - Desenvolvimento preferencial dos linfócitos CD4 Th2.

Mas não só o ambiente de polarização Th1/Th2 pode ser importante, mas também outros aspectos da interacção entre a resposta imunoinflamatória e a célula neoplásica, como a própria adesividade celular. Sabemos que, basicamente, para que uma célula imunoinflamatória possa ligar-se a uma célula tumoral e, assim, seja capaz de emitir sinais citotóxicos, ela precisa de exprimir (a célula imunoinflamatória) factores de adesividade como o *Leucocyte Function Antigen* (LFA-1) e a célula tumoral as *Intercellular Adhesion Mol-*

protectores contra a proliferação tumoral e macrófagos que são inductores da proliferação tumoral. Contudo, não se deverá entender esta afirmação no simples contexto de diferentes tipos celulares (uns bons e outros maus), mas também de que a mesma célula poderá desempenhar papéis diferentes, consoante o microambiente em que actua.

Os próprios linfócitos também não deixam de ter esta actuação dupla: se, por um lado, eles podem criar um microambiente de imunomodulação e de citotoxicidade promotora da erradicação do tumor, também podem ser favorecedores do crescimento tumoral por imunomodulação incorrecta, favorecendo o aparecimento de factores de crescimento tumoral, criando quimeras imunológicas, levando a uma exaustão do próprio sistema imunitário, e inclusive permitirem uma incorrecta polarização linfocitária, nomeadamente dentro da dicotomia Th1/Th2, conduzindo, por exemplo, à produção de anticorpos e não à acção citolítica.

Aliás, neste momento, apesar de se viver a moda imunológica da inclusão em qualquer situação fisiopatológica dos linfócitos Th1 e Th2, não deixa de ser verdade que, sob o ponto de vista da biologia tumoral, incluindo a metastização, a possível polarização Th1/Th2 é extremamente importante, nomeadamente porque a polarização Th2, induzindo apenas a uma produção eficaz de anticorpos (IgG, IgM, IgE), será na maioria dos casos perfeitamente desajustada em relação ao tumor. Seria bom, genericamente nas situações de relação sistema imunitário/tumor primitivo, ou metástase, que houvesse uma polarização Th1 e essa polarização implicasse um processo citotóxico/citolítico suficientemente amplo e eficaz para erradicar as células neoplásicas. Ora, para haver uma polarização Th1, ou Th2, é necessário um microambiente que correctamente faça essa polarização. E esse microambiente é dependente do tipo de antígeno, da concentração do antígeno, da própria forma de apresentação do antígeno e, sobretudo, das células acessórias que estão implicadas na apresentação antigénica, ou no processo inflamatório concomitante.

É, concretamente, a presença de células NK, ou de basófilos e mastócitos e a respectiva produção de citocinas que poderão criar um ambiente característico de polarização Th1, ou Th2 (Figs. 4 e 5). As células NK, com a produção de Interferão gama (IFN- γ), sem produção de Interleucina 4 (IL-4), e a consequente polarização Th1, inscrevem-se num ambiente caracterizado por Células Apresentadoras de Antígeno (CAA) com produção de Interferão alfa (IFN- α) e de Interleucina 12 (IL-12). Por outro lado, a intervenção de células acessórias, como basófilos e mastócitos, com grande produção de IL-4, sem produção de IFN- γ , resulta

ele poder eliminar as células tumorais; ou passa por se criar uma sistema de reactividade celular citotóxica capaz de reagir contra o tumor, nomeadamente através de linfocitos citotóxicos/citolíticos retirados do doente, induzidos e expandidos *in vitro* e re-introduzidos no indivíduo.

Qualquer destas tentativas terapêuticas tem os seus prós e os seus contras, devendo salientar-se que, por exemplo, a imunomodulação por citocinas começa apenas agora a dar alguns passos significativos, uma vez que já se conhecem algumas das acções concretas de um número importante destas moléculas, desde as citocinas clássicas (interleucinas, factores de necrose tumoral, interferões, factores de crescimento, etc.), até às moléculas de orientação e de selecção das células, particularmente as quimiocinas, com a sua capacidade de recrutar selectivamente células, e às moléculas de adesividade, nomeadamente das famílias das integrinas, das selectinas, da super-família das imunoglobulinas, e outras.

Quanto aos anticorpos monoclonais (que foram durante muito tempo uma moda importante), para além da dificuldade de se encontrarem especificidades próprias de um determinado tumor (e que sejam temporalmente constantes), há a dificuldade de veicular substâncias tóxicas, utilizando o anticorpo monoclonal como transportador. É fácil de entender que o veicular uma substância radioactiva, ou de uma toxina, cria efeitos extremamente indesejáveis, porque a administração endovenosa de um monoclonal deste tipo acaba por levar a uma toxicidade endotelial sistémica, na sua viagem pelos vasos, extremamente grave, e precedendo a sua eventual chegada ao local do tumor. Assim, seria muito mais interessante, por exemplo, a utilização de uma enzima acoplada ao anticorpo monoclonal que não tivesse qualquer género de toxicidade por si só; depois do monoclonal se ter fixado ao tumor, seria administrado, também por via sistémica, um substrato enzimático, perfeitamente inócuo, mas que ao ser degradado localmente (na zona do tumor) pela enzima fixada ao anticorpo monoclonal, criaria aí sim, através da degradação do substrato, substâncias tóxicas que iriam destruir o tumor.

Da mesma forma, a evolução dos próprios anticorpos monoclonais, desde minianticorpos (em que apenas as zonas de ligação aos epitopos se mantêm presentes, portanto com muito maior capacidade de infiltração no tumor, uma vez que são moléculas relativamente pequenas), aos anticorpos quiméricos (sem problemas de neo-antigenicidade e, portanto, de imunogenicidade, uma vez que apenas tem um pequeno fragmento de especificidade, o extremo

ecules (ICAMS 1, 2 e 3). Ora, a expressão destas moléculas de adesividade, fundamentais para uma interacção entre células de defesa biológica e as células neoplásicas, está também dependente do ambiente de citocinas e de uma série de características metabólicas da própria célula neoplásica que pode, inclusive, libertar-se da acção das células de defesa através da modificação, ou da não apresentação, destas moléculas de adesividade (Fig.6). Também será importante referir que certas terapêuticas imunológicas, particularmente terapêuticas com o IFN- γ , ao modificarem a expressão de algumas moléculas de adesividade, como a dos ICAMS, podem melhorar a acção das células de defesa (favorecendo a sua ligação às células tumorais), mas também facilitar a indução de metástases (por estimulação da ligação dos ICAMS, por exemplo, a substâncias características da matriz extracelular, ou a moléculas especializadas de adesividade celular presentes nos endotélios).

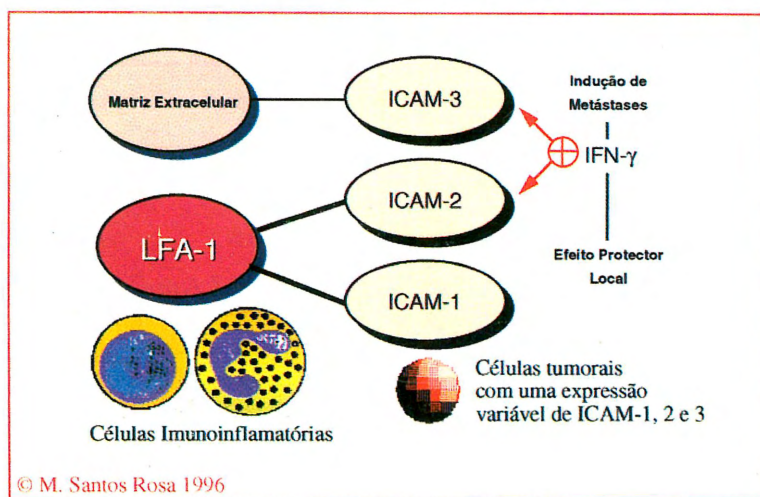


Fig.6 - Factores de adesividade celular e acção do IFN- γ .

Do que se referiu é evidente que actualmente qualquer terapêutica de base imunológica, ou qualquer possibilidade de imunomodulação no sentido de favorecer a erradicação de um tumor, passa pelo uso de citocinas, capazes, como o IFN- γ , de potenciar certas acções citotóxicas e citolíticas, de modificar moléculas de adesividade, etc; passa por outras citocinas como, por exemplo o TNF, capaz de uma acção citotóxica directa e da indução de apoptose, mas com efeitos colaterais extremamente indesejáveis; passa pela administração de anticorpos monoclonais, na tentativa de se encontrar uma especificidade própria no tumor que esse monoclonal detecte, e sendo o monoclonal transportador, por exemplo, de uma substância tóxica,

No fundo, a relação de um tumor com o sistema imunitário passa, portanto, por mecanismos de reactividade específicos e inespecíficos, que sendo já problemática a nível de tumor primitivo, o será ainda mais a nível de uma metástase. Devemos não esquecer que uma célula tumoral, para ter capacidade metastática, terá que ter capacidade de invasão, de fixação e de sobrevivência. Invasão através de enzimas, através de mobilidade que lhe permitam sair do tumor primitivo e ir à distância criar condições de fixação (logicamente que não se excluem as libertações celulares por desprendimento natural, ou induzido). Capacidade de fixação, através de receptores, de ligantes, de moléculas de adesividade para que, realmente, uma vez à distância, essa célula se consiga fixar, por exemplo, num endotélio capilar (se a metastização foi por via hematogénica) e criar aí uma capacidade de sobrevivência, estruturando condições para a formação de uma metástase. E, finalmente, sobrevivência, através da angiogénese (criação de novos vasos fundamentais como garantia de nutrientes específicos) e através de uma imunomodulação negativa local (no ponto metastático), que não seja impeditiva da sobrevivência dessa metástase.

Dentro das hipóteses de metastização, muitas têm sido ligadas ao sistema imunitário, mas talvez uma das mais interessantes seja a expressão de alguns tipos do CD44 (ou de outras moléculas de *homing*), sendo este CD44 conhecido habitualmente como um receptor de residência linfocitária (permitindo-lhes a fixação aos tecidos), através de ligantes nas células endoteliais e na matriz extracelular, como os hialuronatos, a fibronectina, a laminina, o colagénio, etc.. Deste CD44, que tem uma expressão genética variável, codificada por diversos exons (são conhecidos mais de 10 exons na estrutura do CD44), sabe-se que, por exemplo, a expressão V6 pode permitir a uma célula tumoral, previamente sem capacidade metastática, que venha a ter capacidade metastática (Fig.8). Esta indução do CD44V6 é relativamente rápida (demora 1 a 2 dias em situações experimentais) e desaparece cerca de 7 a 8 dias depois. Resta saber se os ligantes que permitem a fixação do CD44V6 a estruturas orgânicas serão os mesmos do CD44 normal (como receptor de residência linfocitária), portanto células endoteliais, matriz extracelular, ou se haverá, eventualmente para além disso, novos ligantes inclusivamente com alguma especificidade orgânica, que possam justificar a localização anatómica preferencial de alguns tipos de metástases.

FAB, de origem animal, ou de recombinação genética, sendo todo o resto da estrutura principal do anticorpo de origem humana), até aos anticorpos bi-específicos (uma espécie de ponte de ligação entre as células tumorais e as células imunoinflamatórias aproximando-as e permitindo, assim, que a citotoxicidade das células imunoinflamatórias vá actuar na célula tumoral) tem conseguido novas perspectivas de terapêutica imunológica.

Mas, realmente, uma das novas áreas de actuação do sistema imunitário será, sem dúvida, a da obtenção de células reactivas contra os tumores a partir de *Tumor Infiltrating Lymphocytes* (TIL), ou de linfócitos periféricos com reconhecida capacidade anti-tumoral. Este processo baseia-se, em particular, na identificação laboratorial desses linfócitos em que, através de sistemas de citometria de fluxo e cell sorting, é possível distinguir linfócitos com particular reactividade anti-tumoral que, depois, vão ser expandidos em culturas celulares *in vitro*, sobretudo através de citocinas (a IL-2 é fundamental) e de meios de cultura apropriados; finalmente, toda essa massa linfocitária expandida e na qual foi induzida capacidade LAK e citotóxica específica, sem qualquer neo-antigenicidade para o hospedeiro (são as suas próprias células depois de amplificadas *in vitro*) é injectada paralelamente com a administração de factores promotores de citotoxicidade e de crescimento e diferenciação linfocitária, como a IL-2 e o IFN α , por exemplo (Fig. 7). Este tipo de atitude terapêutica abre novas possibilidades, embora fique quase sempre limitado à presença de linfócitos com especificidade anti-tumoral e ao facto de essas antigenicidades virem a permanecer no tumor, uma vez que, se elas se modificarem, de nada vale a administração de células citotóxicas contra estruturas que já não existem mais nas células tumorais em causa.

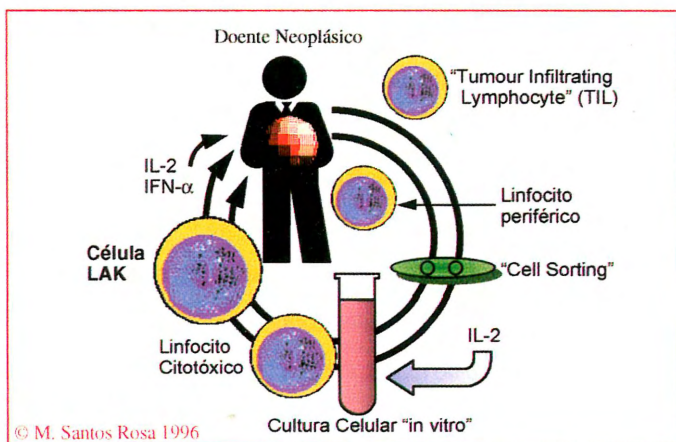


Fig. 7 - Activação laboratorial de linfócitos citotóxicos e "killer".

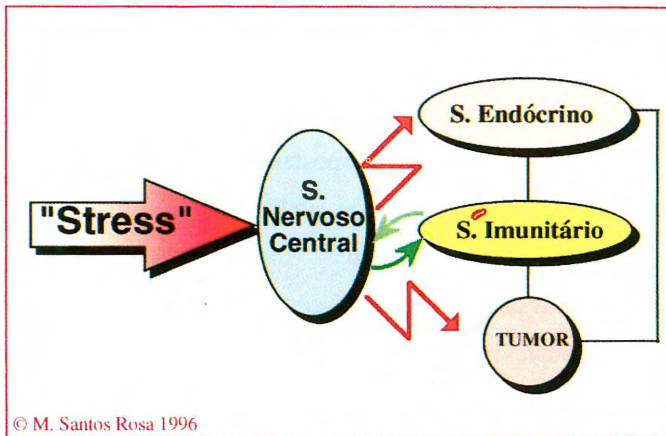


Fig.9 - Sistema Neuroimunoendócrino.

Será, por isso, importante criar estratégias não apenas de estudos moleculares e celulares, mas de definição dos nossos sistemas fisiológicos de resposta imunoinflamatória, ainda bastante desconhecidos no seu todo. Não basta sabermos que existem diversos subtipos de linfócitos e que, na moda dos anos 90, a polarização Th1/Th2 seja um marco fulcral para uma correcta defesa contra uma célula neoplásica mas, para além disso, é realmente fundamental conhecermos que existe um todo imunológico, que na sua totalidade não é um somatório de meros eventos moleculares e celulares, mas sim uma rede intrincada de processos biológicos integrados e dependentes de outros sistemas, como o nervoso central e o endócrino.

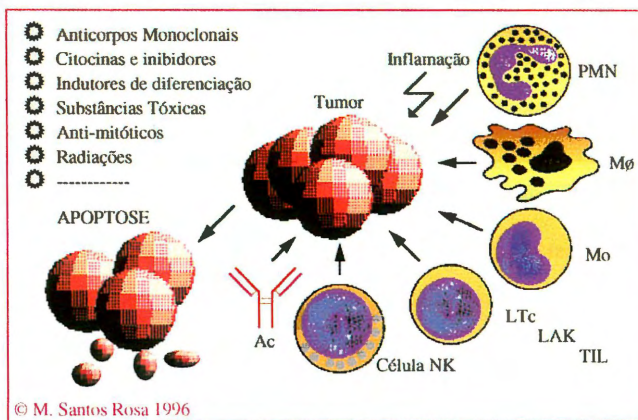


Fig.10- Alguns aspectos da terapêutica e vigilância oncológica

Teremos, certamente, que nos render à evidência que todo um arsenal biológico e terapêutico (resumido na Fig.10) continua a deixar-nos vulneráveis ao cancro. Afinal não estará tão somente nos mecanismos reguladores da apoptose da célula neoplásica a explicação

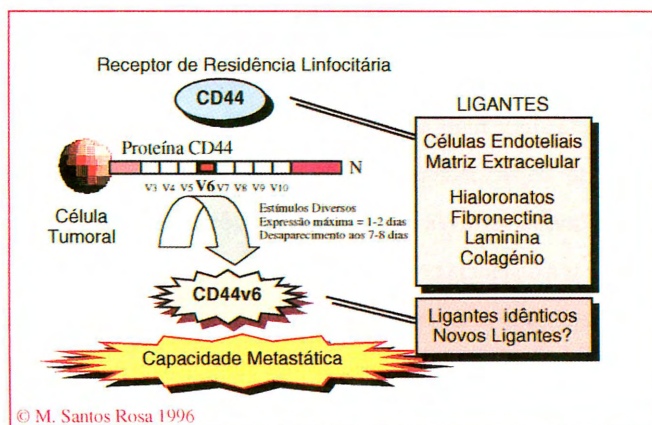


Fig.8 - Capacidade metastática e expressão de CD44 V6.

Fica, desta maneira, a noção que desde o processo tumoral primitivo, aos processos de proliferação e de metastização, até às próprias estratégias terapêuticas, o sistema imunitário terá um papel relevante de relação com as células neoplásicas e que, assim, a maioria das situações que afectem o sistema imunitário, particularmente todas aquelas que possam criar uma imunodepressão, possam ser favorecedoras da proliferação/metastização tumoral.

Neste sentido, fenómenos tão banais já no nosso quotidiano, como o *stress* e actos médicos em que se incluem a cirurgia e a anestesia, pela capacidade que essas situações têm de modificar o nosso sistema imunitário, nomeadamente através de mediadores neuroendócrinos, levam muitas vezes a situações de imunodeficiência, favorecedoras do aparecimento de neoplasias e da proliferação tumoral. Deveremos, portanto, ter em conta que o estudo da relação entre o sistema imunitário e as células neoplásicas não se pode limitar apenas à constatação de fenómenos biológicos *in vitro* (ditada por esquemas experimentais), mas também a uma observação atenta da relação de factores do nosso quotidiano, como o já referido *stress*.

A diversidade do sistema imunitário ao reagir perante o *stress* e a observação atenta da existência de eixos neuroimunoendócrinos irá permitir uma melhor compreensão da funcionalidade do sistema imunoinflamatório, e do que será decisivo na correcta protecção contra o fenómeno neoplásico, os tumores e metastizações daí decorrentes (Fig.9).

Glossário

Anticorpo (Ac) - Glicoproteína com uma estrutura molecular designada por Imunoglobulina (Ig). Tem capacidade de ligação específica ao antígeno (paratopo do Ac com o epitopo do Ag). A estrutura básica de uma Ig é constituída por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas ligadas por pontes dissulfeto. Existem cinco classes de Igs (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE) caracterizadas pelo tipo de cadeia pesada.

Anticorpo Monoclonal - Anticorpo produzido por um único clone linfocitário. Laboratorialmente dependente da obtenção de um hibridoma (fusão de uma célula imunológica de memória com uma célula tumoral - memória/imortalidade), tem como aplicação fundamental a identificação de antígenos (epitopos).

Antígeno (Ag) - Molécula que despoleta a resposta imunitária específica, através de anticorpos, ou de linfócitos. É habitualmente estranho ao sistema imunitário, caso contrário designa-se por autoantígeno. Embora possa estimular directamente os linfócitos, normalmente é processado e apresentado pelas células apresentadoras de antígeno.

Apoptose - Morte celular programada, sem necrose, ou reacção inflamatória periférica. A célula apoptótica caracteriza-se por encolher e emitir pequenas bolhas (corpos apoptóticos), como se estivesse a “ferver”. Várias moléculas controlam o processo de apoptose, sendo de muita importância o facto de um dos indutores de apoptose ser o desprendimento celular (uma célula normal perdendo o contacto com as células e estruturas vizinhas entra em apoptose, facto que não acontece com as células tumorais metastáticas).

CD44 - Molécula de residência linfocitária, permitindo a aderência dos linfócitos aos endotélios vasculares, inclusive nas vénulas de endotélio alto. Algumas variantes (V6) podem servir como base de capacidade metastática. Tem como ligantes diversas estruturas das matrizes extracelulares, como os hialuronatos, o colagénio, a fibronectina, a laminina, etc.).

Células Apresentadoras de Antígeno (APC) - Células que apresentam o antígeno conjuntamente com a sua própria expressão do Complexo Major de Histocompatibilidade (MHC) aos linfócitos. O reconhecimento do conjunto antígeno/MHC é feito pelo Receptor dos Linfócitos T (TCR). Este reconhecimento apresenta restrição MHC geral (a APC e o linfócito devem ser singénicos) e particular (a apresentação aos linfócitos CD4 é feita apenas pelo MHC da classe II e aos CD8 pelo MHC da classe I). Abreviadas em Português por CAA.

Células LAK (Lymphokine Activated Killer) - Células NK activadas por citocinas, como a Interleucina-2 (IL-2). Mostram uma capacidade citotóxica aumentada para vírus e células tumorais.

Células Natural Killer (NK) - Linfócitos citotóxicos (CD3 negativos) sem receptores específicos para o antígeno. Também designados por *Large Granular Lymphocytes* (LGL), atendendo ao citoplasma granuloso. Caracterizam-se pelos Ags de membrana CD56 e CD16.

Citocinas - Designação genérica para um conjunto vasto de moléculas, com a função principal de comunicação intracelular. Inclui as interleucinas, as monocinas, as linfocinas, os interferões, os factores de necrose tumoral, os factores de crescimento e as

fundamental do bom ou mau evoluir de um tumor? Por certo que não, pois a vulnerabilidade que nos assusta máscara a enorme capacidade de defesa antitumoral exercida pelas nossas respostas imunoinflamatórias. Quase sempre esquecemos (porque não damos conta) as inúmeras vezes que, na nossa vida, estas respostas eliminaram células tumorais e nos propiciaram a manutenção de saúde, mas é-nos infelizmente fácil apontarmos as falhas de resposta, traduzidas no aparecimento do cancro.

Foi escrito falhas, mas deveria ter sido escrito condicionalismos, fundamentados na capacidade agressiva, de sobrevivência, da célula tumoral e da complexidade do sistema imunoinflamatório e das suas relações com a rede de resposta biológica neuroimunoendócrina. Tentemos, por isso, e como já foi referido, criar estratégias coerentes de utilização dos potenciais biológicos e farmacológicos na luta contra o cancro.

Só assim, poderemos fazer uso das citocinas como meio terapêutico imunomodulador, poderemos distinguir linfócitos com capacidade anti-tumoral e dar alguma realidade prática à plethora de experiências animais na área da imunologia tumoral. E, mais do que isso, só assim poderemos distinguir o doente neoplásico, que com certeza não será o mesmo que distinguir neoplasias, uma vez que as neoplasias se podem catalogar em esquemas mais ou menos estanques, enquanto que os doentes neoplásicos, à semelhança de praticamente os doentes de todos os outros foros, têm um individualismo de reactividade imunoinflamatória muito próprio. Este individualismo cria microambientes na relação tumoral que podem dar uma garantia de defesa anti-tumoral ou, pelo contrário, um favorecimento da evolução tumoral.

A orientação actual será, portanto, a da identificação em cada indivíduo dos processos biológicos imunoinflamatórios que devam ser estimulados e dos que devam ser suprimidos, e não propriamente da procura de esquemas terapêuticos universais.

Para isso será decisiva uma intensa colaboração multidisciplinar e a humildade de se reconhecer que, apesar da muita evolução científica a que se assiste, ainda é enorme o desconhecimento da biologia tumoral e dos meandros e diversidade das respostas de defesa orgânica.

se três subtipos de LTCD4 (Th0, Th1 e Th2). Os LTCD4 Th2 representam os *helper* clássicos, levando a fenómenos de hipersensibilidade imediata, com a produção de IgE, mas os Th1 induzem respostas de hipersensibilidade retardada, com elevada actividade citotóxica.

Linfócitos T CD8 (LTCD8) - Subtipo de linfócito T (CD3) ao qual são atribuídas funções citotóxicas e, eventualmente, de supressão da resposta imunitária.

Macrófago (Mφ) - Célula derivada do monócito circulante, sendo o protagonista do sistema mononuclear fagocitário. Para além da actividade fagocítica, tem um importante papel na apresentação antigénica. Pode exprimir HLA da classe II (funcionando como uma célula acessória no processamento e na apresentação antigénica), ou HLA da classe I, representando o fagócito clássico. Caracteriza-se pelo Ag de membrana CD14.

MHC (Major Histocompatibility Complex) - Conjunto de genes codificadores do sistema de histocompatibilidade humana e animal, HLA e H2 (ratinho). Habitualmente confundido, e por isso utilizado como substituto do HLA. Abreviado em Português por CMH.

Polimorfonucleados (PMN) - Células frequentemente designadas por granulócitos, que apresentam três tipos: neutrófilos, basófilos, eosinófilos. Para além das capacidades citotóxicas, estas células podem intervir na orientação da resposta imunitária, polarizando-a.

Sistema Imunoinflamatório - Sistema complexo, que engloba não só os principais elementos do sistema imunitário (linfócitos, anticorpos, células acessórias) como também os do sistema inflamatório (leucócitos em geral, sistema do complemento, proteínas da resposta inflamatória).

TCR (T Cell Receptor) - Molécula membranar dos linfócitos T, capaz de se ligar especificamente ao antígeno (epitopo) na presença de uma molécula do MHC.

TIL (Tumor Infiltrating Lymphocytes) - Linfócitos que se encontram a infiltrar a estrutura tumoral. São considerados como podendo ter uma alta reactividade contra o tumor.

TNF (Tumor Necrosis Factor) - Os factores de necrose tumoral (α e β) são citocinas com uma actividade lítica sobre tumores, particularmente dos animais de experiência, tendo-se revelado extremamente tóxicos no ser humano, a ponto de ser considerado um dos principais indutores do choque séptico. Contudo, a produção fisiológica de TNF é fundamental na defesa contra agressores biológicos, incluindo as células neoplásicas.

Tolerância - Situação de não reactividade imunológica frente a estímulos específicos. Pode surgir naturalmente por anergia, deleção, ou por supressão específica de clones linfocitários. É induzível por fármacos imunossupressores.

quimiocinas.

Epitopo - Região do antígeno que se liga especificamente ao paratopo do anticorpo, ou ao TCR dos linfócitos T. Também conhecido por determinante antigénico.

FAB (Fragment Antigen Binding) - Região da molécula de imunoglobulina que contém o paratopo. Consiste em parte das duas cadeias pesadas e nas duas cadeias leves.

HLA (Human Leukocyte Antigen) - Sistema genético mais importante dentro do MHC, localizado no braço curto do cromossoma 6. Apresenta três classes (I, II e III). A classe I engloba os antígenos HLA codificados pelos genes HLA-A, B, C e E. A classe II os HLA-DP, DQ e DR. A classe III inclui os genes para as fracções C3, C4 e FB do complemento e para a citocina TNF (Tumor Necrosis Factor).

ICAMS (Intercellular Adhesion Molecules) - Moléculas de adesividade da superfamília das imunoglobulinas. Apresentam três tipos fundamentais: ICAM-1 (CD54), ICAM-2 (CD102) e ICAM-3 (CD50). Têm como ligantes as β -2 integrinas leucocitárias, sendo importantes mediadoras da adesividade dos leucócitos aos endotélios.

Interferão alfa (IFN α) - Citocina produzida pelos fagócitos mononucleados, extremamente polimorfa (pelo menos vinte e duas variantes). Inicialmente identificado como um inibidor da replicação de vírus, é também um importante mediador inflamatório.

Interferão gama (IFN γ) - Citocina produzida pelas células NK e linfócitos T (especialmente CD4 Th1). É um activador dos macrófagos, induzindo a expressão HLA da classe II e aumentando a citotoxicidade para patógenos intracelulares. Também induz a expressão HLA da classe I, especialmente nos linfócitos B e nas células NK. Representa o principal sinal para a polarização Th1.

Interleucina-12 (IL-12) - Citocina produzida por macrófagos e por diversas células acessórias. Activa as células NK, que por sua vez produzem IFN γ , levando à polarização Th1.

Interleucina-2 (IL-2) - Citocina produzida por linfócitos, particularmente LT CD4. É um regulador da resposta imunitária, induzindo o crescimento e proliferação dos linfócitos T. Estimula a actividade NK e é um factor de crescimento para os linfócitos B. Pode considerar-se como indutora da polarização Th1.

Interleucina-4 (IL-4) - Citocina produzida por linfócitos T activados, especialmente CD4 Th2 e por mastócitos e basófilos. É um factor de crescimento para os linfócitos B e polariza os linfócitos CD4 para Th2, induzindo a produção de anticorpos.

LFA-1 (Leukocyte Function Antigen) - Molécula de adesividade (CD11a/CD18) da superfamília das integrinas. Tem como ligantes as moléculas ICAM-1, 2 e 3, sendo importante para a ligação dos leucócitos aos endotélios.

Linfócito (L) - Célula com receptores específicos para o Antígeno (Ag). Existem dois tipos principais de linfócitos, os T (LT) e os B (LB), amadurecidos no timo e na medula óssea, respectivamente. Os LT são responsáveis pela imunidade de mediação celular e os LB pela imunidade de mediação humoral, levando à produção de anticorpos após transformação em plasmócito. Caracteriza-se pelo Ag de membrana CD45.

Linfócitos T CD4 (LTCD4) - Subtipo de linfócito T (CD3), inicialmente associado à função *helper* (auxiliar da produção de anticorpos pelos linfócitos B). Actualmente conhecem-

- antigen for monitoring metastatic breast cancer during first-line chemotherapy and follow-up. *Clin Chem*: 42, 564-575, 1996
- Soussi T. The humoral response to the tumor-suppressor gene-product p53 in human cancer: implications for diagnosis and therapy. *Immunol Today*: 17, 354-356, 1996
- Srivastava P.K.; Udono H.: Heat Shock Protein-Peptide Complexes in Cancer Immunotherapy. *Curr Opin Immunol*: 6, 728-732, 1994.
- Stassmann G.; Kambayashi Inhibition of experimental cancer cachexia by anti-cytokine and anti-cytokine-receptor therapy. *Cytokines and Molecular Therapy*: 1, 107-113, 1995
- Stoter G.; Goey S.H.; Eggermont A.M. et al. Interleukin-2. The Experience of the Rotterdam Cancer Institute. *Biotherapy*: 2, 261-265, 1990.
- Streilein J.W.; Taylor J.R.; Vincek V. et al. Immune Surveillance and Sunlight-Induced Skin Cancer. *Immunol Today*: 15, 174-179, 1994.
- Tinnemans M.M.; Lenders M.H.J.; Ten Velde G.P. et al. S-Phase Arrest of Nutrient Deprives Lung Cancer Cells. *Cytometry*: 19, 326-333, 1995.
- Topalian S.L.: MHC Class II Restricted Tumor Antigens and the Role of CD4+ T Cells in Cancer Immunotherapy. *Curr Opin Immunol*: 6, 741-745, 1994.
- Whiteside T.L.; Herberman R.B.: The Role of Natural Cells in Immune Surveillance of Cancer. *Curr Opin Immunol*: 7, 704-710, 1995.
- Witte O.N.; Boon T.: Cancer. *Curr Opin Immunol*: 7, 657-658, 1995.
- Zier K.; Gansbacher B.; Salvadori S.: Preventing Abnormalities in Signal Transduction of T Cells in Cancer: The Promise of Cytokine Gene Therapy. *Immunol Today*: 17, 39-45, 1996.

BIBLIOGRAFIA

- Alexandroff AB, Jackson AM, Esuvaranathan K. et al. Autocrine Regulation of ICAM-1 Expression on Bladder Cancer Cell Lines: Evidence for the Role of IL-1 δ . *Immunology Letters*: 40, 117-24, 1994.
- Aliprantis AO, Diez-Roux G., Mulder L. C. F. et al.: Do Macrophages Kill through apoptosis? - *Immunol Today*: 17, 573-576, 1996
- Arai K.; Iiai T.; Nakayama M. et al. Adhesion Molecules on Intermediate TCR Cells. I. Unique Expression of Adhesion Molecules, CD44+ L-Selectin-, on Intermediate TCR Cells in the Liver and the Modulation of Their Adhesion by Hyaluronic Acid. *Immunology*: 84, 64-71, 1995.
- Arch R.; Wirth K.; Hofmann M. et al. Participation in Normal Immune Responses of a Metastasis-Inducing Splice Variant of CD44. *Science*: 257, 682-685, 1992.
- Ashwell J.D.; Berger N.A.; Cidlowski J.A. et al. Coming to Terms with Death: Apoptosis in Cancer and Immune Development. *Immunol Today*: 15, 147-151, 1994.
- Beun G.D.; Van De Velde J.H.; Fleuren G.J.: T-Cell Based Cancer Immunotherapy: Direct or Redirected Tumor-Cell Recognition? *Immunol Today*: 15, 11-15, 1994.
- Browning J.M.; F. Bodmer W. MHC antigens and cancer: implications for T-cell surveillance. *Cur Opi Immunol*: 4, 613-618, 1992
- Forni G.; Cavallo F.; Consalvo M. et al. Molecular approaches to cancer immunotherapy. *Cytokines and Molecular Therapy*: 1, 225-248, 1995
- Goldenberg D.M.; Larson S.M.; Reisfeld R.A. et al. Targeting Cancer with Radiolabeled Antibodies. *Immunol Today*: 16, 261-264, 1995.
- Horst E.; Meijer C.J.; Duijvestijn A.M. et al. The Ontogeny of Human Lymphocyte Recirculation: High Endothelial Cell Antigen (HECA-452) and CD44 Homing Receptor Expression in the Development of the Immune System. *Eur.J.Immunol.*: 20, 1483-1489, 1990.
- Jackson A.M., Alexandrov A.B., Prescott S. et al. Role of Adhesion Molecules in Lymphokine-Activated Killer Cell Killing of Bladder Cancer Cells: Further Evidence for a Third Ligand for Leucocyte Function-Associated Antigen-1. *Immunology*: 76, 286-91, 1992.
- Jones M, Philip T, Palmer P. et al. The Impact of Interleukin-2 on Survival in Renal Cancer: A Multivariate Analysis. *Cancer Biotherapy*: 8, 275-88, 1993
- Jurcic J.G.; Scheinberg D.A.: Recent Developments in the Radioimmunotherapy of Cancer. *Curr Opin Immunol*: 6, 715-721, 1994.
- Kahn A.: Thérapie Génique et Immunothérapie Active du Cancer. *Médecine et Sciences*: 8, 80, 1992.
- Koopman G.; Heider K.H.; Horst E. et al. Activated Human Lymphocytes and Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas Express a Homologue of the Rat Metastasis-Associated Variant of CD44. *J.Exp.Med.*: 177, 897-904, 1993.
- Kos J. Cathespins & their inhibitors - new factors for prognosis in cancer. *European Clinical Laboratory*: June, 16, 1996
- Kryworuckho M.; Diaz-Mitoma F.; Kumar A.: CD44 Isoforms Containing Exons V6 and V7 Are Differentially Expressed on Mitogenically Stimulated Normal and Epstein-Barr Virus-Transformed Human B Cells. *Immunology*: 86, 41-48, 1995.
- Levey D.L.; Srivastava P.K. Alterations in T cells of cancer-bearers: whence specificity? *Immunol Today*: 17, 365-368, 1996
- Livingston O.P. Construction of cancer vaccines with carbohydrate and protein (peptide) tumor antigens. *Cur Opi Immunol*: 4, 624-629, 1992
- Malik S.; Waxman J. Cytokines and Cancer. *BMJ*: 305,265-267, 1992
- Matthews C.D.; O. Smith F.; D. Bernstein I. Monoclonal antibodies in the study and therapy of hematopoietic cancers. *Cur Opi Immunol*: 4, 641-646, 1992
- Melief C.J.M.; Offringa R.; Toes R.E.M. et al. Peptide-based cancer vaccines. *Curr Opin Immunol*: 8, 651-657, 1996
- Ojeifo O.J.; Su N.; S. Ryan U. et al. Towards endothelial-cell-directed cancer immunotherapy: in vitro expression of human recombinant cytokine genes by human and mouse primary endothelial cells. *Cytokines and Molecular Therapy*: 2, 89-104, 1996
- Ottenhoff H. M.T. Selective modulation of T-cell responses in autoimmunity and cancer. *Immunol Today*: 17, 54-55, 1996
- Pardoll D.: Cancer. *Curr Opin Immunol*: 6, 705-706, 1994.
- Pardoll D.M. Cancer vaccines - a road map for the next decade. *Curr Opin Immunol*: 8, 619-621, 1996
- R. Green D., Martin J.S. - The Killer and the executioner: how apoptosis control malignancy. *Cur Opi Immunol*: 7, 694-703, 1995
- Reisner Y.; Segall H.: Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Cancer Therapy. *Curr Opin Immunol*: 7, 687-693, 1995.
- Restifo N.P.; Esquivel F.; Kawakami Y. et al. Identification of Human Cancers Deficient in Antigen Processing. *J.Exp.Med.*: 177, 265-272, 1993.
- Rettig J.W. Immunogenetics of cell surface antigens of human cancer. *Cur Opi Immunol*: 4, 630-640, 1992
- Riethmüller G.; P. Johnson J. Monoclonal antibodies in the detection and therapy of micrometastatic epithelial cancers. *Cur Opi Immunol*: 4, 647-655, 1992
- Rosenberg S.A. The Immunotherapy and Gene Therapy of Cancer. *Journal of Clinical Oncology*: 10, 180-199, 1992
- Seiter S.; Arch R.; Reber S. et al. Prevention of Tumor Metastasis Formation by Anti-Variant CD44. *J.Exp.Med.*: 177, 443-455, 1993.
- Sölétormos G.; Nielsen D.; Schjölter V. et al. Tumor markers cancer antigen 15.3, carcinoembryonic antigen, and tissue polypeptide

Neste capítulo 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.

Osteossarcoma

Definição: Lesão maligna caracterizada pela produção de osteóide e/ou osso imaturo pelas células tumorais, 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 e 25 anos, sendo 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⁽¹⁾ (Fig. 1).

Outros ossos atingidos: Úmero (maior incidência região proximal), bacia, crânio

Classificação dos Osteossarcomas

1 - ORIGEM INTRAMEDULAR

- Osteossarcoma primitivo de alto grau de malignidade (osteossarcoma clássico)
 - Subtipos histológicos
 - Osteoblástico*
 - Condroblástico*
 - Fibroblástico*
 - Misto*
- Telangiectásico
- Pequenas células
- Baixo grau de malignidade

2 - JUSTACORTICAL (Superfície)

- Paraosteal
- Periosteal
- Alto grau de malignidade de superfície

3 - SECUNDÁRIO

- Osteossarcoma associado a doença de Paget óssea
- Osteossarcoma após irradiação
- Osteossarcoma surgindo noutra neoplasia óssea

4 - OSTEOSSARCOMA MULTICÊNTRICO

[Adaptado de "Osteosarcoma and its Variants": *Orthop. Clin. of N.A.*, vol. 27, nº 3, Julho 1996.

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.⁽⁸⁾

Os fibrossarcomas produzem uma quantidade variável de colagénio, habitualmente grandes quantidades nas lesões de baixo grau de malignidade, quando comparadas com as de alto grau de malignidade.

Fibrossarcoma secundário: É um fibrossarcoma que se origina habitualmente numa lesão benigna pré-existente. Tem pior prognóstico.⁽⁹⁾

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.⁽¹⁰⁾

(incluindo mandíbula).

Raramente surge na coluna vertebral, costelas e falanges.

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

A título informativo, referimos agora uma classificação proposta por Klein et al., 1989⁽⁶⁾, privilegiando os diversos subtipos de osteossarcomas (Ver quadro de prognóstico).

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

Diversos: É variável nos seus aspectos clínicos e radiológicos e pode ser confundido com lesões benignas, particularmente a sua forma de baixo grau de malignidade (4 a 5% dos osteossarcomas).⁽⁷⁾

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

Prognóstico

<u>os tipos:</u>	telangiectásico multicêntrico secundário a doença Paget induzido pela radiação	<i>pior prognóstico</i>
------------------	---	-------------------------

<u>enquanto:</u>	os de baixo grau de malignidade paraosteal periosteal	<i>melhor prognóstico</i>
------------------	---	-------------------------------

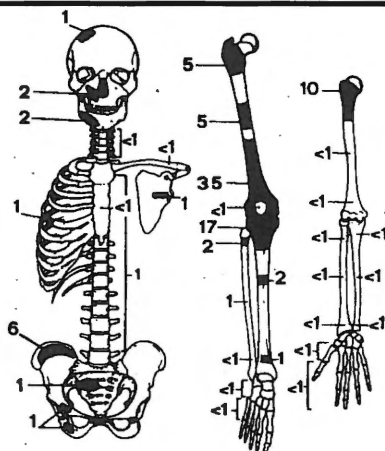


Fig. 1 - Osteossarcoma: localização em 2.525 casos
(Adaptado de Mirra, 1989)

Histiocitoma Fibroso Maligno

Definição: Subdivide-se em primários e secundários. É um sarcoma de provável origem fibro-histiocitária.

Incidência: Na sua globalidade representa cerca de 10% dos tumores malignos dos ossos.

Idade: Prevalência durante a idade adulta com pico de incidência máxima entre os 40 e os 50 anos.

Sexo: Discreta predominância masculina (1.2/1).

Localização: Mais comum, nomeadamente em ossos longos, e por ordem no fémur, tíbia e úmero. Como o osteossarcoma, ocorre mais frequentemente no fémur distal e na tíbia proximal. Com ponto de partida metafisário ou metadiafisário, daí estende-se à diáfise e à epífise. Por vezes pode ser unicamente diafisário.

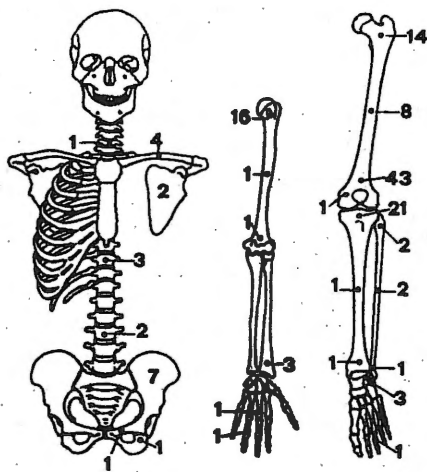


Fig. 3 - Histiocitoma Fibroso Maligno: Localização em 142 casos
(Adaptado de Campanacci, 1990).

Condrossarcoma

Definição: Tumor ósseo maligno caracterizado pela formação de matriz cartilaginosa pelas células tumorais (Unni et al., 1976⁽¹¹⁾).

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

Fibrossarcoma Secundário*(Mirra, 1989) ⁽¹⁰⁾*

- 1 - Após radioterapia
- 2 - Fibroma ameloblástico
- 3 - Tumor células gigantes
- 4 - Displasia fibrosa
- 5 - Doença de Paget
- 6 - Condrossarcoma de baixo grau de malignidade
- 7 - Zonas de enfarte ósseo
- 8 - Osteomielite crônica

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 anatómica mais atingida (40% dos casos), seguido pela extremidade proximal do úmero e fêmur. Os ossos da bacia são atingidos em 13% dos casos e a mandíbula em 8%. (Fig. 2)

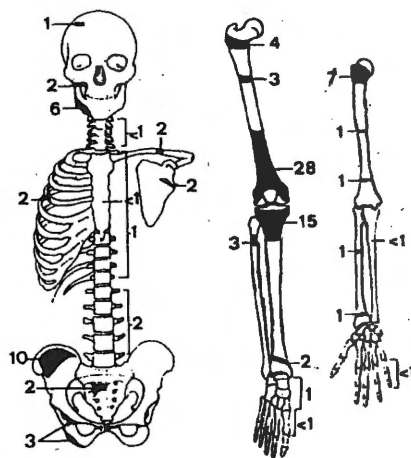


Fig. 2 - Fibrossarcoma: localização em 546 casos
(Adaptado de Mirra, 1989)

redondas (linfoma, neuroblastoma metastático, osteossarcoma de pequenas células).⁽¹⁵⁾

Incidência: Representa 6% dos tumores malignos ósseos.

Idade: A maioria dos doentes tem idade compreendida entre os 10 e os 25 anos; raramente ocorre em doentes com menos de 5 anos e com mais de 40 anos.⁽¹⁶⁾

Sexo: Predominância masculina (1.4/1).

Localização: Pode atingir qualquer segmento ósseo.

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 são também afectadas em proporção significativa.⁽¹⁶⁾ (Fig. 5)

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.

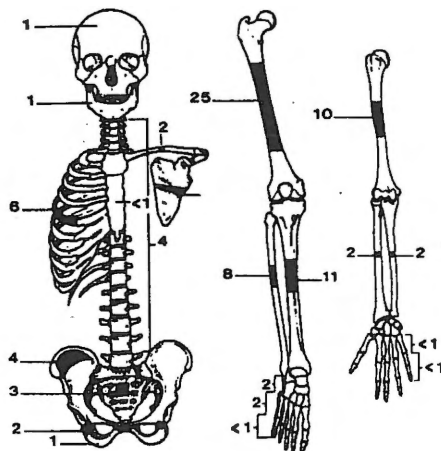


Fig. 5 - Sarcoma de Ewing: localização em 871 casos
(Adaptado de Mirra, 1989)

Cerca de 70% dos casos atingem doentes com idades compreendidas entre os 50 e 70 anos.⁽¹²⁾

O condrossarcoma secundário (malignidade surgindo em lesão benigna previamente existente), aparece num escalão etário discretamente mais novo que o anterior (idade média entre os 30 e os 40 anos).⁽¹²⁾

Sexo: Afecta os homens mais que as mulheres (2/1).

Incidência: O condrossarcoma primário representa 3,5% dos tumores malignos dos ossos. O condrossarcoma secundário tem taxa idêntica (3,5%) Mirra et al.⁽¹³⁾.

Localização: O condrossarcoma primário localiza-se preferencialmente na bacia (25%) Mirra et al.⁽¹³⁾, e nos ossos longos (particularmente fémur e úmero).

O condrossarcoma secundário localiza-se nas zonas de mais frequente localização dos grandes encondromas solitários, ou nas lesões múltiplas, especialmente localizadas no esqueleto central.(Fig. 4)

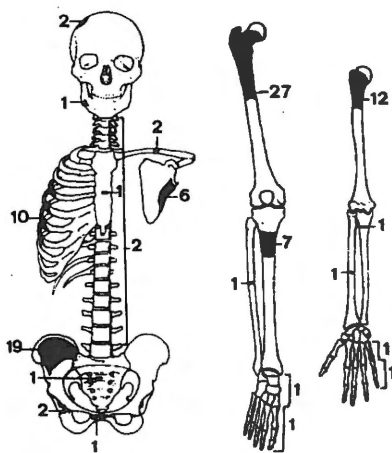


Fig. 4 - Condrossarcoma (primário e secundário): localização em 746 casos
(Adaptado de Mirra, 1989)

Sarcoma de Ewing

Definição: É um tumor de alto grau de malignidade, constituído por células pequenas e redondas de origem desconhecida.⁽¹⁴⁾

É o sexto tumor maligno primitivo dos ossos mais frequente. Coloca problemas de diagnóstico diferencial com a osteomielite crónica, e os outros tumores de pequenas células

média 50 anos) (Meis et al., 1987⁽¹⁹⁾).

Sexo: Cerca de 70% dos doentes com mieloma são do sexo masculino.

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

Na coluna vertebral atinge essencialmente os corpos vertebrais.

O mieloma múltiplo pode ocorrer em qualquer osso que contenha medula óssea. Por isso o esqueleto axial, costelas, crânio, 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%).⁽²⁰⁾

Tumor de Células Gigantes

Definição: O clássico tumor de células gigantes é uma lesão óssea solitária, caracterizada pela presença de células estromais uninucleadas, e de células gigantes multinucleadas, ambas 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⁽²¹⁾).

No entanto outros autores (Campanacci et al.⁽²²⁾, Boriani⁽²³⁾ e Mirra⁽²⁴⁾) sugerem que este tumor pode ter uma actividade biológica indefinida com consequente 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⁽¹⁸⁾)

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⁽²⁵⁾). 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 atingem principalmente os corpos vertebrais.

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

Mieloma

Definição: Proliferação neoplásica de plasmócitos, que pode ocorrer de formas diversas.⁽¹⁷⁾

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⁽¹⁸⁾) (Fig. 6)

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

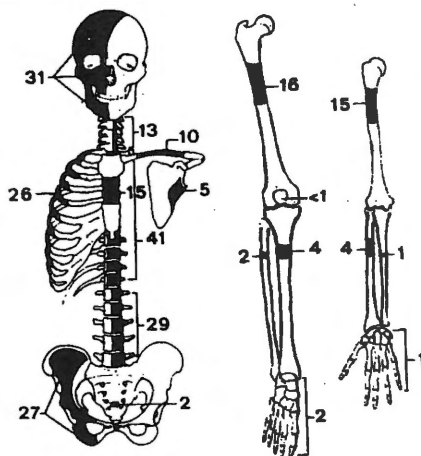


Fig. 6 - Mieloma múltiplo: localização em 730 casos
(Adaptado de Mirra, 1989)

A média de idade dos doentes com mieloma múltiplo é de 62 anos (Kyle et al., 1975⁽¹⁷⁾). Doentes com a forma solitária têm cerca de 12 anos menos que os anteriores (idade

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.

Frequência dos Tumores Primitivos dos Ossos (em 4374 casos)

(Dahlin, 1977) ⁽²⁰⁾

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%)

TUMORES ÓSSEOS - RELAÇÃO ENTRE A IDADE E AS LESÕES MAIS FREQUENTES

1 - 5 anos	6 - 18 anos	19 - 40 anos	> 40 anos
Osteomielite Metástase de Neuroblastoma Leucemia Granuloma Eosinófilo Quisto Ósseo Essencial (raro)	Quisto Ósseo Essencial Quisto Ósseo Aneurismático Fibroma não Ossificante Sarcoma de Ewing Osteomielite Osteossarcoma Encondroma Condroblastoma Fibroma Condromixóide Osteoblastoma Displasia Fibrosa Displasia Osteofibrosa	Sarcoma de Ewing Tumor de Células Gigantes Osteossarcoma (raro)	Metástases Mieloma Múltiplo Condrossarcoma Fibrossarcoma Histiocitoma Fibroso Maligno

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.⁽¹⁸⁾ (Fig. 7)

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.

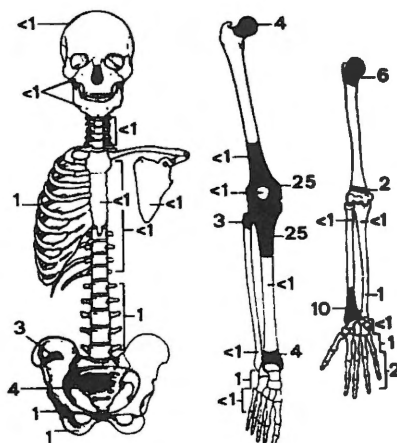


Fig. 7 - Tumor de células gigantes: localização em 1.182 casos
(Adaptado de Mirra, 1989)

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 (Doença de Ollier ou Síndrome de Mafucci)

Estão também descritas localizações múltiplas em:

- Tumores Células Gigantes
- Adamantinoma (no mesmo osso)
- Displasia Fibrosa Polióstótica
- Histiocitoma
- Mieloma
- Hemangioma

Tendo em os parâmetro enunciados no início do capítulo, vejamos, como se caracterizam os sarcomas dos tecidos moles.

Este termo, refere-se ao grupo de tumores malignos com origem nos tecidos mesenquimatosos extra-ósseos.

Aproximadamente 5.000 novos casos destes sarcomas surgem por ano nos EUA, o que estatisticamente corresponde a 2 novos casos/100.000 habitantes/ano.

Os sarcomas dos tecidos moles constituem 0,7% de todos os tumores, embora correspondam a 6,5% de todos os tumores em crianças com idades inferiores a 15 anos.

Cerca de 60% destes sarcomas localizam-se às extremidades, com mais de 2/3 a surgirem na extremidade inferior.

Os factores prognósticos essenciais dependem do grau histológico do tumor, da sua localização e das suas dimensões.

Quanto à sua história natural e evolução, dois factores são dominantes neste tipo de sarcomas, nomeadamente a sua tendência para um crescimento agressivo local, invadindo os tecidos adjacentes, e a sua tendência para a formação de micrometástases pulmonares numa fase clínica evolutiva ainda muito inicial.

A disseminação local de um sarcoma dos tecidos moles ocorre ao longo dos diversos planos anatómicos, como as fibras nervosas, as bainhas musculares e as fascias.

Aproximadamente 10% dos doentes são portadores de metástases pulmonares, comprovadas na TAC pulmonar, à data do diagnóstico.

Quanto aos sarcomas dos tecidos moles, a nossa análise reporta-se da seguinte forma:

Fibrossarcoma

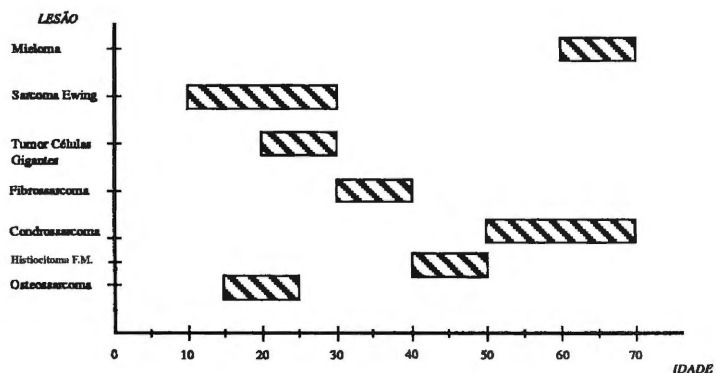
Definição: Tumor maligno de fibroblastos que não apresenta outra evidência de diferenciação celular. Metastização frequente. Origina-se nas estruturas profundas subaponevróticas, nos tecidos fibrosos intra e intermusculares, fascias, aponevroses e tendões.

Incidência: Cerca de 12% dos sarcomas dos tecidos moles (segundo Pritchard - revisão de 2310 casos da Clínica Mayo)⁽²⁶⁾.

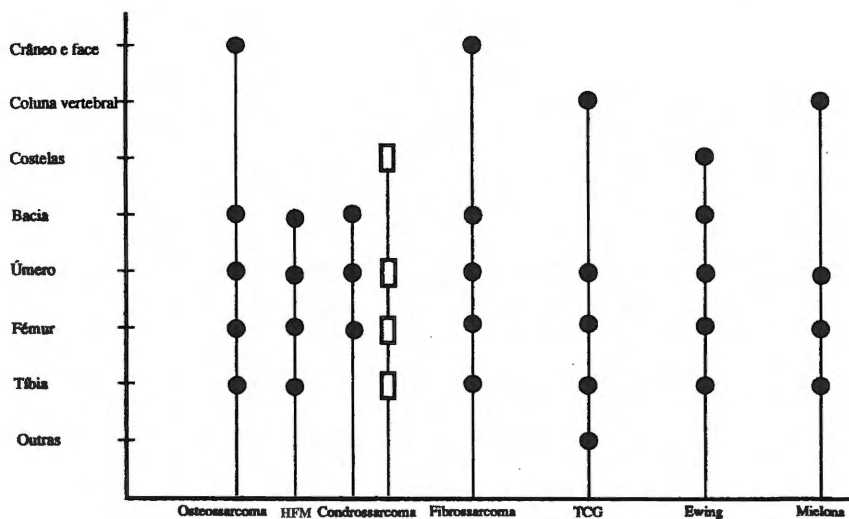
Idade: Pico de predominância entre os 30 e os 55 anos, no entanto pode surgir em qualquer idade, sendo raro em crianças com menos de 2 anos.

Sexo: Discreto predomínio masculino (cerca de 60%).

Pico de incidência etária por décadas das lesões tumorais estudadas



Distribuição óssea mais frequente das lesões tumorais estudadas



Com ● Condrossarcoma Primário

Com □ Condrossarcoma Secundário

NOTA: TCG outros - rádio distal

Comparação dos vários subtipos de HFM⁽³⁴⁾

<i>Características clínico-patológicas</i>	<i>Pleomórficos (200 casos)</i>	<i>Mixóide (80 casos)</i>	<i>Células Gigantes (32 casos)</i>	<i>Inflamatórios</i>
Pico etário	Sétima década	Sétima década	Adultos / Idosos	Adultos / Jovens
Localização comum	Músculo esqueléticos das extremidades, seguido pelo retroperitoneu	Músculo esqueléticos das extremidades, seguido pelo retroperitoneu	Músculo esqueléticos das extremidades	Retroperitoneu (raros nas extremidades)
Aspecto macroscópico	Massa branca-acinzentada multinodular	Massa gelatinosa acinzentada multinodular	Massa multinodular com focos de hemorragia predominantes	Massa bolbosa amarelo esbranquiçado
Taxa recidiva	44%	66%	50%	± 50%
Taxa metástases	42%	23%	50%	± 30%

Adaptado de Enzinger

Lipossarcoma

Definição: É um tumor maligno dos tecidos moles, cujas células tendem a diferenciar-se em lipoblastos.

Incidência: É considerado o sarcoma dos tecidos moles mais comum da idade adulta. A sua frequência é de cerca de 16% dos sarcomas de tecidos moles para Russel⁽³⁵⁾, e representa, segundo Kindblom, 2,5 casos por milhão de habitantes na Suécia.⁽³⁶⁾

Idade: Pico de incidência entre os 40 e os 60 anos.

Sexo: Atinge mais frequentemente o homem (55 a 60%).

Localização: Há uma predileção pelo atingimento dos tecidos moles subaponevróticos profundos, quer musculares quer fibroadiposos. Um lipossarcoma de origem subcutânea é raríssimo. A região anatómica mais frequentemente atingida é a coxa (zona quadricipital e cavado poplíteo), seguida pela região retroperitoneal.

Após estas duas seguem-se sequencialmente a perna, o ombro e o braço. É raro na mão e no pé.

Localização: Pode surgir em qualquer local do corpo. As suas distribuições mais frequentes são as regiões da coxa e joelho, seguidas pelo tronco e extremidades (antebraço e pernas). Raro na cabeça e pescoço.

Evolução: Metastiza quase exclusivamente por via hemática (linfática cerca de 0,5% a 8%).⁽²⁶⁾

Recidivas elevadas (70%) perante ressecções inadequadas e de cerca de 18% em ressecções alargadas ou radicais.

As sobrevidas variam consoante as séries (39% para Scott⁽²⁷⁾; 54,4% para Mackenzie⁽²⁸⁾; 70% para Castro⁽²⁹⁾).

Histiocitoma Fibroso Maligno

Definição: Trata-se de um sarcoma pleomórfico de alto grau de malignidade, produtor de colagéneo, de origem histiocitária, geralmente constituído por histiócitos e fibroblastos.

Incidência: É um dos sarcomas de tecidos moles mais comum nos adultos.⁽³⁰⁾

Idade: A maioria dos casos ocorre em doentes com idade entre os 50 e 70 anos.⁽³⁰⁾

Sexo: Dois terços dos casos surgem no homem.

Localização: São mais frequentes na extremidade inferior, especialmente na coxa, seguida pela extremidade superior e pelo retroperitонеu. Esta última localização é exclusiva do histiocitoma fibroso maligno tipo inflamatório.

Diversos: Agrupamo-los em 4 tipos histológicos:⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾

1. Pleomórfico;
 2. Mixóide;
 3. Células gigantes;
 4. Inflamatório (xantogranuloma maligno)
- (Ver quadro seguinte).

Evolução: Os leiomiossarcomas retroperitoneais são muito agressivos e têm um mau prognóstico. As sobrevidas variam de 6%⁽⁴⁰⁾ a 29%⁽³⁸⁾ aos cinco anos. Metastizam para o pulmão e fígado, seguindo-se-lhes a pele, os tecidos moles e o osso. Os leiomiossarcomas dos tecidos moles profundos localizados nas extremidades têm uma sobrevida aos cinco anos de 64%⁽⁴¹⁾; também os leiomiossarcomas cutâneos e sub-cutâneos têm um bom prognóstico devido à possibilidade da sua completa remoção cirúrgica; metastizam em 10% dos casos.⁽⁴²⁾

Rabdomiossarcoma

Definição: Trata-se de um sarcoma cujos elementos celulares evidenciam diferenciação muscular estriada.

Incidência: Representa cerca de 20% dos sarcomas dos tecidos moles.⁽³⁵⁾⁽³⁷⁾

Idade: É o tumor maligno dos tecidos moles mais comum das crianças antes dos 15 anos, embora também seja frequente nos adolescentes e adultos jovens. Raro a partir dos 45 anos.⁽³⁴⁾

Sexo: Mais frequente no sexo masculino.

Localização: Por ordem decrescente: cabeça e pescoço, tracto urogenital, canais biliares e retroperitoneu, tronco e membros. Esta última localização constitui cerca de 1/5 do total.⁽³⁷⁾

Evolução: As recidivas dependem da localização inicial, do tamanho da lesão e das margens cirúrgicas obtidas.

Metástases em 20% dos casos, à data do diagnóstico⁽⁴³⁾. Os locais mais frequentes para onde metastiza são o pulmão, os gânglios linfáticos, a medula óssea, o coração, o cérebro, as meninges, o pâncreas, o fígado e o rim. Os pulmões estão envolvidos em 2/3 dos casos.⁽⁴¹⁾

Para melhor compreendermos as actuais taxas de sobrevida, devemos ter presente a classificação proposta pelo Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies. Trata-se de uma classificação que privilegia o estadiamento clínico. Assim:

GRUPO I

Doença localizada, completamente ressecada (sem envolvimento dos gânglios regionais).

Doença confinada ao músculo ou órgão de origem.

Envolvimento em contiguidade com infiltração por fora do músculo ou órgão de origem, como por exemplo através das fascias.

Evolução: A maioria das recidivas é comum em lipossarcomas de localizado nas estruturas profundas (nomeadamente retroperitoneais), e surgem habitualmente nos primeiros 6 meses após a cirurgia.

As recidivas podem ser acompanhadas por uma progressão da malignidade da lesão, embora este facto não seja muito comum. Se as recidivas estão dependentes da localização, do tipo histológico da lesão e das margens de ressecção cirúrgica obtidas, as metástases dependem essencialmente do tipo e grau de diferenciação histológica da lesão, embora a dita localização e o tamanho da mesma também devam ser tidos em conta. As taxas de sobrevida, considerando todos os tipos de lipossarcomas, rondam os 80% de sobrevidas aos 5 anos.

Diversos: Classificação histológica dos lipossarcomas: (*adaptado de Enzinger*)

- Bem diferenciados
 - *Lipoma-like*
 - *Inflamatório*
 - *Esclerosante*
- Lipossarcoma mixóide
- Lipossarcoma de células redondas
- Lipossarcoma pleomórfico
- Lipossarcoma desdiferenciado

Leiomiossarcoma

Definição: É um sarcoma cujos elementos celulares mostram diferenciação muscular lisa.

Incidência: Para Campanacci⁽³⁷⁾ constitui 7% de todos os sarcomas dos tecidos moles.

Idade: São mais frequentes entre os 40 e os 70 anos, com um pico de incidência nos 60 anos.⁽³⁸⁾

Sexo: Mais comuns na mulher que no homem (cerca de 2/3 dos leiomiossarcomas retroperitoneais surgem na mulher⁽³⁹⁾); são raros nas crianças.

Localização: Existem três grandes grupos quanto à localização:

- Leiomiossarcomas dos tecidos moles profundos (sendo os mais comuns e dos quais a localização no peritoneu é um exemplo);
- Leiomiossarcoma dos tecidos cutâneos e subcutâneos (2% dos sarcomas dos tecidos moles);
- Leiomiossarcoma nos grandes músculos estriados (raros).

cerca de 30% dos casos estudados na AFIP), seguindo-se-lhe o pé e o tornozelo, e após estes por ordem decrescente, o ombro, braço, cotovelo, antebraço, punho e mão. 85 a 95% dos sinoviossarcomas estão presentes nas extremidades e só 5 a 15% surgem na cabeça, pescoço e tronco.⁽³⁵⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾

Evolução: Alguma discussão ainda se encontra na literatura acerca da melhor forma de tratamento da lesão. Todos estão de acordo que a cirurgia com margens radicais e a radioterapia associada serão sempre uma abordagem a considerar; a utilização da quimioterapia é questionada em termos da sua eficácia local, embora se admita o seu valor na prevenção de micrometástases.

As recidivas locais na abordagem atrás referida variam de 28 a 36%⁽³⁴⁾⁽⁵²⁾, podendo haver recidivas tardias.

As metástases surgem em cerca de metade dos casos (na série de Ryan et al, em 94% dos casos em localizações pulmonares, e 10% nas linfáticas).⁽⁵³⁾

As taxas de sobrevida aos 5 anos variam de 36%⁽⁵⁴⁾ a 64%⁽⁵⁵⁾, no entanto aos 10 anos são de 20% a 38%. Estas diferenças entre os 5 e os 10 anos reflectem a taxa relativamente alta de metástases tardias.

Schwannoma Maligno

– MPNST - Malignant Peripheral Nerve Sheat Tumor – Tumor maligno das bainhas nervosas dos nervos periféricos

Definição: Sarcoma de células fusiformes com origem num nervo periférico ou num neurofibroma, ou apresentando diferenciação da bainha nervosa.

Incidência: Representa menos de 10% de todos os sarcomas de tecidos moles. Cerca de metade surgem em doentes previamente portadores de neurofibromatose 1.⁽⁵⁶⁾

Idade: Doença de idade adulta. A maioria dos doentes têm idade compreendida entre os 20 e os 50 anos⁽⁵⁷⁾. Em doentes com neurofibromatose 1 surgem em idades mais precoces.⁽⁵⁸⁾

Sexo: Sem prevalência.

Localização: Surgem em associação com os grandes troncos nervosos, incluindo o ciático, plexo braquial e o plexo sagrado. Consequentemente, a localização anatómica mais comum inclui as porções proximais dos membros inferior e superior e o tronco.

Evolução: As recidivas estão dependentes da localização, tamanho do tumor e das

GRUPO II

Tumor ressecado com doença residual local microscópica.

Sem evidência macroscópica de lesão ou envolvimento regional linfático.

Doença regional completamente ressecada, sem evidência de lesão residual microscópica.

Doença regional com envolvimento dos gânglios linfáticos, macroscopicamente ressecada mas com doença residual microscópica.

GRUPO III

Ressecção incompleta ou biópsia com doença residual macroscópica.

GRUPO IV

Doença metastática à distância presente na data do diagnóstico.

(Adaptado de Mawer H.M., et al.: Cancer 61:209, 1988)

Os grupos I e II estão associados a uma sobrevida de 80% aos 5 anos, o grupo III de 60% e o grupo IV de 25%.

O IRS II apresenta uma sobrevida global aos 5 anos de $\pm 60\%$.

Sinoviossarcoma

Definição: Tumor maligno bifásico, caracterizado por elementos celulares com características epiteliais (formando ou não estruturas glandulares) e outros com características sarcomatosas (mesenquimatosas).

Frequência: A sua incidência varia entre 5,6%⁽⁴⁵⁾ e 10%⁽⁴⁶⁾. Na série de sarcomas dos tecidos moles estudada por Pack e Ariel representa 8,4%⁽⁴⁷⁾. Quer Campanacci⁽³⁷⁾, quer Enzinger⁽³⁴⁾ colocam-no em frequência depois do histiocitoma fibroso maligno, lipossarcoma e rabdomiossarcoma.

Idade: Afecta os adultos jovens, com o pico de incidência máximo entre os 15 e os 35 anos. É raro antes dos 10 e depois dos 60 anos.⁽⁴⁸⁾

Sexo: Discreta predominância pelo sexo masculino (1.2/1).⁽³⁷⁾

Localização: Surgem predominantemente nas extremidades, onde tendem a localizar-se na vizinhança das grandes articulações, especialmente na região do joelho.

A região anatómica mais comum é a região do joelho e depois a coxa distal (em conjunto,

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

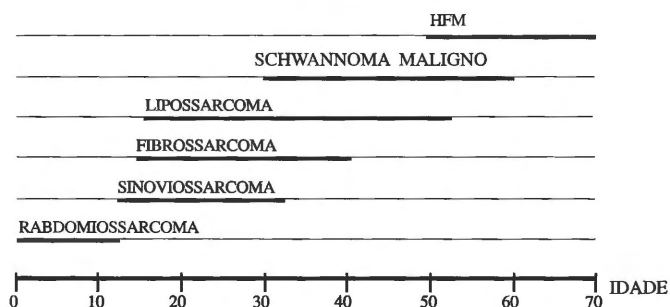
- (1) - Mirra, J.M.; Gold, R.H.; Picci, P. Osseous tumors of intramedullary origin. in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, pg. 143-438 Lea & Fabiger, Philadelphia, London, 1989.
- (2) - Schajowicz, F. Tumors y lesiones Seudotumorales de Huesos y Articulaciones. Ed. Panamericana, 1980.
- (3) - Hudson, T.M.; Hamlin, D.J.; Enneking, W.F. et al. Magnetic resonance imaging of bone and soft tissue tumors. Early experience 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, chondrosarcoma 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. Osteosarcoma: A study of 600 cases *J. Bone J. Surg.* 49A: 101-110, 1967.
- (6) - Glasser, D.B.; Lane, J. M.; Uvos, A.G. et al. Survival, Prognosis and therapeutic response in osteogenic sarcoma. The Memorial Hospital Experience. *Cancer*, 69: 698-708; 1992.
- (7) - Klein, M.J.; Kenan, S.; Lewis, M.M. Osteosarcoma - clinical and pathological considerations. *Orthop. Clin. North Am.*, vol. 20, 3, 1989.
- (8) - Marks, K.E.; Bauer, T.W. Fibrous tumors of bone. *Orthop. Clin. North Am.*, vol. 20, n° 3, 1989.
- (9) - Campanacci, M.; Olmis, R.. Fibrosarcoma of bone. A study of 114 cases. *Ital. J. Orthop. Traumatol.*, 3: 199-206; 1977.
- (10) - 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.
- (11) - 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.
- (12) - Greenspan, A. Tumors of cartilage origin. *Orthop. Clin. North Am.*, vol. 20, n° 3, 1989.
- (13) - 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.
- (14) - Pritchard, D.J. Small Round Cell Tumors. *Orthop. Clin. North Am.*, vol. 20, 3, 1989.
- (15) - 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.
- (16) - 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.
- (17) - Kyle, R.A. Multiple myeloma. Review of 869 cases. *Mayo Clin. Proc.*, 50: 29, 1975.
- (18) - Dahlin, D.C.; Uni, K.K. Bone Tumors: General aspects and data on 8.542 cases. Springfield, I.L.; Charley C. Thomas, 1986.
- (19) - Meis, J.; Butler, J.; Osborne, B.; Ordonez, N. Solitary plasmocytomas of bone and extramedullary plasmocytomas. *Cancer* 59: 475, 1987.
- (20) - Dahlin, D.C. Bone Tumors: General aspects and data on 4374 cases, 3 Fd. Ed. Springfield, I.L.; Charlet, C. Thomas 1986.
- (21) - Carrasco, C.H.; Murray, J.A. Giant Cell Tumors. *Orthop. Clin. North Am.*, vol. 20, 3, 1989.
- (22) - Campanacci, M.; Baldini, N.; Boriani, S. et al. Giant Cell Tumor of Bone. *J. Bone J. Surg.* 69A: 196-114, 1987.
- (23) - Boriani, S.; Sudanese, N.; Baldini, N.; Picci, P. Sarcomatous degeneration of giants cells tumors. *Giorn. Ital. Orto-Trauma.*, 12: 191, 1986.
- (24) - Mirra, J.M. Giant Cell Tumors. in Mirra, J.M. (ed.): Bone Tumors, chap. 13, pg. 942-1022. Lea & Fabiger, Philadelphia, London, 1989.
- (25) - 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.
- (26) - Pritchard, D.J.; Soule Eh; Taylor, W.F., et al: Fibrosarcoma: A clinico-pathologic and statistical study of 199 tumors of the soft tissues of the extremities and trunk. *Cancer* 33:888, 1974.
- (27) - Scott, S.M.; Reiman, H.M.; Pritchard, D.J., et al: soft tissue fibrosarcoma: a clinical study of 132 cases. *Cancer* 64:925, 1989.
- (28) - MacKenzie, D.H.: Fibroma: a dangerous diagnosis: a review of 205 cases of soft tissues fibrosarcoma. *Br. J. Surg.* 51:607, 1964.
- (29) - Castro, E.B.: Hadju, S.I.: Fortner, J.G.: Surgical therapy of fibrosarcoma of the extremities. *Arch. Surg.* 107:284, 1973.
- (30) - Weiss, S.W.; Enzinger, F.M.: Malignant fibrous histiocytoma: An analysis of 200 cases. *Cancer* 41:2250, 1978.
- (31) - Enjoji, M.; Hashimoto, H.; Iwasaki, K.: Malignant fibrous histiocytoma: A clinicopathologic study of 130 cases. *Acta Pathol. Japan.* 30:727, 1980.
- (32) - Enzinger, F.M.: Recent developments in the clasification of soft tissue sarcomas. In: *Management of primary bone and soft tissue sarcomas.* Chicago, 1977, Year Book Medical Publishers.
- (33) - Weiss, S.W.: Malignant fibrous histiocytoma: a reaffirmation. *Am. J. Surg. Pathol.* 6:773, 1982.
- (34) - Enzinger, F.M.; Weiss, S.W.: *Soft tissue tumors.* 3ª edição, Mosby, 1995.
- (35) - Russel, W.O.; Cohen, J.; Enzinger, F.M. et al: A clinical and pathological staging system for soft tissue sarcomas. *Cancer*

margens cirúrgicas obtidas. As recidivas dependentes destes factores apontam para valores na casa dos 40%.⁽⁵⁹⁾

65% dos doentes desenvolvem metástases à distância, nomeadamente pulmonares.⁽⁶⁰⁾

As taxas de sobrevida aos 5 anos são de cerca de 44%.

Pico de incidência etária por décadas dos sarcomas de tecidos moles estudados



IV – SEMIOLOGIA CLÍNICA E LABORATORIAL

JOSÉ CASANOVA

MANUEL LEÃO

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 - A dor é o sintoma mais frequente, estando presente em pelo menos 80% dos doentes.

A dor tem um papel importantíssimo, porque é na grande maioria dos casos o sinal de alerta para a doença, e muitas vezes surge com grande precocidade em relação a outros sinais e sintomas.

Na doença oncológica são muito diversos os sintomas dolorosos, e segundo Foley, podemos atribuí-los à:

- 1) - Infiltração do osso, o que constitui uma das causas mais frequentes da dor, tanto no adulto como na criança.

Com excepção da cartilagem articular, todos os componentes do osso são sensíveis, podendo os estímulos ser:

- *mecânicos e/ou químicos (neste último caso, pela grande produção de prostaglandinas E_1 e E_2);*

- 2) - Infiltração dos nervos, plexos e meninges.

Nestes casos os principais factores a ter em conta são a infiltração directa, a compressão e a fractura patológica.

Os nervos intercostais e os plexos são os mais frequentemente atingidos, quer a nível paravertebral ou costelas, quer a nível das cinturas – correspondendo em geral a uma dor em queimadura.

40:1562, 1977.

- (36) - Kindblom, L.G.; Angervall, L.; Svendsen, P.: Liposarcoma: A clinico-pathologic, radiograph and prognostic study. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 253:1, 1975.
- (37) - Campanacci, M.: *Bone and Soft Tissue Tumors*, Springer Verlag, 1992.
- (38) - Shmookler, B.M.; Lauer, D.H.: Retroperitoneal Leiomyosarcoma: A clinicopathologic analysis of 36 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 7:269, 1983.
- (39) - Hashimoto, H.; Tsuneyoshi, M.; Enjoji, M.: Malignant smooth muscle tumors of the retroperitoneum and mesentery: A clinicopathologic analysis of 44 cases. *J. Surg. Oncol.* 28:177, 1985.
- (40) - Wile, A.G.; Evans, H.L.; Romsdall, M.M.: Leiomyisarcoma of soft tissue: A clinicopathologic study. *Cancer*, 48:1022, 1981.
- (41) - Gustafson, P.; Willon, H.; Baldetorp, B. et al.: Soft tissue leiomyosarcoma: A population - based epidemiologic and prognostic study of 48 patients including cellular DNA content. *Cancer* 70:114, 1992.
- (42) - Dahl, I.; Angervall, L.: Cutaneous and subcutaneous leiomyosarcoma: A clinicopathologic study of 47 patients. *Pathol. Euro.* 9:307, 1974.
- (43) - Laurence, W.; Gehan, E. A.; Heys, D.M., et al: Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma study (IRS-2). *J. Clin. Oncol.* 5:46, 1987.
- (44) - Raney, R. B. Jr.; Tefft, M.; Maurer, H. M. et al: Disease pattern and survival rate in children with metastatic soft tissue sarcoma: A report from the intergroup Rhabdomyosarcoma study I (IRSI). *Cancer*, 62:1257, 1988.
- (45) - Tsuneyoshi, M.; Yokoyama, K. Enjoji, M.: Synovial sarcoma: A clinicopathologic and ultrastructural study of 42 cases. *Acta Patol. Jpn.* 33:23, 1983.
- (46) - Cadman, N. L.; Soule, E. H.; Kelly, P. J.: Synovial sarcoma an analysis of 134 tumors. *Cancer*, 18:613, 1965.
- (47) - Pack, G. T.; Ariel, I. M.: Synovial sarcoma: A report of 60 cases. *Surgery* 28:1047, 1950.
- (48) - Geiler, G.: *Die Synovialoma: Morphologie und pathogenese*; Berlin, 1961, Spinger Verlag.
- (49) - Moberger, G. Nilson, V.; Freberg, S.: Sinovial sarcoma. *Acta Orthop. Scand. (Supl)*, 111:3, 1968.
- (50) - Shiu, M. H.; McCormack, P. M.; Hadju, S. I., et al: Surgical treatment of tendosynovial sarcoma. *Cancer*, 43:889, 1979.
- (51) - Wright, P. H.; Sim, F. H.; Soule, E. H., et al: Synovial sarcoma. *J. Bone Joint Surg.* 64-A:112, 1982.
- (52) - MacKenzie, D. H.: Synovial sarcoma. A review of 58 cases. *Cancer* 19:169, 1966.
- (53) - Ryan, J. R.; Baker, L. H.; Benjamin, R. S.: The natural history of metastatic synovial sarcoma: Experience of the southwest oncology group. *Clin. Orthop.* 164:257, 1982.
- (54) - Gerner, R. E.; Moore, G.: Synovial sarcoma. *Ann. Surg.* 181:22, 1985.
- (55) - Golouh, R.; Vuzevski, V.; Bracko, M. et al.: Synovial sarcoma: A clinicopathologic study of 36 cases. *J. Surg. Oncol.* 45:20, 1990.
- (56) - Hashimoto, H.; Tsuneyoshi, M. et al.: Survival in synovial sarcoma: A multivariate study of prognostic factors with special emphasis on the comparison between early death and long term survival. *Am. J. Surg. Pathol.* 17:35, 1993.
- (57) - Soule, E. H.: Synovial sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 10(sup. 1):78, 1986.
- (58) - Ducatman, B. S.; Scheithaver, B. W.; Pilgras, D. G.: Malignant peripheral nerve sheat tumors: A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer*, 57:2006, 1986.
- (59) - Bojsen-Moller, M.; Myrbe-Jensen, O.: A consecutive series of 30 malignant schwannomas: Survival in relation to clinicalpathological parameters and treatment. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 92-A:147, 1984.
- (60) - Wannebo, J. E.; Malik, J. M.; Vandenberg, S. R. et al.: Malignant peripheral nerve sheat tumors: A clinicopathologic study of 28 cases. *Cancer*, 71:1247, 1993.

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**. (Figs. 1 e 2)

A tumoração macroscopicamente visível ou palpável, é o segundo sinal mais importante, em ordem de frequência, a seguir à dor.

Na grande maioria das vezes, é quando de um traumatismo, mesmo que insignificante, que se dá conta e torna conhecida esta tumoração, sendo então atribuída ao traumatismo, o que descarta a preocupação do doente.

Toda a tumoração que tem uma evolução volumétrica lenta, e quando não dolorosa, raramente é detectada precocemente.

Infelizmente em muitos sarcomas de tecidos moles, a tumefacção precede (às vezes durante meses ou anos) a existência da dor.

No exame objectivo, deveremos começar pela inspecção. Durante a inspecção, deve-se utilizar o membro ou o segmento corporal contralateral para estabelecermos um termo de comparação.

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

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

Procedemos, seguidamente a uma palpação cuidadosa, em pesquisa das zonas dolorosas, tentando especificar se correspondem a tendões, músculos, sinovial ou osso.

É da discriminação destas diferentes estruturas que podemos interpretar a origem da lesão, em conjugação com a avaliação da fixação ou não aos planos superficiais ou profundos, isto é à mobilidade da zona tumoral.

Podemos relacionar a tumoração com alguns parâmetros resultantes da sua exposição clínica:

Assim, 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.⁽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.

Na fase de doença 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 atitude escoliótica 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 ostealgias ou artralrias que atribuem a traumatismo recente ou bem localizado no tempo.

Lewis⁽²⁾ estuda 36 doentes portadores de neoplasias ósseas, 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 toda e qualquer ostealgia ou artralgia relacionável

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

A VS deve repetir-se bissemanalmente e traçar o gráfico das suas avaliações (Canha et al., 1982).⁽¹⁾

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

Exames com especificidade

Fosfatase ácida, fosfatase prostática e PSA - 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)	<i>Osteossarcoma; calo ósseo; metástases de carcinoma mama ou prostático; doença de Paget activa; hiperparatiroidismo; displasia fibrosa polioestóica.</i>
Fosfatase ácida elevada	<i>Doença de Gaucher; matástase de carcinoma prostático.</i>
Eosinofilia	<i>Granuloma eosinófilo; Equinococose; cordoma; leucemia granulocítica</i>
Neutrofilia	<i>Osteomielite; sarcoma de Ewing.</i>
VS elevada	<i>Infecção; Granuloma eosinófilo.</i>
Anemia	<i>Linfoma; leucemia; infecção crónica; sarcoma de Ewing.</i>
Glóbulos brancos atípicos	<i>Linfoma; leucemia.</i>
Proteinograma electroforético	<i>Mieloma</i>

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.⁽³⁾



Fig. 1 – Osteocondromatose



Fig. 2 – Osteossarcoma

– DOR À PALPAÇÃO

Entre a completa ausência de dor à palpação e um quadro agudo de dor, todos os valores intermédios são possíveis. Assim, uma dor mais intensa corresponde a uma lesão de maior gravidade.

– CONSISTÊNCIA

Não podemos relacionar este aspecto com a gravidade da lesão, mas sim com a estrutura desta.

Assim, conforme a consistência, teremos:

- Pétreo» osso
- Duro - elástico» cartilagem
- Mole» tecidos moles
- Líquido» derrame

– LIMITES (TRÊS GRANDES GRUPOS):

- Limites bem definidos - como no osteocondroma
- Limites mal definidos - como no lipossarcoma
- Limites difusos - sarcomas ósseos e dos tecidos moles

Assim, quanto mais difusos são os limites mais agressiva será a lesão.

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 (Figs. 3 e 4).

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 previamente existentes.

Para melhor especificação desta situação deveremos pois analisar:

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.

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.⁽⁴⁾, descreveram o 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).⁽⁵⁾



Fig. 3 – Lipossarcoma



Fig. 4 – Sinoviossarcoma

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 de doentes portadores possíveis desta patologia.

Tais elementos encontram-se contidos no capítulo anterior.

Exames Laboratoriais

Seguindo o ordenamento proposto por Canha em 1982⁽¹⁾, poderemos agrupar os exames laboratoriais em dois grandes grupos:

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.

CONTRIBUTO IMAGIOLÓGICO PARA A AVALIAÇÃO DOS SARCOMAS ÓSSEOS E DOS TECIDOS MOLES(*)

Introdução

Todas as formas de iconografia médica têm em comum o facto de transformarem energia numa representação visual materializada no espaço. Esta imagem pode representar energia que é **transmitida** através das diversas estruturas internas do corpo (métodos radiológicos) ou que vem **reflectida** (Ecografia) ou **emitida** (Ressonância Magnética). A avaliação da qualidade desta representação, isto é, do seu valor informativo, é um problema complexo que depende de múltiplos factores, devendo ser equacionado em função do próprio problema diagnóstico. De facto, o parâmetro mais determinante desta avaliação é o que quantifica a qualidade da informação capaz de alterar o tratamento ou o prognóstico. Deverão, ainda, ser considerados factores relacionados com a forma de apresentação da imagem ao utilizador final tais como manipulabilidade, acessibilidade e interactibilidade.

Quando se analisa a eventual utilidade diagnóstica de um sistema iconográfico devem tomar-se em consideração os seguintes pontos:

1º Capacidade de detecção de anomalia não demonstrada por outros métodos;

2º Capacidade de caracterização lesional;

3º Contributo para a definição da extensão da lesão, nomeadamente, contribuindo para o faseamento e estudo evolutivo.

A demonstração de lesões por qualquer método imagiológico consiste na identificação de desvios do padrão de normalidade correntemente veiculado por esse método.

Isto é, o principal determinante da acuidade diagnóstica de um método de imagem é a sua capacidade de representação fiel e completa da realidade anatómica. Consequentemente, identificar uma lesão implica conhecer esse padrão de normalidade e as suas variantes.

* Pratas Peres e Alfredo Agosinho

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) - 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.
- (4) - 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.
- (5) - Rosen, G. Preoperative (neoadjuvant) chemotherapy for osteogenic sarcoma: a ten year experience Orthopaedics, 8: 659-664, 1985.

1 - RADIOLOGIA CONVENCIONAL

*Pratas Peres
Alfredo Agostinho*

Embora o diagnóstico imagiológico recorra cada vez mais à utilização de métodos tomográficos (TAC, US, RM), verifica-se que a imagem radiológica convencional, apesar da sua complexidade, continua a ter grande aceitação na comunidade médica. O facto de fornecer uma integração visual espacial imediata, por referência a um padrão de normalidade anatómica bem conhecido, e possuir uma semiologia rica longamente estabelecida, são duas das razões que justificam esta preferência.

Com efeito, os métodos seccionais, embora forneçam informação diagnóstica de grande valor (consequência da sua grande capacidade de resolução de contraste) acarretam perda de informação que se reflecte principalmente na ausência de integração tridimensional. Esta integração, indispensável para a caracterização topográfica e morfológica, tem que ser realizada mentalmente pelo imagiologista condicionando perdas de tempo e acarretando inevitável possibilidade de erro. É certo, que actualmente existe a possibilidade de recorrer a técnicas de reconstrução tridimensional as quais facilitam a caracterização topográfica e morfológica das lesões, melhorando a acuidade diagnóstica e abrindo novas perspectivas de análise semiológica até aqui deficientemente exploradas.

Um outro aspecto relevante tem a ver com a manipulabilidade da imagem. Sob este aspecto, a imagem radiológica tem inegáveis vantagens relativamente à profusa produção iconográfica dos métodos seccionais.

Caracterização da técnica

1 - Forma de energia analisada - Imagem radiológica

A informação diagnóstica veiculada pelos métodos radiográficos baseia-se na atenuação diferencial da radiação X pelos tecidos corporais. Esta atenuação diferencial (determinada primariamente pelo número atómico e espessura dos constituintes teciduais) condiciona quatro graus de enegrecimento das emulsões fotográficas. É o chamado contraste radiográfico natural, que permite considerar quatro graus de radiopacidade no corpo humano:

- *Tecidos mineralizados (peças esqueléticas);*
- *Tecidos moles (massas musculares, tendões, sangue);*

O padrão de normalidade demonstrado por um método imagiológico depende de múltiplos factores:

- 1- *Forma de energia analisada;*
- 2- *Tipo de representação espacial;*
- 3- *Características cinemáticas da imagem;*
- 4- *Suporte material da imagem.*

Os sarcomas do osso e tecidos moles determinam lesões destrutivas expansivas cujas diferentes manifestações imagiológicas são determinadas por:

- *natureza histopatológica da lesão;*
- *ponto de partida da lesão;*
- *resposta do hospedeiro.*

O objectivo primário da avaliação imagiológica é detectar as lesões precocemente, procurar a caracterização da sua natureza, avaliar o seu potencial agressivo e determinar o estadiamento.

O contributo imagiológico para a avaliação dos sarcomas ósseos e dos tecidos moles pode, pois, esquematizar-se em torno das seguintes fases:

- *Fase diagnóstica;*
- *Fase de estadiamento;*
- *Fase de decisão e avaliação terapêutica.*

3 - Cinemática da imagem - **Imagem estática**

Embora seja essencialmente um método estático, importa referir uma sua variante, a radioscopia, pelo interesse que pode ter em diversas situações de patologia músculo-esquelética, designadamente no apoio a biópsia dirigida.⁽¹⁾

4 - Suporte da imagem - **Imagem analógica**

A maior ou menor absorção da radiação é avaliada pelo grau de enegrecimento da película radiográfica.

O poder de resolução espacial, determinado pelas características da película e pelas dimensões do foco, é superior ao dos outros métodos de imagem.

Contributo diagnóstico do método

1 - Detecção de lesão

A visibilidade radiológica de um processo expansivo está dependente de características inerentes à lesão (dimensões, contraste -matriz calcificada -, localização - osso trabecular ou cortical, tecidos moles) à reacção do hospedeiro (reacção perióstea, esclerose peri-lesional) e à técnica utilizada.

O método radiológico não é muito sensível na detecção de pequenos focos de destruição óssea.⁽²⁾⁽³⁾ A visibilidade de uma lesão osteolítica está dependente do tamanho da lesão (isto é, da quantidade osso destruído) mas principalmente da existência de quantidade suficiente de osso adjacente do paciente para contraste. Assim as lesões líticas serão mais aparentes a nível metáfiso-epifisário onde existe maior quantidade de osso trabecular. Pelo mesmo motivo, as lesões corticais são mais fáceis de detectar do que as que envolvem o osso trabecular. A osteopenia afecta negativamente a capacidade de detecção precoce de lesões destrutivas.⁽⁴⁾

A presença de gordura ou calcificação numa lesão de tecidos moles facilitará a detecção ao criar contraste natural.

A reacção do hospedeiro, produzindo esclerose perilesional, em regra facilita a detecção de lesões. Contudo esse componente esclerótico pode ser tão intenso que impeça a visualização do nidus de um osteoma osteóide.

As lesões líticas diafisárias manifestam-se radiologicamente por entalhe endósteo da cortical, pois a ausência de osso trabecular no espaço medular anula o gradiente de contraste

- *Tecido adiposo (planos adiposos intermusculares);*
- *Estruturas com gás (ansas intestinais).*

As vantagens resultantes da larga disponibilidade de equipamentos e da riqueza semiológica derivada de um capital de experiência centenário, são contrabalançadas por uma limitada avaliação dos tecidos moles.

2 - Modo de representação - **Imagem projectiva**

O facto de em radiologia convencional captarmos uma projecção bidimensional de um objecto tridimensional acarreta uma perda de informação que resulta em anulação da resolução espacial na direcção do feixe.

Por outro lado, o facto da origem da fonte de radiação ser tendencialmente punctiforme, acarreta uma projecção divergente dos Raios X o que pode desvirtuar o valor de algumas medições.

A imagem radiográfica obtida pelos métodos habituais é uma imagem complexa, isto é, resulta da adição das imagens de todos os tecidos atravessados pelo feixe de Raios X. Estas sobreposições podem impedir a visualização de uma lesão ou perturbar a análise da sua estrutura.

A sobreposição das estruturas limita a capacidade de representação anatómica criando dificuldade na análise de regiões de anatomia mais complexa.

Esta dificuldade pode ser ultrapassada parcialmente pelo recurso a um sistema radiográfico que permite decompor a imagem nos seus diversos planos. É a tomografia ou planigrafia, a qual pela sua capacidade de melhorar a precisão dos contornos, pode ser utilizada como complemento das outras técnicas radiográficas convencionais.

Esta imagem tomográfica pode ser obtida segundo os diversos planos anatómicos de referência, desde que seja possível obter um posicionamento adequado. Contudo, a visualização de estruturas orientadas no mesmo plano está prejudicada por artefactos de arrasto.

As suas indicações na avaliação de patologia tumoral óssea estão limitadas á identificação do nidus de osteoma osteóide, demonstração de calcificação da matriz em tumores de cartilagem e detecção da extensão para os tecidos moles.⁽¹⁾

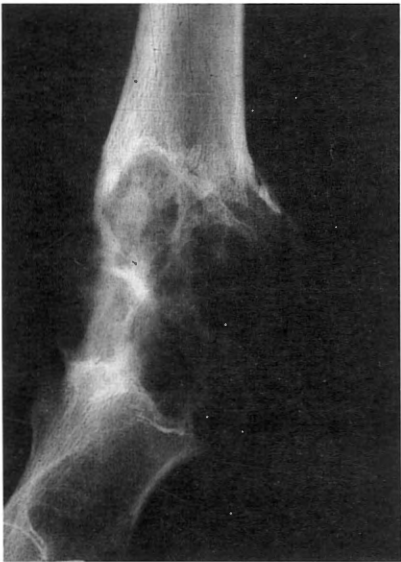


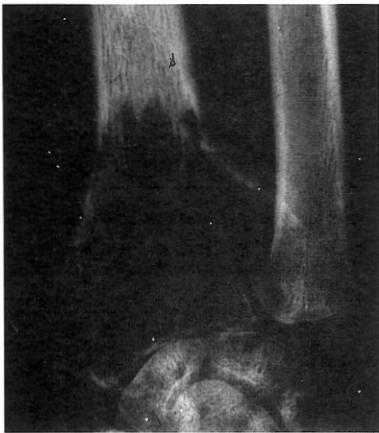
Fig. 3 – Trabeculação interna
(Q.O.A.)

variante multicêntrica de osteossarcoma e heman-
gioendotelioma, por exemplo.

O tipo de osso afectado pode ter importância diagnóstica, pois alguns tumores têm predileção pelos ossos planos (condrossarcoma na bacia, plasmocitoma a nível de costela, vértebras e esterno, por exemplo), enquanto outros ocorrem mais frequentemente num osso específico (o adamantinoma na tíbia e o cordoma no sacro e região esfenoccipital, por exemplo)

Localização longitudinal e axial da lesão

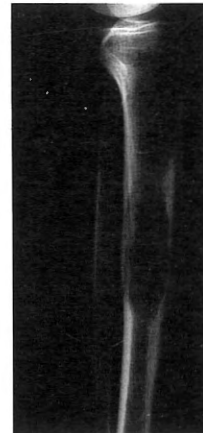
Quando a lesão está localizada num osso longo, é importante considerar a topografia da lesão no plano longitudinal e axial. Por exemplo, o condroblastoma e o condrossarcoma de células claras são lesões de localização epifisária, enquanto que o osteossarcoma tem localização habitualmente metafisária e o sarcoma de Ewing é mais frequentemente diafisário (Figs. 4, 5 e 6)



4



5



6

Fig. 4 – Localização epifisária (T.C.G.); Fig. 5 – Localização metafisária (osteossarcoma);
Fig. 6 - Localização diafisária (osteossarcoma)

A localização no plano axial do epicentro da lesão (intra-esponjosa, cortical, subperióstea e justaperióstea) é idealmente analisada pelos métodos seccionais (TAC e RM) (Figs. 7, 8, 9 e 10).

necessário para a visibilidade dos topos proximal e distal da lesão.⁽⁴⁾

2 - Caracterização diagnóstica

Os elementos semiológicos mais relevantes para a caracterização diagnóstica de uma neoplasia do aparelho musculoesquelético são os que contribuem para a caracterização topográfica, morfológica e estrutural da lesão: ⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

- distribuição esquelética das lesões (lesão única ou múltipla; tipo de osso afectado) (Figs. 1 e 2);
- localização longitudinal e axial da lesão (epífise, metáfise ou diáfise; medular, cortical, subperiosteal, paraóssea);
- tipo de crescimento;
- tipo de matriz tumoral.

A pesquisa destes aspectos semiológicos no estudo radiológico convencional, conjugada com elementos de natureza clínica em que se destaca a idade do paciente, permite, na maioria dos casos chegar a um diagnóstico que só raramente será questionado pelos resultados da Anatomia-Patológica. (Fig. 3)

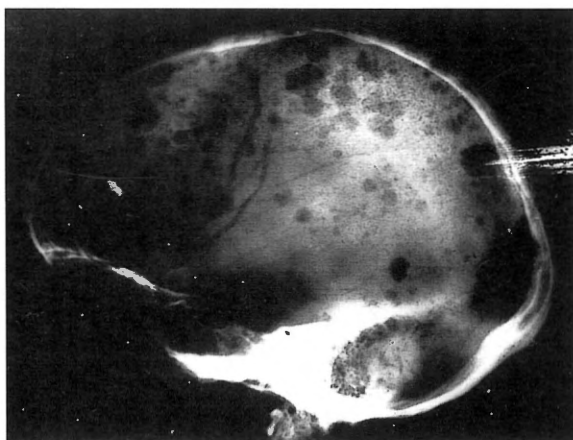


Fig. 1 – Expansão e adelgaçamento da cortical (Hemangioendotelioma)

Fig. 2 – Lesões múltiplas (mieloma)

Distribuição esquelética

O carácter múltiplo das lesões deverá orientar para o diagnóstico de lesão secundária ou mieloma, contudo alguns sarcomas ósseos primitivos podem ter origem multicêntrica -

zona de transição estreita, muitas vezes esclerótica, implica um processo destrutivo de evolução lenta e encontra-se habitualmente nas **LESÕES BENIGNAS**. Divide-se em três sub-grupos:

Tipo I A - Lesão geográfica com rebordo esclerótico. É típico dos tumores benignos com baixa actividade biológica; (Fig. 11)

Tipo I B - Lesão geográfica sem esclerose. Geralmente presente em tumores benignos com actividade biológica relativamente baixa, como por exemplo o tumor de células gigantes; (Fig. 12)

Tipo I C - Lesão geográfica com bordo mal definido. Reflecte uma ampla zona de destruição que, embora possa surgir em tumores benignos (ex.: Tumor de células gigantes, fibroma condromixóide), é mais típico dos tumores malignos, como por exemplo nos osteossarcomas. (Fig. 13)

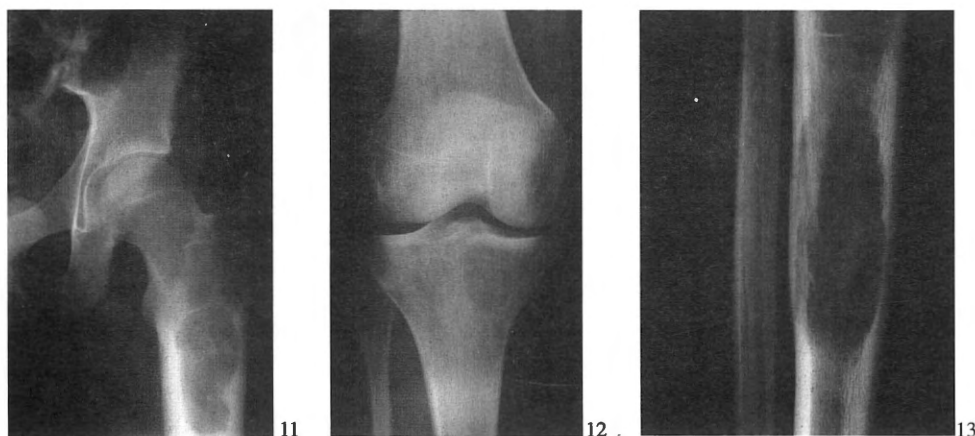


Fig. 11 – Padrão geográfico tipo I A (encondroma); Fig. 12 – Padrão geográfico tipo I B (TCG); Fig. 13 - Padrão geográfico tipo I C (Osteossarcoma)

O **padrão carcomido** resulta da existência de vários focos simultâneos de osteoclasia, quer na medular quer na cortical, devido à presença de focos hiperémicos múltiplos - **PROCESSO INVASIVO REGIONAL**⁽⁴⁾ (Fig. 14). É frequentemente encontrado nas lesões malignas, tais como o linfoma, osteossarcoma, condrossarcoma, fibrossarcoma, sarcoma de Ewing, mas também nas osteomielites.

Traduz-se por múltiplas áreas líticas ovaladas, de tamanho variável, mas por norma inferior a 5mm de diâmetro, dispersas e que podem coalescer.

O **padrão permeativo** resulta de uma espongização do córtex como consequência de uma hiperémia extrema que permite a visualização dos canais de Havers⁽⁵⁾- **PROCESSO**



7



8

Fig. 7 – Lesão central (fibroma não ossificante)

Fig. 8 – Lesão excêntrica (fibroma condromixóide)

Fig. 9 – Lesão cortical (fibrossarcoma)

Fig. 10 – Lesão para-ostal (osteossarcoma)



9



10

Tipo de crescimento (caracterização morfológica)

A avaliação das características de crescimento da lesão (rápido, lento ou intermédio) é efectuada pela análise dos contornos e do tipo de reacção periosteal.

Limites

A zona de transição entre o tumor e o osso adjacente traduz o equilíbrio entre a agressividade tumoral e a capacidade de reacção do osso normal.⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾

O estudo dos contornos das lesões líticas permite distinguir três padrões de crescimento.⁽¹⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾

- **PADRÃO GEOGRÁFICO (CRESCIMENTO LENTO)**
- **PADRÃO CARCOMIDO (CRESCIMENTO INTERMÉDIO)**
- **PADRÃO PERMEATIVO (CRESCIMENTO RÁPIDO)**

O padrão geográfico caracterizado por uma lesão com limites bem definidos com

Com efeito, embora a quantidade de novo osso periosteal se relacione principalmente com o grau de elevação do periosteal, reconhece-se que o grau de actividade do processo estimulante é um elemento de grande importância. O fibrossarcoma, por exemplo, que erode o córtex para formar uma massa subperiosteal estimula pouco a produção de novo osso.⁽⁵⁾

Outro aspecto que devemos tomar em consideração na avaliação da reacção periosteal é a sua densidade.

Para que uma reacção periosteal seja visível radiograficamente deve estar mineralizada. Isto requiere um período de 10 dias a 3 semanas após o estímulo inicial, variando com a idade do paciente (mais precoce na criança).⁽²⁾ Quando a lesão tem características pouco agressivas, o processo de remodelação pode decorrer durante tempo suficiente para que a reacção periosteal atinja uma densidade semelhante à do córtex original. As lesões agressivas associadas a acentuada hiperémia dificultam a aposição óssea, pelo que então a reacção periosteal será menos densa.⁽⁴⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

Reacção periosteal contínua: consiste em uma ou mais camadas de osso novo que se depositam sobre o cortex, o qual pode estar, ou não, interrompido. Traduz-se por camadas onduladas, finas ou espessas. É característica de lesões benignas com progressão lenta.

Reacção periosteal interrompida: apresenta descontinuidade na mineralização da reacção periosteal e traduz lesão agressiva, geralmente maligna, embora possa surgir em infecções e hemorragias (Figs. 16, 17 e 18). Consideram-se vários sub-tipos:

- R. em camadas múltiplas (“casca de cebola”): camadas finas ossificadas e separadas por proliferação de células neoplásicas ou inflamatórias (Ex: S. de Ewing, osteossarcoma)
- R. espiculada paralela (“cabelos eriçados”): espiculações finas e de orientação perpendicular ao periosteal, caracterizando lesões de evolução rápida (Ex: S. de Ewing, doenças inflamatórias).
- Triângulo de Codman: reacção periosteal interrompida por rotura e elevação do periosteal, formando uma angulação (Ex tumores malignos, doenças inflamatórias, hematoma sub-periosteal)
- Contraforte: triângulo de osso neoformado na margem extraóssea de uma lesão de crescimento lento, geralmente benigna ou em vias de malignização.

Reacção periosteal complexa (em “raios de sol”): espículas irregulares, que irradiam em todas as direcções, sendo por norma, tradutoras de malignidade (Ex: osteossarcoma) (Fig. 19).

INVASIVO DIFUSO (Fig. 15). As lesões malignas associadas com este padrão são as que tendem a infiltrar o espaço medular de forma difusa, como por exemplo o sarcoma de Ewing. O fibrossarcoma, os condrossarcomas de alto grau de malignidade e o angiossarcoma, podem também ser suficientemente agressivos para determinarem um padrão destrutivo deste tipo. Contudo, este padrão ocorre igualmente em doenças metabólicas e inflamatórias.

Caracteriza-se por múltiplas áreas líticas, alongadas ou ovaladas de muito pequenas dimensões.

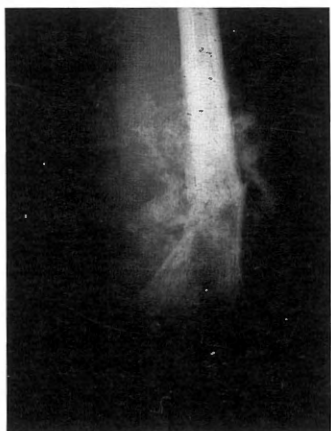


Fig. 14 – Padrão corroído tipo II (osteossarcoma)

Fig. 15 – Padrão permeativo tipo III (osteossarcoma)

Reacção periosteal

Na valorização da reacção periosteal deve considerar-se, em primeiro lugar, o seu carácter contínuo ou descontínuo. ⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾

A reacção periosteal resulta do crescimento lateral de um processo expansivo focal. A existência de descontinuidade no plano axial (reacção em *casca de cebola*, em *paliçada*, ou em *sol radiante*) ou no plano longitudinal (esporão de Codman) está associada a processos expansivos de crescimento rápido ou a intensa hiperémia que não permite aposição óssea demonstrável radiologicamente.

As lesões malignas que, em lugar de um crescimento focal tendem a apresentar disseminação infiltrante, insinuando-se pelos espaços medulares (como o mieloma) não determinam o aparecimento de reacção periosteal.

Os factores implicados na produção da reacção periosteal incluem não só elementos de natureza mecânica (reajustamento da distribuição de forças devido à fragilização óssea, tentativa de confinar a lesão) mas também fenómenos de natureza vascular (hiperémia) e, provavelmente, factores hormonais (produtos indutores da produção de osso com origem tumoral).⁽⁴⁾



20



21

Fig. 20 – Matriz tumoral - osteóide

Fig. 21 – Matriz tumoral - condróide

3. - Estadiamento



Fig. 22 – Massa de tecidos moles (osteossarcoma)

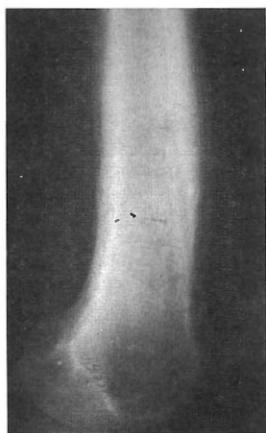
A radiografia simples não permite avaliar a extensão endocanal e só mostra sinais grosseiros da invasão dos tecidos moles (Fig. 22). Os elementos semiológicos indiciadores desta invasão são:

- *Aumento da densidade dos tecidos moles;*
- *Afastamento dos planos musculares;*
- *Afastamento das fáscias adiposas;*
- *Presença de elementos ossificados ou calcificados à distância do foco tumoral.*

4. - Avaliação da eficácia terapêutica

A pesquisa de recidiva local está orientada para a detecção de novos focos de osteólise, de reacção periosteal recente (pouco mineralizada), ou de massa de tecidos moles. Esta investigação debate-se com as dificuldades adicionais que resultam

da presença de eventuais artefactos metálicos e de outras alterações pós-cirúrgicas. A radiologia convencional não fornece elementos diagnósticos relevantes que permitam distinguir entre recidiva local e fibrose pós-cirúrgica. Também a diferenciação entre osteólise de origem infecciosa e recidiva constitui uma dificuldade para este método.



16



17

Fig. 16 – Reacção perióstica em casca de cebola (sarcoma de Ewing)

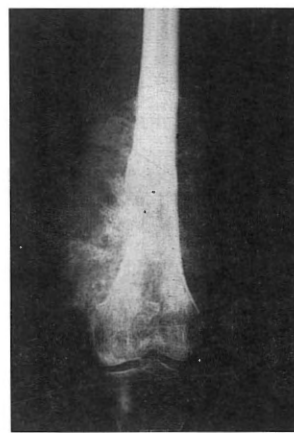
Fig. 17 – Rotura da cortical + reacção perióstica interrompida - triângulo de Codman (osteossarcoma)

Fig. 18 – Reacção perióstica em paliçada (osteossarcoma)

Fig. 19 – Reacção perióstica complexa - raios de sol; labareda (osteossarcoma)



18



19

Caracterização Estrutural

Os tumores podem produzir matriz osteóide, condróide, fibrosa e lipóide, mas só quando há mineralização em quantidade suficiente ela é visível na radiografia simples.

Distinguem-se vários padrões de mineralização da matriz tumoral.⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁸(Fig. 20 e

21):

- Padrão em "vidro fosco": osteóide pouco mineralizado produzido pelos osteoblastos neoplásicos;
- Padrão em núvem: osteóide com maior grau de mineralização;
- Padrão em marfim: osteóide densamente mineralizado;
- Padrão ponteados: pequenos focos de cartilagem hialina mineralizada;
- Padrão floculado - cartilagem hialina madura;
- Padrão em arcos e anéis: osso encondral formado a partir de células de cartilagem mortas.

2 - TOMOGRAFIA ASSISTIDA POR COMPUTADOR

Pratas Peres

Alfredo Agostinho

A TAC é um método radiológico, descoberto e posto em prática por Hounsfield em 1972, com a finalidade de ultrapassar duas importantes limitações dos métodos convencionais: a sobreposição das imagens inerente à sua natureza bidimensional e a deficiente discriminação tecidual.⁽¹⁾

Para conseguir este objectivo utiliza o método tomográfico e substitui o filme radiográfico por um conjunto de detectores especiais que convertem os RX recebidos num sinal eléctrico permitindo, assim, a reconstrução numerizada da imagem.

Cada ponto da imagem tem, pois, um correspondente numérico, que traduz a atenuação média da radiação nesse ponto.

Este valor numérico é aferido em função de uma escala (escala de Unidades Hounsfield) a qual tem como pontos de referência a atenuação da água (à qual é atribuído o valor arbitrário de 0) e a atenuação do ar (com o valor de -1.000). É com base nestes valores fixos que se estabelece a escala de densidades, que depois é transferida para a imagem final sob a forma de uma escala de cinzentos.

É possível, assim, ter uma idéia da densidade relativa dos diversos tecidos com base no gradiente de cinzentos (mais escuro menos denso; mais branco mais denso) ou obter um valor rigoroso em termos de unidades Hounsfield.

Este valor densitométrico absoluto permite definir densidades gasosas, lipídicas, líquidas serosas, líquidas não serosas, densidades de tecidos moles e estruturas mineralizadas.

Caracterização Técnica

1. - Forma de energia analisada - Imagem radiológica

Tal como a radiologia convencional, a imagem resulta de diferenças de atenuação da radiação X pelos diversos tecidos. A sua semiologia básica e a técnica de interpretação são, por isso, derivadas dos métodos radiológicos convencionais. Apresenta, também, algumas limitações em comum. A opacificação vascular, por exemplo, implica igualmente a administração de produto de contraste.

Principais Vantagens e Limites

Em síntese, as principais vantagens da radiologia convencional são:

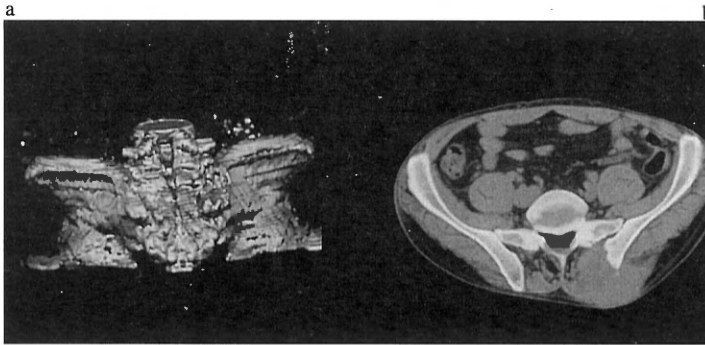
- *grande disponibilidade do método;*
- *pouco dispendioso;*
- *possibilidade de avaliação dinâmica;*
- *grande resolução espacial;*
- *semiologia básica bem estabelecida;*
- *boa reprodutibilidade;*
- *imagem pouco degradada por artefactos metálicos;*

As suas limitações resultam de:

- *efeitos biológicos da radiação;*
- *imagem de projecção determinando sobreposições;*
- *projecção divergente determinando deformação da imagem, comprometendo o valor das medições;*
- *baixa resolução de contraste a nível dos tecidos moles;*
- *avaliação vascular e articular dependente da administração de contraste;*
- *imagem degradada pela presença de gessos;*
- *baixa sensibilidade na avaliação do osso trabecular.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Resnick D: Diagnosis of Bone and Joint Disorders, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1996.
- (2) - Greenfield GB, Arrington JA: Imaging of bone tumors. A multimodality Approach. Lippincott Company, ed., Philadelphia, 1995
- (3) - Kricun ME: Radiographic evaluation of solitary bone lesions. Orthop Clin North Am 14:39, 1983.
- (4) - Madewell JE, Moser RP - An approach to solitary bone tumors- 26th International Diagnostic Course in Davos (Abstracts), 1994, pp 71-78
- (5) - Diard F, Kind M, Chateil JF: Approche Diagnostic des Tumeurs Osseuses- Editions Techniques- Encycl Méd. Chir. (Paris, France), Radiodiagnostic - Neuroradiologie- Appareil locomoteur, 31520 A¹⁰, 1991, 13p.
- (6) - Greenfield GB: Radiology of Bone Diseases - Lippincott Company, ed., Philadelphia, 3rd edition, 1980
- (7) - Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ: Computed Body Tomography With MRI Correlation, 2nd edition, Raven Press, New York, 1989
- (8) - Lodwick GS, Wilson AJ, Farrell C, et al: Determining growth rates of focal lesions of bone from radiographs. Radiology 134:577, 1980.
- (9) - Madewell JE, Ragsdale BD, Sweet DE: Radiologic and Pathologic Analysis of Solitary Bone Lesions. Part I - Internal Margins. - Radiol. Clin North Am., 1981, 19, 715-748
- (10) - Ragsdale BD, Madewell JE, Sweet DE: Radiologic and Pathologic Analysis of Solitary Bone Lesions. Part II - Periosteal Reactions - Radiol. Clin North Am., 1981, 19, 749-785
- (11) - Regent D, Rodde A, Farkas B, Bresson A, Braun M, Claudon M: Scanographie et Diagnostic de Nature des Lésions Focales des Os.- Feuillet de Radiologie, 1988, 28, 182-202
- (12) - Sweet DE, Madewell JE, Ragsdale BD: Radiologic and Pathologic Analysis of Solitary Bone Lesions. Part III - Matrix Patterns - Radiol. Clin North Am., 1981, 19, 785-814



*Fig. 1 – Lesão metastática destruindo a espinha ilíaca pósterio-inferior.
a) -Reconstrução tridimensional; b)- Corte axial.*

Contributo Diagnóstico do Método

Detecção de lesões

A avaliação de regiões de anatomia complexa como as do esqueleto axial em que a radiologia convencional encontra dificuldades, constituem as localizações onde o estudo tomodensitométrico pode ser mais recompensador.

A sua maior sensibilidade na análise do osso trabecular pode justificar o emprego do método no esclarecimento de alterações ambíguas detectadas por outras técnicas.

Caracterização diagnóstica

A complexa tarefa da caracterização lesional, ultrapassa em larga medida as possibilidades imagiológicas. E, na verdade, o contributo mais importante que podemos esperar da TAC quanto a este aspecto, é na orientação e selecção da colheita de material biópsico. No entanto, há questões (como por exemplo, diferenciar lesão líquida de lesão sólida, detectar componente adiposo ou o carácter hipervascular de uma massa) que acarretam importantes implicações terapêuticas e prognósticas, para as quais a TAC pode dar resposta valiosa.

O contributo da TAC para a caracterização não-invasiva de uma lesão, pode ser decomposto em três vertentes:

- *Topográfica*
- *Morfológica*
- *Estrutural*

O contributo mais importante para a caracterização topográfica resulta da sua capacidade para definir com rigor a localização axial do epicentro da lesão.

A avaliação por TAC das lesões ósseas com origem justa-cortical, permite separar

2. - Modo de representação - **Imagem tomográfica uniplanar** (essencialmente axial)

Fornece uma representação anatómica seccional completa (não dá visão sectorial como a ecografia) permitindo estudo bilateral;

A visualização de lesões orientadas no mesmo plano está dependente da espessura do corte.

A sua limitação ao estudo no plano axial pode determinar dificuldades na avaliação de estruturas que estejam orientadas obliquamente em relação ao plano de corte

3. - Cinemática da imagem - **Imagem estática**

Como consequência do carácter estático da imagem de TAC, esta é prejudicada por artefactos de movimento, exigindo colaboração do paciente. Não permite, pelo mesmo motivo, estudo funcional.

Em contrapartida, pelo facto de ser pouco dependente do operador, é um método com elevado grau de reprodutibilidade.

4. - Suporte da imagem - **Imagem digitalizada**

Trata-se de uma imagem numerizada quantitativa, isto é, compreende uma codificação espacial e em densidade.

O poder de resolução espacial no plano axial é condicionado pela matriz de reconstrução, que nos aparelhos modernos é habitualmente de 512x512.

A espessura de corte varia, habitualmente entre 1 e 10 mm e determina a resolução no plano longitudinal. Como é raro que os limites entre tecidos sejam exactamente perpendiculares ao plano de corte, num determinado corte haverá elementos da imagem que representam uma mistura dos tecidos seccionados. Este efeito de volume parcial, reduz o contraste tecidual e desvirtua os valores tomodensitométricos.

A digitalização da imagem possibilita a reconstrução multiplanar e tridimensional com a finalidade de analisar regiões de anatomia mais complexa. (Fig1)

Uma importante aplicação da tecnologia de reconstrução tridimensional consiste na criação de modelos plásticos dos ossos afectados facilitando o planeamento cirúrgico e permitindo a simulação cirúrgica de osteotomias complexas ou de outras técnicas reconstrutivas.⁽²⁾

homogeneidade/heterogeneidade, na pesquisa de uma densidade tecidual específica e no estudo da vascularização) que fornece os argumentos mais valiosos. (Fig. 3)

Devemos ter em atenção que, embora a heterogeneidade seja sugestiva de composição multitecidual, ela pode ser de carácter distrófico ou artefactual.

Há circunstâncias em que a TAC tem valor diagnóstico específico:

- Diferenciação entre lesão quística e displasia fibrosa;
- Diagnóstico de lipoma;
- Diagnóstico de osteoma osteóide (demonstrando lesão radiotransparente rodeada por halo de esclerose) (Fig. 4);
- A presença de um nível líquido-líquido ou de gás-líquido no interior da lesão, geralmente indica um quisto ósseo simples ou aneurismático, mas tem sido detectado noutras situações (osteossarcoma telangiectásico, tumor de células gigantes, condroblastoma quístico, calcinose tumoral) ⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾(Fig. 5);
- Avaliação da espessura da capa cartilaginosa dos osteocondromas, para determinar degenerescência condrossarcomatosa; ⁽⁷⁾⁽⁸⁾(Fig. 6);



Fig. 3 – Condroblastoma. Lesão epifisária mostrando calcificações internas de tipo condróide.

Fig. 4 – Osteoma osteóide. Nido radiotransparente cortical rodeado de esclerose.

Fig. 5 – Múltiplos níveis líquido-líquido em tumor de células gigantes.

Fig. 6 – Capa de cartilagem de osteocondroma do íliaco.

(Greenspan, A):

- *lesões corticais invadindo o espaço subperiósteo, como a displasia fibrosa, o adamantinoma, o osteoma osteóide ou o osteossarcoma intracortical.*
- *lesões subperiósteas que separam o cortex do periósteo (habitualmente processos benignos) determinando uma reacção unilamelar fina (hematoma, por exemplo) ou espessamento simples (osteoma osteóide).*
- *lesões periósteas (com origem na camada profunda do periósteo). São lesões aderentes ao cortex com o qual não têm plano de clivagem e estão cobertas pelo periósteo. São exemplos, o condroma e o osteossarcoma periósteo. (Fig 2)*

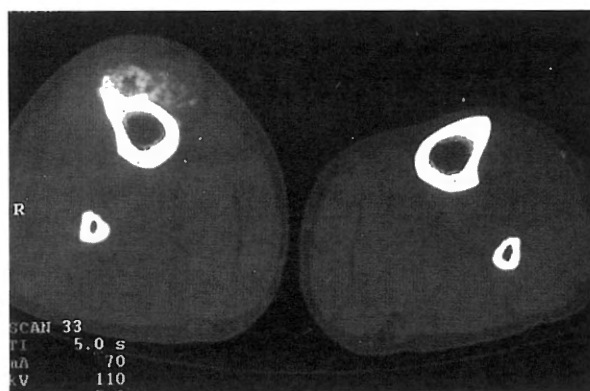


Fig. 2— Osteossarcoma periósteo. Lesão sem plano de clivagem com o córtex e coberta por periósteo.

- *lesões para-ósteas (com origem na camada superficial do periósteo). Há uma fina linha de separação com o cortex. Como não deslocam a camada de câmbio, não provocam reacção perióstea. Exemplo: osteossarcoma paraósteo.*
- *lesões para-ósseas (com origem por fora do periósteo). Apresentam um plano de clivagem de tecidos moles com o cortex ósseo adjacente. Exemplos: miosite ossificante, condroma dos tecidos moles, sarcomas dos tecidos moles.*

A caracterização morfológica procura avaliar elementos semiológicos, como a dimensão, número, contorno e plasticidade da lesão. A metodologia de análise destes factores é a mesma da utilizada pela radiologia convencional. A sua grande capacidade de resolução de contraste permite uma avaliação mais pormenorizada, sobretudo importante pela possibilidade de estudar com mais rigor a interface da lesão com o osso trabecular. No estudo da reacções periósteas, é útil na determinação de descontinuidades no plano axial e na diferenciação entre osteosclerose reaccional e calcificação da matriz tumoral.

No entanto é, sem dúvida, a análise da estrutura interna (baseada na valorização da

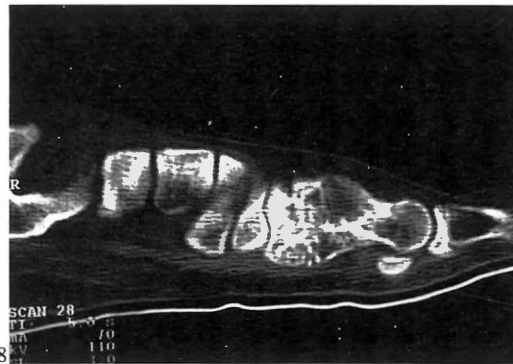
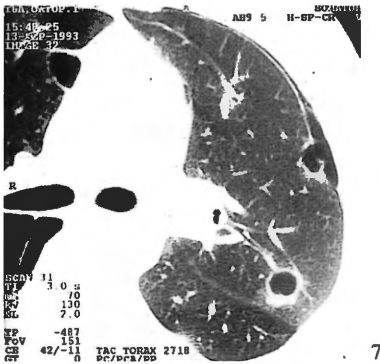


Fig. 7 – Metástases cavitadas de Histiocitoma fibroso maligno. Pequeno pneumotórax bilateral.

Fig. 8 – Sarcoma de Ewing do 1º metatársico após quimioterapia. “Corticalização” da lesão e ossificação do componente de tecidos moles.

Fig. 9 – Recidiva local de sinoviossarcoma da articulação coxo-femoral esquerda.

Avaliação da eficácia terapêutica

A avaliação da eficácia terapêutica (Fig. 8) e detecção precoce de recidiva local (Fig. 9) é muitas vezes prejudicada pela presença de estruturas metálicas ou de implantes ortopédicos. Estes determinam importantes artefactos que frequentemente degradam toda a imagem. Embora tenham sido criados programas de computador especializados em reduzir os artefactos, estes não têm sido completamente bem sucedidos.

A diferenciação entre infecção pós-operatória e recidiva neoplásica, baseia-se habitualmente em elementos de natureza clínica. No entanto, nalgumas circunstâncias, a TAC pode permitir um diagnóstico específico de infecção - identificação de gás ou de níveis líquido-gordura intra-ósseos ou nos tecidos moles.

Um problema, que surge com frequência durante a monitorização dos efeitos da terapêutica, é o da distinção entre fibrose e recidiva. Este facto, torna aconselhável a realização de estudo de base pós-operatório logo que as alterações fibróticas estejam estabilizadas (3 meses).

- *Diferenciação entre condroma e enfarte ósseo (este pode ser reconhecido pelo padrão de calcificação periférico, em vez da calcificação central irregular observada no condroma);*
- *Diagnóstico de miosite ossificante (padrão característico, em que um anel de ossificação envolve uma área de radiotransparência central).*⁽³⁾⁽⁹⁾

Estadiamento

As tendências actuais da cirurgia dos tumores músculo-esqueléticos, privilegiando técnicas de ressecção menos mutilantes exigem rigorosa localização anatómica quer para a cirurgia quer para a biópsia a qual deverá ser planeada e executada de modo a não prejudicar a obtenção de um diagnóstico definitivo ou a ressecção cirúrgica.

De um modo geral, pode dizer-se que a TAC é mais rigorosa que a radiologia convencional na avaliação da extensão intramedular, sobretudo quando está em causa um osso com cavidade medular larga (fémur, tibia).

No entanto, a *incapacidade* de realização de cortes não-axiais torna este método menos adequado que a RM na avaliação da extensão longitudinal da lesão e na detecção de *skip-metástases*.

Em contrapartida, a TAC realiza um estudo minucioso do grau de penetração cortical, superior à avaliação por RM.⁽³⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾

O estudo da extensão para os tecidos moles é mais difícil quando não há calcificação da matriz tumoral, pois a injeção de contraste i.v. nem sempre põe em realce a diferença de atenuação.

De qualquer modo, a administração de contraste i.v. contribui para identificar as estruturas neurovasculares principais e facilita a demonstração das relações do tumor com os tecidos moles adjacentes.⁽⁸⁾⁽¹⁰⁾

Note-se que a TAC tende a sobrestimar as dimensões de uma lesão se houver edema ou hemorragia associado. Isto também pode suceder com a RM, mas uma selecção adequada da sequência dos pulsos pode contribuir para ultrapassar este problema.

A TAC desempenha também um importante papel na detecção de metástases pulmonares não visualizadas na radiografia do tórax, devendo ser realizada por rotina no estadiamento dos sarcomas ósseos e dos tecidos moles. Não está estabelecido qual deve ser a periodicidade das TACs de follow-up. (Fig. 7)

3 - RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

M. Cristina Marques

Introdução

A Ressonância Magnética (RM) é um método de diagnóstico que se baseia na interacção da energia das ondas de radiofrequência (RF), com determinados núcleos atómicos, na presença de um campo magnético estático.

As imagens por RM traduzem as diferentes intensidades dos sinais emitidos pelos prótons dos tecidos.

É uma técnica de imagem não invasiva, multiplanar, com elevada resolução anatómica e de contrastes e com capacidade para caracterizar certos tecidos.

Aspectos Históricos

Em 1946 Felix Bloch e Edward Purcell descobriram simultaneamente o fenómeno de RM ao verificarem que numa amostra de uma substância pura submetida a pulsos de RF, os átomos excitados emitiam sinais, registados em imagens espectroscópicas.

Raymond Damadian em 1970, obteve dois tipos diferentes de sinais nos ratos expostos a um campo magnético e a pulsos de RF. O contraste da imagem diferia consoante a sua origem em tecido normal ou patológico. Estas características teciduais foram designadas por relaxação T1 e T2.

Em 1973, Lauterbur publicou as primeiras imagens de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) utilizando capilares cheios de água, obtidas mediante um espectrómetro de RMN.

A 3 de Julho de 1977, Damadian e colaboradores obtiveram as primeiras imagens transaxiais de todo o corpo humano.

Princípios Básicos da Ressonância Magnética

Na RM o núcleo utilizado é o do hidrogénio devido à sua elevada frequência nos tecidos biológicos. Faz parte da molécula da água e é constituído apenas por um próton. Na RM o termo próton é utilizado como sinónimo de núcleo de hidrogénio.

Principais vantagens e limites

Em síntese, as principais vantagens da TAC são:

- *visualização da anatomia seccional e das relações espaciais;*
- *visualização simultânea do componente ósseo e de tecidos moles;*
- *imagem bilateral permitindo estudo comparativo;*
- *grande resolução de contraste;*
- *possibilidade de manipulação da imagem;*
- *imagem não degradada pela presença de gesso;*
- *grande sensibilidade na detecção de mineralização da matriz;*
- *análise pormenorizada da cortical.*

As suas limitações resultam de:

- *Efeitos biológicos da radiação;*
- *Descriminação tecidual muito dependente da presença de planos adiposos;*
- *Capacidade limitada de realizar cortes frontais e sagitais;*
- *Não diagnostica facilmente as alterações medulares precoces;*
- *A avaliação das estruturas vasculares e intra-articulares pode exigir a administração de contraste;*
- *Exige colaboração do paciente e imobilidade difícil de obter em pacientes agitados;*
- *Imagem muito degradada por artefactos metálicos.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Hounsfield GN: Computerized transverse axial scanning (tomography). I. Description of a system. Br J Radiol 46:1016, 1973.
- (2) - Diard F, Kind M, Chateil JF: Approche Diagnostic des Tumeurs Osseuses-Editions Techniques-Encycl Méd. Chir. (Paris,France). Radiodiagnostic - Neuroradiologie-Appareil locomoteur, 31520 A10, 1991,13p.
- (3) - Greenfield GB, Arrington JA: Imaging of bone tumors. A multimodality Approach. Lippincott Company, ed., Philadelphia, 1995
- (4) - Hertzana Y, Mendelsohn DB, Gottschalk F: Aneurysmal bone cyst of the calcaneus. Radiology 151:51, 1984.
- (5) - Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ: Computed Body Tomography with MRI Correlation, 2nd edition, Raven Press, New York, 1989
- (6) - Kransdorf MJ, Meis JM: From the Archives of the AFIP. Extraskelatal Osseous and Cartilaginous Tumors of the Extremities. Radiographics, Jul 1993, 13(4) p853-884
- (7) - Greenfield GB: Radiology of Bone Diseases - Lippincott Company, ed., Philadelphia, 3rd edition, 1980
- (8) - Resnick D: Diagnosis of Bone and Joint Disorders, 2nd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1996,
- (9) - Regent D, Rodde A, Farkas B, Bresson A, Braun M, Claudon M: Scanographie et Diagnostic de Nature des Lésions Focales des Os.- Feuilletts de Radiologie, 1988, 28, 182-202
- (10) - Tsai JC, Dalinka MK, Fallon MD, Zlatkin MB, Kressel HY: Fluid-fluid level: a nonspecific finding in tumors of bone and soft tissue. Radiology, 1990, 175, 779-782

a relaxação é mais ou menos rápida, ou seja, possuem T1 e T2 curtos ou longos, respectivamente.

Sequências utilizadas e caracterização tecidual

Uma sequência é uma série de pulsos de radiofrequência emitidos em intervalos de tempo específicos.

Em RM as sequências mais frequentemente usadas são as de eco de spin que podem ser ponderadas em T1 ou em T2, quando o operador faz variar os tempos de repetição e/ou de eco.

Tempo de repetição (TR) é o tempo decorrido entre os pulsos de RF e o tempo de eco (TE) é o intervalo de tempo entre o pulso de RF e o sinal (ou eco) obtido.

Quando se utilizam TR e TE curtos as imagens obtidas dizem-se ponderadas em T1 e para TR e TE longos são ponderadas em T2.

A intensidade do sinal (IS) obtida depende não apenas do T1 e do T2 dos tecidos mas também da densidade protónica ou seja: os tecidos com um grande número de núcleos de hidrogénio (ou prótons) emitem um sinal de alta intensidade e os que têm menor número emitem um sinal de baixa intensidade.

Em T1, a gordura subcutânea e a medula óssea manifestam hipersinal (branco) e o músculo sinal intermédio (cinzento), diminuindo ligeiramente de sinal em T2, tanto a gordura como o músculo. A cortical, os ligamentos, tendões, a fibrocartilagem, o cálcio e o ar não dão sinal em ambas as sequências (preto)(Fig.1).

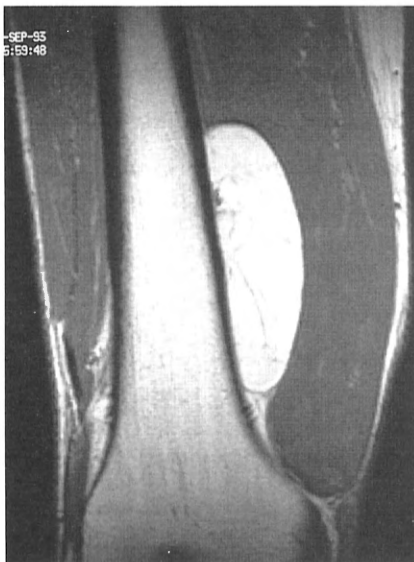


Fig. 1 – Lipoma da coxa. Corte coronal ponderado em T1 - A lesão mostra hipersinal, igual ao da gordura subcutânea e da medula óssea. Salienta-se o contraste da lesão relativamente ao osso cortical que não mostra sinal e com o músculo, de sinal intermédio.

No corpo humano, os núcleos de hidrogénio estão orientados ao acaso, apontando em todas as direcções. Quando expostos a um campo magnético estático (simbolizado pelo vector B_0), alinham-se segundo a direcção do vector B_0 mas com sentidos diferentes.

Os protões de baixa energia alinham-se com o campo magnético (orientação paralela) e os de alta energia contra o campo magnético (orientação antiparalela), anulando-se uns aos outros. Como a maioria dos protões se orienta paralelamente ao campo magnético, há um pequeno número cujo vector magnético não é anulado por protões antiparalelos, gerando-se a magnetização longitudinal, representada pelo vector M , orientado segundo o eixo do campo B_0 (longitudinal). Nesta altura, os protões não se encontram em fase, podendo no mesmo grupo orientarem-se uns para a direita, outros para a esquerda, para a frente ou para trás.

Os protões têm um movimento em torno do eixo do campo B_0 semelhante ao de um pião, chamado precessão.

Dentro de um campo magnético, todos os protões da mesma molécula têm a mesma frequência a que se chama frequência de precessão ou de ressonância.

Para a obtenção de uma imagem em RM, deve ser transmitido um pulso de radiofrequência com a mesma frequência dos núcleos de hidrogénio. A absorção de energia por estes núcleos corresponde ao fenómeno de ressonância.

Após a absorção de energia alguns núcleos de hidrogénio ficam excitados passando de um estado de menor energia para um estado de maior energia e anulando o mesmo número de protões, diminuindo consequentemente a magnetização longitudinal.

O pulso de excitação de radiofrequência, para além de induzir os núcleos de hidrogénio a absorver energia, força-os a precessar em fase, isto é, a orientarem-se todos na mesma direcção, correspondendo à magnetização transversal (representada por um vector transversal).

Quando se desliga o pulso de RF os protões perdem energia e passam de um estado de alta energia para um estado de menor energia. Esta perda de energia denomina-se relaxação longitudinal ou T1.

Ao mesmo tempo que perdem energia, os núcleos de hidrogénio rapidamente perdem a coerência de fase, diminuindo a magnetização transversal - é a relaxação transversal ou T2.

Durante a relaxação longitudinal e transversal há emissão de energia sob a forma de corrente eléctrica, que captada por uma antena, corresponde ao sinal demonstrável nas imagens de RM.

O tempo de relaxação dos tecidos é variável, condicionando diferentes sinais consoante

Tem sido contudo descrito nos tumores cartilagíneos um aspecto muito característico⁽²⁾. Os encondromas e os condrossarcomas de baixo grau de malignidade mostram nas sequências ponderadas em T2, um hipersinal homogêneo, com um padrão lobular. O elevado conteúdo aquoso da cartilagem hialina e a baixa celularidade determinam a presença de áreas francamente hiperintensas em T2. O padrão lobular é determinado pela presença de septos finos, compostos de tecido fibroso, de baixo sinal tanto em T1 como em T2 (Figs.2 e 3).

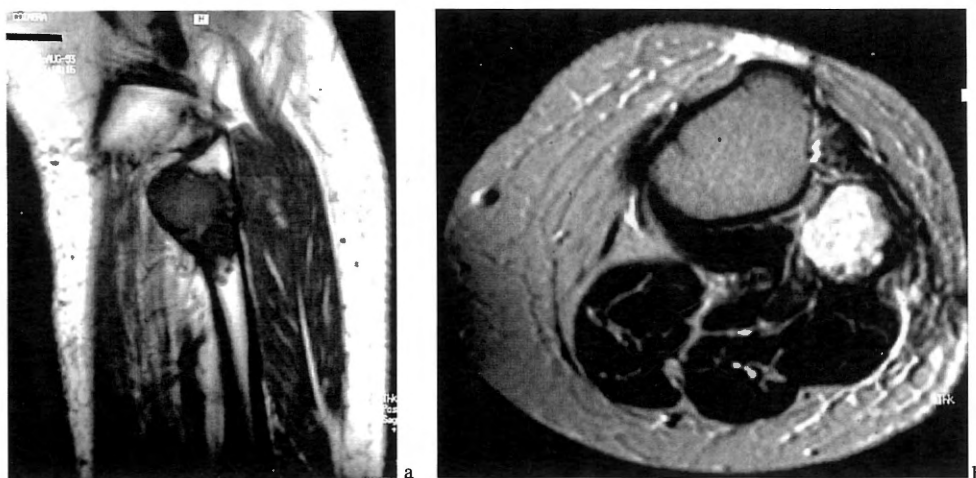


Fig. 2 – Condrossarcoma do peróneo.

a) Corte sagital ponderado em T1 - A lesão é hipointensa.

b) Corte axial ponderado em T2 - O tumor mostra um hipersinal acentuado, com padrão lobular no centro.

Nos osteocondromas, a RM demonstra bem a continuidade do componente medular e cortical com o osso adjacente, bem como a camada cartilaginosa superficial com as características de sinal já mencionadas.

Os condrossarcomas de alto grau ou os de células claras e os condroblastomas, devido ao seu estroma altamente celular podem não mostrar este hipersinal tão característico.⁽²⁾

Os tumores cartilagíneos mostram também um padrão vascular muito sugestivo⁽³⁾. Os condrossarcomas de baixo grau apresentam um realce septal, com áreas não captantes correspondendo à matriz cartilaginosa (Fig.3). Os condrossarcomas de alto grau de malignidade mostram um realce homogêneo ou heterogêneo que corresponde na análise histopatológica a zonas altamente celulares.

Nas outras lesões ósseas, a RM poderá em certas circunstâncias possibilitar alguns

Os líquidos mostram em T1 um sinal intermédio ou hipossinal (IS igual ou inferior ao músculo) e em T2 um franco hipersinal, com IS superior à da gordura (Ver Fig.24).

Os tecidos patológicos, designadamente os tumores, têm habitualmente T1 e T2 longos e consequentemente são vistos como áreas de hipossinal ou isossinal relativamente ao músculo em T1 e com vários graus de hipersinal em T2.

A maioria dos tumores ósseos malignos têm IS heterogênea em T1 e T2, variando este grau de heterogeneidade com a matriz do tumor, com a presença de hemorragia ou necrose.

As sequências ponderadas em T1 são habitualmente utilizadas no plano sagital ou coronal para uma melhor avaliação da extensão tumoral no sentido cranio-caudal. São particularmente importantes para a demonstração do envolvimento medular, contrastando o hipossinal do tumor com o hipersinal da medula óssea.

As sequências ponderadas em T2, normalmente utilizadas no plano axial, demonstram a extensão tumoral à cortical e tecidos moles adjacentes.

O contraste em RM (gadolínio) tem sido utilizado na caracterização das neoplasias.⁽¹⁾ Após a sua administração, as lesões aumentam de IS em T1, correspondendo as zonas hiperintensas às áreas mais vascularizadas, enquanto as não captantes a zonas de necrose (Ver Figs.13,19,20). Esta distinção torna-se num importante contributo para a indicação do local mais adequado à realização de biópsias.

Indicações da Ressonância Magnética

A RM tem uma importância variável na avaliação dos tumores do aparelho locomotor. Tem um papel fundamental no estadiamento e detecção de recidiva tumoral, mostrando algumas limitações no diagnóstico, determinação do potencial maligno e avaliação após quimioterapia ou radioterapia pré-operatória.

1 - Diagnóstico

A - Tumores ósseos:

A Radiologia Convencional continua a ser o meio imagiológico mais útil para a caracterização histológica dos diferentes tumores ósseos, uma vez que a RM na maioria das situações é inespecífica.

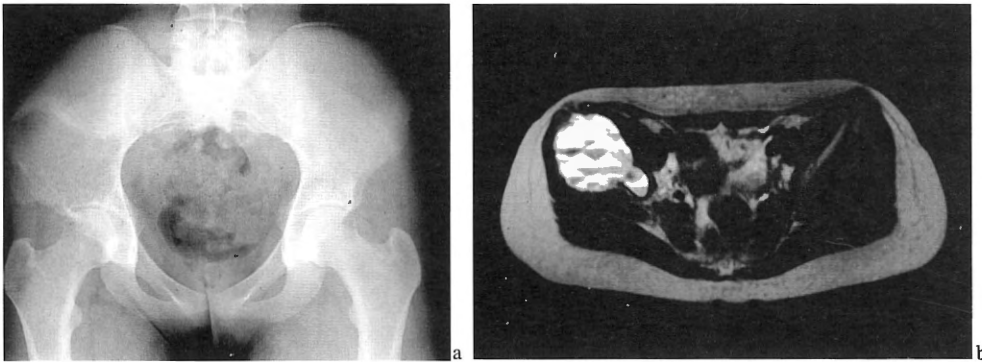


Fig. 4 – Quisto ósseo aneurismático da bacia

a) Radiografia da bacia - imagem osteolítica da bacia, parcialmente mal definida

b) Corte axial ponderado em T2 - Presença de múltiplos níveis líquido/líquido, muito sugestivo deste tipo lesão.

B - Massas dos tecidos moles:

A avaliação de uma massa de tecidos moles deve começar por uma radiografia convencional que pode ser diagnóstica, com a demonstração de deformidade esquelética, calo ósseo ou exostose. Pode revelar calcificações, flebolitos, imagens de uma condromatose sinovial ou de uma miosite ou periostite ossificante.⁽⁶⁾

Após a radiografia simples, o método imagiológico mais indicado para a avaliação de uma massa de tecidos moles é a RM devido à sua elevada resolução tecidual.⁽⁶⁾

Apesar da superioridade na identificação e estadiamento das massas dos tecidos moles, a RM tem as suas limitações na sua caracterização, uma vez que a maioria das lesões demonstram T1 e T2 prolongados, isto é, hipossinal ou sinal intermédio em T1 e hypersinal em T2.

Há contudo determinadas situações benignas em que se pode estabelecer um diagnóstico específico atendendo à morfologia, localização e IS, das quais destacamos os lipomas, hemangiomas, malformações arterio-venosas, aneurismas, sinovite nodular pigmentada, fibromatoses, hematomas subagudos e crónicos, neurofibromas e quistos⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾ (Fig. 1,5,6,7,8). Como lesões benignas que são, não está no âmbito deste capítulo a descrição das suas características morfológicas e de IS.

Em relação aos tumores malignos só muito raramente a RM permite um diagnóstico histológico específico, como acontece com alguns subtipos do lipossarcoma. O lipossarcoma bem diferenciado tem um conteúdo predominantemente adiposo, com uma IS em todas as sequências semelhante à da gordura subcutânea. Pode simular um lipoma, verificando-se

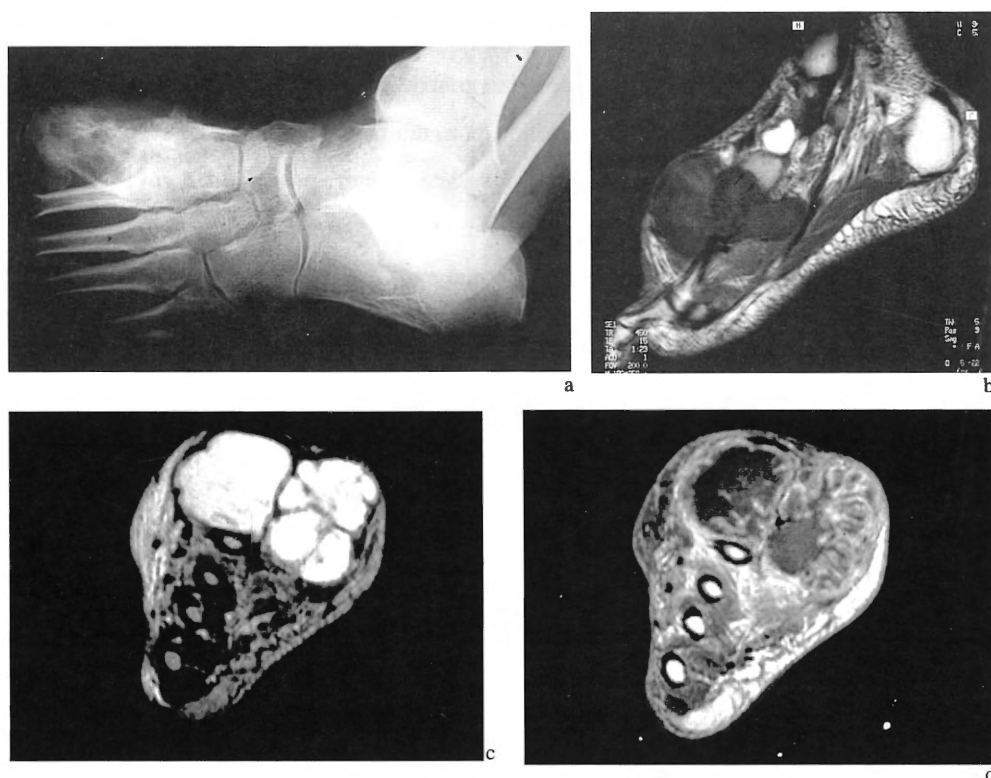


Fig. 3 – Condrossarcoma do pé.

- a) Radiografia oblíqua do pé - Lesão mista do 1º metatarso, com interrupção da cortical, sem matriz cartilágnea detectável*
- b) Corte sagital ponderado em T1 - tumor hipointenso, com extenso componente de tecidos moles*
- c) Corte axial ponderado em T2 - Tumor acentuadamente hiperintenso, em relação com matriz cartilágnea, com múltiplos septos, conferindo um padrão lobular característico*
- d) Corte axial ponderado em T1 após gadolínio - Realce septal típico dos tumores cartilágneos*

diagnósticos, como no caso do quisto ósseo aneurismático, ao mostrar de uma forma superior aos outros meios de imagem, a presença de níveis líquido/líquido, consequente aos produtos de degradação da hemoglobina. Esta lesão ocorre contudo numa elevada percentagem (30%-50%), em associação com outros tumores, por vezes sarcomas, pelo que o seu diagnóstico imagiológico como lesão primária, deve ser encarado com alguma reserva⁽⁴⁾ (Fig.4). A presença de níveis líquido/líquido, embora altamente sugestivo de quisto ósseo aneurismático, não é contudo um sinal específico, tendo sido descrito nos tumores de células gigantes, quistos ósseos simples, condroblastomas, osteossarcomas telangiectásicos e displasia fibrosa.⁽⁵⁾

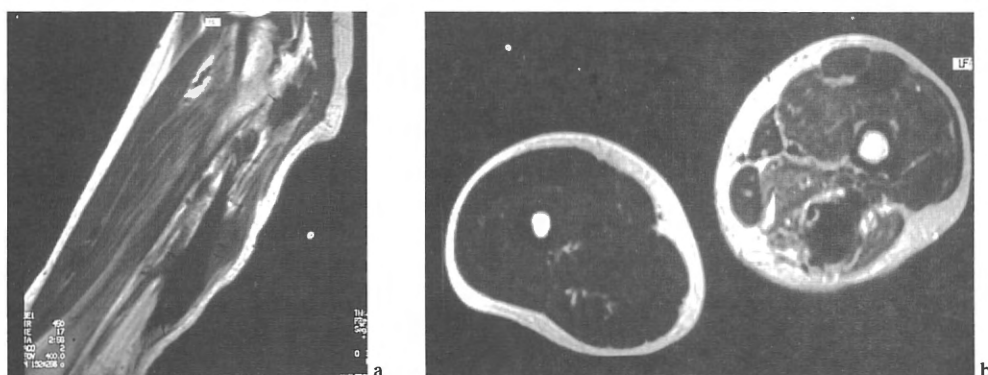


Fig. 7 – Fibromatose da coxa

a) Corte sagital ponderado em T1 e (b) axial ponderado em T2 - lesão com acentuado hipossinal em ambas as sequências, aspecto este característico, que reflecte o seu conteúdo fibroso.

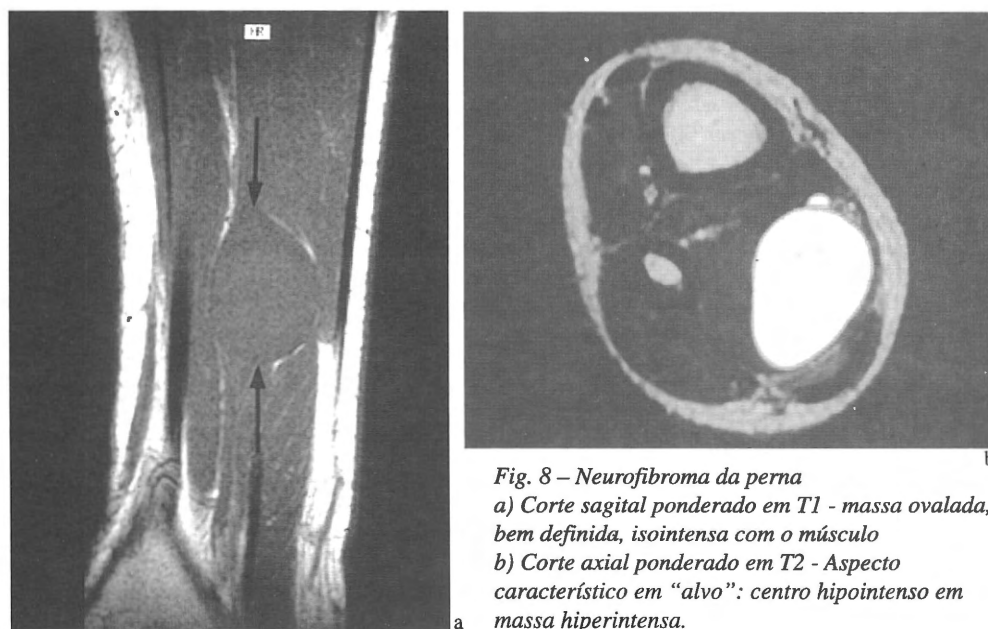


Fig. 8 – Neurofibroma da perna

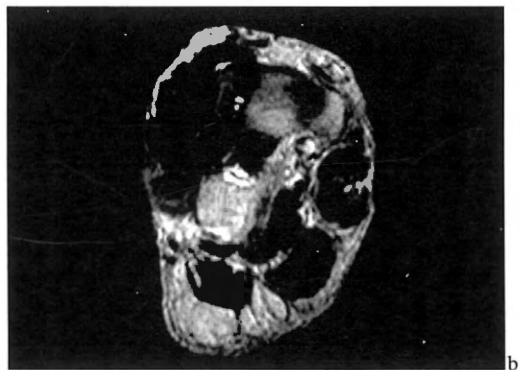
*a) Corte sagital ponderado em T1 - massa ovalada, bem definida, isointensa com o músculo
b) Corte axial ponderado em T2 - Aspecto característico em "alvo": centro hipointenso em massa hiperintensa.*

à matriz predominantemente mixoide, com hipossinal em T1 e franco hipsinal em T2 (Fig.10). O diagnóstico far-se-á após a administração de gadolínio, havendo realce do lipossarcoma, ao contrário do que se verifica nas formações quísticas.⁽¹²⁾

Tanto o lipossarcoma mixoide, como os lipossarcomas pleomórficos e de células redondas podem apresentar-se como massas heterogéneas, com componentes lipomatosos e não lipomatosos, ou mais frequentemente, como massas não específicas, sem uma quantidade de gordura suficiente para ser detectada radiologicamente, sendo consequentemente impossível



*Fig. 5 – Hemangioma da perna - aspecto característico
Corte coronal ponderado em T2 - Múltiplas estruturas tubulares, tortuosas, com hipersinal, em relação com vasos de fluxo lento.*



*Fig. 6 – Sinovite vilonodular pigmentada do tornozelo
a) Corte sagital ponderado em T1 e (b) corte axial ponderado em T2 - Hipossinal em T2, característico desta lesão e sinais de invasão óssea (seta).*

contudo a presença de algum componente não lipomatoso, com morfologia septal ou nodular, com hipossinal em T1, hipersinal em T2 e realçando após gadolínio⁽¹²⁾ (Fig.9).

Sundaram e col⁽¹³⁾ descreveram no lipossarcoma mixoide um padrão sugestivo, como a presença de focos lineares ou amorfos hiperintensos em T1, no interior de uma massa predominantemente hipointensa, focos estes correspondendo a quantidades mínimas de gordura.

Ocasionalmente o lipossarcoma mixoide pode simular uma formação quística, devido

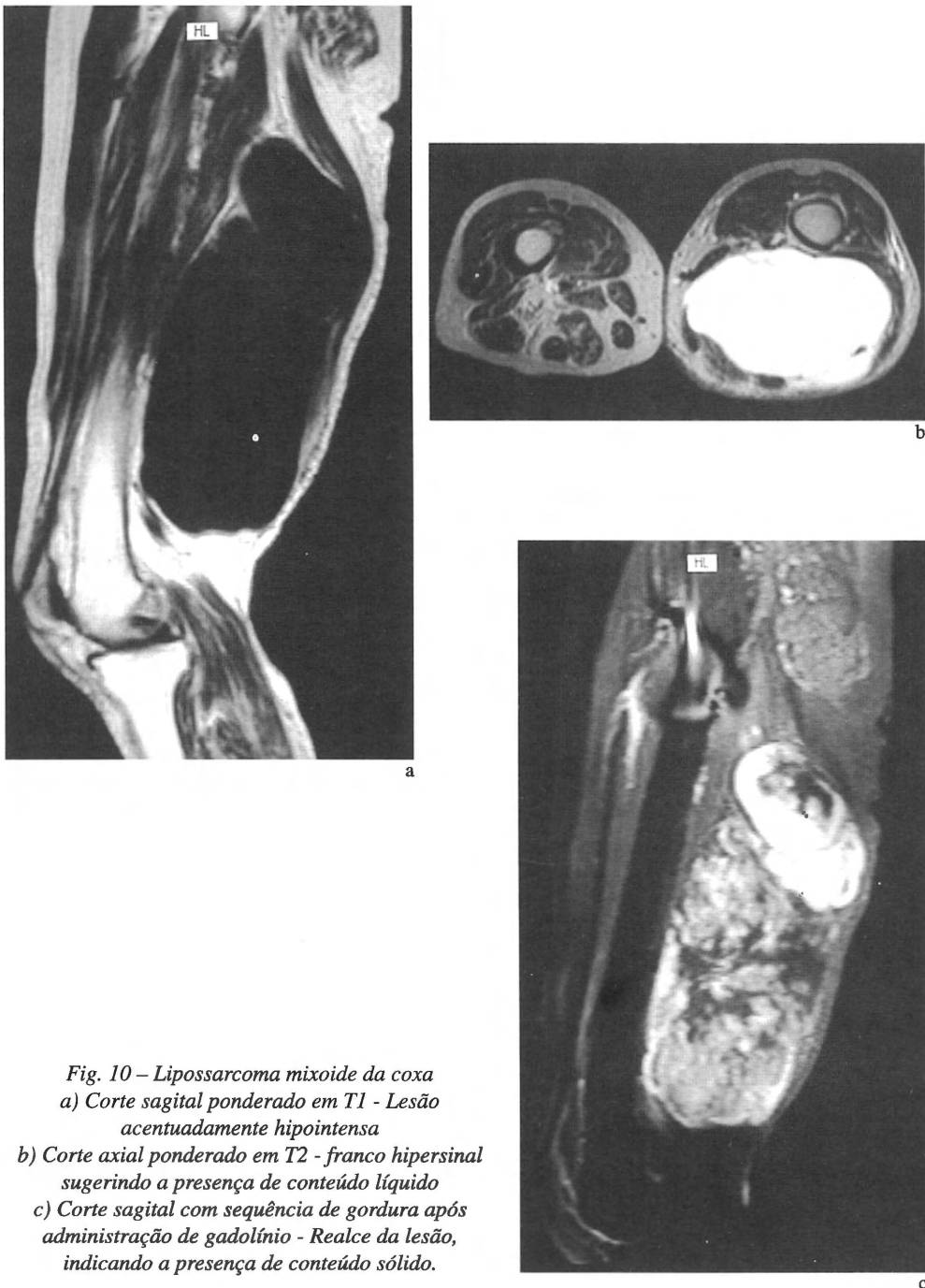


Fig. 10 – Lipossarcoma mixoide da coxa

- a) Corte sagital ponderado em T1 - Lesão acentuadamente hipointensa*
- b) Corte axial ponderado em T2 - franco hipersinal sugerindo a presença de conteúdo líquido*
- c) Corte sagital com sequência de gordura após administração de gadolínio - Realce da lesão, indicando a presença de conteúdo sólido.*

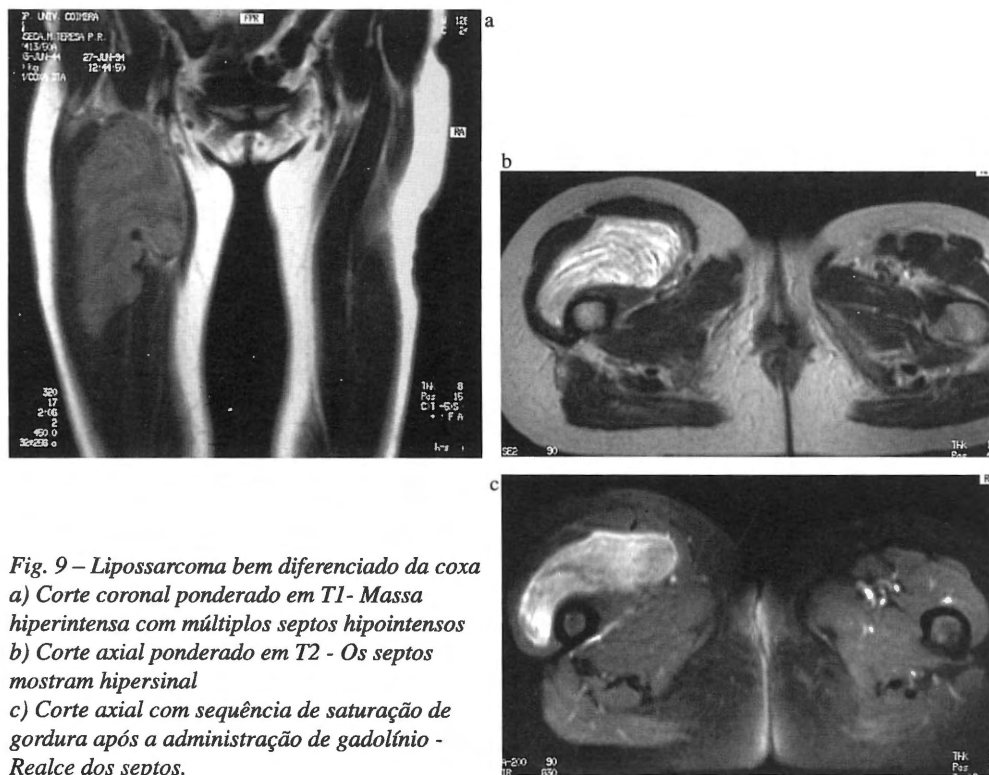


Fig. 9 – Lipossarcoma bem diferenciado da coxa
a) Corte coronal ponderado em T1- Massa
hiperintensa com múltiplos septos hipointensos
b) Corte axial ponderado em T2 - Os septos
mostram hipersinal
c) Corte axial com sequência de saturação de
gordura após a administração de gadolínio -
Realce dos septos.

a sua diferenciação com os outros sarcomas⁽¹²⁾ (Fig.11).

Em resumo, apesar de se verificar num grande número de massas de tecidos moles, principalmente nas benignas, um padrão imagiológico característico, a grande maioria mostra um aspecto inespecífico, o que determina uma baixa percentagem dos diagnósticos histológicos correctos pela RM, que ronda aproximadamente os 25% dos casos.⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾

2 - Avaliação do potencial maligno

A - Tumores ósseos

Tal como acontece com o diagnóstico histológico dos tumores ósseos, também a avaliação da sua actividade biológica é habitualmente feita com base na radiologia convencional. A informação da RM é um complemento da obtida pela radiografia, demonstrando de uma forma superior a coexistência de massa de tecidos moles, sinal a favor da malignidade da lesão.

estruturas ou lesões adjacentes, como no caso relativamente frequente da associação de osteocondroma com bolsa sinovial (com condromatose), cujo aspecto radiológico (radiografia e TAC) pode simular a sarcomatização do tumor, sendo o diagnóstico prontamente estabelecido pela RM.⁽²⁾⁽¹⁶⁾

B - Massas dos tecidos moles

Vários autores têm tentado diferenciar as lesões benignas das malignas, baseando-se em vários critérios. As lesões benignas apresentar-se-iam de pequenas dimensões, com regularidade e boa definição dos contornos e com homogeneidade do sinal, enquanto que as malignas seriam heterogêneas, de contornos infiltrantes e de dimensões superiores. A presença de edema peritumoral e o envolvimento ósseo adjacente ou neurovascular seriam a favor da malignidade da lesão.⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁷⁾

As conclusões dos diferentes trabalhos têm sido múltiplas, com alguns autores, baseando-se nesses critérios, a referirem uma acuidade e especificidade de 90% na diferenciação entre lesão benigna e maligna.⁽⁷⁾

Estes critérios são contudo postos em causa por outros trabalhos⁽⁹⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾. A homogeneidade de sinal em T1 e T2 não implica automaticamente a presença de lesão benigna, como foi demonstrado num estudo de Kransdorf e col⁽⁹⁾ em que 15% dos tumores malignos em T2 e 29% em T1 apresentavam homogeneidade de sinal. A heterogeneidade por outro lado pode ocorrer numa percentagem elevada de lesões benignas, tendo sido descrito em 59% por um dos colaboradores do estudo de Crim⁽⁸⁾ (Fig.12).

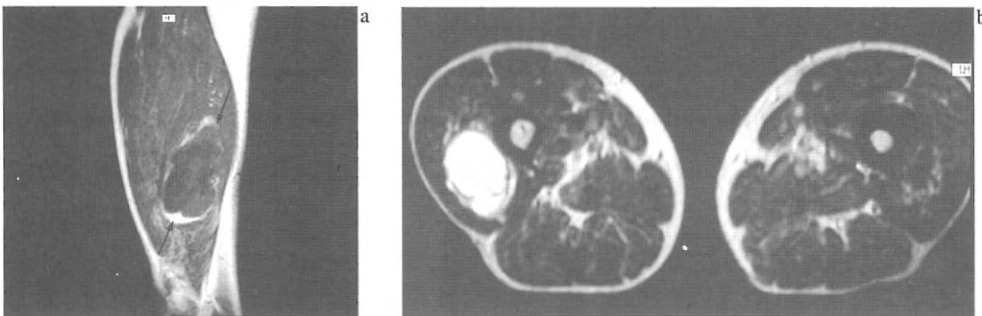


Fig. 12 – Schwannoma benigno da coxa

- a) Corte sagital ponderado em T1 - massa de grandes dimensões, isointensa com o músculo e de contornos lobulados*
- b) Corte axial ponderado em T2 - a lesão apesar de benigna mostra heterogeneidade textural e contornos mal definidos*



Fig. 11 – Lipossarcoma de células redondas da perna
a) Corte sagital ponderado em T1- Lesão com dois
componentes, um sólido e inferior, não específico e o
outro com hipersinal em relação com componente
adiposo, que permite o diagnóstico de lipossarcoma
b) Corte axial ponderado em T2 - o componente
lipomatoso mostra hipersinal heterogêneo
c) Corte sagital ponderado em T1, com contraste -
Toda a lesão realça, de forma mais evidente no
componente não adiposo da lesão.

Em casos individuais, tal como na suspeita de malignização de tumor cartilágneo, a avaliação por RM pode oferecer alguma informação adicional. De facto, a RM é o melhor método imagiológico para a determinação da espessura da capa cartilágnea dos osteocondromas, sabendo-se que existe um maior risco de sarcomatização quando aquela, ultrapassa os 2 cm⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾. A RM é fundamental na demonstração das relações do tumor com

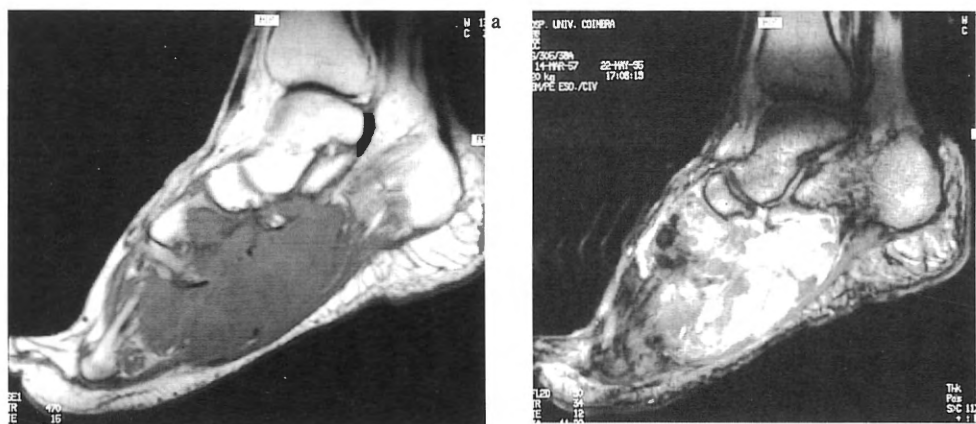


Fig. 13 – Sinoviossarcoma do pé

- a) Corte sagital ponderado em T1- Extensa massa de tecidos moles, com envolvimento ósseo*
b) Corte sagital após contraste, com estudo dinâmico (Flash)- Após 40 segundos da administração de contraste há um realce pronunciado, em relação com tumor hipervascular

Na detecção da extensão tumoral à epífise através da fise, está descrita uma sensibilidade e acuidade de 100%.⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾

É igualmente o melhor método na detecção do envolvimento neurovascular e articular⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾ (Fig.16).

Na invasão articular a RM mostra uma sensibilidade de 100% embora com baixa especificidade (69%)⁽³⁰⁾. Considera-se que há invasão quando se observa uma massa que realça após a administração de gadolínio, com disrupção da cápsula, invasão ligamentar e destruição intraarticular do osso cortical e da cartilagem articular. Os falsos positivos são devidos á severa compressão da cápsula pelo tumor e ás alterações inflamatórias peritumorais ou sinoviais, que simulam o envolvimento articular. A presença de derrame não permite a afirmação de extensão intra-articular.⁽³⁰⁾

Segundo alguns autores a RM é menos sensível que a TAC na detecção da destruição cortical, sendo contestados por outros, para os quais o envolvimento do osso cortical é demonstrado de igual modo pela TAC e RM.⁽¹¹⁾⁽¹⁸⁾⁽²⁵⁾⁽²⁷⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

No mesmo estudo verificou-se uma boa definição dos contornos em 50% dos tumores malignos, enquanto o mesmo só ocorria em 39% das benignas.

Hermann e col⁽¹⁹⁾ sugerem que os tumores que mudam de um padrão homogêneo em T1, para heterogêneo com septações hipointensas em T2, são muito provavelmente malignas.

As dimensões da lesão não são igualmente um critério seguro nessa diferenciação. Num estudo recente, em 471 tumores dos tecidos moles com menos de 5 cm, 185 eram malignos⁽²⁰⁾.

O edema não pode ser considerado como um indicador de malignidade, estando descrito a sua presença em várias situações benignas como nos abscessos, miosite ossificante, hematomas, desmoides, mixomas e adenopatias.⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽²¹⁾

O envolvimento ósseo e neurovascular tem sido também assinalado em lesões benignas, como na sinovite vilonodular pigmentada, sinovite crónica e malformação arterio-venosa.⁽⁸⁾⁽⁹⁾

Apesar das limitações referidas, Crim e col⁽⁸⁾ salientam que a associação destes critérios com outros, como a localização, a IS nas diferentes sequências, o tipo de realce após a administração de contraste e determinados padrões morfológicos, permitem com uma elevada acuidade, fazer essa diferenciação, uma vez que, várias lesões benignas mostram características que possibilitam prever a sua composição histológica. Estas entidades foram já mencionadas na parte do diagnóstico deste capítulo.

A vascularização da lesão, determinada após a administração de gadolínio, é um factor importante que deve ser contudo interpretado em conjugação com os critérios já referidos.

A maioria dos tumores malignos são acentuadamente vascularizados e consequentemente demonstram um realce mais evidente e mais rápido que as lesões benignas⁽¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾ (Fig.13). As neoplasias malignas sem este comportamento vascular estão habitualmente necrosadas, podendo por outro lado algumas lesões benignas de elevada agressividade ou muito vascularizadas apresentar aquele tipo de realce.⁽¹⁾

3 - Estadiamento

A RM é actualmente o método mais fiável no estadiamento dos tumores musculoesqueléticos, nomeadamente na detecção da extensão tumoral intramedular e do envolvimento dos compartimentos musculares específicos⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾ (Fig.14,15).

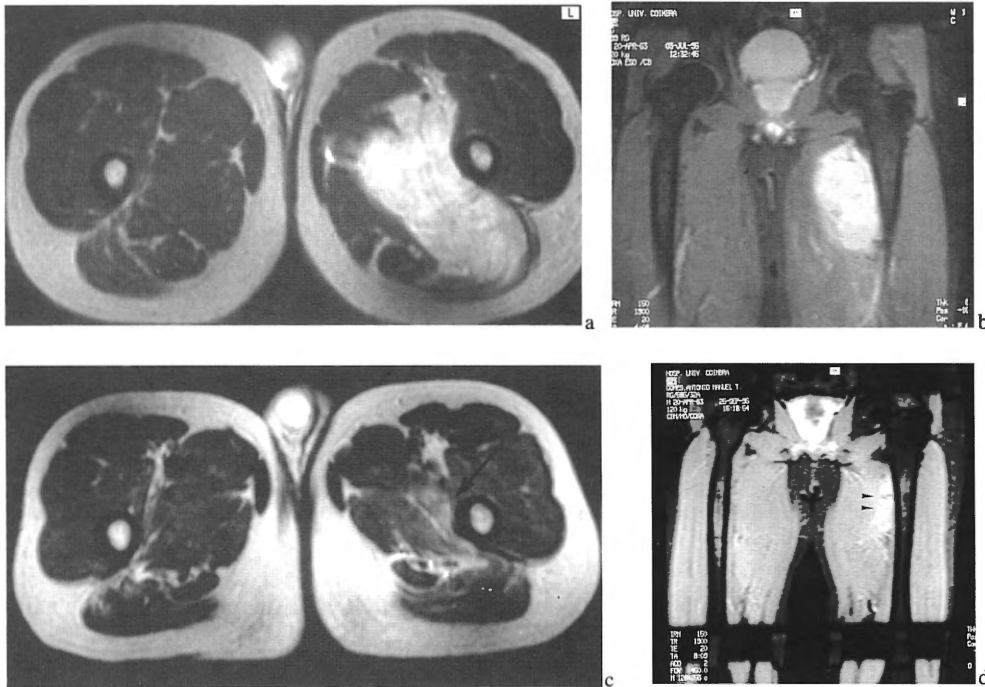


Fig. 17 – S. Ewing extraesquelético da coxa

Corte axial ponderado em T2 (a) e coronal com sequência STIR (anulação do sinal da gordura)

(b) - Massa hiperintensa de grandes dimensões

c, d) As mesmas sequências após quimioterapia - Ausência de massa. Discreto hipersinal em relação com alterações inflamatórias (setas). À histologia: ausência de tumor viável.

consequente à diminuição do edema e formação de pseudocápsula, sinal este favorável só na medida em que facilita a ressecção cirúrgica⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾. Finalmente, a lesão pode manter um tamanho idêntico, associado ou não a focos de necrose e hemorragia.

A percentagem de necrose tumoral é um parâmetro relevante, sendo segundo alguns autores um factor de prognóstico na sobrevida do doente.

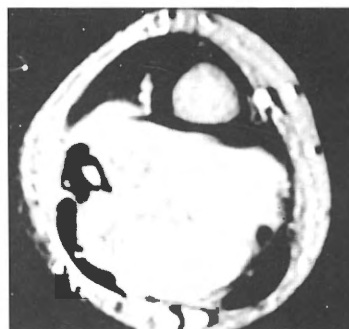
As sequências de eco de spin, sem contraste, não avaliam adequadamente a percentagem de necrose tumoral⁽³⁷⁾⁽³⁹⁾ (Fig.18,19).

De facto, o hipersinal em T2, tanto ocorre na necrose como no tumor viável, no edema, na fibrose e na hemorragia. Por outro lado, a presença de áreas de hipossinal no tumor não significa necessariamente a presença de mineralização tumoral, podendo ser devido a desidratação, fibrose, tecido de granulação denso e depósitos de hemossiderina. A avaliação qualitativa da IS, parece pois ser insuficiente na determinação do grau de necrose tumoral e consequentemente na monitorização da resposta à quimioterapia.⁽³⁸⁾⁽⁴⁰⁾

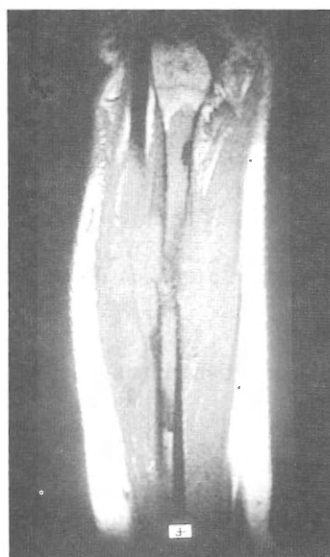


14

*Fig. 14 – Tumor de células gigantes da tíbia
Corte coronal ponderado em T1 - Elevado
contraste entre o tumor com sinal intermédio e a
medula óssea com hipersinal. Há evidente
interrupção da cortical do lado externo.*



15 b



15 a

*Fig. 15 – Sarcoma de Ewing
do peróneo*

- a) Corte sagital ponderado
em T1- Boa definição da
extensão intramedular do
tumor, com sinais de
interrupção da cortical*
*b) Corte axial ponderado em
T2- massa de tecidos moles
associada, hiperintensa, que
contrasta com os músculos
não infiltrados.*

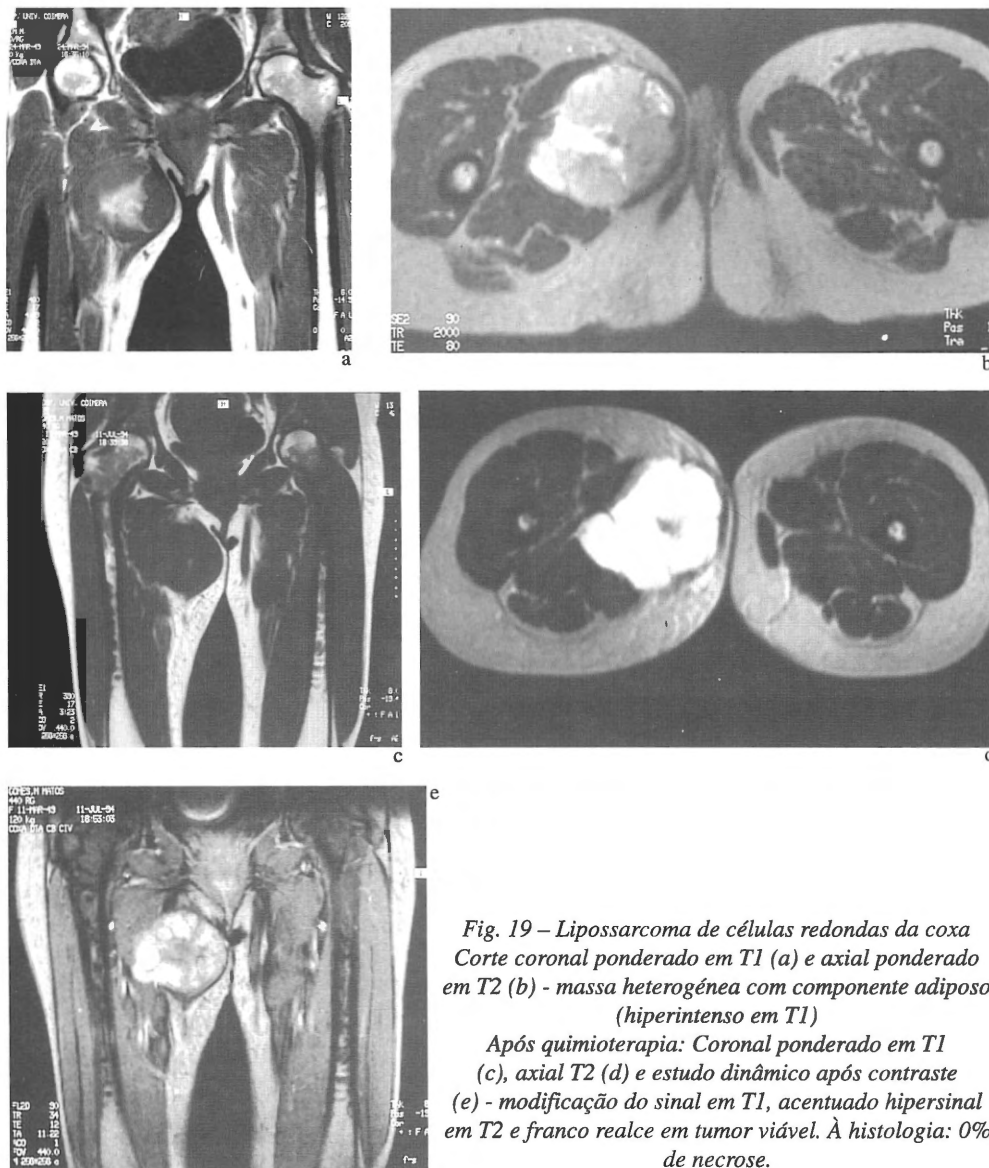


16

*Fig. 16 – Osteossarcoma do fêmur
Corte sagital ponderado em T1- Tumor com extensão à epífise e à
articulação do joelho, envolvendo o ligamento cruzado posterior.*

4 - Avaliação após quimioterapia ou radioterapia pré-operatória

O papel da RM na determinação da resposta tumoral à quimioterapia não está bem definido. Nos tumores ósseos ou nos dos tecidos moles a RM pode demonstrar um aumento, diminuição ou estabilidade das dimensões da lesão. O aumento pode ser devido à ausência de resposta ou à presença de hemorragia. A redução das dimensões do componente de tecidos moles pode ser consequente a uma boa resposta à terapêutica pré-cirúrgica (Fig.17). Contudo, a redução do volume e uma maior definição dos contornos do tumor em relação aos músculos adjacentes, nem sempre são um indicador de uma boa resposta, podendo ser



*Fig. 19 – Lipossarcoma de células redondas da coxa
Corte coronal ponderado em T1 (a) e axial ponderado
em T2 (b) - massa heterogênea com componente adiposo
(hiperintenso em T1)*

*Após quimioterapia: Coronal ponderado em T1
(c), axial T2 (d) e estudo dinâmico após contraste
(e) - modificação do sinal em T1, acentuado hipersinal
em T2 e franco realce em tumor viável. À histologia: 0%
de necrose.*

estatísticas, tendo a RM uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 93%, enquanto a ecografia mostra valores de 100% e 79% respectivamente.⁽⁴⁴⁾

Está indicada a realização de uma RM dentro de 2-3 meses após a cirurgia para obtenção de um estudo de base e posteriormente cada 6 meses, durante os 2 primeiros anos, uma vez que as recidivas tumorais ocorrem mais frequentemente neste intervalo de tempo.

Na detecção de recidiva tumoral são utilizadas sequências ponderadas em T1 e T2,

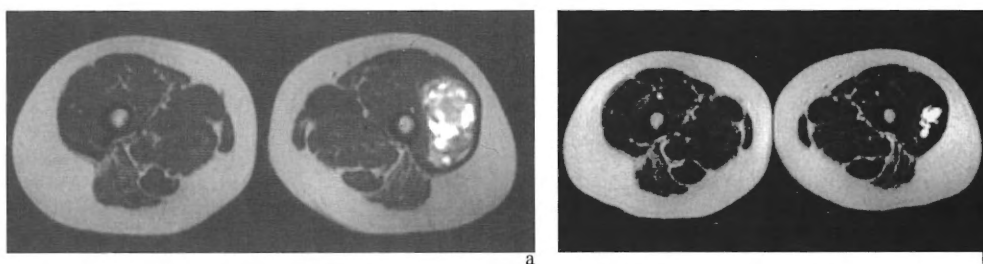


Fig. 18 – Histiocitoma fibroso maligno

- a) Corte axial ponderado em T2 - Massa heterogênea, com zonas hiperintensas e de sinal intermédio
b) Corte axial ponderado em T2, após quimioterapia - Acentuada redução das dimensões e franco hipersinal, o que poderia sugerir necrose total. Contudo à histologia, a percentagem de necrose tumoral era inferior a 50%.*

A avaliação da vascularização tumoral é o parâmetro que melhor se correlaciona com a resposta à quimioterapia, ao possibilitar a documentação das áreas de necrose intratumoral.⁽³⁷⁾⁽⁴¹⁾

Esta avaliação é obtida após a administração de gadolínio. Esta, pode ser feita de uma forma dinâmica, isto é, obtendo imagens do realce de uma parte representativa do tumor nos dois primeiros minutos após a injeção ou de uma forma estática, com obtenção de imagens de todo o tumor numa fase mais tardia (cerca de 5-6 minutos). No estudo dinâmico, o realce verificado corresponde à neovascularização do componente tumoral viável, enquanto que no estudo tardio tanto o tumor, como o tecido de granulação associado realçam de forma idêntica (Fig.19,20).

Está descrito uma acuidade de 86% para o estudo dinâmico na determinação do grau de necrose tumoral.⁽³⁷⁾

5 - Avaliação após cirurgia

Nos tumores ósseos, a avaliação após a aplicação de um enxerto ósseo é habitualmente feita pela radiologia convencional. A RM, nestes casos pode mostrar zonas focais de IS anómala, que correspondem a zonas de revascularização óssea e cuja diferenciação com tumor nem sempre é possível⁽⁴²⁾. A RM tem contudo um papel importante na avaliação dos tecidos moles adjacentes ao enxerto ósseo e determinação da presença de recidiva.

Tanto a RM como a ecografia têm sido utilizadas na detecção das recidivas locais, principalmente dos tumores dos tecidos moles⁽⁴³⁾. Mostram-se igualmente úteis, sem diferenças

A ponderação em T1 dá algumas informações adicionais como a preservação do padrão textural do músculo nas situações de ausência de recidiva.⁽⁴⁷⁾

O hipersinal verificado em T2 pode estar associado para além da recidiva tumoral a tecido de granulação, seroma, hematoma ou a alterações inflamatórias após radiação.⁽⁴⁶⁾

O hipersinal tecidual, sem massa associada indica habitualmente a presença de alterações inflamatórias ou tecido de granulação (Fig.22). Após radioterapia, o tempo necessário para o músculo regressar á sua IS normal é variável, podendo atingir vários anos, estando descrito um caso com hipersinal 12 anos após a radioterapia.⁽⁴⁶⁾

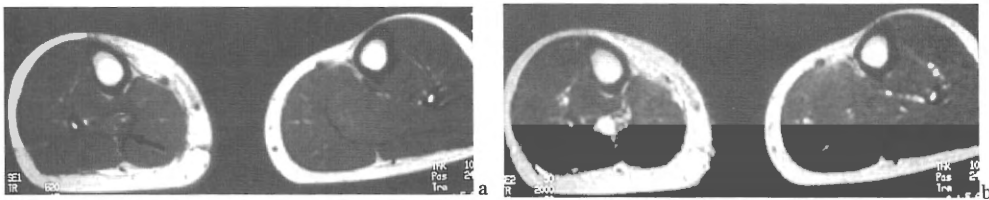


Fig. 21 – Recidiva de sarcoma fusocelular da perna

a) Corte axial ponderado em T1 - pequeno nódulo isointenso com os músculos (seta)

b) Corte axial ponderado em T2 - Nódulo hiperintenso

c) Corte axial ponderado em T1 após gadolínio - Realce do nódulo.

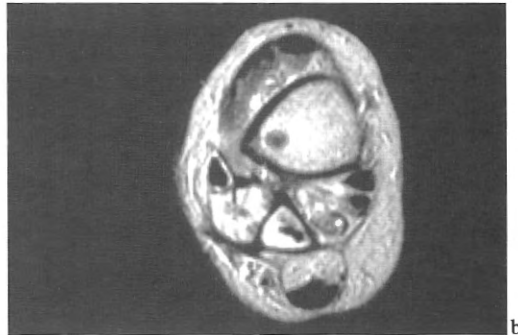
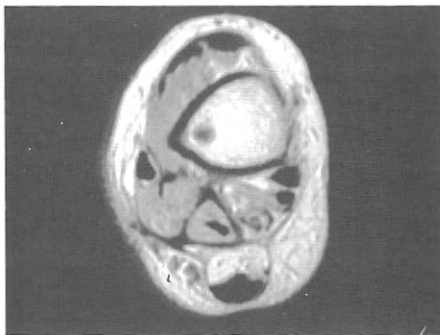
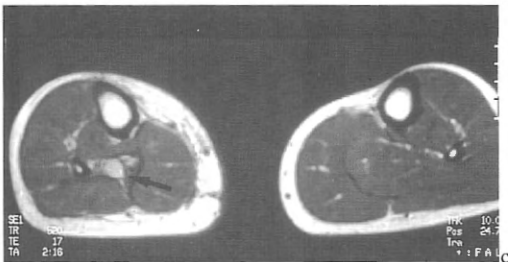


Fig. 22 – Edema muscular após cirurgia e radioterapia a sarcoma dos tecidos moles

a) Corte axial ponderado em T1 - padrão textural muscular conservado

b) Corte axial ponderado em T2 - o edema mostra moderado hipersinal, com um aspecto radiário, sem efeito de massa

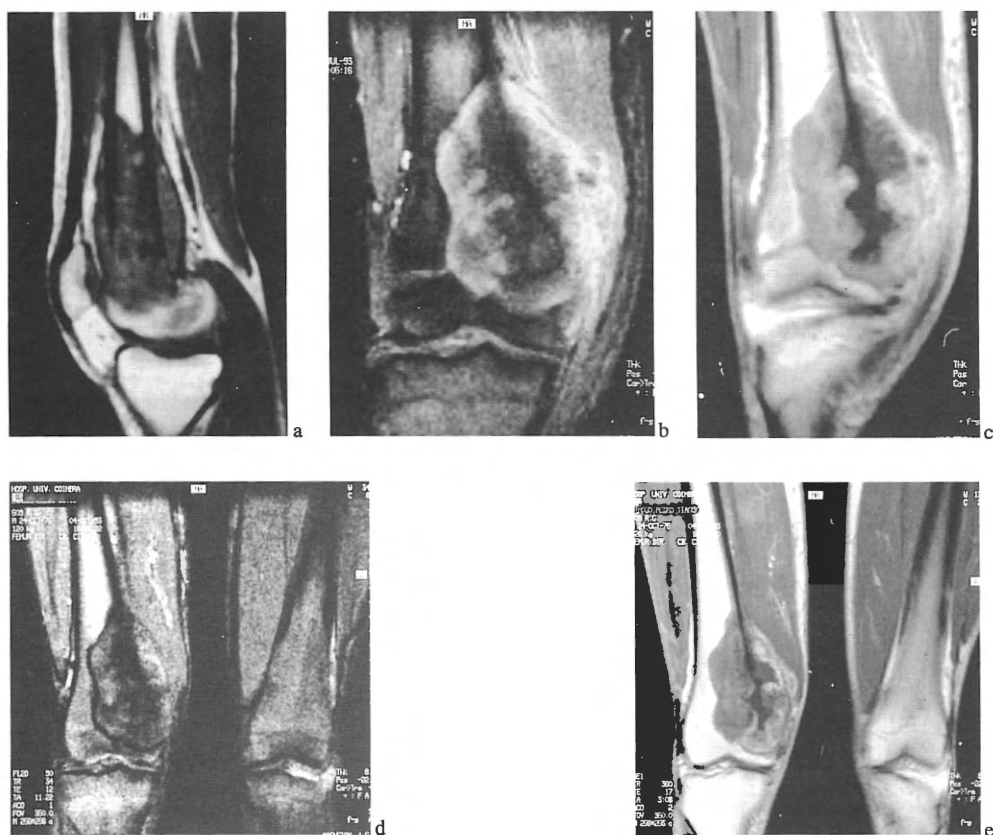


Fig. 20 – Osteossarcoma do fêmur

T1 sagital (a), estudo dinâmico no 1º minuto após gadolínio (b) e T1 coronal mais tardio (c) - Franco realce tumoral no estudo dinâmico e no T1 tardio

Após quimioterapia, estudo dinâmico (d) e T1 tardio (e) - No estudo dinâmico (d) não há praticamente realce em relação com boa resposta à quimioterapia. O T1 tardio (e) mostra um aspecto idêntico ao da pré-quimioterapia. À histologia, resultado concordante com estudo dinâmico: 95% de necrose

sendo esta última fundamental.

Os critérios mais seguros de recidiva, são a presença de uma lesão nodular associada a hipersinal em T2 (Fig.21). Reuther e col⁽⁴⁵⁾ consideram como um critério adicional a presença de nódulos superiores a 1 cm de diâmetro, com hipossinal em T2, quando se pesquisa uma eventual recidiva de tumor fibroso, que devido à grande quantidade de colagénio demonstra hipossinal em T2.

A dificuldade na identificação da recidiva tumoral está relacionada com as dimensões reduzidas da lesão, ou com a presença de hipossinal em T2, como acontece na fibromatose agressiva, no fibrossarcoma e no histiocitoma fibroso maligno.⁽⁴⁶⁾

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Erlemann R, Reiser MF, Peters PE et al. Musculoskeletal neoplasms: static and dynamic GD-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology* 1989;171:767-773
- (2) - Cohen EK, Kressel HY, Frank TS et al. Hyaline cartilage-origin bone and soft-tissue neoplasms: MR appearance and histologic correlation. *Radiology* 1988; 167:477-481
- (3) - Geirnaerdt MJA, Bloem JL, Eulerink F, et al. Cartilaginous tumors: correlation of gadolinium-enhanced MR imaging and histopathologic findings. *Radiology* 1993; 186:813-817
- (4) - Martinez V, Sissons HA. Aneurysmal bone cyst: a review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. *Cancer* 61:2291-2304, 1988
- (5) - Tsai JC, Dalinka MK, Fallon MD, et al. Fluid-fluid level: a nonspecific finding in tumors of bone and soft tissue. *Radiology* 175:779, 1990
- (6) - Kransdorf MJ, James SJ, Moser RP. Imaging of soft tissue tumors. *Rad Clinic North Amer* 1993, vol 31, nº2
- (7) - Berquist TH, Ehman RL, King BF, et al. Value of MR imaging in differentiating benign from malignant soft tissue masses. study of 95 lesions. *AJR* 155:1251-1255, 1990
- (8) - Crim JR, Secger LL, Yao L, et al. Diagnosis of soft-tissue masses with MR imaging: Can benign masses be differentiated from malignant ones? *Radiology* 185:581-586, 1992
- (9) - Kransdorf MJ, Jelinek JS, Moser RP et al. Soft-tissue masses: diagnosis using MR imaging. *AJR* 153:541-547, 1989
- (10) - Suh JS, Abenozza P, Galloway HR, et al. Peripheral (Extracranial) nerve tumors: correlation of MR Imaging and histologic findings. *Radiology* 1992; 183:341-346
- (11) - Sundaram M, McLeod RA. MR imaging of tumor and tumor-like lesions of bone and soft tissue. *AJR*, 1990; 155:817
- (12) - Jelinek JS, Kransdorf MJ, Schmookler BM, et al. Liposarcoma of the extremities: MR and CT findings in the histologic subtypes. *Radiology* 1993; 186:455-459
- (13) - Sundaram M, Baran G, Merenda G, et al. Myxoid liposarcoma: magnetic resonance imaging appearances with clinical and histological correlation. *Skeletal Radiol* 1990 19:359-362
- (14) - Giudici MA, Moser RP, Kransdorf MJ. Cartilaginous bone tumors. *Radiol Clin North Am* 31: 237-259, 1993
- (15) - Hudson TM, Springfield DS, Spanier SS, et al. Benign exostoses and exostotic chondrosarcomas: evaluation of cartilage thickness by CT. *Radiology* 1984; 152:595
- (16) - Schofield TD, Pitcher JD, Youngberg R. Synovial chondromatosis simulating neoplastic degeneration of osteochondroma: findings on MRI and CT. *Skeletal Radiol* (1994) 23:99-102
- (17) - Totty WG, Murphy WA, Lee JKT: Soft-tissue tumors: MR imaging. *Radiology* 160:135-141, 1986
- (18) - Petasnik JP, Turner DA, Charters JR, et al. Soft-tissue masses of the locomotor system: comparison of MR imaging with CT. *Radiology* 160:125-133, 1986
- (19) - Hermann G, Abdelwahab IF, Miller TT et al. Tumour and tumour-like conditions of the soft tissues: magnetic resonance imaging features differentiating benign from malignant masses. *Br J Radiol* 65:14, 1992
- (20) - Gustafson P. Soft-tissue sarcoma: Epidemiology and prognosis in 508 patients. *Acta Orthop Scand* 65 (suppl 259):1-31, 1994
- (21) - Beltran J, Simon DC, Katz W et al. Increased MR signal intensity in skeletal muscle adjacent to malignant tumors: pathologic correlation and clinical relevance. *Radiology* 162:251-255, 1987
- (22) - Hanna LS, Magill HL, Parham DM, et al. Childhood chondrosarcoma: MR imaging with Gadolinium-DTPA. *Magn Reson Imaging* 1990;8:669-672
- (23) - Pettersson H, Eliasson J, Egund N, et al. Gadolinium-DTPA enhancement of soft tissue tumors in magnetic resonance imaging: preliminary clinical experience in five patients. *Skeletal Radiol* 1988;17:319-323
- (24) - Aisen AM, Martel W, Braunstein EM, et al. MRI and CT evaluation of primary bone and soft-tissue tumors. *AJR* 1986;146:749-756
- (25) - Bloem JL, Taminiau AHM et al. Radiologic staging of primary bone sarcomas: MR imaging, scintigraphy, angiography, and CT correlated with pathologic examination. *Radiology* 1988;169:805-810
- (26) - Pettersson H, Gillespy TIII, Hamlin DJ et al. Primary musculoskeletal tumors: examination with MR imaging compared with conventional modalities. *Radiology* 1987;164:237-241
- (27) - Wetzel LH, Levine E, Murphy MD: A comparison of MR imaging and CT in the evaluation of musculoskeletal masses. *Radiographics* 7:851-874, 1987
- (28) - Zimmer WD, Berquist TH, McLeod RA, et al. Bone tumors: magnetic resonance imaging versus computed tomography. *Radiology* 1985;155:709-718
- (29) - Norton KI, Hermann G, Abdelwahab IF et al. Epiphyseal involvement in osteosarcoma. *Radiology* 1991;180:813-816
- (30) - Schima W, Amann G, et al. Preoperative staging of osteosarcoma: efficacy of MR Imaging in detecting joint involvement. *AJR* 1994;163:1171-1175
- (31) - Demas BE, Heelan RT, Lane J, et al. Soft tissue sarcomas of the extremities: comparison of MR and CT in determining the extent of disease. *AJR* 150:615-620, 1988
- (32) - Gillespy T, Manfrini M et al. Staging of intraosseous extent of osteosarcoma: correlation of preoperative CT and MR imaging

O hematoma, dependendo do seu tempo de evolução, mostra um aspecto característico em RM, com hipersinal em T1 e T2, com ou sem um halo periférico sem sinal, devido à deposição de hemossiderina (Fig.23). O seroma comporta-se como lesão líquida que é, com hipossinal em T1 e franco hipersinal em T2 (Fig.24). No caso de dificuldade no diagnóstico diferencial é aconselhada a administração de gadolínio que possibilita a diferenciação das recidivas com os seromas e hematomas, não mostrando estes qualquer realce.

A recidiva realça rapidamente (1 a 3 minutos após a injeção), ao contrário do que se verifica com as pseudomassas inflamatórias (3 a 9 minutos depois)⁽⁴⁶⁾. Algumas recidivas, quando necrosadas podem não realçar após a administração de contraste.⁽⁴⁶⁾

Torna-se assim fundamental a conjugação de vários factores, como o padrão textural muscular, a IS da lesão nas diferentes sequências e o seu comportamento vascular, para determinar a presença ou ausência de recidiva tumoral.



Fig. 23 – Hematoma da coxa após cirurgia de S. Ewing extraesquelético
a) Corte coronal ponderado em T1 - lesão discretamente hiperintensa em relação ao músculo (setas)
b) Corte axial ponderado em T2 - acentuado hipersinal da lesão, com halo periférico hipointenso, devido à deposição de hemossiderina.

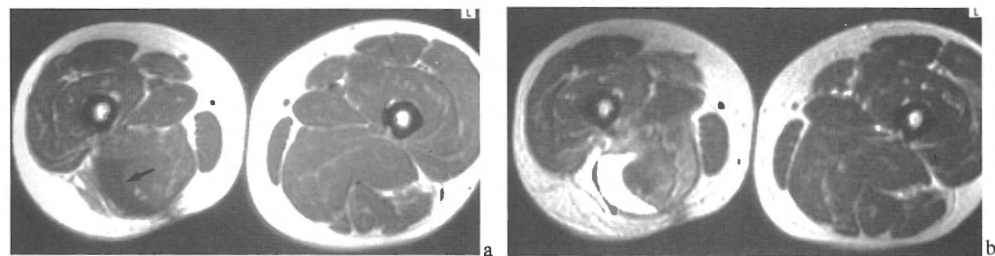


Fig. 24 – Seroma da coxa após cirurgia a sarcoma de tecidos moles
a) Corte axial ponderado em T1 - massa hipointensa em relação ao músculo (seta)
b) Corte axial ponderado em T2 - lesão acentuadamente hiperintensa traduzindo a presença de conteúdo líquido. O hipersinal adjacente na gordura subcutânea traduz a presença de edema.

4 - ANGIOGRAFIA

Vitor Carvalho

Introdução

As técnicas usadas na produção de imagens com raios X, podem dividir-se em três grupos:

- Técnicas analógicas directas
- Técnicas analógicas indirectas
- Técnicas digitais

As primeiras são a base da radiografia simples e da fluoroscopia.

O segundo grupo corresponde à moderna fluoroscopia.

O terceiro grupo representa a base da angiografia digital, ainda que para a aquisição de imagens e a leitura do exame, sejam necessárias as duas primeiras.

Aspectos históricos

Em 1896, Haschek e Lindenthal injectaram mistura de Teichman nos vasos da mão de um doente. Este evento ocorreu um mês após a descoberta de Roentgen.

Mais tarde, em 1920 surge o primeiro atlas das artérias sistémicas do corpo, publicado em Inglaterra.

Associados ao desenvolvimento deste método diagnóstico, estão dois eminentes médicos portugueses: Egas Moniz, que em 1927 realiza a primeira angiografia cerebral no homem. Inicia-se nessa época a “Escola Portuguesa de Angiografia”. Em 1929, Reinaldo dos Santos mostra opacificação da aorta abdominal e seus ramos, pela técnica translombar.

Seldinger, em 1953, utilizou a via femoral por punção percutânea, e foi a partir desta técnica, que se veio a desenvolver a moderna angiografia.

Princípios Básicos da Angiografia

A angiografia utiliza a técnica tradicional dos raios X, que após a passagem destes através do corpo pode criar uma imagem directa num filme fotográfico.

Utiliza também a fluoroscopia, na qual a projecção primária é criada num écran fluorescente, semelhante às técnicas directas. A imagem não é, contudo, observada directamente do écran. O écran faz parte dum intensificador de raios X que realça o brilho (luminescência)

- with pathologic macroslices. *Radiology* 1988;167:765-767
- (33) - Hudson TM, Hamlin DJ, Enneking WF, et al. Magnetic resonance imaging of bone and soft-tissue tumors: early experience in 31 patients compared with computed tomography. *Skeletal Radiol* 13:134-146, 1985
- (34) - Weeks RG, Berquist TH, McLeod RA, et al. Magnetic resonance imaging of soft tissue tumors: comparison with computed tomography. *Magn Reson Imag* 3:345-352, 1985
- (35) - Bohndorf K, Reiser M, Lochner B et al. Magnetic resonance imaging of primary tumours and tumour-like lesions of bone. *Skeletal Radiol* 1986;15:511-517
- (36) - Dalinka MK, Zlatkin MB, Chao P, et al. the use of magnetic resonance imaging in the evaluation of bone and soft-tissue tumors. *Radiol Clin North Am* 1990;28:461-470
- (37) - Erlemann R, Sciuk J et al. Respose of osteosarcoma and Ewing sarcoma to preoperative chemotherapy: assessment with dynamic and static MR imaging and skeletal Scintigraphy. *Radiology* 1990;175:791-796
- (38) - Holscher HC, Bloem JL, Vanel D et al. Osteosarcoma: chemotherapy-induced changes at MR Imaging. *Radiology* 1992; 182:839-844
- (39) - Sanchez RB, Quinn SF, Walling A, et al. Musculoskeletal neoplasms after intraarterial chemotherapy: correlation of MR images with pathologic specimens. *Radiology* 1990;174:237-240
- (40) - MacVicar AD, Olliff JFC et al. Ewing sarcoma: MR imaging of chemotherapy-induced changes with histologic correlation. *Radiology* 1992; 184:859-864
- (41) - Baere T, Vanel D et al. Osteosarcoma after chemotherapy: evaluation with contrast material-enhanced subtraction MR Imaging. *Radiology*, 1992;185:587-592
- (42) - Hoeffner EG, Ryan JR, Qureshi F, et al. Magnetic Resonance imaging of massive bone allografts with histologic correlation. *Skeletal Radiol* (1996) 25:165-170
- (43) - Vanel D, Lacombe MJ, Couanet D et al. Musculoskeletal tumors: follow-up with MR imaging after treatment with surgery and radiation therapy. *Radiology* 1987;164:243-245
- (44) - Choi H, Varma DGK, Fornage BD, et al. Soft-tissue sarcoma: MR imaging vs sonography for the detection of local recurrence after surgery. *AJR* 157:353-358, 1991
- (45) - Reuther G, Mutscher W. Detection of local recurrent disease in musculo-skeletal tumors: Magnetic Resonance imaging versus Computed Tomography. *skeletal Radiol* 1990,19 (2):85-90
- (46) - Vanel D, Shapcero LG et al. MR Imaging in the follou-up of malignant and aggressive soft-tissue tumors: results of 511 examinations. *Radiology* 1994; 190:263-268
- (47) - Biondetti PR, Ehman RL. Soft-tissue sarcomas: use of textural patterns in skeletal muscle as a diagnostic feature in postoperative MR Imaging. *Radiology* 1992; 183:845-848

digitalização do sinal de vídeo ou de uma câmara TV.

A imagem digitalizada pode ser seguida num monitor TV (fluoroscopia digital) ou fotografando (fluorografia digital). É uma variante desta técnica que é utilizada em angiografia com subtracção de imagens. A esta técnica chama-se Angiografia de Subtracção Digital (DSA).

Indicações da DSA

A angiografia está indicada essencialmente no mapeamento vascular da lesão. A visualização de vascularização ou a falta dela, permite assim a realização de futuras atitudes terapêuticas – quimioembolização, embolização simples.

Diagnóstico

Do ponto de vista da angiografia ir-se-ão pesquisar os factores mais importantes do tumor:

- A agressividade do tumor
- A multiplicidade do tumor
- A localização
- A matriz radiológica
- A idade do paciente

Sabe-se da relação que existe entre o crescimento, tumoral e a sua agressividade, quanto mais rápido o crescimento maior o grau de malignidade, não sendo no entanto esta relação absoluta. Sabe-se, por outro lado, da agressividade e crescimento de alguns quistos ósseos aneurismáticos.

Há quem considere três graus de crescimento: lento, intermédio e rápido.

No primeiro caso pode aparecer uma zona bem definida de destruição osteolítica, com uma sombra esclerótica a envolver por vezes pequena reacção perióstica.

No crescimento intermédio pode existir reacção osteolítica com destruição. Pode observar-se destruição ou expansão da cortical. Reacção perióstica, se existir, será do tipo “em casca de cebola”.

No rápido existe essencialmente destruição óssea com massa de tecidos moles adjacente. Reacção perióstica típica. (Figs. 2 e 3)

A angiografia permite observar a vascularização quer óssea, quer dos tecidos moles adjacentes, com neovasos, fístulas artério-venosas intra-lesionais, “blush” tumoral, presença

da imagem primária até 5,000.

O campo e a imagem intensificada que emerge do intensificador pode ser visualizada através de lentes com uma câmara TV e mostrada num monitor. (Fig. 1)

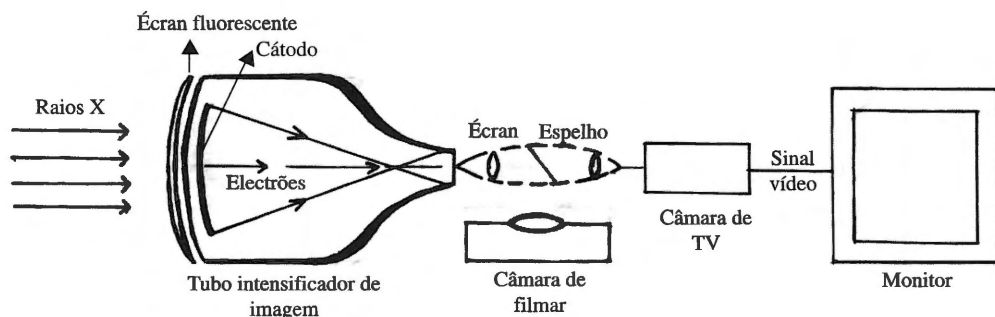


Fig. 1 – Sistema de intensificador de imagem com televisão.

Os raios X transmitidos emergem do paciente, atingem o écran fluorescente, que está em contacto íntimo com o fotocátodo, que com a luz resultante dos raios X sobre aquele, produz fotoelectrões, que são acelerados através do tubo do intensificador e focados num écran fluorescente mais pequeno. A imagem intensificada e o minicampo desta é transmitida através de lentes para uma câmara ou um sistema vídeo, que permite a visualização da imagem.

A imagem pode também ser reflectida por um espelho e daqui para uma câmara ou cine-câmara. A cine fluorografia permite imagens em movimento com um tempo de resolução de até 50 imagens por segundo. Estas utilizam-se essencialmente em hemodinâmica (coração e coronárias).

Todas as técnicas e modalidades radiológicas são idênticas no ponto de partida da criação da imagem. No entanto a “verdadeira” imagem digital, porque a resposta, (corrente eléctrica), é digitalizada, atribuem-se-lhe valores numerais, isto é, a imagem digital é composta por uma matriz com linhas, colunas e números.

Os números podem representar a intensidade luminosa dum écran fluorescente numa projecção digital de raios X (assim como representaria a atenuação da imagem de raios X na TAC, ou tecido magnetizado numa imagem em RM).

Para visualizar a imagem a matriz digital é transformada numa matriz de elementos visíveis – pixels, onde a cada pixel é dado um tom de cinzento de acordo com o número correspondente da matriz digital.

Existem várias formas de produzir imagens por projecção de raios X – imagens planas,

condroblastoma nas epífises, após o fecho da fise, e o TCG origina-se nas metáfises e rapidamente se estende à epífise.

A matriz tumoral nem sempre é específica mas o osteossarcoma forma frequentemente osso neoplásico, irregular, com áreas densas dentro do próprio osso ou massas densas e amorfas nos tecidos moles. (Fig. 7)

Nos tumores condromatosos (encondroma ou condrossarcoma) as calcificações são punctiformes ou “em campainha”.

Diagnóstico Diferencial

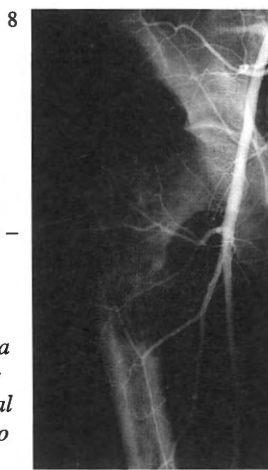
As hipóteses diagnósticas, feitas à volta de uma lesão, podem considerar muitas vezes infecções, processos inflamatórios, lesões traumáticas, metabólicas ou lesões anómalas que colocam dificuldades no diagnóstico diferencial. (Fig. 8).

A ausência dos padrões de certeza na angiografia excluem estas hipóteses.



7

Fig. 7 – Sarcoma de Ewing da bacia – densificação da asa íliaca direita, com neovascularização e blush tumoral.



8

Fig. 8 – Metástase de carcinoma da mama – lesão osteolítica do fêmur proximal, com destruição da cortical interna e atingindo toda a região do trocanter.

Radiologia de Intervenção – Quimioembolização

Praticamente todos os procedimentos da intervenção começam com a técnica percutânea de Seldinger, inserindo cateteres nos vasos sanguíneos. (Figs. 9 e 10)

Depois de um começo lento e muito cepticismo dos clínicos, atingiu nas décadas de 70 e 80, um desenvolvimento imparável. A expansão destas técnicas terapêuticas invasivas, foi ajudada pelas imagens produzidas pelos intensificadores de alta resolução e pela DSA.

A embolização tumoral pode realizar-se por várias causas, sangramento (carcinoma



2

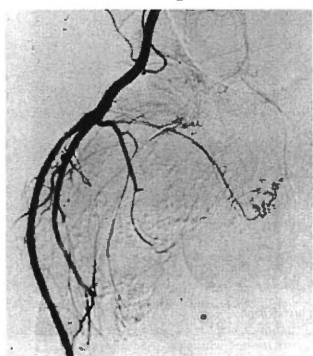
Fig. 2 – Osteossarcoma do fêmur distal – no radiograma simples observa-se destruição da cortical, invasão da medular e extensão aos tecidos moles.

Fig. 3 – Osteossarcoma do fêmur distal – angiograma clássico, demonstrando a densificação óssea e a presença de vasos anômalos.

3



ou ausência de cápsula a limitar a lesão. (Figs. 4, 5 e 6)



4



5



6

Fig. 4 – Massa de tecidos moles (sarcoma) – demonstração do afastamento dos vasos a circundar a lesão. Fig. 5 – Osteossarcoma do fêmur distal – demonstração de tortuosidades e presença de neovascularização. Fig. 6 – Osteossarcoma do úmero proximal – presença de blush tumoral, fistulas arterio-venosas, vendo-se uma "cápsula" a delimitar a lesão.

Um tumor pode ser solitário ou múltiplo.

A multiplicidade de lesões sugere um tumor multicêntrico, tal como a histiocitose X, ou metastização de tumor primário, sendo de grande valor diagnóstico neste caso a cintigrafia.

A localização tumoral é importante, sabendo-se que podem atingir todo o esqueleto, mas muitos deles têm localizações específicas.

Alguns tumores primários têm apetência por ossos longos, outros pelos chatos, pelos pequenos ou vertebrais. Osteomas são vistos no crânio, hemangiomas no crânio e corpos vertebrais, cordomas no sacro e base do crânio, encondroma nos ossos tubulares da mão,

5 - ECOTOMOGRAFIA

Vitor Carvalho

Introdução

Em radiologia os ultrasons são usados essencialmente com a intenção de criar imagens seccionais e para medir a velocidade do fluxo sanguíneo. A primeira das utilizações, é o exame mais difundido em radiologia.

A ultrasonografia consiste em transmitir um feixe de ultrasons ao corpo através de um transdutor. Os ultrasons são reflectidos pelos vários tecidos para o transdutor como ecos.

História

O desenvolvimento do SONAR (Sound Navigation and Ranging) durante a II Guerra Mundial, levou a que Douglas Howry aplicasse esta tecnologia ao campo da medicina, inicialmente com sucesso limitado. Foi sucessivamente completado e melhorado com o aparecimento das imagens em modo-B, da Escala de Cinzentos e pela computadorização da imagem.

O método utiliza feixes de ultrasons que são transmitidos ao corpo por uma sonda.

Princípio Básico da Ecografia

Os ultrasons são gerados num transdutor, usualmente colocado sobre a pele de um paciente, na região que se pretende examinar. A parte essencial de um transdutor é constituída por um ou vários cristais piezo-eléctricos. Estes cristais têm duas propriedades essenciais: A aplicação de um potencial eléctrico através destes cristais provoca deformação mecânica do cristal, esta compressão do cristal cria um potencial eléctrico.

A vibração mecânica do cristal é induzida por um pequeno pulso eléctrico, e a frequência dos ultrasons entretanto criados é função da espessura dos cristais. Quanto mais fino o cristal, maior é a frequência.

Os ecos são reflectidos para o transdutor, criam-se vibrações mecânicas no cristal que conduzem ao aparecimento de sinais eléctricos da mesma frequência da dos ecos.

Os ultrasons transmitidos pelo transdutor são pulsados. A intensidade dos ultrasons transmitidos são gradualmente diminuídos através da sua passagem nos tecidos do corpo humano. A perda total de intensidade chama-se *Atenuação*. A maior razão para a atenuação é

broncogénico; tireóide, renais), embolização pré-operatória (carcinoma de células renais) e também em casos de algumas lesões ósseas, como no tumor de células gigantes e quisto ósseo aneurismático, ou em sarcomas ósseos de localizações pélvicas ou escapulares e nalguns sarcomas de tecidos moles, ou ainda para tratar manifestações primárias ou secundárias tumorais. Os materiais utilizados nestes actos são: o Gelfoam; Ivalon; o etanol e os coil's.

A quimioembolização originalmente introduzida no Japão, usa quimioterapia intra-arterial com Mitomycinc; Doxorubicina; 5-fluorouracilo ou ainda o cisplatínio, conforme protocolo existente e testado nos múltiplos doentes pela Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor.



9

Fig. 9 – Shwannoma da coxa – embolização da femoral profunda esquerda por coil's.

Fig. 10 – Osteossarcoma do fémur distal após a primeira sessão de quimioterapia intra-arterial, havendo uma melhor organização da lesão tumoral.

10



BIBLIOGRAFIA

- Abrams, H.L.: Vascular and interventional radiology, 1983.
- Moniz, E.C.: La radioarteriographie et la topographie cranioencephalique, 1928.
- Ovitt, T.W.: Intervenous angiography using digital video subtraction. X-Ray imaging system, 1980.
- Roentgen, W.C.: On a new kind of rays (Wurzburg), 1895.
- Seldinger, S.J.: Catheter replacement of needle in percutaneous arteriography. New technique. Acta Radiol., 1953.
- Sutton, D.: Text book of radiology, 1980.

mesma. Este é o efeito Doppler (Fig. 1) aplicável a qualquer onda, quer electromagnética, quer mecânica.

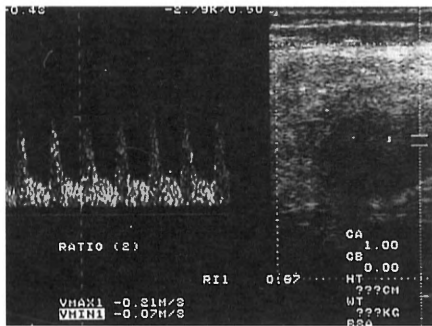


Fig. 1 – Sarcoma de tecidos moles – demonstração da existência de vascularização anómala intralesional.

Na ultrasonografia Doppler dos vasos sanguíneos, se os ultrasons interceptarem um vaso ou uma câmara cardíaca, uma pequena fracção daqueles será reflectida das células vermelhas sanguíneas. Se estas últimas fluírem em direcção ao transdutor Doppler, os ecos reflectidos terão alta frequência e o contrário dará emissão de baixa frequência.

A diferença entre a frequência dos ecos recebida no transdutor e a frequência emitida por

este, é a frequência Doppler.

Esta mudança é directamente proporcional à velocidade do fluxo sanguíneo. Durante a medição do fluxo a frequência Doppler é continuamente avaliada pela máquina, convertendo as mudanças da frequência dos ultrasons em velocidade relativa do fluxo.

O ângulo entre os feixes Doppler e a direcção do sangue, que é conhecida e que nos leva ao cálculo da verdadeira velocidade.

Indicações da Ecotomografia

A ecotomografia tem uma importância variável na avaliação dos tumores do aparelho locomotor. É fundamental sempre que surja uma massa de tecidos moles, pura, mas praticamente inoperacional numa lesão óssea, não permitindo avançar para além do aspecto dos contornos.

Diagnóstico

TUMORES ÓSSEOS

A radiologia convencional é o meio imagiológico mais útil na detecção dos diferentes tumores ósseos, restando à ecografia somente o aspecto inespecífico do contorno ósseo e a existência ou não de rotura da cortical.

Está, pois, limitado o valor da ecografia à extensão do tumor aos tecidos moles adjacentes.

a absorção dos ultrasons como calor. Esta parte da atenuação é proporcional à frequência. Quanto maior é a frequência mais energia térmica se perde.

A parte dos ultrasons não absorvidos podem ser difundidos ou reflectidos dos tecidos para o transdutor como ecos.

Uma fracção dos ultrasons é reflectida sempre que há uma mudança na “resistência” à propagação.

A fácil propagação dos feixes através dos tecidos está dependente de dois factores, a saber, as partículas dos tecidos (o que determina a densidade) e as forças elásticas que unem as partículas.

A densidade e a elasticidade de um tecido determinam a impedância acústica (resistência), segundo a fórmula, $Z = rc$ em que Z é a impedância acústica, r a densidade e c a propagação da velocidade.

Quanto maior for a mudança na impedância, maior é a reflexão, tomando como exemplos temos a gordura e o gás. Esta é a razão da aplicação de um gel entre a pele do paciente e o transdutor.

Todo o eco que retorna ao transdutor gera um sinal eléctrico, cuja potência (amplitude) é determinada pela potência do eco.

A transformação do sinal eléctrico em imagem num monitor, é baseada na relatividade da constância de propagação dos ultrasons nos tecidos, medindo o tempo entre a transmissão e a recepção.

A visualização mais simples é em registo quer horizontal quer vertical (deph), é o modo A (modo de amplitude).

Em radiologia o modo B é o mais usado (B = brilho), é bidimensional, com uma visão seccional, com sondas de tempo real.

Os aparelhos modernos empregam técnicas digitais.

Os sinais eléctricos gerados nos cristais do transdutor são digitalizados, sendo criada uma imagem de matriz digital, em que os cinzentos correspondem a números da matriz digital.

Doppler

A medição da velocidade do fluxo sanguíneo usando ultrasons no princípio geral, que a frequência da onda está dependente da velocidade relativa entre o emissor e o receptor da

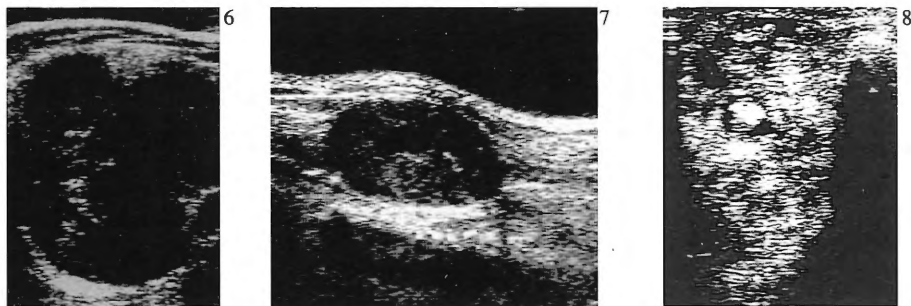


Fig. 6 – Schwannoma – lesão multifocal, desorganizada, totalmente sólida.

Fig. 7 – Metástase – lesão bem definida, ulcerada, de localização à coxa, cuja origem era um tumor renal.

Fig. 8 – Sinoviossarcoma – lesão heterogênea, respeitando os tendões, multifocal.

BIBLIOGRAFIA

- De Smet, A.; Levine, E. e Neff, J.: Tumor involvement of peripheral joints other than the knee. Radiology, 1985.
- Foranage, B.: Un metériaux d'interpositions pour l'échographie des organes superficiels. J. Radiol. 1984.
- Holsbeeck, M. Van: Musculoskeletal ultrasound, 1991.
- Katthagen, B.D.: Ultrasonography of the shoulder, 1990.
- Laurac, J.; Félix, F.: Echographie en pathologie musculaire et tendineuse, 1989.
- Predosa, C.S.: Diagnóstico por Imagen. 1991.

MASSA DOS TECIDOS MOLES

A ecotomografia deverá ser o exame a realizar após um estudo com radiograma simples, apesar de se saber que a RM é o método com melhor caracterização tecidual.

A acessibilidade desta técnica, bem assim como a disponibilidade e a necessidade de racionalização de meios, levam a que seja o exame de primeira escolha nas lesões benignas (Fig. 2) – lipomas, quistos, aneurismas e fístulas artério-venosas (Doppler), Hematomas, (Fig. 3) presença de calcificações – estando no entanto fora do âmbito deste trabalho.

A tentativa de diferenciação da patologia benigna da maligna, é difícil e nem sempre possível, sendo no entanto critérios de benignidade – a boa definição da lesão, pequenas dimensões, contornos bem definidos, homogeneidade, calcificações (hematomas).

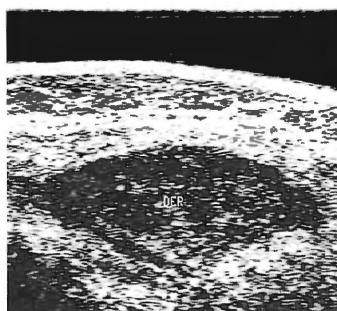


Fig. 2 – Lipoma – lesão bem definida e capsulada.



Fig. 3 – Hematoma – lesão heterogênea de conteúdo central anecogênico e ecogenicidade dos contornos externos.

São critérios de malignidade – heterogeneidade, passagem da lesão para além dos limites anatómicos do órgão ou segmento em que se localiza, presença de fístulas artério-venosas intralesionais (Doppler). (Figs. 4, 5, 6, 7 e 8)

No entanto estes critérios são postos em causa por alguns autores – Holsbeck e col. com demonstração de contornos bem definidos em lesões malignas.



Fig. 4 – Lipossarcoma – formação heterogênea, ecogênica, ou focos transônicos e desorganização estrutural.

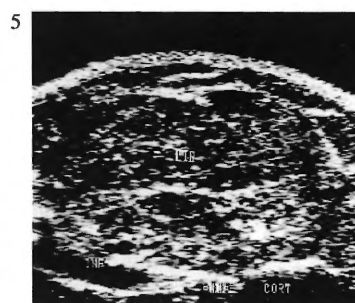


Fig. 5 – Lipossarcoma – lesão de contornos bem definidos, de conteúdo heterogêneo, com zonas mais transônicas e outras mais ecogênicas.

6 – MEDICINA NUCLEAR

João Neto

ALGUNS ASPECTOS DA UTILIZAÇÃO CLÍNICA DA CINTIGRAFIA NO ESTUDO DE SARCOMAS

1 – Cintigrama osteoarticular

As primeiras imagens do esqueleto utilizando radionúclidos foram conseguidas em 1961. O radiofármaco utilizado foi o estrôncio-85 (^{85}Sr) e as imagens obtidas com um cintígrafo linear equipado com um único detector externo. O ^{85}Sr é um análogo do cálcio e é incorporado no cristal de hidroxiapatite do osso. As principais limitações do ^{85}Sr eram uma emissão gama com energia mais elevada que o ideal (514 KeV) e um tempo de semi-vida física muito longo (65,1 dias), conferindo ao doente uma dose elevada de radiação, e a eliminação parcial do traçador pelo tracto gastro-intestinal. Administravam-se actividades de 100-150 mCi e as imagens eram obtidas 2 a 5 dias depois. A realização de exames cintigráficos estava limitado ao estudo de doentes com patologia comprovadamente maligna para despiste de lesões ósseas secundárias.

Um grande impulso na cintigrafia osteoarticular aconteceu em 1961 com a introdução de estrôncio-87m ($^{87\text{m}}\text{Sr}$) e de fluoreto-18 (^{18}F) por provocando um notável incremento na realização de estudos cintigráficos. O $^{87\text{m}}\text{Sr}$, obtido em gerador, tinha um tempo de semi-vida física mais curto (2,8 horas) e uma emissão fotónica mais favorável (388 KeV) que o estrôncio-85. As principais desvantagens eram o preço e o facto das imagens terem que se obter entre 2 a 3 horas após a injeção quando a relação osso/tecidos moles era desfavorável. O ^{18}F , um análogo do ião hidroxilo presente em abundância nos cristais de hidroxiapatite do cálcio ósseo, apresentava como vantagens uma grande avidéz para o osso e um tempo de semi-vida física curto (1,8 horas) possibilitando a obtenção de um estudo corporal total num período de tempo razoável. Foi o traçador de escolha para cintigrafia óssea antes do desenvolvimento dos fármacos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$. Estes dois agentes tornaram o cintigrama ósseo um procedimento clinicamente aceitável para estudo de doentes com patologia maligna e benigna.

Em 1971 aconteceu um progresso notável com o desenvolvimento por Subramanian e McAfee do primeiro composto polifosfato marcado com $^{99\text{m}}\text{Tc}$. O radionúclido era barato,

Aos contadores Geiger-Muller manuais seguiu-se a construção de cintígrafos lineares e, mais tarde, a inovação mais decisiva com o desenvolvimento da câmara gama por Anger. Ocorreu uma feliz coincidência temporal entre a marcação dos primeiros compostos com ^{99m}Tc e a comercialização da câmara gama, em virtude das características físicas ideais do radionúclido para aquele equipamento.

MECANISMOS DE LOCALIZAÇÃO DOS RADIOFÁRMACOS NO OSSO

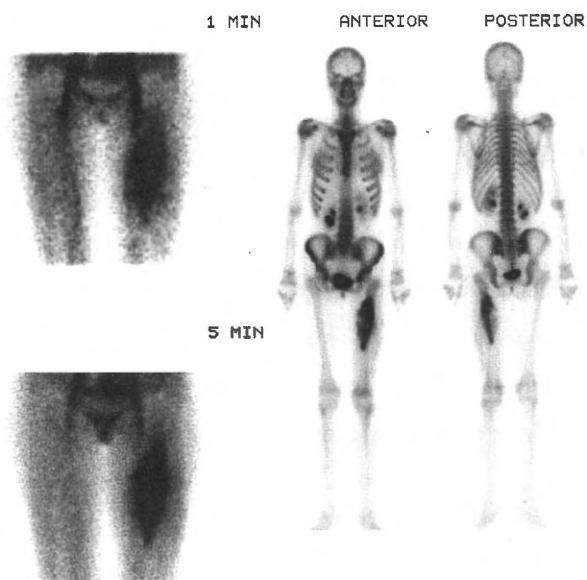
O osso é um tecido conjuntivo heterogéneo calcificado constituído por cerca de 2/3 de mineral e 1/3 de colagénio, matriz extracelular e vários tipos de células nomeadamente osteoblastos, osteócitos e osteoclastos. A parte mineral é constituída por carbonato de cálcio amorfo, fosfato de cálcio e cristais de hidroxiapatite. Os osteoblastos sob a influência de factores locais e sistémicos são os responsáveis pela síntese de matriz extracelular que mais tarde é mineralizada durante a formação óssea, remodelação e renovação focal. Em estados patológicos a função dos osteoblastos encontra-se alterada e existem modificações acentuadas do mecanismo de mineralização. Na cintigrafia do esqueleto procura-se obter em imagem esta alteração da actividade dos osteoblastos e/ou osteoclastos utilizando traçadores que se localizam nos locais de aumento de actividade de mineralização.

Os factores que influenciam a captação óssea do radiofármaco incluem o fluxo sanguíneo, o tamanho molecular e a carga eléctrica da molécula, a actividade metabólica nas várias partes do osso, o aumento da área de superfície óssea, o aumento da permeabilidade capilar e o pH local. O padrão de distribuição do traçador é também influenciado pela idade sendo naturalmente diferente no adulto e na criança. O esqueleto da criança está em rápida e constante actividade osteoblástica e osteoclástica. O cintigrama normal numa criança mostra distribuição heterogénea do traçador com concentração mais elevada nas regiões dos centros de crescimento.

O fluxo sanguíneo do esqueleto tem uma influência importante na captação local dos difosfonatos. O radiofármaco tem que ser libertado na superfície óssea pela vascularização de suporte para que a captação ocorra. No osso normal ocorre um aumento da captação óssea em áreas de elevado fluxo sanguíneo verificando-se que o padrão de distribuição dos agentes marcados apresenta um paralelismo notável com o fluxo de sangue. No osso anormal um fluxo sanguíneo aumentado pode provocar a chegada de maior quantidade de composto marcado

obtido com facilidade e largamente disponível, tinha uma emissão fotónica monoenergética de 140 KeV, um tempo de semi-vida físico de 6 horas e um elevado fluxo fotónico permitindo a utilização de actividades elevadas, e consequentemente a realização de um estudo cintigráfico rápido, com baixas doses de radiação para o doente. O primeiro fosfato marcado com ^{99m}Tc era um tripolifosfato, que apresentava uma boa captação pelo esqueleto e reduzida actividade extra óssea.

Várias gerações de polifosfatos, pirofosfatos e difosfonatos foram entretanto desenvolvidos procurando conseguir-se uma maior concentração óssea e estabilidade de ligação. Os polifosfatos eram compostos inorgânicos formados por resíduos fosfato contendo ligações P—O—P . O pirofosfato contém dois resíduos fosfato e permite obter uma melhor relação de actividade entre o osso e as estruturas não ósseas. Os difosfonatos, classe de compostos que tem um átomo de carbono entre os átomos de fósforo P—C—P , possuem a ligação química mais forte revelando a vantagem sobre os polifosfatos e pirofosfatos de resistirem à hidrólise enzimática pelas fosfatases tissulares. Estes agentes tornaram-se os agentes de escolha para a realização de cintigrafia óssea sendo actualmente o ^{99m}Tc -metileno difosfonato (^{99m}Tc -MDP) o mais largamente utilizado. (Fig. 1)



A par com os progressos na obtenção de compostos marcados os avanços conseguidos no desenvolvimento de instrumentos para detecção e visualização da radiação emitida tiveram um contributo decisivo para a aceitação clínica dos procedimentos de Medicina Nuclear.

Fig. 1 - Cintigrama ósseo com ^{99m}Tc -MDP. Doente, sexo feminino, 19 anos, com diagnóstico de osteossarcoma.

dose de radiação absorvida pela bexiga. O doente deve esvaziar a bexiga imediatamente antes da obtenção das imagens pélvicas.

Após administração i.v. o ^{99m}Tc -MDP distribui-se rapidamente na água extracelular. Sofre uma depuração sanguínea rápida, permanecendo no sangue menos de 10% da actividade à 1 hora e menos de 2% às 4 horas depois da injeção. Cerca de 30% do ^{99m}Tc -MDP plasmático está ligado às proteínas plasmáticas à 1 hora, aumentando para 45% às 3 horas e 100% às 24 horas.

A depuração sanguínea ocorre principalmente por uma combinação de captação pelo esqueleto e eliminação urinária. A captação óssea é rápida e entre as 2 e 6 horas após a injeção representa cerca de 50% da actividade administrada. A eliminação corporal é efectuada através dos rins primariamente por filtração glomerular.

Deve esperar-se um tempo mínimo de 2 horas entre o momento da injeção e a realização do exame obtendo-se imagens de melhor qualidade 3 a 4 horas após a administração do radiofármaco, quando a actividade nos tecidos moles está bastante mais reduzida. As crianças pequenas com rins normais eliminam mais rapidamente a actividade dos tecidos moles podendo as imagens ser obtidas 1,5 horas depois da injeção do radiofármaco.

O cintigrama ósseo é actualmente realizado com uma câmara gama de grande campo de visão equipada com um colimador de orifícios paralelos para baixa energia de uso geral ou com alta resolução. Podem obter-se múltiplas imagens segmentares do esqueleto ou optar-se pela aquisição de uma imagem única de corpo inteiro. As imagens cintigráficas obtidas por varrimento de corpo inteiro permitem a visualização de todo o esqueleto sem perda de continuidade mas possuem uma menor resolução. Podem obter-se em seguida imagens segmentares de regiões que necessitem melhor esclarecimento. As imagens cintigráficas segmentares possuem sempre melhor resolução uma vez que a distância do detector à área a estudar é menor.

A boa execução técnica é fundamental para a qualidade do exame. Especial atenção deve dedicar-se ao posicionamento do doente por forma a assegurar que áreas simétricas sejam colocadas à mesma distância do(s) detector(es). Objectos metálicos devem ser removidos ou referenciados (pace-makers) e deve estar-se atento à possibilidade de artefactos por contaminação urinária. Alguns factores dependentes do doente, nomeadamente hidratação inadequada, insuficiência vascular, insuficiência renal, obesidade, medicação (antiácidos,

mas é o processo patológico em causa que determina a intensidade da sua captação local.

A influência determinante para a captação osteoarticular dos fosfonatos parece ser a actividade osteoblástica, demonstrando-se em áreas com mais elevada actividade osteoblástica captação mais intensa do radiofármaco.

O mecanismo exacto da captação óssea dos difosfonatos não está completamente esclarecido pensando-se que, mais provavelmente, eles reajam através do grupo fósforo por adsorção química ao cálcio da hidroxiapatite do osso com pequena ligação à fase orgânica. A captação é significativamente mais elevada no fosfato de cálcio amorfo do que no cálcio do cristal de hidroxiapatite normal o que ajuda a explicar a afeição do traçador por áreas com actividade osteogénica aumentada relativamente ao osso normal. Estudos com autoradiografia de ossos de animais após administração i.v. de compostos marcados revelaram que a distribuição de actividade não é uniforme. No osso adulto a actividade aparece numa camada fina ao longo do endóstio e perióstio e também na esponjosa das metáfises apenas se localizando actividade difusa e pouco intensa no osso cortical. Este padrão de distribuição é proporcional ao fluxo sanguíneo. No animal em crescimento verificou-se uma elevada concentração de actividade nas regiões metafisárias terminais adjacentes às cartilagens epifisárias.

METODOLOGIA DA REALIZAÇÃO DO EXAME

O radiofármaco obtém-se pela adição de ^{99m}Tc pertecnetato de sódio eluido recentemente de um gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ a um frasco contendo MDP liofilizado e ião estanhoso como agente redutor. Após agitação suave até à completa dissolução aguardam-se alguns minutos antes da administração i.v. do radiofármaco.

Não é necessário nenhuma preparação especial do doente.

A actividade de ^{99m}Tc -MDP habitualmente administrada no adulto é de 15-20 mCi (555-740 MBq) e na criança em função da superfície corporal com uma actividade mínima de 2 mCi (74 MBq).

No intervalo de tempo que medeia entre a injeção e a obtenção de imagens o doente deve ingerir líquidos com abundância a menos que haja contra-indicação clínica para o fazer. Uma ingestão abundante de água aumenta a eliminação de actividade não ligada aumentando o contraste entre o osso e os tecidos moles e provoca um aumento da diurese diminuindo a

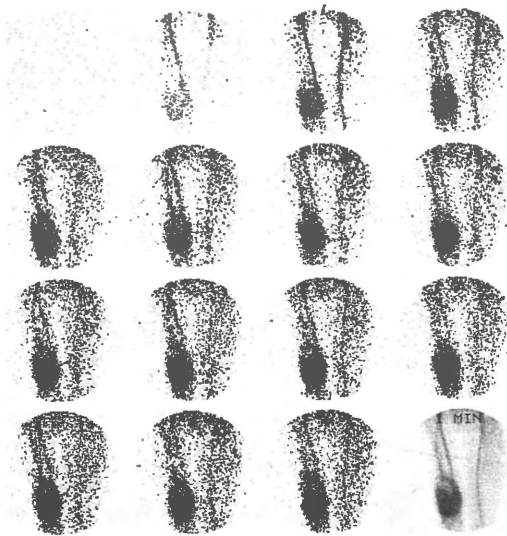
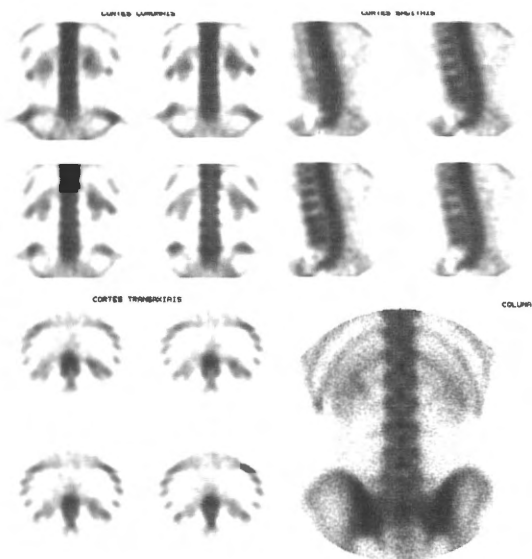


Fig. 3 – Estudo de perfusão. Extensa área muito vascularizada na extremidade distal do fémur direito. Osteossarcoma.

vesical. Se existir essa dúvida devem obter-se imagens da bacia, com o doente sentado, em projecção inferior. Para esclarecer se uma lesão se localiza nas costelas ou omoplatas deve obter-se nova imagem com o braço em abdução. As lesões escapulares movem-se as lesões costais mantêm-se na mesma posição.

O valor da cintigrafia óssea foi consideravelmente melhorado com a possibilidade de realização da tomografia de emissão de fotão único (SPECT). Esta técnica contribui para definir de forma mais precisa áreas de captação anormal do

esqueleto, quer pelo detalhe anatómico conseguido através de cortes tomográficos obtidos em vários planos, quer pelo aumento do contraste da imagem, embora à custa de alguma perda de resolução espacial, sobretudo dos planos mais afastados do detector. O SPECT remove de cada imagem a actividade originada fora do plano tomográfico de interesse (Fig 4). É



particularmente valiosa para a detecção de lesões em estruturas ósseas grandes e anatomicamente complexas, como por exemplo a coluna, as articulações coxo-femorais e os joelhos, ou quando se suspeita de lesões hipoactivas. É também essencial para examinar estruturas ósseas pequenas. Pode isolar-se a articulação temporo-mandibular da actividade originada de outras estruturas ósseas da face e da base do crânio.

Fig. 4 – Lombalgia. SPECT da coluna sem alterações aparentes.

quimioterapia, esteroides, ferro, dextrose, agentes de contraste radiográfico) e alterações metabólicas (hipercalcemia), prejudicam a qualidade das imagens obtidas.

Pode conseguir-se a ampliação da região a estudar utilizando um colimador pinhole, introduzindo um factor de ampliação na imagem digital a adquirir ou com o auxílio de um colimador convergente. O colimador pinhole permite obter a melhor resolução espacial e é um método essencial em alguns estudos pediátricos, nomeadamente no estudo das articulações coxo-femorais e na situação clínica de osteoma osteoide.

Em algumas circunstâncias um estudo cintigráfico em três fases poderá fornecer informação valiosa adicional em relação à vascularização da lesão. A evidência de hiperémia local pode ser útil na identificação de lesões nos tecidos moles que podem não mostrar captação do radiofármaco nas imagens tardias. Este estudo é tipicamente realizado para avaliar lesões traumáticas (Fig 2), doenças inflamatórias e tumores ósseos primitivos sendo também

importante no estudo de algumas neoplasias de tecidos moles, nomeadamente sarcomas.

O doente é colocado sob a câmara gama centrada sobre a região de interesse. O traçador, num volume pequeno, é administrado rapidamente e o registo de imagens começa imediatamente após a injeção. Obtêm-se habitualmente imagens cada 1-5 segundos durante 30-60 segundos para estudo da perfusão. Em seguida obtêm-se imagens estáticas da mesma região (por acumulação de 400.000 – 500.000 contagens) entre os 2º e 5º minuto para estudo da circulação san-

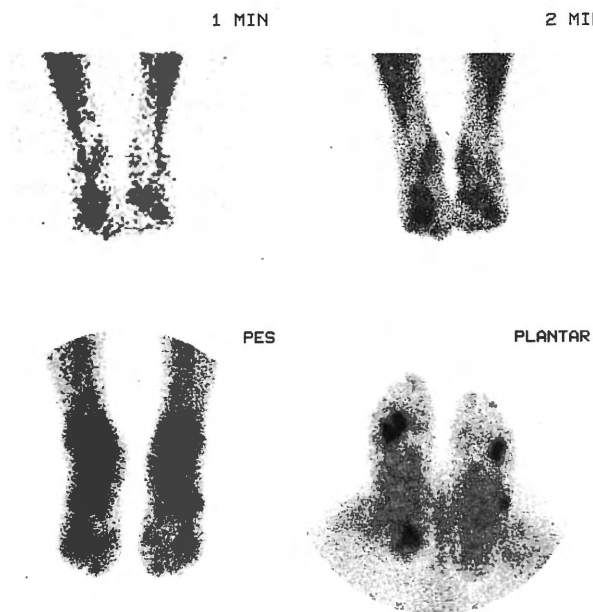


Fig. 2 – Metatarsalgias. Adulto jovem desportista, sem alterações radiológicas.

guínea precoce, enquanto o radiofármaco está ainda predominantemente dentro do compartimento vascular e finalmente imagens estáticas 2 a 4 horas depois. (Fig. 3)

Por vezes torna-se necessário diferenciar lesões ósseas de actividade presente a nível

O EXAME CINTIGRÁFICO NORMAL

O aspecto de um cintigrama ósseo normal modifica-se acentuadamente desde a infância à idade adulta. Uma característica marcante do esqueleto em crescimento é a intensa captação do radiofármaco nos centros de crescimento reflectindo a sua actividade metabólica relativa. Os três centros mais intensamente hiperfixantes são por ordem decrescente o fémur distal, a tibia proximal e o úmero proximal. (Fig. 6)

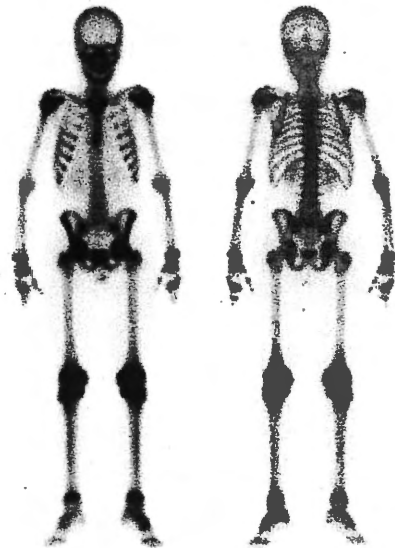


Fig. 6 – Criança, 11 anos.
Exame normal.

No adulto normal a actividade dos centros de crescimento tornam-se iguais à actividade do osso adjacente.

Para poder identificar alterações cintigráficas como anormais torna-se necessário conhecer o aspecto do cintigrama normal mas também reconhecer as variantes do normal e detectar a presença de artefactos.

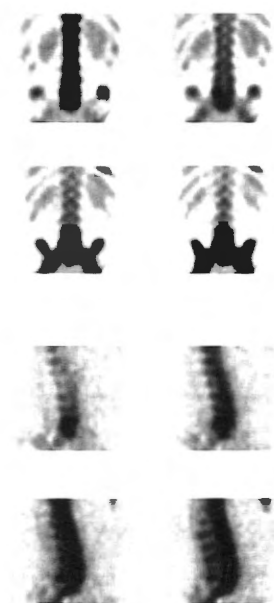
A principal característica do exame cintigráfico é a simetria em relação à linha média no plano sagital. As metades direita e esquerda do corpo devem ser virtualmente imagens em espelho uma da outra. Deve existir captação homogénea do traçador na maior parte do esqueleto. A actividade é maior nas partes do esqueleto metabolicamente mais activas.

Estas áreas geralmente contêm uma alta percentagem de osso trabecular e são sujeitas a um considerável esforço nomeadamente o esqueleto axial. Áreas de maior massa óssea mostrarão captação mais intensa do radiofármaco que áreas menos espessas e o mesmo acontecerá em áreas sujeitas a maior tracção como por exemplo em locais de inserção muscular.

O difosfonato que não é captado pelo osso é eliminado pelo tracto urinário e num estudo normal os rins são visualizados.

A convexidade do crânio apresenta baixo número de contagens e alguma actividade é habitualmente visível nas suturas mesmo no adulto. A base do crânio mostra captação relativa um pouco mais intensa e em projecções laterais a confluência das grande e pequena asas do esfenóide pode originar área focal hiperfixante sem significado patológico. Aumento bilateral

A localização de uma lesão numa particular parte de uma vértebra limita necessariamente as hipóteses diagnósticas. Se a lesão envolve o pedículo (Fig 5) é mais provavelmente uma



fractura ou uma metástase, na pars interarticularis é mais sugestiva de fractura e se compromete uma faceta articular está mais habitualmente em relação com osteoartrite. Lesões na lâmina são raras e apenas encontradas em metástases e na doença de Paget. Lesões no espaço inter-vertebral são habitualmente causadas por alterações degenerativas nos discos ou ocasionalmente por discite e lesões no corpo vertebral são usualmente provocadas por osteófitos, fracturas

Fig. 5 – Lombalgias. Adulto jovem desportista.
Fractura de stress.

ou metástases.

Na execução desta técnica podem utilizar-se câmaras gama com um, dois ou três detectores. Administra-se por via i.v. cerca de 20 mCi (740 MBq) de ^{99m}Tc -MDP e 2 a 4 horas depois obtêm-se imagens em múltiplas projecções, dependendo do equipamento utilizado, habitualmente 64, em matriz de 64x64 ou 128x128 elementos, sobre um arco de 180 ou 360 graus por rotação da câmara em torno do paciente segundo uma órbita circular ou elíptica. São depois gerados com o auxílio do computador cortes tomográficos.

As imagens, inicialmente produzidas directamente em película fotográfica a partir do osciloscópio da câmara gama (*imagens analógicas*), nos equipamentos mais recentes podem ser armazenadas em computador (*imagens digitais*) possibilitando o seu processamento ulterior incluindo a obtenção de dados de natureza quantitativa.

que se torna já possível na porção inferior da coluna torácica e na coluna lombar. Os processos espinhosos e os processos transversos são muitas vezes visíveis na coluna torácica inferior e na coluna lombar.

A presença de actividade na urina, resultante da normal eliminação do radiofármaco, pode permitir detectar alterações na forma e localização da bexiga (p.e. desviada por neoplasia pélvicas) ou identificar a presença de divertículos vesicais.

Em projecção pélvica posterior as articulações sacro-ilíacas são áreas de captação normalmente elevada.

A captação nas diáfises dos ossos longos é relativamente fraca com actividade mais intensa nas extremidades que possuem maior volume e maior quantidade de osso trabecular. O aumento de captação em torno das rótulas é frequente e sem significado particular. Nas mãos e pés visualizam-se habitualmente bem os metacárpicos, os metatársicos e as falanges mas os detalhes dos ossos individuais do carpo e do tarso requerem colimação de alta resolução (colimador pinhole) e um tempo prolongado de aquisição.

CAPTAÇÃO DO ^{99m}Tc -MDP EM TECIDOS MOLES

A captação do radiofármaco em tecidos moles pode ajudar a identificar alterações extra – esqueléticas não suspeitadas e ao mesmo tempo prejudicar a interpretação do estudo cintigráfico. A presença anómala da actividade em tecidos moles pode ocorrer no tracto urinário ou em qualquer lugar do organismo. O aparelho urinário é a via de eliminação para o traçador não ligado ao esqueleto e os rins são habitualmente visualizados no exame cintigráfico normal. Podem encontrar-se alterações no número e na forma, dimensões, posição e mobilidade dos rins. Lesões renais ocupando espaço podem também ser detectadas embora a sensibilidade seja baixa. A existência de processo obstructivo pode ser identificado pela primeira vez num cintigrama ósseo. Pequenos graus de retenção não têm significado mas evidência de hidronefrose deve ser sempre referida. Em caso de tumores pélvicos obstruindo o tracto urinário inferior pode pôr-se em evidência a existência de hidroureter.

A captação não urinária do radiofármaco pode ter múltiplas causas. No enfarte tissular o mecanismo de captação não está completamente esclarecido podendo estar relacionado com a deposição de cálcio no tecido necrosado (microcalcificação). Os agentes ósseos marcados podem ser vistos no enfarte cerebral ou no enfarte do miocárdio. A necrose muscular devido a

da captação do radiofármaco na área frontal de ambos lados da sutura sagital pode ser devida a hiperostose frontal interna. Pequenas lesões benignas de etiologia desconhecida podem estar presentes no crânio habitualmente associadas com as suturas.

Na coluna cervical as vértebras são dificilmente. As cartilagens laringotraqueais são habitualmente visíveis no adulto provavelmente devido a algum grau de calcificação. A glândula tiróide acumula o pertecnato livre provocando sobreposição de actividade na mesma região.

No tórax o esterno é habitualmente bem visualizado e pode assumir aspectos muito diversos. Áreas de hiper captação focal são habitualmente encontradas nas articulações esterno-claviculares e na articulação do manúbrio com o corpo esternal. Pode ser aparente calcificação das cartilagens condro-costais habitualmente mais pronunciadas em idades mais avançadas. Aumento da intensidade de captação do traçador nas junções condro-costais são normais nas crianças e adolescentes mas são anormais no adulto. Se envolvem um número limitado de arcos costais podem ser devidas a traumatismo se envolvem a generalidade das articulações podem traduzir doença óssea metabólica.

As costelas são claramente distintas individualmente em ambas as projecções anterior e posterior. A porção posterior dos arcos costais pode mostrar uma aparência irregular que se pensa ser devida à inserção e tracção dos músculos interósseos provocando aumento local da

renovação óssea. As omoplatas são bem visualizadas e mostram aumento da captação nos ângulos também devido a esforço muscular. (Fig. 7)

No úmero a tuberosidade deltóide pode aparecer um pouco mais hiperfixante não sendo sempre simétrico com o lado oposto uma vez que a sua actividade depende da actividade muscular. A infiltração da actividade administrada num braço, se em parte for intradérmica, pode ocasionar a visualização de gânglios linfáticos de drenagem da região.

Na porção superior da coluna torácica não se conseguem individualizar os espaços inter-vertebrais o

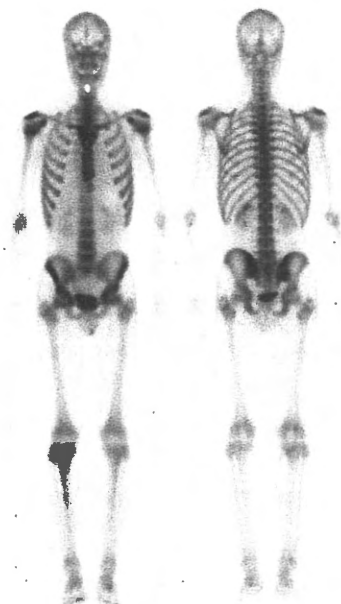


Fig. 7 – Adulto, 24 anos. Exame normal.

CARACTERÍSTICAS DA IMAGEM CINTIGRÁFICA

O estudo cintigráfico baseia-se na deposição óssea de um radiofármaco sobretudo influenciada pela actividade osteoblástica local fornecendo assim uma imagem do metabolismo do osso. A maior parte das patologias provoca uma tentativa de reparação pelos osteoblastos e tem como consequência uma hiperfixação óssea do agente radioactivo. O mieloma múltiplo é uma das poucas excepções a esta regra geral verificando-se nesta patologia que, muitas vezes, devido à falta de resposta osteoblástica o estudo cintigráfico não apresenta áreas hiperfixantes em lesões bem estabelecidas podendo antes evidenciar áreas de hipofixação do difosfonato.

Esta capacidade para detectar alterações funcionais que ocorrem mais cedo que alterações estruturais é a explicação porque o cintigrama ósseo é mais sensível que a radiologia convencional. A resposta osteoblástica é comum a muitas patologias e as alterações cintigráficas são portanto não específicas. Apesar de, em muitas situações clínicas, existirem padrões de anormalidades cintigráficas que podem sugerir com elevada probabilidade um diagnóstico específico, um estudo cintigráfico não deve ser considerado como uma investigação definitiva, mas antes um exame que oferece uma elevada sensibilidade para a detecção de lesões que muitas vezes necessitam investigação ulterior.

O estudo radiológico fundamenta a sua informação diagnóstica na presença de alterações na estrutura óssea resultantes de ruptura da integridade do osso, como acontece nas fracturas, ou de modificações da densidade mineral óssea provocadas por processos patológicos em que predominem mecanismos de reabsorção ou de reparação óssea. Para uma lesão destrutiva num osso trabecular ser detectável num estudo radiológico deve ter um diâmetro de 1-1,5 cm de diâmetro com perda de cerca de 50% do conteúdo mineral.

Os estudos cintigráfico e radiológico convencional são pois complementares. O RX é habitualmente o estudo inicial mas num paciente com dor óssea e exame radiológico negativo está indicada a realização de um exame cintigráfico para a detecção precoce de um eventual processo patológico, nomeadamente infeccioso ou traumático. O estudo cintigráfico deverá ser o procedimento inicial quando se suspeita de doença disseminada, em particular envolvimento ósseo secundário, pela elevada sensibilidade na detecção destas lesões e porque permite uma exploração de todo o esqueleto, incluindo áreas de mais difícil avaliação radiológica como as costelas, esterno e omoplatas, com uma dose de radiação muito menor.

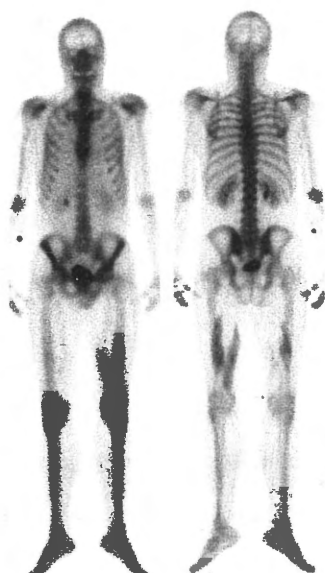


Fig. 8 – Fixação de $^{99m}\text{TcMDP}$ em tecido muscular. Adulto 39 anos, com rabdomiólise.

A captação nas glândulas mamárias é frequente e se simétrica é um achado normal. Se a captação for assimétrica ou unilateral deve ser investigada para despiste de um possível carcinoma da mama.

A doença metastática é outra causa de captação anômala. As metástases hepáticas provocam por vezes acumulação local do radiofármaco mais frequentemente quando provenientes de neoplasias cólicas e carcinoma do pulmão. As metástases pulmonares, em particular do osteossarcoma, podem também captar os difosfonatos.

Aumento da captação do traçador tem sido também referida em colecções líquidas malignas nomeadamente em derrames pleurais.

miosite ou traumatismo pode igualmente provocar um aumento de captação dos difosfonatos (Fig. 8). Em doentes com doença de células falciformes episódios repetidos de enfarte esplênico pode provocar captação esplênica intensa. Uma cicatriz operatória recente pode igualmente captar o radiofármaco.

Calcificações de tecidos moles podem também ocasionar alterações cintigráficas focais, como acontece na calcinose circunscrita, na calcificação vascular e na calcificação das cartilagens costais ou mais generalizadas como acontece na hipercalcémia (Fig 9). Na amiloidose pode ocorrer captação difusa do radiofármaco nos órgãos afectados.

A captação nas glândulas mamárias é

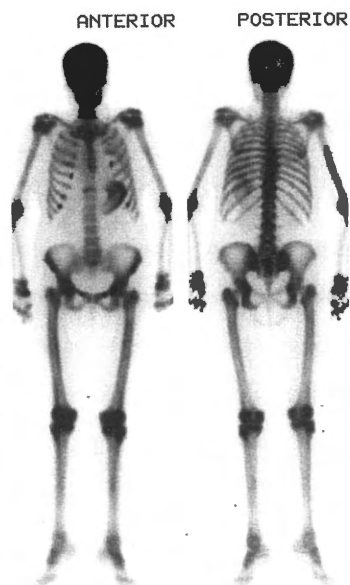


Fig. 9 – Fixação de $^{99m}\text{TcMDP}$ nas áreas gástrica e pulmonar. Doente com insuficiência renal aguda e osteoalgias generalizadas.

Quadro 1 - Dose de radiação absorvida com o uso de ^{99m}Tc -MDP

Orgão	Dose de radiação absorvida cGy/37 Mbq (rads/mCi)
Corpo inteiro	0,01
Esqueleto	0,04
Medula óssea	0,03
Rins	0,04
Bexiga (micção às 2 horas)	0,13
Ovários (micção às 2 horas)	0,01
Testículos (micção às 2 horas)	0,01

predominantemente o esqueleto axial. Os locais de mais frequente envolvimento são a coluna, a bacia, as costelas, as porções proximais dos fêmures e úmeros e a calote craniana.

Outro padrão que resulta da doença óssea metastática é o aumento generalizado da captação do radiofármaco em todo o esqueleto designado por supercintigrama (Fig. 10). Este

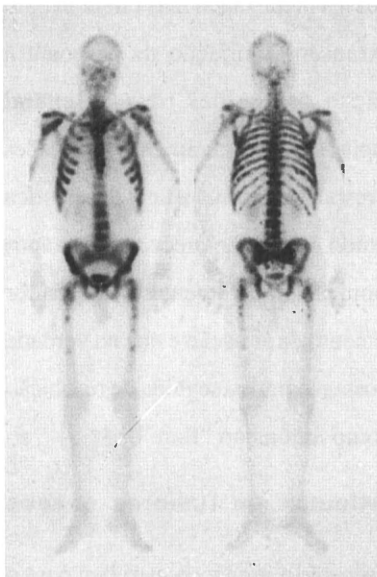


Fig. 10 – Lesões ósseas secundárias. Supercintigrama.

aspecto acontece quando as lesões focais são tão extensas que coalescem para produzir uma imagem difusa de hipercaptação óssea do radiofármaco. Muitas vezes visualizam-se irregularidades focais em algumas áreas, particularmente nas costelas. Por vezes os fêmures e tíbias apresentam captação muito pouco intensa. Existe um contraste muito elevado entre as estruturas ósseas e a actividade presente nos tecidos moles. Os rins não são habitualmente visualizados.

Em cerca de 20% de doentes com carcinoma da mama a doença óssea metastática iniciou-se como uma lesão única mais frequentemente numa vértebra lombar.

A presença de uma área única de hipercaptação óssea anómala do radiofármaco num doente com uma neoplasia maligna conhecida tem diferentes proba-

bilidades de corresponder a uma metástase consoante a localização. Uma lesão solitária na bacia ou numa vértebra tem uma probabilidade de 60-70% de corresponder a lesão metastática.

O cintigrama ósseo deve ser cuidadosamente analisado e correlacionado com a história clínica e exame físico do doente, cintigramas ósseos anteriores e outros estudos imagiológicos. Uma história prévia de traumatismo, o conhecimento da existência de patologia tumoral ou a suspeita de um processo infeccioso permitem escolher a metodologia mais adequada para a realização do estudo e uma valorização mais correcta das alterações cintigráficas osteoarticulares encontradas.

A combinação da elevada sensibilidade na detecção de lesões e o estudo corporal total conseguidos com o cintigrama ósseo com a demonstração precisa das alterações anatómicas por métodos imagiológicos de alta resolução permite uma avaliação mais correcta da situação clínica.

DOSIMETRIA

A cintigrafia óssea permite a exploração metabólica de todo o esqueleto conferindo uma baixa dose de radiação para o doente.

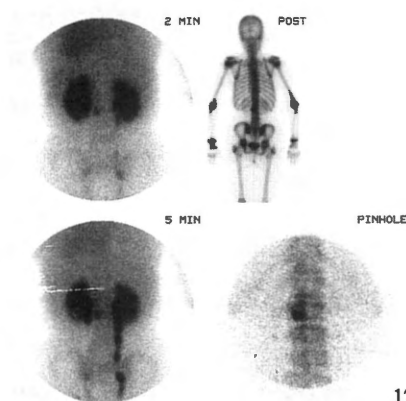
O órgão crítico é a bexiga. A dose de radiação para a bexiga e gónadas é reduzida se o doente ingerir grandes volumes de líquidos e urinar frequentemente após a injeção da actividade. Em adultos a dose absorvida pela mucosa da bexiga está estimada em cerca de 130 mrad/mCi se o doente urinar 2 horas após a injeção do radiofármaco mas aumenta para 310 mrad/mCi se o doente não urinar até 4,8 horas depois da dose de traçador. A dose para os ovários e testículos é respectivamente 12 mrad/mCi e 8 mrad/mCi com um período de 2 horas entre a injeção e a micção e aumenta para 17 mrad/mCi e 11 mrad/mCi para um intervalo de 4,8 horas. A dose absorvida pela medula óssea é de cerca de 28 mrad/mCi e o esqueleto recebe cerca de 35 mrad/mCi. Em doentes com insuficiência renal a dose para o esqueleto pode ser maior e a dose para a bexiga muito menor. Em doentes com osteodistrofia renal avançada a quase totalidade da dose pode ser depositada no esqueleto com o correspondente aumento da dose absorvida pelo esqueleto e medula óssea. (Quadro 1)

A detecção de lesões ósseas secundárias no esqueleto continua a ser a indicação mais importante para a execução da cintigrafia óssea.

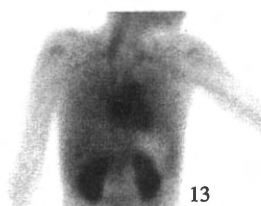
A doença óssea metastática habitualmente usualmente segue a distribuição da medula óssea activa. Cerca de 80% das lesões ósseas localizam-se no esqueleto axial. A apresentação mais comum é a de múltiplas áreas focais assimétricas de aumento de captação envolvendo

Um estudo cintigráfico negativo pode ter interesse demonstrando que uma lesão radiológica indeterminada, como por exemplo uma irregularidade cortical na região metafisária distal do fêmur numa criança que pode ser confundida com neoplasia maligna, é mais provavelmente de natureza benigna.

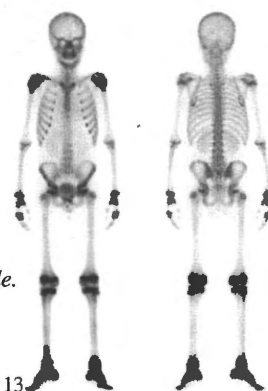
Em patologia óssea benigna a captação pode variar de muito discreta se presente a muito intensa. Alguns tumores ósseos que apresentam captação óssea intensa incluem o quisto ósseo aneurismático, o condroblastoma, o tumor de células gigantes, a displasia fibrosa, o osteoblastoma e o osteoma osteoide (Fig. 12). Captação óssea normal ou ligeiramente aumentada pode ser encontrada no quisto ósseo, na ilha óssea, encondroma (Fig 13) e no defeito fibroso cortical.



12



13



13

Fig. 12 – Osteoma osteóide.

Fig. 13 – Encondroma torácico. Ausência de fixação de $^{99m}\text{TcMDP}$.

O cintigrama ósseo apresenta uma elevada sensibilidade na detecção dos tumores ósseos malignos mostrando uma captação intensa na maioria deles. Uma lesão que apresenta marcado aumento da vascularização num estudo cintigráfico de três fases é mais provavelmente maligna.

O cintigrama ósseo não é uma técnica imagiológica fiável para avaliar a extensão da lesão primitiva. A correlação entre a extensão da área hiperfixante e a extensão do tumor é muitas vezes inexacta. Um padrão de extensão de captação, isto é aumento de actividade no osso não envolvido contíguo ao tumor, por vezes ultrapassando espaços articulares, (Fig 14) tem sido encontrado em pacientes com osteossarcoma, condrossarcoma, fibrossarcoma e sarcoma de Ewing. Pensa-se que possa resultar de hiperémia medular, reactividade óssea medular e formação de novo perióstio. Outras possíveis explicações incluem fístulas artério-venosas e reabsorção óssea por falta de utilização.

Lesões nas extremidades ou no crânio corresponderão a metástases em 40-50% dos casos. A probabilidade é muito menor, cerca de 10%, se a lesão se localizar num arco costal. Uma lesão esternal isolada numa doente com carcinoma da mama tem uma elevada probabilidade, cerca de 80% de corresponder a lesão óssea secundária. Quando uma lesão única é detectada num cintigrama ósseo outros exames devem ser realizados. Uma radiografia (e se necessário tomografia) deve ser obtida procurando encontrar uma causa benigna para a alteração cintigráfica. Se esses exames iniciais forem negativos então devem efectuar-se TAC e/ou RNM.

Se as metástases não induzem uma resposta osteoblástica então o cintigrama do esqueleto pode ser normal. Resultados falsos negativos ocorrem em menos de 3% de casos.

Raramente uma metástase pode ser reconhecida num cintigrama ósseo como uma área de captação diminuída. Os tumores mais frequentemente em causa são o mieloma múltiplo (Fig. 11), o carcinoma renal, o carcinoma da tiroide e o neuroblastoma.



Fig. 11 – Mieloma múltiplo. Múltiplas áreas de hipocaptação de $^{99m}\text{TcMDP}$ com contorno hiperfixante. Intensa e heterogênea captação do radiofármaco no rim direito.

A cintigrafia óssea é útil não apenas para o diagnóstico de doença óssea metastática mas também para a definição da sua extensão, avaliação da resposta à terapêutica e delimitação de regiões para potencial extirpação ou radioterapia. O desaparecimento das lesões ósseas metastáticas é a resposta habitual a uma terapêutica com sucesso. Pode contudo acontecer, precocemente após o tratamento, uma captação mais intensa do traçador aparentando um agravamento da situação e que na verdade corresponde a uma resposta reparativa seguida de resolução das lesões designado como fenómeno “flare”.

Cintigrama osteoarticular em tumores ósseos primitivos

O cintigrama ósseo não é uma técnica fiável para o diagnóstico diferencial de tumores ósseos primitivos.

A intensidade de captação não diferencia tumores ósseos benignos de tumores malignos se bem que uma lesão que não mostra aumento da captação do traçador tenha poucas probabilidades de ser maligna.

No momento da apresentação a incidência de metástases ósseas à distância é baixa, cerca de 2%. Em virtude da natureza agressiva do tratamento cirúrgico é importante detectar esse pequeno número de doentes uma vez que este facto pode modificar o tratamento.

A introdução de quimioterapia adjuvante aumentou o tempo de sobrevida dos doentes e modificou a localização e a frequência de apresentação das metástases. Durante o primeiro ano de seguimento verificou-se diminuição da incidência das localizações pulmonares e aumento das lesões ósseas que podem ser a primeira indicação de recorrência e acontecer na ausência de sintomas. Estes doentes apresentam um aumento quase linear na ocorrência de metástases ósseas entre os 5 e os 29 meses após o diagnóstico com uma taxa aproximada de 1% por mês.

Estudos cintigráficos seriados estão indicados uma vez que cerca de 20% destes pacientes terão metástases ósseas antes de desenvolver lesões pulmonares secundárias. Poderão realizar-se cada 6 meses durante os primeiros dois anos após a cirurgia e em seguida sempre que exista suspeita clínica de envolvimento ósseo secundário.

As lesões metastáticas envolvendo o pulmão, gânglios linfáticos, rins, cérebro e tecidos moles podem captar os agentes ósseos marcados. Essa possibilidade deve ser sempre pensada na interpretação dum estudo cintigráfico mas a técnica não é suficientemente sensível para poder ser utilizada por rotina. A TAC é a técnica que apresenta a maior sensibilidade na detecção de lesões pulmonares.

Quando se efectuou amputação de um membro inferior e colocação de uma prótese é habitual encontrar aumento da fixação do traçador na extremidade amputada, na articulação coxo-femural do mesmo lado e nos tecidos moles envolvendo a prótese. Pode ainda ocorrer aumento da fixação do radiofármaco ao longo de todo o membro inferior devido a hiperémia reactiva. A maior parte dos doentes mostra captação assimétrica na bacia ou nas articulações sacro-ilíacas que pode estar em relação com sobrecarga por alteração da distribuição do peso do corpo, traduzir doença ou ser secundária ao uso da prótese. O aumento de fixação óssea no local de amputação costuma diminuir de intensidade aos 6 meses após cirurgia.

O osteosarcoma pode também desenvolver-se, embora raramente, em associação com a doença de Paget. O osteossarcoma complicando a doença de Paget deve ser suscitado se o cintigrama ósseo mostra captação aumentada projectando-se para fora da principal massa do osso ou atravessando uma articulação de uma forma irregular. A doença de Paget provoca

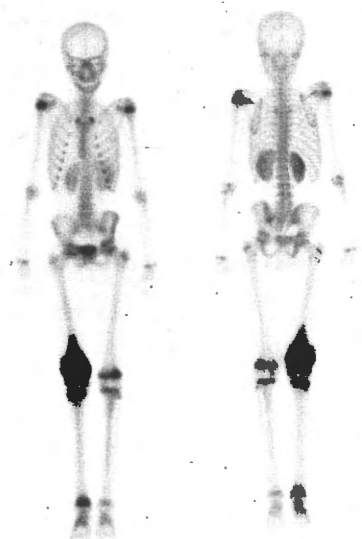


Fig. 14 – Criança, 12 anos com osteossarcoma. Padrão de extensão da lesão, com hipercaptação do radiofármaco nas articulações do membro inferior afectado.

Alguns tumores têm a tendência para desenvolver metástases ósseas na mesma extremidade que podem ser detectadas pelo cintigrama.

A radiologia convencional e a biópsia são os métodos diagnósticos básicos principais em doentes com suspeita de tumores ósseos primários. A medicina nuclear, a TAC e a RNM contribuem fornecendo informação complementar.

OSTEOSSARCOMA

Ocorre mais frequentemente nas metáfises dos ossos longos. Os locais de envolvimento mais comum são a porção distal do fémur, a porção da tíbia e dos úmeros seguidos pelo peróneo, bacia e crânio. Esta neoplasia é mais frequente no sexo masculino e ocorre predominantemente durante a segunda década de vida.

A imagem cintigráfica habitualmente encontrada revela uma hiperémia intensa e heterogênea muitas vezes acompanhada de aumento de perfusão do

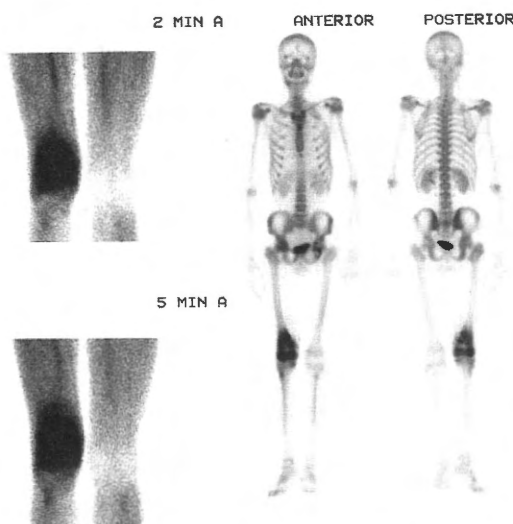


Fig. 15 – Osteossarcoma. Hiperémia. Hipercaptação heterogênea de ^{99m}Tc -MDP na porção distal do fémur direito

membro afectado. A fixação óssea é igualmente intensa e heterogênea, com áreas hipoactivas dispersas sobre o fundo de hiperfixação. Os limites são mal definidos, muitas vezes ultrapassando a cortical e deformando o osso afectado. A extensão da área hiperfixante ultrapassa muitas vezes os limites do tumor. (Fig. 15)

O principal papel do cintigrama ósseo no osteossarcoma é a detecção de metástases ósseas tanto no diagnóstico inicial como durante o seguimento para avaliação da progressão da doença.

locais de mais frequente envolvimento o pulmão, o osso e a medula óssea.

Dos doentes com metástases à distância no momento do diagnóstico cerca de 12% têm metástases ósseas e o cintigrama deverá ser utilizado no estadiamento inicial de todos os pacientes com este tumor. Metástases ósseas também se desenvolvem frequentemente durante o seguimento e podem ser o primeiro local de recorrência. Em muitas ocasiões as metástases ósseas não são suspeitadas nem clínica nem radiologicamente recomendando-se a realização de estudo cintigráfico por rotina durante os dois primeiros anos após o tratamento.

As metástases são mais frequentes quando a doença primitiva envolve o esqueleto axial do que quando se localiza nas porções proximais ou distais das extremidades. As metástases em tecidos moles do sarcoma de Ewing não captam difosfonatos e não podem ser detectadas num cintigrama ósseo.

CONDROSSARCOMA

A intensidade de captação do radiofármaco varia mas o padrão típico de distribuição de actividade é moderado aumento da captação do radiofármaco em todo o tumor com áreas focais de mais intensa hiperimpregnação dispersas. O cintigrama ósseo pode ser importante demonstrando lesões não visíveis no estudo radiológico, em particular na coluna.

SARCOMAS DE TECIDOS MOLES

Em adultos os sarcomas dos tecidos moles mais frequentes são o leiomiiosarcoma, o liposarcoma, o fibrosarcoma e o histiocitoma fibroso maligno. O cintigrama ósseo pode ser utilizado para identificar o envolvimento ósseo na proximidade do sarcoma assim como a presença de metástases ósseas. O sarcoma pode não ser ávido para o traçador que assim não define sempre a massa primária. O gálio 67 e mais recentemente o ^{201}Tl têm sido utilizados na avaliação da extensão do tumor e da doença metastática assim como na resposta à terapêutica.

MIELOMA MÚLTIPLO

Para o diagnóstico e seguimento do mieloma múltiplo utiliza-se o estudo radiológico. Esta técnica tem maior sensibilidade e especificidade que a cintigrafia óssea e define melhor a extensão das lesões já que estas são osteolíticas e possuem uma reacção osteoblástica mínima ou ausente. Se bem que o estudo cintigráfico possa mostrar muitas das lesões visualizadas no estudo radiológico elas são habitualmente mais extensas nas radiografias. No estudo cintigráfico

aumento acentuado da captação do radiofármaco e o osteossarcoma habitualmente tem menos avidéz para o agente ósseo marcado. O aspecto cintigráfico é pois uma diminuição relativa da intensidade de captação no interior da intensa actividade do osso pagético. Se for administrado ^{67}Ga verificar-se-á pelo contrário uma captação mais intensa pelo sarcoma que a doença de Paget. Pode também utilizar-se o ^{201}Tl para evidenciar a lesão tumoral.

O cintigrama ósseo não define com exactidão a extensão do tumor primitivo. Alguns estudos encontraram boa correlação entre a alteração cintigráfica e o espécimen ressecado mas outros sugerem que o cintigrama sobrevaloriza o tamanho da lesão uma vez que o aumento da vascularização e a reacção do osso à presença do tumor esconde os seus limites. O cintigrama ósseo é também incapaz de demonstrar a extensão intramedular ou para os tecidos moles do tumor primário.

A RNM define a extensão da alteração medular, o tamanho da massa de tecidos moles e o envolvimento de outras estruturas como o feixe neurovascular, espaço articular e fises.

SARCOMA DE EWING

Mais de 80% dos sarcomas de Ewing ocorrem durante as duas primeiras décadas de vida. Existe um ligeiro predomínio no sexo masculino. A distribuição do sarcoma de Ewing varia com a idade e espelha a distribuição da medula.

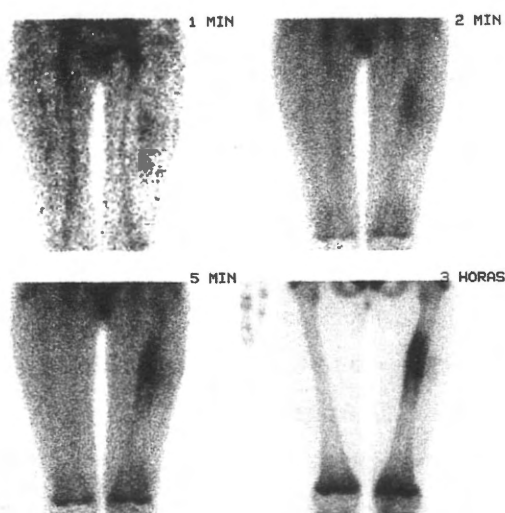


Fig. 16 – Sarcoma de Ewing. Hiperémia discreta com extensa área de hipercaptação difusa na diáfise do fémur esquerdo.

O cintigrama ósseo mostra na fase angiográfica hiperémia em geral menos intensa que o osteossarcoma e hiperfixação óssea tardia menos intensa e mais homogénea, distorção óssea menos marcada. As margens do tumor são habitualmente mal definidas. A captação nos tecidos moles é menos comum em doentes com sarcoma em virtude da não produção de osteoide. (Fig. 16)

No sarcoma de Ewing a frequência de metástases ósseas no momento do diagnóstico é de cerca de 18% sendo os

de eliminação. A distribuição intracelular normal do ^{67}Ga inclui o fígado, as glândulas lacrimais e salivares, o baço, a medula óssea e osso primariamente por ligação a ferritina e lactoferrina, proteínas de ligação do ferro.

MECANISMO DE CAPTAÇÃO

O mecanismo de captação não está completamente esclarecido. Demonstrou-se que a captação de ^{67}Ga se correlaciona com a actividade metabólica e viabilidade histológica. A penetração celular faz-se a partir do espaço extracelular através dos capilares tumorais que têm permeabilidade aumentada. O ^{67}Ga liga-se à superfície da célula tumoral a receptores da transferrina e é transportado para o seu interior onde se liga à ferritina e lactoferrina proteínas que se encontram em concentração aumentada nos tumores. O radiofármaco localiza-se nos lisosomas das células tumorais.

DOSIMETRIA

Para o estudo de patologia tumoral administram-se actividades mais elevadas do que no estudo de patologia inflamatória e infecciosa.

Para uma actividade de 10 mCi o cólon recebe a dose mais elevada de radiação, cerca de 9 rads. Quantidades apreciáveis de gálio são eliminadas pelas glândulas mamárias. (Quadro 2)

Quadro 2 - Dose de radiação absorvida com o uso de ^{67}Ga

Orgão	Dose de radiação absorvida cGy/37 Mbq (rads/mCi)
Cólon	0,90
Medula óssea	0,58
Baço	0,53
Fígado	0,46
Intestino delgado	0,36
Esqueleto	0,44
Rins	0,41
Ovários	0,28
Testículos	0,24
Corpo inteiro	0,26

as lesões são hipofixantes, muitas vezes não são visíveis e algumas vezes são rodeadas por um contorno hiperactivo por reacção osteoblástica. Por vezes o cintigrama ósseo é útil na detecção de lesões em áreas de difícil avaliação no estudo radiológico de rotina como por exemplo nas costelas e esterno. Justifica-se a realização da cintigrafia em doentes com dores ósseas localizadas e sem alterações radiológicas.

2 - Outros radiofármacos utilizados em patologia tumoral

Aos clínicos envolvidos no tratamento de doentes com patologia tumoral interessam métodos imagiológicos que permitam o estadiamento, monitorização do efeito da terapêutica, definição do tempo óptimo para procedimentos cirúrgicos definitivos ou alterações no tratamento e detecção precoce de recorrência. Com esse objectivo têm-se utilizado vários radiofármacos incluindo o gálio-67 (^{67}Ga), o tálio-201 (^{201}Tl) e mais recentemente compostos marcados com $^{99\text{m}}\text{Tc}$ nomeadamente o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina. Estes agentes têm sido utilizados para a detecção de uma grande variedade de tumores primitivos e metastáticos dos ossos, tecidos moles, cabeça e pescoço e linfomas.

Cintigrama corporal com ^{67}Ga

Desde a sua utilização inicial em 1969 para localização tumoral na doença de Hodgkin o citrato de gálio 67 tem tido como aplicação clínica fundamental em oncologia o estadiamento e seguimento da doença de Hodgkin e de linfomas não Hodgkin. É captado em graus variáveis por muitos outros tumores. Estudos clínicos mostraram este estudo particularmente útil na detecção de metástases de melanoma e no diagnóstico de carcinoma hepatocelular.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA

O gálio é um elemento do grupo III da tabela periódica com comportamento biológico semelhante ao do ião férrico. O radionúclido gálio-67 é produzido em ciclotrão, decai por captura electrónica e tem um tempo de semi-vida física de 78 horas. Emite um complexo espectro de raios gama variando de 91 a 394 KeV.

Após injeção mais de 90% está em circulação no plasma e a maior parte ligada a proteínas predominantemente a transferrina. O ^{67}Ga compete com o ferro para a ligação à transferrina tendo o ferro uma ligação mais forte. Em 24 horas cerca de 15 a 25% é eliminado pelos rins. O tempo de semi-vida biológico é lento ($T +$ de 25 dias) sendo o cólon a maior via

nos linfomas. O ^{67}Ga provou ser preciso, eficaz e clinicamente necessário na avaliação do linfoma após tratamento. O estudo é útil porque mais de 50% de doentes que atingiram uma resposta completa apresentam à palpação, no RX do tórax ou na TAC uma massa residual no local do tumor de origem. Se essa massa não capta ^{67}Ga significa que o doente conseguiu na verdade uma resposta completa e a massa corresponde apenas a tecido necrótico e fibrosado. Quando a massa capta ^{67}Ga isso significa que contém tumor viável. A cintigrafia antes do tratamento é fundamental para determinar a captação tumoral de ^{67}Ga . Devem efectuar-se estudos tomográficos e obter imagens tardias.

Em patologia pediátrica é sobretudo importante na avaliação de crianças com linfoma e rabdomiosarcoma. Desempenha um papel importante na avaliação da resposta à terapêutica de recorrências e metástases de sarcomas de tecidos moles mas é menos fiável nos sarcomas ósseos.

No osteosarcoma e no sarcoma de Ewing não é suficientemente preciso na definição da extensão da lesão e na avaliação da resposta à terapêutica. Devido à afinidade natural para o osso a sua fixação pode traduzir um processo de reparação óssea e não a presença de tecido tumoral viável. Deve realizar-se preferencialmente cintigrafia com ^{201}Tl .

Cintigrama corporal com Tálcio-201

O cloreto de tálcio-201 (^{201}Tl) é um radioisótopo catiónico monovalente com propriedades biológicas semelhantes às do potássio. Desde a sua introdução tem sido largamente utilizado em estudos de perfusão do miocárdio e no estudo da viabilidade do miocárdio. A sua única aplicação não cardíaca era a cintigrafia das paratiroides. A utilização do ^{201}Tl para o estudo de tumores foi sugerida pela semelhança deste radiofármaco com os metais alcalinos, como o cério, que se havia demonstrado concentrarem-se em tumores. Os primeiros exames foram realizados em 1976 e incluíram doentes com carcinoma pulmonar, linfoma de Hodgkin e carcinoma da tiroide. Recentemente tem havido grande interesse e reconhecimento do importante papel do ^{201}Tl no estudo de tumores malignos especialmente do cérebro, ossos, mama e sarcomas de tecidos moles.

MECANISMO DE CAPTAÇÃO

O mecanismo exacto de captação do radiofármaco pelas células tumorais não é claro. Propõe-se um mecanismo multifactorial que envolve o fluxo sanguíneo, a viabilidade tumoral,

METODOLOGIA

O ^{67}Ga não é um radionúclido ideal para obter imagens cintigráficas. Por um lado a relação de actividade entre o tumor e a actividade de fundo é por vezes baixa, dependendo da neoplasia em estudo: a eliminação lenta dos tecidos moles, a captação normal pelo fígado, osso e medula óssea e a considerável actividade no intestino prejudicam a qualidade das imagens obtidas. Por outro lado nem os fotões de baixa energia nem os de alta energia são ideais para a instrumentação utilizada. A utilização de analisadores multicanal permitem usar três fotopicos, das energias mais baixas aumentando a estatística. A câmara gama deve ser equipada com colimador de média energia para limitar a penetração septal das emissões com energia mais elevada.

Se bem que a captação de gálio seja máxima dentro de 24 horas após a injeção as imagens devem ser obtidas às 48 horas ou mais tarde para melhorar o contraste que a eliminação da actividade de fundo permite.

Quando há necessidade de realizar cintigrafia com ^{67}Ga deve aguardar-se pelo menos 4 semanas após a quimioterapia porque se conhece o seu efeito supressivo sobre a captação do radiofármaco.

Na avaliação de patologia tumoral deve obter-se um estudo cintigráfico de corpo inteiro e em seguida imagens segmentares de qualquer área suspeita. A tomografia de emissão de fotão único (SPECT) aumenta a sensibilidade na detecção e deverá utilizar-se quando existe alguma dúvida nas imagens planares ou alguma alteração em outros estudos imagiológicos nomeadamente TAC ou RNM.

EXAME NORMAL

Em condições normais o ^{67}Ga localiza-se no fígado, baço, ossos, e medula óssea. Captação de intensidade variável é encontrada nas glândulas lacrimais e salivares, na mucosa nasal, nos genitais externos e na mama da mulher. A captação de ^{67}Ga no timo das crianças frequentemente acontece após quimioterapia e é explicada por regeneração fisiológica consequente à terapêutica. Os rins são visualizados às 24 horas mas não às 48 e 72 horas. A eliminação através do cólon é variável por vezes criando problemas de interpretação.

CINTIGRAFIA EM PATOLOGIA TUMORAL

Actualmente a sua principal aplicação clínica é a avaliação da resposta à terapêutica

K^+ ATPase e envolve o sistema de cotransporte Na^+ , K^+ , $2Cl^-$.

A viabilidade celular, a taxa de crescimento celular e a celularidade tumoral desempenham um papel importante na captação do radiofármaco.

Estudos de distribuição biológica em animais demonstraram que o ^{201}Tl é predominantemente acumulado em células tumorais viáveis, menos intensamente em tecido conjuntivo e apenas detectável em tecido tumoral necrótico. Independentemente do tempo decorrido após a administração o radiofármaco existe em forma livre no citosol e apenas uma pequena quantidade se localiza nas fracções nuclear, microsomal e mitocondrial do tecido tumoral ligado às proteínas.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA

O ^{201}Tl é produzido em ciclotrão, tem um tempo de semi-vida físico de 73 horas e decai por captura electrónica para mercúrio estável-201 (^{201}Hg) emitindo radiação gama de 135 Kev (2,65%) e 167 KeV (10%) e raios X de 69 a 83 KeV (94,5%). A emissão de raios X é a habitualmente utilizada para a obtenção de imagem. As principais desvantagens do ^{201}Tl estão relacionadas com as suas propriedades físicas e biológicas, que têm limitado a dose no adulto a 3-5 mCi, e com o seu elevado custo. A baixa energia fotónica condiciona baixa resolução especialmente nas imagens planares.

Após administração i.v. distribui-se por todas as partes do corpo em proporção ao fluxo sanguíneo regional. Tem uma eliminação corporal lenta com um tempo de semi-vida biológica de 10 dias. O órgão crítico é o rim sendo a localização primariamente medular. Apenas uma pequena quantidade é eliminada pelos rins (5%) e ocorre eliminação fecal insignificante. (Quadro 3)

Quadro 3 - Dose de radiação absorvida com o uso de ^{201}Tl

Órgão	Dose de radiação absorvida cGy/37 Mbq (rads/mCi)
Rins	3,6
Tiroide	2,3
Parede coração	1,0
Fígado	0,37
Testículos	3,0
Ovários	0,37
Intestino grosso	1,2

o tipo de tumor, o sistema $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPase}$, o sistema de cotransporte, a troca através dos canais de cálcio, imaturidade vascular com derrame e aumento da permeabilidade da membrana celular.

O fluxo sanguíneo para o tumor desempenha um papel importante para a chegada do radiofármaco. Seria de esperar que um tumor pouco vascularizado mostrasse uma acumulação de ^{201}Tl menos intensa que um tumor muito vascularizado. Um estudo efectuado por Waxman parece contudo demonstrar que a intensidade de captação está mais dependente do tipo de células do que qualquer outro factor considerado isoladamente. Tumores muito vascularizados e agressivos como os linfomas difusos de grandes células mostraram captação menos intensa do que os linfomas de baixo grau de pequena células relativamente não agressivos. Caluser e outros compararam o cintigrama ósseo em três fases com ^{201}Tl em 20 doentes com tumores ósseos e dos tecidos moles. Encontraram uma relação estatística pobre mas significativa entre a fase vascular e a fixação tardia do cintigrama ósseo com MDP e a captação óssea de ^{201}Tl provando que a captação do ^{201}Tl não está apenas dependente do fluxo sanguíneo.

Vários estudos sugerem que um mecanismo importante para a entrada do ^{201}Tl nas células tumorais é o sistema $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPase}$ na membrana da célula que retira sódio do interior da célula permitindo a entrada de potássio. A captação do ^{201}Tl é inibida pela ubaína, fluoreto de sódio e digitálicos que se sabe inibirem esse sistema.

Verificou-se ainda a inibição da captação do ^{201}Tl pelas células tumorais pelo furosemido que se demonstrou inibir um sistema de cotransporte envolvendo o sódio, o potássio e o ião cloreto. A ubaína e o furosemido têm um efeito aditivo na inibição da captação do ^{201}Tl . Pensa-se que o sistema de cotransporte $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ desempenha um papel dominante no transporte celular do ^{201}Tl .

Após inibição do sistema $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPase}$ e do sistema de cotransporte $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ apenas se verifica um fluxo mínimo atribuído a um sistema iónico dos canais de cálcio.

Schweil e outros sugerem que o mecanismo de captação para o ^{201}Tl é semelhante ao do miocárdio.

Elgazzar e outros concluem que primariamente a substituição de ^{201}Tl por potássio no sistema $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPase}$ e não um mecanismo apenas dependente do fluxo sanguíneo é responsável pela captação em tumores.

Arbab e outros referem que a captação é parcialmente independente do sistema $\text{Na}^+ /$

resolução e para baixa energia.

As imagens requeridas variam com a situação clínica a estudar. Depois da administração do radiofármaco obtêm-se imagens estáticas segmentares, imagens de corpo inteiro, imagens estáticas tardias e muitas vezes imagens tomográfica. Um possível protocolo é obter uma imagem da lesão imediatamente após a injeção e uma imagem tardia da mesma região aos 45 a 60 minutos, após a realização de estudo de corpo inteiro. SPECT é recomendada na maior parte dos casos para evidenciar melhor a lesão.

A quantificação da captação do ^{201}Tl pode ser efectuada quer pela simples avaliação visual da sua intensidade relativamente à captação cardíaca, utilizando a relação de captação com o lado oposto, normal (bem estabelecido no estudo de tumores cerebrais), utilizando variação das relações de captação lesão/não lesão em imagens precoces (15 minutos) e tardias (3 horas).

CINTIGRAFIA EM TUMORES MALIGNOS PRIMITIVOS DOS OSSOS

O osteosarcoma e o sarcoma de Ewing apresentam características semelhantes nos estudos cintigráficos com ^{201}Tl . Antes da terapêutica a cintigrafia com ^{201}Tl tem, à semelhança do cintigrama ósseo com MDP, uma sensibilidade de 100% para a detecção de lesões das extremidades.

Mais importante é a utilização do ^{201}Tl como marcador da resposta histológica à quimioterapia. Sempre se procurou encontrar técnicas diagnósticas capazes de avaliar de forma não invasiva a resposta à terapêutica. Isso torna-se necessário para determinar o tempo ótimo para a cirurgia e para detectar precocemente recorrência tumoral.

O factor mais importante na cintigrafia com ^{201}Tl é a determinação da intensidade de captação tumoral do radiofármaco. Recomenda-se que este estudo seja feito no estadiamento inicial do tumor para minimizar a influência das alterações histológicas induzidas pela biópsia ou cirurgia. Porque nem todos os tumores exibem a mesma apetência para o ^{201}Tl advoga-se a utilização de SPECT para aumentar a sensibilidade na detecção das lesões.

Stoller e outros descreveram a captação do ^{201}Tl em tumores primários dos ossos e compararam a captação do ^{201}Tl com ^{67}Ga e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -medronato e correlacionaram os resultados com RNM. O estudo demonstrou ser o ^{201}Tl o radiofármaco mais preciso para a determinação da extensão do tumor. Os autores sugeriram ainda a sua utilização na avaliação da resposta à

O tempo médio de desaparecimento sanguíneo do radiofármaco é menos de 1 minuto dando uma elevada relação tumor/sangue rapidamente após injeção. A distribuição corporal normal do ^{201}Tl inclui a captação nos plexos coróides dos ventrículos laterais, glândulas lacrimais, glândulas salivares, tireóide, coração, fígado, estômago, intestinos, rins e testículos o que dificulta a utilização do ^{201}Tl para o estudo de tumores nestas localizações ou próximo delas. Existe captação muscular uniforme em todos os grupos musculares. Não existe captação medular. Por vezes, na ausência de patologia verifica-se captação não específica de ^{201}Tl nas veias proximais ao local de injeção e assimetria da captação em grandes grupos musculares. (Fig. 17)

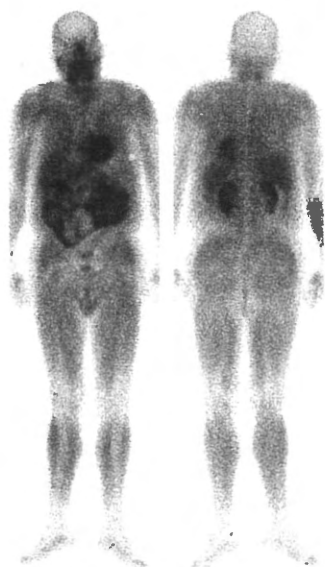


Fig. 17 – Distribuição corporal de Tálcio - ^{201}Tl num adulto normal

METODOLOGIA DO EXAME

A preparação do paciente inclui um jejum prévio de 8 horas no adulto para reduzir a captação esplâncnica e melhorar a qualidade das imagens abdominais.

Pode ocorrer retenção de ^{201}Tl nas estruturas vasculares próximas do local de injeção pelo que esta deve ser efectuada num local distante da lesão ou no lado oposto.

Sehweil e outros encontraram uma relação tumor/actividade de fundo mais elevada entre os 11 e os 20 minutos minutos depois da injeção do radiofármaco. Concluíram que o tempo óptimo para a obtenção de imagens cintigráficas era entre os 20 e os 60 minutos após administração de ^{201}Tl período de tempo durante o qual verificaram existir variações mínimas na relação tumor/actividade de fundo. Chen e outros referiram que o tempo

óptimo para a obtenção de imagens no linfoma era às 4 horas com relação tumor/actividade de fundo menos favoráveis aos 30 minutos. Ganz e outros sugeriram o uso de imagens tardias entre 1 a 4 horas para ajudar a distinguir lesões benignas e malignas dos tecidos moles e ossos.

Para obter imagens diagnósticas de boa qualidade é necessário uma câmara gama acoplada a um computador e com possibilidade de efectuar estudos tomográficos. Deve utilizar-se um detector de largo campo de visão com um colimador de orifícios paralelos de alta

de alto grau das extremidades identificaram uma associação entre a captação de tálio e a resposta histológica do tumor à quimioterapia. Em tumores que mostravam uma boa resposta histológica a captação do tálio diminuiu significativamente entre os exames efectuados antes e após o tratamento. Doentes com má resposta mostraram pouca diferença entre os dois exames efectuados ou captação mais intensa no segundo exame. A identificação de doentes com má resposta pode levar a alterações na terapêutica, amputação mais precoce ou cirurgia de salvação do membro. Ao contrário doentes com boa resposta podem ser submetidos mais cedo a cirurgia definitiva para evitar potenciais complicações da quimioterapia. (Figs.18 e 19)

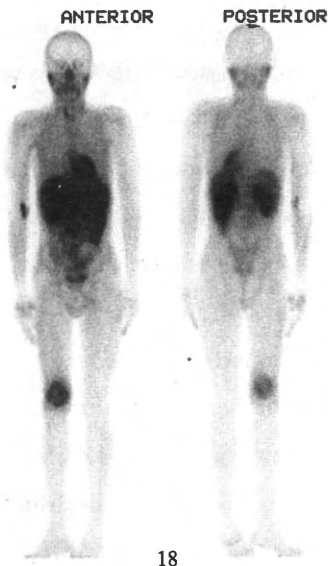


Fig. 18 – Cintigrama corporal inicial com ^{201}Tl em doente com osteossarcoma.



Fig. 19 – Cintigrama corporal com ^{201}Tl , mesmo caso fig. anterior. Estudo após quimioterapia. Necrose tumoral superior a 95%.

A cintigrafia com tálio pode avaliar lesões primárias ou metastáticas de osteosarcomas e sarcoma de Ewing em qualquer parte do corpo. Utilizando SPECT consegue-se boa visualização das lesões na cabeça, pescoço e tórax.

O ^{201}Tl é um marcador da viabilidade tumoral e é capaz de avaliar a resposta ao tratamento e detectar a recorrência tumoral. O papel no estudo da viabilidade tumoral está a aumentar devido aos problemas encontrados pela RNM e pela TAC, especialmente após cirurgia, radioterapia ou quimioterapia na diferenciação de formas residuais de tumor viável, recorrência local ou necrose.

quimioterapia.

Ramanna e outros relataram a utilização do ^{201}Tl no estudo de sarcomas ósseos e compararam, numa série de 38 doentes, a sua captação com o ^{67}Ga e o $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ na avaliação da resposta à quimioterapia. Foi efectuado estudo histológico antes e depois da quimioterapia e as alterações patológicas foram graduadas em percentagem de necrose tumoral. Todos os tumores captaram ^{201}Tl . Em cerca de 80% dos doentes estudados o cintigrama ósseo com medronato forneceu informações erróneas na avaliação da eficácia terapêutica. O cintigrama mostrava muitas vezes aumento da actividade a seguir à terapêutica que se comprovou associado ao processo de cura. O gálio era superior ao medronato mas apresentava igualmente uma má correlação com apenas 50% dos pacientes tratados com sucesso pela quimioterapia demonstrando melhoria do estudo cintigráfico. O tálio revelou uma correlação excelente com o sucesso terapêutico. Doentes com mais de 95% de necrose tumoral revelaram captação mínima ou ausente de tálio quando comparados com o estudo basal. Verificou-se pois que a cintigrafia óssea convencional se correlacionava mal com a eficácia da quimioterapia enquanto a cintigrafia com ^{201}Tl apresenta uma elevada correlação com as alterações histológicas. Embora o ^{67}Ga se correlacionasse muito melhor que o $^{99\text{m}}\text{Tc-MDP}$ o ^{201}Tl era superior. Os autores concluíram que o tálio era capaz de demonstrar a necrose tumoral assim como a actividade tumoral não sendo afectados pelo processo de cura sendo um radiofármaco sensível e preciso para a detecção dos sarcomas ósseos primários e um método excelente para a avaliação da resposta à quimioterapia antes cirurgia de salvação do membro. Recomendaram um estudo basal com ^{201}Tl e um segundo passadas 6 a 8 semanas após o início da quimioterapia.

Kostakoglu e outros compararam a TAC, a RNM e a angiografia com a cintigrafia com ^{201}Tl em 34 doentes com sarcomas ósseos e de tecidos moles submetidos a radioterapia na capacidade para distinguir recorrência local de alterações benignas. Todos os pacientes tiveram confirmação por biópsia. Concluíram que a cintigrafia com ^{201}Tl constituía um método fiável para detectar recorrência em doentes com sarcomas ósseos e dos tecidos moles previamente tratados.

Nadel e outros numa série de 11 crianças com osteosarcomas das extremidades, Rosen e outros numa série de 27 doentes com tumores das extremidades, Menendez e outros numa série de 16 doentes com sarcomas de alto grau dos ossos e tecidos moles, Lin e outros em 8 doentes com osteossarcomas e Ohtomo e outros numa série de 30 doentes com osteossarcomas

Verificou-se também em linhas celulares animais e humanas que a concentração intracelular de ^{99m}Tc -Sestamibi está inversamente relacionada com o grau de expressão da glicoproteína P uma proteína transmembranar que é codificado pelo gene MDR1. O sistema glicoproteína P age como uma bomba de efluxo dependente de ATP que permite a extrusão da célula tumoral de muitos fármacos estrutural e funcionalmente não relacionados permitindo à célula evitar os seus efeitos letais. Este sistema usa o MIBI como substrato e transporta-o efectivamente para fora das células tumorais. A acumulação do radiofármaco é aumentada pela inibição deste sistema por várias drogas, entre as quais o verapamil, a quinidina e a ciclosporina, e pela depleção de ATP celular.

Estudos recentes demonstram que a captação do radiofármaco está relacionada com os sistemas $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPase}$ e Na^+ / H^+ antiporta.

A concentração total do ^{99m}Tc -MIBI nos tumores é pois dependente de muitas variáveis incluindo factores que afectam a taxa de captação e factores que determinam a sua saída da célula que em última análise determinam a concentração tumor/não tumor num determinado momento.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E DISTRIBUIÇÃO BIOLÓGICA

A disponibilidade do radiofármaco e a sua marcação com ^{99m}Tc que reúne condições ideais para a instrumentação utilizada são algumas vantagens em relação ao tálio. As elevadas taxas de contagens obtidas permitem obter estudos de melhor qualidade com SPECT.

O radiofármaco é rapidamente clarificado do sangue com menos de 5% da actividade permanecendo no sangue aos 10 minutos. A captação no miocárdio é também rápida e há uma saída limitada e muito lenta. Existe recirculação mínima do radiofármaco após a captação cardíaca. Comparado com o tálio revela níveis sanguíneos mais elevados imediatamente após injeção e níveis mais baixos tardiamente. A normal distribuição biológica do radiofármaco inclui os plexos coróides, glândulas lacrimais, glândulas salivares, tiróide, coração, pulmões fígado, vesícula biliar, intestino, baço, rins e músculos esqueléticos. A eliminação processa-se pelos rins e pelas vias biliares. (Quadro 4)

^{99m}Tc-sestamibi

Radiofármaco que tem sido largamente utilizado em estudos de perfusão do miocárdio. O radionúclido ^{99m}Tc tem características físicas mais favoráveis, nomeadamente uma energia mais elevada e um tempo de semi-vida física mais curto permitindo a administração de actividades 5 a 10 vezes superiores às do ²⁰¹Tl. Desde 1989 tem sido referida a utilização deste radiofármaco no estudo de uma grande diversidade de tumores.

MECANISMOS DE CAPTAÇÃO INTRACELULAR DE ^{99m}Tc-SESTAMIBI

O radiofármaco localiza-se no miocárdio em proporção ao fluxo sanguíneo, comparável ao ²⁰¹Tl. Enquanto o ²⁰¹Tl entra nas células do miocárdio pelo sistema Na⁺ / K⁺ ATPase, a captação celular do ^{99m}Tc-Sestamibi parece acontecer por um processo de difusão passiva através do sarcolema e da membrana das mitocôndrias em resposta a uma forte atracção electrostática entre a carga positiva da molécula lipofílica de ^{99m}Tc-MIBI e carga negativa das membranas da célula e da mitocôndria. A entrada celular deste complexo catiónico é conseguido pois por uma combinação de carga e lipofilicidade e o potencial negativo da membrana interna da mitocôndria retém o traçador na matriz interna deste organelo. Este mecanismo de retenção não parece ser órgão específico mas ser comum à maioria dos tecidos. A presença de Ca²⁺ numa determinada concentração provoca a libertação do radiofármaco da mitocôndria. Em condições normais a concentração intracelular de Ca²⁺ é muito inferior a esse valor mas em condições de isquémia irreversível o Ca²⁺ extracelular entra no interior da célula e é sequestrado rapidamente no interior das mitocôndrias e outros organelos provocando destruição mitocondrial. O traçador não é retido em células irreversivelmente lesadas podendo portanto ser um marcador da viabilidade celular. A captação e a retenção na célula são pois afectados pelo fluxo sanguíneo regional, viabilidade tissular, potencial da membrana celular e pela actividade e/ou conteúdo mitocondrial.

A captação do ^{99m}Tc-sestamibi pelo miocárdio é proporcional ao fluxo sanguíneo mas a captação pelas células tumorais, ainda não completamente esclarecida, considera-se ser multifactorial. Os factores propostos incluem o fluxo sanguíneo, viabilidade, celularidade, actividade metabólica, actividade mitocondrial e expressão da glicoproteína P.

Os tumores malignos, com actividade metabólica aumentada, teriam alta densidade mitocondrial e manteriam altos potenciais transmembranares nas mitocôndrias e membrana celular como possível meio para a captação do radiofármaco.

último traçador. Para ambos os radiofármacos se obteve uma excelente correlação com a informação da biópsia na avaliação da resposta à quimioterapia antes da cirurgia de salvação do membro.

Taki e outros estudaram uma série de 42 doentes com neoplasias dos ossos e tecidos moles (29 com tumores malignos dos quais 11 efectuaram estudos cintigráficos antes e após quimioterapia). Os autores concluíram que a capacidade do ^{99m}Tc -sestamibi na detecção de lesões e na avaliação da resposta à quimioterapia era semelhante à do ^{201}Tl . O agente marcado com ^{99m}Tc permitia ainda o estudo da vascularização das lesões.

Söderlund e outros estudaram a utilização de ^{99m}Tc -sestamibi na avaliação da resposta à quimioterapia em 12 doentes com osteosarcoma das extremidades. Em 11 tumores em que se demonstrou no estudo histológico necrose celular entre 50% e 100% houve redução da captação do radiofármaco enquanto no único tumor que progrediu verificou-se aumento da captação do traçador. Verificou-se existir correlação entre a redução da captação do ^{99m}Tc -sestamibi e a resposta histológica na totalidade da série mas a variação era demasiado grande para permitir tirar conclusões em cada doente individualmente. Os autores interrogam-se sobre as causas dessa variação que pode ser de natureza biológica ou resultar da utilização de imagens planares concluindo que a técnica reflecte a resposta à terapêutica mas não é ainda clinicamente aplicável para a identificação de doentes com má resposta à quimioterapia.

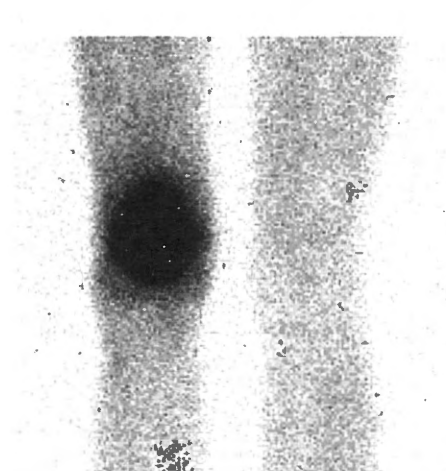


Fig. 20 – Cintigrama com Tálzio. Aspecto em “donut” em sarcoma de alto grau.

PADRÕES CINTIGRÁFICOS DO TÁLZIO E ^{99m}Tc -MIBI EM SARCOMAS

Ramanna e outros avaliaram cintigramas com tálzio em 105 doentes com sarcomas dos ossos e tecidos moles. Todos demonstraram um aumento moderado a acentuado da fixação do radiofármaco. Os tumores que eram considerados de alto grau demonstraram um padrão de hipofixação central com uma zona periférica de intensa captação de tálzio. Este aspecto “donut” era altamente específico para sarcomas de alto grau. Mais de 95% de sarcomas de alto grau apresentavam este sinal (Fig. 20). Sarcomas de baixo grau apresentavam-se

Quadro 4 - Dose de radiação absorvida com o uso de $^{99m}\text{Tc-MIBI}$

Orgão	Dose de radiação absorvida cGy/37 Mbq (rads/mCi)
Parede coração	0,02
Fígado	0,02
Rins	0,07
Vesícula biliar	0,07
Bexiga	0,07
Cólon proximal	0,18
Cólon distal	0,13
Testículos	0,01
Ovários	0,05
Corpo inteiro	0,02

METODOLOGIA DO ESTUDO

A preparação do doente é análoga à descrita para o tálío.

A actividade administrada é calculada em função da superfície corporal com uma actividade máxima que no adulto pode atingir 30 mCi (1110 MBq).

Mesmo com a utilização de actividades elevadas a dose absorvida é aceitável. O órgão crítico é o cólon proximal. A vesícula biliar, os intestinos, os rins, e a bexiga estão envolvidos como vias de eliminação.

CINTIGRAFIA EM PATOLOGIA TUMORAL

Uma grande variedade de tumores tem sido visualizado com ^{99m}Tc -Sestamibi incluindo tumores da tiroide, paratiroides, pulmão, cérebro, osso, mama e tecidos moles. A doença primária e lesões secundárias podem ser detectadas.

Aktolun e outros compararam a captação de ^{201}Tl e ^{99m}Tc -sestamibi em 34 doentes com tumores malignos principalmente do pulmão e mama. Concluem que a cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi pode ser útil para a detecção de tumores malignos com uma sensibilidade um pouco superior à do ^{201}Tl .

Ashok e outros compararam ^{201}Tl e ^{99m}Tc -sestamibi na avaliação de sarcomas ósseos e dos tecidos moles. Os autores concluíram que a sensibilidade para a detecção de tumores era a mesma para o ^{201}Tl e o ^{99m}Tc -sestamibi com algumas localizações adicionais detectadas pelo

validaram o ^{99m}Tc -sestamibi como substrato para o sistema de transporte mediado pela Pgp sendo retirado para o exterior da célula. A acumulação celular deste radiofármaco é inversamente proporcional ao nível de expressão da Pgp tornando assim possível diagnosticar a expressão aumentada desta proteína de forma não invasiva. A detecção não invasiva de MDR dependente da expressão aumentada de Pgp seria uma ajuda valiosa na escolha dos protocolos terapêuticos mais efectivos e no desenvolvimento de novos fármacos para inibir essa expressão aumentada. A inversão da MDR por agentes não tóxicos que bloqueiem a actividade da Pgp tem sido um importante objectivo de pesquisa.

Cordobes e outros estudaram a captação de ^{99m}Tc -sestamibi em nove linhas de células mamárias humanas tumorais em função da temperatura e da concentração extra-celular do radiofármaco. Compararam a intensidade de captação com a expressão da Pgp e avaliaram o efeito do verapamil, um antagonista do cálcio. Verificaram que a intensidade de captação variava de acordo com as diferentes linhas celulares e com a expressão celular de Pgp. Constataram que a baixa temperatura pode inibir a captação de ^{99m}Tc -sestamibi, que a captação celular era directamente proporcional à concentração extracelular do radiofármaco e que o verapamil aumentava a captação de ^{99m}Tc -sestamibi muito mais nas células *mdr+* que expressavam altos níveis de Pgp do que nas *mdr-*. Concluíram que a cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi pode ser uma boa técnica não invasiva para o diagnóstico "in vivo" da presença da Pgp em tumores da mama.

Luker e outros avaliaram em 3 doentes a função da Pgp em órgãos normais mediante cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi antes e depois da administração de SDZ PSC 833 um potente modulador da MDR Pgp de segunda geração. Efectuaram em câmara gama com dois detectores estudos de corpo inteiro aos 15-30 minutos e 60-90 minutos após a administração de 20 mCi de traçador. No estudo inicial as imagens mostraram saída rápida do radiofármaco do fígado e dos rins enquanto após administração do modulador de Pgp se observou, em todos os doentes, retenção hepática e renal de ^{99m}Tc -sestamibi. Os autores concluem que as vias de excreção hepática e renal do ^{99m}Tc -sestamibi são mediadas por MDR1 Pgp e que a modulação da função de transporte desta proteína pode ser avaliada em doentes utilizando este radiofármaco. As imagens funcionais com ^{99m}Tc -sestamibi podem fornecer informações importantes sobre o a expressão de Pgp em tumores e sobre o sucesso do bloqueio da actividade de transporte após terapêutica com modulador.

como áreas sólidas de aumento de fixação.

Ashok e outros demonstraram aspectos semelhantes para o ^{99m}Tc -MIBI.

Estes aspectos parecem estar de acordo com a evolução natural dos sarcomas nos quais o tumor cresce de forma muito rápida provocando necrose da sua porção central por falta de fluxo sanguíneo.

DIFERENCIAÇÃO DE LESÕES BENIGNAS E MALIGNAS DO OSSO

Ramanna e outros classificaram lesões benignas e malignas com base na sua captação de tálio. De dezasseis doentes com tumores benignos diagnosticados por biópsia quatro apresentavam acentuado aumento da captação do radiofármaco. As patologias encontradas incluíam doença de Paget do osso, displasia fibrosa, trauma e fibroma não ossificante. Cinco doentes mostravam moderada fixação e os restantes ausência de fixação de tálio. O estudo demonstrou que a captação do tálio não é específico para tumores malignos e pode ser encontrado em várias patologias benignas. A ausência de fixação é significativa uma vez que a probabilidade de uma lesão ser maligna é mínima.

Caner e outros avaliaram a captação de MIBI em lesões benignas e malignas. O grupo concluiu que as lesões malignas tendem a ter uma captação mais elevada que as lesões benignas mas que existe uma sobreposição significativa entre lesões ósseas benignas e malignas.

AValiação "IN VIVO" DA POTENCIAL RESISTÊNCIA TUMORAL À QUIMIOTERAPIA

A resistência aos fármacos é um dos maiores problemas ainda não resolvidos no tratamento de doentes com neoplasias malignas. Uma forma específica de resistência a múltiplos fármacos (MDR) é definida como a capacidade das células expostas a um único fármaco desenvolverem resistência a uma larga gama de fármacos não relacionados estrutural e funcionalmente devido a um aumento do seu transporte para fora da célula mediado por uma glicoproteína transmembranar, glicoproteína-P (Pgp), que é codificada pelo gene de resistência a múltiplos fármacos (MDR1). Esta proteína específica funciona como uma bomba dependente de energia transportando para fora da célula agentes quimioterapêuticos lipofílicos catiónicos provocando uma diminuição da sua concentração e do tempo de retenção desta forma evitando os seus efeitos letais. O produto do gene MDR1 é também expresso em células humanas normais em tecidos específicos que incluem a superfície dos hepatócitos nos canálculos biliares e o bordo em escova das células dos túbulos contornados proximais do rim. Estudos recentes

MIBI e a expressão da Pgp. Três doentes positivos para Pgp não eram visualizados no estudo cintigráfico. Os autores concluem que a resistência à quimioterapia pode ser uma causa de estudo negativo no cintigrama com ^{99m}Tc -MIBI. Caso a lesão seja suspeita recomendam a utilização de ^{201}Tl .

Cintigrafia corporal com Tc-99m-tetrofosmina

O ^{99m}Tc -etileno-bis[bis(2-etoxietil) fosfina] (^{99m}Tc -tetrofosmina) foi recentemente introduzido como agente de perfusão do miocárdio.

MECANISMO DE CAPTAÇÃO

O mecanismo de captação do radiofármaco pelo miocárdio não está completamente esclarecido. ^{99m}Tc -tetrofosmina é um catião monovalente que entra rapidamente nas células do miocárdio devido às suas propriedades lipofílicas. A.S.Arbab e outros utilizando uma linhagem de células tumorais de um carcinoma de pequenas células do córtex supra-renal, SW-13, estudaram os sistemas de transporte envolvidos na captação do ^{99m}Tc -tetrofosmina. Verificaram que a captação do radiofármaco estava relacionada com os sistemas de membrana $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATPase}$ e Na^+ / H^+ antiporta e também dependia do potencial mitocondrial. Apenas uma fracção de ^{99m}Tc -tetrofosmina se acumula no interior da mitocôndria. Estudos realizados "in vitro" parecem indicar para este radiofármaco uma relação com a Pgp associada à resistência a múltiplos fármacos. Tal como para o ^{99m}Tc -MIBI pensa-se que o ^{99m}Tc -Tetrofosmina possa desempenhar um papel na análise da resistência à quimioterapia.

Este radiofármaco tem sido recentemente utilizado para o estudo de uma grande variedade de neoplasias incluindo tumores da tiroide, paratiroides, pulmão, cérebro, osso, mama e tecidos moles.

Mansi e outros apresentam resultados promissores em estudos efectuados em doentes com carcinoma da mama. É referida sensibilidade de 92,8% e especificidade de 100% na detecção de lesões malignas e sensibilidade de 91,6% e especificidade de 92,3% na detecção de metástases axilares.

Söderlund e outros efectuaram, em 20 doentes com sarcomas musculoesqueléticos das extremidades, um estudo comparativo da capacidade de detecção tumoral entre o ^{99m}Tc -sestamibi e o ^{99m}Tc -tetrofosmina. Calcularam as relações de captação tumor/actividade de fundo do mesmo lado e tumor/actividade de fundo contralateral para ambos os traçadores.

Papucu e outros estudaram em crianças a relação entre a acumulação de ^{99m}Tc -sestamibi em linfomas malignos não tratados e a resposta à quimioterapia. Efectuaram estudos com ^{201}Tl e ^{99m}Tc -sestamibi antes de qualquer intervenção terapêutica. Apenas se estudaram lesões supra-diafragmáticas. A sensibilidade na detecção de lesões era de 100% para o ^{201}Tl e de 70% para o ^{99m}Tc -sestamibi. Todos os 17 doentes com cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi positiva tiveram subsequentemente resposta completa à quimioterapia e todos os doentes com cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi negativa tiveram resposta parcial ou não responderam à quimioterapia. Uma cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi negativa definida como a incapacidade para evidenciar a lesão com este fármaco e a sua detecção com ^{201}Tl indicava resistência à terapêutica com resposta parcial ou ausência de resposta. Os autores concluem que uma única cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi antes do tratamento pode prever a evolução clínica e a resposta à terapêutica em doentes com linfoma.

Kostakoglu e outros estudaram prospectivamente 48 doentes com neoplasias malignas, 30 com carcinoma da mama e 18 com carcinoma do pulmão, procurando estabelecer a relação entre o grau de acumulação do ^{99m}Tc -sestamibi, nomeadamente a relação tumor/actividade de fundo, e a expressão da Pgp nos tecidos tumorais. Verificaram uma correlação inversa estatisticamente significativa entre a relação tumor/actividade de fundo e a densidade de expressão da Pgp nos tecidos tumorais. Concluem que os resultados obtidos sugerem fortemente que a cintigrafia com ^{99m}Tc -sestamibi é útil para de forma não invasiva determinarem a presença de resistência a múltiplos fármacos em doentes com tumores malignos.

Vechio e outros efectuaram um estudo com ^{99m}Tc -MIBI para identificar o fenótipo MDR1 em 30 doentes não tratados com diagnóstico histológico de carcinoma da mama. Determinaram a taxa de saída celular do radiofármaco e compararam este parâmetro com os níveis de Pgp nas células tumorais. Verificaram que a taxa de saída do radiofármaco das células tumorais se correlacionava de forma significativa com os níveis de Pgp nas peças de biópsia cirúrgica. Cerca de 1/3 dos carcinomas não tratados apresentavam níveis aumentados de Pgp e eram identificados por uma taxa de saída 2,7 vezes mais rápida que a encontrada em tumores malignos com expressão de Pgp basal. Os autores concluem que é possível aplicar um teste funcional para determinar a expressão de Pgp das células tumorais “in vivo”.

Moretti e outros num estudo efectuado em 15 doentes com patologia mamária benigna e maligna procuraram estabelecer uma relação entre o resultado da cintigrafia com ^{99m}Tc -

Bibliografía

- McKillop JH, Fogelman I. Clinician's guide to nuclear medicine: benign and malignant bone disease. Churchill Livingstone 1991.
- Subramanian G, McAfee JG. A new complex of Tc-99m for skeletal imaging. *Radiology* 1971; 99: 192-196.
- Subramanian G, McAfee JG, Blair RJ, et al. Technetium-99m methylene diphosphonate a superior agent for skeletal imaging: comparison with other technetium complexes. *J Nucl Med* 1975; 16: 744-755.
- Subramanian G. Radiopharmaceuticals for bone. In: Collier BD, Fogelman I, Rosenthal L. *Skeletal Nuclear Medicine*, St Louis, Mosby, MO 1996; pp 8-20.
- Alazraki N. Musculoskeletal imaging. In: *Clinical Practice in Nuclear Medicine*. Taylor Jr. A, Datz FL. Churchill Livingstone 1991; pp 379-423.
- Worsley DF, Lentle BC. Uptake of technetium-99m MDP in primary Amyloidosis with a review of the mechanisms of soft tissue localization of bone seeking radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 1993; 34: 1612-1625.
- Fogelman I, Coleman R. The bone scan and breast cancer. In: Freeman LM, Weissman HS. *Nuclear Medicine Annual*, New York, Raven 1988; pp 1-38.
- Boxer DI, Todd CEC, Coleman R et al. Bone secondaries in breast cancer: the solitary metastasis. *J Nucl Med* 1989; 30: 1318-1320.
- Datz FL, Patch GG, Arias JM, et al. *Skeletal in Nuclear medicine: a teaching file*. Mosby Year Book 1992; pp 21-57.
- Ryan RJ, Gibson T, Fogelman I. The identification of spinal pathology in chronic low back pain using single photon computed tomography. *Nucl Med Commun* 1992; 13: 497-502.
- Delpassand ES, Garcia JR, Bhadkamkar V, et al. Value of SPECT imaging of the thoracolumbar spine in cancer patients. *Clin Nucl Med* 1995; 12: 1047-1051.
- Roland J, Van Den Weyngarten D, Krug B, et al. Metastases seen on SPECT imaging despite a normal planar bone scan. *Clin Nucl Med* 1995; 12: 1052-1054.
- Eggle DF, Tulchinsky M. Normal planar bone scan. In: Collier BD, Fogelman I, Rosenthal L. *Skeletal Nuclear Medicine*, St Louis, Mosby, MO 1996; pp 22-42.
- Thrall JH, Ziessman HA. Skeletal system in Nuclear medicine: the requisites. Mosby Year Book 1995; pp 93-126.
- Treves ST, Connolly LP, Kirkpatrick JA, et al. Bone in Pediatric Nuclear Medicine. Treves ST, New York, Springer-Verlag 1995; pp 233-296.
- Gray HW, Krasnow AZ. Soft tissue uptake of bone agents. In: Collier BD, Fogelman I, Rosenthal L. *Skeletal Nuclear Medicine*, St Louis, Mosby, MO 1996; pp 374-399.
- Ryan PJ, Fogelman I. The bone scan: Where are we now? *Semin Nucl Med* 1995; 25: 76-91.
- Mc Cook BM, Sandler MP, Powers TA, et al. Correlative Bone Imaging. In *Nuclear Medicine Annual*, Freeman LM, ed. New York, Raven 1989; pp143-175.
- Carrera GF, Collier BD. A multimodality approach to bone imaging. In: Collier BD, Fogelman I, Rosenthal L. *Skeletal Nuclear Medicine*, St Louis, Mosby, MO 1996; pp 72-84.
- Aitchison FA, Poon F-W, Hadley MD, et al. Vertebral metastases and an equivocal bone scan: value of magnetic resonance imaging. *Nucl Med Commun* 1992; 13: 429-431.
- Cambil T, Freire JM, Curiel AG, et al. La gammagrafía ósea en el diagnóstico de los tumores óseos malignos. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10, Supl. III, 41-45.
- Brown ML. Bone scintigraphy in benign and malignant tumors. *Radio Clin North Am* 1993; 31: 731-738.
- Streek, PRV, Carretta RF, Weiland FL. Nuclear Medicine approaches to musculoskeletal disease: current status. *Radio Clin North Am* 1994; 32: 227-250.
- Bloem JL, Taminiau AHM, Eulderink F, et al. Radiologic staging of primary bone sarcoma: MR imaging, scintigraphy, angiography and CT correlated with pathologic examination. *Radiology* 1988; 169: 805-810.
- Trycicky EW, Gottschalk A, Ludema K. Oncologic imaging: interactions of Nuclear Medicine with CT and MRI using the bone scan as a model. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 142-150.
- Goshen E, Mozes M, Mercer R, et al. A discrepancy between bone scan and MRI concerning the involvement of adjacent bone in soft tissue sarcoma. *Clin Nucl Med* 1993; 9: 759-761.
- Krasnow AZ, Hellman RS, Timis ME, et al. Diagnostic bone scan in Oncology. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 107-136.
- Colarinho P, Fonseca AT, Salgado L, et al. Diagnosis of malignant changes in Paget disease by Tl-201. *Clin Nucl Med* 1996; 4: 299-301.
- Herrlin K, Wilen H, Wiebe T. Flare phenomenon in osteosarcoma after complete remission *J Nucl Med* 1995; 36: 1429-1431.
- Thrall JH, Ziessman HA. Tumors in Nuclear medicine: the requisites. Mosby Year Book, 1995; pp 171-190.
- Front D, Israel O. Present state and future role of gallium-67 scintigraphy in lymphoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 530-532.
- Front D, Bar-Shalom R, Israel O. The continuing clinical role of gallium 67 in the age of receptor imaging. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 68-74.
- Waxman AD. Thallium-201 in Nuclear Oncology. In: *Nuclear Medicine Annual*. Freeman LM. New York, Raven Press 1991; pp 193-209.
- Sehweil A, McKillop JH, Milroy R, et al. Mechanism of ^{201}Tl uptake in tumors. *Eur J Nucl Med* 1989; 15: 376-379.

Verificaram que existia uma diferença pequena, mas não significativa, a favor do ^{99m}Tc -sestamibi e concluíram que ambos os radiofármacos podiam ser utilizados. (Quadro 5)

Quadro 5 - Dose de radiação absorvida com o uso de ^{99m}Tc -Tetrofosmina

Orgão	Dose de radiação absorvida cGy/37 Mbq (rads/mCi)
Parede coração	0,01
Fígado	0,01
Rins	0,05
Vesícula biliar	0,18
Bexiga	0,07
Cólon proximal	0,11
Cólon distal	0,08
Testículos	0,01
Ovários	0,04
Corpo inteiro	0,01

Lind e outros avaliaram em estudo prospectivo a fiabilidade da cintigrafia corporal com ^{99m}Tc -tetrofosmina no seguimento de doentes operados por carcinoma diferenciado da tireoide durante terapêutica hormonal supressiva de TSH. Estudaram 114 doentes consecutivos, todos excepto um, operados de tiroidectomia total seguida de terapêutica ablativa com ^{131}I . Todas as 21 lesões que captavam ^{131}I foram detectadas com ^{99m}Tc -tetrofosmina e das 23 lesões negativas com ^{131}I 17 eram detectadas com ^{99m}Tc -tetrofosmina. Os autores referem para este radiofármaco uma sensibilidade global de 86% na detecção de metástases à distância e concluem ser um agente promissor para o estudo desta patologia.

- Burak Z, Argon M, Memis A, et al. Evaluation of palpable breast masses with ^{99m}Tc -MIBI: a comparative study with mammography and ultrasonography. *Nucl Med Comm* 1994; 15: 604-612.
- Yen T-C, Lin H-D, Lee C-H, et al. The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 980-983.
- Aktolun C, Bayhan H, Pabuccu, et al. Assessment of tumour necrosis and detection of mediastinal lymph node metastasis in bronchial carcinoma with technetium-99m sestamibi imaging: comparison with CT scan. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 973-978.
- Taki J, Sumiya H, Tsuchiya H, et al. Evaluating benign and malignant bone and soft-tissue lesions with technetium-99m-MIBI scintigraphy. *J Nucl Med* 1997; 38: 501-506.
- Söderlund V, Larsson SA, Bauer HCF, et al. Use of ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy in the evaluation of the response of osteosarcoma to chemotherapy. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 511-515.
- Higley B, Francis WS, Smith T, et al. Technetium-99m 1,2-bis[bis(2 ethoxyethyl) phosphino] ethane: Human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med* 1993; 34: 30-38.
- Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, et al. Ion transport systems in the uptake of ^{99m}Tc -tetrofosmin, ^{99m}Tc -MIBI and ^{201}Tl in a tumour cell line. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 235-240.
- Arbab AS, Koizumi K, Toyama K, et al. Uptake of technetium-99m-tetrofosmin, technetium-99m-MIBI and thallium-201 in tumor cell lines. *J Nucl Med* 1996; 37: 1551-1556.
- Ballinger JR, Bannerman J, Boxen I, et al. Accumulation of ^{99m}Tc -tetrofosmin in breast tumour cells in vitro: role of multidrug-resistance P-glycoprotein. *J Nucl Med* 1995; 36: 202P (Abs).
- Klain M, Maurea S, Lastoria S, et al. Technetium-99m-tetrofosmin imaging of differentiated mixed thyroid cancer. *J Nucl Med* 1995; 36: 2248-2251.
- Kosuda S, Yokoyama H, Katayama M, et al. Technetium-99m-tetrofosmin and technetium-99m sestamibi imaging of multiple metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1218-1220.
- Aigner RM, Fueger GF, Zinke W, et al. ^{99m}Tc -tetrofosmin scintigraphy in Hodgkin's disease. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 252-257.
- Mansi L, Rambaldi PF, Procaccini E, et al. Scintimammography with technetium-99m tetrofosmin in the diagnosis of breast cancer and lymph node metastases. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 932-939.
- Adalet I, Demirkol MO, Mıslımanoglu M, et al. ^{99m}Tc -tetrofosmin scintigraphy in the evaluation of palpable masses. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 118-121.
- Takekawa H, Takaoka K, Tsukamoto E, et al. Visualization of lung cancer with ^{99m}Tc -tetrofosmin imaging: a comparison with ^{201}Tl . *Nucl Med Commun* 1997; 18: 341-345.
- Kostakaglu L, Uyşal U, Ziyar E, et al. A comparative study of technetium-99m sestamibi and technetium-99m tetrofosmin single-photon tomography in the detection of nasopharyngeal carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1997; 6: 621-628.
- Lind P, Gallowitsch HJ, Langsteger W, et al. Technetium-99m-tetrofosmin whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 348-352.
- Söderlund V, Jonsson C, Bauer HCF et al. Comparison of Technetium-99m-MIBI and Technetium-99m-Tetrofosmin uptake by musculoskeletal sarcomas. *J Nucl Med* 1997; 38: 682-686.

- Caluser C, Macapinlac H, Healey J, et al. The relationship between Thallium uptake, blood flow and blood pool activity in bone and soft tissue tumors. *Clin Nucl Med* 1992; 7: 565-572.
- Sehweil A, McKillop JH, Ziad G, et al. The optimum time for tumour imaging with thallium-201. *Eur J Nucl Med* 1988; 13: 527-529.
- Chen DCP, Ma GQ, Ansari A, et al. Optimal imaging time for thallium as a tumor agent with lymphoma. *J Nucl Med* 1992; 33: 844 (Abst).
- Ganz WI, Nguyen TQ, Mnamneh W, et al. Use of early, late and SPECT thallium imaging in evaluating soft tissue and bone tumors. *J Nucl Med* 1993; 34: 33 (Abst).
- Kim KT, Black KH, Marciano D, et al. Thallium 201 SPECT imaging of brain tumors: methods and results. *J Nucl Med* 1990; 31: 965-969.
- Nadel HR. Thallium-201 for Oncological Imaging in Children. In: *Seminars in Nuclear Medicine* 1993: 193-209.
- van der Wall H, Murray IPC, Huckstep RL, et al. The role of thallium-201 scintigraphy in excluding malignancy in bone. *Clin Nucl Med* 1993; 18: 551-557.
- Brenner W, Klomp H-J, Bohuslavizki KH, et al. ^{201}Tl Whole-body scintigraphy in patients with malignant melanoma. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 230-234.
- Howman-Giles R, Uren RF, Shaw PJ. Thallium-201 scintigraphy in pediatric soft-tissue tumors. *J Nucl Med* 1995; 36: 1372-1376.
- Caluser CI, Abdel-Dayem HM, Macapinlac HA, et al. The value of thallium and three-phase bone scans in the evaluation of bone and soft tissue sarcomas. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 1198-1205.
- Nadel HR, Rosslegh MA. Tumor imaging. In: *Pediatric Nuclear Medicine*. Treves ST, New York, Springer-Verlag 1995, pp 496-520.
- Stoller DW, Waxman AD, Binney G, et al. Comparison of thallium-201, gallium-67, technetium-99m MDP and magnetic resonance imaging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Nucl Med* 1986; 12(suppl): P15 (Abs).
- Ramanna L, Waxman A, Binney G, et al. Thallium-201 scintigraphy in bone sarcoma: comparison with gallium-67 and technetium-MDP in the evaluation of chemotherapeutic response. *J Nucl Med* 1990; 31: 567-572.
- Nadel HR, Frankel M, Chan KW, et al. Evaluation of Tl-201 scintigraphy in pediatric extremity osteogenic sarcoma. *Radiology* 1992; 185:107 (Abs).
- Rosen G, Loren GJ, Brien EW, et al. Serial thallium-201 scintigraphy in osteosarcoma: correlation with tumor necrosis after preoperative chemotherapy. *Clin Orthop* 1993; 293: 302-306.
- Menendez LR, Fideler BM, Mirra J. Thallium scanning for the evaluation of osteosarcoma and soft-tissue sarcoma. *J Bone Joint Surg* 1993; 75: 526-531.
- Lin J, Leung W, Ho SKH, et al. Quantitative evaluation of thallium-201 uptake in predicting chemotherapeutic response of osteosarcoma. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 553-555.
- Ohtomo K, Terui S, Yokoama R, et al. Thallium-201 scintigraphy to assess effect of chemotherapy in osteosarcoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 1444-1448.
- Piwnica-Worms D, Holman BL. Noncardiac applications of hexakis-(alkylisonitrile) technetium -99m complexes. *J Nucl Med* 1990; 31: 1166-1167.
- Abdel-Dayem HM, Scott AM, Macapinlac HA, et al. Role of ^{201}Tl and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Sestamibi in Tumor Imaging. In: *Nuclear Medicine Annual*, Freeman LM, New York, Raven Press 1994: 181-227.
- Zak IT, Seabold JE, Gurli NJ. Tc-99m MIBI scintigraphic detection of metastatic insular thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1995; 1: 31-36.
- Waxman AD. The role of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ Methoxybutylisonitrile in imaging breast cancer. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 40-52.
- Rao VV, Chiu ML, Kronauge JF, et al. Expression of recombinant human multidrug resistance P-glycoprotein in insect cells confers decreased accumulation of technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1994; 35: 510-515.
- Derebek E, Kirkali Z, Dogan AS, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI scintigraphy in metastatic renal cell carcinoma: clinical validation of the relationship between $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI uptake and P-glycoprotein expression in tumour tissue. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 976-979.
- Cordobes MD, Starzec A, Delmon-Moingeon L, et al. Technetium-99m-sestamibi uptake by human benign and malignant breast tumor cells: correlation with *mdr* gene expression. *J Nucl Med* 1996; 37: 286-289.
- Luker GD, Fracasso PM, Dobkin J, et al. Modulation of the multidrug resistance P-glycoprotein: detection with technetium-99m-sestamibi in vivo. *J Nucl Med* 1997; 38: 369-372.
- Kapucu LO, Aky, Z, Vural G, et al. Evaluation of therapy response in children with untreated malignant lymphomas using technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1997; 38: 243-247.
- Kostakoglu L, Elahi N, KÖrati Ö P, et al. Clinical validation of the influence of P-glycoprotein on technetium-99m-sestamibi uptake in malignant tumors. *J Nucl Med* 1997; 38: 1003-1008.
- Moretti J-L, Azaloux H, Boisseron D, et al. Primary breast cancer imaging with technetium-99m sestamibi and its relation with P-glycoprotein overexpression. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 980-986.
- Vecchio SD, Ciarmiello A, Potena MI, et al. In vivo detection of multidrug-resistant (MDR1) phenotype by technetium-99m sestamibi in untreated breast cancer patients. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 150-159.
- Aktolun C, Bayhan H, Kir M. Clinical experience with Tc-99m MIBI imaging in patients with malignant tumors, preliminary results and comparison with Tl-201. *Clin Nucl Med* 1992; 3: 171-176.
- O'Tuama LA, Packard AB, Treves ST. SPECT imaging of pediatric brain tumor with hexakis (methoxyisobutylisonitrile) technetium (I). *J Nucl Med* 1990; 31: 2040-2041.

VI- Como INTERPRETAR

José CASANOVA

O primeiro passo após a observação clínica e imagiológica do doente com uma lesão óssea, põe-se no campo estrito da interpretação destes dados, bem como da orientação e escolha da decisão mais correcta a prosseguir.

Importa pois, fazer um balanço de ordem prática, no sentido de apreciar e valorizar os elementos obtidos pela clínica e exames complementares.

O médico⁽¹⁾ deve ter em linha de conta os seguintes objectivos:

- *proporcionar uma orientação terapêutica correcta ao seu doente;*
- *encaminhar o doente para um centro especializado capaz de assegurar tal tratamento.*

Para a concretização destes objectivos, deverão contribuir os seguintes factores:

- *não tratar por “excesso” uma lesão benigna;*
- *não tratar por “defeito” uma lesão maligna;*
- *não dirigir e realizar incorrectamente a biópsia da lesão, de modo a comprometer uma possível cirurgia conservadora (curetagem, ressecção em bloco, ressecção compartimental ou cirurgia de salvação do membro), numa cirurgia mais radical (amputação).⁽²⁾*

A noção que todos devemos ter é a de que a biópsia é simultaneamente o último passo para a obtenção de um diagnóstico de certeza da lesão e seu estadiamento, e o primeiro acto que poderá ter relevância terapêutica, pelos motivos já apontados.

Assim, e na suspeita de lesão maligna e/ou de benignidade duvidosa, a biópsia deve ser preferencialmente efectuada no Centro que realizará todo o tratamento posterior.

É pois, e nesta fase de avaliação da doença, de extrema importância, o estabelecimento de uma correcta avaliação clínico-radiológico-patológica, que nos permita obter todos os elementos indispensáveis ao diagnóstico da lesão, sem dispersão de meios e perdas inúteis de tempo, situação esta concretizável em equipas multidisciplinares e experimentadas nesta patologia.

Não nos esqueçamos que quer os tumores primitivos dos ossos, quer os dos tecidos moles, não são uma lesão frequente, pelo que nem todos os médicos estão habilitados para o tratamento destas lesões.

Vejamos quais os passos a seguir na avaliação de uma lesão óssea.

imunológicos, bioquímicos e serológicos têm um valor limitado no diagnóstico e estadiamento dos tumores ósseos e dos tecidos moles.

5ª noção

Como nota prévia, devo referir que as imagens obtidas pelo RX simples da lesão, são a informação macroscópica mais importante e fidedigna em todo este processo de correlação clínico-radiológico.

Já Ewing⁽⁴⁾ afirmou: *A observação morfológica (visualizada nas radiografias), é frequentemente um guia mais seguro, para uma concepção clínica correcta da doença, que a estrutura variável e incerta de um pequeno fragmento de tecido.* Esta afirmação é hoje, mais de 70 anos após ter sido proferida, ainda válida, tendo para isso contribuído os grandes avanços obtidos neste século pela tecnologia da imagem.

Portanto, o nosso primeiro passo prende-se com a observação e recolha de elementos que a radiografia simples em dois planos da lesão nos fornece.

O primeiro erro a evitar é o de aceitar para estabelecimento desta recolha, exames radiográficos de má qualidade, conduzindo a interpretações deficientes.

Não esquecer em saber, se foram efectuados anteriormente, outros exames radiológicos àquela região, e caso tenham sido, pedi-los ao doente, o que nos irá permitir fazer uma correlação temporal, entre os exames e o surgimento da lesão.

O que esperar, da avaliação radiológica de uma lesão óssea?

Que valorizar?

Como interpretar?

Enneking⁽⁵⁾ ensina que deveremos responder a quatro questões quando avaliamos uma lesão no RX simples em dois planos:

— A primeira questão: ***Onde está a lesão?***

É num osso longo, chato ou pequeno osso da mão ou pé?

Está na epífise, metáfise ou diáfise?

Está no canal medular, dentro da cortical, sobre a cortical ou rodeando esta?

1ª noção

No diagnóstico dos tumores ósseos a história clínica fornece uma informação escassa e limitada.

O carácter e a intensidade da dor e a presença de alterações da função têm habitualmente pouca importância diagnóstica. Contudo uma dor nocturna, que desperta o doente e o impede de dormir, é considerada como sintoma de doença maligna.

Os achados do exame objectivo são também inespecíficos e raramente diagnósticos. A presença de uma massa de tecidos moles de crescimento rápido expressa, a maior parte das vezes a agressividade da lesão.

2ª noção

A idade é provavelmente a informação clínica mais importante. A maioria dos tumores ósseos surge numa faixa etária que envolve as três primeiras décadas da vida.

Alguns tumores parecem ter uma predilecção por um dos sexos: por exemplo o TCG é mais frequente na mulher, e o osteossarcoma é mais frequente no homem.

3ª noção

É necessário ter conhecimento da incidência de tumores ósseos primitivos e secundários e da estatística comparativa entre ambos. Nos EUA⁽³⁾ por cada 930.000 novos casos de cancro por ano, cerca de 2.000 são primitivos dos ossos, o que estatisticamente representa 1 caso de tumor maligno primitivo dos ossos para 465 casos de tumores malignos extra ósseos. Destes 928.000 cerca de 20 a 30% irão desenvolver metástases ósseas.

Assim, uma neoplasia óssea (pelo menos quando encontrada num doente cuja idade seja igual ou maior que 40 anos), é estatisticamente mais provável tratar-se de uma lesão metastática, do que de qualquer tumor ósseo primitivo.

4ª noção

Exames laboratoriais:

À excepção da presença de imunoglobulinas em doentes com mieloma múltiplo, ou de antígeno prostático específico nos doentes com neoplasia metastática da próstata, os exames

A localização anatômica é importantíssima para o diagnóstico de uma lesão tumoral (ver quadro).⁽⁶⁾ (Fig. 1)

Por exemplo, num osso longo, um tumor de origem epifisária com fises abertas será provavelmente um condroblastoma, com fises fechadas um tumor de células gigantes. As lesões diafisárias são pouco frequentes, contudo o Sarcoma de Ewing, a histiocitose, a displasia fibrosa e o adamantinoma, têm esta localização. Quanto à metáfise esta é local frequente de diversas localizações tumorais (ver quadro).

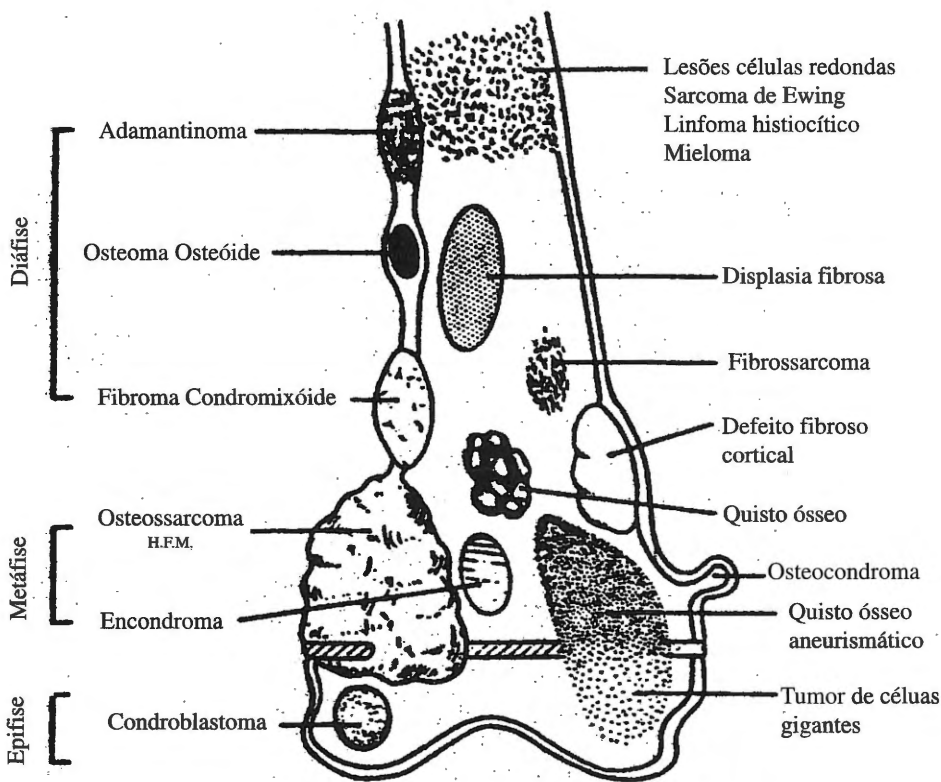


Fig. 1 - Localizações anatômicas mais comuns nos tumores ósseos
(Adaptado de Madewell et al., 1981)

— A segunda questão: *O que está a lesão a fazer ao osso?*

Há destruição óssea? Se há, é geográfica, corroída ou permeativa?

— A terceira questão: *O que está o osso a fazer à lesão?*

Há alguma reacção endóstea ao tumor, e se existe qual o seu grau de maturidade?

Há reacção perióstica? De que tipo? É um triângulo de Codman, uma reacção em sol radiante, ou em casca de cebola? Há uma reacção perióstica bem definida e bem formada? Há uma reacção esclerótica abundante e extensa à lesão?

— A quarta e última questão procura responder a:

- Há alguma **característica no interior da lesão**, que nos sugira um diagnóstico específico?
- Há formação de osso? Há calcificações? A lesão tem aspecto de vidro esmerilado?

A nossa atenção deve ser dirigida para: 1) Localização anatómica da lesão; 2) Zona de transição osso-lesão; 3) Características radiográficas da matriz tumoral; 4) Reacção perióstica.

Regiões anatómicas para localizações tumores ósseos

Ossos longos

Duas divisões:

- 1 - Proximal
- 2 - Distal

Cinco Regiões Anatómicas:

- 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].

**Regiões Anatômicas Ósseas que são Locais de
Origem de Tumores Ósseos ou Metástases**

(Adaptado de Bone Tumors, J. Mirra, 1989)⁽⁹⁾

TUMOR	OSSOS LONGOS			COLUNA VERTEBRAL(*)	
	<i>Epífise</i>	<i>Metáfise</i>	<i>Diáfise</i>	<i>Corpo</i>	<i>Arco</i>
Carcinoma metastático	R	++	+++	+++	++
Sarcoma Ewing	R	+	+++	+	0
Osteossarcoma					
Alto grau de malignid. intramedular	R	+++	+	R	0
Baixo grau de malignid. intramedular	+++	++	+	R	0
Osteblastoma	R	+++	+	R	++
Osteoma osteóide	+	++	+	R	+
Tumor células gigantes	+++	R	0	+	0
Condriblastoma	+++	R	0	0	R
Fibroma condromixóide	R	+++	+	0	R
Encondroma	+	++	++	R	0
Condrossarcoma	+	++	+++	+	R
Osteocondroma	0	+++	++	0	+
Fibroma não ossificante	0	+++	+	0	0
Fibrossarcoma e histiocitoma fibroso maligno	+	++	++	R	0
Quisto ósseo aneurismático	+	++	+	R	++
Osteossarcoma telangiectásico	+	++	+	R	0

(*) - Destruição do disco intervertebral. Infecção e cordoma, raramente em metástases ou tumores primitivos.

R - Raro;

+++ - Muito frequente;

+ - Pouco frequente;

0 - Ausente.

++ - Frequente;

Zona de transição osso-lesão

O padrão de destruição óssea permite-nos estabelecer uma classificação radiológica (Lodwick).⁽¹⁰⁾

Esta classificação é constituída pelos seguintes padrões:

I - Geográfico

II - Corroído

III - Permeativo⁽¹¹⁾ (Fig. 2)

No estabelecimento desta classificação, tem primordial importância a observação cuidadosa dos limites da lesão, isto é, da zona de transição entre o osso *hospedeiro* e a lesão.

É precisamente a definição dessa zona de transição, que permite no grupo de lesões

Localização da lesão no plano transversal do osso*(Adaptado de Greenfield, 1969)⁽⁷⁾***1. CENTRAL**

- Fibroma
- Quisto ósseo solitário
- Condroblastoma
- Fibroma Condromixóide

2. EXCÊNTRICO

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

3. CORTICAL

- Osteoma osteóide
- Fibroma não ossificante

4. PARAOSTAL

- Miosite ossificante
- Osteocondroma
- Sarcoma paraostal
- Condroma paraostal

5. QUALQUER LOCALIZAÇÃO

- Condrossarcoma
- Osteossarcoma
- Fibrossarcoma
- Osteoblastoma

Localização da lesão no plano longitudinal do osso⁽⁸⁾**1. EPÍFISE**

- Condroblastoma
- Tumor Células Gigantes

2. METÁFISE

- Osteossarcoma
- Sarcoma paraostal
- Condrossarcoma
- Fibrossarcoma
- Tumor Células Gigantes
- Quisto ósseo essencial

3. DIÁFISE

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

Tumores primitivos como o condrossarcoma e o sarcoma de Ewing localizam-se com frequência no esqueleto axial, nomeadamente no ilíaco; certas lesões como a displasia fibrosa surgem nas costelas, aqui, como nos corpos vertebrais e na bacia, o mieloma múltiplo e as metástases são frequentes (ver quadro).

indicar tratar-se de um tumor maligno, ou um tumor de agressividade local ou uma infecção. Se a zona de transição é bem demarcada, em que o osso teve tempo de se opor ao crescimento da lesão, criando uma zona esclerótica, a lesão é seguramente benigna (A presença de uma margem óssea esclerótica periférica e que envolve toda a lesão é significativa de benignidade em 98% dos casos). (Fig. 4)



Fig. 4 - Osteoma osteoide - intensa reação esclerótica

Outro pormenor de ordem prática prende-se com a observação da lesão em RX sequenciais. Devemos observar como se mantém, isto é, qual o comportamento biológico do tumor, pela apreciação das suas margens. Cuidado com margens que sofrem alterações, em exames sequenciais, isto é, em lesões cujas margens escleróticas se perdem ou diminuem.⁽¹²⁾

Perante esta situação, que significa um aumento da actividade biológica do tumor, a lesão deve ser sujeita a biópsia que deverá envolver a área em que se manifestou a alteração referida.

Algumas Lesões e sua Tradução por Padrões de Lodwick⁽¹²⁾

1 - Lesões pseudotumorais com tradução radiológica tipo geográfico

- *Quisto subcondral*
- *Abcesso Bødie*
- *Granuloma eosinófilo*

2 - Lesões tumorais:

IA	IB	IC
Encondroma Condroblastoma Osteoblastoma Displasia fibrosa Fibroma condromixóide Fibroma não ossificante Quisto ósseo Angioma	Todas as anteriores + Tumor de células gigantes	Todas as anteriores (Que sofram transformação) maligna, fratura patológica ou infecção) + Histiocitoma fibroso maligno Condrossarcoma Osteossarcoma (baixo grau de malignidade)

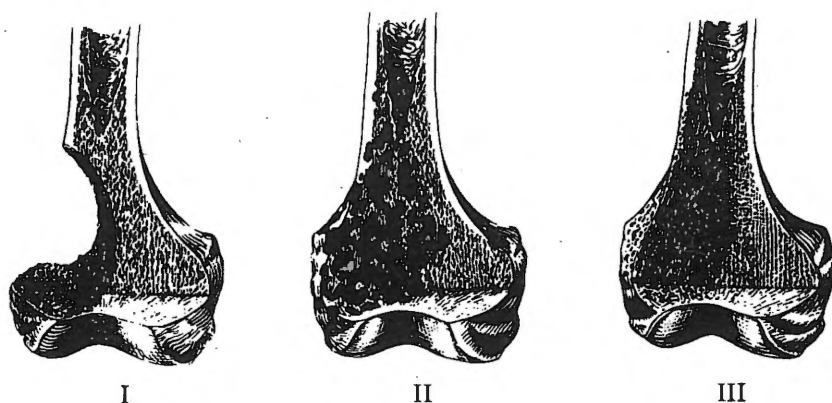


Fig. 3 - Padrões de destruição óssea. I - Geográfico; II - Corroído; III - Permeativo.
(Adaptado de Lodwick, 1966)

geográficas a sua divisão em três subgrupos: **IA** - Esclerose perilesional, **IB** - limites bem definidos sem esclerose e **IC** - limites mal definidos, imprecisos. (Fig. 3)

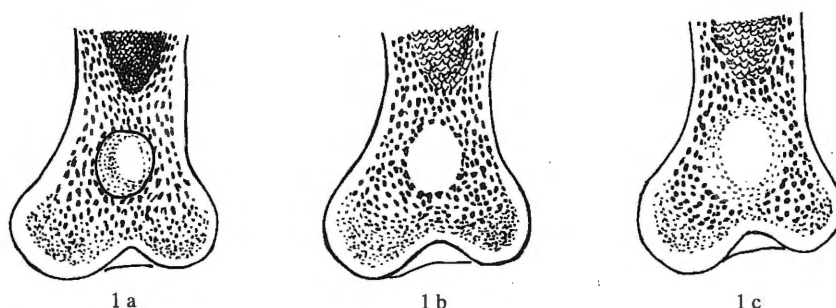


Fig. 3 - Tipo I subgrupos
(Adaptado de Lodwick, 1966)

Devemos, pois, reconhecer que as lesões tipo IA, com limites bem definidos e uma margem de reacção esclerótica envolvente, correspondem habitualmente a situações benignas e localizam-se às metáfises.

No entanto, e apesar disto, devemos ter cuidado na presunção de que lesões não marginadas de localização às diáfises são malignas, porque o osso, nesse local, tem uma capacidade limitada de produzir uma reacção esclerótica.

Resumindo, portanto, se a zona de transição ou de limite do tumor é mal definida, ou se tem um aspecto infiltrativo, a lesão é, presumivelmente, uma lesão agressiva, podendo

GRADUAÇÃO RADIOLÓGICA UTILIZANDO A DESTRUIÇÃO ÓSSEA (Lodwick)

Quadro

PADRÃO RADIOLÓGICO	IA	IB	IC	II	III
DESTRUIÇÃO	Geográfica obrigatória	Geográfica obrigatória	Geográfica obrigatória	Corroído 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 - Corroído com 1 cm ou menos	Se geográfico é obrigatório o padrão corroído 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

Tipo II – Corroído

Existência de múltiplos pequenos focos de destruição óssea (áreas líticas, ovaladas), habitualmente menores que 5mm de diâmetro, dispersas e que podem coalescer.

Encontra-se em tumores de alta malignidade como: sarcoma de Ewing, reticulossarcoma, linfoma, osteossarcoma, e fibrossarcoma.

Pode também ocorrer em lesões não neoplásicas como na osteomielite.

Tipo III – Permeativo

Consiste na presença de múltiplas áreas líticas ovaladas ou alongadas, de muito pequeno diâmetro. Observa-se em doenças neoplásicas, inflamatórias e metabólicas.

A distinção entre estes padrões é difícil e muitas vezes podem coexistir na mesma lesão. Quando presentes em tumores, sugerem fortemente uma lesão maligna.

Torna-se necessário ter presente que a osteomielite pode causar tanto uma lesão tipo II como III. Até mesmo uma lesão metabólica com grande actividade biológica, como o hiperparatiroidismo pode produzi-lo. (Ver Quadro resumo Padrões de Lodwick pág. seguinte)

Características radiográficas da matriz tumoral

A matriz é constituída por material celular, intercelular produzido pelas células mesenquimatosas.

Avaliação da matriz permite:

- *Um diagnóstico específico, pela avaliação de uma configuração particular da matriz;*
- *A aparência radiológica da matriz é indicador da actividade biológica.⁽¹²⁾*

Quatro categorias diferentes da matriz:

- a) **Óssea:** É uma matriz mineralizada, organizada e estruturada, elaborada pelos osteoblastos, e constituída por tecido osteóide acumulada no espaço molecular entre as trabéculas ósseas (Surge no osteoma, osteoma osteóide, osteoblastoma e osteossarcoma).
- b) **Intermédia:** Variável desde uma lesão puramente lítica com discreta mineralização das fibras ósseas, a uma lesão condensante (Ex: displasia fibrosa).
- c) **Cartilaginosa:** Varia de um aspecto punctiforme, a pequenas regiões coalescentes – em flocos – a regiões calcificadas em torno da periferia dos lóbulos da cartilagem – em arcos ou anéis.
- d) **Matriz não mineralizada:** Sem nenhum dos padrões anteriores (padrões esses que podem indicar tipos específicos de lesões), estas têm, um amplo campo de diagnóstico diferencial. (Figs. 5 e 6)

6ª noção

O reconhecimento radiológico dos sinais sugestivos de lesão benigna e lesão maligna, levam-nos a orientar o doente.

Como parâmetros radiográficos de benignidade teremos: (Fig.10)	Como parâmetros radiográficos de malignidade teremos:(Fig.11)
• <i>Esclerose óssea perilesional</i> • <i>Contornos bem definidos</i> • <i>Reacção perióstica bem definida</i> • <i>Respeito pela placa epifisária</i>	• <i>Ausência de esclerose óssea perilesional</i> • <i>Contornos mal definidos</i> • <i>Reacção perióstica anárquica</i> • <i>Propagação através da placa epifisária</i>
• <i>Contensão intraóssea do tumor</i>	• <i>Propagação aos tecidos moles</i>



Fig. 10 - Condroblastoma



Fig. 11 - Osteossarcoma

(Ver plano de orientação na página seguinte)

7ª noção

O estadiamento imagiológico do tumor deve ser feito antes da realização da biópsia (embora esta também contribua decisivamente para o mesmo). Assim, em primeiro lugar há que estabelecer uma organização correcta dos diversos exames complementares a executar, de forma a que todos os estudos pré-biópsicos estejam cumpridos, pois a biópsia pode afectar os resultados desses exames (a hemorragia pós-biópsia afecta a RM no estudo intramedular da lesão e o TAC e a RM na avaliação da integridade ou rotura da cortical e na extensão da lesão aos tecidos moles).



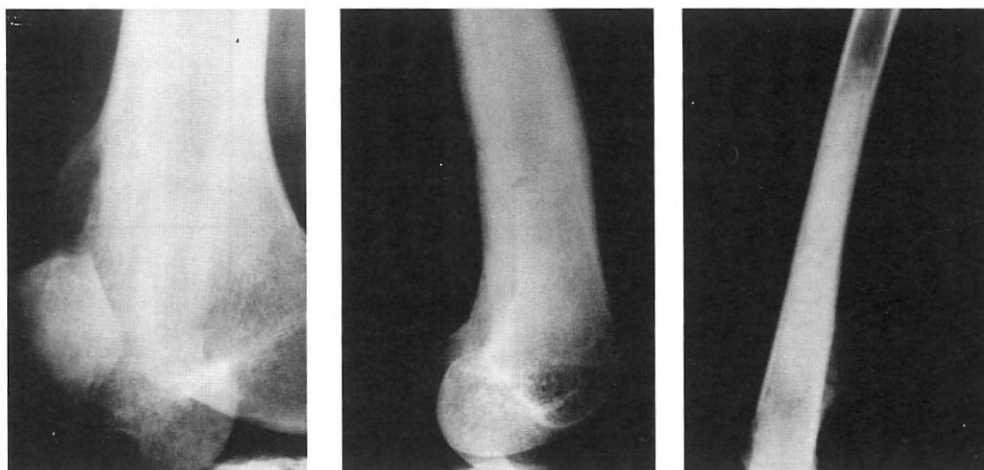
Fig. 5 e 6 - Matriz Tumoral: Esquerda - Osteóide ➔ Osteossarcoma;
Direita - Condróide ➔ Condrossarcoma

Reacção Perióstica⁽¹³⁾

Infelizmente não há reacções periósticas patognomónicas, pelo que o valor de avaliação da reacção perióstica é o de fornecer uma indicação adicional da actividade biológica da lesão. Quanto mais complexa for a reacção perióstica, maior a actividade biológica da lesão subjacente.

São exemplos desta reacção: Triângulo de Codman, (fig 7) reacção em *casca de cebola*; (fig. 8) o contraforte e a imagem em *raios de sol*. (fig.9).

Como já se referiu são reacções não patognomónicas, que traduzem a agressividade de lesões, quer benignas (osteomielite), quer pseudotumorais (quisto ósseo aneurismático), quer malignas.



7

8

9

Vejamos o que poderemos esperar dos exames referidos no quadro anterior.

RX Simples: Só dá informação precisa na extensão intra-óssea do tumor quando na presença de margem esclerótica.

Permite as ilações já referidas nos pontos anteriores.

Cintigrafia: Permite uma avaliação de uma lesão única ou múltipla, podendo assim revelar focos adicionais de displasia fibrosa, exostose múltipla hereditária, encondroma, hemangioma, histiocitoma, osteossarcoma e sarcoma de Ewing.

Em caso de suspeita de doença metastática óssea é o método mais sensível para a sua detecção precoce.

Os seus limites estão presentes no facto de não permitirem uma distinção entre tumor benigno e maligno, e a definição da extensão intra-óssea de um tumor maligno primitivo, devido ao facto de terem uma resolução fraca e de existir actividade cintigráfica no osso contíguo à lesão como resultado do aumento do fluxo sanguíneo.

A utilização de Tálzio 201, permite para além dos dados já referidos para o cintigrama convencional com Tecnécio 99-m, o estudo comparativo pré e pós quimioterapia.

TAC: Permite o estudo local da lesão (extensão intra-óssea, mineralização e matriz tumoral e presença ou ausência da destruição da cortical) e a avaliação da sua disseminação metastática (pulmonar).

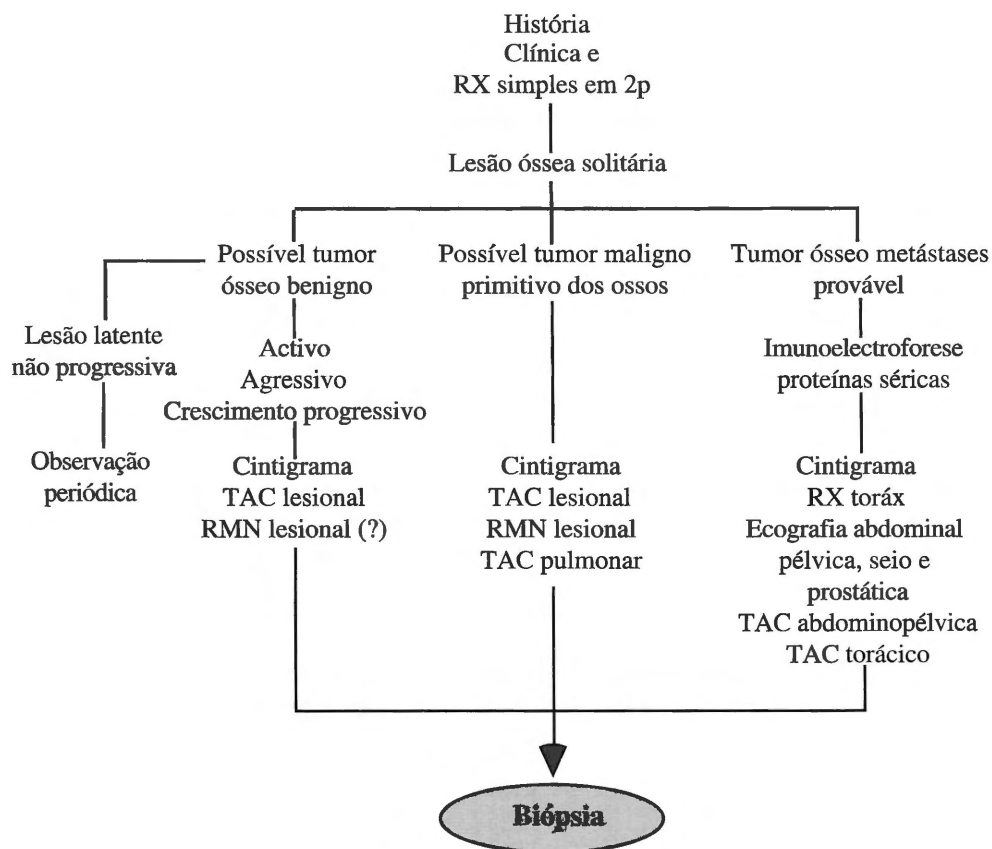
Em lesões benignas é de extrema importância na avaliação da zona óssea esclerótica ou reactiva à lesão, na extensão do tumor e preservação da cortical.

Nos tumores malignos a preservação ou destruição da cortical e a extensão do tumor, a presença de fracturas patológicas despercebidas ao RX convencional e a avaliação de calcificações intratumorais, são elementos fundamentais a obter deste exame.

RM: É superior ao TAC na avaliação da extensão intra e extra óssea do tumor, envolvimento articular, avaliação da massa de tecidos moles, presença ou ausência de skip metástases, e extensão epifisária e no estudo das relações entre o tumor e as estruturas neurovasculares adjacentes.

Não é no entanto um meio diagnóstico de grande acuidade na distinção entre lesão

ORIENTAÇÃO



Assim, torna-se importante reconhecer, com vista à obtenção de um estadiamento: 1) a extensão local do tumor; 2) a extensão sistémica do tumor; 3) o seu diagnóstico patológico.

Tendo em conta os dois primeiros pontos atrás referidos, torna-se imperioso obter dos exames complementares as seguintes informações:⁽¹⁴⁾

- *extensão intra-óssea do tumor*
- *extensão extra-óssea do tumor e comprometimento das estruturas vitais neuro-vasculares*
- *presença ou ausência de metastização.*

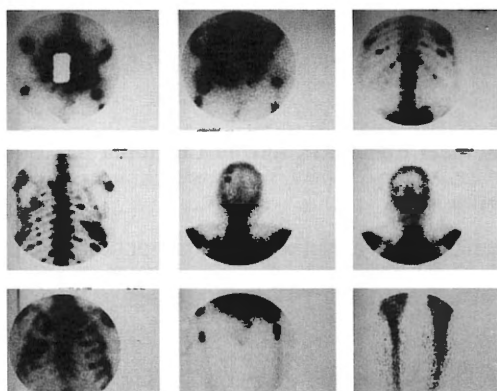


Fig. 12 - Cintigrama em disseminação metastática.

Esta abordagem parece-nos ser a mais correcta, apesar de ser grandemente tentador num destes doentes realizar imediatamente a biópsia, para obtenção diagnóstica. Algumas razões justificam a abordagem referida.

- 1) A lesão pode não ser uma metástase mas sim um sarcoma, pelo que uma biópsia mal planeada pode comprometer o tratamento futuro;
- 2) Podemos através dos estudos efectuados encontrar um local mais acessível para realização da biópsia;
- 3) Riscos cirúrgicos desnecessários em caso de biópsias a metástases altamente vasculares como nos carcinomas renais;
- 4) A lesão pode ser um mieloma múltiplo evitando-se assim uma biópsia desnecessária;
- 5) Por outro lado a biópsia, embora confirme tratar-se de uma metástase de carcinoma, pode não apontar o local primitivo (frequente em adenocarcinomas);
- 6) É mais seguro como diagnóstico, a identificação de uma lesão primitiva, e seu eventual tratamento.

Após termos visto os diferentes passos de interpretação perante uma lesão óssea, coloca-se-nos agora a questão de *como proceder perante uma massa de tecidos moles, localizada no aparelho locomotor e sem envolvimento ósseo*.

1ª noção

Antes de proceder a qualquer apreciação específica da massa, impõe-se ter em mente que esta, pode ser a nível dos membros, de um de quatro tipos:

- 1 – Tumor maligno dos tecidos moles;
- 2 – Tumor benigno dos tecidos moles;
- 3 – Processo inflamatório;
- 4 – Massa traumática.

primitiva benigna e maligna.

8ª noção

Qual a estratégia de diagnóstico perante uma metástase de origem desconhecida?

Os ossos são sede comum de metástases em vários tipos de carcinomas viscerais.

Em doentes com mais de 40 anos, com uma lesão óssea destrutiva o diagnóstico é frequentemente o de uma metástase óssea de tumor de local desconhecido.

Antes da biópsia desta lesão, devem procurar obter-se elementos que permitam:

1) Confirmar a existência dessa lesão como sendo uma metástase; 2) Encontrar outras lesões e, eventualmente, uma que seja de fácil acesso à biópsia; 3) Procurar localização do tumor primitivo.⁽¹⁵⁾

As lesões primitivas que mais frequentemente metastizam para o osso, são os carcinomas da mama e da próstata. Contudo, quando estas localizações são eliminadas, os locais mais frequentes são o rim e o pulmão. Adicionalmente devem fazer-se estudos conducentes a um diagnóstico diferencial com o mieloma múltiplo.

Habitualmente procedemos da seguinte forma:

- a) História clínica;
- b) Exame físico, com exame da mama, tiróide e toque rectal para palpação da próstata;
- c) Exames laboratoriais: Para além das rotinas, determinação dos α -feto proteína e CEA, determinação PSA, testes função tiroideia e imuno-electroforese das proteínas séricas;
- d) Ecotomografia abdominal e pélvica e transrectal (prostática), exame não invasivo precioso na avaliação de massas intra-abdominais, presença de metástases hepáticas e avaliação da próstata;
- e) Mamografia;
- f) TAC abdominal e pélvica. Identificação de carcinomas renais, do tracto digestivo e ginecológico;
- g) TAC torácica.
Identificação de carcinomas pulmonares;
- h) Cintigrafia. Avaliação de outros locais de envolvimento ósseo (se outros locais de envolvimento são encontrados, o diagnóstico de doença metastática é definitivamente colocado, e eventualmente poderá eleger-se o melhor local para realização da biópsia); (Fig. 12)
- i) Biópsia.

Utilizando esta abordagem, a possibilidade de diagnóstico da localização primitiva do tumor situa-se aproximadamente nos 80 a 85%.⁽¹²⁾

4ª noção

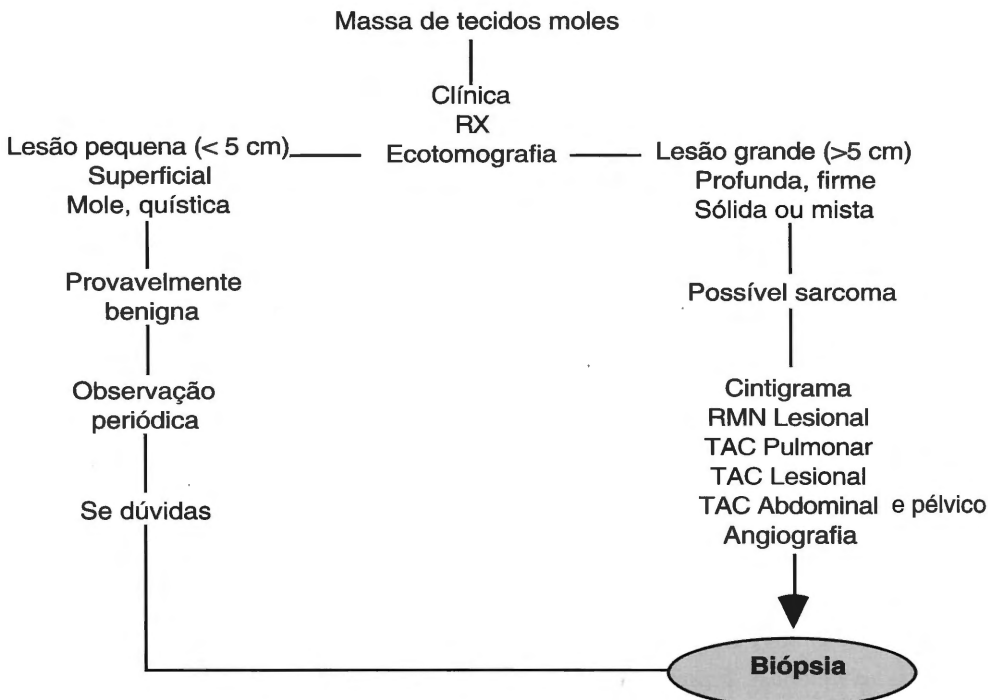
O exame mais inócuo e mais facilmente utilizável no estudo inicial de uma massa é a ecotomografia.

Assim, se a massa é totalmente quística (particularmente se na região do joelho ou na vizinhança de uma articulação), se é pequena (menor que 5 cm), e especialmente se é superficial é provavelmente benigna. Se, por outro lado, a massa tem mais que 5 cm de diâmetro, especialmente se é profunda (subaponevrótica) e se se localiza na coxa é provavelmente um sarcoma.⁽¹⁶⁾

Será, então aconselhável que esta última lesão, seja enviada a um Centro especializado, antes de outros estudos imagiológicos e da biópsia.

5ª noção

ORIENTAÇÃO



2ª noção**CLÍNICA**

Os tumores malignos dos tecidos moles mais frequentes são: histiocitoma fibroso maligno, lipossarcoma, fibrossarcoma e sinoviossarcoma.

As lesões benignas mais frequentes incluem o lipoma intramuscular, o tumor desmóide, o hemangioma, e o schwannoma.

Na avaliação destas massas importa:

- *avaliar a sua consistência (embora esta não seja indicador de agressividade);*
- *avaliar as queixas (embora a maioria das massas provoquem pouca dor e impotência funcional);*
- *Fazer a auscultação (aneurismas) e percussão das massas (Tinnel pode significar lesão nervo).*
- *Avaliar o ritmo de crescimento da massa (massas de crescimento rápido são tradutoras de lesão agressiva).*

No entanto a mais importante observação de ordem clínica prende-se com o facto de que uma massa subaponevrótica e com mais de 5 cm de diâmetro é maligna até que se prove o contrário, enquanto que uma massa subcutânea e pequena é possivelmente benigna.

3ª noção

A imagem obtida pelo RX convencional é de pouco valor no diagnóstico, a não ser que estejam presentes calcificações ou zonas de ossificação extraesquelética, situações que favorecem uma lesão maligna.(Fig. 13)



Fig. 13 - Sarcoma de Ewing extraesquelético

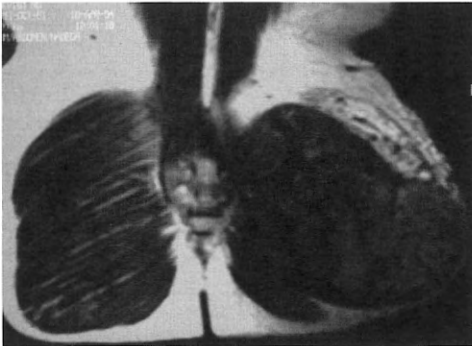


Fig. 17 - Nádrega - Sarcoma de tecidos moles

d) RM

É superior à TAC na determinação do tamanho e extensão das massas de tecidos moles e das suas relações com o osso, nervos e vasos. (Fig. 17)

Apesar disto, e salvo no caso de lesões envolvendo o tecido adiposo, a RM não permite um diagnóstico preciso entre massas de natureza benigna ou maligna.

7ª noção

a) Biópsia.

A avaliação clínica de uma massa de tecidos moles pode levar à tentação, por se tratar de uma massa de acesso fácil, de realizar uma biópsia. Esta deve ser realizada após todos os estudos imagiológicos e em Centro que assegure o posterior tratamento do doente.

A biópsia é crucial em doentes com sarcomas dos tecidos moles.

Biópsias mal executadas, incisões mal planeadas e excisões por camadas, de tumores malignos volumosos, têm efeitos adversos no controlo local destas lesões.

6ª noção

O que esperar dos diversos exames:

a) Cintigrafia

Permite-nos avaliar a existência de metástases ósseas. Por vezes uma imagem de hiperfixação extraóssea pode sugerir a presença de uma massa (Fig. 14).



Fig. 14

b) Angiografia

Útil na identificação de um falso aneurisma ou de uma malformação arteriovenosa, e determinação da relação entre a massa e as estruturas vasculares (embora a RM resolva com melhor definição esta última situação).

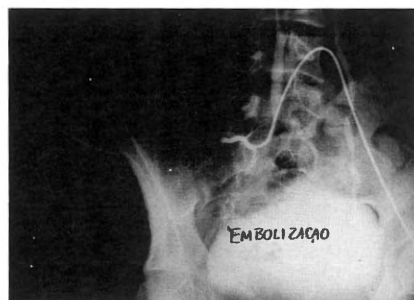


Fig. 15

A arteriografia com embolização é muito útil, em lesões pélvicas e axiais, na preparação do acto cirúrgico, e como tratamento de hemangiomas. (Fig. 15)

c) TAC

É útil na detecção de massas dos tecidos moles, e na determinação das suas dimensões e da sua relação com as estruturas anatómicas adjacentes.

A mineralização de uma massa, a invasão extrínseca da cortical (de fora para dentro) são melhor asseguradas na TAC que na RM.

Contudo a TAC não nos dá o diagnóstico entre uma lesão benigna e uma lesão maligna dos tecidos moles. (Fig. 16)

Nas massas com forte suspeição de malignidade ou benignidade duvidosa, a TAC pulmonar na pesquisa de metástases pulmonares e a TAC abdominal e pélvico para estudo das cadeias linfáticas lombo-aórticas na avaliação das metástases linfáticas, fazem parte do estudo para estadiamento destes doentes.

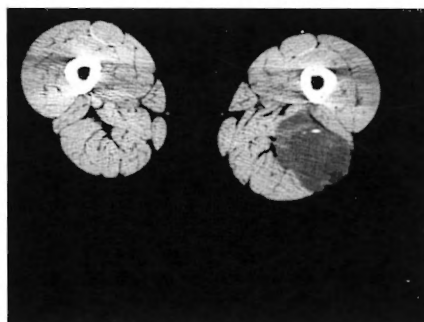


Fig. 16 - Coxa - Sarcoma de tecidos moles

VII- Biópsia

Paulo Almeida
Fernando Alves

José Casanova
José Portela

Após o estabelecimento de uma correcta avaliação clínico-imagiológica, que nos permita obter todos os elementos indispensáveis ao diagnóstico da lesão, sem dispersão de meios e perdas inúteis de tempo, situação esta só concretizável em equipas multidisciplinares e experimentadas nesta patologia, as lesões suspeitas de malignidade e/ou de benignidade duvidosa, devem ser sujeitas a biópsia.

Algumas noções são importantes e, a primeira delas prende-se com o facto de que a biópsia é simultaneamente o último passo para a obtenção de um diagnóstico de certeza da lesão e o seu estadiamento, e o primeiro acto que poderá ter relevância terapêutica, pelos motivos que oportunamente apresentaremos.

O material recolhido na biópsia permitirá o diagnóstico de certeza da lesão, e o seu consequente estadiamento.⁽¹⁾

Portanto a biópsia não é um acto menor, não é um acto marginal, é um acto indispensável e tão importante e responsável como todos os outros que o precederam e se lhe seguirão.

Então a primeira decisão a tomar é a de quando fazer a biópsia.

A biópsia deve ser feita após todos os exames complementares diagnósticos do estudo inicial da lesão estarem concluídos. Só assim se poderá fazer um estadiamento imagiológico eficaz, nomeadamente no que diz respeito à definição do compartimento envolvido pela lesão. Por exemplo, se a biópsia é realizada antes do TAC lesional, a hemorragia induzida pela biópsia pode causar a ilusão de uma massa maligna nos tecidos moles.

A segunda decisão prende-se com o tipo de biópsia a utilizar, isto é, a opção entre biópsia aberta ou cirurgia e biópsia fechada ou percutânea, dirigida ou não (por TAC).

Acrescentaremos, no entanto, que a ampla utilização da biópsia dirigida por TAC com excelentes resultados também na coluna vertebral, relegou para uma não utilização, a biópsia por agulha sob-intensificador, usando nós a biópsia cirúrgica transpedicular quando perante biópsias dirigidas inconclusivas na presença de lesão suspeita.(Fig. 1)

Tomada esta decisão, outra se torna necessária. Trata-se da localização da biópsia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Casanova, J.: Tumores Malignos Primitivos dos Ossos - Correlação Anátomo-Clínica dos Mais Frequentes. *Provas de Aptidão Pedagógica e Capacidade Científica*. Faculdade de Medicina - Coimbra, 1990.
- (2) - Petterson, H.; Springfield, D.S.; Enneking, W.F.: Radiologic Management of Musculoskeletal Tumors. Springer-Verlag, 1987, pp. 9-13.
- (3) - American Cancer Society: Cancer Facts And Figures, 1986.
- (4) - Ewing, J.: A Review and Classification of Bone Sarcomas. *Arch. Surg.* 4: 485-533, 1922.
- (5) - Enneking, W. F.: Musculoskeletal tumor surgery. New York, Churchill Livingstone, 137-138, 1983.
- (6) - Madewell, J.E.; Ragsdale, B.D.; Sweet, DE: Radiologic and Pathologic Analysis of Solitary Bone Lesions. Part I: Internal Margins. *Radiol. Clin. North Am.* 19 (4): 175, 1981.
- (7) - Greenfield, A.: Radiology of Bone Diseases. Lippincott Co, 1969.
- (8) - Pedrosa, C.S.; Casanova, R.: Diagnóstico por Imagem - Compêndio de radiologia Clínica. Interamericana, McGraw Hill, 1987.
- (9) - Mirra, J.M.; Gold, R.H.: Basics of Clinicoradiologic Interpretation. in Mirra, J.M. (ed) Bone Tumors, Chap. 4, pp. 56-103, Lea & Fabiger, Philadelphia, London, 1989
- (10) - Lodwick, G.S.: Reactive Response to Local Injury In Bone. *Radiol. Clin. North Am.* 2: 209, 1964.
- (11) - Lodwick, G. S.: Solitary Malignant Tumors of Bone. The Application of Predictor Variables and Diagnosis. *Semin. Roentgenol* 1: 293, 1966.
- (12) - Moser Jr., R.P.; Madewell, J.E. An Approach to Primary Bone Tumors. *Radiol. Clin. of North Am.* - vol 125, nº 6.
- (13) - Ragsdale, B.D.; Madewell, J.E.; Sweet DE: Radiologic and Pathologic Analysis of Solitary Bone Lesions. Part II: Periosteal Reactions. *Radiol. Clin. North Am.* 19: (4): 749; 1981.
- (14) - Simon, M.A.; Finn, H.A.: Diagnostic Strategy for Bone and Soft-Tissue Tumors. *Bone J. Surg.* nº 75-A, nº 4, 1993.
- (15) - Simon, M.A.; Bartucci E.J.; The Search for the Primary Tumor in Patients With Skeletal Metastases of Unknown Origin. *Cancer* 58: 1088-1095; 1986.
- (16) - Lange, T.A.; Austin, C.W.; Seibert, J.J. et. al: Ultrasound Imaging As a Screening Study for Malignant Soft Tissue Tumors. *J. Bone J. Surgery* 69-A: 100-105, Jan. 87.

Actualmente, utilizamos na Unidade uma primeira abordagem que é constituída essencialmente por uma biópsia percutânea dirigida por TAC.

Punção biópsia musculoesquelética dirigida.

Introdução

O objectivo da biópsia músculo-esquelética percutânea é a obtenção de um volume satisfatório de tecido com um risco mínimo para o doente, de forma a permitir um estudo histológico, citológico ou bacteriológico de uma lesão com vista ao diagnóstico definitivo.

É durante os anos 30 que aparecem as primeiras referências bibliográficas a biópsias aspirativas fechadas de lesões músculo-esqueléticas, nomeadamente de neoplasias ósseas.⁽³⁾⁽⁴⁾ Posteriormente as indicações para biópsia por agulha de lesões músculo-esqueléticas, passaram a abranger o diagnóstico de osteomielite bem como de doenças metabólicas do osso.⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

O facto de esta técnica representar um método de fácil execução que conduz na maioria dos casos a um diagnóstico histopatológico definitivo com recurso a materiais económicos e que permite uma rápida tomada de decisão e execução terapêutica, levou a que de pronto fosse aceite pela maioria dos clínicos. Representa ainda vantagem acrescida deste método, o facto de não ser necessário esperar pela cura de uma incisão cirúrgica. A biópsia dirigida permite também evitar danos de estruturas vasculares ou nervosas importantes (nomeadamente se for dirigida por TAC), havendo igualmente uma diminuição da possibilidade de disseminação tumoral. O diagnóstico obtido por punção, representa ainda uma menor hipótese de fragilização da estrutura óssea e portanto um risco diminuído de fractura patológica. São igualmente evitadas as complicações gerais associadas a qualquer intervenção cirúrgica em geral tais como, infecção ou complicações por anestesia geral.

Descrição do método.

Agulhas.

A escolha da agulha, depende em primeiro lugar do tipo de amostra que se pretende recolher, nomeadamente se se destina a exame citológico ou a um estudo histopatológico. O facto de as colheitas citológicas permitirem um exame menos objectivo e que menos discrimina o tipo de lesão permitindo muitas vezes apenas uma afirmação entre benignidade ou malignidade e, raras vezes entre lesão primária ou secundária, leva-nos a preferir a colheita de



Fig. 1 - Biópsia cirúrgica transpedicular

Esta deve ser realizada num local que possa ser excisado em bloco com a lesão, durante a cirurgia subsequente (quer de salvação do membro quer de amputação).

Esta situação da localização da incisão da biópsia é tanto mais importante quanto actualmente se utiliza frequentemente a cirurgia de salvação dos membros.

Uma amputação desnecessária poderá ter que ser obrigatoriamente efectuada quando devido à localização incorrecta da biópsia, a incisão não possa ser retirada aquando do procedimento de cirurgia de salvação dos membros.

Enneking atribui a este facto uma taxa de 5% e outros autores afirmam ser de 10% de amputações necessárias.⁽²⁾

Para se poder colocar correctamente a incisão da biópsia, o ortopedista deve estar familiarizado com as diversas técnicas de amputação e seus respectivos retalhos e conhecer qual o tipo de cirurgia de salvação do membro que poderá ser executado e em que condições.

Para o conseguir, torna-se necessário que conheça o diagnóstico provável e a extensão do tumor e que estabeleça um plano operatório previamente à biópsia.

Sempre que possível a biópsia deve ser programada e discutida com o anatómopatologista. E isto porque?

Porque para além da localização, o cirurgião deverá procurar obter uma amostra representativa da lesão, devendo evitar colheita de tecido lesional necrosado que poderá não permitir o diagnóstico.

Para evitar tal situação deverá ser efectuada na zona de transição. Entendemos por zona de transição a região em que o tumor parece estar em contacto com o osso de aspecto reactivo ou normal, devendo a colheita conter este osso ou tecidos reactivos envolventes e também a zona lesional. Este local corresponde à zona de maior proliferação e maior actividade biológica da lesão.

Devemos ter em atenção o facto de a biópsia não poder ser constituída unicamente por osso reactivo. Este cuidado a ter nas biópsias ósseas e dos tecidos moles, deve ser tido em linha de conta quer nas biópsias dirigidas quer nas biópsias cirúrgicas.

da agulha por um plano paralelo ao maior eixo lesional, de forma a ser obtido o maior volume possível de tecido tumoral. Este último facto, é muito importante nas lesões com componente quase exclusivo de tecidos moles e ainda mais naquelas em que é colocada a hipótese de lesão muito indiferenciada.

Após desinfecção dos planos cutâneos, deve proceder-se à anestesia do trajecto da agulha incluindo anestesia do periósteo. No sentido de reduzir ao mínimo a dor, devem decorrer alguns minutos após a instilação do anestésico.

A selecção do trajecto da agulha é facilmente definível após marcação dos diâmetros no monitor de TAC. Reconhecidos que sejam os componentes extra-ósseos da lesão neoplásica, estes deverão sempre que possível ser biopsados. Lesões exclusivamente intra-ósseas exigem perfuração da cortical para colheita do tecido tumoral que deverá ser praticada nas áreas de menor densidade já que o osso compacto pela sua hipocelularidade, é no diagnóstico de lesão neoplásica uma colheita de fraco valor diagnóstico. A perfuração da cortical pode ser feita manualmente ou com recurso a um *Drill* ⁽¹²⁾⁽¹³⁾, procedendo-se então a uma progressão na profundidade da mesma. Quando é atingido o ponto anteriormente definido no monitor de TAC e se julga suficiente o comprimento da amostra, com o auxílio de uma seringa, é produzido vácuo dentro da agulha que deve lentamente ser solta, muitas vezes com recurso a movimento rotativo em direcção contrária ao utilizado na introdução.

Em alguns casos corre-se o risco de a amostra permanecer no seio da lesão, sendo necessário quebrar pela base a mesma. Para tal devem executar-se movimentos pendulares ou rotativos excêntricos com a agulha, antes de proceder à sua retirada.

Quando a retirada da amostra de dentro da agulha se torna difícil, pode ser necessário o recurso a *marteladas* sobre o mandril.

A amostra deve então ser colhida em Formol a 10%⁽¹⁴⁾ tamponado, introduzindo um mandril cego na cânula da agulha.

Caso a amostra se destine a estudo citológico, deve ser guardada em soro fisiológico, mas se a finalidade da biópsia for o estudo bacteriológico, deve ser utilizado meio de cultura adequado.

Após a execução da biópsia devem ser obtidas algumas imagens para ajuizar da existência de hemorragia local.

A grande maioria dos actos médicos, aqui referidos, pode ser executada em regime

material para estudo histopatológico. No primeiro tipo de estudo, isto é, o citológico, podem ser usadas agulhas de 18G a 23G, sendo as do tipo Franzen aquelas que têm um bixel bastante agudo, as que melhor se configuram por este tipo de colheita.⁽⁹⁾

Para estudo de lesões de tecidos moles, deverá proceder-se a uma colheita quando o estudo é histológico com agulha Trucut sempre que possível, com recurso a sistemas automáticos.

Quando está em causa uma neoplasia óssea com componente cálcico importante, há necessidade habitualmente de recorrer a um sistema do tipo *Drill*, sendo por nós preferido o da firma Angiomed com recurso a agulhas do tipo *Ostycut*.⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾

As lesões ósseas sem componentes de tecidos moles e bem calcificadas, são habitualmente bem visualizadas, quer à Radioscopia, quer na TAC. Se bem que a Radioscopia seja um método mais barato, não permite tão bem como a TAC reconhecer no trajecto da agulha a possível interposição de estruturas anatómicas que podem ter de ser evitadas aquando da execução da biópsia; assim, deve ser dada preferência ao recurso pela TAC para execução de biópsia dirigida de lesões esqueléticas com poucos componentes de tecidos moles. Quando haja exclusivamente lesões dos tecidos moles, a biópsia deverá ser guiada ou por Ressonância, ou por Ecografia, constituindo este último método o meio mais económico de visualização, embora não de uma forma tão fiel como a RM de uma lesão de tecidos moles.

Técnica

1. Vias de abordagem

A escolha do melhor trajecto da agulha, deverá ser feita de acordo com o cirurgião ortopedista, uma vez que este trajecto deve geralmente ser excisado pela hipótese de recidiva tumoral ao longo do mesmo. Sempre que possível, deverão ter preferidas aproximações anteriores ou laterais, uma vez que na maioria dos casos, são assim evitados os feixes vasculo-nervosos e as estruturas viscerais. Na pélvis, a punção púbica, deve ser anterior ficando reservada a via posterior para as asas do ilíaco e para punção do ísquion e do sacro. A abordagem postero-lateral, deverá ser reservada à biópsia de corpos vertebrais e das apófises transversas. Os pedículos vertebrais bem como a lâmina posterior, deverão ser abordados por via posterior.

Sempre que possível a amostra deve incluir a zona de transição do tecido são para o tecido patológico, devendo igualmente ser evitadas áreas de necrose e proceder-se à introdução

2.4. Coluna lombar

A nível lombar a punção por veia paravertebral está facilitada pelas grandes massas musculares evitando a punção transpedicular hematomas musculares ou a lesão dos grandes vasos, caso a agulha deslize em direcção anterior.⁽³⁴⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾

A posição do doente deverá ser idêntica à assumida para punções da coluna dorsal, sendo aqui o procedimento bastante facilitado como se disse pela existência de consideráveis massas musculares para vertebrais.

2.5. Coluna sagrada e bacia

O sacro deve igualmente ser abordado por via posterior com o doente em decúbito ventral. As asas do íliaco podem ser abordadas por via anterior ou lateral, sendo também esta a via de abordagem para a região púbica. O isquion deve ser abordado por via posterior tendo atenção ao trajecto do nervo ciático.

2.6. Membros

Nos membros a abordagem depende da localização da lesão e da relação que a mesma tiver com as estruturas vasculares ou nervosas da vizinhança. Deve ser sempre discutido com o cirurgião a via de abordagem cirúrgica prevista, e situar esta biópsia no trajecto da mesma.



2



3



4

Fig. 2 e 3 - Biópsia dirigida - coluna vertebral
Plasmocitoma; Metástase carcinoma da tiróide

Fig. 4 - Biópsia dirigida membro inferior -
sarcoma da tibia

ambulatório, sendo no entanto desejável, quando possível, o internamento por 24 horas.

2. Locais de biópsia

2.1. Coluna vertebral

A possibilidade de se proceder a biópsias dirigidas ao longo de toda a coluna vertebral, constituiu um grande progresso no diagnóstico diferencial de lesões líticas ou blásticas desta porção do esqueleto. É assim possível proceder à biópsia em todos os segmentos da coluna.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²¹⁾⁽²²⁾

A nível da coluna vertebral as biópsias guiadas por TAC provaram ser extremamente precisas e relegarem para segundo plano o recurso à biópsia cirúrgica a céu aberto.⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾

2.2. Coluna cervical

Esta região exige alguma destreza por parte do operador já que a introdução da agulha, implica uma escolha criteriosa do seu trajecto consoante o segmento da vértebra a ser biopsada, podendo ser necessário o recurso a uma anestesia geral e a punção transfaríngea para colheitas nos corpos vertebrais de C1, C2 ou de C3. Pode no entanto ser tentada uma aproximação por via lateral tal como se procede nos segmentos cervicais mais distais, devendo ser introduzida a agulha atrás da margem posterior do músculo esternocleidomastoideu, a fim de evitar os feixes vasculo-nervosos do pescoço.⁽³⁷⁾

2.3. Coluna dorsal

A abordagem dos corpos vertebrais dorsais deverá ser feita numa posição oblíqua em decúbito ventral⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾, posição esta que facilita bastante todo o procedimento, ajudando sobretudo a evitar a punção da pleura, uma vez que o corpo vertebral se apresenta projectado atrás da sua reflexão. Mais uma vez se refere a grande valia da TAC, que permite escolher um trajecto, evitando quer as apófises transversas, quer as articulações costo-vertebrais.

A via transpedicular é obrigatória para os tumores com indicação operatória. Caso o pedículo seja demasiado estreito é necessário escolher outra via de abordagem.⁽¹⁸⁾⁽³⁸⁾⁽³⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾

Tumores dos Tecidos Moles

A abordagem para biópsia dos tumores de tecidos moles deve antes de mais ser praticada num local de tumor viável. Seleccionada a zona a biopsar a amostra deve englobar zona sã, de transição e tumoral. Quando se preveja que o tumor é muito indiferenciado, deve sempre que possível utilizar-se agulha de corte e de calibre grosso (16 G ou 14G). A estrutura macroscópica é fundamental na análise histopatológica para o diagnóstico do patologista e só é possível em amostras de bom calibre.⁽²⁵⁾⁽²⁷⁾⁽²⁹⁾⁽³⁶⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾ Como se disse anteriormente, frisa-se a necessidade de acordar com o cirurgião o trajecto da agulha sobretudo quando se pensa na conservação do membro. No final da biópsia de tecidos moles ou de componentes de tecidos moles de tumores esqueléticos, o trajecto da biópsia deve ser marcado por azul de metileno ou tinta da china.

Lesões inflamatórias / infecciosas

As amostras para estudo bacteriológico podem ser efectuadas durante a biópsia com recurso a agulha fina introduzida coaxialmente no sistema (agulha de punção raquídea ou chiba de 21,5G ou 22G) com eventual instilação e aspiração de soro fisiológico. O material pode ser submetido a exame directo, e a cultura que deve ser específica na suspeita de tuberculose, lesão micótica ou parasitária.⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾

A biópsia dirigida com agulha permite o diagnóstico também de lesões inflamatórias nomeadamente das lesões suspeitas de osteomielite.

Lesões quísticas

As lesões quísticas põem o problema do fraco conteúdo em elementos celulares pelo que deve ser realizado estudo citológico após sedimentação do material; deve igualmente ser tentada a colheita de amostra da cápsula com agulha de corte.⁽⁵⁶⁾

Biópsia sinovial

Esta biópsia é executada com agulhas de guilhotina, permitindo a TAC uma colocação precisa da agulha na cápsula sinovial ou em lesões sinoviais.⁽⁵⁷⁾

Punção terapêutica

São ainda possíveis terapêuticas através da colocação da agulha como seja a instilação de corticocoides, para tratamento do quisto ósseo essencial ou a extirpação de núcleos do osteoma osteóide. (Figs. 6 e 7)

Indicações da biópsia dirigida.

Doença metastática.

Constitui talvez a maior indicação para o recurso a biópsia dirigida músculo-esquelética sobretudo quando haja uma disparidade entre meios complementares diagnósticos isto é, entre achados cintigráficos e radiográficos ou quando haja disparidade entre o estadiamento da lesão tumoral e a clínica apresentada pelo doente. No estudo da lesão secundária neoplásica a biópsia óssea com recurso à colheita para estudo histopatológico, tem uma primordial importância quando esteja em causa o achado fortuito sem conhecimento de uma lesão primária. Outra indicação no estudo das lesões secundárias é de uma melhor avaliação terapêutica e prognóstica, após o uso de quimioterapia no seu tratamento.

Tumores ósseos primitivos.

A avaliação de lesões suspeitas de tumor ósseo primitivo compete a uma equipa formada pelo anatomopatologista, pelo cirurgião ortopédico, pelo oncologista e pelo radiologista. A biópsia dirigida de uma lesão tumoral primitiva do osso, deverá ser executada apenas após obtenção de imagens por Ressonância Magnética já que o aspecto das mesmas pode ser gravemente distorcido se obtidas após a execução da biópsia.

Ainda hoje, a aceitação da colheita para estudo histológico, depende em elevado grau da experiência do anatomopatologista, bem como do diâmetro e do comprimento, comprimento do espécime (tanto melhor quanto maior) (Fig. 5).

Contudo, este tipo de indicação é muito útil no estadiamento da lesão quando haja lugar a quimioterapia pré-operatória nomeadamente se praticada cirurgia conservadora dos membros. A biópsia percutânea, permite o estabelecimento da terapia imediata sem espera do tempo de cura de uma ferida incisional.⁽⁴⁹⁾ É também de crer que a contaminação do trajecto da agulha por células neoplásicas será bastante inferior ao da zona de incisão da ferida efectuada na biópsia cirúrgica.

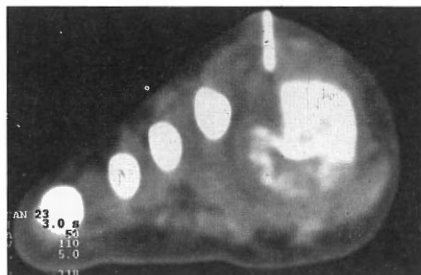


Fig. 5 - Biópsia dirigida: sarcoma de Ewing do primeiro metatársico

deve ser escolhida de acordo com aquela que virá a ser utilizada pelo cirurgião-ortopedista, devendo igualmente ser marcada com um corante cutâneo (azul de metileno, tinta da china, etc.)⁽⁷²⁾⁽⁷³⁾

Resultados

A título de exemplo, e porque concordantes com a maioria dos resultados referidos na literatura, refere-se seguidamente a casuística do Serviço de Imagiologia dos H.U.C. no que respeita a biópsias músculo-esqueléticas.

Assim, no período decorrente de Janeiro de 1993 até à presente data, procedeu-se neste Serviço a 310 biópsias guiadas de lesões músculo-esqueléticas. A idade destes doentes variou entre os 8 e os 83 anos.

Em 58% dos casos, as biópsias foram praticadas no esqueleto axial, 23% no esqueleto apendicular e 9% nos tecidos moles do aparelho locomotor. O tamanho médio das lesões variou de 45 mais ou menos 19 mm, medindo a menor das lesões 17mm e a maior 106 mm de diâmetro.

Metástases	Lesões diagnosticadas	74
Tumores recidivantes		9
Tumores ósseos primitivos		50
Tumores mielogénicos		26
Tumores dos tecidos moles		15
Outras lesões		44

Biópsias ósseas sem lesão	37
Biópsias inconclusivas	55

Como complicações imediatas, refira-se a existência de pneumotórax num caso e a de fractura da agulha de biópsia que ficou retida na cortical óssea noutro caso. Não foram referidas complicações tardias nos registos clínicos.

Resultados positivos verificaram-se em 218 casos, não se tendo obtido falsos positivos. A biópsia permitiu confirmar a ausência de lesão a partir de fragmentos colhidos com ou sem conferência com o anatomopatologista. Falsos negativos foram obtidos em 6 casos, tendo

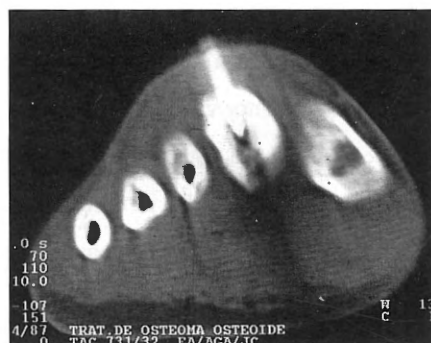
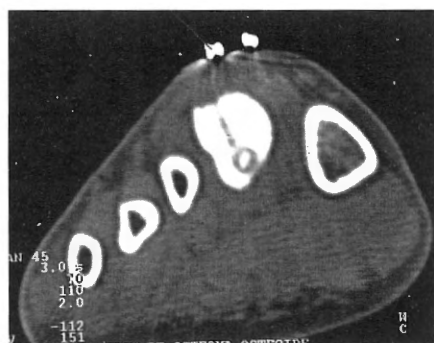


Fig. 6 e 7 - Osteoma osteóide: tratamento

Contra-indicações

Não existem contra-indicações absolutas para este método, constituindo talvez uma contra-indicação relativa a existência de uma diátese hemorrágica.⁽⁵⁸⁾

Complicações.

Há poucas complicações descritas em relação com esta técnica, constituindo a dor o efeito colateral mais frequente e, na maior parte dos casos, consequente a uma anestesia local feita de modo inapropriado; outra causa de dor, é o aparecimento de uma pressão negativa no canal medular ou quando se procede à aspiração de lesões quísticas por punção. Uma revisão da literatura, não refere o aparecimento de complicações senão em 2% dos casos⁽⁵⁹⁾, constituindo lesão neurológica severa tal como paraplegia a mais séria das complicações.⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾⁽⁶⁴⁾⁽⁶⁵⁾

O pneumotórax é uma complicação frequente quando da execução de biópsias dos corpos vertebrais dorsais ou de estruturas adjacentes a estes.⁽²³⁾⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾⁽⁶⁶⁾⁽⁶⁷⁾⁽⁶⁸⁾

A hemorragia é outra complicação que pode ocorrer sobretudo em tumores muito vascularizados, tal como metástases de tumores renais ou osteossarcoma. O uso de agulhas de calibre superior a 14G limita estas complicações.⁽⁶⁹⁾

A complicação mais temida é a infecção local perfeitamente evitável se forem seguidos preceitos de assepsia cirúrgica. Nos doentes imunodeprimidos (ou em quimioterapia por exemplo) poderá estar indicada antibioterapia profilática.⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾

A disseminação de uma infecção tuberculosa ou contaminação tumoral podem ocorrer ao longo dos trajectos da agulha e foram raramente descritos⁽⁶⁰⁾⁽⁶⁷⁾. Contudo a via de abordagem

Quais são os tipos de biópsias passíveis de utilização?

1. Biópsia Excisional

A biópsia excisional é uma biópsia cirúrgica aberta, em que o material obtido e enviado para observação anátomo-patológica é colhido com margem de segurança (pela zona reactiva do osso ou por osso normal), tendo, pois, um intuito terapêutico.

Nalguns casos, uma ressecção intra-marginal, acompanhada de meios físicos é também uma biópsia excisional (Reservamos esta biópsia para lesões, cujos estudos imagiológicos conjugados com a clínica, não nos deixam dúvidas quanto à sua benignidade).

Como exemplos de lesões passíveis da atitude diagnóstico-terapêutica deste tipo referimos o osteoma osteóide, o osteblastoma, o condroblastoma, o fibroma condromixóide e o fibroma desmoplásico.

Não se utiliza em tumores de benignidade duvidosa ou em lesões fortemente suspeitas de malignidade.

Alertar para o facto de o tumor de células gigantes e o quisto ósseo aneurismático, devido à possibilidade de associação ou malignidade subjacente, deverem ser previamente sujeitos a uma biópsia.

2. Biópsia Incisional (Aberta)⁷⁷⁾

(Ver figs. 8 a 15)

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 expor qualquer compartimento ou região anatómica não envolvida na lesão;
- Todas as estruturas neurovasculares devem ser evitadas, para prevenir “contaminação” tumoral;
- O trajecto da biópsia incisional, para além de permitir outro procedimento cirúrgico posterior, deverá ser incluído na zona sujeita a ressecção;
- A biópsia deve ser sempre efectuada através do compartimento lesado ou em contacto com a lesão, evitando risco de contaminação a outro compartimento (são);
- Quando no acesso à lesão se encontre músculo reactivo e pseudocápsula tumoral, expressão do envolvimento dos tecidos moles pela lesão, deve retirar-se cirurgicamente em bloco, e com uma superfície de corte lisa, seguindo o mesmo plano, tecido muscular reactivo, pseudocápsula tu-

sido afirmada ausência de lesão a partir de fragmentos colhidos, embora houvesse patologia real confirmada por cirurgia posterior. Os 30 casos de diagnóstico inconclusivo resultaram quer de material insuficiente, quer de material inadequado, quer de incapacidade do anatomopatologista no reconhecimento da lesão.

Assim, e concordante com a maioria da literatura até agora publicada sobre o assunto, este método tem uma sensibilidade de 77% e uma acuidade de 80%. A acuidade é no entanto superior no caso de tumores ósseos malignos, em que é de 87%, sendo de 83% nas lesões ósseas benignas.

No diagnóstico de osteossarcomas a precisão diagnóstica atinge os 89%, sendo de 94% nos tumores de Ewing e de 91% nos tumores de células gigantes. Nas lesões infecciosas é referida uma variação de 57% a 97% na acuidade diagnóstica.⁽²³⁾⁽²⁴⁾⁽²⁹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁷⁴⁾⁽⁷⁵⁾

Conclusões

A biópsia percutânea músculo-esquelética guiada, nomeadamente por TAC, constitui um método seguro e económico mais acessível e mais facilmente exequível que a biópsia cirúrgica aberta com uma boa sensibilidade e acuidade diagnósticas.

As suas principais limitações resultam habitualmente da falta de experiência quer do radiologista de intervenção, quer do anatomopatologista (quando considerados apenas os resultados obtidos nos últimos 6 meses, estes, são significativamente melhores se comparados com todo o período anteriormente referido).

Os progressos técnicos na colheita e no fabrico e qualidade das agulhas, desempenham também elemento fundamental na melhoria dos resultados por punção dirigida.⁽³⁴⁾⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁷⁶⁾

Por último, convém referir que as suas vantagens superam largamente as desvantagens devendo por isso ser dada primazia à biópsia dirigida por TAC em relação à biópsia cirúrgica já que a execução da primeira, em nada contraria ou impede a execução da segunda num tempo ulterior.

Quando esta biópsia dirigida nos apresenta resultados duvidosos, ou uma profunda discordância entre as imagens e o resultado obtido, os doentes são submetidos a biópsia cirúrgica (nos casos de lesões dos corpos vertebrais optamos por biópsia transpedicular).

Limitações e Complicações das Biópsias⁽⁶²⁾

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.



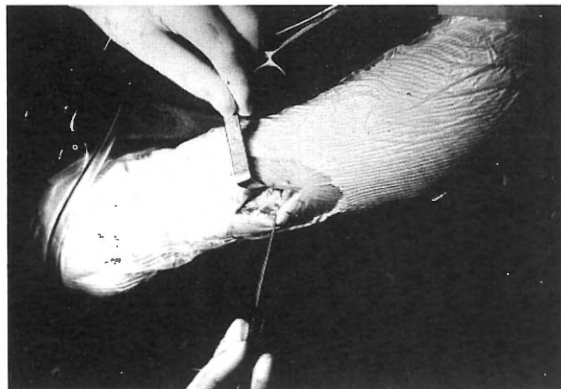
8



9



10



11

Fig. 8 - Lesão lítica metáfiso-diafisária distal do cúbito (a biopsar).

Fig. 9 - Planeamento do local da incisão. Aplicação de garrote pneumático.

Fig. 10 - Suspensão do membro. Insuflação do garrote.

Fig. 11 - Incisão até ao local a biopsar.

- moral e tecido tumoral;
- Quando no acesso à lesão se verifica o não envolvimento dos tecidos moles circundantes da mesma, deve ser realizada uma janela óssea, 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;
- O local de colheita deve incidir sempre (estudos prévio imagiológico e cintigráfico) em zona de transição tumoral, isto é, zona tumoral e tecido reactivo envolvente;
- O sistema de drenagem deve emergir através da própria sutura, ou na mesma orientação longitudinal da incisão;
- Deve evitar-se a biópsia curto espaço de tempo após a fractura patológica recente (ou então referi-lo ao patologista), pois o calo ósseo em formação e a hemorragia da fractura podem fornecer informações erróneas ao patologista;
- Quando utilizado o garrote pneumático deve ser aplicado na raiz do membro, previamente colocado em ortostatismo sem compressão ou fascia.

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

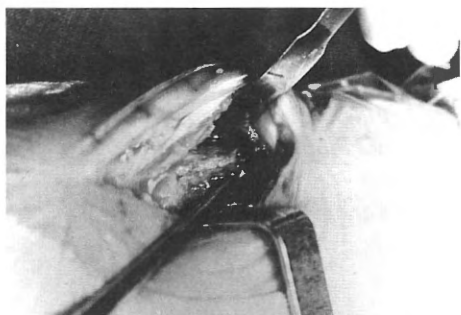
No entanto a maioria dos autores, entre eles citamos Enneking⁽²⁾ e Campanacci⁽¹⁰¹⁾, preferem a utilização do garrote, após ortostatismo do membro, justificando-a pelo facto de que ele permite ausência de hemorragia operatória, minimizando assim o risco de *contaminação* tumoral local.

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 Metilmetacrilato, (Fig. 16) 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.

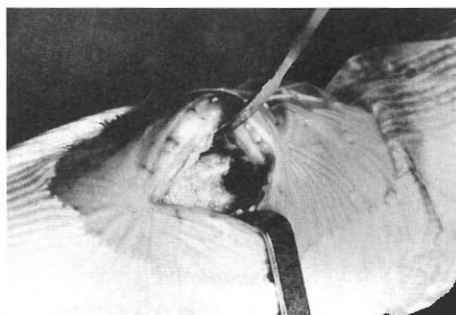
Sempre que possível uma amostra para estudo histológico per-operatório deverá ser feita, antes do encerramento da incisão cirúrgica, a fim de se saber se há quantidade e qualidade suficiente de tecido tumoral para permitir o diagnóstico. O material de biópsia deverá ser enviado imediatamente ao anatomo-patologista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

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

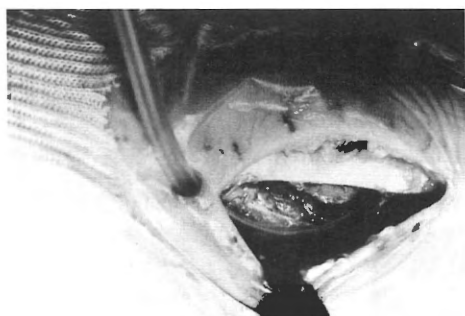
- (1) - Hcaire, T.C.; Enneking, W. F.; Heare, M. M.: Staging techniques and biopsy of bone tumors. *Orthop. Clin. of NA.* 20 n° 3, Julho 1979.
- (2) - Enneking, W.F.: *Musculoskeletal tumors surgery*; Churchill-Livingstone, 1983.
- (3) - Coley, B. L.; Sharp G. S.; Ellis, E. B.: Diagnosis of bone tumors by aspiration. *Am. J. Surg.*, 1931; 13:215-224.
- (4) - Martin, H. E.; Ellis, E. B.: Biopsy by needle puncture and aspiration. *Am. Surg.*, 1930; 92:169-181.
- (5) - Baud, C. A.; Lagier, R.; Boivin, G. et al.: Value of the bone biopsy in the diagnosis of industrial fluorosis. *Viachows Arch. (A)*, 1978; 383:283-297.
- (6) - Beck, J. S.; Nordinbec: Histological assessment of osteoporosis by iliac crest biopsy. *J. Pathol. Bacteriol.* 1960; 80-931.
- (7) - Hulth, A. G.; Nilsson, B. E.; Westlin, N. E. et al.: Bone biopsy in women with spinal osteoporosis. *Acta Med. Scand.* 1979; 206:205-206.
- (8) - Nilsson, B. E.; Wiklund, P. E.: Iliac crest biopsy in the diagnosis of metabolic bone disease: a method study. *Acta Med. Scand.* 1983; 213:151-155.
- (9) - Audriole, J. G.; Haaga, J. R.; Adams, R. B. et al.: Biopsy needle characteristics assessed in the laboratory. *Radiology*, 1983; 148:659-662.
- (10) - Fornasier, V. L.; Vilaghy, M. I.: The results of bone biopsy with a new instrument. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1973; 60:570-573.
- (11) - Smirnov, A. M.; Baranov, A. E.: Trephine for iliac crest biopsy. *Lancet*, 1971; i:1353-1354.
- (12) - Kattapuram, S. V.; Rosenthal, D. I.; Phillips, W. C.: Trephine biopsy of the skeleton with the aid of a hand drill. *Radiology*, 1984; 152:231.
- (13) - Cohen, M. A.; Zornova, J.; Finkelstein, J. B.: Percutaneous needle biopsy of long-bone lesions facilitated by the use of a hand drill. *Radiology*, 1981; 139:750-751.
- (14) - Herves, R. C.; Vigorita, V. J.; Freiburger, R. H.: Percutaneous bone biopsy: The importance of aspirate asceous blood. *Radiology*, 1983; 148(1):69-72.
- (15) - Ellis, F.: Needle biopsy in the clinical diagnosis of tumors. *Br. J. Surg.*, 1947; 34:240-261.
- (16) - Frankel, C. J.: Aspiration biopsy of the spine. *J. Bone J. Surg. [AM]* 1954; 36:69-84.
- (17) - Kendall, P. H.: Needle biopsy of the vertebral bodies. *Am. Phys. Med.* 1960; 5:236-242.
- (18) - Laredo, J. D.; Bard, M.: Thoracic spine: percutaneous trephine biopsy. *Radiology*, 1986; 160:485-489.
- (19) - Nordenstrom, B.: Percutaneous biopsy of vertebral and ribs. *Acta Radiol (Diagn)(Stockh)*, 1971; 11:113.131.
- (20) - Ottolenghi, C. E.; Schajowicz, F.; De Shant, F. A.: Aspiration biopsy of the cervical spine: Technique and results in thirty-four cases. *J. Bone J. Surg. [AM]*, 1969; 51:1531-1544.
- (21) - Siffert, R. S.; Arkin, A. M.: Trephine biopsy of bone with special reference to the lumbar vertebral bodies. *J. Bone J. Surg [AM]*, 1999; 31: 146-149.
- (22) - Valls, J.; Ottolenghi, C. E.; Schajowicz, F.: aspiration biopsy in diagnosis of lesions of vertebral bodies. *JAMA*, 1948; 136: 376-383.
- (23) - Ayala, A. G.; Zornosa, J.: Primary bone tumors: Percutaneous needle biopsy. *Radiologic-pathologic study of 222 biopsies.* *Radiology*, 1983; 149(3):675-679.
- (24) - Brugerics, P.; Revel, M. P.; Dumas, J. C. et al.: CT-guided vertebral biopsy. A report of 89 cases. *J. Neuroradiol* 1991; 18(4):351-359.
- (25) - Delepine, N.; Delepine, G.; Laval-Jeantet, M. et al.: A comparaison des différentes méthodes d'imageries médicales dans le bilan d'extension locale des sarcomes ostéogènes. *Rev. Rhum. Mal Ostéoartic*, 1985; 1985; 52(7-9): 463-471.
- (26) - Dollahite, H. A.; Tatum, L.; Moimeddin, S. M. et al.: Aspiration biopsy of primary bone neoplasms. *J. Bone. J. Surg [AM]* 1989; 71(8):1166-1169.
- (27) - Folinais, D.; Cluzel, P.; Blaugy, S. et al.: Les métastases musculaires: Aspects échographiques et tomodensitométriques. A propos de 9 observations. *J. Radiol*, 1988; 69(2):109-116.
- (28) - Fouré, X.; Duvauferrier, R.; Chales, G. et al.: Biopsies percutanées rachidiennes et sacro-iliaques à visée diagnostique. *J. Radiol.*, 1983; 64(10):551-556.
- (29) - Fraser-Hill, M. A.; Renfrew, D. L.: Percutaneous needles biopsy of musculoskeletal lesions. I Effective accuracy and diagnostic utility. *A. J. R.*, 1992; 158(4):809-812.
- (30) - Gaston, A.; Laredo, J. D.; Assouline, E. et al.: Hémangiomes vertébraux compressifs. Apports des moyens d'imagerie au diagnostic et au bilan préthérapeutique. *Neurochirurgie*, 1989; 35(5):275-283, 305-308.
- (31) - Golimbu, C.; Firooznia, H.; Ralji, M.: Use of CT-guided percutaneous bone biopsy in staging of genito-urinary tumors. *Urology*, 1993; 22(3):322-325.
- (32) - Hardy, M.; Kolbusz, R.; Reyes, C. V. et al.: Fine needle aspiration cytology in a case of osteogenic sarcoma in Paget's disease. *Cytopathology*, 1990(3): 183-186.
- (33) - Laredo, J. D.; Goumont, V.; Cywincer-Golenzer, C et al.: Tassements vertébraux avec images de vide intra-somatique. A propos de deux observations avec contrôle histologique par biopsie au trocart. *Rev. Rhum Mal Osteoartic*, 1985; 52(6): 373-379.



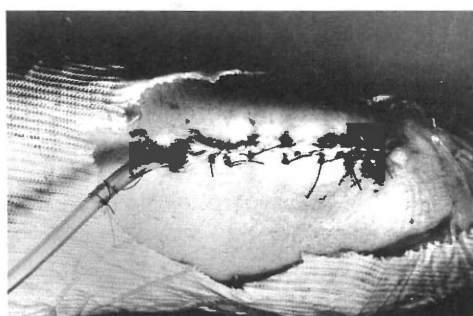
12



13



14



15



16

Fig. 12 - Biópsia de material representativo da lesão.

Fig. 13 - Aspecto da lesão após a biópsia.

Fig. 14 - Aplicação intracompartimental do sistema de drenagem.

Fig. 15 - Aspecto após sutura.

Fig. 16 - Zona de biópsia preenchida com Metilmetacrilato.

-
- (69) - Kim, K. T.; Kim, B. S.; Park, Y. H. et al.: Embolic control of lumbar artery haemorrhage complicating percutaneous renal biopsy with a 3-F coaxial catheter system: case report. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1991; 14(3): 175-178.
- (70) - Frazer, R. D.; Osti, O. L.; Vernon-Roberts, B.: Iatrogenic discitis: The role of intravenous antibiotics in prevention and treatment. An experimental study. *Spine* 1989; 14(9): 1025-1032.
- (71) - Osti, O. L.; Fraser, R. D.; Vernon-Roberts, B.: Discitis after discography. The role of prophylactic antibiotics. *J. Bone J. Surg. [Br]* 1990; 72(2): 271-274.
- (72) - De santos, L. A.; Lukeman, J. M.; Wallas, W. et al.: Percutaneous needle biopsy of bone in cancer patient. *AJR* 1978; 130: 641-649.
- (73) - Robertson, W. W., Jr.; Janssen, H. F.; Pugh, J. L.: The spread of tumor-cell-sized particles after bone biopsy. *J. Bone J. Surg. [AM]* 1984; 66(8): 1243-1247.
- (74) - Stoker, D. J.; Cobb, J. P.; Pringle, JAS: Needle biopsy of musculoskeletal lesions. *J. Bone J. Surg* 1991; 73-B: 498-500.
- (75) - Tehrandadeh, J.; Freiburger, R. H.; Ghelman, B.: Closed skeletal needle biopsy: review of 120 cases. *AJR* 1983; 140(1): 113-115.
- (76) - Haaga, J. R.; Reich, N. E.; Havrilla, T. K. et al.: Interventional CT scanning. *Radiology* 1977; 15, 449-456.
- (77) - Simon, M.A.; Finn, H.A.: *Diagnostic Strategy for Bone and Soft-Tissue Tumors*. *Bone J. Surg.* n° 75-A, n° 4, 1993.
- (78) - Campanacci, M.: *Bone and soft tissue tumors*; Springer-Verlag, 1992.

- (34) - Mick, C.A.; Zinreich, J.: Percutaneous trephine bone biopsy of the thoracic spine. *Spine*, 1985; 10(8): 737-740.
- (35) - Rafii, M.; Firooznia, H.; Kramer, E. et al.: The role of computed tomography in the evaluation of skeletal metastases. *J. Comput. Tomogr.*, 1988; 12(1): 19-24.
- (36) - Rock, M. G.: Incidence, investigations and staging of soft-tissue sarcoma. *Can. J. Surg.*, 1988; 31(6): 385-389.
- (37) - Ottolengui, C. E.; Schajowicz, F.; De Schant, F. A.: Aspiration biopsy of the cervical spine: Technique and results in thirty-four cases. *J. Bone J. Surg. [AM]* 1965; 46: 715-733.
- (38) - Bonneville, J. F.; Clarisse, J.; Deramond, H. et al.: *Radiologic Internationale. Imagerie du Rachis et de la moelle. Manuelle* C. Ed. Vigot, 1988, 761-775.
- (39) - Crawford, A. H.; Kucharzyk, D. W.; Ruda, R. et al.: Discitis in children. *Clin. Orthop.*, 1991; (266): 70-79.
- (40) - Laredo, J. D.; Bard, M.; Leblanc, G. et al.: Repères radio-anatomiques pour la ponction-biopsie dorsale. *J. Radiol*, 1984; 65 (4): 297-300.
- (41) - Ornarini, L. P. A.; Garcia, J.: Ponctions-biopsies percutanées du rachis sous guidage CT. *Schweiz Med. Wochenschr*, 1993; 123: 2191-2197.
- (42) - Adapou, B. P.; Legada, B. D.; Lim, V. A. et al.: CT guided closed biopsy of the spine. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, 1981; 5: 73-78.
- (43) - Betteli, G.; Boriani, S.; Cartolari, R. et al.: Vertebral needle biopsy with CT scan monitoring. *Italian Journal of the Orthopaedics and Traumatology*, 1989; 15: 231-236.
- (44) - Brugieres, P.; Gaston, A.; Voisin, M. C. et al.: CT guided percutaneous biopsy of the cervical spine: a serie of 12 cases. *Neuroradiology*, 1992; 34(4): 358-360.
- (45) - Coombs, R.J.; Ebraheim, N. A.; Jackson, W.T.: Use of the lateral scout image as an adjunct to computed tomography-guided spinal biopsy. *Spine*, 1992, 12: 1386-1388.
- (46) - Frager, D. H.; Goldman, M. J.; Seimon, L. P. et al.: Computed tomography guidance for skeletal biopsy. *Skeletal Radiol*. 1987; 16(8): 644-646.
- (47) - Gangi, A.; Kastler, B.; Klinhart, A. et al.: Spinal biopsy guided by a combination of CT and fluoroscopy. *RSNA annual meeting*. 1992, Chicago, Scientific exhibit.
- (48) - Kattapuram, S. V.; Rosenthal, O. I.: Percutaneous biopsy of the cervical spine using CT-guidance. *AJR*, 1987; (149(3): 539-541.
- (49) - Moore, T. M.; Meyers, M. H.; Patzakis, M. J. et al.: Closed biopsy of musculoskeletal lesions. *J. Bone J. Surg. [AM]* 1979; 61: 375-380.
- (50) - Foure, X.; Duvauferrier, R.; Chales, G. et al.: Biopsies percutanées rachidiennes et sacro-iliaques à visée diagnostique. *J. Radiol.*, 1983; 64(10): 551-556.
- (51) - Markhede, G.; Lemdgren, L.; Bjurstam, N. et al.: Extra-abdominal desmoid tumors. *Acta Orthop. Scand* 1986; 57(1): 1-7.
- (52) - Lupovitch, A.; Elie, J. C.; Wysocki, R.: Diagnosis of acute bacterial osteomyelitis of the pubis by means of five needle aspiration. *Acta Cytol*. 1989; 33(5): 649-651.
- (53) - Morgenlander, J. C.; Rossitch, E. Jr.; Rawlings, C. E.: Aspergillus disc space infection: Case report and surviv of the literature. *Neurosurgery* 1989; 25(1): 126-129.
- (54) - Rafii, M.; Firooznia, H.; Kramer, E. et al.: Computed tomography of septic joints. *J. Comput Tomogr*, 1985; 9(1): 51-60.
- (55) - Vaylet, F.; De Muison, H.; L'Her, P. et al.: La tuberculeuse osseuse multifocale. À propos d'une observation exceptionnelle. *Rev. Pneumol. Clin*. 1989; 45(2): 81-85.
- (56) - Iaccarino, V.; Sadile, F.; Vetrani, A. et al.: Percutaneous intralesional brushing of cystic lesions of bone: a technical improvement of diagnostic cytology. *Skeletal Radiol*. 1990; 19(3): 187-190.
- (57) - Beaulé, V.; Laredo, J. D.; Cywiner, C. et al.: Synovial membrane: percutaneous biopsy. *Radiology* 1990; 177(2): 581-585.
- (58) - Goodrich, J. A.; DiFiore, R. J.; Tipples, J. R.: Analysis of bone biopsies. *Am. Surg.*, 1983; 49: 594-598.
- (59) - Murphy, W. A.; Destouet, J. M.; Gilula, L. A.: Percutaneous skeletal biopsy 1981: A procedure for radiologists-results, review and recommendations. *Radiology* 1981; 139: 545-549.
- (60) - Armstrong, P.; Chalmers, A. H.; Green, G. et al.: Needle aspiration/biopsy of the spine in suspected disc space infection. *Br. J. Radiol* 1978; 51: 333-337.
- (61) - Gladstein, M. O.; Grantham, S. A.: Closed skeletal biopsy. *Clin. Orthop*. 1974; 103: 75-79.
- (62) - Mankin, H. J.; Lange, T. A.; Spanier, S. S.: The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J. Bone J. Surg [AM]* 1982; 64: 1121-1127.
- (63) - McLacghlin, R. E.; Miller, W. R.; Miller, C. W.: Quadriplegia after needle aspiration of the cervical spine: report of case. *J. Bone J. Surg. [AM]* 1976; 58: 1167-1168.
- (64) - Ramgopal, V.; Geller, M.: Iatrogenic klebsiella meningit is following closed needle biopsy of the lumbar spine: report of a case and review of literature. *Wis. Med. J.*, 1977; 76: 41-42.
- (65) - Stahl, D. C.; Jacobs, B.: Diagnosis of obscure lesions of the skeleton: evaluation of biopsy methods. *Jama*, 1967; 201: 229-231.
- (66) - Akermann, M.; Berg, N. O.; Persson, B. M.: Five-needle aspiration biopsy in the evaluation of tumor like lesions of bone. *Acta Orthop. Scand* 1976; 47: 129-136.
- (67) - Debnam, J. W.; Staple, T. W.: Trephine bone biopsy by radiologists: results of 73 procedures. *Radiology* 1975; 116: 607-609.
- (68) - Hanafee, W. N.; Tobin, P. L.: Closed bone biopsy by a radiologist. *Radiology* 1969; 92: 605-606.

VIII- ANATOMIA PATOLÓGICA

HELENA GARCIA
JOSÉ PAULO MAÇALHÃES

TUMORES MALIGNOS DO SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

O DIAGNÓSTICO ANÁTOMO-PATOLÓGICO

1 - Considerações gerais

As lesões tumorais ou pseudo-tumorais do sistema esquelético são, no entender geral, do foro da ortopedia ou, se quisermos, do cirurgião ortopedista. Quando nos referimos às lesões dos tecidos moles, o seu manuseamento clínico evidencia uma certa intercepção de especialidades. De facto, os limites pouco nítidos daquilo que se considera como serem tumores dos tecidos moles, leva a que sejam tratados um pouco em função da sua localização, por exemplo, se são dos membros, por ortopedistas, intra-abdominais, por cirurgiões gerais, do esqueleto axial por neurocirurgiões e da face por cirurgiões maxilo-faciais.

Esta polivalência do ponto de vista clínico não se verifica quando se trata de fazer o diagnóstico, pois o patologista, no seu percurso de sub-especialização, abrange habitualmente estes dois capítulos. Isto deve-se, ao facto de existirem entidades comuns nos tecidos moles e no sistema esquelético (por exemplo: S. de Ewing, histiocitoma fibroso maligno, fibrossarcoma, etc.), que nem sempre são de diagnóstico fácil, necessitando de um certo treino anátomo-patológico. Uma vez que os tumores malignos ósseos e dos tecidos moles são situações relativamente infrequentes, é de toda a conveniência a canalização deste tipo de patologia para poucos centros, permitindo não só futuros estudos epidemiológicos, mas também o treino de especialistas no seu diagnóstico e tratamento.

Definem-se como tecidos moles⁽¹⁾, os tecidos não epiteliais de localização extra-esquelética, excluindo o sistema reticulo-endotelial, glia e tecidos de sustentação de órgãos parenquimatosos. Convencionalmente são aqui também incluído o sistema nervoso periférico, uma vez que tumores com esta origem se manifestam muitas vezes como massas de tecidos

sarcomas dos tecidos moles têm preferências topográficas e etárias.

Ao patologista cabe decidir se terá de proceder a técnicas mais sofisticadas (na medida das potencialidades do seu local de trabalho), quando os procedimentos de rotina não permitam uma conclusão diagnóstica.

Muito do que se disse se aplica também às lesões malignas primitivas ósseas embora, neste caso particular, um diagnóstico correcto obrigue a uma abordagem multidisciplinar anátomo-clínico-radiológica.

Refiram-se como exemplos mais vulgares a observação de um tumor fibro-histiocitário com abundantes células gigantes do tipo osteoclástico enquadrável em diversas lesões: Tumor de Células Gigantes (TCG) clássico epifisário (Fig. 1.a), TCG do hiperparatiroidismo (fig. 1.b), ou até eventualmente num Osteossarcoma rico em células gigantes (fig.1.c).

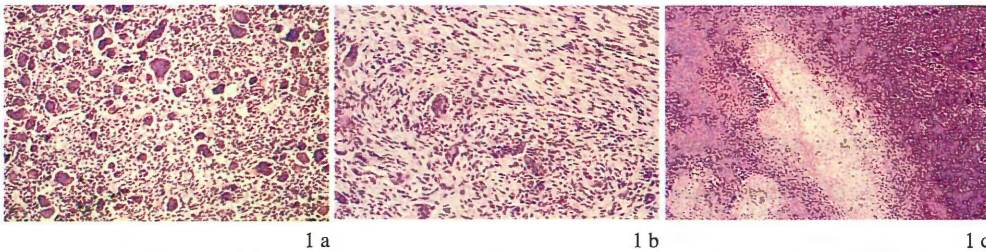


Fig. 1 a - Lesão osteolítica meta-epifisária da tíbia proximal numa mulher de 29 anos. Tumor de Células Gigantes Clássico (H.E., 200 x).

Fig. 1 b - Osteólise na diáfise do úmero numa mulher de 45 anos portadora de um adenoma da paratiróide. Lesão fibro-histiocitária rica em células gigantes do tipo osteoclástico, correspondendo a um tumor castanho do hiperparatiroidismo (H.E., 200 x).

Fig. 1 c - Osteossarcoma do fémur mostrando áreas muito ricas em células gigantes do tipo osteoclástico e outras com formação de osteoide e de cartilagem maligna (H.E., 100 x).

Só o conhecimento do local exacto da lesão, do seu aspecto imagiológico e eventualmente de lesões com outras localizações, bem como dos parâmetros bioquímicos, permite um diagnóstico correcto. Outro exemplo é o da observação de lesões fibroblásticas com baixo grau de anaplasia celular, formadoras de matriz óssea, em, apenas se conhecendo a sua topografia exacta e as características imagiológicas, será possível optar por uma displasia fibrosa (fig. 2.a), um osteossarcoma intra-medular de baixo grau de malignidade (se a lesão é intra-medular) (fig. 2.b), ou por um osteossarcoma paraosteal (se o tumor é extra-medular, paraosteal).

Mirra⁽⁷⁾, refere como problema sério o facto de alguns patologistas, radiologistas e

moles, implicando fazerem parte dos diagnósticos diferenciais deste tipo de lesões.

Embriologicamente, os tecidos moles e o sistema esquelético têm origem sobretudo mesodérmica com alguns componentes neuroectodérmicos, o que justifica serem quase sempre sarcomas as lesões malignas com estas localizações. De salientar é, realmente, a raridade destes sarcoma, quando comparados com outros tumores malignos como, por exemplo, os carcinomas. Tanto os sarcomas dos tecidos moles, como os sarcomas ósseos, constituem no conjunto menos de 2% de todos os tumores malignos. Estudos epidemiológicos nos EU indicaram uma incidência anual de sarcomas dos tecidos moles de 1,35-1,4 por 100 000 habitantes⁽²⁾⁽³⁾. Do mesmo modo, uma análise das causas de morte por cancro nos EU feita em 1948, revelou constituírem os tumores malignos primitivos ósseos 1% de todos os tumores malignos fatais.⁽⁴⁾

Glass e Fraumeni, em 1970⁽⁵⁾, examinaram as certidões de óbito de 1 532 crianças com idades inferiores a 15 anos, que morreram nos EU por lesão neoplásica primitiva óssea entre 1965 e 1966. A mortalidade anual das crianças de raça branca era de 9,93 e de 7,84 para crianças de outras raças. Esta diferença de mortalidade em relação com a raça, deve-se sobretudo à baixa frequência de Sarcomas de Ewing em indivíduos de raça negra com idade inferior a 20 anos.

2 - Abordagem diagnóstica

Em praticamente todos os capítulos da patologia é aconselhável o fornecimento ao anátomo-patologista de dados clínicos, laboratoriais e imagiológicos relevantes. Só pela integração destes com os aspectos histo-morfológicos é, muitas vezes, possível chegar a um diagnóstico correcto.

No que respeita aos tumores dos tecidos moles, não existem dados clínicos relevantes que possam indicar a benignidade ou a malignidade de uma lesão. Por isso, é obrigatório avançar com medidas adicionais, de modo a esclarecer o tipo de situação, sempre que a lesão tenha mais de 5 cm, ou sempre que surjam alterações bruscas no seu comportamento biológico.⁽⁶⁾

Apesar da pouca ajuda que a clínica fornece nestes casos, é obrigatório que o patologista tenha conhecimentos mínimos sobre o tipo de lesão que está a observar, como sejam a sua localização exacta, o seu tamanho e, eventualmente, a sua relação com estruturas adjacentes, bem como deve ser sempre fornecida a idade e o sexo do doente. Na verdade, determinados

5 cm, ou que tenham sofrido crescimento rápido, ou ainda que se tenham tornado dolorosas.⁽⁷⁾

A biópsia pode ser cirúrgica (incisional ou excisional) ou por agulha (com citologia aspirativa ou com trocar de biópsia para estudo histológico). O método escolhido depende, por um lado, do local e tamanho da lesão e, por outro lado, da experiência do patologista. Do ponto de vista deste, quanto mais abundante for a quantidade de material que tem para avaliar, melhor...

Biópsia cirúrgica

A *biópsia excisional* não constitui método no caso das lesões aqui consideradas, isto é, situações em que se suspeita de neoplasia maligna. Está apenas indicada em tumores benignos e, no caso dos tecidos moles, naqueles que são superficiais. A opção por este tipo de abordagem diagnóstica/terapêutica baseada no facto de muitas vezes as lesões serem aparentemente bem capsuladas leva, quase invariavelmente, a uma excisão intra-lesional⁽⁸⁾ (fig. 3).

A *biópsia incisional* (ou biópsia cirúrgica aberta) é a técnica mais usada em muitos centros de oncologia, sendo o método de eleição no diagnóstico da maioria dos tumores dos

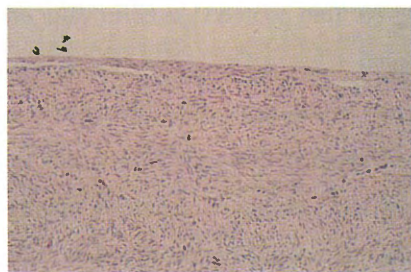


Fig. 3 - Ressecção intra-lesional - A lesão tumoral constitui a margem da ressecção cirúrgica.

tecidos moles⁽⁶⁾. Deve ser colhido um fragmento de dimensões razoáveis, preferencialmente englobando a margem do tumor, de modo a permitir ao patologista a execução não só de técnicas de rotina, mas também de outras técnicas mais sofisticadas (imuno-histoquímica, microscopia electrónica, citometria de fluxo, estudos genéticos, etc.). Para isso o material deve ser suficiente para que uma porção siga os passos de rotina, iniciando-se com a fixação

em formalina tamponada e outra possa ser fixada em álcool, glutaraldeído ou congelada. Deve ter-se sobretudo atenção para que a colheita seja representativa da lesão, isto é, que não englobe apenas tecido necrosado ou áreas hemorrágicas (fig. 4).

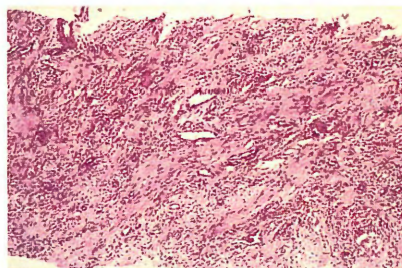


Fig. 4 - Biópsia por agulha, de boas dimensões, englobando apenas um tecido fibroblástico correspondendo a zona de fibrose do tumor (H.E., 10 x).

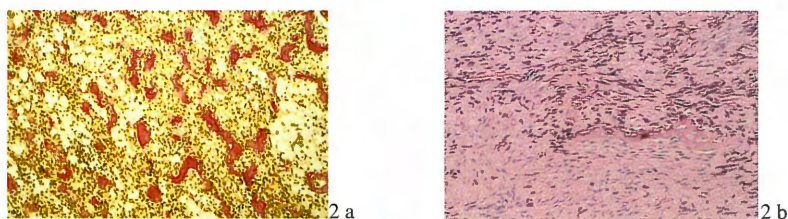


Fig. 2 a - Displasia fibrosa evidenciando abundante formação de osso imaturo (corado de vermelho), separado por um estroma fibroblástico, densamente celular mas sem atipia nuclear (v. Gieson, 100 x).

Fig. 2 b - Osteossarcoma de baixo grau de malignidade, intra-medular, constituído por elementos fusocelulares de baixa atipia e escassa actividade mitótica, com formação de osteoide (H.E., 170 x).

cirurgiões acreditarem que o exame histológico é infalível para o diagnóstico, isto é, que na observação de lâminas está sempre o diagnóstico. Segundo a sua opinião, apenas 20 a 25% das lesões tumorais ósseas podem ser correctamente identificadas pela observação histológica isolada (sem conhecimento da clínica e da imagem).

De um modo geral, especialistas em patologia óssea sabem que apenas uma cooperação anátomo-clínico-radiológica permite um trabalho sério. Uma grande proporção de tumores ósseos mostra imagens histológicas e radiológicas consistentes com mais do que uma entidade, e é na intercepção desses dois conjuntos de hipóteses que está a chave do diagnóstico.

De qualquer modo, é importante realçar que mesmo um diálogo estreito inter-disciplinar é passível de erros e talvez seja preferível dizer que um trabalho conjunto leva concerteza a uma interpretação mais correcta, o que não implica sempre um diagnóstico irrepreensível.

Terminando, refiro apenas, em relação a estes dois grandes grupos de neoplasias, que uma das causas mais frequentes de erros no diagnóstico resulta do facto de haver sarcomas com anaplasia discreta e subtil e, por outro lado, existirem lesões pseudo-sarcomatosas com pleomorfismo evidente.

3 - Colheita do material.

O diagnóstico passa pela observação histológica do tecido tumoral e, portanto, pela sua colheita.

Na investigação das lesões ósseas está sempre indicada a execução de uma biópsia, enquanto que esta só está recomendada em massas dos tecidos moles com tamanho superior a

Ressecção em bloco

Na *ressecção tumoral em bloco* deve ser colhido, para estudo histológico, um fragmento por centímetro de diâmetro da lesão.

Nos casos dos sarcomas submetidos a quimioterapia pré operatória, outros tipos de procedimento são obrigatórios (ver adiante), para uma conveniente avaliação do grau de necrose tumoral.

No material de ressecção cirúrgica é possível, ao anátomo-patologista, confirmar ou corrigir um diagnóstico feito por biópsia. As peças de ressecção permitem ainda uma avaliação das linhas de ressecção, constatar o envolvimento vasculo-nervoso e a existência ou não de metástases ganglionares (figs. 6.a e 6.b).

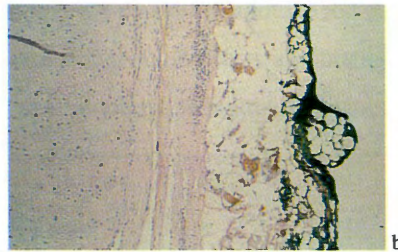
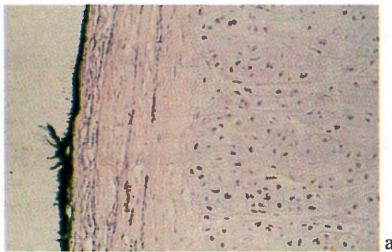


Fig. 6 a - Condrossarcoma de um corpo vertebral mostrando a margem de ressecção cirúrgica corada de negro (marcação com tinta da china). É evidente o tumor ser apenas recoberto por uma pseudo cápsula fibrosa - ressecção marginal (H.E., 100 x).

Fig. 6 b - Outro condrossarcoma cujos limites da ressecção cirúrgica mostram ser o tumor envolvido por tecido são (normal) da região - ressecção cirúrgica alargada (H.E., 100 x).

4 - Procedimentos técnicos gerais

Biópsia Extemporânea

Consiste num procedimento técnico que permite um diagnóstico rápido (alguns minutos), mas nem sempre definitivo. O congelamento dos tecidos (método de fixação usado neste tipo de exame) origina artefactos tissulares, causados pelos cristais de gelo, que dificultam a interpretação (fig. 7). Nos tumores ósseos só pode eventualmente ser realizada em

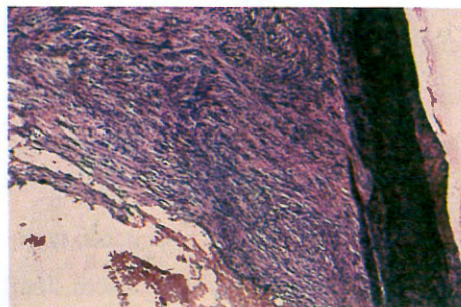


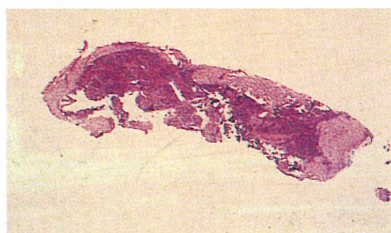
Fig. 7 - Exame extemporâneo - A técnica de congelação leva a artefactos múltiplos, tornando difícil a apreciação da morfologia das células.

A respeito das *biópsias extemporâneas*, refira-se que levantam problemas de diversa natureza. Embora possam ser realizadas em *tumores ósseos* (quase sempre sem matriz calcificada), são de difícil valorização, requerendo grande experiência por parte do patologista na observação deste tipo de material congelado. A maioria dos patologistas prefere que decisões terapêuticas sejam tomadas com base em relatórios feitos em material incluído em parafina. Na opinião de Chang⁽⁶⁾, o exame extemporâneo em *neoplasias dos tecidos moles* pode ter valor para avaliar se o material colhido na biópsia cirúrgica contém tumor viável. Devido aos critérios subtis que são necessários usar para distinguir tumores benignos de tumores malignos dos tecidos moles e à necessidade de um *grading* correcto no planeamento de um tratamento definitivo, o diagnóstico só deve ser baseado em cortes de parafina.

Biópsia por agulha

A *aspiração por agulha fina* (habitualmente de 21 a 23 gauge) promove a aspiração de células tumorais. O seu uso é um pouco limitado porque, mesmo a observação por citopatologista experimentado, não permite muitas vezes a distinção entre os diferentes tipos de sarcoma, nem tão pouco avaliar o seu grau histológico. Tem contudo um certo valor em lesões pouco acessíveis (das vértebras e do retroperitонеu).

Um pouco diferente se pode comentar o que respeita à *biópsia por agulha com colheita de quantidade suficiente de material que permita o estudo histológico*. Este método está cada vez mais difundido e é amplamente recomendado por Schajowicz⁽⁴⁾, por ser tecnicamente simples, com baixo risco para os doentes, permitindo a obtenção de material a diferentes níveis da lesão. Se o material conseguido é de pequenas dimensões, o procedimento pode ser repetido 2 a 3 vezes e, eventualmente, recorrer por fim à biópsia cirúrgica. Segundo é referido por aquele autor, passou a usar-se este método em muitos centros (Instituto Rizzoli em Bolonha, M D Anderson Institute em Houston, Texas) para avaliar a resposta à quimioterapia. Do mesmo modo, estudos comparativos recentes entre os resultados obtidos através de biópsias cirúrgicas e os conseguidos por biópsia



por agulha, mostraram ser possível um diagnóstico correcto com o último método em cerca de 90% dos casos⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ (fig. 5).

Fig. 5 - Biópsia por agulha contendo tecido tumoral (zona mais corada; H.E., 10 x).

Seguem-se os passos de rotina do processamento do material, culminando na inclusão em parafina, no corte em micrótomo e na coloração por hematoxilina-eosina.

“Imprint” da lesão

A observação citológica das lâminas de *imprint*, no tipo de neoplasias que aqui englobamos, permite eventualmente o diagnóstico de benignidade/malignidade, sendo mais difícil (ou até impossível) determinar a histogénese da neoplasia. Deve contudo ser sempre executado pois pode auxiliar na avaliação correcta da morfologia celular. Para isso faz-se uma *impressão* com a lâmina numa superfície de corte recente. O material aderente à lâmina é fixado como se de um esfregaço citológico se tratasse, isto é, ao ar, utilizando laca do cabelo ou aplicando um fixador próprio para citologia, existente no mercado. Seguidamente fazem-se colorações de acordo com as necessidades ou preferências.

5 - Procedimentos técnicos especiais

Imuno-histoquímica

Com o aparecimento de soros com anticorpos monoclonais susceptíveis de serem utilizados em cortes de parafina, o estudo das lesões tumorais por técnicas de imuno-histoquímica tornou-se parte da rotina de qualquer laboratório de anatomia-patológica. Os anticorpos monoclonais permitem diferenciar tipos de células morfológicamente semelhantes, pondo em evidência características antigénicas próprias.

Para a utilização dos anticorpos podem ser usados diversos meios técnicos, desde a imunofluorescência, aos cortes de congelação e aos cortes de parafina. Os dois primeiros, embora mais fidedignos pela melhor preservação da antigenicidade celular, levantam problemas no seu uso como rotina, pois obrigam à existência de material congelado. Toda a investigação laboratorial, em relação aos anticorpos monoclonais, tem sido no sentido de os tornar próprios para utilização em cortes de parafina, procedimento técnico de rotina. Contudo, ainda hoje existem vários anticorpos que apenas funcionam em cortes de congelação (sobretudo os da linhagem linfoide).(Figs. 9a e 9b).

Para o patologista interessado em patologia óssea, seria de fundamental importância a possibilidade de utilizar um anticorpo monoclonal dirigido contra as células do osteossarcoma. Já foram produzidos anti-soros com estas características por diversos investigadores

porções não calcificadas da neoplasia. Contudo a sua utilização é limitada pelo facto de não preencher os requisitos necessários justificativos de uma biópsia extemporânea, isto é, raros são os casos, em patologia músculo-esquelética, em que medidas cirúrgicas curativas definitivas tenham de ser tomadas imediatamente com base no resultado de um exame extemporâneo. Contudo, pode ser usado correctamente para confirmar, aquando da execução de uma biópsia cirúrgica, se o tecido colhido engloba tumor viável e não apenas tecido necrosado.

Procedimento de rotina

Por rotina, o material de biópsia ou de ressecção cirúrgica é fixado numa solução tamponada de formalina a 10%. Podem eventualmente utilizar-se outros tipos de fixadores, como por exemplo o álcool a 80%, para uma melhor visualização do glicogénio intra-celular, importante na avaliação dos sarcomas de células redondas, pela positividade conhecida do sarcoma de Ewing e do rhabdomyosarcoma (fig. 8).

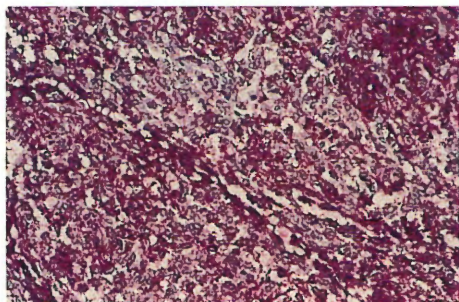


Fig. 8 - Sarcoma de Ewing extra-esquelético. A riqueza em glicogénio das células tumorais é posta em evidência com o P.A.S. (P.A.S., 200 x).

Os fragmentos ósseos, depois de fixados, têm de ser submetidos a um processo de descalcificação. Para isso, utilizam-se soluções ácidas mais ou menos fortes que são também mais ou menos agressivas para as estruturas dos tecidos. O descalcificador ideal é aquele que estabelece uma situação de compromisso entre boa qualidade morfológica e rapidez de descalcificação.

Habitualmente utilizamos o ácido nítrico a 5%, que obriga a um tempo de descalcificação

variando entre 24-48-72 horas, quando os fragmentos colhidos têm uma espessura não superior a 5mm. Uma temperatura entre 36°C e 40°C associada a uma agitação contínua pode diminuir o tempo de descalcificação.

Em material pouco calcificado, ou composto apenas por osso esponjoso, utilizamos habitualmente um descalcificador orgânico que é o ácido etileno-diamino-tetracético (EDTA) introduzido por Birge e Imhoff em 1952⁽¹¹⁾. Este descalcificador é excelente pela preservação da morfologia do tecido, respeitando muitos dos antigénios celulares, o que é ideal para o uso de marcadores imuno-histoquímicos. Tem contudo o óbice de ser bastante lento.

cruzadas, de artefactos de coloração. Os resultados da imuno-histoquímica devem ser sempre ponderados com o aspecto histo-morfológico, isto é, um diagnóstico não deve basear-se num resultado positivo para um determinado marcador, quando as características morfológicas são incompatíveis com esse diagnóstico (Tabela I).

Microscopia electrónica

A microscopia electrónica foi de fundamental interesse no estudo de tecidos normais e de lesões neoplásicas, tendo contribuído para entender a génese de algumas neoplasias. No entanto, ela constitui um método no qual poucos patologistas têm experiência, além de ser dispendioso e de obrigar a um procedimento técnico, logo *ab initio*, fora do âmbito da rotina do laboratório. Na verdade, o material colhido para ser estudado tem de ser fixado num fixador próprio, habitualmente o glutaraldeído.

A microscopia electrónica permite a observação da estrutura celular e das suas organelas, bem como de determinados constituintes específicos de um tipo de tecido ou de neoplasia.

No campo da patologia óssea, a microscopia electrónica permitiu demonstrar que alguns adamantinomas têm efectivamente uma origem epitelial (pela presença de filamentos intermediários de queratina, de desmossomas e de membrana basal), que os cordomas têm origem na notocorda e que os osteblastomas têm origem osteoblástica.

Contudo, com a expansão da imuno-histoquímica, a microscopia electrónica perdeu muito no campo do diagnóstico por diversas razões: o primeiro método é de mais fácil e cómoda utilização; quando uma neoplasia perde as características de diferenciação que permitiriam o reconhecimento por técnicas de imuno-histoquímica, perde também, quase sempre, as características celulares dessa mesma diferenciação na microscopia electrónica.

Apesar de tudo, a microscopia electrónica ainda é o método mais útil no diagnóstico diferencial dos sarcomas de células redondas, identificando estruturas específicas nos rabiomiossarcomas (microfilamentos de miosina e actina), neuroblastomas (prolongamentos dendríticos com microtúbulos e grânulos intra-citoplasmáticos de pequenas dimensões e electrão-densos) ou não identificando nenhuma destas estruturas no caso do sarcoma de Ewing, onde as células de núcleo redondo mostram um citoplasma muito pobre em organelas e com depósitos de glicogéneo (fig. 11). Põe também em evidência estruturas características de deter-

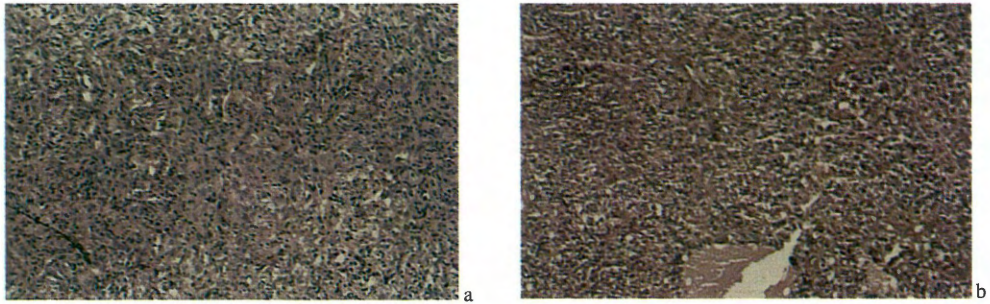


Fig. 9 a - Tumor de células redondas de uma costela (H.E. 40 x).

Fig. 9 b - A mesma lesão evidenciando forte positividade par a Antígeno Leucocitário Comum, indicando tratar-se de um linfoma (LCA, Avidina-biotina, 200 x).

(12)(13)(14)(15)(16), mas o seu uso ainda não passou do plano experimental, não tendo a sua utilização, na rotina diagnóstica, tido eco nas diversas instituições de renome.

Também se pretendeu distinguir osteossarcomas de condrossarcomas ou de tecido ósseo reactivo através da caracterização do tipo de colagéneo (tipo I, presente preferencialmente na matriz osteoide dos osteossarcomas, tipo II fazendo parte sobretudo dos condrossarcomas; tipo III, componente de diferentes tipos de tecido conjuntivo), ou de proteínas ósseas não colagénicas (osteonectina e osteocalcina). Contudo, as sobreposições são frequentíssimas, o que limita o seu uso como meio de decisão diagnóstica.

A utilização de soros monoclonais tem a sua expressão máxima nos tumores dos tecidos moles e em casos específicos de tumores ósseos. É por exemplo fundamental no diagnóstico diferencial dos sarcomas de células redondas (sarcoma de Ewing, metástase de neuroblastoma, tumores neuro-ectodérmicos periféricos, linfoma não Hodgkin, carcinomas de células pequenas, rabdomiossarcoma) e em sarcomas fusocelulares (schwanoma maligno, leiomiossarcoma, sarcoma sinovial monofásico, fibrossarcoma) (fig. 10).

Contudo, a avaliação dos resultados imuno-histoquímicos estão, como era de esperar,

também dependentes do observador: do seu conhecimento preciso sobre a utilidade dos marcadores, das possibilidades de reacções

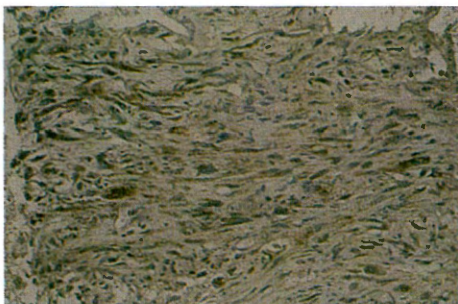


Fig. 10 - Sarcoma fusocelular dos tecidos moles, tendo as células tumorais evidenciado positividade para o marcador muscular liso - Actina - indicando tratar-se de um leiomiossarcoma (alfa-actina, avidina-biotina, 60x2)

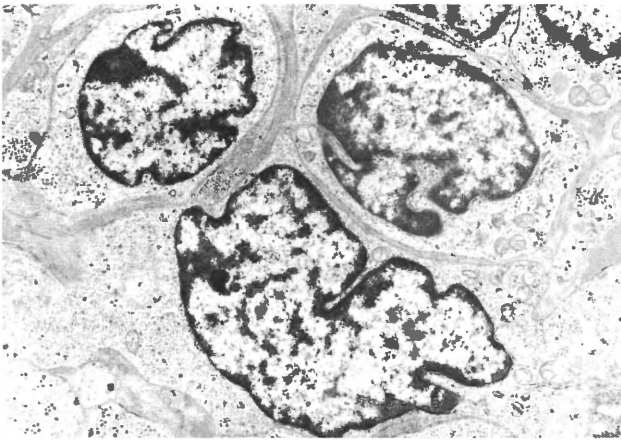


Fig. 11 - No citoplasma das células do Sarcoma de Ewing observam-se, além de mitocôndrias e aparelho de Golgi, abundante quantidade de glicogénio (M.E. 6450x).

minados tipos de tumor como sejam: melanossomas nos sarcomas de células claras e nos melanomas; corpos de Weibel-Palade nos tumores vasculares ou grânulos de Birbeck nos histiócitos da Histiocitose X.

De qualquer modo o sucesso do diagnóstico através da microscopia electrónica depende essencialmente da habilidade do patologista em

limitar o leque de diagnósticos possíveis para procurar as estruturas específicas.

Análise do DNA celular

A análise do conteúdo do DNA celular tem sido alvo de estudos, de modo a permitir que os dados obtidos possam ser aplicados à prática clínica, embora sem interesse para o diagnóstico diferencial de entidades nosológicas distintas.

Dois métodos fundamentais são utilizados: a citometria de fluxo e, mais recentemente, a citometria estática.

Na ***citometria de fluxo*** é feita a análise de uma suspensão celular, contendo entre 10.000 e 20.000 células, que são coradas com uma substância fluorescente. O fluxo celular é enviado através de um feixe e contada a absorção do sinal de fluorescência que é comparado com o de células *standard*.

O material é obtido através da colheita directa num tumor sólido ou num fragmento da lesão já incluído em parafina. Em ambos os casos o tecido é sujeito a digestão enzimática que promove então a desagregação celular.

Na ***citometria estática*** as medições são feitas num microscópio pela observação de lâminas que contêm um esfregaço citológico. Este pode ser obtido por *imprint* da lesão, por centrifugação ou também pela preparação enzimática de material já existente incluído em parafina.

Embora com procedimentos técnicos e de análise um pouco diferentes, ambos os métodos

TABELA I (17)

ANTIGÉNEO	LOCALIZAÇÃO	TUMORES QUE O EXPRESSAM
Queratinas	Cito-esqueleto de células epiteliais	Tumores epiteliais Mesoteliomas Sarcomas epitelioides Sarcoma sinovial Cordoma Tumor rabdoide Alguns sarcomas (raro)
EMA (epithelial membrane antigen)	Células epiteliais Perineuro Células meningoteliais	Sarcoma sinovial Sarcoma epiteliode Alguns mesoteliomas Alguns neurofibromas Meningioma
Vimentina	Cito-esqueleto de células mesenquimatosas	Quase todos os sarcomas Alguns linfomas Alguns carcinomas Melanoma
LCA (antigénico leucocitário comum)	Células hematopoiéticas da linha branca	Quase todos os linfomas
Actina muscular (alfa e gama)	Músculo esquelético, cardíaco e liso Miofibroblastos Células mioepiteliais	Tumores do músculo esquelético, cardíaco e liso Grande variedade de tumores e pseudotumores com miofibroblastos
Desmina	Músculo esquelético, cardíaco e liso	Tumores do músculo esquelético, cardíaco e liso Expressão aberrante em alguns tumores como: Histiocitoma fibroso angiomatoide, Histiocitoma fibroso maligno, lipossarcoma, Sarcoma de Ewing
CD34	Células mãe hematopoiéticas Células endoteliais Células dendríticas	Dermatofibrossarcoma protuberans Tumor fibroso solitário Tumores do estroma gastro-intestinais Tumores benignos das bainhas nervosas Sarcoma epiteliode
Antigénico associado ao Factor VIII	Endotélis vasculares Alguns endotélis linfáticos	Tumores benignos vasculares Hemangioendotelioma Alguns angiossarcomas Alguns linfangiomas
Proteína S100	Células schwânicas e gliais Músculo esquelético Condrócitos Lipócitos Alguns macrófagos Células mioepiteliais	Tumores benignos e malignos das bainhas nervosas Melanoma Condromas Alguns condrossarcomas Lipomas Alguns lipossarcomas Histiocitose X Cordomas Células de sustentação em paragangliomas Neuroblastomas Rabdomiomas Alguns rabdomiossarcomas
HBA-71	Glicoproteína de superfície presente em células com aumento do MIC2	S. de Ewing Tumores primitivos neuroectodérmicos periféricos

morfológico, constituindo apenas um complemento na avaliação do *grading*. De facto, Pape et al.⁽²⁰⁾ demonstraram, através do estudo de 64 sarcomas histologicamente diferentes, que a diferença de sobrevida aos 5 anos era muito ténue quando nos baseávamos apenas na ploidia, verificando-se uma sobrevida de 59% nas lesões diploides contra 43% nos sarcomas aneuploides.

Biologia molecular e citogenética

Algumas palavras dirigidas a este tema, não só para esclarecer um pouco sobre a sua técnica, como também para alertar os interessados para um campo moderno e imenso da investigação que é o da biologia celular e molecular, parecendo à partida dirigida apenas a biólogos e a químicos. No entanto, os pontos cruciais nas investigações, embora realizadas por não médicos - pela sua alta especificidade -, têm tido como fito a sua aplicação ao diagnóstico e, eventualmente, ao prognóstico de neoplasias malignas de diversas origens.

Desde há longa data que se entende que, subjacente à lesão tumoral, existem alterações celulares a nível molecular genético com transformação de um clone celular e proliferação desorganizada⁽²¹⁾. As investigações incidiram inicialmente em neoplasias hematológicas, sendo relativamente recentes os estudos feitos em tumores sólidos. Estes estudos abriram um campo pleno de expectativas na compreensão dos mecanismos subjacentes à tumorigénese.⁽²²⁾

Várias técnicas têm vindo a ser usadas para caracterizar os genes humanos e, naturalmente, os genes de células tumorais ou o modo como se expressam. Todas elas se baseiam essencialmente no princípio da complementaridade das bases no DNA, pelo que uma hélice de DNA simples (desnaturada) terá tendência à formação da hélice dupla, em laboratório, aquando em condições óptimas, obtendo-se assim uma hélice híbrida. Se conhecermos a constituição da hélice que se ligará à hélice a estudar, facilmente se sabe quais as bases (complementares) que formam a hélice de DNA a investigar. Ao segmento de DNA conhecido chama-se *prova*. Estas provas podem ser sintéticas ou obtidas através de propagação num hospedeiro microbiológico. A investigação tem sido feita no sentido do conhecimento do genoma humano e, portanto, dos genes que estão relacionados com o crescimento celular, isto é, com o desenvolvimento de neoplasias. As técnicas mais vulgarmente usadas são as de *Southern blot* e a de *PCR* (*polimerase chain reaction*)⁽²³⁾. A primeira utiliza princípios de fraccionamento do DNA e sua análise num gel electroforético. A segunda, tem a vantagem de permitir utilizar material existente em parafina e ainda de amplificar um gene *in vitro*, sendo

permitem quantificar o DNA nas diferentes fases do ciclo celular. As células normais (diploides), apresentam um histograma característico, constituído por três fases diferentes que representam três estadios da multiplicação celular (fig. 12): a fase G₁, a fase S e a fase G₂. A primeira traduz

a fase de *repouso* celular, durante a qual as células possuem o conteúdo de DNA inerente às células diploides. O valor da ordenada, isto é, a altura dos picos, traduz a quantidade de células que se encontram nessa fase. A fase S do ciclo celular representa a duplicação do DNA. No histograma a percentagem de células nesta fase indica-nos o grau de proliferação de uma população celular. Por último, a fase G₂ do histograma representa as células com quantidade dupla de DNA após a replicação cromossômica e anterior à divisão celular.

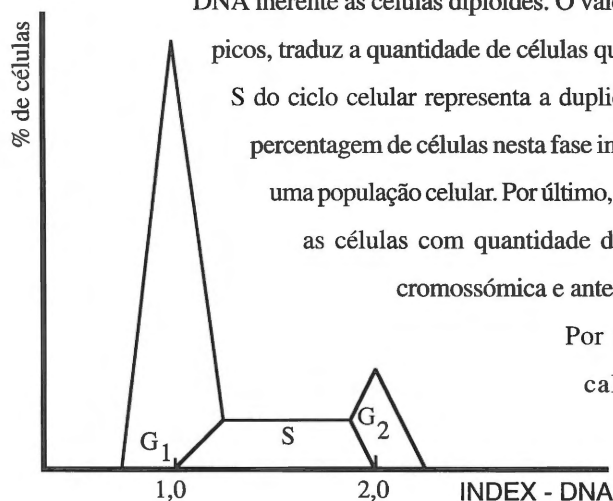


Fig. 12 - Esquema de um histograma normal relacionando o índice de DNA e a percentagem de células em cada fase.

Por convenção o *índice de DNA* é calculado pela equação obtida dividindo a fluorescência do DNA nas células normais standard na fase G₀-G₁ e o das células a estudar durante a mesma fase. Assim, um

índice de DNA de 1 indica que as células contêm DNA semelhante ao das células normais. Pelo contrário um índice de 2 indica que as células a estudar têm um teor em DNA 2 vezes superior ao das células normais (são portanto tetraploides).

Estudos recentes de citogenética em tumores ósseos e dos tecidos moles⁽¹⁸⁾ revelaram serem os métodos de citogenética muito mais sensíveis para detectar anomalias cromossômicas do que a análise citométrica. Este método é grosseiro na medida em que grande percentagem de tumores malignos se mostram diploides (ou periploides), havendo também casos de tumores benignos, como lipomas e leiomiomas, que evidenciaram aberrações cromossômicas.⁽¹⁹⁾

Até à data, o interesse maior da análise do DNA celular consiste em atribuir-se-lhe um valor prognóstico. Constituiria, com outros parâmetros (atipia celular, número de mitoses), um indicador da maior agressividade da neoplasia ou, reconhecendo populações residuais mais agressivas após a terapêutica, obrigaria a um tratamento mais vigoroso.

Contudo os parâmetros do DNA devem ser analisados no contexto clínico e histo-

por vezes características de determinadas entidades e, portanto, às quais se atribuem um certo valor diagnóstico (Tabela II)

TABELA II
Anomalias citogenéticas em tumores malignos dos tecidos moles ⁽³⁰⁾

Tipo Histológico	Características citogenéticas	Frequência	Valor diagn.
Sarcoma de células claras	t(12;22)(q13;q12)	> 75%	sim
Dermatofibrossarcoma protuberans	Cromossoma 17 em anel	> 75%	sim
Sarcoma de Ewing (ósseo e extra-esquelético)	t(11;22)(q24;q12)	95%	sim
Condrossarcoma mixoide extraesq.	t(9;22)(q31;q12)	50%	sim
Fibrossarcoma infantil	+ 8, + 11, +17, + 20	90%	sim
Hemangiopericitoma	Translocação em 12q13	> 25%	não
Tumor intra-abd. de cél. redondas	t(11;22)(p13;q12)	> 50%	sim
Leiomiossarcoma	Delecção de 1p	75%	não
Lipossarcoma			
mixoide	t(12;16)(q13;p11)	75%	sim
pleomórfico	Aberrações múltiplas	90%	não
bem diferenciado	Cromossoma 12 em anel	80%	sim
Histiocitoma fibroso maligno			
alto grau	Aberrações múltiplas	90%	não
mixoide	Cromossomas em anel	>50%	?
Schwanoma maligno	Aberrações múltiplas	90%	não
Mesotelioma	Delecção de 1p, 3p e 22q	90%	sim
Neuroblastoma			
de bom prognóstico	Hiperdiploidia	90%	sim
de mau prognóstico	Delecção 1p	90%	sim
Tumor neuroectodérmico	t(11;22)(q24; q12)	95%	sim
Rabdomiossarcoma			
alveolar	t(2;13)(q35;q14)	80%	sim
embrionário	+2q, +8, +20	80%	?
Sarcoma sinovial	t(X;19)(p11;q11)	95%	sim

Pode parecer estranho, neste capítulo dedicado à anatomia-patológica, inserir estes dados sobre biologia molecular e citogenética. Contudo cada vez mais o anátomo-patologista não é apenas um morfologista, tendo ao seu alcance (quando tecnicamente possível) meios

posteriormente analisado por hibridização, electroforese ou de sequências de DNA.

Vários genes estão implicados na tumorigénese⁽²⁴⁾, podendo ser agrupados em:

- *Oncogenes que estão implicados na proliferação celular;*
- *Genes de supressão tumoral que inibem a proliferação celular.*

Oncogenes

Os genes de proliferação celular ocasionam proliferação tumoral desmesurada na medida em que, por várias vias, podem ver as suas funções alteradas dando origem a uma actividade anormal do oncogene. Diversos mecanismos estão implicados consoante também os respectivos oncogenes, como sejam mutações, translocações (que levam a um alto nível de expressão do oncogene ou então à síntese de uma proteína anormal), ampliação (com acumulação de cópias adicionais de um gene desproporcional em relação ao número de cromossomas - N myc).⁽²⁵⁾

Genes de supressão tumoral

Chamam-se assim pelo facto de ser conhecido que, se *in vitro* células normais forem induzidas a fundirem-se com células tumorais, as células híbridas delas resultantes, injectadas em animais de experiência, já não terão a capacidade de formar tumores⁽²⁶⁾. Isto deve-se à presença, nas células híbridas, de cromossomas normais que têm o poder de suprimir a capacidade das células tumorais se multiplicarem.

Estes genes, que têm então a capacidade de inibir a multiplicação celular, podem por sua vez ser suprimidos se sofrerem inactivação por mutações somáticas, por alterações na sequência do DNA ou por rearranjos cromossómicos. Como exemplos com mais importância para o tema aqui tratado, temos o *p53* (cuja função normal é restringir o crescimento celular)⁽²⁷⁾ e o *Rb* (gene da hereditariedade do retinoblastoma).⁽²⁸⁾

Na verdade o *p53* é dos genes de supressão tumoral que quando alterado mais está implicado no desenvolvimento de diversas neoplasias malignas dos tecidos moles. É possível pôr em evidência estas alterações em cerca de 20 a 30% dos seguintes tumores: histiocitoma fibroso maligno; leiomiossarcoma; lipossarcoma; rabiomiossarcoma.⁽²⁹⁾

Sob influência do gene *ras* (também um gene de supressão tumoral) observa-se uma mutação no cromossoma 17 (gene NF1) responsável pela doença de van Recklinghausen e, portanto, pelo aparecimento de neurofibromas.⁽³⁰⁾

O estudo cromossómico de diversos tumores pôs em evidência alterações citogenéticas

TABELA III
Classificação Histológica dos
Tumores Malignos dos Tecidos Moles
(Enzinger - 1995)

1. Tumores fibrosos

Fibrossarcoma

- a. Fibrossarcoma do adulto
- b. Fibrossarcoma infantil e congênito
- c. Fibrossarcoma inflamatório

2. Tumores fibro-histiocíticos

Histiocitoma fibroso maligno

- a. Histiocitoma fibroso estoriforme-pleomórfico
- b. Histiocitoma fibroso mixoide
- c. Histiocitoma fibroso xantomatoso (inflamatório)

3. Tumores lipomatosos

Lipossarcoma

- a. Bem diferenciado
 - Lipossarcoma lipoma-like
 - Lipossarcoma esclerosante
 - Lipossarcoma inflamatório
- b. Lipossarcoma mixoide
- c. Lipossarcoma de células redondas (mal diferenciado)
- d. Lipossarcoma pleomórfico
- e. Lipossarcoma desdiferenciado

4. Tumores do músculo liso

Leiomiossarcoma

Leiomiossarcoma epitelióide

5. Tumores do músculo esquelético

Rabdomiossarcoma

- a. Rabdomiossarcoma embrionário
- b. Rabdomiossarcoma botrioide
- c. Rabdomiossarcoma fusocelular
- d. Rabdomiossarcoma alveolar
- e. Rabdomiossarcoma pleomórfico

Rabdomiossarcoma com diferenciação gangliônica (ectomesenquimoma)

6. Tumores dos vasos linfáticos e sanguíneos

Angiossarcoma e linfangiossarcoma

Sarcoma de Kaposi

7. Tumores perivasculares

Tumor glômico maligno

Hemangiopericitoma maligno

auxiliares que contribuirão certamente para um diagnóstico mais elaborado. Ao patologista cabe integrar as informações colhidas, através destes meios sofisticados, com os aspectos histo-morfológicos clássicos que conhece.

6 - Classificação dos tumores malignos musculo-esqueléticos

Tumores Malignos dos Tecidos Moles

A elaboração de uma classificação histológica compreensível, isto é, que tivesse como base a verdadeira origem das neoplasias, demorou muito tempo, tendo sido um processo muito lento. Na verdade, as classificações iniciais basearam-se apenas nos aspectos morfológicos, enquadrando as neoplasias em *sarcoma de células redondas*, *sarcoma pleomórfico* ou *sarcoma fusocelular*.

Com o advento de técnicas mais sofisticadas de diagnóstico, foi possível *tentar* uma classificação baseada sobretudo na histogénese da célula tumoral.

A classificação aqui apresentada (Tabela III) foi a proposta por Enzinger⁽¹⁾, é similar à classificação da Organização Mundial de Saúde de 1994⁽³¹⁾ e reuniu esforços de patologistas de 10 países diferentes. Cada uma das categorias apresenta uma forma benigna (não especificada aqui) e uma forma maligna, não querendo, contudo, isto dizer que as formas malignas se originam por transformação das benignas (situação aliás muito rara em tumores dos tecidos moles).

Tumores Malignos Ósseos

As dificuldades existentes no que respeita ao conhecimento da patologia óssea, por parte dos clínicos e patologistas, deve-se também a uma classificação dos tumores ósseos não muito clara. A Organização Mundial de Saúde (OMS) tentou, desde sempre, uniformizar a nomenclatura internacional através de uma estreita colaboração entre diferentes especialistas na matéria, oriundos de diversos países. De um modo geral os tumores ósseos têm origem nas células que produzem determinado tipo de tecido. Contudo, alguns são tão indiferenciados (como p. ex. os sarcomas de Ewing) que apenas são classificados segundo o local mais provável da sua origem. Na nova classificação da OMS⁽³²⁾ os tumores ósseos são nitidamente separados das lesões pseudo-tumorais (como os quistos, o fibroma não ossificante, o granuloma eosinófilo, etc.), sendo referido, em cada grupo, não só as variantes benignas e malignas, como também tumores de comportamento biológico incerto ou indeterminado. Vamos aqui referir apenas estes últimos e os tumores malignos (Tabela IV).

TABELA IV
Classificação dos Tumores Ósseos Malignos (OMS-1993)/
/Tumores de Comportamento Biológico Incerto

I. Tumores formadores de osso

1. Intermédios
 - a. Osteoblastoma agressivo (maligno)
2. Malignos
 - a. Osteossarcoma
 - central (medular)
 - de superfície
 - para-osteal
 - peri-osteal
 - de superfície, de alto grau

II. Tumores formadores de cartilagem

1. Malignos
 - a. Condrossarcoma (convencional)
 - b. Condrossarcoma desdiferenciado
 - c. Condrossarcoma justa-cortical (peri-osteal)
 - d. Condrossarcoma de células claras
 - e. Condroblastoma maligno ?

III. Tumor de células gigantes (osteoclastoma)

8. Tumores sinoviais

Sarcoma sinovial

- a. Bifásico (epitelial e fusocelular)
- b. Monofásico (epitelial ou fusocelular)

Tumor de células gigantes maligno das bainhas sinoviais

9. Tumores Mesoteliais

Tumor fibroso solitário maligno da pleura e do peritôneu

10. Tumores Neurais

Tumores malignos das bainhas nervosas (schwanoma maligno, neurofibrossarcoma)

- a. Tumor maligno de Triton
- b. Schwanoma maligno glandular
- c. Schwanoma maligno epitelióide

Tumor de células granulares maligno

Sarcoma de células claras (melanoma maligno das partes moles)

Schwannoma maligno melanocítico

Plexossarcoma (Tumor dos plexos autônomos gastro-intestinal)

Tumores neuroectodérmicos primitivos

- Neuroblastoma
- Ganglioneuroblastoma
- Neuroepitelioma (tumor neuroectodérmico periférico)
- Sarcoma de Ewing extra-esquelético

11. Tumores paragangliônicos

Paraganglioma maligno

12. Tumores ósseos e cartilagíneos extra-esqueléticos

Condrossarcoma extra-esquelético

- Condrossarcoma bem diferenciado
- Condrossarcoma mixóide
- Condrossarcoma mesenquimatoso

Osteossarcoma extra-esquelético

13. Tumores mesenquimatosos pluripotenciais

Mesenquimoma maligno

14. Miscelânea

Sarcoma alveolar das partes moles

Sarcoma epitelióide

Tumor rabdoide maligno extra-renal

Tumor de pequenas células desmoplásico

15. Tumores não classificáveis

TABELA V
Grau histológico

PARÂMETROS	SCORE
Graus de diferenciação	
semelhante ao tecido adulto normal (p. ex. lipossarcoma bem diferenciado)	1
tipo de tumor facilmente reconhecível (p. ex. sarcoma alveolar das partes moles)	2
tumor de tipo incerto (p. ex. sarcoma indiferenciado)	3
Necrose tumoral	
ausência de necrose em todas as lâminas	0
necrose inferior a 50%	1
necrose superior a 50%	2
Actividade mitótica	
0-9 mitoses/10 CGA ^(*) (2)	1
10-19 mitoses/10 CGA	2
20 ou mais mitoses/10 CGA	3

GRAU HISTOLÓGICO	TOTAL DO SCORE
Grau 1	2, 3
Grau 2	4, 5
Grau 3	6, 7, 8

(*) CGA - Campo de Grande Aumento

Estes parâmetros, embora tenham sido primeiramente definidos para aplicação em sarcomas dos tecidos moles, também podem ser aplicados aos tumores malignos ósseos.

Por último, referiremos que alguns tumores malignos dos tecidos moles contêm na sua classificação histológica os dados necessários que permitem conhecer o seu grau histológico, como por ex. o lipossarcoma bem diferenciado. Pelo contrário, noutros, a sua terminologia anátomo-patológica não deixa antever o grau histológico. Nestes casos, a equipa que se dedica ao tratamento destes doente tem de se familiarizar com a nomenclatura utilizada e saber que por ex.: os lipossarcomas mixoides são sarcomas de baixo grau e que os neuroblastomas, os rabdomiossarcomas (alveolar e embrionário), ou os sarcomas de Ewing são sarcomas de alto grau.

8 - Quimioterapia neo-adjuvante e necrose tumoral

Nos últimos anos houve uma verdadeira revolução na terapêutica dos sarcomas músculo-esqueléticos com a utilização, segundo protocolos estabelecidos, da quimioterapia neo-adjuvante. O que se pretende é um aumento substancial da taxa de sobrevida e uma melhor

IV. Tumores medulares (tumores de células redondas)

1. Sarcoma de Ewing ósseo
2. Tumor neuro-ectodérmico ósseo
3. Linfoma ósseo (primitivo ou secundário)
4. Mieloma

V. Tumores vasculares

1. Intermédio ou indeterminado
 - a. Hemangio-endotelioma (epiteloide, histiocitoide)
 - b. Hemangiopericitoma
2. Maligno
 - a. Angiossarcoma (hemangio-endotelioma maligno, hemangiossarcoma, hemangio-endoteliossarcoma)
 - b. Hemangiopericitoma maligno

VI. Outros tumores do tecido conjuntivo

1. Intermédio
 - a. Fibroma desmoplásico
2. Malignos
 - a. Fibrossarcoma
 - b. Histiocitoma fibroso maligno
 - c. Lipossarcoma
 - d. Mesenquimoma maligno
 - e. Leiomiossarcoma
 - f. Sarcoma indiferenciado

VII. Outros tumores

1. Malignos
 - a. Cordoma
 - b. Adamantinoma

7. “Grading”

O tipo histológico da neoplasia não fornece habitualmente informação suficiente, ao clínico, sobre o seu comportamento biológico, pelo que é necessário proceder ao *grading* e ao *staging* para se determinar o prognóstico e planejar uma terapêutica.

Ao longo dos tempos, diversos parâmetros têm sido usados para a graduação dos tumores malignos dos tecidos moles, variando conforme os autores. Alguns definem três graus, outros quatro, optando nós pela primeira modalidade seguindo os critérios apontados por Coindre⁽³³⁾ e especificados na tabela V:

TABELA V
Grau histológico

PARÂMETROS	SCORE
Graus de diferenciação	
semelhante ao tecido adulto normal (p. ex. lipossarcoma bem diferenciado)	1
tipo de tumor facilmente reconhecível (p. ex. sarcoma alveolar das partes moles)	2
tumor de tipo incerto (p. ex. sarcoma indiferenciado)	3
Necrose tumoral	
ausência de necrose em todas as lâminas	0
necrose inferior a 50%	1
necrose superior a 50%	2
Actividade mitótica	
0-9 mitoses/10 CGA ^(*) (2)	1
10-19 mitoses/10 CGA	2
20 ou mais mitoses/10 CGA	3

GRAU HISTOLÓGICO	TOTAL DO SCORE
Grau 1	2, 3
Grau 2	4, 5
Grau 3	6, 7, 8

(*) CGA - Campo de Grande Aumento

Estes parâmetros, embora tenham sido primeiramente definidos para aplicação em sarcomas dos tecidos moles, também podem ser aplicados aos tumores malignos ósseos.

Por último, referiremos que alguns tumores malignos dos tecidos moles contêm na sua classificação histológica os dados necessários que permitem conhecer o seu grau histológico, como por ex. o lipossarcoma bem diferenciado. Pelo contrário, noutros, a sua terminologia anátomo-patológica não deixa antever o grau histológico. Nestes casos, a equipa que se dedica ao tratamento destes doente tem de se familiarizar com a nomenclatura utilizada e saber que por ex.: os lipossarcomas mixoides são sarcomas de baixo grau e que os neuroblastomas, os rhabdomyosarcomas (alveolar e embrionário), ou os sarcomas de Ewing são sarcomas de alto grau.

8 - Quimioterapia neo-adjuvante e necrose tumoral

Nos últimos anos houve uma verdadeira revolução na terapêutica dos sarcomas músculo-esqueléticos com a utilização, segundo protocolos estabelecidos, da quimioterapia neo-adjuvante. O que se pretende é um aumento substancial da taxa de sobrevida e uma melhor

qualidade de vida, esta última baseada numa terapêutica conservadora. Para melhor se avaliar o grau de eficácia da terapêutica utilizada, e predizer mais acuradamente o prognóstico, é pedido ao anátomo-patologista que proceda a uma avaliação semi-quantitativa da necrose tumoral.

Na década de 80 vários autores começaram a chamar a atenção para a boa correlação *prognóstico-porcentagem de necrose tumoral*, em osteossarcomas submetidos a quimioterapia pré operatória⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾. Os estudos eram por vezes bastante exaustivos com a observação histológica de toda a massa tumoral, o que permitiu determinar as localizações mais frequentes do tumor residual⁽³⁶⁾. Esta prática generalizou-se primeiramente a outros sarcomas ósseos e, mais recentemente, a sarcomas dos tecidos moles, em especial quando localizados nas extremidades⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾. Embora não haja ainda prova de que os doentes, cujos tumores que tenham sido considerados como respondendo à quimioterapia, estejam protegidos quanto ao desenvolvimento de metástases, também não se pode ainda afirmar, com base científica, que os doentes cujos tumores foram considerados como não respondendo, beneficiem com terapêutica alternativa pós-operatória.

Naturalmente que a avaliação histológica do grau de necrose tumoral é um dado subjectivo, dependendo não só da estimativa feita pelo patologista, como também do método usado na colheita do material.

A maioria dos trabalhos publicados sobre um protocolo de avaliação na massa tumoral total, dizem respeito a sarcomas primitivos ósseos. Alguns autores iniciaram os seus trabalhos propondo o estudo histológico da globalidade das lesões (inclusão total do material), por vezes levando à observação de uma centena de cortes histológicos⁽³⁵⁾⁽³⁶⁾⁽³⁹⁾. Desde então várias observações demonstraram que, sendo os parâmetros que definem a boa e a má resposta à quimioterapia muito latos (p. ex. mais de 90% de necrose), não estarão muito dependentes do observador. Por outro lado, será suficiente a análise de parte da massa tumoral total desde que esta seja considerada representativa.

Inicialmente Rosen⁽⁴⁰⁾ considerou 4 graus histológicos de resposta à quimioterapia:

- Grau I - Todo o tumor é viável, não sendo visíveis efeitos da quimioterapia*
- Grau II - Tumor com 5 a 95% de células malignas viáveis*
- Grau III - Permanência de focos de células malignas viáveis constituindo < de 5%*

Grau IV - Ausência de células viáveis em toda a extensão do tumor

Posteriormente Picci⁽³⁶⁾ simplificou esta classificação considerando apenas 3 grupos:

1º Boa resposta à quimioterapia - necrose tumoral superior a 90%

2º Resposta moderada à quimioterapia ... - necrose tumoral entre 60 e 90%

3º Fraca resposta à quimioterapia..... - necrose tumoral inferior a 60%

9 - Protocolo e experiência da Unidade de Tumores do Aparelho Locomotor dos Hospitais da Universidade de Coimbra

Embora a quimioterapia neo-adjuvante venha a ser praticada na Unidade desde 1986, a correlação histopatológica dos efeitos dessa mesma quimioterapia só tem vindo a ser realizada desde 1990.

O protocolo que utilizamos na colheita do material em peças de ressecção tumoral após quimioterapia, com o fito de uma avaliação da percentagem de necrose tumoral, foi por nós um pouco adaptado em relação ao descrito na literatura. Isto deve-se sobretudo ao facto da maioria dos sarcomas ósseos serem diagnosticados numa fase em que, pelas suas dimensões, obrigariam à execussão de duas, três ou quatro centenas de cortes histológicos, se pretendêssemos estudá-los na globalidade.

Descrevemos em seguida os critérios que seguimos na colheita de fragmentos para estudo histológico em casos de sarcomas músculo-esqueléticos:

- 1- Tendo em conta a massa total do tumor realizam-se cortes longitudinais (ou pelo maior eixo) paralelos.*
- 2- Se as dimensões do tumor assim o permitirem, procede-se à inclusão da massa total (habitualmente tratam-se de lesões cujo volume é inferior a 20 cm³, que corresponde aproximadamente a 60 blocos de parafina).*
- 3- Em lesões de maiores dimensões procede-se ao mapeamento de um corte longitudinal da lesão (fig. 13), colhendo-se ainda fragmentos noutras áreas, não incluindo zonas que macroscopicamente correspondam a necrose.*
- 4- Os cortes histológicos estudados são no mínimo em número de 30 e no máximo em número de 60.*
- 5- Cada lâmina é observada na sua globalidade, sendo avaliadas em termos de percentagem as seguintes áreas:*
 - a) Tumor viável - conservação da estrutura celular e arquitetural do tumor (fig. 14)*

- b) Necrose parcial - tumor necrosado com células tumorais evidenciáveis (fig. 15)
- c) Necrose total - com substituição do tecido tumoral por um tecido de reparação (fibro-vascular) (fig. 16).

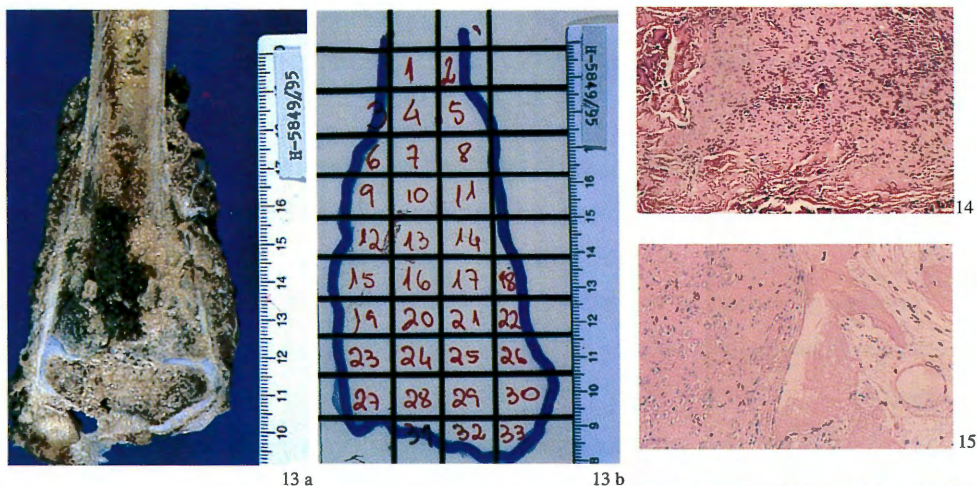


Fig. 13 - Peça operatória de um osteossarcoma do terço distal do fêmur, após quimioterapia neo-adjuvante (a) e o respectivo mapeamento para colheita de fragmentos (b).

Fig. 14 - Osteossarcoma após quimioterapia evidenciando ainda áreas de tumor viável (H.E., 100 x).

Fig. 15 - Neste osteossarcoma após quimioterapia vê-se a transição entre áreas de necrose tumoral (à direita) e outras com a presença de células tumorais dispersas (H.E., 100 x).

Fig. 16 - Entre as trabéculas ósseas observa-se um tecido fibro-vascular que substituiu o tecido tumoral (H.E., 100 x).

Considerados estes parâmetros, as lesões são classificadas em 4 grupos (semelhantes aos de Picci, apenas com uma discreta diferença) (Tabela VI):

- A - Tumor responsivo - Boa resposta à quimioterapia - Existência de mais de 90% de necrose tumoral total e apenas 10% de tumor viável
- B - Tumor responsivo - Boa resposta à quimioterapia - Existência de mais de 90% de necrose tumoral (incluindo necrose tumoral total, e áreas com necrose tumoral com presença de células neoplásicas isoladas - não excedendo estas 30%)
- C - Tumor responsivo parcialmente - Resposta parcial à quimioterapia - Existência de necrose total superior a 60% mas inferior a 90%, para qualquer percentagem de necrose parcial, desde que o tumor viável seja inferior a 40%.
- D - Tumor não responsivo - Sem resposta valorizável - Existência de necrose tumoral total e parcial inferior a 60%.

TABELA VI

	RESPONSIVO		RESPONSIVO PARCIAL	NÃO RESPONSIVO
	A	B	C	D
NECROSE TOTAL	> 90%	> 60%	> 60% e < 90%	< 60%
NECROSE PARCIAL	0%	< 30%	Qualquer	Qualquer
TUMOR VIÁVEL	< 10%		> 10% e < 40%	> 40%

Como se verifica pelos parâmetros aqui apontados, cabe-nos esclarecer o porquê da distinção entre *necrose total* e *necrose parcial*. De facto, a observação sistemática dos casos tratados com quimioterapia prévia à ressecção tumoral, deixou-nos algumas vezes perplexos perante campos microscópicos em que a estrutura tumoral se mostrava totalmente alterada, com edema e/ou hemorragia do estroma e focos de colagenização, isto é, sinais de evolução para a necrose. Mas no seio destas áreas era possível encontrar células tumorais, por vezes muito bizarras, com alterações da forma e da cromaticidade nuclear, provavelmente já por sofrimento celular devido aos efeitos da quimioterapia. Contudo, permanece como incógnito o destino destas células: caminharão inexoravelmente para a morte? Terão possibilidade de se regenerar e condicionar novo *renascimento* do tumor? Provavelmente acontecerão ambas as vertentes. Por isso, estas áreas que nos levavam a não saber se estariam correctamente classificadas como áreas de necrose tumoral, ou se deveriam, pelo contrário, ser consideradas como áreas de tumor viável, levaram-nos a considerá-las à parte na nossa observação. Tendo em conta a possibilidade das células tumorais residuais evidenciáveis se regenerarem, pusemos como limite no grupo B uma percentagem destas áreas inferior a 30%, o que permite incluir já nos tumores responsivos os que têm necrose total > 60%.

Como exemplos:

- Consideramos responsivo (do sub-grupo B) um tumor que apresenta 70% de necrose total com 25% de necrose parcial (necrose global de 95%)
- Consideraremos como tendo resposta parcial um tumor que apresente 60% de necrose total e 40% de necrose parcial (necrose global de 100%)

Quer isto dizer que um tumor só pode ser considerado responsivo se a sua parcela de

necrose total for superior a 60%, sendo contudo incluídos neste grupo os tumores que embora não tendo uma necrose total > 90% atingem esta soma à custa das suas áreas de necrose parcial.

10 - Características Anátomo-Patológicas Fundamentais dos Tumores Mais Comuns

Histiocitoma Fibroso Maligno

É dos sarcomas mais frequentes dos adultos envolvendo predominantemente as extremidades (ossos ou tecidos moles) e o retroperitoneu. Apresenta-se como uma massa multinodular com uma superfície de secção branco-acinzentada. Histologicamente caracteriza-se por um padrão estoriforme de elementos fusocelulares com pleomorfismo evidente, podendo, consoante os diferentes tipos, mostrar áreas de células xantomatosas ou células inflamatórias (fig. 17).

Lipossarcoma

Constitui também um sarcoma da idade adulta que atinge sobretudo a coxa e o retroperitoneu. É uma lesão que macroscopicamente se mostra mais ou menos amarelada e gelatinosa. O aspecto histológico é variável conforme o tipo, sendo elementos diagnósticos a presença de lipoblastos (fig. 18).

Fibrossarcoma

Sarcoma fusocelular que atinge sobretudo os indivíduos do sexo feminino tendo como localizações preferenciais também o retroperitoneu e as extremidades (**incluindo os ossos**). Histologicamente caracterizam-no o padrão fasciculado, sendo essencial no diagnóstico diferencial com outros sarcomas fusocelulares, **a ausência** de diferenciação muscular (fig. 19).

Rabdomiossarcoma

Compreende um grupo com espectro clínico e histo-morfológico variável, sendo contudo considerado como um sarcoma do indivíduo jovem, tendo uma distribuição topográfica muito lata. Considera-se como dado essencial para o diagnóstico a presença de rabdomioblastos e a

confirmação através de meios imuno-histoquímicos ou de microscopia electrónica da presença de filamentos de miosina e actina (fig. 20).

Sarcoma Sinovial

Sarcoma essencialmente dos tecidos moles das extremidades, atingindo adolescentes e adultos jovens. Os casos típicos mostram uma diferenciação bifásica, isto é, um componente fusocelular (sarcomatoso) e um componente epitelial (carcinomatoso). Os problemas maiores neste diagnóstico surgem em relação a outros sarcomas fusocelulares quando a neoplasia é monofásica (apenas com o componente fusocelular) (fig. 21a e b).

Schwannoma Maligno

É caracteristicamente um sarcoma da idade adulta, assemelhando-se, na maioria dos casos, a um fibrossarcoma, sendo necessário, para um diagnóstico correcto, pôr em evidência a natureza schwânica das células tumorais (fig. 22).

Sarcoma de Ewing

Englobado no grupo dos tumores de células pequenas, redondas e azuis, envolvendo predominantemente o tecido ósseo, mas sendo também conhecida a sua variante extra-esquelética. É um tumor dos adolescentes e adultos jovens, caracterizado histologicamente pelo facto das células serem positivas pelo PAS (fig. 8), pela presença de glicogéneo no citoplasma, enquanto se mostram negativas para um largo espectro de marcadores: epiteliais, nervosos, musculares e de células linfoides. Presentemente considera-se como seu marcador específico o HBA-71 que põe em evidência a expressão do gene mic-2 (fig. 23 a, b e c).

Osteossarcoma

Por definição é uma lesão maligna óssea - embora também seja referido, raramente, como neoplasia extra-esquelética - onde se verifica a produção de osteoide pelas células do tumor (fig. 24 a e b).

Condrossarcoma

Tumor maligno essencialmente ósseo, cujos elementos nucleados são capazes de sintetizar uma matriz condroide (fig. 25 a e b). Estes tumores são os que põem mais vezes problemas no diagnóstico diferencial entre benignidade e malignidade. É fácil enquadrá-los

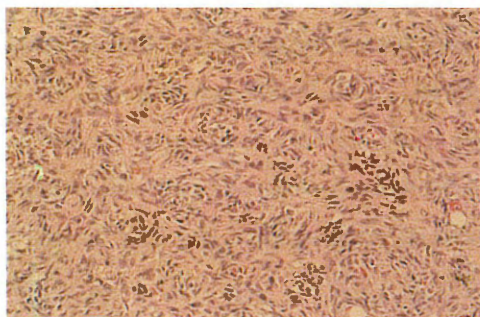
neste último grupo quando a anaplasia celular é evidente mas, em condrossarcomas do grau 1, muitas vezes só o padrão infiltrativo nas margens da lesão permite afirmar com certeza o seu carácter maligno.

Cordoma

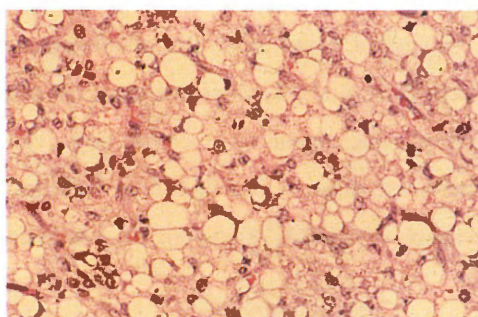
Lesão neoplásica de malignidade local envolvendo o esqueleto axial. Mostra uma arquitectura lobular e constituída por elementos de citoplasma vacuolizado (células fisalíferas) numa matriz mucoide. O diagnóstico diferencial inclui: lipossarcomas (pelo aspecto vacuolizado das células), condrossarcoma (pelo tipo de matriz e pela sua positividade antigénica para a proteína S100) e carcinomas (pela morfologia muitas vezes semelhante a células em anel e pelo facto de serem positivas para o marcador de células epiteliais - queratina) (fig. 26).

Mieloma Múltiplo/Solitário

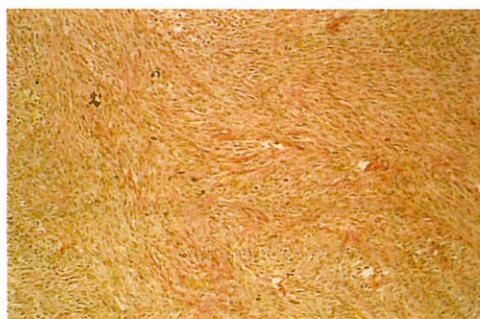
É das neoplasias ósseas mais frequentes sendo rara antes dos 40 anos. Caracteriza-a o facto de ser uma lesão densamente celular à custa de elementos plasmocitoides, mais ou menos diferenciados (fig.27).



17



18

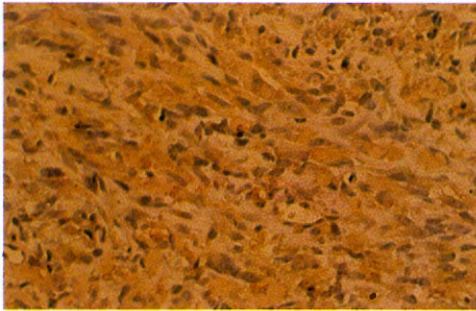


19

Fig. 17 - Histiocitoma Fibroso Maligno retroperitoneal mostrando o padrão estoriforme típico (H.E., 200 x).

Fig. 18 - Lipossarcoma com células de núcleo periférico e citoplasma com um único vacuolo central. Outras mostram a morfologia típica dos lipoblastos com múltiplos vacuolos de pequenas dimensões (H.E., 400 x).

Fig. 19 - Fibrossarcoma mostrando um padrão nitidamente fasciculado e com elementos celulares de núcleo alongado, cujo pleomorfismo é variável consoante o grau histológico da lesão (v. Gieson, 100 x).



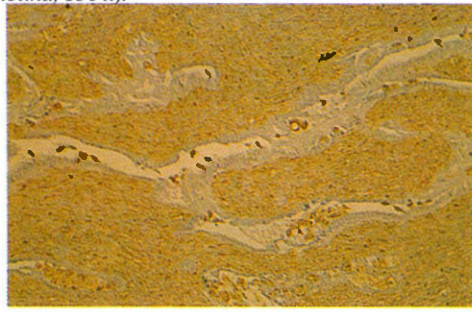
20

Fig. 20 - Sarcoma dos tecidos moles cujos elementos celulares mostravam um citoplasma amplo com imuno-reatividade para a desmina, indicando tratar-se de um rabdomiossarcoma (desmina, avidina-biotina, 200 x).

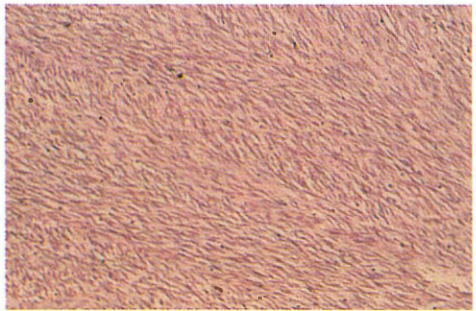


21 a

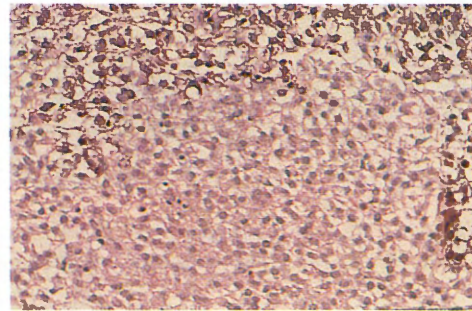
Fig. 21 - Sarcoma sinovial bifásico estando em (a) realçadas as áreas de diferenciação epitelial através da marcação por uma queratina de baixo peso molecular (MNF116). Em (b) vemos a imagem em espelho da anterior após a imuno-marcação através da vimentina (marcador mesenquimatoso) corando apenas as áreas sarcomatosas (Vimentina, avidina-biotina, 150 x).



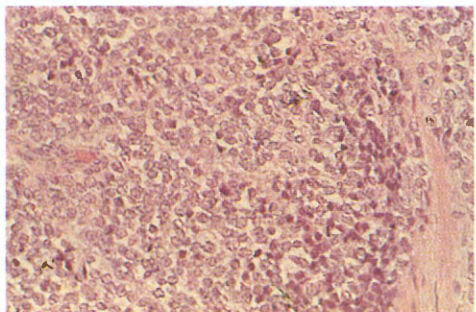
21 b



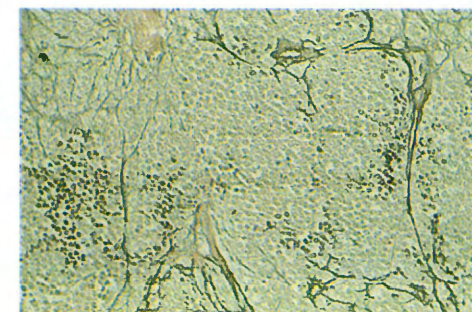
22



23 a



23 b



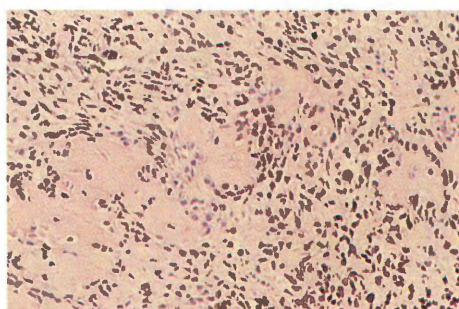
23 c

Fig. 22 - O schwannoma maligno assemelha-se ao fibrossarcoma (fig. 19) sendo por isso obrigatória a demonstração de diferenciação schwânica por marcadores próprios (proteína S100, avidina-biotina, 100x).

Fig. 23 - Sarcoma de Ewing do fêmur (a) evidenciando elementos celulares de núcleo redondo P.A.S. positivos (b) (P.A.S., 100 x) e uma pobreza em fibras colagénicas (c) (reticulina, 100 x).



24 a

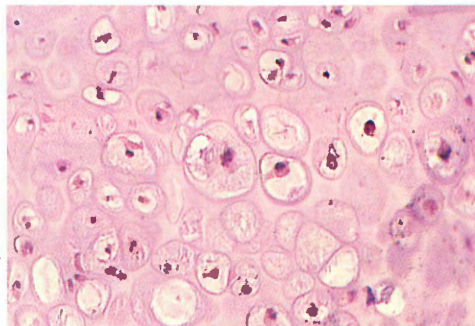


24 b

Fig. 24 - Osteossarcoma clássico, mostrando o seu aspecto macroscópico típico de envolvimento da tíbia proximal (a), com a correspondente histologia mostrando formação de abundante osteoide a partir das células tumorais (b) (H.E., 200 x).

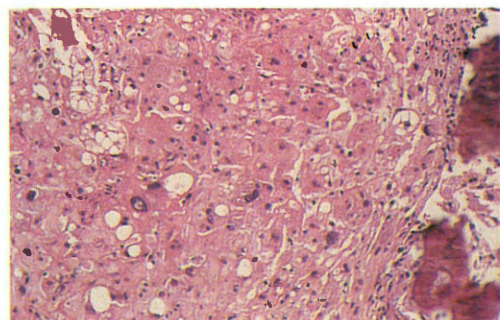


25 a

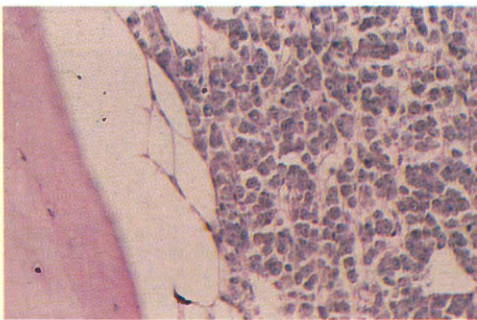


25 b

Fig. 25 - Macroscopicamente o condrossarcoma apresenta uma superfície gelatinosa e brilhante (a) e histologicamente caracterizam-no condrócitos malignos numa matriz cartilaginosa (b) (H.E., 600 x).



26



27

Fig. 26 - As células do cordoma podem possuir um citoplasma eosinófilo ou vacuolizado. Típicas são as células fisalíferas que mostram prolongamentos citoplasmáticos que unem a membrana nuclear à membrana citoplasmática (H.E., 150 x).

Fig. 27 - Plasmocitoma evidenciando uma população com diferenciação plasmablástica preenchendo os espaços medulares (P.A.S., 400 x).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Enzinger FM, Weiss S W. Soft tissue tumors. Third Edition, St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., pp. 1-16 (1995)
- (2) - Ranttako V, Ekfors TO: Sarcomas of the soft tissues in the extremities and limb girdles: analysis of 240 cases diagnosed in Finland in 1960-1969. *Acta Chir Scand* 145:385 (1979)
- (3) - Rydholm A, Berg NO, Gullberg B, et al: Epidemiology of soft tissue sarcoma in the locomotor system: a retrospective population-based study of the interrelationships between clinical and morphological variables. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 92 A:363 (1984)
- (4) - Schjowicz F. Tumors and Tumor-like Lesions of Bone: Pathology, Radiology, and Treatment. 2nd Edition., Berlin Heidelberg, Springer-Verlag, pp. 1-27 (1994)
- (5) - Glass AG, Fraumeni JF: Epidemiology of bone cancer in children. *J N C I* 44:187- (1970)
- (6) - Chang AE, Sondak VK. Clinical evaluation and treatment of soft tissue tumors, in *Soft Tissue Tumors*, ed. Enzinger FM, Weiss S W. Third Edition, St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., pp. 17-38 (1995)
- (7) - Mirra J M, Piero Picci, in *Bone Tumors: clinical, radiologic, and pathologic correlations*. Philadelphia: Lea & Febiger, pp. 13-34 (1989)
- (8) - Giuliano AE, Eilber FR: The rationale for planned reoperation after unplanned total excision of soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 3:1344 (1985)
- (9) - Ball AB, Fisher C, Pittam M, et al: Diagnosis of soft tissue tumours by tru-cut biopsy. *Br J Surg* 77:756 (1990)
- (10) — Barth RJ, Merino MJ, Solomon D, et al: A prospective study of the value of core needle biopsy and fine needle aspiration in the diagnosis of soft tissue masses. *Surgery* 112:536 (1992)
- (11) — Birge EA, Imhoff CD: Versenate as a decalcifying agent of bone. *Am J Clin Pathology* 22:192 (1952)
- (12) - Farrands PA, Perkins A, Sully L et al: Localisation of human osteosarcoma by antitumour monoclonal antibody. *J Bone Joint Surg [Br]* 65: 638 (1983)
- (13) - Baldwin RW, Pimm MV: Anti-tumour monoclonal antibodies for radioimmunodetection of tumours and drug targeting. *Cancer Metastasis Rev* 2:89 (1983)
- (14) - Embleton MJ, Rowland GF, Simmonds RG, et al: Selective cytotoxicity against human tumour cells by a Vindesine-monoclonal antibody conjugate. *Br J Cancer* 47:43 (1983)
- (15) - Wada T, Uede T, Ishii S, et al: Monoclonal antibodies that detect different antigenic determinants of the same human osteosarcoma-associated antigen. *Cancer Res* 48:2273 (1988)
- (16) - Tsai CC, McGuire MH, Mellitt RJ et al: Monoclonal antibodies to human osteosarcoma: a novel Mr 26000 protein recognized by murine hybridoma TMMR-2. *Cancer Res* 50:152 (1990)
- (17) - Enzinger FM, Weiss S W. Soft tissue tumors. Third Edition, St. Louis Mosby-Year Book, Inc., pp. 139-163 (1995)
- (18) - Mandahl N, Baldetorp B, Ferno M, et al: Comparative cytogenetic and DNA flow cytometric analysis of 150 bone and soft tissue tumors. *Int J Cancer* 53:358 (1993)
- (19) - Cooper CS, Stratton MR: Soft tissue tumours: the genetic basis of development. *Carcinogenesis* 12:155 (1991)
- (20) - Pape H, Pottgen C, Ploem JS, et al: The prognostic value of DNA content measures by image cytometry in soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 3:589 (1992)
- (21) - Nowel PC: The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* 194:23 (1976)
- (22) - Meltzer PS: Molecular biology of soft tissue tumors. In *Soft Tissue Tumors*, ed. Enzinger FM, Weiss S W. Third Edition, St. Louis, Mosby-Year Book, Inc., pp. 89-104 (1995)
- (23) - Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, et al: Primer-direct enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science* 247:1302 (1988)
- (24) - Knudson AG: Antioncogenes and human cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 90:10914 (1990)
- (25) - Alitalo K, Schwab M: Oncogene amplification in tumor cells. *Adv Cancer Res* 47:235 (1986)
- (26) - Stanbridge EJ: Functional evidence for human tumour suppressor genes: chromosome and molecular genetic studies. *Cancer Surv* 12:5 (1992)
- (27) - Vogelstein B, Kinzler KW: p53 function and dysfunction. *Cell* 70: 523 (1992)
- (28) - Lee WH, Bookstein R, Hong F, et al: Human retinoblastoma susceptibility gene: cloning, identification, and sequence. *Science* 235: 1394 (1987)
- (29) - Andreassen A, Oyjord T, Hovig E, et al: p53 abnormalities in different subtypes of human sarcomas. *Cancer Res* 53:468 (1993)
- (30) - Fletcher JA: Cytogenetic analysis of soft tissue tumors. In *Soft Tissue Tumors*, Enzinger FM, Sharon WW. *Soft tissue tumors*. Third Edition, Mosby-Year Book, Inc., pp. 105-118 (1995)
- (31) - Weiss SW, Sobin LH: *Histological Typing of Soft Tissue Tumours*. 2nd Edition Berlin, Springer Verlag (1994)
- (32) - Schjowicz F: *Histological Typing of Bone Tumours*. 2nd Edition, Berlin, Springer Verlag (1993)
- (33) - Coindre JM, Trojani M, Contesso G, et al: Reproducibility of histopathologic grading system for adult soft tissue sarcoma. *Cancer* 58:306 (1986)

- (34) - Dahlin DC: Bone Tumors. General aspects and data on 8452 cases. 4th ed. Springfield, Charles C. Thomas (1986)
- (35) - Marroum MC, Huvos AG, Rosen G: Pathologic aspects of chemotherapy response in the treatment of osteogenic sarcoma: An analysis of two cases. *Oncology* 34:273 (1977)
- (36) - Picci P, Bacci G, Campanacci M, et al: Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy: regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer* 56:1516 (1985)
- (37) - Pezzi CM, Pollock RE, Evans HL, et al: Preoperative chemotherapy for soft-tissue sarcomas of the extremities. *Ann Surg* 211:476 (1990)
- (38) - Casper ES, Gaynor JJ, Harrison LB, et al: Preoperative and postoperative adjuvant chemotherapy for adults with high grade soft tissue sarcoma. *Cancer* 73:1644 (1994)
- (39) - Huvos AG: Bone Tumors: Diagnosis, Treatment and Prognosis. W. B. Saunders, (1991)
- (40) - Rosen G, Caparros B, Huvos AG, et al: Postoperative chemotherapy based on the response of the primary tumor to preoperative therapy. *Cancer*, 49:1221-1230 (1982)

1. – ESTADIAMENTO DOS TUMORES ÓSSEOS E DOS TECIDOS MOLES

O primeiro sistema de estadiamento para os tumores malignos foi desenvolvido, pelo American Joint Comité for Cancer Staging (AJCC), para o carcinoma do útero e era baseado na extensão local do tumor (T), na presença ou ausência de gânglios linfáticos regionais metastizados (N) e na presença ou ausência de metástases à distância (M).

O sistema TNM foi evoluindo ao longo dos anos e foi sendo progressivamente aplicado aos diversos tipos de tumores, contudo, para os sarcomas ósseos e dos tecidos moles, foi raramente utilizado, devido ao facto de ser complexo e de não fornecer qualquer orientação quanto à sua abordagem cirúrgica.

Sentindo, quer as limitações anteriormente expressas, quer a limitação da classificação OMS/Schajowicz, 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.

Este sistema foi adoptado pela Musculoskeletal Tumor Society (MTS) e posteriormente adoptado pela AJCC para os sarcomas ósseos, sendo frequentemente referido na literatura.

Como nota fundamental, para a interpretação do sistema, deveremos salientar que as lesões musculoesqueléticas surgindo de outro tecido, que não o mesenquimatoso (sarcoma de Ewing, leucemia, linfoma, tumores de células redondas indiferenciadas e carcinomas metastáticos), não foram incluídas no sistema devido ao seu comportamento biológico ser muito diferente do das lesões mesenquimatosas.

As bases informativas colhidas na história clínica, o estadiamento imagiológico e a biópsia com o consequente diagnóstico histopatológico, fazem parte integrante deste sistema, considerando a lesão e a presença ou a ausência de metástases pulmonares.

Os propósitos deste estadiamento são:⁽¹⁾

- 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 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.⁽²⁾

Assim teremos:

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)⁽³⁾*
- *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 em lesões sintomáticas ou quando possa haver fracturas patológicas eminentes, e também quando de fácil acesso cirúrgico e que não envolva riscos funcionais.

Lesões Benignas Activas

- *Moderadamente sintomáticas*
- *Descobertas pelo desconforto (dor) ou ocasionalmente por fractura patológica*
- *Crescem lentamente*
- *RX: lesões bem limitadas mas com margens irregulares, sem margem esclerótica aparente. O aspecto interno da lesão é septado, irregular. Frequentemente há observação de expansão óssea, deformação ou protuberância (tipo IB de Lodwick).⁽³⁾*
- *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.

Uma ressecção ampla através do osso normal (marginal) controla localmente a lesão em 95% dos casos. As curetagens (ressecção intramarginal) têm um índice de recorrência significativa.

Lesões Benignas Agressivas

- *Frequentemente sintomáticas*
- *Descobertas por desconforto (dor), 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 (Tipo IC de Lodwick).⁽³⁾*
- *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 que muito raramente podem originar metástases.

Lesões de Baixo Grau de Malignidade

- *Sintomática*
- *Massa de crescimento lento, mas dolorosa*
- *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 corroído (especialmente este) - (Tipo II de Lodwick).⁽³⁾*
- *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 (invasão dos tecidos moles ou invasão intra-óssea);*
- Histologia: *1) razão células/matriz relativamente equilibrada; 2) matriz bem diferenciada e madura; 3) características citológicas de malignidade (de anaplasia, pleomorfismo, hipercromasia, 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.

A cirurgia pode tratar a lesão, não sendo habitualmente necessária a quimioterapia sistémica.

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. (Tipo III Lodwick)⁽³⁾*
- 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 e a 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.*
- *Metástases à distância em 10% dos casos, habitualmente pulmonares aquando do diagnóstico*

Cirurgia para controlo da lesão; quimioterapia 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

O sistema de estadiamento completa-se pela presença (M_1) ou ausência (M_0) de metástases.

No sistema MTS, uma lesão com metástases linfáticas regionais é incluída como uma lesão M_1 , porque o seu prognóstico está agravado da mesma forma em que há metástases à distância. Um tumor maligno com metástases, à data do diagnóstico, é pois designado por M_1 .

Geralmente os tumores musculoesqueléticos metastizam por via hemática, sendo os pulmões o local mais frequente, seguidos pelo esqueleto, mas raramente a metastização óssea à distância é o primeiro sinal de doença metastática. Com o uso da quimioterapia, esta localização óssea secundária tem-se tornado cada vez mais frequente.

Só alguns tipos de sarcomas possuem uma significativa incidência de metástases regionais linfáticas, como o rabiomiossarcoma, o sarcoma epitelióide e o sarcoma sinovial.

“Skip Metástases”

Consiste habitualmente, num 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;⁽⁴⁾ 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, correspondendo pois a uma disseminação hemática dentro do compartimento.

Quando presentes são um factor de agravamento prognóstico.

A sua incidência clínica é variável. Se os relatos iniciais apontarem para uma taxa de cerca de 1%, o advento de novas técnicas de exames complementares (RM) associadas a uma motivação dos médicos na sua pesquisa sistemática aponta para valores actuais de 20% em sarcomas dos tecidos moles e 25% em sarcomas ósseos.⁽⁵⁾

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.

Cerca de 95% de todas as recidivas locais, independentemente da histologia, surgem nos primeiros 24 meses após cirurgia.⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

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.⁽⁹⁾

Envolvimento Articular

É aceite que a cartilagem articular se comporta como uma barreira à progressão tumoral, no entanto, Simon⁽¹⁰⁾ 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⁽²⁾ também conhecido por **GTM** (**G** de grau histológico; **T** localização anatómica; **M** presença ou ausência de metástases)

G - Grau Histológico

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 entre nitidamente limitadas e finamente capsuladas 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- Baixo grau de malignidade

- Histologia: *algumas mitoses, diferenciação moderada, matriz reconectível*
- 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, estadiamento e clínica.

G2 - Alto grau de 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.

T - Localização Anatômica (Fig. 1)

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 anatómico de origem: **Intracapsular**.

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

Para ser classificada como T1, tanto a lesão como a sua pseudocápsula, tem de estar dentro do compartimento anatómico: **Extracapsular, intracompartimental**.

T2- Lesões estendendo-se para além das barreiras compartimentais atingindo os tecidos moles envolventes. O envolvimento extracompartimental, pode ser tanto por extensão de uma

GRAU DE ESTADIAMENTO CIRÚRGICO

(Adaptado Enneking) ⁽²⁾

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

COMPARTIMENTOS ANATÓMICOS ⁽¹¹⁾

Intracompartimental (A)	Extracompartimental (B)
Intra ósseo	Extensão aos tecidos moles
Intra-articular	Extensão aos tecidos moles
Superficial à fascia profunda	Extensão para além da fascia prof.
Paraósseo	Intra ósseo ou extra fascial
Compartimentos intra-fasciais	Espaços ou planos extrafasciais
• Raio da mão ou pé	• Médio e Retropé
• Posterior da perna	• Cavado poplíteo
• Anterolateral da perna	• Virilha-triângulo femoral
• Interno da coxa	• Intrapélvico
• Posterior da coxa	• Mão-região metacárpica
• Nádegas	• Fossa antecubital
• Sup. antebraço	• Axila
• Sup. dorsal do antebraço	• Periclavicular
• Anterior do braço	• Paravertebral
• Posterior da bacia	• Cabeça e pescoço
• Periescapular	

lesão intracompartimental ou por surgimento *de novo* nos tecidos extracompartimentais, ou por transmissão inadvertida por traumatismo ou excisão cirúrgica: **Extracapsular, extra-compartimental**

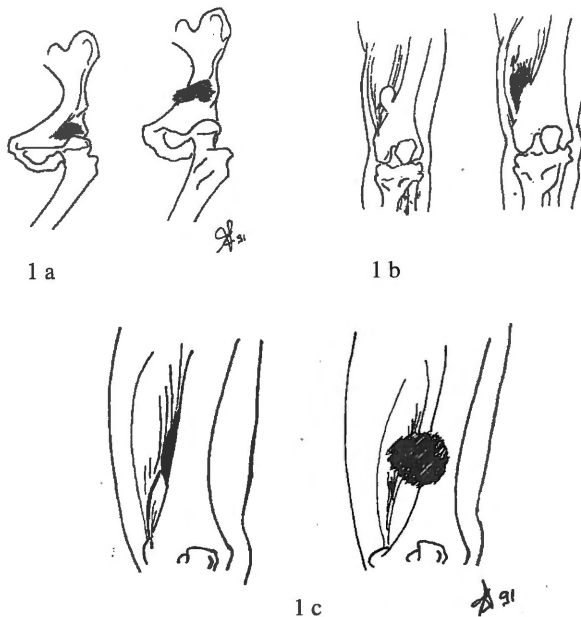


Fig. 1 a - Condrossarcoma central - Esq.: o tumor está contido no interior da cortical (T1); Dir.: quando o tumor destrói a cortical e invade os tecidos moles ou a articulação contígua torna-se extracompartimental (T2).

Fig. 1 b - 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. 1 c - Condrossarcoma periósteo - Esq.: tumor contido pela cortical óssea e pela fascia profunda (intracompartimental - T1); Dir.: quando o tumor ultrapassa uma destas duas barreiras torna-se extracompartimental (T2)

M - Metástases

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 estagiamento progressivo das lesões tumorais.⁽²⁾

Os estadios das **lesões benignas** são designados pelos números árabes **1, 2 e 3**. (Ver fig. 2)

Estadio 1 (latente) — Lesões clinicamente latentes, radiológica e histologicamente

benignas (G0)

São anatomicamente confinados dentro de uma cápsula bem definida (T0)

As metástases não estão presentes (M0).

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

Estadio 3 (agressivo) — Lesões histologicamente benignas (G0). São extracapsulares (T1) e por vezes extracompartimentais (T2). Habitualmente sem metástases (M0), ou raramente estas estão presentes (M1).

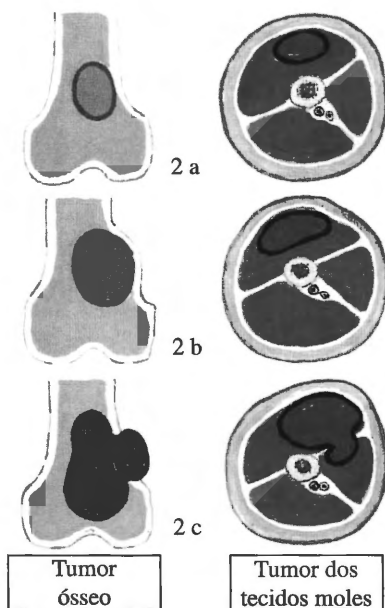


Fig. 2 - Lesões benignas

Fig. 2 a - Estadio 1 - Lesão estável ou com cura espontânea, com uma evolução clínica indolente. Lesão bem capsulada.

Fig. 2 b - Estadio 2 - Lesão activa com crescimento progressivo, sintomática. A lesão permanece intracapsulada e encontra-se limitada pelas barreiras naturais, embora as possa deformar frequentemente.

Fig. 2 c - Estadio 3 - Lesões agressivas; agressividade local sem limites por cápsula ou barreiras naturais. Pode penetrar a cortical ou as barreiras compartimentais. Associadas a uma elevada taxa de recidiva.

(Adaptado de Frank Netter, Musculoskeletal System; The Ciba Collection of Medical Illustrations, Vol. 8, 1990.)

Os estadios das **lesões malignas** são designados por números romanos **I**, **II** e **III**. São ainda subdivididos em **A** (intracompartimentais) e **B** (extracompartimentais). (ver figs. 3, 4 e 5).

Estadio IA — Lesões de baixo grau de malignidade (G1), intracompartimentais (T1) e sem metástases (M0).

Estadio IB — Lesões de baixo grau de malignidade (G1), extracompartimentais (T2) e sem metástases (M0).

Estadio IIA — Lesões de alto grau de malignidade (G2), intracompartimentais (T1) e sem metástases (M0).

Estadio IIB – Lesões de alto grau de malignidade (G2), extracompartimentais (T2) e sem metástases (M0).

Estadio IIIA – Lesões de alto grau de malignidade (G2), intracompartimentais (T1) e com metástases regionais ou à distância (M1).

Estadio IIIB – Lesões de alto grau de malignidade (G2), extracompartimentais (T2) e com metástases regionais ou à distância (M1).

Figs. 3, 4 e 5 - Lesões Malignas

(Adaptado de Frank Netter, *Musculoskeletal System*; *The Ciba Collection of Medical Illustrations*, Vol. 8, 1990.)

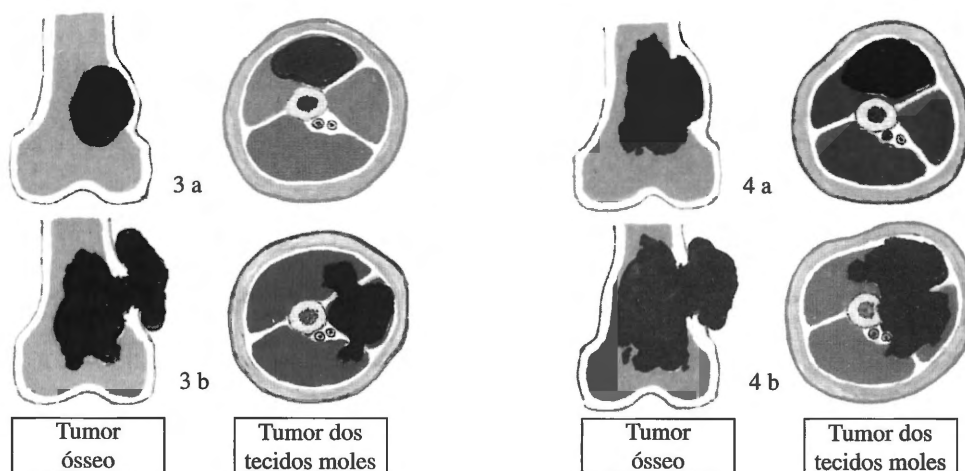


Fig. 3 - Estadio I: Histologicamente baixo grau (G1); Bem diferenciadas; Poucas mitoses; Atipia nuclear moderada. Moderada captação isotópica. Tendência para recidiva local

3 a - IA - Intraósseo ou intracompartimental.

3 b - IB - Extraósseo ou extracompartimental: penetra a cortical ou as margens compartimentais.

Fig. 4 - Estadio II: Histologicamente alto grau (G2); Mal diferenciadas; Muitas mitoses; Atipia nuclear marcada. Relação celular/matricial elevada; Necrose e neovascularização; Permeativas. Intensa actividade isotópica. Altas taxas de metastização.

4 a - IIA - Intraósseo ou intracompartimental.

4 b - IIB - Extraósseo ou extracompartimental: penetra a cortical ou as margens compartimentais.

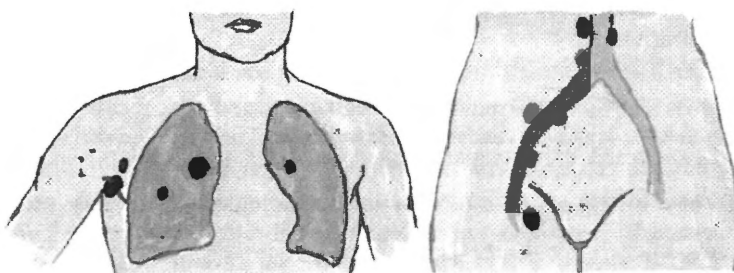


Fig. 5 - Estadio III: Metástases regionais ou à distância (viscerais, linfáticas ou ósseas)

2. IMPLICAÇÕES DESTE ESTADIAMENTO NO TRATAMENTO CIRÚRGICO⁽²⁾⁽¹²⁾

Lesões Benignas

Estadio 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 morbilidade ou incapacidade funcional, a ressecção em bloco, que no entanto nos parece desnecessária nestas situações. São lesões que não implicam tratamento cirúrgico, obrigando apenas a vigilância periódica, caso não haja risco de fractura.

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

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

Estadio 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.

Estadio IA - Devido à sua localização intracompartimental estas lesões são excelentes candidatas à excisão com conservação de membro e não à amputação.

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

Estadio IB - As lesões extracompartimentais exigem ressecções alargadas, com soluções cirúrgicas de técnica difícil em caso de atingimento articular. Quando as lesões atingem estruturas neurovasculares, e apresentam fraca resposta à quimioterapia, deve ser considerada cirurgia radical.

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

Estadio IIA - Lesões de alto grau de malignidade, altamente destrutivas, raramente intracompartimentais; o seu controlo é conseguido cirurgicamente por ressecções radicais, na ausência de resposta à quimioterapia, ou por ressecções alargadas quando aquela for favorável.

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

Quando não é possível tal salvação a desarticulação poderá ser encarada.

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

3. ESTADIAMENTO DE TUMORES DOS TECIDOS MOLES

O sistema de estadiamento de Enneking é aplicável quer a tumores ósseos quer a tumores dos tecidos moles.

Embora a sua utilização seja generalizada em relação aos tumores ósseos, apontam-se algumas falhas em relação aos tumores dos tecidos moles, nomeadamente no facto de o tipo, tamanho e profundidade do tumor não serem tidos em conta neste sistema de graduação.

O sistema do Comité Americano do Cancro (American Joint Committee on Cancer – AJCC) ⁽¹³⁾ tem estes parâmetros em conta, e apesar da sua complexidade, tem uma utilização difundida em muitos Centros. Vejamos então como se estabelece esta classificação e sistema de estadiamento.

Este sistema é baseado no sistema TNM. Utiliza o tamanho e extensão do tumor primitivo (T), o envolvimento dos gânglios linfáticos (N), a presença de metástases (M) e o tipo e grau do Sarcoma (G).

Existem 3 graus – baixo, moderado ou intermédio e alto grau. Tais graus distinguem-se dependendo do tipo de tumor, grau provável de celularidade e actividade mitótica.

TUMORES MALIGNOS DOS TECIDOS MOLES
Estadiamento pelo sistema AJCC

Definição do TNMG**T:** *Tumor primitivo*

T₁ – tumor menor que 5 cm

T₂ – tumor com 5 cm ou mais

N: *Nódulos linfáticos regionais*

N₀ – sem evidência histológica de metástases linfáticas regionais

N₁ – verificação histológica de metástases linfáticas regionais

M: *Metástases à distância*

M₀ – sem metástases

M₁ – com metástases

G: *Grau Histológico de Malignidade*

G₁ – baixo (bem diferenciado)

G₂ – Moderado (moderadamente bem diferenciado)

G₃ – Alto (pouco diferenciado)

G₄ – Indiferenciado

[Adaptado de Beahrs OH et al: AJC, 1992]

Os diversos tipos histológicos de tumores dos tecidos moles têm a sua correspondente graduação histológica, com a conseqüente inferência com o grau de malignidade. Tal graduação depende da celularidade, do pleomorfismo celular, da actividade mitótica, do aumento do estroma, do crescimento infiltrativo ou expansivo e da necrose. (Ver quadros seguintes)

Sistema de estadiamento da AJCC para Sarcomas dos Tecidos Moles

Definição dos Estádios

ESTADIO I

Estadio Ia ($G_1T_1N_0M_0$) - Tumor Grau I - menor que 5 cm de diâmetro, sem adenopatias regionais ou metástases à distância.

Estadio Ib ($G_1T_2N_0M_0$) - Tumor Grau I - maior que 5 cm de diâmetro, sem adenopatias regionais ou metástases à distância.

ESTADIO II

Estadio IIa ($G_2T_1N_0M_0$) - Tumor Grau II - menor que 5 cm de diâmetro, sem adenopatias regionais ou metástases à distância.

Estadio IIb ($G_2T_2N_0M_0$) - Tumor Grau II - maior que 5 cm de diâmetro, sem adenopatias regionais ou metástases à distância.

ESTADIO III

Estadio IIIa ($G_{3,4}T_1N_0M_0$) - Tumor Grau III - menor que 5 cm de diâmetro, sem adenopatias regionais ou metástases à distância.

Estadio IIIb ($G_{3,4}T_2N_0M_0$) - Tumor Grau III - maior que 5 cm de diâmetro, sem adenopatias regionais ou metástases à distância.

ESTADIO IV

Estadio IVa ($G_{1a4}T_{1-2}N_1M_0$) - Tumor qualquer Grau, de tamanho indiferente, com metástases ganglionares regionais ou sem metástases à distância.

Estadio IVb ($G_{1a4}T_{1-2}N_{0-1}M_1$) - Tumor com metástases à distância.

[Adaptado de Enzinger – Soft Tissue Tumors, 1995]

Aplicando este estadiamento aos tumores de tecidos moles verifica-se uma sobrevida aproximada distribuída da seguinte forma:

- Estadio I 90% aos 5 anos 80% aos 10 anos
- Estadio II 65% aos 5 anos
- Estadio III <40% aos 5 anos
- Estadio IV 10% aos 5 anos

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Enneking, W.F.; Spanier, S.S.; Goodman, M.A. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin. Orthop.* 153: 106, 1980.
- (2) - Enneking, W.F. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin. Orthop. and Related Res.* 204, 1986.
- (3) - Lodwick, G.S.; Wilson, A.J.; Farrel, C.; Virtamma, P.; Ditttrich, F. Determining Growth rates of focal lesions of bone from radiographs. *Radiology*, nº 134 - 577, 1980.
- (4) - Neel, M. D.; Enneking, W. F.: Surgical management of extremity soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 1:586, 1994.
- (5) - Malawer M.M.; Dunham W.F. Skip metastases in osteosarcoma: Recent experience. *J. Surg. Oncol.* nº 22:236-245, 1983.
- (6) - Enneking, W.F. Musculoskeletal tumor surgery. Vol. I, pág. 1-60. New York, Churchill-Livingstone, 1983.
- (7) - 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.
- (8) - Simon, M.A.; Spanier, S.S.; Enneking, W.F. The management of soft tissue tumors of the extremities. *J. Bone J. Surg.* nº 60: 317, 1976.
- (9) - Sweetnam, R. Surgical management of primary osteosarcoma. *Clin. Orthop.*, 111, 57-64, 1975.
- (10) - 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.
- (11) - Wolf, R.; Enneking, W. F.: The staging and surgery of musculoskeletal neoplasms: *Orthop. Clin. of N. A.* Vol. 27, nº 3, Julho 1996.
- (12) - Sim, F.H. Diagnosis and treatment of bone tumors - A teaching approach. in Sim, F.H. - *Principles of Surgical Treatment*, New-Jersey, 1983.
- (13) - Enzinger, F.M.; Weiss, S.W.: *Soft Tissue Tumors*, (3ª Ed.) Mosby, 1995.

X – TRATAMENTO

1 - QUIMIOTERAPIA

Paulo Tavares

QUIMIOTERAPIA NOS SARCOMAS DO APARELHO LOCOMOTOR

Necessidade

A primeira abordagem terapêutica dos Sarcomas do Aparelho Locomotor (SAL) foi obviamente cirúrgica. Os resultados eram desanimadores, principalmente a médio e longo prazo, mantendo-se apenas uma pequena percentagem de doentes vivos ao fim de cinco ou dez anos. Estes poucos sobreviventes eram os doentes com tumores das extremidades, diagnosticados numa fase relativamente precoce, submetidos a amputações e mutilações alargadas.⁽¹⁾

A introdução da Radioterapia melhorou os resultados. Feita numa fase pre-operatória transformava em operáveis alguns tumores inicialmente inoperáveis, numa fase pos-operatória permitia diminuir consideravelmente as taxas de recidiva local. Muitos doentes continuavam a não poder beneficiar desta melhoria — pela localização do tumor, pela sua extensão, pelo seu carácter multicêntrico ou pela própria cirurgia mutilante.

O aparecimento de metastização pulmonar mais ou menos tardia após tratamento local adequado mostrava nestes tumores o seu carácter de doença sistémica desde uma fase pré-clínica e a necessidade de um tratamento sistémico.

Dificuldades

Comparativamente com outros cancros, os sarcomas são tumores raros. A inclusão de doentes em ensaios clínicos é demorada e os números são pequenos, o que dificulta a interpretação estatística.

Existe uma enorme variedade de sarcomas (algumas dezenas de subtipos histológicos). Para além de não permitir uma uniformização de grupos significativos de doentes nos ensaios,

a quimiosensibilidade é diferente entre vários subtipos e mesmo tumores histologicamente iguais têm comportamentos biológicos muito diferentes.

As técnicas cirúrgicas e de radioterapia evoluíram muito nos últimos anos, assegurando só por si melhores prognósticos. Isto condiciona a inexistência de controles históricos válidos.

Estes factores conjugados tornam muito difícil provar a superioridade inequívoca de um tratamento em relação a outro. Os centros baseiam-se na sua própria experiência e vão alterando pontualmente as abordagens face aos novos dados, drogas e tecnologias que vão aparecendo. Não existe como para o cancro da mama ou a doença de Hodgkin nenhum protocolo consensual a nível internacional.

Drogas Usadas

CITOSTÁTICOS

Os citostáticos são drogas usadas para provocar a morte ou a inibição do crescimento de células. Não são, na sua quase totalidade, específicos para células malignas. O seu aproveitamento terapêutico baseia-se no facto de as células cancerosas serem células doentes. Recuperam pior das agressões (por anomalias enzimáticas) e comunicam deficientemente essas agressões às suas congêneres. Enquanto os tecidos normais quando são amputados (rabo da lagartixa, sangue, epitélios) tendem a rapidamente repor as células em falta aumentando drasticamente a multiplicação celular, os tecidos neoplásicos não são habitualmente afectados, continuando o seu crescimento indolente. Conseguir-se-ia assim, numa situação ideal, a cinética celular esquematizada na figura 1.

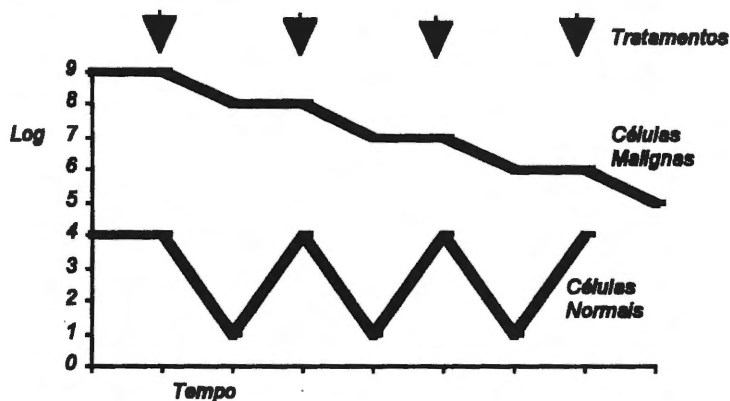


Fig. 1

Da análise da figura ressalta a necessidade do tratamento ser feito por ciclos ou pulsos. É necessário dar tempo para os tecidos normais recuperarem. Nota-se também que a diminuição celular se faz (idealmente) de um modo logarítmico — é maior a lise celular do primeiro tratamento que a soma de todos os tratamentos subsequentes.

Infelizmente esta cinética ideal não se verifica na prática por várias razões. A principal, e mais preocupante, resulta do efeito de selecção que os tratamentos vão tendo sobre as células do clone maligno. Quanto maior for este clone *ab initio* tanto maiores serão as probabilidades de conter no seu interior células resistentes (a um ou mais agentes citostáticos) que vão continuar a multiplicar-se enquanto as outras morrem. Com a repetição dos tratamentos chega-se progressivamente a um tumor totalmente quimiorresistente. Reside aqui o grande interesse da cirurgia — fazendo uma diminuição brusca e não selectiva da massa tumoral diminui as probabilidades deste facto acontecer. Percebe-se também um dos motivos que nos leva a incluir a cirurgia numa fase precoce do tratamento e a insistir cirurgicamente em todos os locais primitivos ou secundários de tumor visível.

Para tentar contrariar também esta selecção de células resistentes usam-se drogas várias, associadas ou sequencialmente, na esperança de matar com umas as células resistentes às outras. Infelizmente a multiresistência é frequente... O uso de drogas diferentes tem ainda teoricamente a vantagem de obter efeito citostático cumulativo no tumor, com repartição de efeitos secundários por órgãos diferentes do organismo.

Vamos analisar resumidamente as drogas *major* no tratamento dos SAL. Muitas outras foram testadas e postas de parte por ineficácia. Outras tiveram algum papel terapêutico mas foram progressivamente substituídas pelas actuais. Embora pontualmente ainda sejam usadas em algumas instituições não nos vamos deter sobre elas visto estarmos convictos que não têm lugar no tratamento moderno dos SAL.

METOTREXATO

O Metotrexato (MTX) é um fármaco antagonista dos folatos. Exerce a sua acção principal competindo com os dihidrofolatos na ligação à dihidrofolatoredutase (DHFR)⁽²⁾, impedindo a síntese de tetrahidrofolatos e comprometendo portanto a síntese das purinas essenciais à síntese do ADN e ARN. Em doses altas inibe também outros enzimas, como a timidilato-sintetase.⁽³⁾

A resistência ao MTX deve-se a alterações de membrana que limitam a sua passagem intracelular, a alterações da DHFR que condicionam uma menor ligação e a amplificação genética da produção de DHFR.⁽⁴⁾⁽⁵⁾

O MTX é maioritariamente excretado intacto na urina. Parte é convertido em 7-OH-MTX, sendo este metabolito também excretado por via urinária.⁽⁶⁾ É necessário sempre um grande cuidado na hidratação e alcalinização da urina quando se usam doses altas de MTX para evitar a precipitação tubular destes compostos.⁽⁷⁾

Intracelularmente formam-se poliglutamatos de MTX por acção da folilglutamato-sintetase.⁽⁸⁾⁽⁹⁾ Estes compostos têm afinidade igual ou superior para a DHFR o que prolonga o efeito citostático. A catabolização dos poliglutamatos é feita pela folilglutamil-hidrolase.⁽¹⁰⁾ Os teores de hidrolase de um tecido determinam portanto a duração de acção citostática do MTX nesse tecido. Parece haver uma acumulação selectiva de poliglutamatos nas células malignas por estas terem um menor teor de hidrolases.⁽¹¹⁾ As células da medula óssea e do epitélio intestinal, por terem um maior conteúdo de hidrolases, são menos lesadas pelo MTX.

O ácido folínico, também chamado leucovorina ou factor citrovorum, é o N-5-formil-tetrahidrofolato. Permite reconstituir a quantidade de tetrahidrofolatos cuja síntese é inibida pelo MTX, fazendo-o de forma mais eficaz nas células com mais baixos teores de poliglutamatos.⁽¹²⁾

Existe actualmente no mercado sob duas formas. Uma mistura racémica de isómeros e o isómero L purificado, ambos sob a forma de sal cálcico. O resgate com ácido folínico permite utilizar doses de outra maneira letais de MTX.

O MTX não tem actividade apreciável nos sarcomas dos tecidos moles⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾ pelo que não o usamos nessa patologia.

A capacidade de metabolização do MTX diminui com a idade. As doses necessárias para obtenção de resposta em Osteosarcomas e tumores similares não são toleradas por indivíduos mais velhos. Havendo necessidade protocolar de estabelecer uma idade limite, adoptámos na nossa Unidade os 40 anos. Com mais de 40 anos os doentes pura e simplesmente não fazem MTX. Estamos obviamente conscientes que alguns indivíduos de 45 anos seriam capazes de tolerar melhor o tratamento que alguns de 38, mas o limite tem que ser estabelecido algures. Não utilizamos doses superiores a 20g baseando-nos num aforismo discutível — se o doente tem tamanho para fazer mais de 20g não tem idade para metabolizar essa quantidade...

ADRIAMICINA

Adriamicina (ADR) é o nome comercial consagrado pelo uso da Doxorubicina. Exerce a sua acção citostática intercalando-se entre pares de bases do ADN e inibindo a síntese quer do ADN quer do ARN.⁽¹⁵⁾ Consegue assim ser uma droga activa ao longo de todo o ciclo celular. Tem um largo espectro de acção sendo usada em variadas neoplasias. O seu valor na quimioterapia dos SAL está sobejamente reconhecido desde há 20 anos.⁽¹⁶⁾

O metabolismo é essencialmente hepático, sendo apenas 5% a 10% excretados na urina.⁽¹⁷⁾

A toxicidade aguda mais marcante traduz-se por leucopenia e trombopenia. Os valores mais baixos observam-se entre 10 a 12 dias após a administração nos primeiros ciclos. Doentes mais tratados têm o nadir mais cedo e este é mais prolongado. A emese é completamente controlada pelos inibidores dos receptores 5-HT3 que utilizamos sempre.

Em termos crónicos um grande ênfase tem sido posto na cardiotoxicidade. De facto quando administrada em bolus esta é uma toxicidade a ponderar e a impedir grandes doses cumulativas. Sabe-se, no entanto, que quando a administração é feita em infusão contínua de 96 horas, a cardiotoxicidade praticamente desaparece⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾ mantendo-se o efeito citostático.⁽²⁰⁾ Com este tipo de infusões prolongadas agrava-se um efeito secundário — a mucosite.⁽²¹⁾

As doses que usamos variam com a idade dos doentes. Até aos 40 anos administramos 90mg/m². Dos 40 aos 60 anos fazemos o primeiro tratamento com 75mg/m² e escalamos aos 90 se houver uma boa tolerância. Com mais de 60 anos iniciamos com 60mg/m² e escalamos aos 75 quando possível. Com o apoio dos factores de crescimento hematopoiético a quase totalidade dos doentes faz sem problemas a dose mais alta da sua faixa etária, o que é altamente benéfico dada a boa relação dose/resposta deste fármaco.⁽²²⁾

DACARBAZINA

A Dacarbazina ou DTIC é um produto de síntese que resultou de esforços para se conseguir um antimetabolito. A droga, embora citostática, não funciona como antimetabolito mas sim como agente alquilante.⁽²³⁾

Tem um uso limitado em oncologia, sendo utilizada apenas no melanoma, em linfomas e em sarcomas. É fortemente emetogénica e dolorosa quando injectada em veias periféricas.

Nos SAL, como agente único dá respostas na ordem dos 17%.⁽²⁴⁾ Exibe contudo um sinergismo com a ADR pelo que é actualmente sempre utilizada em associação.⁽²⁵⁾ Tem capacidade leucopeniante menor que a ADR que passa despercebida na associação. É quimicamente compatível com a ADR em solução⁽²⁶⁾ pelo que a administramos sempre em mistura.

A margem terapêutica é relativamente grande e as doses utilizadas variam de autor para autor. Para facilitar o cálculo e minimizar erros nas preparações, prescrevêmo-la sempre em dose 10 vezes superior à ADR para cada doente — se o doente faz 140mg de ADR, fará 1400mg de DTIC.

CISPLATINIO

O cisplatínio (CDP) é um agente alquilante que provoca ligações fortes inter e intracatenares nas moléculas de ADN impedindo a sua replicação. Tem também uma forte afinidade para grupos sulfidril de vários enzimas críticos, sendo esta acção responsável por alguns efeitos citostáticos e por parte da sua toxicidade.⁽²⁷⁾

O efeito secundário mais preocupante é a nefrotoxicidade. Doses até 120mg/m² em doentes jovens sem alterações da função renal podem ser administradas em poucas horas. Doses mais elevadas devem ser infundidas em pelo menos 24 horas, de preferência 48 ou 72 horas. Com estas infusões mais longas não se observa a toxicidade auditiva (zumbidos e diminuição da acuidade) que aparece por vezes em infusões mais curtas e é em grande parte irreversível.

Para nós o factor limitante de dose neste momento é a trombopenia, progressivamente mais grave e duradoira com o acumular de tratamentos.

No tratamento dos SAL só utilizamos o CDP nos protocolos de osteosarcomas e tumores aparentados. Na fase pré operatória, sempre que possível, recorremos à via intra-arterial, conseguindo assim maiores concentrações de fármaco no tumor com menor rebote sistémico.

Até aos 60 anos administramos uma dose de 160 mg/m², após esta idade só 120mg/m².

IFOSFAMIDA

A Ifosfamida (IFO) pertence ao grupo das oxazafosforinas, que são compostos derivados da mostarda nitrogenada.⁽²⁸⁾

Tal como a Ciclofosfamida, necessita primeiro de activação microsomal hepática.⁽²⁹⁾ O seu metabolismo dá origem a compostos citostáticos, a compostos inactivos e a compostos tóxicos dos quais se salienta a acroleína, responsável pela cistite hemorrágica. O uso combinado de Uromitexan (Mesna) na mesma dose da IFO previne completamente este acidente.⁽³⁰⁾

A neurotoxicidade é bastante diminuída com um aporte adequado de bicarbonato.⁽³¹⁾

Doses intermédias — 10g/m^2 — são usualmente administradas repartidas em infusões curtas diárias de 4 ou 5 dias. Doses altas — 14 ou 16g/m^2 administram-se em infusão contínua de 7 ou 8 dias.

O efeito secundário limitante de dose é a neutropenia.

VINCISTINA

A Vincristina (VCR) é um alcalóide da pervinca (*Vinca rosea*) que causa uma paragem mitótica por interferência nos microtúbulos do fuso.⁽³²⁾

É um citostático largamente usado em hemopatias malignas, alguns carcinomas e sarcomas.

Só estamos convictos da sua utilidade nos tumores de células redondas e só nesses a utilizamos.

Em adultos a dose habitual é de 2mg administrado em bolus no início do ciclo. É um agente muito irritante para as veias periféricas, aspecto que não nos preocupa visto recorrermos sempre a veias centrais para quimioterapia.

O principal efeito secundário é a neurotoxicidade, dada as similaridades entre os microtúbulos mitóticos e da mielina.

ETOPOSIDO

O Etoposido ou VP16 é um derivado semisintético da podofilotoxina. É utilizado em numerosos esquemas terapêuticos para carcinomas, hemopatias e sarcomas. Pode ser administrado por via oral, mas a absorção é variável e é mais emetogénico por esta via, pelo que preferimos a via endovenosa. Cerca de 40% da droga é excretada pelo rim.

Ligando-se à topoisomerase II induz quebras nas cadeias de ADN que levam à paragem das células em G2.⁽³³⁾

Tendo em algumas doenças efeitos modestos quando usado como agente único, evidencia um forte sinergismo em associação com CDP e alquilantes.⁽³⁴⁾

ANTIBIÓTICOS

Mais do que o aparecimento de novos citostáticos, foram os antibióticos a grande revolução na oncologia dos últimos 30 anos. Podemos hoje hipoplasiar gravemente um doente sem receio exagerado de infecções fatais. Dispomos de armas que, actuando em substituição dos glóbulos brancos destruídos pela quimioterapia, permitem usar doses antes impensáveis dos citostáticos clássicos, e curar assim muito mais doentes.

Os doentes oncológicos têm vários motivos para infectar com alguma gravidade. O principal é sem dúvida a vulnerabilidade aos microorganismos condicionada pelas fases neutropénicas pos-quimio - os nossos doentes passam vários dias por mês com taxas de leucócitos inferiores a 1G/l. Têm também portas de entrada acrescidas, das quais se salienta o cateter central permanente, mas que incluem as agressões cirúrgicas e as lesões epiteliais iatrogénicas como a mucosite. As alterações imunológicas, para além da leucopenia, causadas pela doença sistémica grave e pelo humor jogam também um papel importante. Temos verificado sistematicamente que os doentes com o humor mais depressivo infectam muito mais que os outros. Finalmente há que lembrar o ambiente hospitalar, de forma nenhuma asséptico, populado por microorganismos multiresistentes.

Nos últimos dois anos introduzimos a norma de os doentes tomarem 1g de Amoxicilina de 12 em 12 horas após a alta e até à próxima vinda. Aos com mais tendência para mucosite prescrevemos também Nistatina oral. Verificámos uma muito menor prevalência de neutropenias febris - temos doentes que atravessam todo o tratamento sem nunca fazerem febre. A Amoxicilina tem uma cobertura razoável de bactérias gram positivas e negativas da comunidade, sem ter efeitos secundários ou interações medicamentosas dignas de registo. Nunca verificámos alterações da flora intestinal clinicamente significativas.

Quando o doente recorre hipoplasiado e com febre, o pessoal de enfermagem activa imediatamente um procedimento protocolar por nós estabelecido, do qual temos a melhor experiência, e que passamos a descrever. É feita uma avaliação sumária da situação, com

avaliação dos parâmetros vitais. Se houver indícios de gravidade especial - hipotensão, alterações neurológicas, arritmia, dispneia grave - o doente é enviado ao Banco se não se conseguir um contacto imediato com o médico da Unidade. Caso contrário o enfermeiro de serviço inicia o protocolo e só depois contacta o médico. A primeira aspiração de sangue do cateter (com a solução heparinizada que estava no lúmen incluída) vai para hemocultura; colhe-se em seguida para hemograma, bioquímica e provas; injectam-se 2g de Ceftriaxone e 400mg de Teicoplanina; administram-se 500mg de paracetamol e 200mg de itraconazol por via oral. Se o doente apresentar vómitos ou diarreia mantém-se uma infusão de soro polielectrolítico com 30mEq/l de cloreto de potássio a 200ml/hora e o Paracetamol é dado por via endovenosa, caso contrário hepariniza-se o cateter. Quando o médico da Unidade chega para observar o doente já tem na sua posse os dados laboratoriais fundamentais, sangue em provas se decidir transfundir, e o doente habitualmente apirético e bem. Os nossos doentes sabem que devem dirigir-se à Unidade a qualquer hora do dia ou da noite, a qualquer dia da semana, sempre que notem febre superior a 38°C. Pessoal de enfermagem habituado a lidar com estas situações, um médico sempre contactável, e um ambiente conhecido, dão aos nossos doentes (e a nós) uma sensação de segurança real que consideramos fundamental na clínica oncológica. É fácil, mas perigoso, fazer oncologia administrando só citostáticos, deixando para outros ou para o horário de expediente o resolver das complicações...

Escolhemos como antibióticos de primeira linha o Ceftriaxone e a Teicoplanina pela comodidade de ambos permitirem uma única administração nas 24 horas. Assegura-se uma excelente cobertura dos gram positivos, uma boa cobertura de gram negativos e uma razoável de anaeróbios. A presença de cateter central e de muitas endopróteses fazem com que os gram positivos sejam a nossa especial preocupação. A volumetria e posologia das administrações de Vancomicina tornam-na muito incómoda - nos doentes que não necessitam de soros limitam-lhes a mobilidade, nos que necessitam, complicam outras infusões, nomeadamente alimentação parenteral e transfusões, visto a grande maioria dos doentes ser portadora de cateteres de via única.

Se for decidido o doente ficar com soros, mudamos a cefalosporina para a Ceftazidima 1 a 2 g de 8 em 8 horas. Pelo menos no nosso hospital tem uma melhor actuação em *Pseudomonas*. Prescrevemos também 100mg de Fluconazol de 12 em 12 horas dada a alta incidência de fungémia nas hemoculturas destes casos.⁽³⁵⁾

Se a febre persistir mais de 48 horas substituímos os antibióticos pelo Imipenen. Às 72

horas de febre introduzimos a Anfotericina B lipossômica. Após isso contamos já com resultados bacteriológicos que nos permitem afinar a terapêutica.

Estamos obviamente conscientes da necessidade de mudanças periódicas dos fármacos de primeira linha ditadas pelas alterações da sensibilidade das estirpes mais preocupantes.

ANTIEMÉTICOS

Usamos por rotina inibidores dos receptores 5-HT₃ como antieméticos nos nossos ciclos de quimioterapia. Para o doente é de um enorme conforto fazer quimioterapia em altas doses como a que praticamos sem náuseas ou vômitos.

Embora não tenhamos feito estudos económicos aprofundados, estamos convencidos que os custos da morbilidade induzida pelos vômitos seriam bem superiores. Nos ciclos de MTX, CDP e IFO as desidratações e os desequilíbrios hidroelectrolíticos provocados pelos vômitos podem ser inclusivamente fatais. Mesmo que só uma minoria de doentes desenvolvesse insuficiência renal crónica (diálise vitalícia e/ou transplante), é fácil avaliar como pode custar caro para o sistema de saúde uma aparente poupança em antieméticos eficazes.

Os três produtos disponíveis actualmente no mercado - Ondasetron, Tropisetron e Granisetron - têm uma potência antiemética semelhante.

Nos ciclos de ADR ou ADic utilizamos só o Ondasetron. Dos três produtos é o único sobre o qual existem dados experimentais sobre a sua compatibilidade e estabilidade em misturas com esses citostáticos.⁽³⁶⁾ Gostamos também mais do Ondasetron nos ciclos de MTX em alta dose visto termos uma muito maior experiência com este produto (mais antigo no mercado) e termos sempre receio de interacções medicamentosas com o MTX.

O CDP é das drogas mais fortemente emetogénicas. Com a utilização dos inibidores dos receptores 5-HT₃ a maior parte dos doentes não refere sequer náuseas durante a infusão. Temos uma convicção empírica que o Granisetron terá um melhor efeito na emese induzida pelo CDP, embora não tenhamos feito ensaios em duplo cego. Menos bem controlada ainda é a emese tardia, ao 4º ou 5º dia, referida por alguns doentes, que não responde a estes compostos e só é parcialmente atenuada pela dexametasona e antieméticos clássicos.

Nos ciclos de IFO usamos habitualmente o Tropisetron por via oral ou endovenosa com bons resultados.

FACTORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOÉTICO

Os factores de crescimento hematopoético são substâncias, produzidas por uma variedade de células e tecidos, que têm capacidade de regular a proliferação, diferenciação e activação funcional de células das várias linhagens hematopoéticas.⁽³⁷⁾

Dos muitos já identificados e isolados só uma minoria atingiu a fase clínica e comercial. Muito se sabe das propriedades de alguns factores individuais, mas a sua acção *in vivo* processa-se em rede, com interacções múltiplas com outras substâncias que lhes amplificam ou reprimem as actividades. Não é do foro deste artigo uma análise das actividades ou indicações destes factores, mas apenas enquadrá-los no tratamento citostático dos SAL.

A quimioterapia provoca anemia, neutropenia e trombopenia.

O síndrome anémico, para além do incómodo para o doente, de condicionar dificuldades no funcionamento de todos os aparelhos e sistemas, faz com que o tumor seja menos oxigenado, prejudicando a formação de radicais livres citotóxicos. Corrigimos a anemia com transfusões de concentrados de glóbulos vermelhos desleucocitados. Não usamos a Eritropoietina fundamentalmente por motivos económicos, mas também para não forçarmos um grande esforço medular na produção de glóbulos vermelhos numa altura em que pretendemos uma produção medular óptima de neutrófilos e plaquetas.

A trombopenia preocupa-nos bastante visto não termos maneira de a corrigir eficazmente. No nosso Hospital as reservas de plaquetas são escassas, não temos plaquetas fenotipadas e os doentes rapidamente desenvolvem anticorpos que limitam muito o rendimento transfusional. Esperamos ansiosamente a disponibilização para uso clínico da Trombopoietina.

A neutropenia, com a susceptibilidade às infecções que condiciona, era a principal limitação ao uso de doses eficazes de citostáticos. Mais grave e prolongada nos doentes mais idosos e nos sujeitos a maiores agressões medulares (radioterapia, quimioterapia, grandes amputações), é hoje corrigida com relativa facilidade pelos factores de crescimento dos neutrófilos disponíveis no mercado.

O Granulocyte Colony Stimulating Factor (G-CSF) acelera a recuperação dos neutrófilos. Dispomos de dois produtos comerciais - o Filgrastin da Amgen/Roche (em ampolas de 30MU/300ug) e o Lenograstin da Rhône-Poulenc Rorer (em ampolas de 33.6MU/263ug). As ampolas contêm quantidades biologicamente equivalentes, sendo a aparente diferença entre as quantidades (expressas em microgramas ou unidades) devida a pequenas diferenças químicas

induzidas pelo processo de fabrico. Administra-se por via subcutânea e não tem efeitos secundários significativos - só uma minoria de doentes se queixa de dores ósseas moderadas.

Nos nossos protocolos de quimioterapia não estão previstas reduções de dose dos citostáticos por leucopenia. Se o número de neutrófilos é demasiado baixo, adiamos o ciclo em uma semana. Esse doente passa a fazer, após os ciclos seguintes, G-CSF. A dose inicial é de 30 MU/dia durante 5 dias na primeira leucopenia verificada, 60 MU/dia também durante 5 dias na segunda e na grande maioria dos casos o problema fica resolvido. Só em situações excepcionais temos de aumentar a dose, como nas infecções graves com leucócitos inferiores a 0.5G/l, em que administramos 30 MU cada 8 horas até considerarmos o doente fora de perigo.

O uso de G-CSF só aparentemente acarreta mais despesas para o tratamento. A sua capacidade para reduzir a duração e a gravidade das neutropenias pos-químio leva a uma dramática redução da morbilidade (e consequentes custos) dos tratamentos.

Protocolos da nossa Unidade

A colocação de um catéter na veia subclávia direita, constituindo um acesso vascular permanente, através do qual se vai processar toda a quimioterapia e outras atitudes terapêuticas complementares. Estes catéteres vão permanecer até ao fim do tratamento. Temos utilizado os catéteres Quinton, da B. Braun Dexon.(Fig. 2)

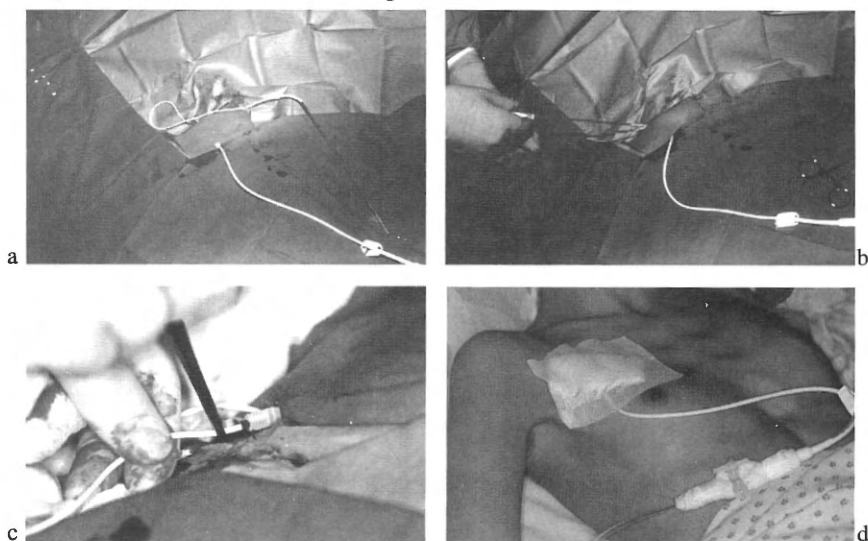


Fig. 2. a) - Tunelização percutânea do catéter; b) - Após punção venosa passagem do dilatador através do condutor; c) - Após saída do condutor introdução do catéter; d) - Quimioterapia em curso através de catéter.

PRIMEIRA LINHA PARA OSTEOSARCOMAS

Sob a designação genérica de Osteosarcomas, englobamos, para além desta patologia específica, o Histiocitoma Fibroso Maligno e o Fibrosarcoma Ósseo de alto grau. São tumores que na nossa experiência nos parecem com um comportamento biológico muito semelhante ao Osteosarcoma, principalmente em termos de padrão de invasão local, metastização e drogas a que são sensíveis, pelo que nos merecem uma abordagem terapêutica igual.

Os protocolos internacionais que inspiraram os nossos primeiros tratamentos nesta patologia foram os de Rosen⁽³⁸⁾ e de Jaffe⁽³⁹⁾. No início os doentes foram submetidos apenas a quimioterapia no pós operatório. Esta consistia de ciclos de BCD (Bleomicina, Ciclofosfamida, Dactinomicina) intercalados com ADR. Quando foram reunidas as condições mínimas, nomeadamente a possibilidade de doseamento rotineiro das metotrexatémias, iniciou-se a administração de MTX em alta dose (8g/m^2).

A partir da segunda metade da década de 80 alguns doentes passaram a fazer também no pré operatório 5 a 7 ciclos quinzenais de CDP (120 mg/m^2) em infusão intra-arterial de 4 horas. Pela primeira vez se pode então observar, na análise histológica da peça operatória, alguns aspectos da quimiosensibilidade do tumor e tomaram-se as primeiras decisões quanto ao tratamento futuro levando em conta este tão importante aspecto.

No início da década de 90 sentia-se algum descontentamento nos resultados do tratamento. Havia principalmente a noção de não se estar a aproveitar as doses máximas dos citostáticos. O MTX, fármaco que mais cedo desenvolve resistência, não estava a ser usado na fase mais precoce e talvez mais importante do tratamento. A análise da peça operatória apenas mostrava a sensibilidade do tumor ao CDP e isto numa fase em que a dose cumulativa já era muito elevada. Não estava a ser aproveitada a IFO, fármaco muito activo nesta patologia.⁽⁴⁰⁾ Os doentes que não eram amputados começavam a aparecer com metástases pulmonares. Nos outros centros o descontentamento também era patente com uma procura de melhores abordagens, com utilização de doses mais altas e maior intensificação do tratamento pré operatório. Necroses tumorais de 90%, consideradas boas dez anos antes⁽⁴¹⁾ eram agora más. A meta do grau de necrose a conseguir pela quimioterapia de indução subiu em todo o mundo para os 98% ou de preferência 100%. O tumor primitivo, sendo o maior e mais antigo, é o que tem a maior probabilidade de conter no seu interior células resistentes.⁽⁴²⁾ Como o principal objectivo da quimio é a erradicação do componente sistémico da doença, é legítimo

esperar que os efeitos terapêuticos observados no tumor primitivo se encontrarão reflectidos num grau igual ou maior nos focos metastáticos.

Nasceu assim o protocolo LEO-OS 3 (fig 3). LEO como uma homenagem ao coordenador da Unidade, OS de osteosarcoma, e sendo o 3º grande marco na quimioterapia praticada na Unidade (o primeiro foi a quimio adjuvante, o segundo a neo-adjuvante).

Vamos passar a descrever o tratamento de um doente jovem (menos de 40 anos), com osteosarcoma localizado, acessível à cateterização arterial, sem tratamentos prévios. Falaremos em seguida das modificações do protocolo necessárias noutras circunstâncias de doença ou de terreno.

Fig 3 - Protocolo LEO-OS3

1	2	3	4	5	6
MTX	ADR	CDP	X	X	MTX

▲ *1 CICLO PRE-OP* ▲

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
MTX	CDP	X	ADR	X	X	IFO	X	X	MTX

▲ *1 CICLO POS-OP* ▲

MTX - Metotrexato ADR - Adriamicina CDP - Cisplatínio IFO - Ifosfamida

Os ciclos pré-operatórios, em número de três, iniciam-se com o MTX na dose de 12g/m². Estes ciclos são feitos em internamento, decorrendo a infusão do MTX entre as 3 e as 9 horas, normalmente na madrugada de uma 3ª ou 4ª feira. O doente chega habitualmente a uma 2ª feira, é avaliado clinicamente, são feitos os exames imagiológicos considerados necessários, colhe sangue para hemograma e bioquímica e inicia ao fim da tarde a hidratação e alcalinização da urina. São colhidas amostras sanguíneas para determinação das Metotrexatémias e bioquímica logo no fim da infusão e depois 12, 24, 48 e 72 horas após. O resgate com ácido folínico inicia-se com uma administração endovenosa de 50mg exactamente 24 horas após o início da infusão. Ultimamente temos usado o LevoFolinato na dose de 25mg. Posteriormente o resgate é feito por via oral com 30 mg de 6 em 6 horas excepto quando raríssimas situações de vômitos o impeçam. O controle da emese é feito com antagonistas dos receptores 5-HT3. Nas primeiras 24 horas após a infusão do MTX o doente é instruído para beber só se tiver sede

e são infundidos apenas 1500 ml de soros. Nos três dias seguintes procura-se a hiperhidratação com cerca de 5 litros por dia no total de soros e líquidos ingeridos. O controle do pH urinário é feito pelo próprio doente em todas as micções e a dose de bicarbonato administrada é ajustada pontualmente para manter valores entre 7 e 8. Estabelecemos como valores limite das Metotrexatémias, as taxas de 1500, 100, 10, 1 e 0.2 nmol/l respectivamente para os doseamentos das horas 0, 12, 24, 48 e 72. Se em qualquer momento as Metotrexatémias ultrapassarem os limiares fixados ou houver um aumento da creatinina sérica superior a 150% do valor de base o resgate é intensificado com 300mg de ácido fólnico endovenoso (ou 175mg de Levofolinato) a repetir de 6 em 6 horas até à descida das Metotrexatémias para valores aceitáveis. Após a colheita das 72 horas são retirados os soros e o doente tem alta se não houver complicações, continuando a fazer o resgate, a alcalinização e a hidratação por via exclusivamente oral em casa.

Na 2ª feira seguinte o doente volta à unidade, faz o controle do hemograma e bioquímica e inicia uma infusão de 96 horas de ADR na dose de 90 mg/m². De referir que não há alterações do hemograma relativamente aos valores anteriores ao MTX e a única alteração bioquímica habitualmente ainda presente consiste numa elevação ligeira da alanina-aminotransferase. A infusão é feita em regime ambulatorio com o recurso a infusores *disposable* com um débito de 2 ml/h. A dose total de ADR é dividida em quatro infusores, levando o doente o primeiro em curso e os restantes três em mala térmica para conservar em casa no frigorífico. Cada infusor leva também 16 mg de Ondasetron misturados com a ADR.

No Domingo seguinte o doente comparece na Unidade no fim de almoço, colhe novamente hemograma e bioquímica e inicia hiperhidratação oral e 4 litros de soro polielectrolítico até à manhã de 2ª feira. É então colocado um cateter no vaso nutritivo do tumor e faz uma infusão arterial de 24 horas de CDP na dose de 160 mg/m² em 1500 ml de soro com 6000 unidades de heparina. Durante a infusão arterial mantém uma infusão endovenosa simultânea de 3 litros de soros, electrólitos (potássio e magnésio) e manitol. Pelo menos nas 24 horas seguintes é assegurado um aporte endovenoso mínimo de 3 litros de soros e electrólitos (potássio, cálcio e magnésio). O doente tem alta logo que consiga ingerir 3 litros de líquidos sem vomitar.

No fim destas três semanas de quimioterapia intensiva fazemos um intervalo de duas semanas para permitir a recuperação hematopoiética. Embora alguns doentes tenham valores

hematológicos aceitáveis ao fim de apenas uma semana de intervalo, a maioria mantém trombopenias. Para uniformizarmos os tratamentos optámos pelas duas semanas para todos os doentes.

À 6ª semana o doente repete todo o tratamento descrito bem como à 11ª semana. Na 15ª semana o doente é internado para novo estagiamento completo clínico e imagiológico. É operado na 16ª semana.

Exceptuando os raros casos de complicações cirúrgicas (deiscência de suturas, infecções), iniciamos o tratamento entre o 8º e o 10º dia do pós-operatório. (fig 3)

O MTX é administrado nos mesmos moldes do tratamento pré-operatório. Preferimos a analgesia regional para o controle das dores pos-operatórias pela maior eficácia e para evitar interações medicamentosas potencialmente perigosas com o MTX. Habitualmente é aproveitada a anestesia operatória para colocação de um cateter epidural que é mantido enquanto houver dores. Isto permite ainda uma colaboração maior do doente no começo precoce da reabilitação.

No Domingo seguinte inicia-se a hidratação para o CDP, agora administrado por via endovenosa. A dose é a mesma mas infusão faz-se em 48 horas para maior protecção do ouvido e rim. Impõe-se igualmente um mínimo de 24 de hidratação endovenosa no fim da infusão deste citostático.

Após uma semana de intervalo faz-se a administração de ADR nos mesmos moldes do pré-operatório. Esta semana de intervalo entre o CDP e a ADR tem que ser alargada a duas excepcionalmente no primeiro, mas com alguma frequência no segundo e terceiro ciclos pós-operatórios por trombopenia.

Ao 21º dia após a ADR inicia-se a administração de IFO na dose total de 10g/m². A dose é dividida em quatro dias, fazendo-se uma infusão do citostático de 4 horas em cada dia. A uroprotecção é feita com Uromitexan numa dose total igual ou ligeiramente superior à da IFO e dividida em bolus endovenosos de 4 em 4 horas durante 96 horas. O doente faz quatro litros de soros com bicarbonato por dia.

Completa-se assim um ciclo pós-operatório. O ciclo seguinte inicia-se ao 21º dia após a IFO.

O doente que não apresentava metástases cumpre três destes ciclos e considera-se o tratamento terminado.

Quando o doente surge metastisado na altura do diagnóstico fazemos um tratamento pré-operatório igual a que se segue cirurgia simultânea do tumor primitivo e das metástases. No pós-operatório fazem-se quatro ciclos em vez de três.

Nos doentes com mais de 40 anos não utilizamos o MTX No primeiro ciclo usamos a ADR na dose de 75 mg/m² e escalamos aos 90 mg/m² no segundo, se houver boa tolerância. Preferimos usar o CDP endovenoso, na fase pos-operatória, em infusões de 72 horas. Em todos os outros aspectos o tratamento é igual.

Nos doentes com mais de 60 anos usamos o CDP apenas na dose de 120mg/m² em todos os ciclos. A ADR começa na dose de 60mg/m² e é escalada aos 75mg/m² dependendo da tolerância.

Quando o doente, por circunstâncias várias, nos aparece já operado ao tumor primitivo e sem metástases objectiváveis fazemos 5 ciclos tipo pós-operatório como já descrevemos. Se estiverem presentes metástases fazemos três ciclos, cirurgia das metástases e mais três ciclos.

PRIMEIRA LINHA PARA TECIDOS MOLES

A evolução no tratamento dos Sarcomas dos Tecidos Moles foi em muitos aspectos sobreponível à dos Osteosarcomas. De um tratamento puramente cirúrgico passou-se depois a utilizar a quimioterapia num contexto adjuvante nos tumores sensíveis. A radioterapia era utilizada também em alternativa ou como complemento. Com o objectivo de facilitar a cirurgia mas animado também pelo sucesso das primeiras abordagens neo-adjuvantes nos osteosarcomas, começou-se na segunda metade da década de 80 a fazer dois ou três ciclos pré operatórios.

O tratamento era baseado em ciclos de CyVADic, como era usual na maior parte dos centros.⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾ O total de ciclos variava entre 6 a 8, intervalados de 3 a 4 semanas.

Tal como nos osteosarcomas, sentia-se no início da década de 90 algum descontentamento com os resultados. A sobrevida aos 5 anos não era a que se desejaria. As doses de citostáticos eram de uma época anterior aos factores de crescimento; poderiam e deveriam portanto ser aumentadas. A Vincristina não tinha muito interesse fora dos tumores de células redondas. A IFO impunha-se em todo o mundo como droga de primeira linha nestes tumores⁽⁴⁶⁾. A associação de ADR e DTIC mostrava-se como a mais activa.⁽⁴⁷⁾ Os perfis de dose resposta quer desta associação quer da IFO aconselhavam o uso de doses que não

ciclo. O tratamento pós-operatório inicia-se entre o 8º e o 10º dia e consiste em mais dois ciclos. Segue-se a radioterapia, aguarda-se uma semana de intervalo e finalizamos o tratamento com mais dois ciclos.

A cirurgia de eventuais metástases é feita simultaneamente com a do tumor primitivo sempre que possível. Nos doentes com mais de 40 anos começamos com uma dose de ADic de 75-750mg/m² e, nos com mais de 60 anos, 60-600mg/m². Escalamos à dose mais alta se houver boa tolerância. Quando os doentes já se apresentam operados a sequência consiste de três ciclos, radioterapia e mais três ciclos.

SALVAGE

Quando os doentes recidivam ou aparecem com metástases após um tratamento aparentemente correcto ou quando a análise histológica da peça operatória revela uma necrose tumoral inferior a 70%, o doente entra no protocolo de *salvage*. É só nesta altura que nos apercebemos que o tumor é resistente à quimioterapia de primeira linha e necessita de tratamento mais intensivo. Lamentamos não dispormos da facilidade de fazermos este diagnóstico mais cedo para podermos, logo de início, nestes doentes, proporcionar um tratamento diferente, como é vulgar fazer-se nas hemopatias malignas. Os avanços na investigação fundamental nos campos da citogenética e da genética molecular, bem como a vulgarização das culturas de tecidos tumorais, irão permitir dentro de algum tempo melhorar este aspecto.

Não pretendemos curar doentes necessitados de entrar neste tipo de tratamento apenas com quimioterapia. Todos os sarcomas, e com maior acuidade ainda os resistentes, necessitam de cirurgia. Aplicamos neste protocolo a filosofia geral dos nossos tratamentos de primeira linha. Começamos com quimioterapia, o doente é operado e o tumor (ou a metástase) é avaliado histologicamente. Face a uma boa resposta insistimos no mesmo tratamento. Quando temos uma má resposta damos a escolher ao doente submeter-se a tratamentos experimentais ou fazer só tratamento paliativo.

Existem numerosos trabalhos na literatura que comprovam a eficácia e superioridade da Ifosfamida em sarcomas avançados e resistentes.⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾

O nosso primeiro tratamento de *salvage* consistia na administração de Ifosfamida em alta dose, associada ao Etoposido. A Ifosfamida era administrada em infusão continua com Uromitexan, bicarbonato, cloreto de potássio e 3 litros de soros por dia. Nos doentes com

menos de 40 anos a dose era de 16g/m^2 divididos em 8 dias, com mais de 40 anos de 14g/m^2 em 7 dias. Todos os doentes faziam em dias alternados uma administração de Etoposido endovenoso de 100mg num total de 400 mg. Usávamos o Etoposido nos tratamentos de *salvage* numa tentativa de melhorar a acção da Ifosfamida. São dois agentes causadores de lesões do ADN por mecanismos diferentes; um é ciclo-dependente e o outro não; não é preocupante a acumulação de efeitos secundários. Existem alguns resultados animadores na literatura desta associação, embora com doses diferentes das nossas.⁽⁵²⁾⁽⁵³⁾⁽⁵⁴⁾

Chegámos no entanto à conclusão da inutilidade da associação do Etoposido com a Ifosfamida. As citopenias eram profundas e arrastadas; o sinergismo esperado não era clinicamente aparente; muitas vezes o ritmo de crescimento do tumor era superior ao da recuperação hematopoiética. Decidimos então utilizar a Ifosfamida em alta dose como droga única, considerá-la como padrão do tratamento de *salvage*, e iniciar estudos comparativos com drogas novas usadas também em monoterapia.

Recorremos sempre nestes tratamentos à administração de G-CSF com início 24 horas após o fim da quimioterapia.

Efeitos secundários

Em mais de uma centena de tratamentos com MTX em alta dose observámos um caso de neuropatia periférica sensitiva e alguns casos de hepatite tóxica aguda.

A neuropatia demorou mais de três meses a resolver. A doente queixava-se de parestesias e diminuição da sensibilidade táctil mais intensas nas extremidades. Foi medicada com complexo B intramuscular e ácido folínico oral. Recuperou totalmente, mas não voltámos a usar MTX nesta doente.

As hepatites tóxicas manifestaram-se de forma exclusivamente analítica por uma elevação brusca das amino-transferases, da gamaglutamiltransferase e da laticodesidrogenase para valores 10 a 20 vezes superiores ao basal entre as horas 0 e 12 do fim da infusão do MTX. Intensificou-se a hidratação e iniciou-se precoce e intensamente o resgate com o ácido folínico. Houve resolução total das situações entre 6 a 15 dias. De notar que estas hepatites foram idiossincráticas visto os doentes já terem feito ciclos anteriores com a mesma dosagem de MTX e tudo ter corrido bem. Na maioria dos doentes voltámos a administrar MTX sem problemas. Pode-se ver por aqui a importância de uma vigilância laboratorial apertada deste

tipo de tratamento e a baixíssima morbidade.

Com a ADR os efeitos secundários mais prevalentes são a neutropenia e a mucosite. Não fazemos por regra controlos dos hemogramas no intervalo dos ciclos. Apenas quando a clínica o impõe é que o médico de família ou nós o pedimos, preocupados com o numero de plaquetas ou a taxa de hemoglobina. Neutropenias que obrigam a adiar um ciclo, constatadas aquando da vinda programada, não são habituais na primeira metade de um tratamento. Nos últimos ciclos, contudo, começam a tornar-se um problema, particularmente nos doentes que foram submetidos a cirurgias e radioterapias mais extensas e doses cumulativas de CDP maiores. Normalmente cedem a uma intensificação da dose de factores de crescimento, embora alguns doentes mais idosos tenham que passar a aumentar sistematicamente os intervalos entre os ciclos em uma ou duas semanas.

A mucosite grau IV (impedimento total de comer e beber) secundária à ADR é rara; quando aparece dura apenas 1 ou 2 dias. Com alguma frequência os doentes queixam-se de mucosite grau III (possibilidade de ingerir apenas líquidos frescos) com sensação de queimadura na boca e orofaringe. É própria das infusões prolongadas de ADR, remite espontaneamente em alguns dias e melhora um pouco com bochechos de ácido folínico. Por vezes infecta secundariamente com fungos, obrigando à terapêutica com fluconazol ou itraconazol. Nos casos mais extremos condiciona uma perda ponderal de 3 a 6 kg de que os doentes rapidamente recuperam.

Temos observado alguns casos de neurotoxicidade com a IFO, particularmente nos doentes mais idosos. Manifesta-se por letargia e certo grau de confusão, com remissões completas sempre após 1 ou 2 dias do fim do tratamento. Não tivemos nenhum caso de cistite hemorrágica.

Uma doente fez febre superior a 38° C ao segundo dia de todos os 6 pulsos de IFO do seu tratamento com remissão ao quarto dia. Sempre com boa disposição e sem referir qualquer outro sintoma. Nas primeiras vezes colhemos hemoculturas e iniciámos uma quinolona oral, depois apercebemo-nos do carácter sistemático da situação, atribuímo-la a um componente alérgico sem importância e ignorámo-la.

e houve remissão completa das queixas num prazo máximo de três meses.

Cerca de 10% dos doentes tratados com VCR queixaram-se de parestesias das extremidades. Mudámos para VBL, medicámos com B12 intramuscular e ácido folínico oral

Conclusões e perspectivas futuras

Em termos teóricos, a noção da importância da Dose como factor decisivo para a eficácia da quimioterapia, foi o grande motor da procura de novos tratamentos. A Intensidade de Dose, afectando principalmente a taxa de resposta por maior influência nas células tumorais sensíveis, não foi tão procurada como o Tamanho de Dose. A resistência bioquímica à quimioterapia era sentida em todos os centros como o maior impedimento ao sucesso do tratamento. Investiu-se mais portanto no Tamanho de Dose dado o efeito mais determinante nas células resistentes e consequentemente as maiores relações deste parâmetro com a taxa de cura.

O declive da curva dose-resposta não é igual para todos os citostáticos. Os antimetabolitos necessitam de um grande aumento de dose em relação às doses clássicas para um aumento significativo da resposta. É o caso do Metotrexato que se usa actualmente em doses 100 a 1000 vezes superiores ao usual há 20 anos. Nos agentes alquilantes basta por vezes um pequeno aumento de dose para termos um bom aumento da resposta, como é o caso da Ifosfamida.

Como já referimos, não fazemos reduções de dose nos nossos protocolos. Como começa a ser aceite em todo o mundo⁽⁵⁵⁾, talvez o efeito mais *tóxico* dos citostáticos seja a morte por cancro mal tratado com reduções de dose das drogas curativas.

A intensificação dos tratamentos permitida pelos factores de crescimento hematopoético não é a máxima possível. Com a colheita prévia de células progenitoras hematopoéticas no sangue periférico e sua infusão após a quimio, poderemos aumentar ainda mais as doses de alguns citostáticos. Aguardamos resultados preliminares dos centros que estão a ensaiar neste campo antes de nos abalancharmos em estudos logisticamente tão pesados.

É possível que entre as drogas novas que estão a aparecer no mercado se encontrem algumas com interesse no tratamento dos SAL.

Nos futuros protocolos que iremos implementar vamos integrar os conhecimentos que adquirimos nestes anos de trabalho, particularmente no manejo das toxicidades das altas doses de citostáticos, aumentando simultaneamente a intensidade de dose de alguns.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Goorin A M, Abelson H T, Frei E III Osteosarcoma:15 years later *N Engl J Med* 313:1637 (1985)
- (2) - White J C, Goldman I D Mechanism of action of methotrexate.IV free intracellular methotrexate required to suppress dihydrofolate by Ehrlich ascites tumor cells in vitro *Mol Pharmacol* 12:711-714 (1975)
- (3) - Cheng Y C Other enzyme and protein targets for methotrexate *Focused Abstracts* :10-13 (1986)
- (4) - Goldman I D Effects of methotrexate on cellular metabolism:some critical elements in the drug-cell interaction *Cancer Treat Rep* 61:549-558 (1977)
- (5) - Goldman I D Membrane transport considerations in high-dose methotrexate regimens with leucovorin rescue *Cancer Treat Rep* 65 Suppl 1:13-17 (1981)
- (6) - Henderson E S, Adamson R H, Oliverio V T The metabolic fate of tritiated methotrexate II. Absorption and excretion in man *Cancer Res* 25:1018-1024 (1965)
- (7) - Kristensen L O, Weisman K, Hotters L Renal function and the rate of disappearance of methotrexate from serum *E J Clin Pharmacol* 8:439-444 (1975)
- (8) - Whitehead V M Tissue-specific synthesis of methotrexate polyglutamates in the rat *Cancer Res* 35:2985-2990 (1975)
- (9) - Curt G A, Jolivet J, Bailey B D, et al Synthesis and retention of methotrexate polyglutamates by human small cell lung cancer *Biochem Pharmacol* 33:1682-1685 (1984)
- (10) - Fry D W, Anderson LA, Borst M, et al Analysis of the role of membrane transport and polyglutamation of methotrexate *Cancer Res* 43:1087-1092 (1983)
- (11) - Goldman I D Leucovorin rescue update:rationale for high dose methotrexate (MTX); mechanisms of rescue; biochemical basis for the selectivity of MTX action and leucovorin rescue *Methotrexate update* :5-10 (1986)
- (12) - Evans W E, Crom W R, Yalowich J Methotrexate *Applied pharmacokinetics - 2nd Edition - Ed by Evans W* :1024-1033 (1986)
- (13) - Isacoff W H, Eilber F, Tabbarah H, et al Phase II clinical trial with high-dose methotrexate and leucovorin rescue *Cancer Treat Rep* 62:1295 (1978)
- (14) - Karakousis C P, Rao U, Carlson M High dose methotrexate as secondary chemotherapy in metastatic soft tissue sarcomas *Cancer* 46:1345 (1980)
- (15)(23)(32)(33) - Wittes R E, Hubbard S M Chemotherapy:the properties and uses of single agents *Manual of Oncologic Therapeutics* 91/92, Ed Wittes R E, J B Lippincott Company :66-121 (1991)
- (16)(25) - Gottlieb J A, Baker L H, O'Brien R M Adriamycin used alone and in combination for soft tissue sarcomas *Cancer Chemother Rep* 6:271-282 (1975)
- (17) - Bonadona G, Beretta G, Tancini G, et al Adriamycin studies at the Istituto Nazionale Tumori, Milan *Cancer Chemother Rep* 6:231-245 (1975)
- (18) - Zalupsky M, Metch B, Balcerzack S, et al Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft tissue sarcomas. a southwest oncology group study *Journal of the National Cancer Institute* 83:920-926 (1991)
- (19) - Hortobagyi G, Frye D, Budzar A, et al Decreased cardiac toxicity of doxorubicin administered by continuous intravenous infusion in combination chemotherapy for metastatic breast cancer *Cancer* 63:37-45 (1989)
- (20) - Benjamin R S, Yap B S, et al Infusion chemotherapy for Soft Tissue sarcomas *Soft Tissue Sarcomas Ed L H Baker. Martinus Nijhoff. Boston* :109-115 (1983)
- (21) - Bielack s, Erttmann R, Winkler K, et al Doxorubicin:effects of different schedules on toxicity and antitumor efficacy *Eur J Cancer Clin Oncol* 25:873-882 (1989)
- (22) - Pinedo H M, Kenis Y, et al Chemotherapy of advanced soft tissue sarcomas in adults *Cancer Treat Rev* 4:67-86 (1977)
- (24) - Gottlieb J A, Benjamin R S, Baker L H, et al Role of DTIC in the chemotherapy of sarcomas *Cancer Treat Rep* 60:199-203 (1976)
- (26) - Benvenuto J A Pharmaceutical issues in infusion chemotherapy stability and compatibility *Cancer Chemotherapy by Infusion, 1st edition - Ed Lokich J J*:(1987)
- (27) - Dedon P C, Borch R J Characterization of the reactions of the platinum antitumor agents with biologic and non-biologic sulfur-containing nucleophiles *Biochem Pharmacol* 36:1955-1964 (1987)
- (28) - Vassal G Alkylating agents:Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan, Thiotepa, Clorambucil, Bussulfan *Handbook of Chemotherapy in Clinical Oncology, 2nd Edition- Ed by Cvitkovic E, Droz J P, Armand J P, Khoury S - SCI* :224-227 (1993)
- (29) - Brock N, Hilgard P, Peukert M, et al Basic and new development in the field of oxazaphosphorines *Cancer Invest* 6:513-532 (1988)
- (30) - Brock N, Habs M, et al Mesna (Natrium-2-Mercaptoethansulfonat), Prophylaxe der akuten urotoxischen Nebenwirkungen sowie der kanzerogenen Spätfolgen von Cyclophosphamid und Ifosfamid *Terapiewoche* 32:4975-4996 (1982)
- (31) - Chabner B A Anticancer Drugs *Cancer, Principles and Practice of Oncology, 4th Edition, Ed by DeVita V T, Hellman S, Rosenberg S A - J B Lippincott* :405 (1993)
- (34) - O'Dwyer P J, Leyland-Jones B, Alonso M T, et al Etoposide(VP16-213):current status of an active anti cancer drug *N Engl J*

- Med* 312:692-700 (1985)
- (35) - Kukuckova E, Studena M, Trupl J, et al Bacteremia and fungemia in cancer patients with venous catheters *Neoplasma* 42:35-38 (1995)
 - (36) - Fox J Personal Communication *Pharm. D. Glaxo Inc Research Institute, Research Triangle Park, NC27709*(:)
 - (37) - Moore M A S The clinical use of colony stimulating factors *Annu Rev Immunol* 9:159-191 (1991)
 - (38) - Rosen G, Niremberg A, et al Chemotherapy for osteogenic sarcoma:An investigative method, not a recipe *Cancer Treat Rep* 66:1687-1697 (1982)
 - (39) - Jaffe N, Robertson R, Takaue Y, et al Control of primary osteosarcoma with chemotherapy *Cancer* 56:461-466 (1985)
 - (40) - Bowman I C, Meyer W H, Douglas E C Activity of Ifosfamide in metastatic and unresectable osteosarcoma *Proc Am Soc Clin Oncol* 6:214 (1987)
 - (41) - Jaffe N, Raymond A K, Ayala A, et al Effects of Cumulative Courses of Intraarterial Cis-Diamminedichloroplatin-II on the Primary Tumor in Osteosarcoma *Cancer* 63:63-67 (1989)
 - (42) - Goldie J H Scientific basis for adjuvant and primary (neoadjuvant) chemotherapy *Semin Oncol* 14:1-7 (1987)
 - (43) - Benjamin R S, Gottlieb J A, Baker L H CYVADIC vs CYVADACT - a randomized trial of cyclophosphamide, vincristine, and adriamycin, plus either dacarbazine or actinomycin D in metastatic sarcomas *Proc Am Assoc Cancer Res* 17:256 (1976)
 - (44) - Yap B S, Baker L H, Sinkovics J G, et al Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin and DTIC (CYVADIC) combination chemotherapy for the treatment of advanced sarcomas *Cancer Treat Rep* 64:93-98 (1980)
 - (45) - Yap B S, Burgess M A, Sinkovics J G, et al A 5-year experience with Cyclophosphamide, Vincristine, Adriamycin and DTIC (CYVADIC) chemotherapy in 169 adults with advanced soft tissue sarcomas *Proc. ASCO* 22:534 (1981)
 - (46) - Pinedo H M, Verweij J The treatment of Soft Tissue Sarcomas with focus on chemotherapy:A review. *Radiother Oncol* 5:193-205 (1986)
 - (47) - Pinedo H M, Bramwell V H C, Mouridsen H T, et al CYVADIC in advanced soft tissue sarcoma:a randomized trial comparing two schedules *Cancer* 53:1825-1832 (1984)
 - (48) - Bacci G, Picci P, Avella M, et al Neoadjuvant chemotherapy for localized Ewing sarcoma of bone:experience at the Istituto Ortopedico Rizzoli *The Cancer Journal* 4:335-342 (1991)
 - (49) - Evans R G, Nesbit M E, Gehan E A, et al Multimodal therapy for the management of localized Ewing's sarcoma of pelvic and sacral bones:a report from the second intergroup study *Journal of Clinical Oncology* 9:1173-1180 (1991)
 - (50) - Benjamin R S, Legha S S, Patel S R, et al Single agent Ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone:the MD Anderson experience *Satellite Symposium "Ifosfamide in the treatment of Sarcomas" ECCO 6 Firenze*:(1991)
 - (51) - Antman K H Chemotherapy of advanced sarcomas of bone and soft tissue *Semin Oncol* 19(Suppl 12):13-22 (1992)
 - (52) - Miser J S, Kinsella T J, Triche T J, et al Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide:an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults *J Clin Oncol* 5:1191-1198 (1987)
 - (53) - Skubitz K M, Hamdan H, Thompson R C Ambulatory continuous infusion Ifosfamide with oral Etoposide in advanced sarcomas *Cancer* 72:2963-2969 (1993)
 - (54) - Kung F H, Pratt C B, Kricher J P for Pediatric Oncology Group Ifosfamide and VP16 in the treatment of recurrent malignant solid tumors in childhood:a phase II study *Proceedings of ASCO* 8:A 1174 (1989)
 - (55) - DeVita V T Principles of Chemotherapy *Cancer, Principles and Practice of Oncology, 4th Edition, Ed by DeVita V T, Helllman S, Rosenberg S A - J B Lippincott* :276-292 (1993)

2 - REESTADIAMENTO

José Casanova

António Laranjo

Entendemos por reestadiamento a avaliação clínica e imagiológica efectuada após os primeiros ciclos de quimioterapia, avaliação essa que nos fornece uma informação mais precisa sobre a evolução da doença e nos permite também fundamentar uma decisão cirúrgica.

A avaliação desta evolução da doença pode ser realizada das seguintes formas:

Clínica

Envolve a apreciação da extensão e tamanho da lesão, do grau de dor e do comportamento da tumefacção dos tecidos moles. A temperatura cutânea da região tumefacta é factor de grande importância, pois é indicadora da vascularidade do tumor, do seu metabolismo e actividade mitótica.⁽¹⁾

As respostas positivas estão associadas com o desaparecimento da dor e da tumefacção e com a normalização da temperatura cutânea.

A diminuição do tamanho da lesão geralmente ocorre mas é variável; uma melhoria na amplitude dos movimentos habitualmente acompanha a boa resposta.

RX Simples

Os radiogramas lesionais iniciais (em 2 planos) sugerem o diagnóstico e revelam a extensão do componente extra-ósseo da lesão. As respostas são habitualmente manifestadas pela redução do tamanho do tumor, particularmente da massa de tecidos moles.

A calcificação do tecido tumoral, a formação do osso novo e o desaparecimento da reacção perióstica, com a produção de uma margem de osso novo nos limites do tumor são factores indicadores⁽²⁾ de boa resposta ao tratamento.

Radiologicamente, a resposta da lesão é manifestada mais por um significativo aumento na calcificação, a qual pode ser de dois tipos: periférica ou central.

No tipo periférico há desenvolvimento, na periferia do tumor, de uma margem de calcificação densa; esta margem calcificada, com a realização do tratamento, pode incorporar-

-se na cortical óssea.

No tipo central existe uma calcificação sólida e homogênea, embora difusa da lesão.⁽³⁾(Fig. 1)

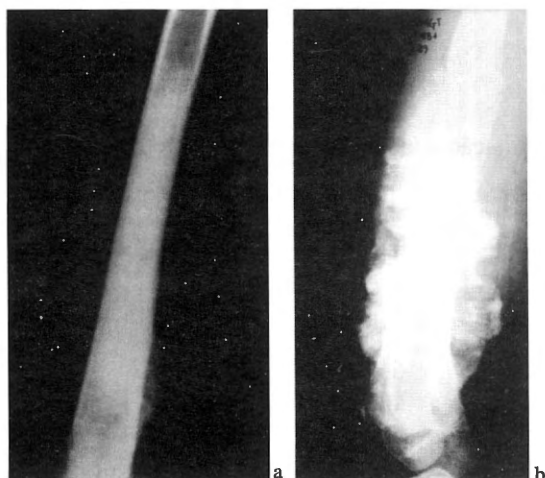


Fig. 1 - a) Osteossarcoma do fêmur antes da quimioterapia; b) A mesma lesão após quimioterapia – resposta periférica

Cintigrafia

Os principais objectivos da cintigrafia são o de definir a extensão intra-óssea do tumor, bem como a detecção de lesões múltiplas (metástases tumorais ou lesões multicêntricas). A cintigrafia com ⁹⁹Tc metileno difosfonado (MDP), embora possa revelar algumas alterações na perfusão tumoral,⁽⁴⁾ é menos eficaz que as alterações da captação obtida pelos tecidos com ²⁰¹Tálio⁽⁵⁾. No entanto, a avaliação pela cintigrafia é de menor sensibilidade que aquela conseguida com outros métodos imagiológicos.

Angiografia

A avaliação angiográfica baseia-se nas alterações da vascularidade do tumor, podendo ser classificada em quatro grupos:⁽²⁾(Fig. 2)

- | | | |
|-----------|---|---|
| Grupo I | – | <i>Resposta completa. Desaparecimento da vascularização do tumor.</i> |
| Grupo II | – | <i>Resposta parcial. Persistência de 20% da vascularização tumoral.</i> |
| Grupo III | – | <i>Resposta ligeira ou duvidosa. Persistência de 20% a 50% da vascularização tumoral.</i> |
| Grupo IV | – | <i>Ausência de resposta. Persistência de mais de 50% da vascularização tumoral.</i> |

No estudo das lesões de localização ao joelho adquire particular importância o facto de

podermos estudar as relações entre a massa tumoral e os vasos poplíteos numa incidência de perfil, determinando previamente a sua invasão ou não.

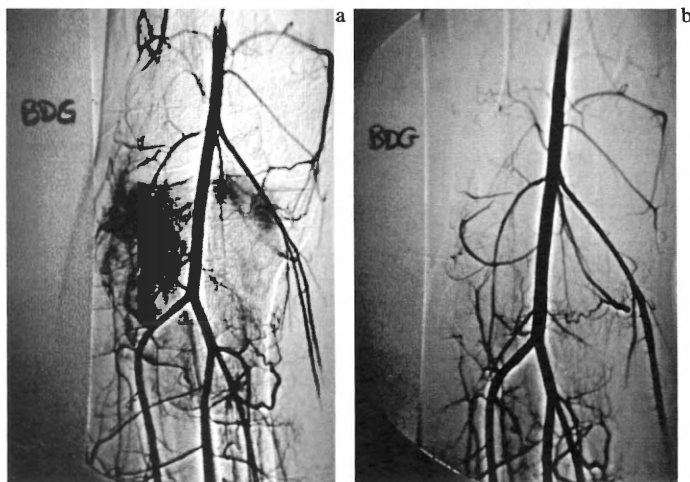


Fig. 2 - a) - Osteossarcoma tibia proximal. Arteriografia pré-quimioterapia; b) - Mesma lesão após quimioterapia – resposta parcial.

TAC

A TAC permite uma determinação, com acuidade, da extensão intra e extra óssea do tumor.⁽⁶⁾

Em comparação com a RM é um método mais eficaz na avaliação da extensão cortical e periosteal da lesão e na determinação das suas margens.

No estudo da resposta, permite a avaliação da mineralização e da calcificação dos limites lesionais, bem como a avaliação da massa de tecidos moles. A graduação dos critérios da TAC de resposta à quimioterapia pré-operatória é a seguinte:⁽⁷⁾(Fig. 3)

- Pobre
 - *Aumento da destruição óssea*
 - *Aumento da massa de tecidos moles*
 - *Aumento da extensão das alterações medulares*
- Estabilização
 - *Ausência de alterações*
- Resposta Moderada
 - *Alguma diminuição da massa de tecidos moles*
 - *Algum aumento da calcificação*

– Resposta Excelente

- *Acentuada diminuição da massa de tecidos moles*
- *Acentuado aumento na calcificação periférica ou central*
- *Diminuição da extensão da lesão medular.*

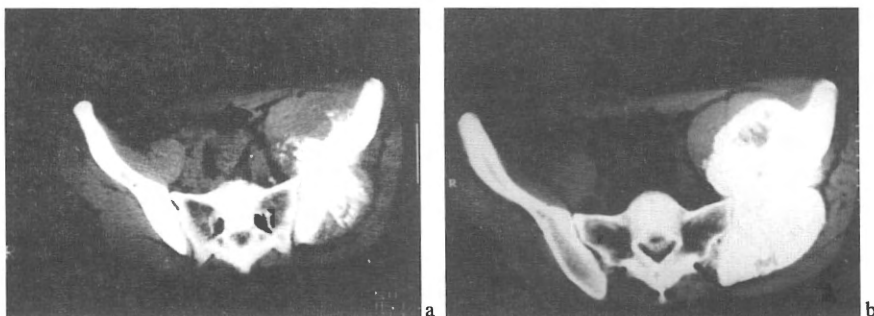


Fig. 3 - a) - Osteossarcoma do íliaco antes da quimioterapia; b) - Mesma lesão após quimioterapia – resposta excelente.

RM

A utilidade da RM reside na definição da extensão endo-medular e extra-óssea do tumor e na detecção de skip metástases.⁽⁸⁾

É também útil no planeamento das técnicas de cirurgia de salvaguarda dos membros, particularmente pela sua capacidade de avaliação de resposta endomedular e do componente extra-ósseo, bem como na definição das relações do tumor com as estruturas neurovasculares adjacentes.

A observação de áreas que indiquem a liquefacção e consequente necrose, estão associadas a resposta favorável.(Fig. 4)

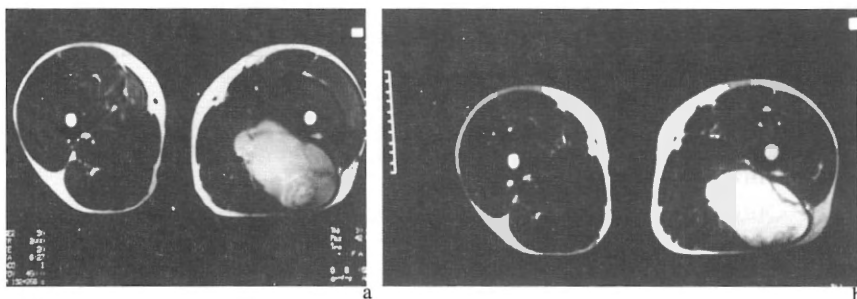


Fig. 4 - a) - Sarcoma de Ewing da coxa antes da quimioterapia; b) - Mesma lesão após quimioterapia – resposta excelente.

Concluiremos afirmando que o reestadiamento completa as informações do estadiamento e permite uma avaliação correcta da lesão resposta ao tratamento, o que por arrastamento influencia todo o planeamento cirúrgico e a decisão cirúrgica propriamente dita (cirurgia de salvação *versus* amputação).

O reestadiamento, como vimos, é pois uma fase intermédia em todo o processo inerente ao tratamento de doentes com patologia tumoral, porque nele avaliamos objectivamente os resultados obtidos com a quimioterapia de indução (neoadjuvante) até aí efectuada, e também porque nele vamos basear a nossa decisão cirúrgica, isto é, a nossa actuação sobre a lesão quer na sua localização primitiva propriamente dita, quer nas suas localizações secundárias.

Assim, todo o planeamento e a decisão cirúrgica, amputação *versus* cirurgia de salvação do membro, que tipo de ressecção e que tipo de reconstrução, são tomadas nesta fase.

Vejamos alguns exemplos de ordem prática.

Supunhamos um tumor em que, e apesar do curso da quimioterapia, surgem focos de localização secundária. Estes focos, tradutores de agressividade local e geral da lesão, e portanto indicadores de mau prognóstico, podem alterar uma abordagem cirúrgica, motivando inclusivamente uma abstenção de atitude cirúrgica, podendo recorrer-se à radioterapia e continuação da quimioterapia como alternativas mais eficazes (como nos casos documentados nas figuras seguintes).

Pode também implicar uma ressecção de metástases pulmonares, no mesmo tempo cirúrgico da ressecção da lesão.

Por outro lado, aquando do diagnóstico inicial da lesão, se observa a existência de metastização pulmonar, estas podem regredir ou tornarem-se inaparentes no fim destes ciclos de indução, o que pode implicar para além da vigilância apertada da sua evolução, uma mudança na atitude terapêutica sobre a lesão primitiva, nomeadamente agindo de forma a salvar o membro em vez de uma amputação.

Em conclusão, diremos que a obtenção de dados objectivos da evolução da lesão após a quimioterapia de indução, constitui uma fase imprescindível no estudo e planeamento de toda a actuação terapêutica seguinte.

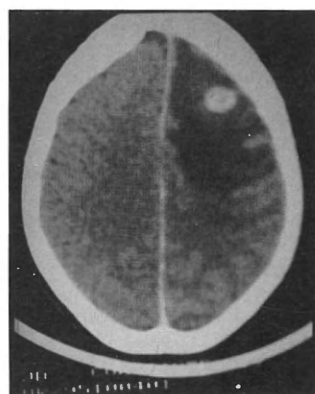


Fig. 5 – Sarcoma de Ewing da bacia: a) TAC lesional; b) o surgimento de uma metástase cerebral durante a quimioterapia de indução, provocou a decisão de não efectivação de tratamento cirúrgico à lesão.

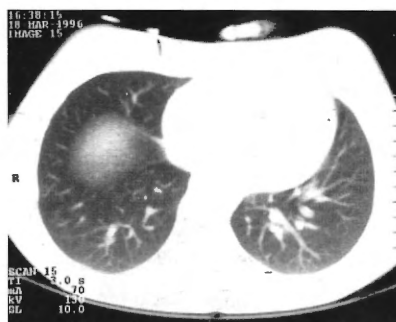
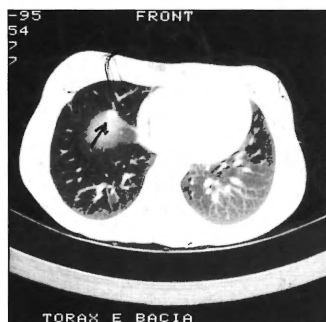


Fig. 6 – TAC pulmonar em doente com sarcoma de Ewing: a) TAC inicial – metástase pulmonar à data do diagnóstico; b) TAC após quimioterapia de indução com desaparecimento da metástase.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Jaffe N Osteosarcoma: Contribution of Chemotherapy to treatment of the Primary Tumor Frontiers of Osteosarcoma Research - Novak J, McMaster J H Editors - Hogrefe & Huber Pub. : 25-40 (1993)
- (2) - Chuang V P, Benjamin R, Jaffe N, et al Radiographic and angiographic changes in osteosarcoma after intra-arterial chemotherapy AJR 139 : 1065-1069 (1982)
- (3) - Smith J, Heelon R T, Huvoys A G, et al Radiographic changes in primary osteogenic sarcoma following intensive chemotherapy. Radiological, pathological correlations in 63 patients Radiology 143 : 355-360 (1982)
- (4) - Sommer H J, Knop J, Heise V, et al Histomorphometric changes of Osteosarcoma after chemotherapy. Correlation with 99mTc methylene diphosphonate functional imaging Cancer 59 : 252-258 (1987)
- (5) - Ramana L, Waxman A, Binney G, et al Thallium 24 scintigraphy in bone sarcoma. Comparison with Gallium 67 and Technetium-MDP in the evaluation of chemotherapy response J Nucl Med 31 : 567-572 (1990)
- (6) - Shirkoda A, Jaffe N, Wallace S. et al Computed tomography of osteosarcoma following intra-arterial chemotherapy AJR 144 : 95-99 (1985)
- (7) - Mail J A, Cohen M D, Mirkin L E, et al Response of Osteosarcoma to preoperative intravenous high dose methotrexate chemotherapy: CT scan evaluation AJR 144 : 89-93 (1985)
- (8) - Pan G, Raymond A K, Carrasco C H, et al Osteosarcoma: MR Imaging after preoperative chemotherapy Radiology 1990 : 517-526 (1974)

3 - CIRURGIA

*José Casanova
José Portela
António Laranjo
Manuel Leão
Abel Nascimento (*)*

Algumas generalidades sobre o tratamento cirúrgico dos tumores ósseos e dos tecidos moles.

Atendendo ao esquema de estadiamento 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 e dos tecidos moles.

O esquema que a seguir apresentamos, permite uma comparação significativa do resultado dos vários procedimentos cirúrgicos, possibilitando também aos cirurgiões ortopedistas 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.⁽¹⁾

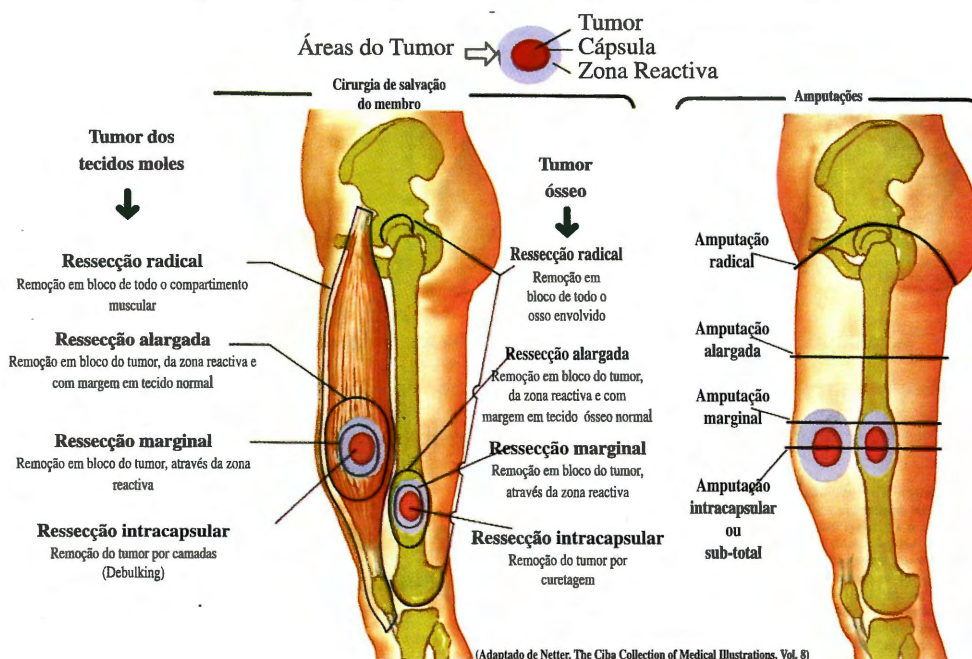
Margens cirurgia oncológica

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

(*) - Colaboração na área da Microcirurgia (retalhos fasciomiotômicos e enxertos vascularizados)

É importante realçar que os objectivos a atingir por estes procedimentos podem ser alcançados quer pela salvação do membro quer pela amputação. (Fig. 1)

Fig. 1 - Margens cirúrgicas em tumores ósseos e dos tecidos moles



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 ⁽¹⁾

MARGEM	SALVAÇÃO DO MEMBRO	AMPUTAÇÃO
Intralesional	Curetagem	Amputação intralesional
Marginal	Ressecção marginal	Amputação óssea alargada (através osso)
Alargada	Ressecção alargada	Amputação marginal
Radical	Ressecção radical	Desarticulação

Pode-se, pois, concluir que há duas formas de obter margens cirúrgicas: com ou sem salvação do membro.

As quatro margens de cirurgia de ressecção oncológica a utilizar são assim definidas:⁽¹⁾

1. Intralesional ou Intracapsular

Um método intralesional é aquele que passa através da cápsula ou pseudocápsula da neoplasia, e através dela directamente ao 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 totalmente 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.

Cumpramos 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 RM não revele skip metástases.⁽¹⁾⁽²⁾

Actualmente, com a possibilidade de quimioterapia neoadjuvante e melhor controlo imagiológico (TAC e RM), nomeadamente da extensão de lesão intra-medular e da capacidade de detecção das skip metástases, bem como da invasão dos tecidos moles adjacentes à lesão, é possível encarar a redução das margens de ressecção.

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.

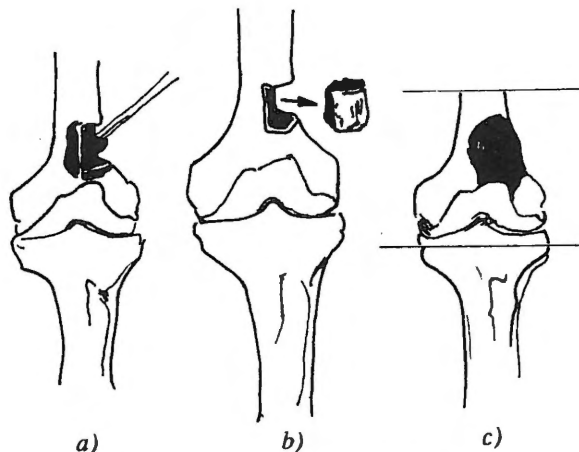


Fig. 2 - Procedimentos cirúrgicos: a) - Intralesional; b) - Em bloco; c) - Alargada.

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)

Quadro 3

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

Quadros 4

Relações entre o Estadiamento das Lesões Malignas e as Margens Cirúrgicas - (Enneking, 1983)

ESTÁDIO	GRAU	LOCALIZAÇÃO	METÁSTASES	MARGEM CIRÚRGICA PARA CONTROLO DA LESÃO
IA	G ₁	T ₁	M ₀	Alargada - excisão habitualmente
IB	G ₁	T ₂	M ₀	Alargada - considerar amputação se a salvação do membro implicar déficite articular ou neurovascular
IIA	G ₂	T ₁	M ₀	Radical - habitualmente ressecção em bloco ou alargada mais terapia adjuvante
IIB	G ₂	T ₂	M ₀	Radical - considerar desarticulação, amputada ou ressecção alargada mais terapia adjuvante
IIIA	G ₁₋₂	T ₁	M ₁	Toracotomia - ressecção radical ou cirurgia paliativa
IIIB	G ₁₋₂	T ₂	M ₁	Toracotomia - desarticulação ou cirurgia paliativa

Princípios gerais da cirurgia de amputação e suas indicações

São indicações gerais para a realização de uma amputação num sarcoma das extremidades, as seguintes:

a) *Recidiva local em um sarcoma de alto grau de malignidade;*

b) *Envolvimento de grande vaso pelo sarcoma.*

A maior incidência de morbilidade ou de insucesso, associada a uma ressecção com reconstrução vascular, deve ser sempre considerada;

c) *Envolvimento do nervo*

Geralmente a ressecção de um nervo pode ser efectuada, com sequelas funcionais menores que as resultantes de uma amputação. No entanto os déficits neurológicos resultantes da ressecção de dois troncos nervosos provocariam uma extremidade funcionalmente pobre. O uso de enxertos nervosos só está indicado em casos muito específicos, e em função da sua localização anatómica.

d) *Envolvimento ósseo e dos tecidos moles.*

Se este for tão extenso que impeça qualquer tentativa de reconstrução.

e) *Localização inapropriada de biópsias*

Facilitando a contaminação inadvertida dos tecidos normais e seus compartimentos, tornando difícil uma ressecção segura.

f) *Fractura patológica*

Uma fractura através de um sarcoma, num osso de carga provoca um hematoma.

Os êmbolos tumorais surgem dentro da hemorragia que se estende ao longo de vários planos dos tecidos adjacentes. Há assim uma contaminação extensa, o que torna difícil uma ressecção com margens de segurança.

g) *Infecção*

Infecção do próprio tumor ou do local da biópsia, podem inviabilizar uma cirurgia de salvação da extremidade

h) *Imaturidade óssea*

Na extremidade inferior a dismetria entre os membros não deverá exceder os 8 cm. A reconstrução na extremidade superior é independente da maturidade óssea.

i) *Ausência de resposta local à quimioterapia*

Tipos de amputação – Suas indicações

BACIA E MEMBRO INFERIOR

a) *Hemipelvectomy com retalho posterior (hemipelvectomy standard)* ⁽³⁾

As suas indicações são os sarcomas de tecidos moles de alto grau de malignidade, de localização anterior e externa na coxa ou em sarcoma ósseo da bacia e fêmur proximal, ou nas suas recidivas. Um longo retalho posterior com músculo e pele nadegueira, é usado para cobrir o defeito criado pela remoção da hemibacia e da extremidade inferior.

b) *Hemipelvectomy modificada* ⁽⁴⁾

Indicada exclusivamente em grandes sarcomas dos tecidos moles, de localização proximal na face interna da coxa. O tumor não pode envolver o costureiro, pois a disseminação ao longo do músculo pode atingir o osso a nível da sua inserção na espinha ilíaca antero-superior. É, pois, uma hemipelvectomy com conservação da crista ilíaca.

A osteotomia é feita através do osso ilíaco, acima do acetábulo e tem um efeito cosmético apreciável. Exige um maior retalho cutâneo e muscular posterior, bem como todo o cuidado deve ser prestado à hemorragia resultante da osteotomia do osso ilíaco, sendo de esperar formação de hematoma pós-operatório.

c) *Hemipelvectomy alargada* ⁽⁴⁾

Trata-se de uma hemipelvectomy que envolve ressecção da asa do sacro, através dos forâmens.

Indicada em tumores ósseos com extensão através da articulação sacro-ilíaca, em sarcomas dos tecidos moles de origem nervosa, com extensão ao longo das bainhas nervosas, e em sarcomas da região nadegueira com envolvimento fascia profunda e das inserções musculares com contaminação do sacro.

d) *Hemipelvectomy com retalho anterior* ⁽⁵⁾

Indicada em sarcomas dos tecidos moles da região nadegueira com envolvimento da bacia ou fêmur proximal, ou envolvimento do nervo ciático. Também em sarcomas ósseos da bacia e/ou fêmur proximal com massa dos tecidos moles, projectando-se para o compartimento posterior.

e) *Desarticulação pela anca* ⁽⁶⁾

Indicada em tumores ósseos de localização abaixo do pequeno trocanter, e em sarcomas dos tecidos moles da coxa, região média e inferior, ou recidivas de sarcoma previamente tratado por cirurgia de salvação dos membros. Os cuidados cirúrgicos essenciais prendem-se com a utilização de uma incisão correcta (em raqueta), com a laqueação da artéria e veia femoral e com a secção do nervo crural. Após as ressecções musculares, procede-se à abertura da cápsula articular e secção de ligamento redondo a que se segue como complemento dos passos nobres desta técnica, a secção do nervo ciático.

f) *Amputação acima do joelho.*

Está indicada em sarcomas ósseos e dos tecidos moles da região do joelho (fémur ou coxa distal e tibia e perna proximal. A amputação está habitualmente indicada quando o tumor envolve o nervo ciático ou os vasos poplíteos, ou ainda em extensão ao compartimento posterior através da invasão dos tecidos moles poplíteos por tumores da tibia proximal, ou do joelho.

A amputação pode ser realizada através do fémur distal (supracondiliana), do fémur diafisário (diafisária) ou abaixo do pequeno trocanter.

g) *Amputação abaixo do joelho.*

Indicada em sarcomas dos tecidos moles do tornozelo ou pé, pois uma infiltração extensa dos tendões e ligamentos desta área, podem impedir uma ressecção alargada adequada.

MEMBRO SUPERIOR

a) *Desarticulação escápulo-torácica* ⁽⁷⁾

A sua indicação principal reside na remoção de sarcomas ósseos do úmero proximal e da omoplata, e de sarcomas dos tecidos moles envolvendo a região axilar.

Quando houver envolvimento isolado da veia axilar pela massa tumoral, tal situação não é indicação para amputação, porque há circulação venosa colateral suficiente através da veia cefálica, e também dos linfáticos cefálicos. Contudo, o envolvimento da artéria e nervo axilar requer este tipo de amputação.

Fractura patológica e/ou contaminação através dos tecidos moles são também uma indicação.

Não estão indicadas as amputações em membros superiores de crianças, quando a única justificação para este tipo de cirurgia seja a dismetria.

Em situações de cirurgia de salvação do membro superior, previamente efectuada, em que haja recidiva local, esta técnica pode ser uma solução, sendo por vezes necessário associar-

-lhe a ressecção de uma porção da parede torácica.⁽⁸⁾

Este tipo de ressecção chamada desarticulação escapulo-torácica radical, está indicada em tumores malignos primitivos ósseos e dos tecidos moles, envolvendo o ombro (clavícula, omoplata e úmero proximal), axila (com invasão vascular e nervosa) e em tumores recidivados da mama com envolvimento da axila.

No pós-operatório torna-se necessário o recurso a ventilação assistida.

b) Amputação acima do cotovelo

Estão indicadas em sarcomas de alto grau, em que uma ressecção alargada, não é conseguida com margens de segurança. Temos, assim, como indicações:

- recidivas locais em sarcomas de alto grau;
- envolvimento vascular e nervoso;
- extensão e contaminação dos tecidos moles musculares do ou dos compartimentos;
- fractura patológica;
- infecção.

c) Amputação abaixo do cotovelo

A sua principal indicação é a de tumores irressecáveis da mão e do antebraço distal.

Esta irressecabilidade depende do envolvimento vascular e nervoso (artéria radial e cubital, envolvimento de mais que um dos nervos).

Antes de encerrar estas linhas sobre as amputações convém referir o papel importante de algumas técnicas específicas da **mão e pé**, no que se refere a amputações mais distais.

Quer na mão quer no pé, as amputações dos raios digitais são excelentes opções cirúrgicas em sarcomas localizados aos dedos e metas. (Figs. 3, 4 e 5)

A grande diversidade de utilização destas técnicas, completa-se ainda com a possibilidade de fazer transferência de raios não atingidos pela lesão, para a área previamente ressecada e onde se encontrava a lesão.

São amputações que conferem um excelente efeito cosmético, e são acompanhadas de uma boa manutenção da função.

No pé, a amputação pela tarso-metatarsica é também uma alternativa aceitável à amputação do raio digital, quando a ressecção com margem de segurança exige remoção de dois ou mais raios com consequente desequilíbrio do pé. Neste tipo de amputação costumamos

colocar um cravo transtalar (3 a 4 semanas) e transpomos o tibial anterior para o astrágalo, pois desta forma conseguimos um efeito cosmético aceitável e uma boa função em termos de marcha.

Devido a ser mais cosmética e mais funcional, preferimos a amputação abaixo do joelho à amputação de Syme, embora reconheçamos que a amputação pela técnica de Pirogoff pode também ser uma alternativa.

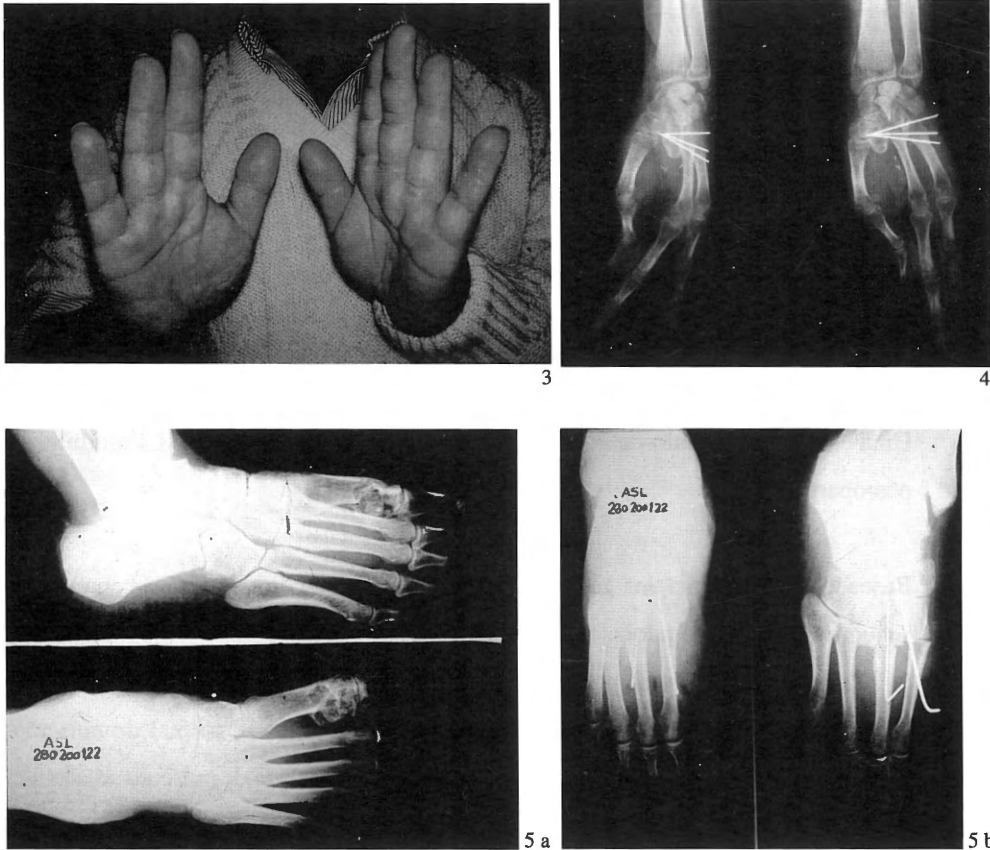


Fig. 3 - Aspecto estético de uma mão com amputação de um raio digital. Fig. 4 - Radiografia de mão com amputação de dois raios digitais e osteotomia de "subtracção" do carpo. Fig. 5 - Condrossarcoma do primeiro metatársico: a) - imagem inicial, b) - imagem pós operatória, sendo visível a transferência do segundo raio.

Princípios Gerais de 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:⁽⁹⁾

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 morbilidade pós-operatória.

Baseados nestes princípios gerais, a cirurgia de salvação dos membros e sua técnica tem as seguintes linhas orientadoras para Malawer:⁽⁹⁾

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; (Fig. 6)

4 - Ressecção óssea para além da zona hiperactiva no cintigrama osteo-articular ou RM.

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.



Fig.6 - Planeamento da incisão cirúrgica incluindo a cicatriz da biópsia.

(Adaptado de Netter, The Ciba Collection of Medical Illustrations, Vol. 8)

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 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 técnicas de reconstrução após ressecção oncológica, exigem a utilização de variados recursos técnicos, dos quais reputamos como mais importantes os seguintes:⁽¹⁰⁾

- 1 - *O recurso a técnicas de microcirurgia;*
- 2 - *A utilização de próteses especiais de substituição;*

- 3 - *A utilização de enxertos ósseos autógenos e alógenos;*
- 4 - *A utilização de material de osteossíntese, por vezes adaptado à situação particular em causa.*

Microcirurgia

A aplicação da microcirurgia ao campo da cirurgia reconstructiva tumoral dos membros, leva-nos, por razões óbvias, práticas e didáticas, a enumerar somente alguns dos retalhos com maior aplicação clínica. Assim, didaticamente, dividiremos a reconstrução microcirúrgica em três categorias:

- cobertura cutânea com retalhos musculares, mio-cutâneos ou fascio-cutâneos;
- reconstrução motora e funcional com transferências musculares e cirurgia nervosa reconstructiva;
- reconstrução óssea com transplantes ósseos vascularizados.

Do membro superior salientamos os seguintes retalhos:

- *retalho supra-escapular;*
- *retalho para-escapular;*
- *latissimus dorsi,*
(todos estes provenientes da artéria mãe sub-escapular e tendo, por sua vez, cada um o seu ramo específico);
- *retalho lateral do braço (vascularizado pelo ramo posterior da artéria umeral profunda);*
- *retalho antebraquial radial (retalho “chinês”) (vascularizado pela artéria radial).*

Todos estes retalhos poderão ser pediculados ou livres.

Do membro inferior citamos os seguintes retalhos:

- *retalho inguinal (MacGregor) (vascularizado pela artéria circunflexa ilíaca superficial, ramo da artéria femoral);*
- *fascia lata (vascularizado pela artéria circunflexa transversa, ramo da femoral);*
- *gracilis (vascularizado pela artéria circunflexa transversa, ramo da femoral);*
- *gêmeo interno e gêmeo externo (vascularizados pela artérias gemelares, ramos da artéria poplíteia);*
- *solear (vascularizado por ramos da artéria tibial posterior);*
- *retalho safeno interno (vascularizado pela artéria safena interna);*
- *retalho dorsalis pedis (vascularizado por um ramo da artéria pediosa);*
- *retalho plantar interno (vascularizado pela artéria plantar interna).*

Todos estes retalhos podem ser pediculados ou utilizados como retalhos livres.

Os retalhos musculares poderão ser utilizados com efeito de cobertura ou utilizados para motorização de zonas em que foi perdida a função motora (microcirurgia vascular e nervosa).

Existem diversos retalhos mistos (osteo-fascio-cutâneos) mas de menor importância no campo da reconstrução tumoral.

Poderemos, assim, 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.⁽¹¹⁾

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.⁽¹²⁾⁽¹³⁾

No que diz respeito à restauração da função muscular, que pode ser profundamente atingida 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 défices 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.⁽¹⁴⁾

Partindo do conceito de que nas perdas de substância óssea com mais de 6 cm, os transplantes ósseos vascularizados autógenos são de primeira linha de escolha, os transplantes autógenos, isolados ou associados com enxertos alógenos, mais usados são:

- *costela vascularizada (com pouca aplicação na cirurgia tumoral dos membros);*
- *crista ilíaca (vascularizada pela artéria circunflexa ilíaca profunda);*
- *hemi-tíbia (vascularizada pela artéria tibial anterior);*
- *peróneo (vascularizado pelo tronco tibio-peroneal).*

A crista ilíaca vascularizada poderá ser utilizada como enxerto simples ou associada com retalho inguinal, sendo neste caso particular, a vascularização suportada pela artéria circunflexa ilíaca profunda ou, para melhor segurança, utilizada em conjunto com a circunflexa

ilíaca superficial. Normalmente a porção de crista ilíaca atinge 5 a 7 cm e o retalho fascio-cutâneo inguinal poderá atingir 20x30 cm.

Em casos particulares, a hemi-tíbia vascularizada poderá ser uma opção, quer pediculada quer livre.

O peróneo vascularizado, (Fig. 7) de utilização prática frequente, poderá atingir com segurança em média 25 cm, sem problemas na biomecânica do membro inferior. Poderá utilizar-se em associação com o músculo solear e igualmente com o retalho fascio-cutâneo lateral da perna, sendo este assegurado por uma perfurante média principal e por pequenas perfurantes. A aplicação do peróneo vascularizado no leito receptor deverá ser efectuada por encavilhamento na medular dos ossos receptores, associado a parafusos anti-rotacionais, sendo proscritos meios de osteossíntese de encavilhamento centro-medular do peróneo ou todo o método que destrua a vascularização centromedular e perióstica deste osso. Pode igualmente ser utilizado pelo método "in lay," associado a parafusos nas extremidades. Em casos de perdas de substância do fémur poderão ser utilizados dois peróneos vascularizados, peróneo associado a crista ilíaca não-vascularizada, com efeito de corporização, e/ou um peróneo seccionado em duas porções com manutenção do pedículo arteriovenoso. Em situações de substituição articular da cabeça umeral ou da extremidade distal do rádio, poder-se-á utilizar a diáfise com a cabeça do peróneo incluída. Igualmente, em crianças, é possível utilizar a vascularização epifisária.

Em casos em que há grande perda de substância ou existe necessidade de substituição articular, é recomendada a utilização de enxerto alógeno associado com a crista ilíaca vascularizada ou peróneo vascularizado, em que a vascularização do enxerto alógeno é acelerada pelo enxerto autógeno¹ vascularizado. São conhecidas as vantagens dos enxertos vascularizados dado que encurtam substancialmente o tempo de consolidação, melhoram o trofismo da cartilagem e diminuem a percentagem de infecções.

As vantagens de tal utilização residem em:⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

- 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, tíbia 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 morbilidade (a não ser a diminuição teórica da vascularização do CPE) devendo haver

- cuidado na reparação do LLE e na manutenção da pinça maleolar;
- 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 pele 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 alguns IIA.⁽¹⁵⁾

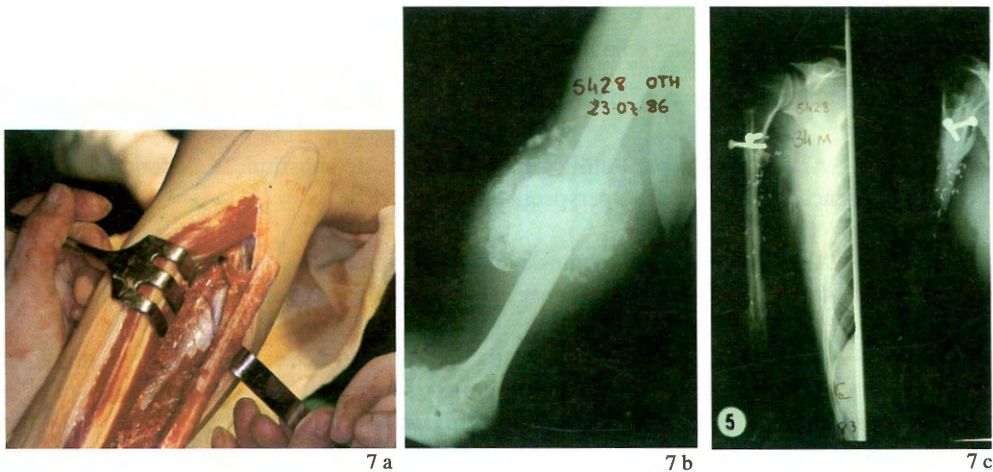


Fig. 7 - a) - Colheita de peróneo vascularizado; b) - Condrossarcoma do úmero; c) - Após ressecção e enxerto com peróneo autógeno vascularizado.

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.⁽¹⁵⁾

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.⁽¹⁷⁾

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.⁽¹⁸⁾

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.⁽¹⁹⁾

Em relação com os restantes métodos de cirurgia de reconstrução, as próteses oferecem a solução mais simples, rápida e facilmente disponível.⁽²⁰⁾

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 do Instituto Ortopédico Rizolli demonstra que o cimento pode ser causa de descolamento mecânico 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 – osso-prótese-osso – e que actualmente constituem a melhor solução.⁽²¹⁾

O sistema endomodular de Kotz, é o que tem mais difusão actualmente, sendo também o que adquiriu um maior apuramento técnico. (Fig. 8)

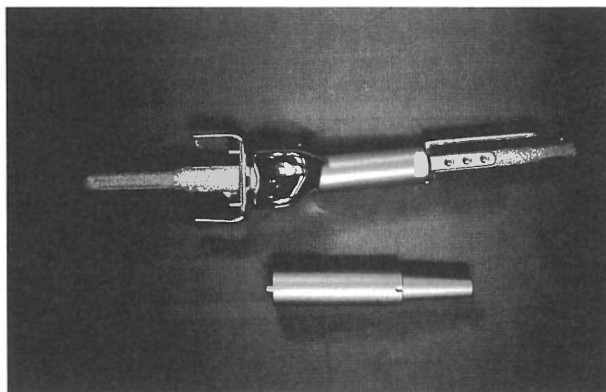


Fig. 8

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 mecanicamente mais crítica da prótese.

Particularmente, neste lo-

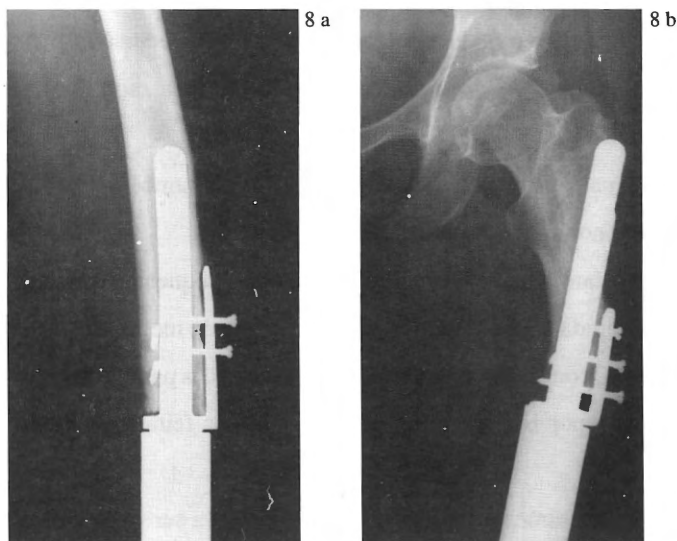


Fig. 9 - a) - Instabilidade da haste de prótese de Kotz, com rotura dos parafusos; b) - Instabilidade da haste de prótese de Kotz, com rotura dos parafusos e erosão da cortical externa.

cal 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). (Fig. 9)

Para resolver ambos os problemas, dos quais o primeiro é mais vezes observado em próteses cimentadas (Sim e Chao⁽¹⁸⁾) e o segundo com as não cimentadas (Capanna et al.,⁽²²⁾) foi proposto (Chao e Sim⁽¹⁸⁾) o uso de um componente intercalar revestido com titânio poroso (Galante e Rostoker⁽²³⁾), 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 autógeno ou alógeno, 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.

São contra-indicações à utilização das próteses anteriormente descritas:

- Infecção bacteriana prévia, nomeadamente no leito da biópsia;
- Dificuldade de cobertura dos tecidos moles;

- *Radioterapia prévia com problemas de fibrose, necrose cutânea e dificuldades de cicatrização;*
- *Crianças com previsão de crescimento superior a 2 cm;*
- *Doentes que exerçam profissões de grande esforço físico, onde a ressecção-artrodese será mais indicado devido à sua maior estabilidade.*

Finalmente, e no que diz respeito à utilização de cimento ou não, a tendência actual, no que se refere aos enxertos compostos (enxerto + prótese) é a de usar cimento entre a prótese e o enxerto e não cimentar a ponta da haste que penetra no osso hospedeiro. Desta forma, o cimento estabelecerá a ligação entre a prótese e o osso não vascularizado do enxerto, permitindo uma montagem rígida que favorecerá a carga, e a haste colocada no osso hospedeiro, ao não ser cimentada, permitirá um crescimento ósseo biológico (osso-prótese).

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⁽²⁴⁾; Lewis et al.,⁽²⁵⁾; Gradinger et al.,⁽²⁶⁾; Biehl et al.,⁽²⁷⁾; Spires et al.,⁽²⁸⁾; Van Krieken et al.,⁽²⁹⁾), como veremos adiante.

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 na 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 de causas semelhantes às existentes nas endopróteses aplicadas em doentes com outra patologia, têm neste tipo particular 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 relaccionada 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 8 semanas.

Sempre que presente a infecção, em associação com uma recidiva, deverá ser encarada a amputação do membro. Quando presente a infecção, é, neste caso particular de doentes imunodeprimidos ou sujeitos a recentes períodos de imunossupressão, de difícil tratamento.

Deverá tentar-se numa primeira abordagem, e sempre que possível, a salvação do membro.

A amputação está indicada, quando a infecção se torna persistente e não debelável, ou em doentes com risco de vida, nomeadamente por sépsis, caso possível em doentes em aplasia medular quando do tratamento de quimioterapia.

Se a infecção é precoce, isto é no pós-operatório imediato, a limpeza cirúrgica, montagem de circuito de lavagem e antibioterapia, são habitualmente suficientes para resolver a situação. A utilização de colar contendo antibiótico, colar de gentamicina, pode também ser encarado, embora se deva ter em atenção o facto deste colar dever ser substituído por outro ou removido definitivamente, entre as duas e as três semanas, pois a sua permanência por período de tempo superior, torna difícil a sua remoção, devido à fibrose que entretanto se forma. (Fig. 10)

Se a infecção é tardia, à limpeza cirúrgica deve seguir-se a remoção da prótese, habitualmente podendo conservar-se o segmento modular que contém a haste (deve ser removido se houver sinais de descolamento traduzidas pela sua mobilidade à exploração no acto cirúrgico).

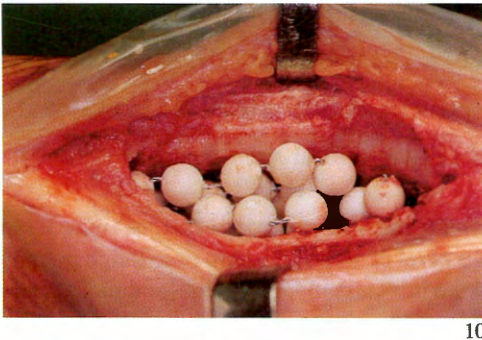
Pré-operatoriamente, o estudo feito através de cintigrama, radiologia e/ou RM, pode também despistar a hipótese de haver ou não loosening da haste, que poderia ser

secundariamente provocada pela infecção.

A utilização de um espaçador interno constituído por cimento, contendo antibiótico, deve ser aplicado, mantendo assim o espaço e a sua dimensão, impedindo contracturas e retracções pós-fibróticas que dificultem a recolocação da prótese. (Fig. 11)

Alternativamente a esta fixação temporária, poderemos recorrer ao uso de um fixador externo.

Nova prótese, deverá ser recolocada após seis meses sem sinais de infecção clínica e também após estabilização laboratorial da VS e PCR.



10



11

Fig.10 - Aplicação de collar de gentamicina.

Fig. 11 - Aplicação de cimento com gentamicina como espaçador.

Outras abordagens poderão ser seguidas, como retirar a prótese na sua totalidade, limpar todos os tecidos necrosados e recolocar no mesmo tempo uma nova prótese. Esta não uniformização do tratamento da infecção, revelada através das diferentes abordagens utilizadas, é também ela tradutora das dificuldades encontradas nestes tratamentos.

Enxertos ósseos

Falemos agora da utilização de enxertos ósseos na cirurgia tumoral.

Não poderemos deixar de referir o contributo dado para a existência e funcionamento do Banco de Ossos dos HUC, pelo Prof. Doutor Adrião Proença, pois é deste Banco que utilizamos os enxertos referidos neste texto e respeitantes aos nossos casos clínicos.

Em sentido restrito, as transplantações são transferências de órgãos ou tecidos complexos viáveis, de um dador a um receptor, com manutenção do fluxo sanguíneo e da integridade morfológica.

O material a ser utilizado pode ter diferentes origens. A terminologia actual designa os enxertos de autógenos, alógenos e xenógenos.

Enxertos autógenos referem-se a tecidos removidos de uma parte do esqueleto e transferidos para outro local do mesmo indivíduo. Anteriormente eram designados de autólogos.

Enxertos alógenos correspondem a tecidos transplantados entre indivíduos da mesma espécie. Eram os enxertos homólogos.

Os **enxertos xenógenos** são tecidos transferidos entre indivíduos de espécies diferentes. Designados, anteriormente, por heterólogos.

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:⁽³⁰⁾

1) — Enxertos intercalares (segmentares) alógenos 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; (Fig. 12)

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; (Fig. 13)

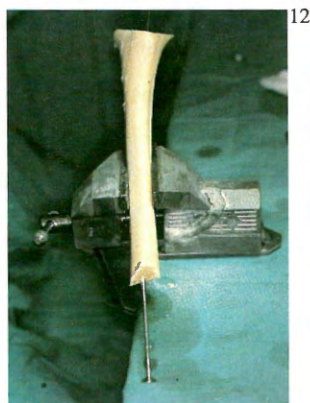


Fig. 12 - Preparação de enxerto intercalar alógeno.

Fig. 13 - Artrodese com enxerto alógeno.

3) — Um enxerto osteoarticular alógeno utilizado como artroplastia 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; (Fig. 14)

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 (Fig. 15)

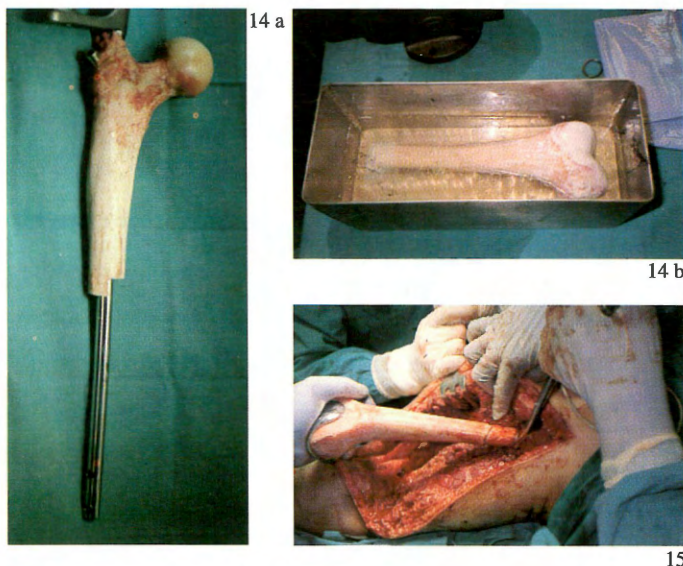


Fig. 14 a) e b) - Exemplos de enxerto osteoarticular alógeno.

Fig. 15 - Enxerto composto (enxerto-prótese).

Enxertos autógenos

ALGUNS ASPECTOS BIOLÓGICOS GERAIS DOS ENXERTOS AUTÓGENOS

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 depor osteóide pela Bone Morphogenic Protein (BMP), presente no enxerto.⁽³¹⁾

O aumento do número dos capilares neoformados e o aporte de células osteoprogenitoras durante as primeiras duas semanas, concretiza-se numa resposta tecidual inflamatória de tipo asséptico⁽³²⁾. 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.⁽³³⁾

A partir da terceira semana o enxerto ósseo esponjoso autógeno começa a diferenciar-se do osso cortical: a) por mecanismo de reparação óssea b) pela percentagem de revascularização c) pelo grau de reparação.⁽³⁴⁾

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 autógeno 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.⁽³⁵⁾ 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 autógenos 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).⁽³⁶⁾ (Fig. 16)

No que diz respeito à modalidade técnica de reconstrução óssea, esta pode ser:

- Simples - se só é empregue material autógeno.
- Mista - se o tecido ósseo é empregue com outro material; seja enxerto ósseo alógeno⁽³⁷⁾, hidroxiapatite porosa⁽³⁸⁾, matriz óssea desmineralizada⁽³⁹⁾. 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).*

Os resultados da reconstrução óssea com enxerto ósseo autógeno em cirurgia oncológica podem ser considerados satisfatórios.

Fig. 16

As vantagens da sua utilização são:

- 1 - Possibilidade de empregar material ósseo com grande capacidade biológica e com persistência de numerosos elementos celulares vitais, 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 autógenos são:

- 1 - *A exiguidade do material ósseo obtido, quando estiverem presentes reconstruções ósseas extensas;*
- 2 - *Associados a problemas de estabilidade mecânica;*
- 3 - *A impossibilidade de reconstrução das superfícies articulares;*
- 4 - *O aumento do tempo operatório.*

Enxertos alógenos

Relativamente aos anteriores têm a vantagem de poderem ser usados em reconstruções articulares.

Não há limitação quanto ao tamanho, forma e quantidade.

Não exigem o sacrifício de estruturas normais, nem o risco de complicações no local

das colheitas.

A sua colheita deve ser feita em sala de operações, seguindo todos os passos habituais de qualquer acto cirúrgico, com cuidados acrescidos, de forma a evitar qualquer contaminação do enxerto durante a colheita e fases iniciais do seu armazenamento.

Os enxertos osteocartilagíneos têm um interesse particular em situações artrósicas e perdas traumáticas de segmentos osteoarticulares.

Os enxertos de esponjoso e corticosponjoso são utilizados em cirurgia ortopédica de rotina.

Os enxertos alógenos têm utilização:

- *reconstruções de lises ósseas em artroplastias totais da anca;*
- *reconstruções em ressecções tumorais;*
- *preenchimento de quistos ósseos extensos;*
- *reconstrução de perdas de substância extensas, em fracturas expostas infectadas.*

Particularmente às reconstruções em situações tumorais há duas contraindicações relativas:

- *em doentes que irão ser submetidos a quimioterapia;*
- *em doentes a ser submetidos a radioterapia.*

Estas contraindicações são baseadas em alterações da revascularização do leito receptor.

Os enxertos alógenos podem ter origem em cadáveres recentes (grande maioria), mas também podem ser utilizadas cabeças de fémures de doentes submetidos a artroplastia da anca.

Estes enxertos de cabeça de fémur são de fácil colheita, podendo ser obtidos em grande quantidade, sendo particularmente úteis em situações ortopédicas que exigem pequena quantidade de enxerto.

LEGISLAÇÃO

Em Portugal, a colheita de órgãos e tecidos para efeitos de transplantações é regulamentada pelo D.L. n.º 12/93, de 24 de Abril, onde se salienta no artigo 11º a criação de um registo de não dadores (RENDA), para todos aqueles que manifestem a qualidade de não dadores, ficando este registo sob tutela do Ministério da Saúde.

MÉTODOS DE COLHEITA DE ENXERTOS ALÓGENOS

(Segundo a Associação Americana de Bancos de Tecidos)

Os dadores são seleccionados através de:

- História clínica (quando possível);
- Exame físico;
- Estudos laboratoriais:
 - *Hemocultura (aeróbios e anaeróbios);*
 - *Anti HIV I e II;*
 - *Ag HBs, HBe, HBc;*
 - *VDRL;*
 - *Bilirrubinas;*
 - *Transaminases;*
 - *Fosfatases alcalinas;*
 - *Proteínas séricas.*

Estes exames são efectuados de modo a eliminar o risco de transmissão de doenças do dador para o receptor.

O tecido ósseo deve ser colhido do cadáver nas primeiras 6 a 12 horas no post-mortem, para evitar a degradação das BMP (proteínas morfogénicas da matriz óssea), por acção de proteases endógenas.

São contraindicações absolutas à colheita de tecidos:

- Infecções:
 - *septicémias;*
 - *meningites ou encefalites;*
 - *qualquer doença infecciosa transmissível;*
 - *tuberculose;*
 - *hepatite;*
 - *sífilis;*
 - *lepra;*
 - *paludismo;*
 - *SIDA.*

- Neoplasias malignas;
- Doenças auto-imunes;
- Doenças de etiologia desconhecida;
- Traumatismos severos:
 - *grandes queimados;*
 - *feridas perfurantes múltiplas;*
 - *grande cirurgia recente;*
- Corticoterapia intensa e prolongada;
- Envenenamentos;
- Administração recente de radiofármacos (radioactividade).

As colheitas são efectuadas numa sala de operações, em condições de rigorosa assepsia, como se se tratasse de uma intervenção cirúrgica, dado que os tecidos colhidos desta forma são considerados, sob o ponto de vista biológico, de qualidade superior aos esterilizados secundariamente.

As áreas de colheita são lavadas com Betadine após tricotomia. Feitos campos operatórios.

Como o risco de infecção é o maior perigo deste tipo de cirurgia devem ser efectuadas hemoculturas e colhidas amostras dos enxertos para culturas bacteriológicas (pesquisa de Gram positivos, Gram negativos) e fungos em meios apropriados. Deve ser obtida amostra de tecidos moles, medula óssea e um pequeno fragmento ósseo. Se alguma cultura se tornar positiva o dador é considerado contaminado.

O osso é limpo (liberto de tecidos moles), lavado, retirada a medula óssea, tecidos moles e periósteo, conservando as inserções tendinosas e ligamentares (para facilitar a sua reinserção e reconstrução). Depois colocado numa solução antisséptica de Clorhexidina a 0.05%, durante 30 minutos.

São, então, preparados os enxertos para conservação: colocados em sacos de plástico, envolvidos em panos cirúrgicos e fechados em caixas esterilizadas seladas.

A congelação pode ser feita em frigoríficos eléctricos a -80°C.

O nosso Serviço tem três câmaras para congelação em azoto líquido a -196°C.

Outra alternativa é a liofilização e esterilização por raios gama(γ). Este método tem a

vantagem de ser mais prático, uma vez que as colheitas podem ser efectuadas em salas de autópsias, não necessitando de precauções especiais de assepsia. Além disso permite a conservação de enxertos durante anos, à temperatura ambiente. Contudo o equipamento que exige é muito caro. De referir que o Banco de Ossos do nosso Serviço já possui equipamento para liofilização.

No que diz respeito às superfícies articulares (cartilagíneas) dos enxertos, deve ser feita crioprotecção para preservar o mais possível a vitalidade dos condrócitos. Como crioprotectores podemos utilizar glicerina a 10% ou DMSO (dimetilsulfoxide).

Para efectuar a descongelação dos enxertos utiliza-se uma solução de lactato de Ringer à temperatura de 42° a 45°, seguida de imersão em solução de clorohexidina a 0.05%, durante 30 minutos, e lavagens repetidas com soro fisiológico.

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, o que se faz através de exame radiográfico métrico. (Fig. 17).



Fig. 17 -Estudo radiológico comparativo de um enxerto alógeno de cúbito (dador) com o cúbito receptor.

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.⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾

No entanto em ossos longos do membro inferior a utilização do encavilhamento aparafusado tem-se mostrado como uma osteossíntese que obtém uma melhor qualidade de

calo ósseo, situação essa que perfilhamos e confirmámos nos nossos doentes, utilizando a osteotomia em Z e preferencialmente em cunha.⁽⁴²⁾ (Fig. 18)

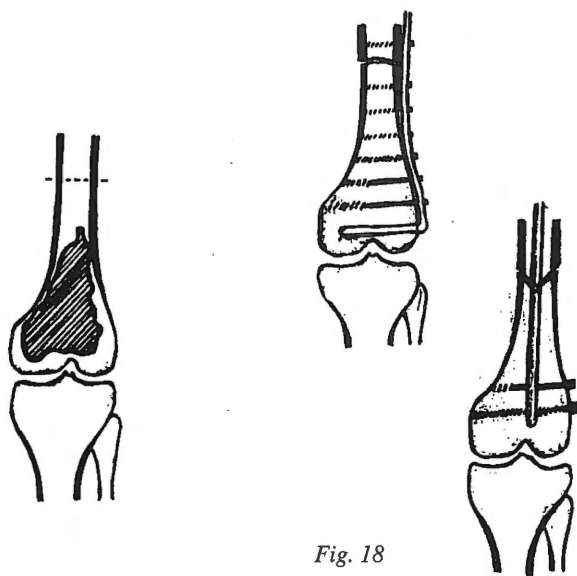


Fig. 18

Duas pequenas palavras se impõem acerca da osteotomia e do material de osteossíntese.

Quanto à osteotomia a nossa utilização tem sido a osteotomia em cunha ou bisel, que tem a vantagem de permitir uma melhor adaptação osso-hospedeiro, mesmo quando presente em ossos de diâmetro diferente.

Observamos nos nossos doentes uma boa consolidação.

No que diz respeito ao material de osteossíntese, temos optado sempre que possível pelo encavilhamento aparafusado, e pensamos que as novas possibilidades que se abrem com a preservação do endósteo nos encavilhamentos não rimados, vêm justificar esta opção.

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 alógeno com enxerto autógeno 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, 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, tendão rotuliano e a coifa rotadores e cápsula no úmero.

Como cuidados pós operatórios no que se refere ao enxerto deveremos submeter o doente a antibioterapia pelo menos durante quatro meses.⁽⁴⁰⁾

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 poderá ter de ser acompanhado também de imobilizações gessadas, nomeadamente funcionais.⁽⁴⁰⁾

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 consequente artrite degenerativa. Tal situação é mais candente quando a articulação substituída é uma articulação de carga como a coxo-femural.

ENXERTOS DE OSSO DESCALCIFICADO⁽⁴³⁾

Desde 1987 o Serviço de Ortopedia dos H.U.C. dispõe de enxerto descalcificado, preparado a partir de diáfises de ossos longos colhidas em cadáver.

Procede-se à descalcificação com Ácido Clorídrico a 0,6 N, durante 24 a 48 horas, e o osso é desengordurado numa solução de Clorofórmio/Etanol e preservado em Formaldeído a 0,5% a 4°C.

- Os estudos bacteriológicos efectuados confirmam que o osso descalcificado é **bacteriologicamente estéril**.

- Estudos virulógicos (HIV 1 e HIV2) comprovam que **a preparação utilizada é viricida**.

- A experimentação animal revela o **poder osteoindutor** do osso descalcificado, pela demonstração histológica do processo (inflamatória, angiogénica, condroblástica, osteoblástica, osteoclástica e hematopoiética). A neoformação óssea a partir de uma matriz óssea descalcificada, a que o processo de descalcificação retirou todos os constituintes inorgânicos, lípidos, glúcidos e componentes celulares, conservou um conjunto de proteínas que comandam o processo de osteoindução BMP (entre as quais a BMP3 - osteogenina - parece ser o factor de crescimento ósseo mais importante).

- São uma forte alternativa aos enxertos autógenos.
- Têm o inconveniente de reduzido poder de suporte, limitando a aplicação clínica.
- É um enxerto barato e de fácil preparação, ao alcance de qualquer Centro Ortopédico.

PREPARAÇÃO DE ENXERTOS DE OSSO DESCALCIFICADO

(Método do Serviço de Ortopedia dos H.U.C.)

- Colheita de diáfises, em condições assépticas, nas 6-12 horas *post-mortem*, em indivíduos com menos de 40 anos.

- Preparação imediata ou congelação a -80 °C.
- Remoção dos tecidos moles e medula óssea.
- Lavagem cuidadosa com soro fisiológico e escova.
- Descalcificação em Ácido Clorídrico durante 24-48 horas, à temperatura ambiente.
- Lavagem com soro fisiológico.
- Corte em pequenos fragmentos (0,3 cm de espessura, 3-10 cm de comprimento).
- Desengorduramento em mistura com partes iguais de Clorofórmio-Etanol, durante 30 minutos.

- Lavagem com soro fisiológico.
- Conservação em solução esterilizante de Formaldeído 0,5% a 4°C.
- Osso utilizável durante 3 meses.

Aplicações Clínicas

- fracturas recentes;
- pseudartroses;
- revisões artroplásticas da anca;
- tumores ósseos;
- artrodeses da coluna;
- operações de Papineau;
- artrodeses dos membros;
- operações de Maquet III;
- outras situações.

Os enxertos são radiotransparentes durante algumas semanas, aumentando a sua densidade, até à radio-opacidade que está patente por volta dos 3 meses.

ENXERTOS - A QUESTÃO IMUNOLÓGICA

Apesar dos múltiplos estudos efectuados ao longo dos últimos anos, permanece enigmática a relação existente entre a produção das respostas imunológicas e a natureza

biológica do osso enxertado.

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. Apesar dos múltiplos estudos efectuados ao longo dos últimos anos, permanece enigmática a relação existente entre a produção das respostas imunológicas e a natureza biológica do osso enxertado.

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 antigénios e anticorpos se difundam através de si e assim provavelmente protegem os condrócitos de uma reacção imunológica.⁽⁴⁴⁾

A demonstração, de que em 80 a 85% dos doentes que recebem um aloenxerto osteoarticular apresentam anticorpos detectáveis, específicos para o sistema HLA do enxerto, é de relevância clínica.

É convicção da maioria dos autores⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾ de que a superfície cartilágnea do enxerto irá degenerar e originar uma artrite degenerativa quando esta superfície for substituída por uma fibrocartilagem.

Biologicamente, 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*).⁽⁴⁸⁾

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:⁽⁴⁹⁾

- 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 antígenos 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.

VANTAGENS DE UTILIZAÇÃO DE ALOENXERTOS

- a) Os aloenxertos estão disponíveis em tamanhos e dimensões apropriados, e se um banco de ossos possui um inventário considerável, praticamente quase qualquer região óssea pode ser substituída por um segmento equivalente⁽⁵⁰⁾. É necessário que o banco possua as dimensões correctas de cada enxerto armazenado, bem como disponha de RX dos mesmos.
- b) É possível realizar reconstruções articulares com enxertos ósteo-articulares, de forma a permitir uma reconstrução sem necessidade de recorrer a próteses.⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾
- c) Os aloenxertos podem ser colhidos mantendo inserções tendinosas, meniscos, ligamentos e cápsula articular, o que permite fazer reconstruções com reestabelecimento das inserções musculares e ligamentares, o que confere uma estabilidade que associada à reconstrução dos tecidos moles, aumenta o potencial de uma melhor função.⁽⁵⁰⁾
- d) Se se utilizar um aloenxerto, o doente não tem qualquer compromisso do membro oposto ou sofre de qualquer morbilidade relativa ao local de colheita (se enxerto autógeno).
- e) Espera-se que com o tempo, os tecidos do hospedeiro invadam o aloenxerto e o

colonizem, convertendo-o num tecido idêntico, pelo menos parcialmente, ao osso do hospedeiro.⁽⁵³⁾

- f) Se o aloenxerto falha, devido a uma fractura, pseudartrose, instabilidade articular ou infecção, existem mais opções para a reconstrução.

DESVANTAGENS

- a) Os resultados a esperar (excelentes e bons) atingem os 80% dos casos⁽⁵⁴⁾⁽⁵⁵⁾. Este número actual é muito melhor que os 50 a 60% publicados nas séries iniciais, mas ainda em níveis não muito aceitáveis para cirurgias ortopédicas que tratam situações não malignas.
- b) As taxas referidas na literatura, referentes a infecções, fracturas e pseudartroses são perturbadoramente significativas.
Qualquer técnica em que a infecção ocorra em mais de 20% dos casos deve ser revista, mesmo tendo em atenção tratar-se de actos cirúrgicos demorados⁽⁵⁶⁾. O uso de retalhos musculares diminui significativamente os valores elevados inicialmente observados.
- c) A taxa de fracturas, embora alta (cerca de 18%), torna-se mais aceitável porque com tratamento apropriado as fracturas habitualmente consolidam.⁽⁵⁷⁾
- d) Os ossos transplantados não remodelam completamente, pelo que o material de osteossíntese deve ser mantido; em caso de fractura, o calo pode ser insuficiente, (apesar de 15% das fracturas consolidarem espontaneamente)⁽⁵⁷⁾. Este facto torna pois necessário a montagem operatória de osteossínteses estáveis.
- e) Mesmo em bancos com grande quantidade de material armazenado, o problema das diferentes dimensões entre o aloenxerto e o segmento retirado, deve ser tido em conta. Torna-se necessário haver uma informatização acessível e uma rede de comunicação entre os diversos bancos para obviar a esta situação.⁽⁵⁰⁾
- f) A transmissão de doença viral através do enxerto, é uma das grandes preocupações para o doente e o médico. Embora só tenha havido até ao momento um caso de transmissão de vírus da sida, conhecido⁽⁵⁸⁾, torna-se evidente que o HIV pode ser transmitido com o aloenxerto. Embora, os estudos iniciais tenham sugerido que um teste eliminaria os contaminados, o período de janela (3 a 6 meses) é um factor de preocupação.⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾⁽⁶¹⁾
Adicionalmente, e contrariamente ao que inicialmente se esperava, a irradiação do enxerto não garante a esterilização.⁽⁶²⁾⁽⁶³⁾
- g) Os actos cirúrgicos envolvendo reconstruções ósseas, ligamentares e tendinosas, são tecnicamente exigentes e melhor executados por equipas rotinadas nesta situação.

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*

Infecção

É uma complicação relativamente frequente (12% segundo Mankin e Gebhardt, 1987).⁽⁶⁴⁾

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 predis põem à infecção:

- *Amplios descolamentos cutâneos e vastas exérese 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.⁽⁴⁹⁾), revelaram que no caso de infecções tardias a flora bacteriana isolada é a mesma que foi inicialmente encontrada no decurso de bacteriemia 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⁽⁶⁴⁾) 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 e espaçador interno (cimento);*
- *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 um enxerto com prótese não cimentada, poderá efectuar-se mais precocemente (enxerto composto).*

A infecção é uma complicação grave, e na maioria dos casos (Mankin e Gebhardt⁽⁶⁴⁾; Capanna et al. ⁽⁴⁹⁾), 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⁽⁶⁴⁾; 8% Capanna et al. ⁽⁴⁹⁾) 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⁽⁶⁴⁾) 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-se redução cirúrgica e osteossíntese com 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). (Fig. 19)

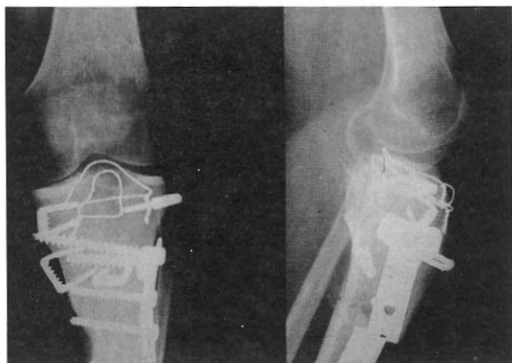


Fig. 19 - Fractura do enxerto e rutura do material de osteossíntese aos 14 meses após cirurgia.

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.

Não deixaremos de referir que a radioterapia pode também, quando utilizada sobre um aloenxerto, ser factor de agravamento das condições locais de remodelação do enxerto, produzindo fracturas.

Ausência de consolidação

Para Mankin e Gebhardt surge em 13% dos casos.⁽⁶⁴⁾

A consolidação do enxerto a nível da zona de osteotomia (enxerto-hospedeiro) é habitualmente tardia (cerca dos 8 meses) e pode ser impedida pela quimioterapia (Friedlander et al.⁽⁶⁵⁾).

A associação enxerto alógeno 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, (enxerto-hospedeiro).

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⁽⁶⁶⁾, 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⁽⁶⁴⁾).

A rigidez articular é a complicação a temer e resulta muitas vezes da sutura destes elementos, com tensão inapropriada.

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 aloenxertos é-nos fornecida pela casuística de Mankin e Gebhardt⁽⁶⁴⁾ (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 aloenxerto têm maior número de complicações que as próteses de ressecção (Capanna et al.,⁽⁴⁹⁾), no entanto contrariamente a estas os resultados aos dois anos podem considerar-se definitivos.

Aloenxertos 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.⁽⁶⁷⁾ 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.⁽⁶⁵⁾ demonstram que a formação óssea se encontra profundamente diminuída em doentes sujeitos a protocolos quimioterapêuticos com Adriamicina e Metotrexato. Significativamente, os efeitos tóxicos destes produtos são dirigidos contra os osteoblastos e poupando os osteoclastos, provocam reabsorção óssea e ausência de consolidação ou pseudartrose na união óssea enxerto-hospedeiro.

A título de exemplo, referiremos, que o Metotrexato actuando sobre a síntese do DNA e RNA, diminui a actividade osteoblástica e reduz a massa óssea, em cerca de 25%, após algumas semanas. A Adriamicina, actuando sobre a síntese do DNA, apesar de manter o volume ósseo, diminui em 50% a actividade de formação óssea.

No entanto, Dick⁽⁶⁷⁾ sugere a aplicação de aloenxertos 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.

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. 20).

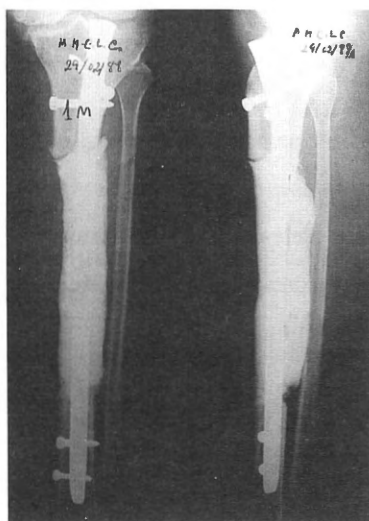


Fig. 20 - Aplicação de cimento como espaçador interno.

No entanto, e como técnica do Serviço, orientada e desenvolvida por Norberto Canha⁽⁶⁸⁾, 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.*

E se a utilização do cimento acrílico nos ossos longos tem a sua indicação principal a nível da cirurgia da ressecção das metástases ósseas, a utilização de cimento como espaçador interno no tratamento de tumores de alto grau de malignidade, não encontra hoje em dia, os apoiantes e as indicações que já teve outrora, isto tendo em atenção as actuais técnicas e materiais de substituição à disposição do cirurgião, bem como as taxas de sobrevida. No entanto, como vimos atrás, utiliza-se ainda como espaçador



Fig. 21 - Aplicação de fixador externo após ressecção cirúrgica de osteossarcoma (abordagem em dois tempos).

nas substituições transitórias de próteses infectadas. O mesmo se poderá dizer da utilização dos fixadores externos em tumores de alto grau de malignidade, mantidos durante a quimioterapia adjuvante, e após a conclusão desta, procedendo-se então à cirurgia com colocação de próteses ou enxerto, visando diminuir as altas taxas de complicações inicialmente existentes nestes doentes sujeitos a quimioterapia e com o material referido implantado.

Esta abordagem em *dois tempos* foi abandonada com o evoluir dos protocolos e as técnicas de reconstrução. (Fig. 21)

Cirurgia dos Sarcomas Ósseos em Crianças

A cirurgia em crianças coloca problemas específicos que se prendem essencialmente com as dismetrias resultantes da ressecção tumoral envolvendo fises de crescimentos. Outros problemas adicionais existem também, mas iremos referir-nos a eles ao longo do texto.

A fise femoral distal contribui com 10 mm por ano para o crescimento longitudinal e a fise proximal da tíbia 6 mm por ano até a maturidade óssea ser atingida.

A maturidade óssea é atingida, a nível do fémur distal, pelo fechamento das fises que se dá no sexo masculino aos 16 anos e no feminino aos 14 anos.

Estas, se ressecadas, dão grandes dismetrias se faltarem mais de 2 anos para o fim da maturidade óssea.

Dores localizadas ao membro, dores lombares e claudicação, surgem quando a dismetria é igual ou superior a 2 cm.

A estimativa da idade óssea é prioritária aquando da decisão cirúrgica:

- em adolescentes em que se preveja uma dismetria menor que 2 cm – pode fazer-se a reconstrução protésica, igualando o tamanho da zona ressecada;
- em adolescentes com uma dismetria previsível entre 2 a 4 cm, pode na altura da cirurgia inicial, colocar-se a prótese cerca de 2 cm maior que o membro contralateral, após o final do crescimento a dismetria seria ainda aceitável e situada entre os 1 a 2 cm.

As complicações deste aumento longitudinal aquando da cirurgia de ressecção femo-

ral distal ou tibial proximal, são:

- *Lesão das estruturas neurovasculares (ciático poplíteo externo e interno);*
- *contracturas do joelho:*
 - Em flexão (gêmeos e isquiotibiais);
 - Em extensão (quadríceps).

Em crianças que se preveja uma dismetria de 4 a 6 cm:

- ou epifisiodesse contralateral (ou na altura da ressecção ou no fim da quimio) (esta situação não é aceitável se a altura da criança ficar abaixo do percentil 25);
- utilização de transporte ósseo (sujeita a múltiplas complicações – joelho a nível diferente do contralateral);
- próteses expansíveis ou prótese endomedular com cirurgia posterior de alongamento por substituição dos componentes endomedulares da prótese;
- osteotomia e cavilha de alongamento se foi utilizado um aloenxerto.

Reconstrução com prótese

Vantagens

- carga imediata;
- reabilitação mais rápida.

Desvantagens

- loosening da prótese;
- fadiga do material;
- destruição progressiva da camada do polietileno;
- osteólise resultante das forças de stress.

Complicações

PRECOSES

- Infecção - 2%; se houver radioterapia - 9%;

TARDIA

- falência mecânica da prótese;
- dismetria.

Próteses Expansíveis

Lewis nos EUA - 1ª geração destas próteses – através de pequenos actos cirúrgicos em que por meio de uma incisão se tinha acesso ao mecanismo de expansão utilizando para isso chave própria. Inicialmente pensou-se que estas prótese poderiam ser alongadas por pequenos actos cirúrgicos com pequenas incisões que permitissem acesso da chave à zona que faria avançar o sistema de alongamento.

Infelizmente uma densa pseudocápsula forma-se em torno da endoprótese. A rigidez desta pseudocápsula torna impossível esta cirurgia, devido à excessiva tensão dos tecidos

moles, o que pode contracturar em flexão o joelho ou anca, e impedir um alongamento significativo.

Outros problemas surgiram:

- O sistema de alongamento rotacional tinha um pequeno perne (pino) que partia com frequência nos primeiros exemplares utilizados. Isto levou ao desenho e utilização de um novo sistema antirotacional, impedindo esta situação;
- As roscas do sistema de alongamento colapsaram, levando à perda progressiva do alongamento conseguido. Isto deve-se à carga. Um novo sistema distribuidor das cargas foi então utilizado;
- O titâneo do sistema provocava debris e metalose, o que é preocupante em crianças;
A maioria dos cirurgiões para evitar esta metalose, realizava na altura dos alongamentos sinovectomias e pseudocapsulectomias que faziam com que os doentes não fizessem contracturas em flexão, e atingissem mobilidades aceitáveis;
- Loosening e migração da ponta da haste eram outros problemas comuns, embora tardios, e que são o motivo mais frequente de revisão em substituições femorais distais. Estas situações contribuíam para o insucesso das próteses em cerca de 52% dos casos. Muitas vezes a opção por não cimentar estas hastes, prende-se com o facto de as prótese não cimentadas serem de mais fácil revisão;
- Em doentes com substituição envolvendo o fémur proximal, havia uma subluxação progressiva da cabeça à medida que se fazia o alongamento o que motivou em todos os doentes da série de Lewis uma revisão.
- Em doentes com substituições da tibia proximal havia uma taxa elevada de infecção. A taxa de infecção era para Cool⁽⁶⁹⁾ de 38%, levando a que 2/3 destes doentes fossem sujeitos a cirurgia de revisão. Com os retalhos rotacionais dos gémeos estas taxas diminuíram para cerca de 8%.

Outras próteses expansivas têm vindo a ser utilizadas. Ultimamente, merecem particular realce as de Souberain, Delepine e Dubousset.⁽⁷⁰⁾⁽⁷¹⁾

O seu modelo inicial podia ser expandido através de cirurgia ortopédica. As suas próteses de 2ª geração eram expandidas através de uma manipulação fechada sob anestesia.

As mais actuais, de 3ª geração, são alongadas através de um sinal electromagnético aplicado exteriormente e que activa um sistema receptor que provoca a expansão, sistema este que se encontra dentro da endoprótese.

Lewis referiu alongamentos atingindo um máximo de 14 cm.⁽⁷²⁾

Próteses Endomedulares

Podem facilmente ser revistas e substituídos os componentes modulares ou módulos por outros mais compridos, as vezes que tal for necessário e ao longo do tempo.

VANTAGENS

- *Permitir o uso de uma prótese adaptada aos achados intraoperatórios e não baseada unicamente em estudos pré-operatórios;*
- *Economicamente é um sistema mais barato que o das próteses expansíveis;*
- *Os módulos estão à disposição imediata do cirurgião, não sendo necessário mandar fazê-los;*
- *A substituição dos módulos evita a produção de debris e metaloses;*
- *Permite a substituição de segmentos da prótese (ou módulos) em vez de toda a prótese em cirurgias de revisão, por loosening ou fractura da haste.*

DESVANTAGENS

- *Corrosão do material;*
- *Deslocamento das zonas de sujeição dos módulos ajustados;*
- *Cirurgia aberta em cada alongamento;*
- *O alongamento é feito de uma forma global numa só sessão, não é um alongamento gradual, mais biológico, melhor tolerado.*

São uma excelente alternativa à amputação.

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, consequentemente 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.

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⁽⁷³⁾

para membros inferiores curtos de origem congénita.

No tratamento dos tumores ósseos foi utilizada em 1974 por Kotz e Salzer.⁽⁷⁴⁾

Em 1983, Winkelmann, propôs que adicionalmente à rotação de 180° do pé, para funcionar como articulação do joelho, se rodasse o joelho do doente de 180°, para funcionar como anca⁽⁷⁵⁾; esta cirurgia foi proposta nos sarcomas do fémur proximal com ou sem envolvimento da anca, ou em tumores malignos da baixa bacia.

INDICAÇÕES

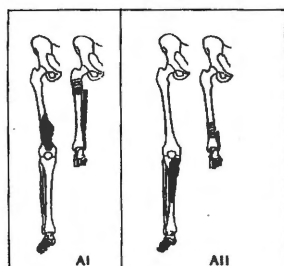
A plastia rotacional é uma alternativa à amputação e deve ser encarada como tal, especialmente em casos em que uma cirurgia de salvação dos membros não está indicada. Um pré-requisito indispensável para esta cirurgia é a existência de um nervo ciático íntegro e não envolvido pela lesão.

Outra indicação é a da alternativa a uma amputação, indicada pela falência de um enxerto ou endoprótese, previamente utilizados numa cirurgia de salvação do membro.

Ainda outra indicação é a da cirurgia de tumores ósseos malignos da extremidade inferior em crianças com 10 anos ou menos.

CLASSIFICAÇÃO DAS PLASTIAS ROTACIONAIS⁽⁷⁶⁾(Fig. 22) *(Adaptado de Winkelmann, O.C.N.A. n.º 27)*

Grupo A



Tipo AI - Sarcomas do fémur distal

Tipo AII - Sarcomas da tíbia proximal

Grupo B

Inclui os diversos tipos de plastia rotacional da anca

Tipo BI - Sarcomas do fémur proximal sem envolvimento da articulação da anca;

Tipo BII - Sarcomas do fémur proximal com envolvimento da articulação da anca;

Tipo BIII - Sarcomas que exigem a ressecção de todo o fémur.

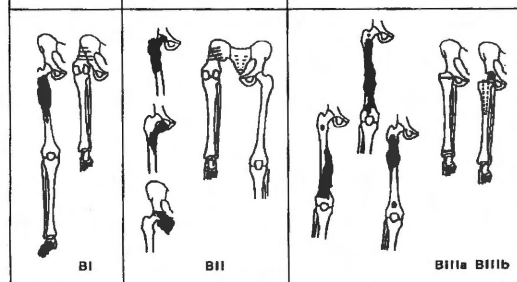
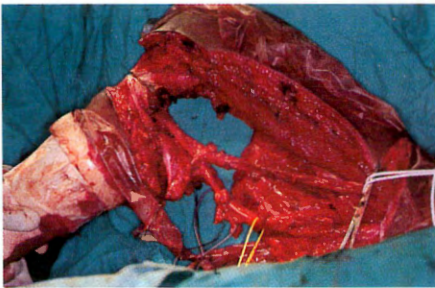


Fig. 22

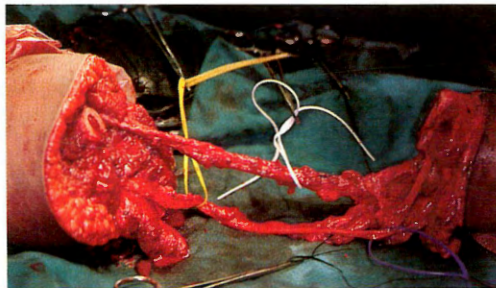
a) - em crianças; b)- em adultos

Breves notas e técnica cirúrgica (Fig. 23)

- A ressecção dos segmentos da artéria e veia é feita, procedendo-se depois a uma anastomose término-terminal.
- Este princípio é válido para todas as plastias rotacionais com excepção da AII, em que pelo menos duas artérias distais da perna e as suas veias satélites, e o ciático poplíteo externo e interno, possam ser preservados posteriormente. Não é tecnicamente possível anastomosar os vasos da extremidade inferior da perna com as artérias e veia poplíteas.
- O nervo ciático na sua totalidade é transferido subcutaneamente à face interna da coxa e enrolado em voltas incompletas ao longo do trajecto.
- A osteossíntese entre os segmentos ósseos é feita através de placa compressiva e parafusos em AI e AII e por parafusos em BI e BII, placa e parafusos estes colocados externamente, e a placa um pouco mais dorsal, a fim de não causar uma rotação interna excessiva do membro.
- A colocação do calcanhar ao zénite no pé rodado que serve de joelho é importante, bem como o cálculo prévio à cirurgia da colocação correcta em termos de dimensão longitudinal deste novo joelho a fim de compensar as dimetrias resultantes das perdas de fises de crescimento em plastias rotacionais AI e AII. Este membro rodado deve ser pois deixado mais longo. Para o seu cálculo existem tabelas próprias.⁽⁷⁷⁾
- Nos tipos BI e BII o potencial de crescimento do membro rodado é semelhante ao da coxa contralateral, pelo que o tamanho deve ficar simétrico logo na cirurgia inicial.



23 a



23 b



23 c

Fig. 23 - Imagens per-operatórias de plastia rotacional.

- a) - Após dissecação do rolo vasculonervoso;
 b) - Após ressecção da peça segmentar;
 c) - Imagem final.

COMPLICAÇÕES

- *Alterações da circulação em 5% dos doentes, que podem nalguns casos condicionar uma amputação (em casos de falência circulatória).*
- *Outras complicações (taxas inferiores a 5%)*
 - * - Pseudartroses
 - ** - Desvios axiais
 - *** - Infecções
 - **** - Necroses cutâneas

Poderemos em conclusão afirmar que a plastia rotacional, proporciona um eficaz controlo local da lesão primária, com taxas de sobrevida comparáveis às dos doentes que foram submetidos a cirurgia de salvação dos membros ou a amputação.

A plastia rotacional é funcionalmente superior a uma amputação,⁽⁷⁸⁾⁽⁷⁹⁾ e que esta funcionalidade é o que compensa os problemas de adaptabilidade psicológica à rotação do membro.⁽⁸⁰⁾

A plastia rotacional é aconselhável tanto para crianças como para doentes de todas as idades, com sarcomas da extremidade inferior. Os doentes que se submetem à plastia rotacional, devem fazer a sua opção livremente, devendo adaptar-se positivamente ao seu aspecto externo, e esta atitude deve começar imediatamente a ser acompanhada em simultâneo pelos seus familiares.

Ainda nas crianças, outra questão prende-se com a conservação ou não da fise e epífise, nalguns sarcomas metafisários.

Baseando-se na ideia clássica de que a cartilagem de crescimento actua como barreira que impede o crescimento dos sarcomas metafisários em direcção da epífise, isto porque a cartilagem de crescimento forma elementos anti-proteicos e anti-angiogénicos, que inibiriam a extensão tumoral e a proliferação vascular, Cañadell⁽⁸¹⁾ desenvolveu uma técnica de tratamento com conservação da epífise.

Assim, após os exames iniciais, com particular acuidade para a RM e angiografia digital, o doente é submetido à biópsia do tumor, bem como a biópsia dirigida por TAC da epífise. Após a confirmação da malignidade da lesão e da não invasão da epífise, é montado um fixador externo (sendo a preferência dada ao sistema de Bastianni – Orthofix) que irá fazer a distracção da fise e epífise.

Após a quimioterapia neo-adjuvante são novamente repetidos os exames anteriormente apontados, e se se confirmar a não invasibilidade da epífise, faz-se a ressecção do tumor, e a

colocação de um enxerto ósseo, com conservação da epífise.

Há que ter em atenção que muitos autores questionam este efeito barreira da cartilagem de crescimento (Enneking e Kagan⁽⁸²⁾ encontraram uma taxa de invasão de 70% em cerca de 25 casos estudados) e estes dados são confirmados por outros autores.

A invasão epifisária dar-se-ia por perfuração directa do tumor através dos canais vasculares previamente existentes, sendo assim a progressão tumoral temporariamente detida ao chegar à cartilagem, mas sendo posteriormente ultrapassada. Um factor importante a ter em conta na avaliação da lesão, é o da sua distância à fise, havendo tanto mais probabilidades de invasão, quanto mais contígua estiver a lesão. Trata-se pois de uma técnica, de efeito plástico e fisiológico desejável, de utilização em casos cuidadosamente seleccionados, e com um risco agravado de recidiva local.

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⁽⁸³⁾ (Fig. 24) quer por Campanacci⁽⁸⁴⁾, (Fig. 25) embora permitam a salvação do membro acarretam complicações várias de ordem mecânica, como o seu encurtamento e ainda a pseudartrose e as recidivas locais.

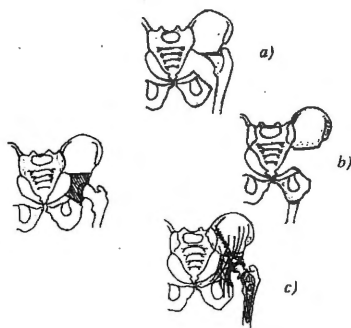


Fig. 24 - Ressecções periacetabulares propostas por Enneking - a) e b); solução defendida por Norberto Canha - c)

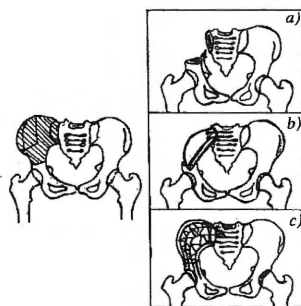
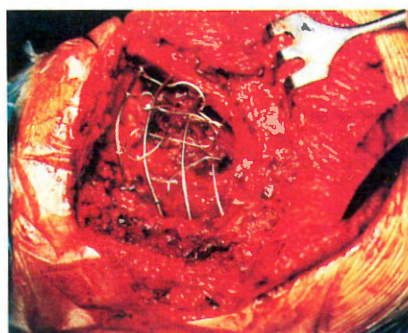


Fig. 25 - Ressecções pélvicas do íliaco propostas por Campanacci - a) e b); ressecção proposta por Norberto Canha - c).

Norberto Canha⁽⁶⁸⁾⁽⁸⁵⁾(Fig. 26), em 1979, propõe para resolução deste problema a utilização de cimento acrílico aramado, com ou sem prótese de Ring, como a solução, mais estética, fisiológica e mecanicamente 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. 27)



26 a



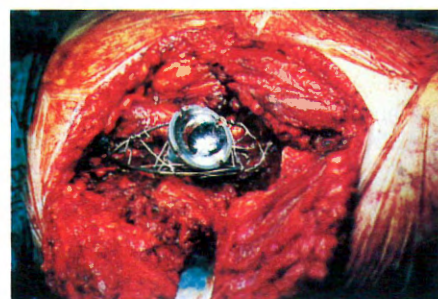
26 b



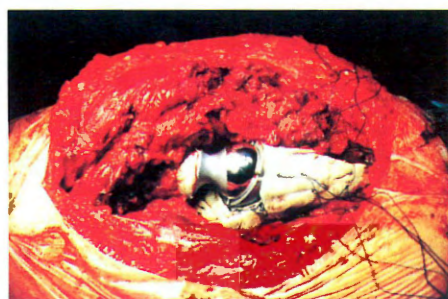
26 c



27a



27 b

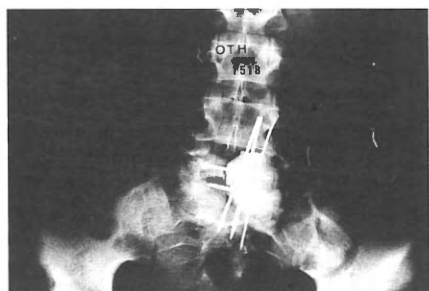


27 c

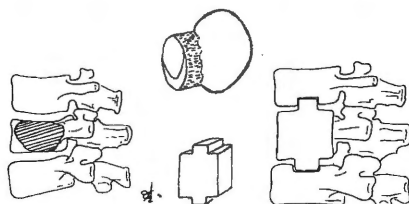
Fig. 26 - Ressecção sacroilíaca em sarcoma de Ewing. a) e b) - montagem segundo técnica de Norberto Canha; c) radiografia pós-operatória.

Fig. 27 - Ressecção periacetabular em sarcoma de Ewing. a) radiografia pós-operatória; b) e c) - montagem segundo técnica de Norberto Canha, usando prótese de Ring.

Outra solução do Serviço para as lesões isoladas dos corpos vertebrais (mais frequentemente em metástases ósseas nesta localização, ou em plasmocitoma solitário) é a que se prende com a substituição do corpo vertebral por cimento acrílico aramado (Norberto Canha - Fig. 28) ou por enxerto ósseo constituído por cabeça femoral, que é cortada e talhada à medida, de forma a adaptar-se aos corpos vertebrais superior e inferior (Leão, - Figs. 29 e 30).⁽⁸⁶⁾



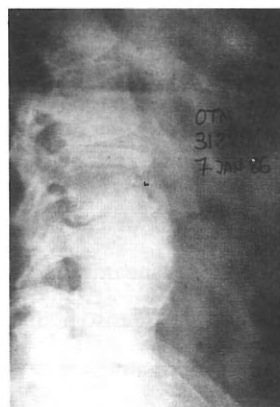
28



29

Fig. 28 - Montagem de cimento aramado em corpo vertebral.

Figs. 29 e 30 - Esquema e radiografia pós-operatória em substituição de corpo vertebral por cabeça femoral (aloenxerto) talhada - técnica de Manuel Leão.



30

Algumas considerações sobre as diversas opções cirúrgicas e respectivas técnicas

1 - Cintura escapular

A cintura escapular é constituída pelo úmero proximal, omoplata, clavícula, músculos adjacentes e cavado axilar.

Possui três articulações: a glenoumeral, a esternoclavicular e a acromioclavicular e uma falsa articulação: a omotorácica.

A estabilidade da articulação glenoumeral depende essencialmente das suas estruturas musculares adjacentes (i.e. a coifa dos rotadores).

Tendo em atenção estas breves noções anatómicas, a nossa primeira decisão prende-se com o tipo de abordagem cirúrgica a utilizar, perante os sarcomas, dependendo esta abordagem

essencialmente da localização e do envolvimento das estruturas musculares e neuro-vasculares existentes.

A técnica por nós preferida e utilizada é o procedimento de Tikhoff-Linderg e as suas modificações.

Foi proposta em 1928 por Linberg, que creditou o Prof. Tikhoff como responsável pelo desenvolvimento da técnica.⁽⁸⁷⁾

Hoje aceitamos a classificação de Malawer que propôs diversas modificações à técnica, tendo em atenção a localização das lesões.⁽⁸⁸⁾

As indicações desta cirurgia de salvação do membro, incluem sarcomas ósseos e dos tecidos moles, de alto grau de malignidade e alguns de baixo grau, localizados à cintura escapular.

São contra-indicações absolutas à sua utilização a extensão tumoral com envolvimento neurovascular ou da parede torácica.

São contra-indicações relativas, a existência prévia de fractura patológica, o envolvimento extenso da diáfise umeral e complicações resultantes da biópsia, nomeadamente o seu mau planeamento com colocação da incisão em local que impeça esta técnica, e a existência de extenso hematoma pós-biópsia com consequente contaminação.

Classificamos as diversas ressecções da seguinte forma: (Fig. 31)

TIPO I

- *Ressecção intra-articular do úmero proximal*

TIPO II

- *Escapulectomia parcial*

TIPO III

- *Escapulectomia total intra-articular*

TIPO IV

- *Ressecção extra-articular da omoplata e da cabeça umeral*

TIPO V

- *Ressecção extra-articular da glenóide e úmero (diáfise)*

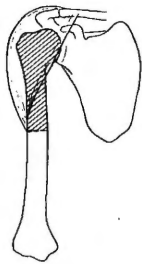
TIPO VI

- *Ressecção extra-articular do úmero e escapulectomia total*

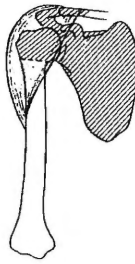
Estes tipos são divididos em subtipos A e B, consoante se conservam os abdutores ou se ressecam, respectivamente.

Fig. 31 - Classificação Cirúrgica das Ressecções Escapulo-umerais

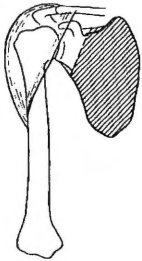
(Adaptado de Malawer)



TIPO I
Ressecção intra-
-articular do úmero
proximal



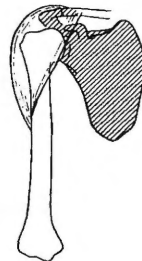
TIPO IV
Ressecção extra-
-articular da
omoplata e cabeça
umeral



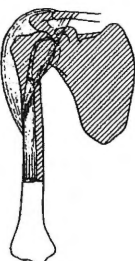
TIPO II
Escapulectomia
parcial



TIPO V
Ressecção extra-
-articular e da
glenóide e úmero
(diáfise)



TIPO III
Escapulectomia
total intra-articular



TIPO VI
Ressecção umeral
extra-articular e
escapulectomia total

Resumidamente poderemos afirmar que as ressecções tipo I, II e III estão particularmente indicadas em tumores benignos e de baixo grau de malignidade, do úmero proximal e omoplata, e que as ressecções tipo IV, V e VI estão-no para sarcomas de alto grau de malignidade do úmero e omoplata.

Após a ressecção coloca-se o problema da reconstrução.

Previamente, convém ter em mente o facto de podermos optar por diversos tipos de reconstrução, mas em todos eles, e sempre que pretendamos conservar a função, iremos deparar-nos com o problema inerente à reconstrução da coifa dos rotadores.

Estas dificuldades foram por nós constatadas em reconstruções em que foi possível inserir-se a coifa através de buracos para passagem de suturas como nas próteses de Robert

Mathys (isoelásticas), (Fig. 32) e até em enxertos osteoarticulares em que suturamos cuidadosamente a coifa do doente à coifa do aloenxerto, já colhido com esta indicação.

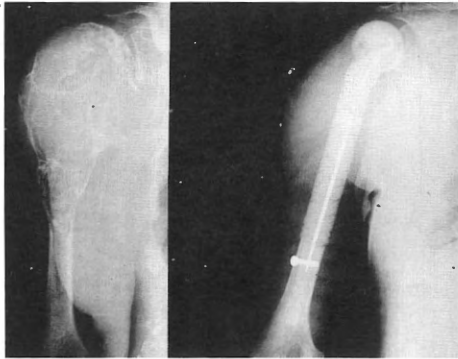


Fig. 32 - Condrossarcoma. Após ressecção e colocação de prótese RM (à direita).

Vimos a observar que clinicamente havia um comportamento funcional de rotura da coifa (perda da sutura; reabsorção) com déficite funcional marcado, apesar do deltóide estar íntegro.

Devemos referir se a opção for por uma prótese, que as próteses modulares substituíram com vantagem as próteses feitas por medida.⁽⁸⁹⁾⁽⁹⁰⁾⁽⁹¹⁾⁽⁹²⁾

Poderemos utilizar a prótese de Campanacci, em que a cabeça da prótese 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.

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. No entanto, as alternativas de reconstrução apontadas por Malawer, são deveras interessantes e devem ser tidas em conta.

Após as ressecções segundo o método de Tikhoff-Linberg, Malawer⁽⁸⁸⁾ habitualmente reconstrói o defeito ósseo através de uma prótese, e reconstrói os tecidos moles adjacentes de forma a conferir estabilidade ao ombro.(Fig. 33)

Assim estabiliza a prótese de uma forma estática através da aplicação de fitas de Dacron ou de PDS, quer horizontalmente (entre furos da prótese e furos feitos com broca na omoplata), e verticalmente (também entre furos existentes na prótese e furos obtidos por brocagem nas estruturas ósseas restantes da ressecção – clavícula e omoplata ou unicamente clavícula).

Seguidamente procede à suspensão dinâmica da prótese, pela transferência da curta porção do bicipíte para o coto da clavícula, o que vai permitir a flexão do cotovelo.

Segue-se a reconstrução motora e a cobertura dos tecidos moles.

Para fornecer uma maior força motora à flexão do cotovelo a longa porção do bicipíte (ou o que dela resta) é suturada à curta porção.

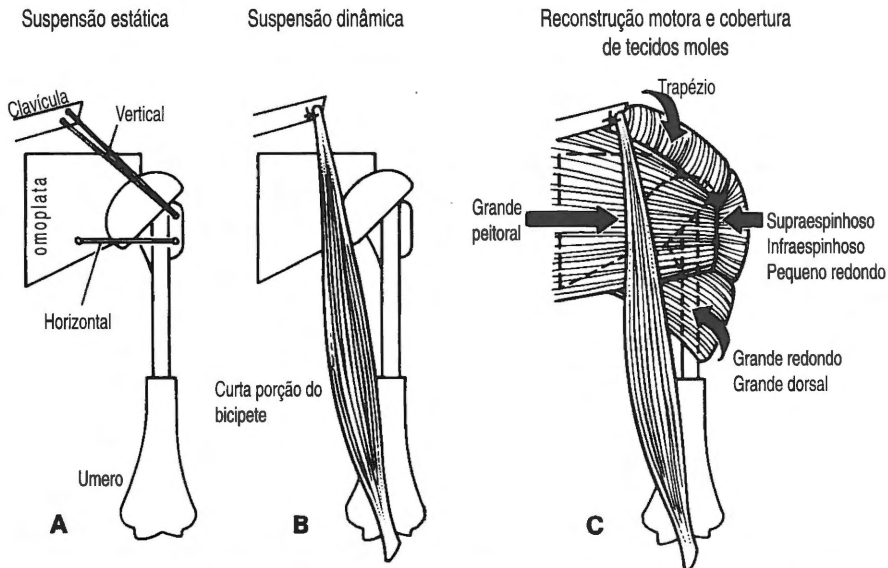


Fig. 33 - (Adaptado de Malawer) A - Suspensão estática da prótese. A prótese é ancorada horizontalmente por fita de Dacron ou PDS através de buracos brocados na omoplata. A estabilização vertical é conseguida pela passagem do mesmo material à extremidade distal da clavícula.

B - Suspensão dinâmica da prótese. A flexão do cotovelo é preservada pela transferência da inserção da curta porção do bicipite para a extremidade da clavícula. C - Reconstrução motora e cobertura de tecidos moles. O músculo grande peitoral é suturado à omoplata permitindo a antepulsão do ombro. A extensão do ombro é provocada pela transferência do trapézio, grande redondo e grande dorsal.

O músculo grande peitoral é suturado à omoplata para permitir uma antepulsão do ombro. A retropulsão é conseguida através das transferências musculares do trapézio, grande redondo e grande dorsal. No entanto outras alternativas se colocam, nomeadamente se for possível ressecar a lesão, mantendo íntegro o deltóide e a sua inserção.

Em tais casos a aplicação de uma prótese Medinov Delta III (Fig. 34) aplicada no enxerto ou na diáfise restante, fornece resultados funcionais excelentes.



Fig. 34 - Prótese de Medinov Delta III

Como nota adicional poderemos dizer que quando estamos perante enxertos osteoarticulares preferimos utilizar as cavilhas de Seidel ou as cavilhas AO de úmero, como método de osteossíntese, alternativamente às placas.

O uso de cavilha de Kuntcher servindo de substituto para o déficit ósseo provocado por ressecção proximal do úmero, com aplicação de uma patilha em U que circundava a 2ª costela, como defendido por Whitehill⁽⁹³⁾, foi abandonado pelo risco de migração, instabilidade e perfuração cutânea.⁽⁸⁷⁾

Para evitar esta migração envolvíamos a cavilha em cimento e estabilizávamo-la vertical e horizontalmente, como descrito anteriormente. Alternativamente à cavilha o uso de enxerto peróneo proximal autógeno (com ou sem vascularização), pode também ser tido em consideração. (Fig. 35)

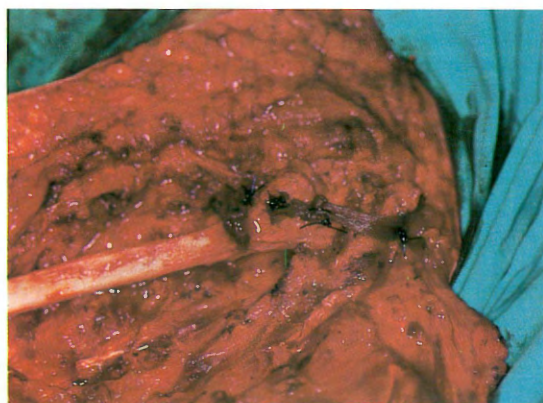


Fig. 35 - Utilização de peróneo proximal, sendo visível a sua estabilização vertical e horizontal com fita de PDS.

menos material de osteossíntese (só parafusos).

No entanto tem um gesto adicional que é o da colheita de enxerto cortico-esponjoso do ílaco, colocado internamente ao peróneo e aplicado por entalhe à apófise coracóide.

É obrigatória a utilização de uma imobilização gessada durante 12 semanas.

2 – Díáfise umeral

Quando a localização da lesão é de tal forma que permite a ressecção do sarcoma, mantendo superior e inferiormente as superfícies articulares, o peróneo autógeno vascularizado encontra a sua indicação de eleição. É também, entre nós a nossa opção preferencial.

Uma outra alternativa em cirurgia de salvação do membro, aos enxertos osteoarticulares, às próteses e aos enxertos compostos/prótese e enxerto) são ainda as artrodeses com enxertos.

A nossa preferência vai para a utilização do peróneo proximal (com cabeça) autógeno, (de preferência vascularizado).

Permite uma artrodese utilizando

Na impossibilidade de dispor de técnica que permita a utilização de peróneo vascularizado, podemos utilizar peróneo autógeno não vascularizado, com o cuidado de utilizar dois peróneos, sempre que o defeito a substituir seja maior que 8 a 12 cm, pois com um único peróneo há forte risco de fratura de stress.⁽⁹⁴⁾

3 – Cotovelo

As grandes substituições a nível do cotovelo, passam sempre pela integridade neurovascular e pela extensão dos tecidos moles ressecados, uma vez que o recurso ao banco de ossos permite a substituição de todo o cotovelo ou só do úmero distal ou cúbito proximal. (Figs. 36 e 37)

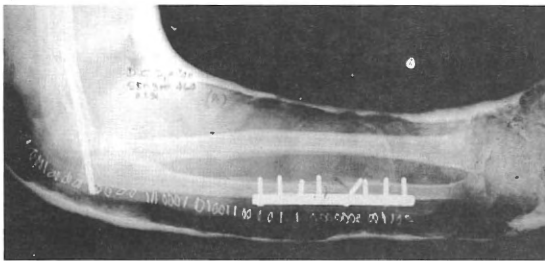


Fig. 36 - Substituição de cúbito proximal por aloenxerto em sarcoma de Ewing.

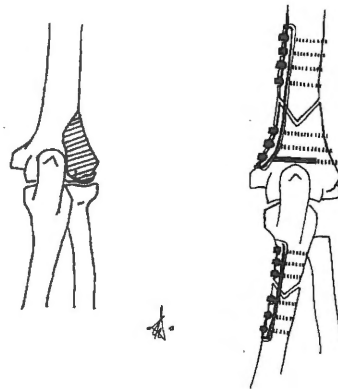


Fig. 37

Assim se não for possível manter a musculatura do tricípite suficiente para a extensão do cotovelo, ou os flexores estejam seriamente comprometidos a utilização do enxerto e artrodese parece ser a alternativa mais eficaz.

Caso não haja lesão neurovascular e seja possível conferir estabilidade e função através dos músculos ou transferências musculares poderemos utilizar um enxerto osteoarticular. Mesmo que haja lesão de um dos nervos, as sequelas funcionais daqui resultantes, não são impeditivas desta técnica, podendo posteriormente proceder-se a transferências musculotendinosas correctoras da lesão nervosa.

4 – Punho

A superfície articular do peróneo proximal, é ligeiramente menor que a superfície articular distal do rádio e tem a mesma forma, o que a torna um substituto adequado para o rádio distal.

Dado que a maioria dos tumores se localiza a nível do punho ao rádio distal, estamos perante outro dos locais de eleição para o peróneo autógeno. (Figs. 38 e 39)



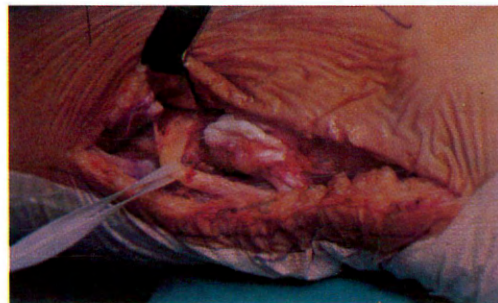
38 a



38 b



39



40

Fig. 38 - a) - Tumor de células gigantes do rádio distal. b) - artrodese do punho com enxerto de peróneo autógeno.

Fig. 39 - Outra solução utilizando também peróneo autógeno.

Fig. 40 - Isolamento do CPE.

Na colheita devemos ter o cuidado de dissecar e libertar previamente o CPE. (Fig. 40)

Se o doente for um trabalhador de força, a utilização do enxerto faz-se no quadro de uma artrodese do punho.

5 – Mão

Uma opção para além das defendidas anteriormente nas amputações dos raios digitais, é a da substituição de um metacárpico (o mesmo também é verdadeiro para um metatársico) por um enxerto autógeno da crista ilíaca, que é estruturalmente semelhante.

6 – Coluna vertebral

Os sistemas de estadiamento aplicados aos tumores de localização aos membros, são de difícil aplicação aquando de localizações à coluna vertebral. Contribuem também para esta dificuldade a raridade destas localizações, e as técnicas cirúrgicas de ressecção, que são altamente exigentes. Torna-se, pois, difícil utilizar os critérios de cirurgia oncológica expostos por Enneking.

Por outro lado a frequente metastização para a coluna vertebral, e a evolução havida nos biomateriais, contribuíram para o desenvolvimento de uma cirurgia intralesional, essencialmente orientada por preocupações de natureza funcional, o que não é indicado em tumores primitivos.

Assim, recentemente, procurou-se complementar o sistema de Enneking, com o sistema de estadiamento específico de tumores vertebrais —sistema de Weinstein - Boriani - Biagini

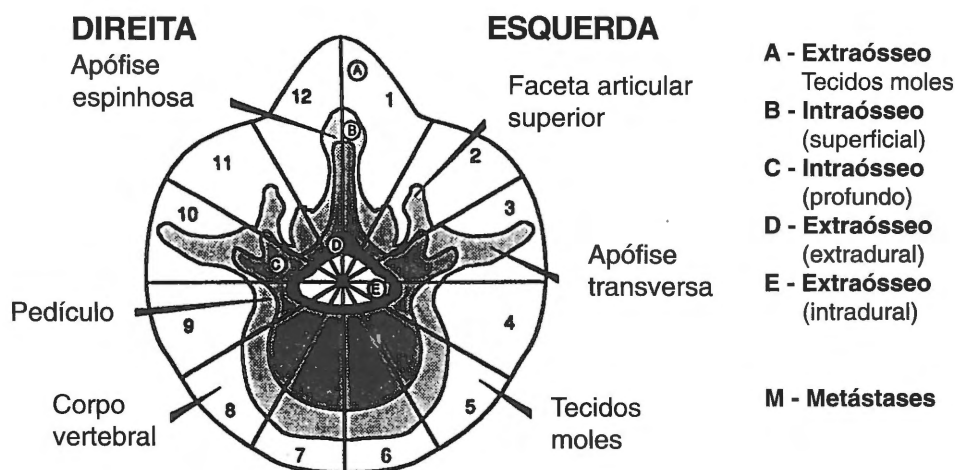


Fig. 41 - Sistema WBB para tumores da coluna. No plano transversal dividimos a vértebra em doze zonas radiais (numeradas de 1 a 12 segundo o sentido dos ponteiros do relógio) e em cinco níveis (A a E desde o envolvimento pré-vertebral ao dural). A extensão longitudinal do tumor é determinada. Cada tumor é identificado pelo número das zonas ocupadas, pelas letras dos níveis envolvidos, e pelas vértebras onde se localiza.

— [WBB] (Fig. 41), sistema, este, criado com o objectivo principal de planear as ressecções cirúrgicas de forma a conseguir margens seguras à observação histológica.

As indicações cirúrgicas, tendo em atenção as zonas referidas no sistema WBB, são as seguintes:

- zona 4 a 8 ou 5 a 9 - corporectomia com ressecção do arco posterior (dupla abordagem);
- zona 2 a 5 ou 7 a 11 - ressecção sagital (dupla abordagem);

– zona 10 a 3 - ressecção do arco posterior (abordagem posterior).

Verificamos pois, que devido à especificidade das lesões e à sua raridade, se procura obter margens cirúrgicas livres de tumor, através de ressecções em bloco.

A reconstrução após as ressecções vertebrais, requiere a reconstituição das três colunas, preferencialmente se se conseguir uma ligação entre os implantes anteriores e posteriores.

Esta montagem rígida, é necessária, devido ao sacrifício ligamentar e muscular efectuada durante as ressecções, e permite uma recuperação imediata da função e da carga, reduzindo a taxa de complicações relacionada com a imobilização prolongada.

A título informativo, referiremos que as ressecções cirúrgicas anteriormente citadas, com tempos médios de duração cirúrgica de seis horas para as ressecções dos arcos posteriores e reconstrução, de catorze horas para as ressecções sagitais e reconstrução, e de quinze horas para as corporectomias e reconstrução, só devem ser efectuadas por equipas cirúrgicas e anestésicas experimentadas.

A localização ao corpo vertebral é a mais frequente, e o tumor habitualmente em causa é o sarcoma de Ewing ou mieloma.

Nestes casos as orientações são as seguintes:

- *Ewing - Quimioterapia e Radioterapia*
Cirurgia está indicada em lesões não controláveis pelos tratamentos anteriormente referidos, com risco de compressão medular ou fractura eminente, ou em recidivas locais
- *Mieloma - Quimioterapia e Radioterapia*
Cirurgia está indicada em lesões únicas (plasmocitoma solitário) ou em lesões múltiplas com risco de fractura eminente ou de compressão medular.

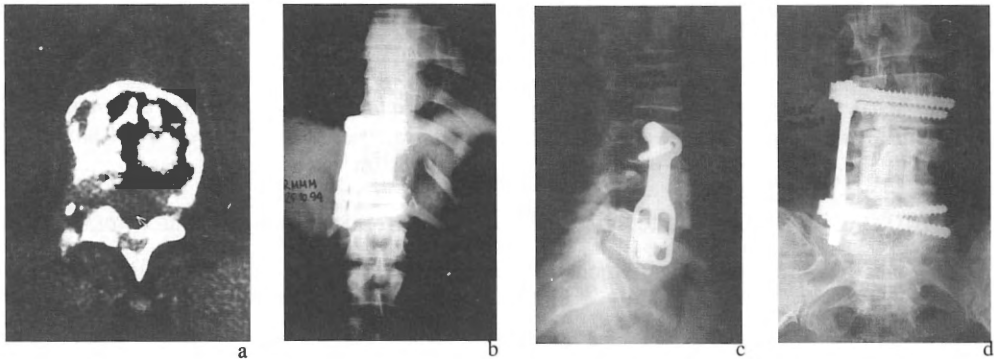


Fig. 42 - Utilização de Z-plate. a) - Tumor de células gigantes de D12. b) radiografia mesmo caso após corporectomia, estabilização com Z-plate e enxerto alógeno diafisário de tíbia. c) e d) - exemplo de utilização de Z-plate e enxerto alógeno diafisário de tíbia em metástase solitária de carcinoma da tireóide de localização a L4.

Em outro tipo de lesões ou nas referidas utilizamos como meios de fixação anterior na coluna cervical as placas autoestáticas da AO (ver fig. 45), e na coluna dorsal e lombar Z-

plates (Fig. 42), ou então o material Ventrofix associadas a enxerto ou a cimento, isto é óbvio após a realização da corporectomia.

Em corporectomias dorsais ou lombares a mais de um nível, o *tumor-jack* (Fig. 43) (espaçador) pode ser também utilizado.

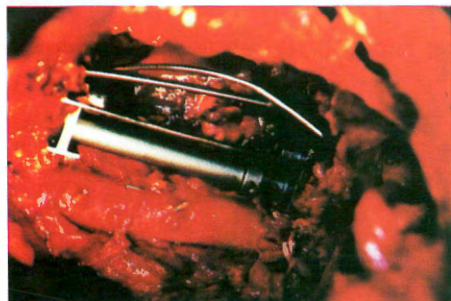
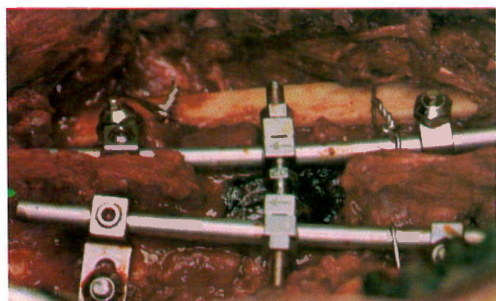


Fig. 43 - *Tumor-jack*

Sempre que houver risco de fractura eminente ou quando a lesão envolver pedículos ou arco posterior, a abordagem posterior com ou sem ressecção do arco posterior, e estabilização posterior com material de fixação transpedicular (utilizamos o USS ou material Isola) estão indicados.

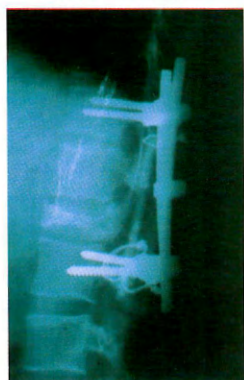
Diremos que em tumores que envolvam ressecção de arco posterior e fixação posterior com USS, artrodese intertransversária posterior e corporectomia com estabilização anterior, temos utilizado conforme os casos e o estado geral do doente, uma única abordagem cirúrgica ou abordagem em dois tempos cirúrgicos, espaçados de 2 a 3 semanas. (Fig. 44).



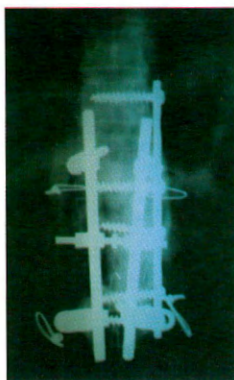
a



c



b



d

Fig. 44 - Sarcoma de Ewing localizado a D12 e L1. Primeiro tempo cirúrgico: ressecção arcos posteriores, fixação transpedicular e artrodese intertransversária com peróneo alógeno.
a) - Imagem per-operatória.
b) - Radiografia de controlo.

Fig. 44 - Sarcoma de Ewing localizado a D12 e L1. Segundo tempo cirúrgico: corporectomia, fixação com placa e cimento.
c) - Imagem per-operatória.
d) - Radiografia de controlo.

Em caso de lesões envolvendo os arcos posteriores a nível cervical com instabilidade marcada, a fixação transpedicular com ou sem apoio simultâneo a nível occipital está indicada, tendo a nossa opção recaído no material Cervifix (Fig. 45).

Antes de concluir, vidé técnicas próprias do Serviço para substituição de corpos vertebrais metastizados.

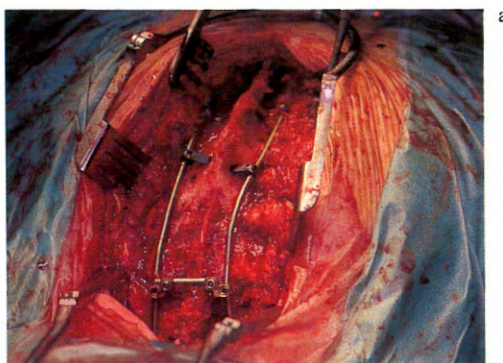


Fig. 45 - a) - Utilização de placa autoestática AO em fixação anterior da coluna cervical por mieloma.

b) - Imagem per-operatória de fixação transpedicular com material Cervifix.

SACRO

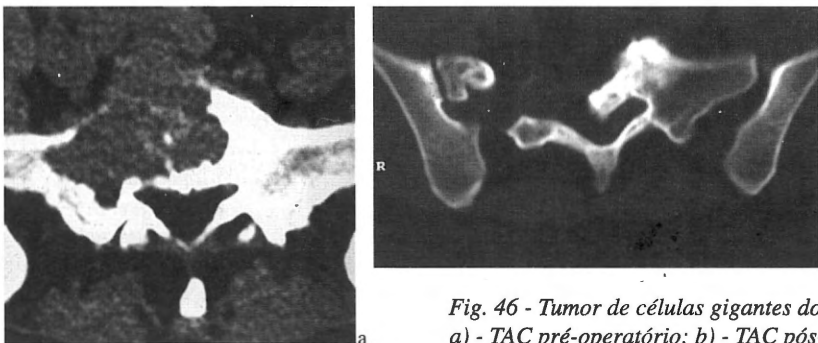
Algumas palavras particulares se impõem acerca do sacro.

O tumor maligno de localização mais frequente ao sacro é o cordoma. A sua raridade faz das abordagens do sacro uma cirurgia de dificuldade acrescida, também pelas condições anatómicas existentes, pelo que não há um acordo total entre os diversos autores e centros acerca deste tipo de cirurgia.

Algumas questões, após ponderação da literatura e da nossa experiência são por nós consideradas da seguinte forma (Fig. 46):

- Ressecções abaixo do corpo vertebral de S3 não põem em risco o esfíncter anal e a função vesical;
- O sacrifício bilateral de todos os nervos sagrados, excepto S1, condiciona: Desinervação da bexiga e da uretra, alterações na função genital, e incontinência anal;

- Se adicionalmente se sacrifica também S1, a situação é semelhante à anterior, com algumas alterações sensitivas nas pernas, embora as alterações motoras sejam compensadas por L5;
- Se só se sacrificam todas as raízes sagradas, mas unilateralmente, neste caso haverá déficits urogenitais.
- Se se preserva bilateralmente S1, o déficit neurológico das extremidades inferiores é irrisório;
- A via de abordagem é controversa, mas parece haver um certo acordo de que lesões a nível de S3 ou abaixo deste são suficientemente expostas por uma única via de localização posterior e que lesões acima de S3 deverão ser abordadas por uma dupla via (abaixo de S3 termina o saco dural);
- A extensão destas vias dependerá da localização da massa de tecidos moles se mais anterior ou mais posterior;
- Quando se fizer uma dupla abordagem os limites de segurança observados para a ressecção na via anterior, são delimitados por fios de Kirschner que atravessam antero-posteriormente o sacro, servindo depois para orientação na ressecção do tumor que é feita por via posterior;
- Se durante a abordagem anterior se verificar a existência de invasão do recto, ureteres, bexiga ou órgãos genitais da baixa bacia, a sua ressecção em conjunto com a lesão é mandatória;
- A obtenção de uma cirurgia com margens de segurança é difícil nos tumores com esta localização, havendo margens inadequadas em 65% dos casos revistos em 1995 pela EMSOS-MSTS (200 casos cordoma);
- Este facto condiciona a necessidade de terapia adjuvante, nomeadamente no acto cirúrgico (remoção da lesão com criocirurgia no caso de TCG sacro ou radioterapia intra-operatória no cordoma) ou pós-operatória (no cordoma);
- Mesmo tendo em atenção o anterior, a taxa de recidivas locais na série referida foi de 43%;
- Devemos sempre evitar a tentativa tantas vezes pensada, de em lesões anteriores do sacro (como habitualmente no caso do cordoma), efectuar biópsias transrectais. Se forem efectuadas, implicam a remoção do recto com a peça cirúrgica.



*Fig. 46 - Tumor de células gigantes do sacro (S1);
a) - TAC pré-operatório; b) - TAC pós-operatório.*

7 – Bacia

Já abordamos em termos de cirurgia de amputação, as diversas técnicas de hemipelvectomy passíveis de utilização.

A cirurgia de salvação dos membros tem sido também utilizada no tratamento dos sarcomas ósseos de localização à bacia.

Diversas alternativas se colocam:

- Se o sarcoma implicar a ressecção de toda uma hemibacia, poderemos efectuar uma hemipelvectomy interna (conservando o membro), cujo principal défice funcional é o resultante de um encurtamento do membro entre 3 e 5 cm (Fig. 47);

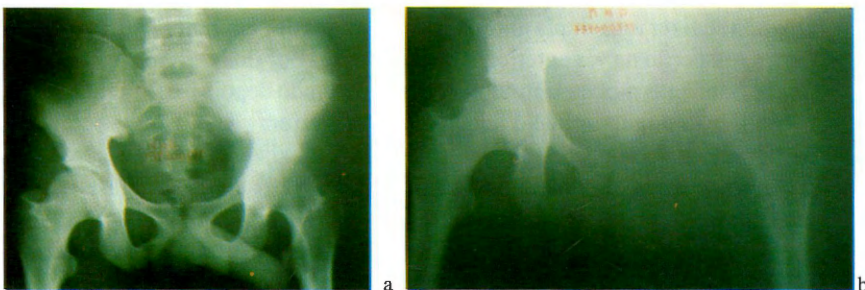


Fig. 47 - Osteossarcoma do ílaco: a) - radiografia pré-operatória (pós-quimioterapia); b) - radiografia pós-operatória (hemipelvectomy interna).

ou podemos optar pela reconstrução da hemibacia ⁽⁹⁵⁾ através de um aloenxerto, com riscos acrescidos de infecção e com problemas resultantes da artroplastia da anca, nomeadamente do componente acetabular a utilizar, devendo evitar-se os biarticulares por riscos de protusão (Fig. 48);

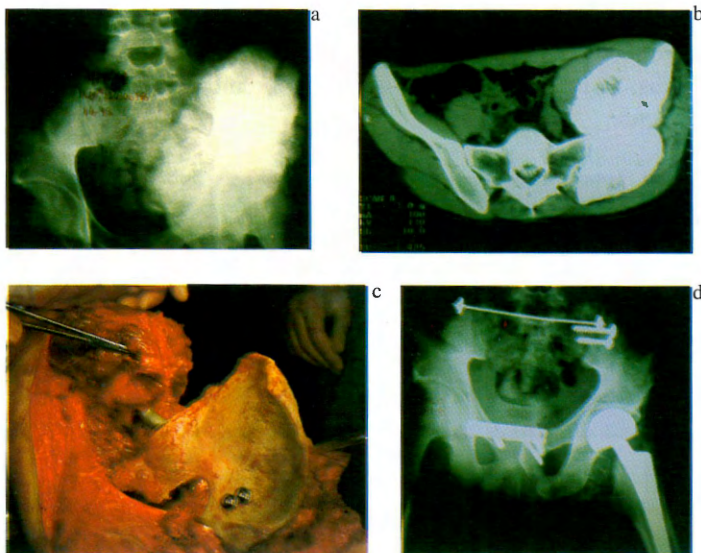


Fig. 48 - Osteossarcoma do ílaco:

- a) - radiografia pré-operatória;
 b) - TAC pós-quimioterapia (pré-operatório);
 c) - imagem per-operatória (hemipelvectomy interna, aplicação de aloenxerto de hemibacia);
 d) - radiografia pós-operatória.

- Para sarcomas da área I de Enneking (sacro-ilíaca e ilíaco acima do acetábulo), às soluções sugeridas por Campanacci ou à artrodese ileo-sagrada (lesão sacro-ilíaca) pensamos ser pelas razões já anteriormente aduzidas nas técnicas do Serviço de Ortopedia dos H.U.C. de utilizar a solução preconizada por Norberto Canha;
- Perante envolvimento da área II de Enneking, com as ressalvas já então referidas, as suas artrodeses são a ter em linha de consideração (artrodese ileo-femoral e isqueo-femoral). Em doentes com patologia metastática a solução de Norberto Canha é vantajosa. No entanto em lesões envolvendo a área II, com ou sem envolvimento da área III, em sarcomas ósseos primitivos, neste momento, a nossa preferência vai para as próteses de sela, embora possa associar-se tardiamente os riscos de luxação e loosening (Fig. 49).

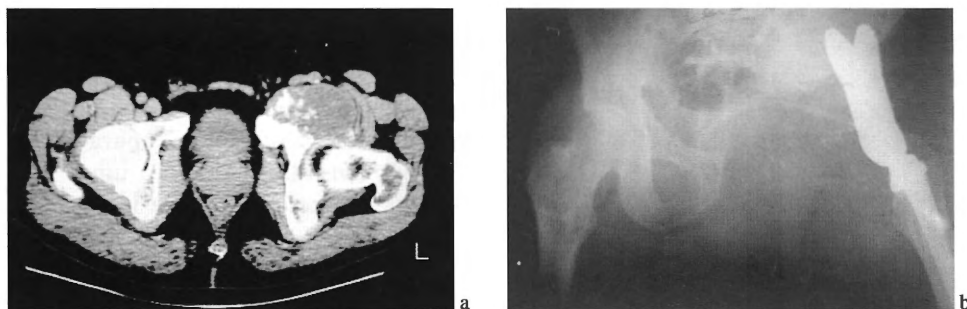


Fig. 49 - Condrossarcoma envolvendo a região periacetabular e os ramos púbicos:
a) - TAC; b) - radiografia pós-operatória (aplicação de prótese de sela).

Em ressecções tumorais, que implicam para além de ressecções ósseas acima do acetábulo, ressecções musculares alargadas, o risco da utilização destas próteses prende-se com a sua estabilidade primária, isto é, a estabilidade antes da retracção e da fibrose pós-operatória.

Estes riscos de instabilidade são maiores quando o local de apoio da “sela” da prótese é o osso ilíaco, nesta zona de ressecção, fino e estreito.

Capanna, defende nestes casos a aplicação de uma fita de Dacron envolvendo o osso ilíaco (através de furos brocados no osso) e a prótese, reforçando assim a sua estabilidade, ou em caso de não envolvimento da cabeça femoral pelo tumor, aplicando fragmentos da cabeça anterior e posteriormente no ilíaco, para aumentar a dimensão do osso onde apoiar a prótese de sela.

- Em lesões do tipo III, isoladas, após a sua ressecção não há habitualmente necessidade de reconstrução.
- O uso de próteses, como hemipélvis feitas sob medida,⁽⁹⁶⁾ ou hemipélvis modulares,⁽⁹⁷⁾ está associada a taxas elevadas de infecção, loosening prótese e dificuldades na obtenção da fixação da prótese ao osso restante da ressecção.

8 – Fémur

PROXIMAL

Por definição são lesões que não envolvem o acetábulo, não sendo pois necessário efectuar a ressecção deste.

As duas alternativas, que mais temos utilizado são as seguintes:

- Próteses endomodulares (Kotz), utilizando como cabeça um componente biarticular, e tendo o cuidado de fixar a inserção dos nadegueiros (com ou sem pastilha óssea), ao sistema próprio para isso existente na prótese (peça de fixação femoral e parafusos), com reforço por sutura ao quadricípete (vasto externo) e fascia lata, se estiverem íntegros, ou (Fig. 50)

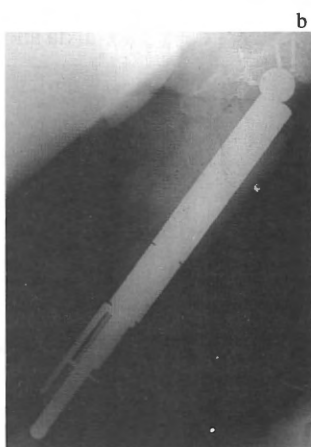


Fig. 50 - Sarcoma de Ewing do fémur proximal:
a) - Radiografia pré-operatória;
b) - radiografia pós-operatória (prótese de Kotz).

- Enxerto composto (enxerto + prótese)

Utilizando uma cabeça com componente biarticular ou em alternativa um acetábulo não cimentado, de preferência aparafusado, mantendo uma prótese com haste longa num enxerto alógeno (preferimos as próteses de Wagner). Como o enxerto ósseo não tem vitalidade biológica, a haste da prótese deve ser cimentada ao longo do enxerto, particularmente em ressecções ósseas extensas, ficando a restante haste inserida no fémur do hospedeiro, não

cimentada, a não ser que se trate de uma metástase ou de osso osteoporótico (Fig. 51).



Fig. 51 - a) - Radiografia pós-operatória (enxerto composto - aloenxerto + prótese de Wagner) em fibrossarcoma do fémur proximal;
b) - Radiografia pós-operatória (enxerto composto - aloenxerto + prótese RM) em condrossarcoma do fémur proximal.

Por esta última solução, enxerto composto permitir uma sutura dos tecidos moles e consequente reconstrução muscular mais eficaz, é nossa opção preferencial. Uma outra alternativa prende-se com a utilização de enxertos osteoarticulares de fémur proximal. Poderão ser inicialmente utilizados, fazendo um encavilhamento aparafusado como meio de osteossíntese.

Da nossa experiência, as alterações degenerativas da cartilagem articular surgem entre os dois e os três anos, levando a uma coxartrose. É então possível, e uma vez que a osteotomia enxerto-hospedeiro, por esta altura já está consolidada (cerca dos 18 meses), podermos optar pela extracção da cavilha e colocação de uma prótese total da anca ou inclusivamente por uma artrodese (Fig. 52). Uma vez que esta opção, a tomar tardiamente, pode ser evitada pela

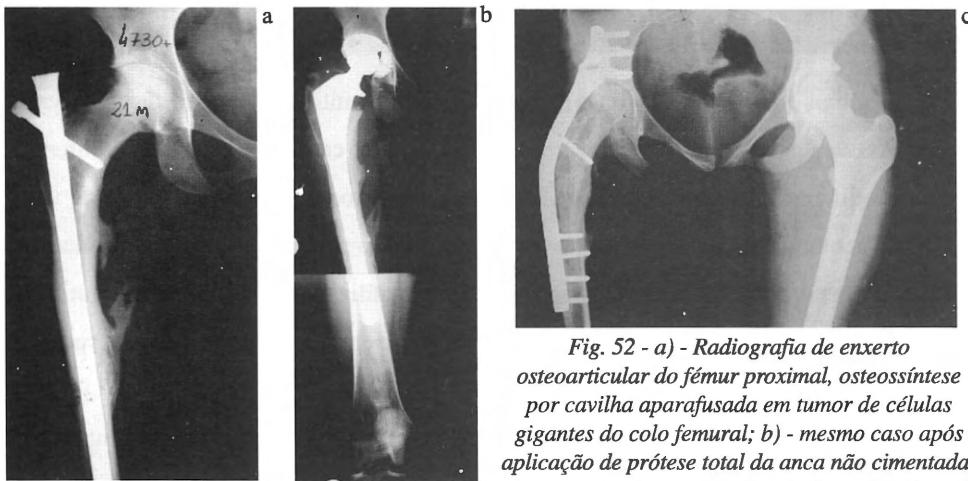


Fig. 52 - a) - Radiografia de enxerto osteoarticular do fémur proximal, osteossíntese por cavilha aparafusada em tumor de células gigantes do colo femural; b) - mesmo caso após aplicação de prótese total da anca não cimentada; c) - outra opção em situação similar - artrodese da

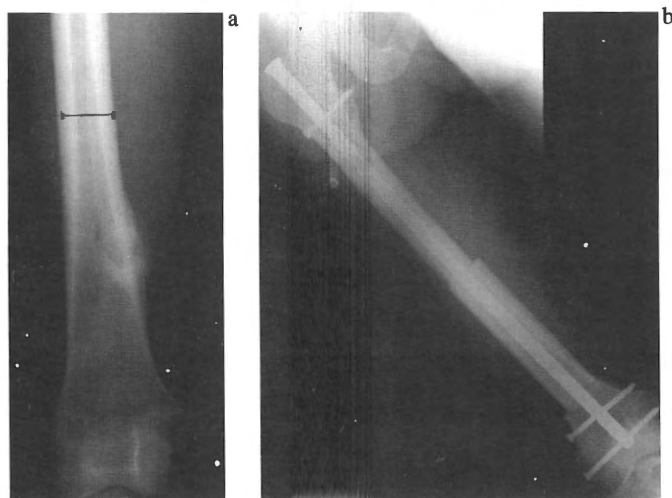
aplicação logo no acto cirúrgico inicial, de uma opção definitiva, os enxertos osteoarticulares da anca têm entrado em desuso, até pela precocidade com que surge a artrose (a partir dos dois anos), embora sejam uma solução válida especialmente em casos de incompatibilidade dimensional entre o enxerto e a prótese a utilizar.

Diáfise

Em sarcomas ósseos localizados à diáfise femoral, isto é, conservando as superfícies articulares proximais e distais, a utilização de aloenxertos é mandatória, funcionando como um enxerto intercalar.

Se a idade do doente for acima da idade de crescimento ósseo activo, isto é, se as fises já estiverem fechadas, a aplicação do aloenxerto deve ser acompanhada de osteossíntese com

cavilha aparafusada estática (Fig. 53).



*Fig. 53 - Osteossarcoma baixo grau de malignidade do fêmur:
a) - radiografia pré-operatória;
b) - radiografia pós-operatória (enxerto intercalar e osteossíntese por cavilha aparafusada).*

Pensamos que as novas cavilhas não rimadas, por permitirem para além da conservação do perióstio, também a do endóstio, favorecem a formação do calo ósseo através da proliferação e citomorfodiferenciação destes, pelo que encontram aqui local de utilização electiva.

A osteotomia entre o aloenxerto e o osso hospedeiro pode ou não ser acompanhada de enxerto autógeno, sendo o traço de osteotomia por nós utilizado, em bisel, por permitir uma maior superfície de contacto e uma melhor adaptabilidade entre o enxerto e o osso hospedeiro, habitualmente de diâmetros diferentes.

Em doentes com fises abertas, temos recorrido a uma dupla abordagem, identificando e libertando as estruturas vasculares e nervosas por via interna completando e ressecando o tumor por via externa, aplicando aloenxerto que previamente talhamos longitudinalmente em toda a sua dimensão e em cerca de pelo menos 1/3 do seu diâmetro, fazendo osteossíntese com placa em titânio angulada a 95° (habitualmente uma placa feita sob medida), introduzindo a placa distalmente na epífise, e aplicando por via interna no entalhe feito, um enxerto autógeno de peróneo vascularizado. Este enxerto de peróneo vascularizado fornece uma resistência imediata da montagem, permitindo carga precoce, e vai suportar a maioria das forças dela resultantes, enquanto o aloenxerto sofre os processos de vascularização e incorporação progressiva (Fig. 54).

O peróneo, quando vascularizado, consolida aos três meses e começa a hipertrofiar a partir dos seis meses, sendo de esperar que ao longo dos 4 a 5 anos seguintes, o enxerto

continue a hipertrofiar. Favorecida por esta hipertrofia, dá-se a fusão entre o auto e o aloenxerto, através do estabelecimento de pontes ósseas que se vão também elas hipertrofiando progressivamente.

Estes princípios enunciados são idênticos quando falamos das lesões diafisárias da tíbia.

Em crianças, basta a aplicação do peróneo vascularizado, ou em alternativa, caso não seja possível por não se dispor de meios técnicos, utilizar os dois peróneos como enxerto não vascularizado, tibializando um deles, o do lado da lesão e reforçando com o outro.

Quando não são vascularizados, estes peróneos começam a hipertrofiar, após terem sido completamente vascularizados, processo esse que demora pelo menos um ano.

Não poderemos deixar de referir o papel que em lesões diafisárias metastáticas de ossos longos, particularmente da tíbia, tem a utilização do encavilhamento aparafusado estático, associado ao cimento como espaçador interno aplicado na zona de defeito ósseo.



*Fig. 54 - Osteossarcoma do fêmur:
a) - radiografia pós-quimioterapia;
b) - preparação do aloenxerto, com entalhe para aplicação do peróneo; c) - imagem per-operatória, vendo-se a abordagem externa, com a placa de titânio e o aloenxerto;
d) - imagem per-operatória, vendo-se a abordagem interna, com a sutura vascular do peróneo autógeno; e) - radiografia pós-operatória.*

9 – Joelho

Fémur distal e tibia proximal

O joelho é a localização mais frequente de sarcomas ósseos (cerca de 55% das lesões). Como tal, é também o local onde mais técnicas cirúrgicas e os mais diversos tipos de material se podem utilizar.

Podemos optar pela utilização de próteses endomodulares, de enxertos compostos (próteses + enxerto), de enxertos osteoarticulares, ou de artrodeses.

Como normas gerais de natureza cirúrgica, recomendamos:⁽⁸⁹⁾

- As estruturas neurovasculares (vasos poplíteos) devem estar libertados do tumor;
- A ressecção do osso afectado deve ser feita com margem de segurança e deve deixar-se músculo suficiente para uma cobertura eficaz, em todas as direcções;
- Todos os locais de biópsia prévia e todos os locais potencialmente contaminados devem ser ressecados em bloco com a lesão;
- Para evitar a extensão intra-óssea do tumor, o osso deve ser ressecado cerca de 5 a 6 cm acima do limite da lesão tumoral (estudos pré-operatórios, RM e cintigrafia);
- Articulação adjacente e sua cápsula devem ser ressecados com a lesão;
- Uma reconstrução motora adequada deve ser conseguida por transferências musculares regionais. O tipo de transferências resulta das necessidades funcionais;
- Uma cobertura adequada de tecidos moles, é necessária a fim de diminuir o risco de necrose cutânea e infecção secundária.

Se se optar pela utilização de uma prótese endomedular devemos ter em linha de conta que este sistema tem por objectivos de concepção, os seguintes:

- Reconstruir grandes defeitos segmentares (neste caso do joelho);
- Reconstruir defeitos osteoarticulares de variados tamanhos;
- Diminuir o tempo de espera para conseguir uma prótese feita sob medida (cerca de um mês). A prótese está disponível de imediato e é montada intraoperatoriamente;
- Permite, devido ao seu sistema modular adaptar-se a qualquer alteração dos planos pré-operatórios, que possa surgir durante a intervenção cirúrgica;
- Fornece maior estabilidade ao implante, graças à sua fixação extracortical.

Reconhecemos todas estas virtudes no sistema de ressecção modular de Kotz, que é também aquele em que temos maior experiência acumulada (Fig. 55).

Neste sistema existem peças para substituição de segmentos tumorais, de fémur proximal, fémur distal e tibia proximal, direitas e esquerdas, variando as suas dimensões entre 120

e 160 mm.

A nível do joelho existem peças articulares para acoplar àquelas de substituição, quer de fémur quer de tibia. Existem ainda peças de extensão com três tamanhos diferentes - 60, 80 e 100 mm - o que significa que utilizando esta combinação de componentes qualquer lesão pode ser ressecada entre um mínimo de 120 mm e um máximo de 200 mm.

Não esquecer que se pode substituir a totalidade de um fémur, através da montagem destes componentes.

Finalmente, as peças de ancoragem, rectas e curvas (tibia e fémur, respectivamente) têm cinco diâmetros diferentes, sendo uniforme o comprimento da haste, que é revestido por pequenas esferas. Para conferir mais estabilidade à montagem, no que diz respeito à sua ancoragem, uma placa externa que permite aplicação de parafusos corticais, através de furos localizados à haste, completa as peças de ancoragem.



*Fig. 55 - Exemplos de substituições em tumores do joelho, utilizando próteses endomédulares de Kotz:
a) - localização primitiva fémur distal; b) - localização primitiva tibia proximal.*

Algumas breves notas de técnica cirúrgica em ressecções do fémur distal:

- A incisão escolhida deve incluir sempre o trajecto da biópsia previamente realizada;
- Evitar a contaminação tumoral por manipulação inadvertida;
- A via escolhida deve incluir durante a abordagem cirúrgica a libertação do nervo ciático e dos seus ramos, bem como a libertação da artéria e veia femoral com laqueação dos seus ramos para o fémur e articulação do joelho (a exposição deve incluir o cavado poplíteo);
- Embora os vasos sejam melhor abordados por via interna e o nervo por via externa, a via escolhida deve satisfazer estes objectivos independentemente da sua localização;
- Quando tal é impossível poderemos recorrer a uma abordagem por dupla

via; esta opção é também por nós muitas vezes seguida, na previsibilidade de necessitarmos de plastia rotacional com o gêmeo interno, prolongando assim a via de abordagem à perna;

- Assim poderemos dizer que uma única (via interna de preferência) fornece uma abordagem adequada à maioria das lesões;
- É mandatória uma boa recobertura e reconstrução dos tecidos moles para evitar deiscência de suturas. Uma transferência do gêmeo interno habitualmente, ou do gêmeo externo ocasionalmente, é necessária para recobrir a prótese.

Estas reconstruções de tecidos moles possíveis são:

- Em caso de ressecção do vasto interno, o costureiro pode ser destacado na tibia e usado para cobrir a prótese. Fixa-se o costureiro ao bordo interno da rótula para compensar o desequilíbrio externo da rótula após a ressecção muscular.
- Em vias externas com a ressecção externa do quadricípete, o bicipíte pode ser libertado do peróneo e suturado à face externa da rótula, permitindo a cobertura da prótese;
- Se se tem que ressecar a rótula, é necessário restaurar a continuidade do aparelho extensor, interpondo no defeito a fascia lata por transferência.
- Em casos de extensa perda de tecidos moles, devido à colocação do local da biópsia, o defeito pode ser dificilmente coberto pelos músculos restantes da região do joelho. Nestes casos a cobertura da prótese pode necessitar de recurso a retalho, sugerindo-se como o melhor o da grande dorsal pediculado.

Em relação às endopróteses da tibia proximal, algumas notas de técnica cirúrgica se impõem:

- Antes de tudo o cirurgião deve estar preparado para cobrir a prótese com os tecidos moles restantes, dominando pois as técnicas de transferência muscular, normalmente as plastias rotacionais dos gêmeos (estas próteses (Fig. 56) que antes da utilização sistemática das plastias rotacionais, estavam associados a uma taxa de infecção de 38%, estão hoje associadas a uma taxa de cerca de 7%, usando as referidas transferências);
- Mais uma vez a escolha da incisão deve obedecer aos critérios

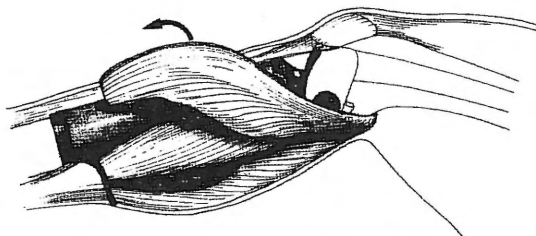


Fig. 56 - Plastia rotacional do gêmeo interno para cobrir a prótese

(Adaptado de Kotz - *Operative Technique* - Howmedica)

atrás definidos; quer uma via antero-interna como antero-externa, podem ser utilizados, tendo a via antero-interna, a seu favor o facto de permitir uma abordagem mais simples do rolo vâsculo-nervoso a nível da fossa poplíteia.

O outro problema adicional da utilização das próteses em sarcomas proximais da tíbia prende-se com a reconstrução do aparelho extensor, nomeadamente com a inserção do tendão rotuliano, uma vez que a TAT é removida com a peça de ressecção.

A solução ideal passa pela combinação da utilização de um reforço da sutura do tendão à aleta da prótese existente para isso mesmo. Costumamos utilizar a corda de PDS que fazemos passar através de sutura transóssea na rótula e em entrançado no corpo do tendão. Após segurar a corda à alça da prótese, aplicamos o componente de sujeição em polietileno e os respectivos parafusos (uma das soluções de Kotz).

Adicionalmente, fazemos depois a plastia rotacional do gêmeo interno, com pedículo superior, cobrindo a prótese e suturando o seu bordo proximal em reforço do aparelho extensor (a este e às expansões capsulares do fémur). Esta alternativa combinada parece-nos ser a melhor solução tendo profundas vantagens sobre as outras soluções propostas por Kotz, (Fig. 57) (transposição anterior por dupla osteotomia do peróneo com reforço do aparelho extensor por sutura LLE ou a transposição do tendão femoral do gêmeo externo para reforço do aparelho extensor).

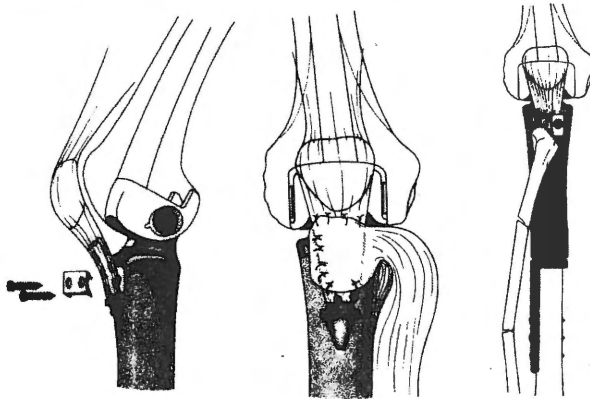


Fig. 57 - Propostas de Kotz para a reconstrução do aparelho extensor do joelho.

(Adaptado de Kotz - Operative Technique - Howmedica)

E se enunciámos a principal problemática relativa à utilização das próteses endomédulares, passemos agora a enunciar as principais preocupações no que diz respeito à utilização de enxertos, que poderão, como vimos anteriormente, ser utilizados como:

- Enxertos osteoarticulares;
- Enxertos compostos (enxerto-prótese);
- Enxertos em artrodeses.

Os enxertos foram inicialmente utilizados no âmbito das ressecções artrodeses. A técnica de artrorese, segundo Juvara/Merle D'Aubigné (Fig. 58), para tumores do joelho, usando enxerto de deslizamento da tíbia ou fémur associado ao peróneo ipsilateral, tem utilização

específica e comprovada ao longo dos anos. Com o passar destes anos, muitas variantes têm sido acrescentadas a esta ideia básica, nomeadamente a utilização de uma cavilha extra-longa aparafusada, conferindo uma maior estabilidade à montagem.

A utilização do peróneo tem sido substituída por aloenxertos da tibia ou fémur, para completar o suporte da tibia ou fémur deslizada na artrodese. No entanto, tendo em atenção o facto de se tratar de um enxerto autógeno e tendo em mente o que anteriormente escrevemos acerca da hipertrofia do peróneo, não nos parece vantajosa a substituição, até porque ela exige a utilização de material de osteossíntese (parafusos), adicionalmente à já referida cavilha.



Fig. 58 - Artrodese segundo Juvara.

Pensamos tratar-se de uma excelente técnica, que deve ser tomada em conta, em doentes com sarcomas ou TCG, especialmente em casos de amplas ressecções musculares com difícil reconstrução e consequente perturbação significativa da função, ou se forem trabalhadores de força ou doentes já osteoporóticos, e também recidivas locais de lesões de baixa malignidade ou de TCG. A artrodese, recorrendo à substituição da zona ressecada por aloenxerto, e a uma fixação externa ou à referida cavilha, têm hoje uma indicação aceite em muitos centros.

Em jovens ainda com fises abertas, sempre que se coloque a questão de uma artrodese, a fim de mantermos a fise do segmento não atingido pelo tumor (ex: fise distal fémur em tumores da tibia, ou vice-versa), poderemos recorrer após a ressecção intra-articular, à reconstrução usando os dois peróneos do doente, com o respectivo pedículo vascular.

Assim, o peróneo da perna lesada é libertado e deslizado para o fémur, ficando fixo lateralmente à tibia, e encastrado na epífise femoral, sendo o outro peróneo (da outra perna) encastrado também proximalmente na epífise femoral e distalmente na tibia.

A sustentação da montagem é obtida por um fixador externo de Ilizarov (Fig. 59).

Cerca de quatro meses após, verifica-se consolidação dos peróneos, podendo retirar-se a fixação externa. Qualquer dismetria residual pode depois ser corrigida, em tempo oportuno.

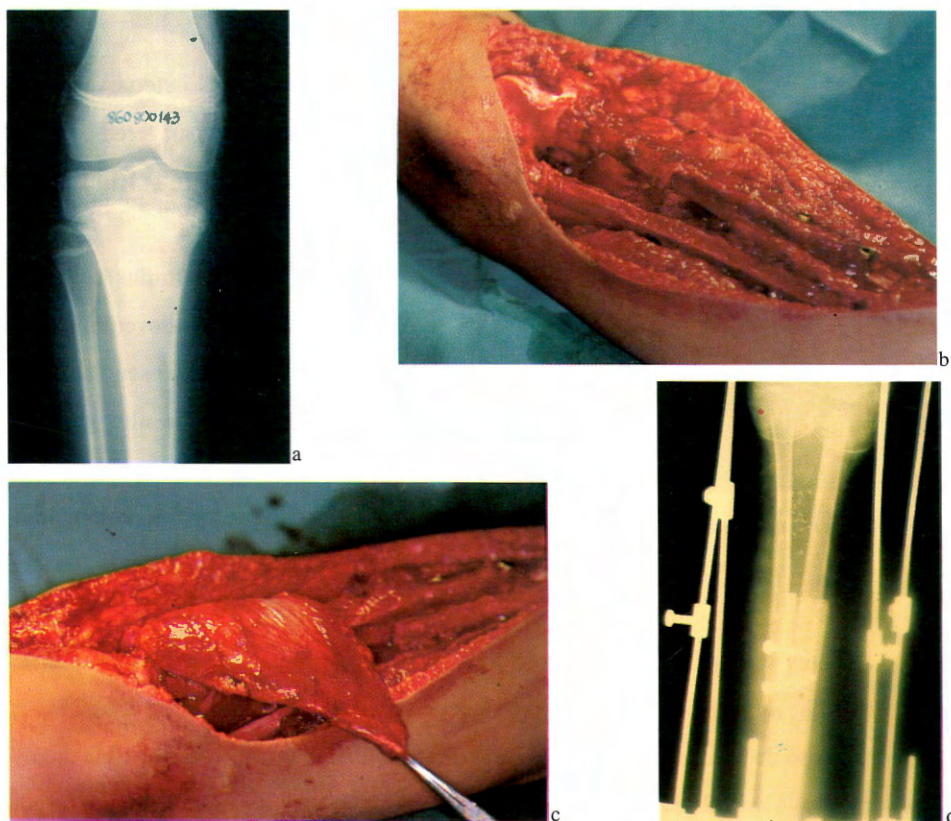


Fig. 59 - Osteossarcoma da tíbia proximal com invasão da epífise: a) - radiografia pré-operatória; b) - imagem per-operatória, vendo-se os dois peróneos e os respectivos encaixes no fémur; c) - plastia rotacional do gêmeo interno; d) - radiografia pós-operatória.

Passamos a referir os enxertos osteoarticulares, pois efectivamente é a nível do joelho que eles encontram o seu melhor índice de utilização.

A nível femoral podem ser de dois tipos as substituições, ou hemicondilianas ou condilianas totais.

As ressecções hemicondilianas estão indicadas em lesões circunscritas de baixo grau de malignidade ou em situações tumorais benignas como o TCG, ou ainda em situações pseudotumorais como os quistos ósseos aneurismáticos (Fig. 60).

A utilização de enxertos hemicondilianos osteoarticulares, está associada a baixas taxas de complicações (infecções 1%; fracturas 10%; pseudartroses 4%; instabilidade articular 4%) com resultados excelentes em 83% dos casos para Jennings⁽⁹⁸⁾. O *follow-up* ao longo de cinco anos aponta para valores de 15% de artrite degenerativa (segundo Vlasak)⁽⁹⁹⁾, com uma taxa

de sobrevida dos enxertos (1 a 5 anos) de 59%.



Fig. 60 - Aloenxerto osteoarticular hemicondiliano.

Os aloenxertos osteoarticulares condilianos completos, para terem sucesso necessitam dos pratos tibiais do hospedeiro.

As séries consultadas revelam resultados diferentes, mas devemos ter em linha de conta o facto de o seu uso estar associado a sarcomas de alto grau de malignidade, portanto são aplicados em doentes sujeitos a protocolos prolongados de quimioterapia, e a períodos de

imunossupressão.

Nos doentes sujeitos à quimioterapia 51% sofreram complicações (fracturas 21%; pseudartroses 18%; infecções 13%; alterações degenerativas 15%; instabilidade 8%).⁽¹⁰⁰⁾

Quer no caso de utilizarmos um aloenxerto de fémur distal, quer no de uma tibia proximal, estes enxertos são colhidos mantendo as inserções capsulares e as ligamentares (pivot central), e no caso particular da tibia, mantendo também o tendão rotuliano.

A reconstrução exige a sutura ligamentar entre os ligamentos cruzados do enxerto e do hospedeiro, reforçadas por tunelizações transósseas com PDS. Assim, no caso da tibia, fazemos a reconstrução do aparelho extensor, através da sutura ligamentar enxerto-hospedeiro, reforçada com fita de PDS, semelhante à técnica utilizada na cerclage de Müller, fazendo passar a fita a nível tibial através de furo de brocagem transóssea (Fig. 61).

Como método de osteossíntese no fémur distal podemos usar quer as placas quer o encavilhamento aparafusado.

Na tibia, temos utilizado uma



Fig. 61 - Exemplo de reconstrução do aparelho extensor utilizando corda de PDS e plastia rotacional do gêmeo interno com sutura de reforço ao tendão rotuliano e asas da rótula

reconstrução com aloenxerto que associa a colocação de um peróneo autólogo vascularizado, em entalhe aberto no aloenxerto, por técnica semelhante e pelos motivos já aduzidos aquando das reconstruções diafisárias (Fig. 62).

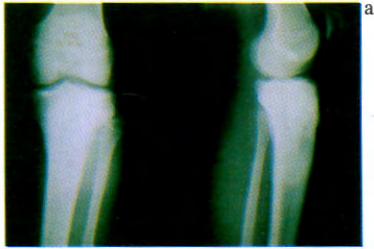
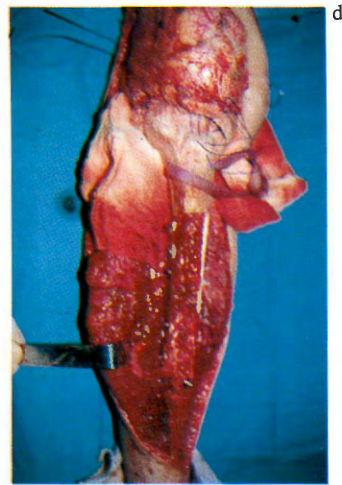


Fig. 62 - Osteossarcoma da tibia proximal: a) - radiografia pré-operatória; b) - RM pós-quimioterapia (pré-operatória); c) - aloenxerto osteoarticular de tibia, com entalhe, osteosíntese por placa e parafusos; d) - aloenxerto osteoarticular de tibia, com aplicação de peróneo vascularizado autólogo.



Quer nas lesões femorais distais, quer nas da tibia proximal a reconstrução dos tecidos moles é um passo fundamental na luta pela sobrevivência do enxerto, particularmente através da boa cobertura do mesmo, obviando ao surgimento da infecção. O reforço das suturas, nomeadamente do aparelho extensor são situações a não descurar. As técnicas são as mesmas que descrevemos aquando das transferências musculares e plastias rotacionais, referidas a propósito das próteses.

Em caso de falência do enxerto, o cirurgião pode sempre reconvertê-lo numa artrodese ou num novo aloenxerto ou ainda num enxerto composto.

Quando o aloenxerto tiver evoluído de forma a surgir clínica e radiologicamente uma gonartrose, que incapacite o doente, uma artroplastia convencional pode então ser executada.

Devido, quer às características e dimensões anatómicas do fémur e da tibia, a utilização de enxertos compostos encontra a sua indicação prioritária em lesões envolvendo o fémur distal.

Temos utilizado, com bons resultados, uma prótese de charneira cimentada, feita sob medida, tendo a nossa opção recaído sobre as próteses de Waldemar Link endomodel (Fig. 63).

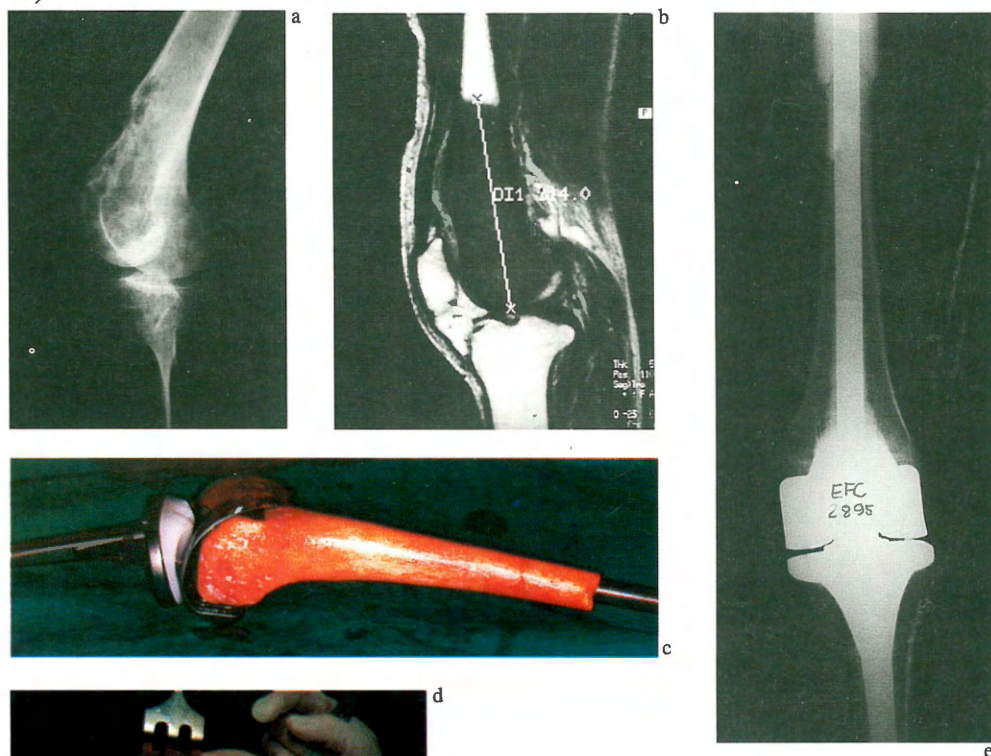


Fig. 63 - Histiocitoma fibroso maligno do fêmur distal:
a) - radiografia pré-operatória; b) - RM pós-quimioterapia (pré-operatória); c) - montagem de prótese Waldemar Link em aloenxerto; d) - imagem per-operatória após aplicação da referida montagem; e) - radiografia pós-operatória.

Novamente, todos os cuidados devem ser executados de forma a que haja uma cobertura eficaz da prótese e enxerto.

Concluiremos com as lesões localizadas ao **tornozelo e pé**.

As lesões localizadas ao peróneo e tibia distais, são tratadas em ambos os casos através de artrodeses do tornozelo, no caso das ressecções tibiais exigindo um aloenxerto.

As referências às transposições dos metatársicos foram já anteriormente feitas.

Algumas palavras se impõem em relação ao papel da cirurgia nalguns casos particulares de tumores ósseos.

Hoje em dia a cirurgia contribui para o tratamento dos tumores ósseos, de forma exclusiva ou como complemento da quimioterapia.

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.

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⁽¹⁰¹⁾); 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⁽¹⁰¹⁾; Pritchard⁽¹⁰²⁾; Gitelis⁽¹⁰³⁾; Kreicbergs⁽¹⁰⁴⁾).

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⁽¹⁰¹⁾ e Gitelis⁽¹⁰³⁾).

Quanto ao **Tumor de Células Gigantes** (Figs. 64 e 65), 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.⁽¹⁾), enquanto que para outros são lesões de baixa malignidade (Campanacci et al.⁽¹⁰⁵⁾; Mirra⁽¹⁰⁶⁾).

Consideramo-las como lesões benignas, pelo que devido à sua frequência e ao facto de poder ser encarado o seu tratamento por qualquer centro, inclusivé por equipas cirúrgicas menos rotinadas em oncologia óssea, algumas palavras se deverão colocar aqui, até porque são lesões com alta taxa de recidiva local se tratadas por métodos intralesionais (curetagem), variando entre 40 a 60% para Carrasco et al.⁽¹⁰⁷⁾; por outro lado a radioterápia 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 morbilidade 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.⁽¹⁰⁷⁾).

Falemos um pouco destas técnicas que visam aumentar os limites da curetagem, curetagem esta que deve ser efectuada com ampla visão sobre todo o tumor e sobre toda a área ocupada pelo mesmo.

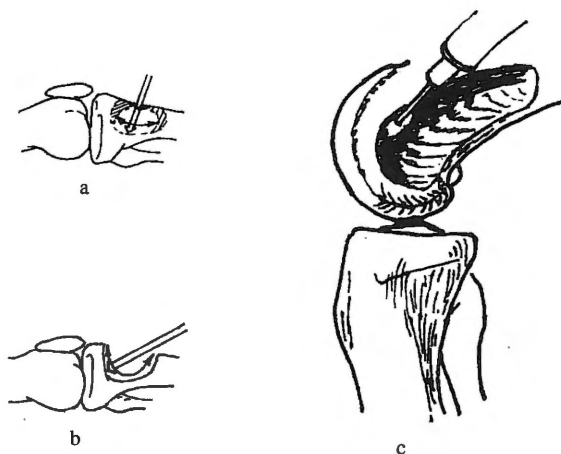


Fig. 64

- a) - Técnica incorrecta de curetagem;*
b) - Técnica correcta (curetagem sob controlo visual)
c) - Após curetagem aplicação de meios físicos. Depois destes utilizar meios químicos (Fenol)
Adaptado de Sim, 1983.

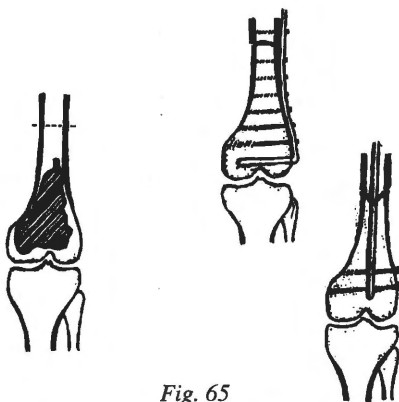


Fig. 65

Depois de proceder como indica a Fig. 64, aplicar enxerto auto e aloenxerto.

A criocirurgia foi introduzida por Marcove⁽¹⁰⁸⁾, e utiliza o nitrogénio líquido com taxas de recidiva de 5 a 10%, e preservando uma maior quantidade de osso na ressecção.

A criocirurgia consiste na aplicação de nitrogénio líquido directamente na cavidade tumoral, através de um funil, com remoção da lesão por camadas congeladas, progressivamente.

O frio produz a necrose dos tecidos. As complicações deste tipo de cirurgia são, nomeadamente, a necrose de tecidos perilesionais para além do próprio tumor (osso, músculo e pele), a possibilidade de fractura (taxas entre 11 e 28%) e as alterações da cicatrização em 5 a 10%.

A utilização de metilmetacrilato (Fig. 66) 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.⁽¹⁰⁷⁾).

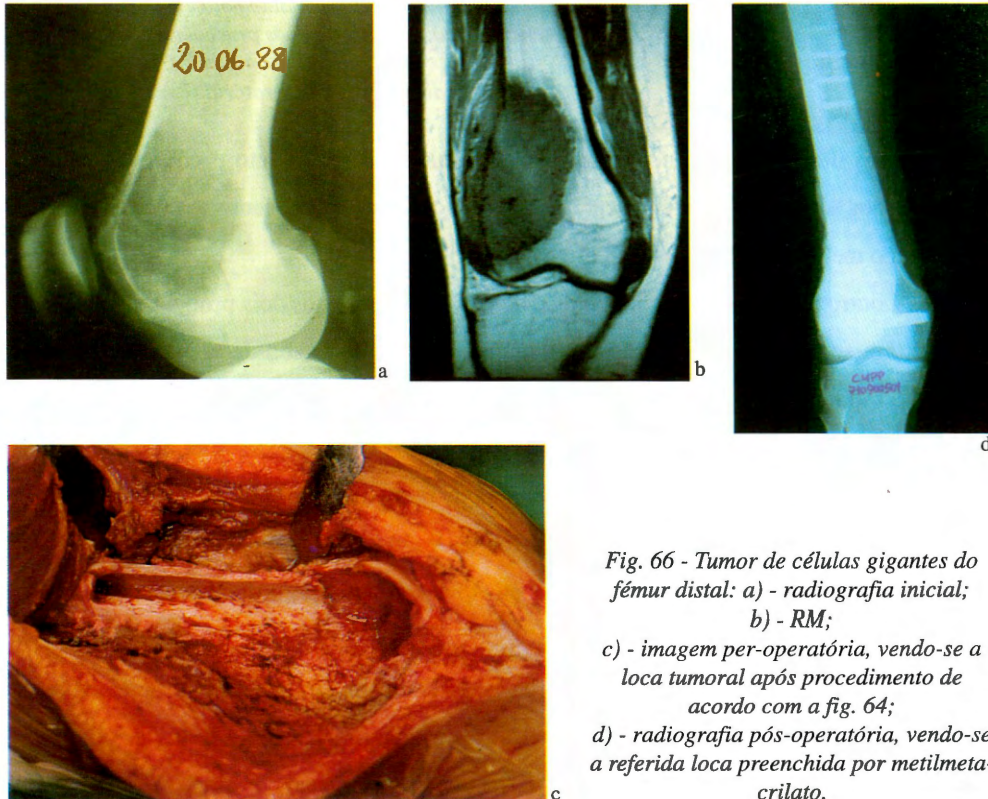


Fig. 66 - Tumor de células gigantes do fémur distal: a) - radiografia inicial; b) - RM; c) - imagem per-operatória, vendo-se a loca tumoral após procedimento de acordo com a fig. 64; d) - radiografia pós-operatória, vendo-se a referida loca preenchida por metilmetacrilato.

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 com enxerto autógeno e alógeno a loca tumoral, bem como a reconstrução da cortical com enxerto cortical ilíaco autólogo (Fig. 67).

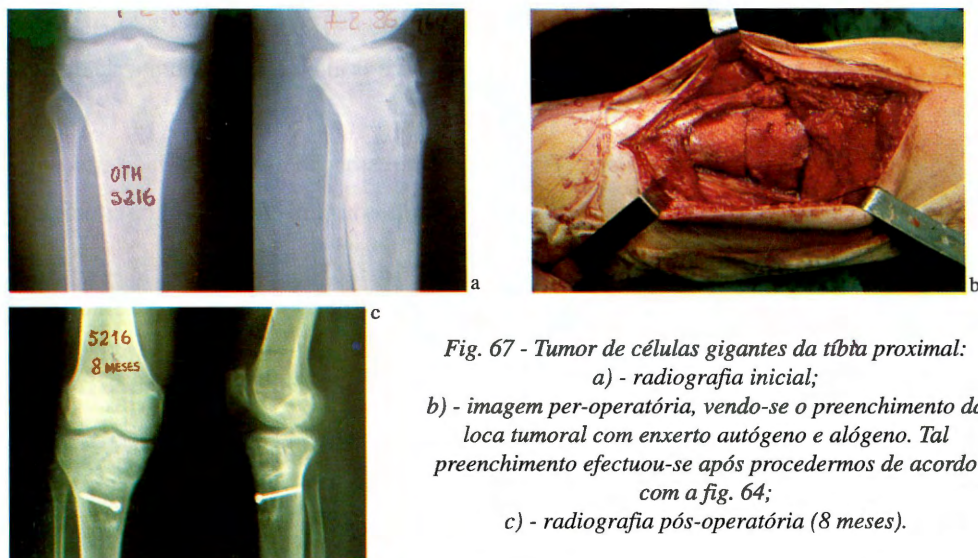


Fig. 67 - Tumor de células gigantes da tíbia proximal:

a) - radiografia inicial;

b) - imagem per-operatória, vendo-se o preenchimento da loca tumoral com enxerto autógeno e alógeno. Tal preenchimento efectuou-se após procedermos de acordo com a fig. 64;

c) - radiografia pós-operatória (8 meses).

Temos utilizado entre nós estas duas últimas opções (cimento e enxerto), embora reconheçamos ser mais fácil identificar a recidiva (nos limites do cimento) em lesões em que se utilizou o metilmetacrilato.

Por outro lado, como o grande índice de recidivas surge nos dois primeiros anos, após este prazo, e se surgirem alterações inerentes ao cimento e instabilidade da osteossíntese, poder-se-á montar um aloenxerto ou um enxerto composto.

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 for 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.⁽¹⁰⁹⁾).

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.

Sarcomas de tecidos moles

TRATAMENTO CIRÚRGICO

Os princípios cirúrgicos gerais defendidos por Enneking, e explanados no início deste capítulo, aplicam-se também aos sarcomas de tecidos moles.

Poderemos afirmar que após uma excisão cirúrgica, cujas margens passem através da pseudocápsula do tumor, é de esperar uma taxa de recidiva local de 90%. Esta taxa é de 40% quando a única modalidade de tratamento usado for a ressecção cirúrgica alargada, e de 10 a 15% no caso de excisão radical (amputação ou ressecção do grupo muscular ou compartimento)⁽¹⁾. Assim, e do ponto de vista estritamente cirúrgico, o controlo local dos sarcomas dos tecidos moles pode ser obtido de duas formas:

- Excisão radical – envolve a ressecção de grupos musculares em toda a sua extensão e em todo o seu conjunto, ou excisão do compartimento;
- Excisão alargada – envolve a ressecção de parte do grupo muscular ou do compartimento anatómico, através de uma zona de tecido são, isto é com uma margem de segurança de pelo menos 2 cm em todas as direcções.

Se alguns autores não colocam obrigatoriedade de medidas adjuvantes no primeiro grupo de ressecções, todos são unânimes na necessidade de medidas adjuvantes (radioterapia e/ou quimioterapia) no segundo grupo.

Os mais importantes princípios a respeitar aquando da realização destes procedimentos cirúrgicos, são:

- Devem ser excisados conjuntamente com o tumor, todas as localizações de biópsias previamente efectuadas, ou de zonas que tenham contido hematomas, ou áreas de disseminação iatrogénica por biópsias anteriores;
- A ressecção do sarcoma deve obter-se sem a abertura do tumor, durante o acto cirúrgico. A penetração e a disseminação consequente de células tumorais, durante um processo de ressecção cirúrgica, aumenta significativamente a incidência de recidiva local;
- A ressecção dos nódulos de drenagem linfática não está indicada, a não ser que haja suspeitas clínicas de presença de tumor nos nódulos linfáticos;
- Como guia de delimitação dos limites da dissecação cirúrgica, devem ser colocados clips metálicos. Este facto é essencial para o planeamento dos campos de irradiação pelo radioterapeuta.
- Durante a remoção cirúrgica de um sarcoma de tecidos moles das extremidades, realizando uma técnica de cirurgia de salvação dos membros, os planos de dissecação através dos quais possa vir posteriormente, em caso de recidiva local, a ser realizada uma amputação, não deverão ser contaminados pelo tumor.

Enneking⁽¹¹⁰⁾, sugeriu que dois factores determinam o sucesso ou não da excisão de um grupo muscular como modalidade de tratamento.

Primeiramente, as lesões de baixo grau de malignidade podem ser tratadas de forma definitiva com uma margem cirúrgica de segurança menos extensa, com manutenção de uma taxa de recidiva local pouco significativa. Isto significa, que a margem de excisão requerida para a ressecção é ditada em parte pela agressividade biológica do tumor.

Em segundo lugar, a margem de excisão que pode ser conseguida cirurgicamente, na cirurgia de salvação do membro, depende da localização anatômica do tumor primitivo.

Tumores considerados intracompartimentais surgem dentro de um grupo muscular e não envolvem o osso ou estruturas neurovasculares essenciais. Estas lesões são as candidatas ideais para esta cirurgia.

Lesões extracompartimentais surgem inicialmente entre grupos musculares, ou como resultado da contaminação induzida pelo tumor, envolvendo mais do que um único grupo muscular (esta contaminação pode ser cirúrgica, devida a biópsias inadequadas). Também lesões que envolvam um osso ou estruturas neurovasculares essenciais são consideradas extracompartimentais e não devem ser candidatas a excisão de grupo muscular, mas sim a excisão radical.

Embora tendo em atenção estes princípios, o advento de modalidades terapêuticas multidisciplinares, permitiu ao cirurgião uma utilização de técnicas cirúrgicas complementares na obtenção de margens cirúrgicas. Assim, sempre que um nervo esteja envolvido pela massa,

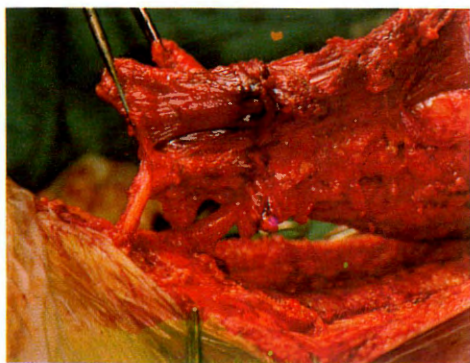


Fig. 68 - Schwannoma maligno do ciático. Imagem per-operatória, demonstrando o envolvimento do nervo pela massa, o que motivou a ressecção desta, incluindo o nervo.

isto é, está dentro dela (Fig. 68), deve equacionar-se a amputação, ou em alternativa a ressecção da massa com a porção do nervo nela envolvido, e a posterior eventual utilização de ortóteses correctoras ou de cirurgia de transferências musculares.

Agora, se o nervo estiver adjacente ou aderente à massa, mas não envolvido nela, o perineuro é considerado como uma barreira à progressão do tumor. É pois lícito, incisar o perineuro na sua face mais afastada do tumor, retirar o nervo, e ressecar o tumor com a porção

de perineuro adjacente ou aderente à massa.

Se houver envolvimento vascular, nomeadamente arterial, a ressecção da porção da artéria envolvida na lesão, e a sua substituição por uma prótese de Dacron, é advogada.⁽¹¹¹⁾

Os grandes problemas em termos de substituição, residem no envolvimento venoso, em que o recurso a uma pontagem venosa com interposição da veia safena, parece a única alternativa credível, embora com os resultados não totalmente satisfatórios conhecidos.

Quando o tumor está adjacente ao osso, mas não havendo comprovação de invasão do mesmo (TAC, RM e cintigrama), a maioria dos autores advoga a remoção do periósteo ao longo da região tumoral, aquando da remoção da massa.

As opções entre cirurgia de salvação dos membros e amputação estão já elas também definidas no início deste capítulo.

Vejamos, pois, como devemos considerar as diversas hipóteses cirúrgicas ao nosso dispôr, consoante a localização do sarcoma de tecidos moles.

Membro inferior

NÁDEGA

A ressecção em bloco do grande nadegueiro (Fig. 69) é habitualmente realizada em tumores de baixo grau de malignidade e em tumores de alto grau de malignidade com esta localização, associada a meios de tratamento adjuvantes.

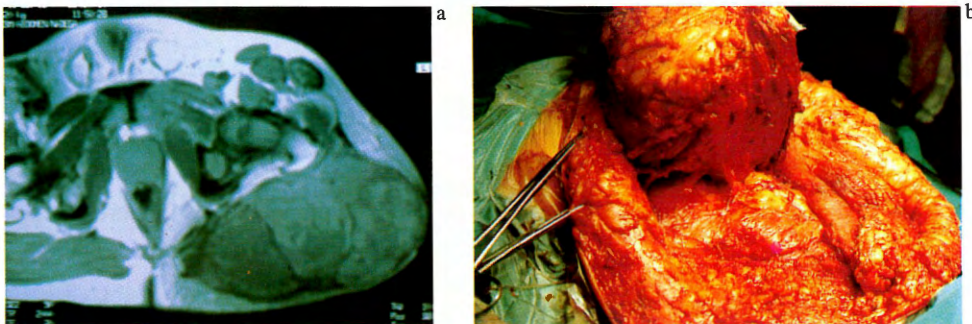


Fig. 69 - Lipossarcoma da nádega: a) - RM pós quimioterapia (pré-operatória); b) - massa de esvaziamento nadegueiro após o seu isolamento.

Quando não é possível obter margens de segurança eficazes ou estas são muito duvidosas, uma alternativa a esta cirurgia é a hemipelvectomy com retalho miocutâneo anterior. A incisão a escolher, para um esvaziamento nadegueiro, é defendida como transversal

por Sugarbacker⁽¹¹²⁾ ou longitudinal por Karakousis.⁽¹¹³⁾

Temos utilizado entre nós a abordagem de Sugarbacker. Se a cirurgia for efectuada na nádega esquerda, procede-se seguindo como que a orientação dos ponteiros de um relógio, libertando primeiro as inserções musculares gluteas da faixa ileotibial, depois do grande trocanter e depois as suas origens na crista ilíaca e no sacro.

Para a ressecção na nádega direita segue-se contra os ponteiros do relógio, começando na zona inferior do grande nadegueiro.

Devemos evitar lesar o ciático e assegurarmo-nos da laqueação dos vasos nadegueiros, ramos inferior e posterior, antes da sua secção.

Coxa

EXCISÃO DO GRUPO MUSCULAR DOS ADUTORES (COMPARTIMENTO INTERNO)

A sua grande indicação coloca-se na excisão de sarcomas envolvendo o compartimento interno da coxa.

Usamos uma incisão longitudinal de forma a envolver a incisão cirúrgica, através da qual foi realizada a biópsia. Após dissecação da artéria femoral superficial e da veia femoral, a veia safena e os linfáticos inguinais devem ser preservados, sempre que não estejam directamente envolvidos no tumor. A artéria femoral profunda e a veia são laqueadas, tendo sempre em atenção a preservação da circunflexa interna.

Os músculos adutores (grande, médio e pequeno adutor, o recto interno e o pectíneo) são desinseridos na sua origem na pélvis. Devemos fazer uma dissecação cuidada para não traumatizar o músculo oblíquo externo e o quadrado femoral.

Após a abertura do canal de Hunter, seccionamos internamente os adutores na sua porção tendinosa.

Esta dissecação e secção tendinosa distal dos adutores deve ser feita acima do joelho, para que este não seja incluído no campo a irradiar.

A pele e o tecido celular subcutâneo devem ser encerrados cuidadosamente, e devemos deixar drenos-vácuo na área cirúrgica.

Mais uma vez realçamos que a excisão regional de nódulos linfáticos só deve ser feita concomitantemente com a excisão do grupo muscular adutor, caso estejam directamente

envolvidos pelo tumor. À sua excisão não estão associados aumentos da taxa de sobrevida a longo prazo, nem taxas significativas de envolvimento nodular linfático (entre 5 a 8%), mas estão sim associadas altas taxas de morbidade.

EXCISÃO DO GRUPO MUSCULAR QUADRICIPITAL (COMPARTIMENTO ANTERIOR)

Esta excisão está indicada para sarcomas intracompartimentais localizados no interior deste grupo muscular. É condição necessária para este tipo de cirurgia, o não envolvimento da artéria femoral superficial pelo tumor; pelo que o seu envolvimento deve ser sempre equacionado através da realização de uma arteriografia pré-operatória, procurando ver a relação entre a artéria e a massa, e se há entre elas algum espaço preenchido por tecido normal.

Ocasionalmente, para um tumor localizado ao vasto interno, o vasto externo pode ser preservado com a sua inervação intacta.

Os principais passos a seguir durante a execução cirúrgica são os seguintes:

– Após a incisão cutânea que vai da espinha ilíaca antero-superior até à rótula, preparam-se os retalhos cutâneos, superficialmente, indo externamente até à fascia lata e ao grupo dos músculos flexores, e internamente até ao recto interno;

– A artéria femoral superficial é então dissecada ao longo de toda a coxa, libertando-se do grupo muscular do compartimento anterior;

– Depois faz-se a dissecação muscular:

proximal (na bacia) - *Costureiro, tensor da fascia lata e recto anterior;*

distal (no fémur) - *Vasto externo, vasto interno e crural.*

Aqui secciona-se o tendão do quadricípete proximalmente à sua inserção na rótula.

O recto interno e a pequena porção do bicípete crural, são dissecados e seccionados pela sua porção tendinosa e transplantados e suturados para a porção do tendão quadricípetal que deixámos inserida na rótula. Os músculos são depois suturados um ao outro, cobrindo assim o 1/3 distal do fémur. Procede-se ao encerramento sob drenagem.

Para facilitar a marcha a utilização de uma ortótese que mantém o tornozelo a 5° de flexão dorsal é recomendada.

RESSECÇÃO DO COMPARTIMENTO POSTERIOR (ISQUIO-TIBIAIS)

Para conseguir a exérese de sarcomas com esta localização, torna-se necessária a dissecação dos músculos isquio-tibiais desde as suas inserções, proximalmente na tuberosidade

isquiática e distalmente nos côndilos femorais.

O grande problema põe-se na abordagem do ciático, que está sempre envolvido em tumores de natureza neurogénica. Após a desinserção a nível da tuberosidade isquiática, os músculos são reflectidos inferiormente, separando-os do ciático (Fig. 70). A inserção da longa porção do bicípete crural é abordada e seccionada externamente, enquanto o semitendinoso e semimembranoso, são seccionados através da sua porção tendinosa a nível interno.

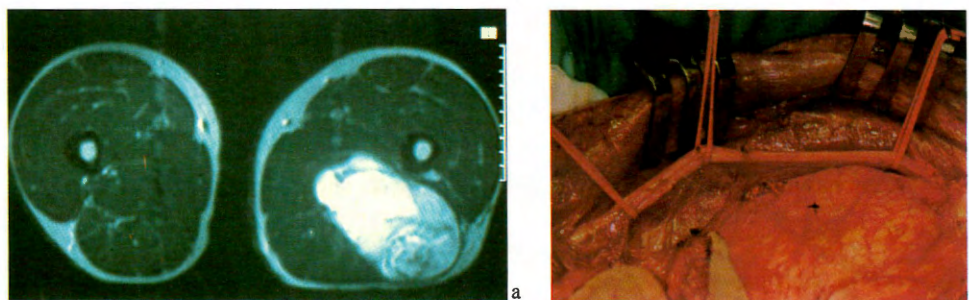


Fig. 70 - Sarcoma de Ewing do compartimento posterior da coxa: a) - RM pós-quimioterapia (pré-operatória); b) - imagem per-operatória, vendo-se o isolamento do ciático em relação à massa.

Pode ser necessário remover o ciático com o grupo muscular, situação esta obrigatória em sarcomas neurogénicos, ou quando o nervo está envolvido na massa.

Os resultados funcionais após esta cirurgia com ressecção do ciático, são muito melhores do que os obtidos com uma amputação. Após a ressecção do ciático, a nível da tuberosidade, o doente não tem sensibilidade na região posterior da perna e pé, mas tem-na anteriormente, devido ao ramo safeno do nervo crural.

O doente consegue fazer a flexão do joelho contra a gravidade, aparentemente devido à acção dos gémeos, costureiro e recto interno. A extensão do joelho mantém-se, graças à integridade do nervo crural.

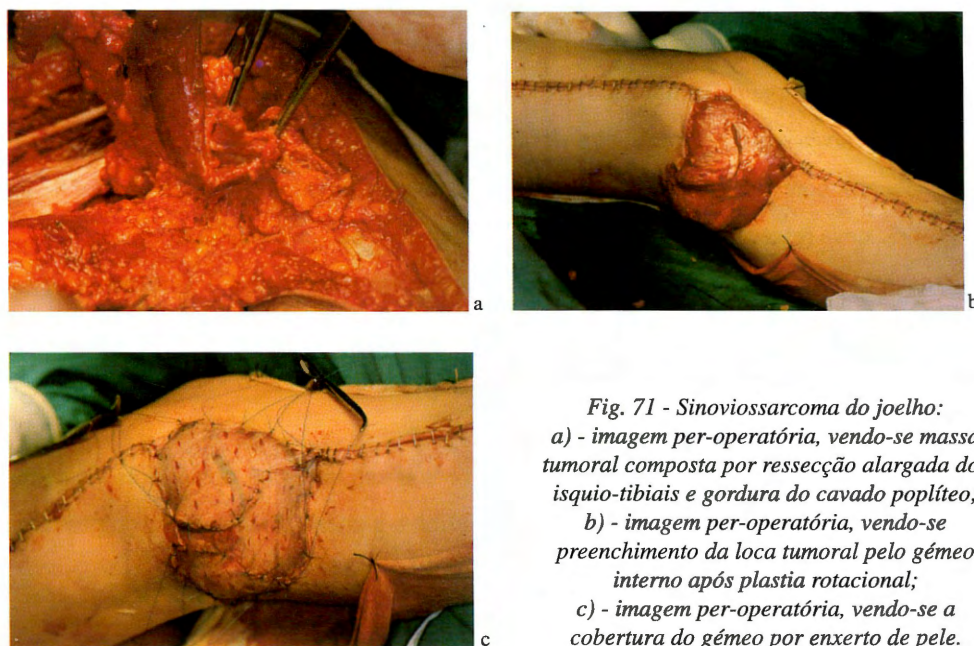
A nível do tornozelo as sequelas comportam-se de forma idêntica à de uma paralisia do CPE, com marcha em *stepage*, corrigida por ortótese.

COMPARTIMENTO EXTERNO

Sarcomas surgindo neste compartimento são tratados cirurgicamente com ressecção do vasto externo, e se necessário também do crural e recto anterior, podendo também envolver o bicípete crural.

Joelho

O problema predominante de sarcomas de tecidos moles localizados à coxa distal e atingindo a zona anatômica do joelho é o que se prende com a cirurgia de reconstrução após estas ressecções, envolvendo a exérese da rótula em lesões do compartimento anterior, por exemplo, ou os isquio-tibiais e ligamento lateral interno, ou perdas musculares e cutâneas do cavado poplíteo (Fig. 71).



*Fig. 71 - Sinoviossarcoma do joelho:
a) - imagem per-operatória, vendo-se massa tumoral composta por ressecção alargada dos isquio-tibiais e gordura do cavado poplíteo;
b) - imagem per-operatória, vendo-se preenchimento da loca tumoral pelo gêmeo interno após plastia rotacional;
c) - imagem per-operatória, vendo-se a cobertura do gêmeo por enxerto de pele.*

Outro dos problemas a ter em linha de conta, prende-se com o facto de ser necessário incluir o joelho no campo de irradiação, com as consequentes alterações subjacentes de rigidez articular e até de lesões cutâneas provocadas nos enxertos miocutâneos utilizados.

A maioria dos autores propõe, para evitar estes problemas, o uso de radioterapia pré-operatoriamente.

As transferências musculares e enxertos com retalhos cutâneos mais utilizados são as seguintes:

- **Cavado poplíteo**

Utilizar após secção tendinosa, o semimembranoso, e se necessário o semitendinoso, deslocando o músculo para cobrir os vasos e nervos do cavado poplíteo, seguindo-se num segundo tempo um enxerto cutâneo;

- **Compartimento anterior**

Retalhos miocutâneos de rotação do vasto externo com utilização do

pedículo vascular das geniculares, encontram aqui a sua indicação principal. Defeitos mais extensos envolvendo e expondo a articulação podem ser corrigidos pela utilização de enxertos livres ou rotacionais do compartimento posterior ou postero-externo da coxa⁽¹¹⁴⁾. Grandes defeitos de cobertura podem ainda ser resolvidos através da utilização de enxertos fascio-miocutâneos do grande dorsal vascularizados, com recurso a reconstrução microcirúrgica.

Perna

Sarcomas do compartimento anterior, quando pequenos, podem ser ressecados por uma ressecção alargada, removendo apenas o músculo atingido, e com uma margem de segurança através dos outros músculos deste compartimento.

Para tumores de grandes dimensões todo o compartimento deve ser excisado. Se for necessário deve ressecar-se o próprio peróneo incluindo o ciático poplíteo externo.

No compartimento posterior, a ressecção pode envolver alguns dos músculos se for feita de forma alargada ou todos os músculos do compartimento, o que motiva uma anestesia plantar do pé, e a sua manutenção numa posição em ângulo recto, devido a contractura muscular, o que permite marcha sem ortótese.

Em ressecções completas dos compartimentos anteriores ou posteriores da perna, adicionalmente ao sacrifício do CPE ou do nervo tibial, a artéria tibial anterior ou posterior, respectivamente, têm também de ser sacrificadas.

A viabilidade do pé permanece intacta com a preservação de um destes ramos se a circulação do pé não for comprometida por doença aterosclerótica.

Lesões do tornozelo ou distais a este (pé) são dificilmente tratadas com margens de segurança, pelo que a amputação deve ser sempre encarada como uma alternativa de primeira linha.

Membro superior

Sarcomas de localização escapular ou região proximal do braço têm nos diversos procedimentos de Tikhoff-Linberg a sua modalidade terapêutica cirúrgica de eleição.

Sarcomas do compartimento posterior do braço, podem ser tratadas frequentemente através de uma ressecção alargada, permitindo a preservação de um dos feixes do tricípete e do nervo radial.

Como o radial muda de posição na goteira de torsão do úmero, não está habitualmente

envolvido na massa. No entanto, caso esteja, pode ser sacrificado, sendo o resultado desta opção, superior em termos funcionais à de uma amputação.

Os sarcomas do compartimento anterior do braço também podem ser tratados por ressecção alargada, envolvendo o bicipíte e/ou os braquiais. A abordagem cirúrgica deve ser cuidadosa poupando o músculocutâneo.

Os compartimentos do flexor ou extensor do antebraço são envolvidos em ressecções alargadas, aquando da localização neles de sarcomas de tecidos moles.

Na abordagem anterior devemos procurar poupar, sempre que possível, o mediano.

No punho e mão, a ressecção alargada, podendo sempre que em localizações distais ser acompanhada da ressecção de raios, são o tratamento de escolha.

Bacia

A hemipelvectomy foi o tratamento local de escolha em muitos sarcomas, envolvendo o psoas ilíaco, ou vasos ilíacos externos e a parede da pequena bacia e aqueles envolvendo por extensão os ossos púbicos. Também foi a técnica escolhida em sarcomas da virilha, com envolvimento vascular e da parede abdominal inferior.

A via ileoinguinal permite uma abordagem cirúrgica de todas estas estruturas, sendo utilizada com objectivo de realizar uma cirurgia de salvação do membro.⁽¹¹⁵⁾

Através desta incisão podemos remover todo o músculo psoas-ilíaco, podemos dissecar e separar da massa o nervo crural, bem como a artéria e veia femorais, que caso estejam envolvidas podem ser ressecadas e substituídas por enxertos vasculares.

Os ramos púbicos podem também ser ressecados se estiverem envolvidos.

Qualquer defeito subjacente à ressecção na integridade da parede abdominal inferior, pode ser substituído por uma rede de Dacron, protegendo esta de um contacto com os vasos através da interposição entre elas de uma estrutura muscular da região, habitualmente o costureiro.

Se houver associadamente um defeito da cobertura cutânea, o músculo recto-abdominal contralateral com o seu feixe posterior, pode ser rodado em torno de um pedículo vascular que são os vasos epigástricos inferiores, com aplicação imediata de enxerto de pele⁽¹¹²⁾

Se eventualmente o sarcoma dos tecidos moles de localização pélvica envolver o osso ilíaco, podemos executar uma hemipelvectomy interna.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Enneking, W.F., A system of staging musculoskeletal neoplasms. Clin. Orthop. R.Res., nº 204, 1986.
- (2) - Watts, H.G. Introduction to resection of musculoskeletal sarcomas. Clin. Orthop. 153: 31-38, 1980.
- (3) - Sugarbaker, P.H.; Chretien, P.B., Posterior flap hemipelvectomy in Sugarbaker, P.H.; Malawer, M.M.: Musculoskeletal surgery for cancer - Principels and techniques - pp. 121-137; Thieme Medical Publishers, inc. 1992.
- (4) - Sugarbaker, P.H.; Karakousis, C.P.; Malawer, M.M., Summary of alternative approaches to hemipelvectomy in Sugarbaker, P.H.; Malawer, M.M.: Musculoskeletal surgery for cancer - Principels and techniques - pp. 184-196; Thieme Medical Publishers, inc. 1992.
- (5) - Sugarbaker, P.H.; Chretien, P.B., Anterior flap hemipelvectomy in Sugarbaker, P.H.; Malawer, M.M.: Musculoskeletal surgery for cancer - Principels and techniques - pp. 138-149; Thieme Medical Publishers, inc. 1992.
- (6) - Sugarbaker, P.H.; Chretien, P.B., Anterior flap hemipelvectomy in Sugarbaker, P.H.; Malawer, M.M.: Musculoskeletal surgery for cancer - Principels and techniques - pp. 197-213; Thieme Medical Publishers, inc. 1992.
- (7) - Sugarbaker, P.H., Forequarter amputation in Sugarbaker, P.H.; Malawer, M.M.: Musculoskeletal surgery for cancer - Principels and techniques - pp. 306-316; Thieme Medical Publishers, inc. 1992.
- (8) - Roth, J.A.; Sugarbaker, P.H.; Backer, A.R., Radical Forequarter amputation with chest wall resection in Sugarbaker, P.H.; Malawer, M.M.: Musculoskeletal surgery for cancer - Principels and techniques - pp. 317-324; Thieme Medical Publishers, inc. 1992.
- (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) - 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 pratices of oncology, chap. 37, pg. 1293-1342; 2nd ed., 1985
- (11) - 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.
- (12) - Nassif, T.M.; Vidal, L.; Boret, J.L., The parascapular flap: A new cutaneous microsurgical free-flap. Plat. Reconstr. Surg. 69: 591-600, 1982.
- (13) - Daniel, R.; Weiland, A.J. Free tissue transfers for upper extremity reconstruction. J. Hand. Surg. 7, 66, 1982.
- (14) - Hansman, M., Microvascular Applications in Limbs Sparing Tumor Surgery. Orthop. Clin. North Am., vol. 20, nº 3, 1989.
- (15) - 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.
- (16) - Taylor, G.I., Microvascular free bone transfer. A clinical technique. Orthop. Clin. North Am.8: 425, 1977.
- (17) - Pho, R.W.H., Free vascularized fibular transplant for replacement of the lower radius. J.Bone J. Surg. 61-B: 362-365, 1979.
- (18) - 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.
- (19) - Toni, A.; Sudanese, A.; Ruggieri, P., Le endoprotesi per le ricostruzioni articolari in chirurgi oncologica. Giorn. Ital. Ortop. Trau., nº 14, 1988.
- (20) - Toni, A.; Sudanese, A.; Capanna, R. et al., Custom-made prothesis: the italian experience. in Enneking, W.F. (ed.): Limb Salvage in musculoskeletal oncology, pg. 207-210; New York, Churchill-Livingstone, 1987.
- (21) - Kotz, R.F.; Ritschl, P.; Trachtenbrodt, J. A modular femur-tibia reconstruction system. Orthopedics, vol. 9, nº12, 1986.
- (22) - Capanna, R.; Leonessa, C.; Butelli, G. et al., Modular Kotz prothesis: the Rizolli experience. International Symposium on Limb Salvage Musculoskeletal Oncology. Kyoto, 1987.
- (23) - Galante, J.; Rostoker, W., Fiber-metal composites in the fixation of skeletal prothesis. J. Biom. Mat. Res. 7: 43, 1973.
- (24) - Kotz, R.J., Tumor resection and prothesis in therapy of the osteosarcoma. Semin. orthop., 3, 1, 21-39, 1988.
- (25) - 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.
- (26) - Gradingner, 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.
- (27) - Biehl, T.; Gradingner, R.; Thomas, W. et al., The new GT custom-made Knee joint prothesis for malignant bone tumor. in Enneking, W.F. (ed.): Limb Salvage in musculoskeletal oncology. New York, Churchill-Livingstone, pg. 599-604, 1987.
- (28) - Spires, W.P.; Pafford, J.J.; Lewis, M.M., Biomechanical evaluation of an extending adjustable tumor prothesis in total joint and segmental replacement. in Enneking, W.F. (ed.): Limb Salvage in musculoskeletal oncology. New York, Churchill-Livingstone, pg. 610-612, 1987.
- (29) - Van Krieken, F.M.; Hartel, R.M.; Van Campen, D.H. 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.

- (30) - Mnaymneh, W.; Malinin, T., Massive allograft in surgery of bone tumors. *Orthop. Clin. North Am.*, nº3, vol. 20, 1989.
- (31) - Urist, M.R.; Lietze, A.; Micutani, H. et al., A bovine low molecular weight bone morphogenetic protein (BMP) fraction. *Clinical Orthop.* 162; 219-232, 1982.
- (32) - Ray, R.A., Vascularization of bone grafts and implants. *Clinical Orthop.* 87; 43-48, 1972.
- (33) - Burchardt, H.; Glowozewskie, F.P.; Enneking, W.F., Allogenic segmental fibular transplants in azathioprine immunosuppressed dogs. *J.Bone J. Surg.*, 59A; 881-894, 1977.
- (34) - Enneking, W.F.; Burchardt, H.; Puhl, J.J. et al., Physical and biological aspect of repair in dog cortical bone transplants. *J.Bone J. Surg.*, 57A; 237-252, 1975.
- (35) - 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.
- (36) - Campanacci, M.; Costa, P., Total resection of distal femur or proximal tibia for bone tumors. *J.Bone J. Surg.*, 61-B; 455-463, 1979.
- (37) - 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.
- (38) - 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.
- (39) - 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.
- (40) - Campanacci, M.; Gherlinzoni, F.; Picci, P., The role of resection and reconstruction in the treatment of bone tumors. In Uthoff, H.(ed.): *Current Concepts of Diagnosis and Treatment of Bone and Soft Tissue Tumors*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1984.
- (41) - Campbell, C.J., Homotransplantation of a half or whole joint. *Clin. Orthop.* 87; 146, 1972.
- (42) - Leão, M., A utilização de cavilhas aparafusadas em patologia tumoral. Comunicação apresentada em Strasburgo, 1984.
- (43) - Proença, J. A., Transplantações Ósseas e Osteocartilagíneas Alógenas. Dissertação de Doutorado Faculdade de Medicina, Coimbra, 1990.
- (44) - Horowitz, M.C.; Friedlander, G.E., Immunologic aspects of bone transplantation. *Orthop. Clin. North Am.*:18, nº 2, 1987.
- (45) - Mankin, H.J., Allograft Transplantation in the management of bone tumors in Uthoff, H.K. (ed.): *Current Concepts of Diagnosis and Treatment of Bone and Soft Tissue Tumors*. Springer-Verlag; 1984.
- (46) - Bonfiglio, M.; Jeter, W.S., Immunological responses to bone. *Clin. Orthop.* 87; 19, 1979.
- (47) - Mankin, H.J.; Doppelt, S.H.; Sullivan T.R. et al., Osteoarticular and intercalary allograft transplantation in the management of malignant tumors of bone. *Cancer*, 50: 613-630, 1982.
- (48) - 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.
- (49) - Capanna, R.; Donati, D.; Capello, G.L. et al., Innessi ossei omoplastici. *Gior. Ital. Ortop. Traum.* nº 14, 1988.
- (50) - Tomford, W.W.; Doppelt, S.H.; Mankin, H.J., Organization, legal aspects and problems of bone banking in a large orthopaedic center. In Albi, M.; Regazzoni, P. (eds): *Bone transplantation*. Berlin - Springfield - Verlag, 1989, p. 145-150.
- (51) - Mankin, H.J.; Doppelt, S.H.; Tomford, W.W., Clinical experience with allografts implantation. The first ten years. *Clin. Orthop.* 174:69-86, 1983.
- (52) - Mankin, H.J.; Gebhardt, M.C.; Tomford, W.W., The use of frozen cadaveric osteoarticular allografts in the treatment of benign and malignant tumors about the knee. In Enneking, W.F. (ed): *Limb Salvage in musculoskeletal oncology*. New York, Churchill Livingstone, 1987, pp. 354-363.
- (53) - Friedlaender, G.E.; Mankin, H.J.; Langer, F., Immunology of osteocondral allografts: Background and general considerations. In Friedlaender, G.E., Mankin, H. J.; Sell, K.W. (eds): *Osteocondral allografts: biology, Bankin and clinical applications*. Boston; Little, Brown, 1983, pp. 133-140.
- (54) - Delloye, C.; DeNayer, P.; Allington, N., et al., Massive bone allografts in large skeletal defects after tumor surgery: A clinical and microradiographic evaluation. *Arc. Orthop. Trauma Surg.* 107: 31-41; 1988.
- (55) - Mnaymneh, W.; Malinin, T., Massive allografts in surgery of bone tumors. *Orthop. Clin. North Am.* 20; 455-467; 1989.
- (56) - Lord, C.F.; Gebhardt, M.C.; Tomford, W.W. et al., The incidence, nature and treatment of allograft infections. *J. Bone J. Surg.*, 70-A: 369-376; 1988.
- (57) - Berrey, W.H. Jr.; Lord, C.F.; Gebhardt, M.C., et al., Fractures of allografts. Frequency, treatment and end-results. *J. Bone J. Surg.*, 72-A: 225-833; 1990.
- (58) - Casey, W., Transmission of HIV through bone transplantation. Case report and public health recommendations. *MMWR* 37: 597-599, 1988.
- (59) - Buck, R.E.; Malinin, T.I.; Brown, M.D., Bone transplantation and HIV. An estimate of risk of AIDS. *Clin. Orthop.*; 240: 129-136, 1989.
- (60) - Ranki, A.; Krohn, M.; Allain, J.P., et al., Long latency precedes overt seroconversion in sexually transmitted HIV. *Lancet* 2: 589-593, 1987.
- (61) - Ward, J.W.; Holenberg, S.D.; Allan, J.R., et al., Transmission of HIV by blood transfusions screened as negative for HIV

- antibody. *N. Englan J. Med.* 318: 473-478, 1988.
- (62) - Withrow, S.J.; Oulton, S.A.; Suto, T.L. et al., Evaluation of the antiretroviral effects of various method of sterilizing preserving corticocancellous bone. *Transorthop. Res. Soc.* 15: 226, 1990.
- (63) - Conway, B.; Tomford, W.W.; Hirsch, M.S., et al., Effects of gamma irradiation on HIV-1 in a bone allograft model. *Transorthop. Res. Soc.* 15: 22-25, 1990.
- (64) - Mankin, H.J.; Gebhardt, M.C.; Tomphord, 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.
- (65) - Friedlander, G.E.; Tross, R.B.; Doganis, A.C. et al., Effects of chemotherapeutic agents on bone. *J. Bone J. Surg.*, vol. 56-A, nº 4, 1984.
- (66) - Mnaymneh, W.; Malinin, T.; Makley, J.T. et al., 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.
- (67) - 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.
- (68) - Canha, N.; Leão, M.; Albuquerque, A.J.M., Tumor de Ewing do íliaco. Comunicação apresentada no XII Congresso Luso-Espanhol de Ortopedia e Traumatologia; 19-23, 1979.
- (69) - Cool, W.P.; Griemer, R.J.; Carter, S.R., et al., The outcome of extensible endoprosthetic replacements of the proximal tibia and distal fêmur. VIII International Symposium on Limb Salvage (ISOLS), Florence, Italy, 1995 p. 126.
- (70) - Dubousset, J., Limb Salvage in pediatric patients. In Langlais, F.; Tomeno, B. (ed): *Limb Salvage. V International Symposium*, Saint Malo, ISOLS-GETO. Berlin, Springer-Verlag, pp. 513-515, 1991.
- (71) - Souberain, A., Groing prosthesis with non invasive lenght control. VIII International Symposium of Limb Salvage (ISOLS) Florence, Italy, 1995, p. 130.
- (72) - Ward, W.G.; Yang, R.S.; Sckardt, J.J., Endoprosthetic bone reconstruction following malignant tumor resection. In *Skeletally Imature Patients. Orthop. Clin North. Am.*, Vol. 27, nº 3, 493-502; Julho 1996.
- (73) - Van Nes, C.P., Rotationplasty for congenital defects of the femur. *J. Bone J. Surg.*, 32-B, 12, 1950.
- (74) - Kotz, R.; Salzer, M., Rotationplasty for childhood osteosarcoma of the distal part of the femur. *J. Bone J. Surg.*, 64-A, 959, 1982.
- (75) - Winkelmann, W., Hip rotationplasty for malignant tumors of the proximal part of the femur. *J. Bone J. Surg.* 68-A: 362-369, 1986.
- (76) - Winkelmann, W., Classification of rotationplasty. *Campbell's operative orthopaedics*, 8: 208, 1992.
- (77) - Winkelmann, W., Rotationplasty. *Orthop. Clin. North. Am.*; vol. 27 nº 3, 503-523, 1996.
- (78) - Merkel, K.D.; Gebhardt, M.; Springfield, D.S., Rotationplasty as a reconstructive operation after tumor resection. *Clin Orthop.* 231-235, 1991.
- (79) - Murray, P.M.; Jacobs, P.A.; Gore, D.R., et al., Functional performance after tibial rotationplasty. *J. Bone J. Surg.*, 67-A; 392-394, 1995.
- (80) - Winkelmann, W.; Güth, V.; Wuisman, P., et al., Mechanical and electromyographic gait analysis of patients with a rotationplasty. In *proceedings of the VII International Symposium Limb Salvage (ISOLS)*, Singapor, 1993.
- (81) - de Pablos, J.; Idrate, M.; Albarora, J.G. et al., Estudio clinico sobre el "efecto barrera" de las fisis ante el osteosarcoma metafisário. *Rev. Ort. Traum.*, 34, IB, nº 5, 472-481, 1990.
- (82) - Enneking, W.F.; Kagan, A., Transepiphyseal extensions of osteosarcoma: incidence, mechanism and implications. *Cancer*, 41, 1.526, 1978.
- (83) - Enneking, W.F.; Dunham, W., Resection and reconstruction for primary neoplasms involving the innominate bone. *J. Bone J. Surg.*, 60-A, 731, 1978.
- (84) - 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.
- (85) - Casanova, J.; Leão, M.; Ferreira Mendes, F. et al., 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.
- (86) - Leão, M.; Ferreira Mendes, F.; Portela, J. et al., 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.
- (87) - Marcove, R.; Lewis, M.; Huvos, A.G., En bloc upper humeral interscapulothoracic resection. The Tickhoff-Linberg procedure. *Clin. Orthop.*, 124: 219-228, 1977.
- (88) - Malawer, M.M.; Link, M.; Donaldson, S., Bone sarcomas, in De Vita, VT Jr.; Helman, S.; Rosenberg, S.A (Ed.): *Cancer: Principles and practice of oncology*, Ed 3, J. B. Lippincott, Philadelphia, Chap. 41, 1989.
- (89) - Languetin, 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.
- (90) - 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.
- (91) - 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.
- (92) - Marcove, R.; Lewis, M.; Huvus, A.G., En bloc upper humeral interscapulothoracic resection. The Tikhoff-Linberg procedure. *Clin. Orthop.* 124: 219-228, 1977.
- (93) - Whitehill, R.; Wambo, H.J.; Mabie, K.N., Reconstruction after the Tikhoff-Linberg procedure. *Arch. Surg.* 117: 1248-1249, 1982.
- (94) - Enneking, W.F.; Eady, J.L.; Burchardt, H., Autogenous cortical bone grafts in the reconstruction of segmental skeletal defects. *J. Bone J. Surg.* 62-A: 1039-1058, 1980.
- (95) - Rosenberg, A.G.; Mankin, H.J., Complications of allograft surgery. In Epps, C.H. Jr. (ed): *Complications in Orthopaedic Surgery*, 2nd ed, vol 2. Philadelphia, J. B. Lippincott, pp. 1385-1417, 1986.
- (96) - Dunhan, W.K. Jr., Acetabular resections for sarcoma. In Enneking, W.F. (Ed): *Limb Salvage in musculoskeletal oncology*, New York, Churchill-Livingstone, pp. 170-184, 1987.
- (97) - Mutschler, W.; Burri, C.; Kiefer, H., Functional results after pelvic resection with endoprosthesis replacement. In Enneking, W.F. (Ed): *Limb Salvage in musculoskeletal oncology*, New York, Churchill-Livingstone, pp. 156-166, 1987.
- (98) - Jennings, L.C.; Mankin, H.J.; Gebhardt, M.C., et al., Comparison of total and hemicondylar allograft reconstruction. VIII International Symposium of Limb Salvage (ISOLS) Florence, Italy, 1995.
- (99) - Vlasak, R.; Neel, M.; Nelson, T., et al., Distal femoral osteoarticular allografts used for limb Salvage after resection of tumors about the knee. VIII International Symposium of Limb Salvage (ISOLS) Florence, Italy, 1995.
- (100) - Mnaymneh, W.; Malinin, T.; Lackman, R., et al., Distal femoral allograft after resection of bone tumors. VIII International Symposium of Limb Salvage (ISOLS) Florence, Italy, 1995.
- (101) - Evans, H.L.; Ayala, A.G.; Ronsdahl, M.M., Prognostic factors in chondrosarcoma of bone. *Cancer*, 40: 818, 1977.
- (102) - Pritchard, D.J.; Lunke, R.J.; Taylor, W.F. et al., Chondrosarcoma: A clinicopathologic and statistical analysis. *Cancer*, 45, 149, 1980.
- (103) - Gitelis, S.; Bertoni, F.; Picci, P. et al., Chondrosarcoma of bone *J. Bone J. Surg.* n° 63-A: 1248-1257, 1981.
- (104) - Kreicbergs, A.; Boquist, L.; Borssen, B. et al., Prognostic Factors in chondrosarcoma. A comparative study of cellular DNA content and clinicopathologic features. *Cancer*, 50, 577-583, 1987.
- (105) - Campanacci, M., *Tumori delle ossa e delle parti molli*. A. Gaggi, Bologna, 1981.
- (106) - Mirra, J.M. *Bone tumors*, vol. 1 Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1989.
- (107) - Carrasco, C.H.; Murray, J.A., Giant Cells Tumors *Orthop. Clin. North Am.*, vol. 20, n° 3, 1989.
- (108) - Marcove, R.C., Cryosurgery in the treatment of giant cell tumors of the bone. A review of 52 consecutive cases. *Cancer*, 41: 957, 1978.
- (109) - 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.
- (110) - Enneking, W.F.; Spanier, S.S.; Malawer, M.M., The effects of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft tissue sarcoma of the thigh. *Cancer* 47: 1005-1022, 1981.
- (111) - Karakousis, C., Soft tissue sarcomas and limb sparing. In Lewis, M. (ed): *Musculoskeletal oncology - a multidisciplinary approach*; Chap. 22, p. 411; W.B. Saunders Company; 1992.
- (112) - Latung, J.K.G., The lower posterolateral thigh flap. *Br. J. Plast. Surg.*, 42: 133-139, 1989.
- (113) - Sugarbaker, P., Buttotectomy. in Sugarbaker, P.H.; Malawer, M.M.: *Musculoskeletal surgery for cancer - Principles and techniques* - pp. 121-137; Thieme Medical Publishers, inc. 1992.
- (114) - Karakousis, C.P., Exposure and reconstruction in the lower portions of the retroperitoneum and abdominal wall. *Arch. Surg.*, 117: 840-844, 1982.
- (115) - Karakousis, C.P., The abdominoinguinal incision in limb salvage and resection of pelvic tumors. *Cancer* 54: 2543-2548, 1984.

4 - CIRURGIA DAS METÁSTASES PULMONARES

João Bernardo

Correia de Matos

Introdução

O pulmão é o órgão alvo mais comum na metastização de tumores malignos à excepção dos que têm drenagem para o sistema porta.

As metástases pulmonares ocorrem em 30% de todas as neoplasias malignas.⁽¹⁾

O papel do cirurgião no tratamento das metástases pulmonares tem evoluído, e tem melhorado, embora influenciado pelos avanços no conhecimento da biologia tumoral e pelo melhor conhecimento da história natural das neoplasias malignas.

História

Kronlein foi o primeiro cirurgião que com êxito ressecou uma metástase pulmonar em 1884⁽²⁾. No entanto a primeira ressecção intencional de uma metástase pulmonar de um cancro renal foi realizada em 1939 por Barney e Churchill⁽³⁾ nos E.U.A.; este doente veio a falecer 23 anos depois por doença coronária.

Em 1947 Alexander e Haight fizeram uma revisão dos doentes que nos Estados Unidos tinham sido sujeitos a ressecção de metástases pulmonares de tumores malignos e encontraram 24 doentes operados dos quais 12 estavam bem e livres de recorrência neoplásica com um follow--up superior a 3 anos⁽⁴⁾.

A cirurgia das metástases pulmonares começou por ser realizada em doentes muito seleccionados que apresentavam metástase única e intervalos livres do tumor superiores a dois anos.

Em 1965, Thomford e col. publicaram um trabalho onde referiam uma sobrevida aos 5 anos de 31% num grupo de 29 doentes a quem tinham ressecado múltiplas metástases pulmonares unilaterais e comparavam-no com a sobrevida de 30% de doentes aos 5 anos num grupo de 80 que tinham feito ressecção de uma única metástase. Nesta altura estes autores não

eram favoráveis à ressecção de metástases bilaterais, pois tinham tido duas mortes ao fim de um ano após metastasectomia pulmonar bilateral.⁽⁵⁾ No entanto Martini em 1971 e Morton em 1973 verificaram que os índices de sobrevida em doentes que fizeram metastasectomia pulmonar bilateral era semelhante aos que só a tinham feito num pulmão.^(6,7)

Os resultados desta atitude cirúrgica mais agressiva continuam a ser avaliados.

Seleção dos doentes para ressecção metastática e factores prognósticos

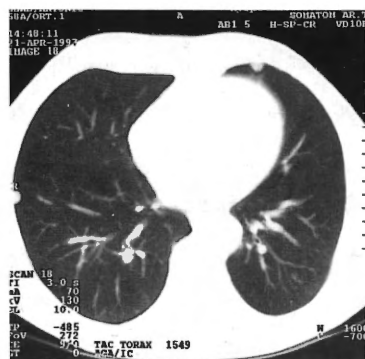
O cirurgião pode ressecar nódulos pulmonares para obter um diagnóstico, para aliviar sintomas ou para curar uma doença.

Os critérios mínimos para seleccionar os doentes candidatos a ressecção de metástases pulmonares foram descritos em 1958 pela primeira vez por Ehrenhoft e col. e pouco mudaram depois disso.⁽⁸⁾

Há quase acordo universal na literatura, sendo que os critérios aceites são:

- 1 - O tumor primitivo foi excisado e não há recidiva local (Esta norma poderá alargar-se para incluir os casos em que se espera a remoção completa do tumor e o seu controle local;
- 2 - Não há metastização noutros órgãos;
- 3 - Todas as metástases pulmonares são ressecáveis com um risco operatório aceitável e mantendo o doente uma função pulmonar pós cirurgia adequada (Reserva Pulmonar adequada à vida).

Os outros factores tais como: número de metástases pulmonares, unilateralidade versus bilateralidade, intervalo livre de doença, tempo de duplicação do tumor e tipo histológico não excluem um doente da possibilidade de metastasectomia pumonar. (Fig. 1)



Número de metástases

Nos doentes sujeitos a ressecção de metástases pulmonares múltiplas, o número de metástases ressecado tem influenciado o prognóstico vital de maneiras diferentes. Assim Takita et all. compararam a sobrevida de 112 doentes com metástase única e 122 doentes com

Fig. 1 - Metastização pulmonar bilateral em sinoviossarcoma.

metástases pulmonares múltiplas; e concluíram que a sobrevida do grupo portador de uma só metástase era de 27.3 meses e o grupo de metástases múltiplas apresentava uma sobrevida média pós recessão de 17 meses. Mas outros autores como Morrow encontraram uma sobrevida de 22% aos 5 anos pós ressecção num grupo de 95 doentes com metástase única; versus 27% de sobrevida para outro grupo de 72 doentes com metástases múltiplas.^(9,10,11)

Resumindo, o número de metástases ressecáveis parece não afectar significativamente o prognóstico vital, mas é limitado pela capacidade de excisar toda a doença metastática pulmonar deixando parênquima suficiente para garantir uma capacidade funcional respiratória razoável.

Intervalo livre de doença

Chama-se intervalo livre de doença ao espaço de tempo que decorre desde o tratamento do tumor primitivo até ao aparecimento da primeira metástase pulmonar.

Morrow e col. encontraram um aumento da sobrevida de 18% para 50% aos 5 anos após recessecção de metástases pulmonares quando o intervalo livre era superior a 5 anos. Por outro lado Takita verificou que a sobrevida média aumentava de 18,4 meses para 23,2 meses quando o intervalo livre era maior que 8 meses.⁽⁹⁾

Em resumo, é de pressupor que o intervalo livre tenha um efeito prognóstico favorável quanto maior for.

Os doentes da Unidade, são como referido, avaliados através de TAC pulmonar aquando do seu estadiamento.

Assim, duas situações podem ocorrer: ou existem metástases pulmonares nessa avaliação (metástases pulmonares à data do diagnóstico); ou não estão presentes.

A avaliação seguinte, é feita no final da quimioterapia de indução (reestadiamento).

Perante a persistência destas metástases iniciais ou se outra(s) surgir entretanto, habitualmente fazemos em caso de lesões unilaterais, a sua ressecção no mesmo acto anestésico da ressecção do tumor primitivo.

O seguimento destes doentes, faz-se, após o fim da quimioterapia, seguindo esta orientação:

- nos três primeiros anos: TAC pulmonar trimestral;
- nos dois anos seguintes: TAC pulmonar semestral;

— depois, TAC pulmonar anual e radiografia do tórax periódica (três em três meses).

Tipo Histológico

O tipo histológico do tumor primário têm uma influência importante na sobrevida após ressecção de metástases pulmonares. Algumas neoplasias tem propensão para metastizar no pulmão antes de o fazerem noutros órgãos. Os doentes com metástases pulmonares pertencendo a este grupo tal como os sarcomas e hipernefromas são os que mais beneficiam com a metastasectomia pulmonar, comparando com outras neoplasias.

Tempo de duplicação tumoral

O tempo de duplicação tumoral é o número de dias necessário para o tumor duplicar de tamanho.

As metástases pulmonares tendem a crescer todas ao mesmo ritmo, no entanto a lesão que nos parecer que cresce mais rápido é a usada para calcular o tempo de duplicação tumoral. Este tempo é calculado pela comparação dos diâmetros que a mesma lesão apresenta em películas radiográficas de tórax seriadas no tempo.

Joseph e col. mostraram que em tumores que duplicam o tamanho em 20 dias a sobrevida ao ano é de 28%, e em tumores com um tempo de duplicação de 21-40 dias a sobrevida ao ano passa para 86%; e se o tempo de duplicação for maior que 40 dias a sobrevida ao ano é de 100%.⁽¹²⁾

Takita e col. demonstraram que o prognóstico piorava quando o tempo de duplicação do tumor era menor que 45 dias; com uma sobrevida média de 17,2 meses. Mas se o tempo de duplicação tumoral for maior que 45 dias já a sobrevida média sobe para 37,3 meses.⁽⁹⁾

Técnica Cirúrgica

Os doentes que necessitam realizar ressecção de metástases pulmonares têm uma grande probabilidade de terem de o fazer mais do que uma vez. Por isso os nódulos pulmonares deverão ser excisados poupando o máximo possível de parênquima pulmonar. Como a grande maioria das metástases são periféricas e sub-pleurais, permitem por isso fazer uma excisão em cunha. No entanto, lesões situadas mais profundamente no pulmão poderão requerer uma segmentectomia ou lobectomia.

A ressecção de metástases poderá ser feita através de toracotomia postero-lateral ou esternotomia. Esta permite excisar metástases bilaterais num só tempo embora seja difícil fazer ressecções nos segmentos posteriores do pulmão.

A toracotomia postero-lateral oferece a vantagem de exposição pulmonar mas permite explorar só um pulmão, e a realização de duas toracotomias num só tempo, é um procedimento muito incapacitante para o doente com restrição dos movimentos respiratórios e está associada a insuficiência respiratória no período pós operatório. (Fig. 2)

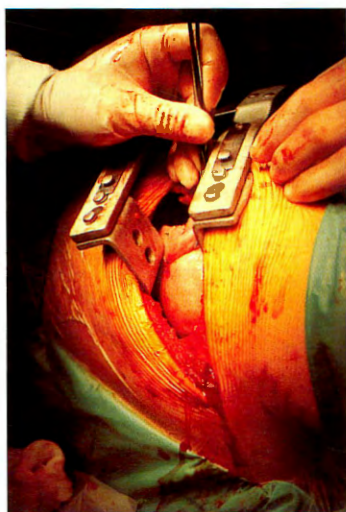


Fig. 2 - Imagem per-operatória.

A esternotomia mediana causa menos disfunção respiratória que a toracotomia e é menos dolorosa.

Se na data do diagnóstico já existem uma ou mais metástases pulmonares, e se então persistem após a quimioterapia de indução, temos efectuado a ressecção destas metástases no mesmo acto anestésico aquando da ressecção do tumor primário.

Em doentes com amputação dos membros as incisões para uma toracotomia lateroposterior ou lateral devem ser planeadas de modo a preservar o mais possível os músculos da parede torácica. ^(14,15)

Numa revisão de 145 doentes que fizeram cirurgia curativa de osteosarcomas Marcove e col. verificaram que $\pm 80\%$ apresentam metástases pulmonares e destes 95%

morrem até 3 anos e nenhum sobrevive aos 5 anos. ^(16,17)

Uma terapêutica cirúrgica agressiva que permite excisar as metástases pulmonares de osteosarcomas começou em 1965 no Memorial Sloan-Kettering Cancer Center e os primeiros resultados foram publicados em 1971 tendo-se verificado que num grupo de 22 doentes 32% sobreviveram aos 5 anos e 27% sobreviveram aos 10 anos.

A utilização combinada de quimioterapia e cirurgia permitiu aumentar a sobrevida aos cinco anos para 38-40%.

Rosen e col. e Takita sugeriram como indicações para uma terapêutica combinada que uma metástase solitária e de aparecimento tardio é melhor tratada com ressecção cirúrgica seguida de quimioterapia. Metástases de aparecimento precoce pós erradicação do tumor

primitivo ou metastização difusa são melhor tratadas primeiro por quimioterapia e se as lesões diminuírem de tamanho ou se mantiverem o tamanho a cirurgia está indicada.^(16,17)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) - Willis, R.A.: the spread of tumors in human body. 3rd, London, Butterworth, 1973, p.p. 167-174.
- (2) - Krönlein, R.: Veber lungenchirurgie, Klin Wochenschr 21: 129, 1884.
- (3) - Barney, J.D.; Churchill E.J.: Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung cured by nephrectomy and lobectomy. J. Urology 42: 269, 1939.
- (4) - Alexander J.; Haight C.: Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomes and carcinomas. Surg. Gynaecol. Obstet. 85: 129, 1947.
- (5) - Thomford N.R.; Woolme L.B.; Clagett O.T.: The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. J. Thorac. Cardiovasc. surg. 49: 357, 1965.
- (6) - Martini, N. Huvo A.G. Mike V. et al.: multiple pulmonary resections in the treatment of osteogenic sarcoma. Ann. Thorac Surg. 12: 271, 1971.
- (7) - Morton D.L. Joseph W.L., Ketchan A.S., et al: Surgical resection and adjunctive immunotherapy for selected patients with multiple pulmonary metastases. Ann. Surg. 178: 360, 1973.
- (8) - Ehrenhaft J.L., Lawrence M.S., Senseng, D.M.: Pulmonary resections for metastatic lesions. Arch. Surg. 77: 606, 1958.
- (9) - Takita H., Edgerton F., Karakousis C., et al: Surgical management of metastases to the lung. Surg. Gynaecol. Obstet 152: 191, 1981.
- (10) - Wilkins E.W. Jr. the status of pulmonary resection of metastases: Experience of Massachusetts General Hospital, in Pulmonary metastasis. Boston Hall, 1978, pp. 271-281.
- (11) - Mountain, C.F. Mc Murtray M.J., Hermes K.E.: Surgery for pulmonary metastases: A 20 year experience. Ann. Thorac Surg. 38: 323, 1984.
- (12) - Joseph W.L. Morton D.L, Adkins PC: Prognostic signifiance of tumor doubling time in evaluating operability in pulmonary metastatic disease. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 61: 23; 1971.
- (13) - Parelman M.: Precision techniques for removal of pathological strutures from lungs. Surgery 11: 12, 1983.
- (14) - Johnston, M.R. Median sternotomy for resection of pulmonary metastases. J. Thorac. cardiovasc. Surg. 85: 516, 1983.
- (15) - Meng R.L., Jensik R.J., Kittle C.F.; Faber L.P. Median sternotomy for synchunous bilateral pulmonary operations. J. Thorac. cardiovasc. surg. 80: 1, 1980.
- (16) - Takita H: management of pulmonary metastases from osteogenic sarcoma. Ann. thorac. Surg. 36: 508, 1983.
- (17) - Ugo Pastorino et. al.: Long term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. J. thorac. cardiovasc. Surg. 113, 1: 37, 49, 1997.

5 - RADIOTERAPIA

Cristina Parreira

Luisa Mirones

Paula Alves

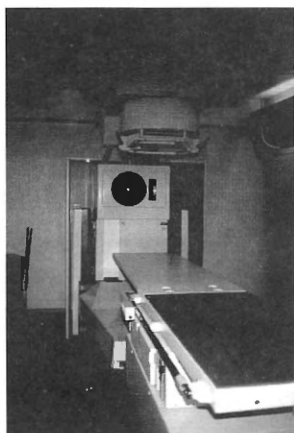
PREÂMBULO

A Radioterapia tem como objectivo o tratamento da lesão tumoral, com o menor prejuízo dos tecidos sãos adjacentes.

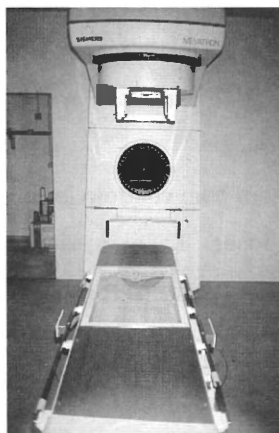
A concretização deste pressuposto só é possível com a colaboração de todos os membros da equipa médica e o diálogo estreito interdisciplinar, nomeadamente com os cirurgiões, quimioterapeutas, radiologistas e anatomopatologistas.

O equipamento disponível (Fig. 1 e 2), aliado a técnicas de informática cada vez mais

sofisticadas, permite hoje uma maior segurança na realização da terapêutica, colocando maiores e mais frequentes desafios e obrigando a melhores desempenhos.



1



2

Fig. 1 - Simulador de tratamento.

Fig. 2 - Acelerador linear

INDICAÇÕES DA RADIOTERAPIA

(1.2.3.4.5.6.7)

SARCOMAS DE TECIDOS MOLES

- *de médio e alto grau de malignidade;*
- *de baixo grau de malignidade se tumores recidivados (a ponderar) e se impossibilidade de obter de margens cirúrgicas adequadas;*
- *metástases pulmonares e ósseas.*

Sarcoma de Ewing

- *excepto se tumor totalmente necrosado (após quimioterapia e cirurgia);*
- *metástases pulmonares e ósseas.*

Sarcoma Ósseo

- *A radioterapia não faz geralmente parte dos esquemas terapêuticos,*

devendo-se ponderar:

- nos tumores irressecáveis;
- na má resposta à quimioterapia;
- como palição (quer local, quer às metástases).

RADIOTERAPIA - ESQUEMAS TERAPÊUTICOS

(2.4.6.7.8.9.10)

MODALIDADE ISOLADA

A taxa de controlo local parece ser inferior à obtida com cirurgia, estando em geral reservada para doentes não candidatos a um tratamento convencional.

São motivos de selecção para esta terapêutica:

- *doença inoperável (pelo tamanho do tumor, localização, mau estado geral, etc.);*
- *doença localmente avançada, recidiva e metástase;*
- *recusa do doente à cirurgia.*

Proporciona com frequência um bom controlo local, podendo até ser curativa, se se efectuar radioterapia em altas doses. Todavia, doses muito elevadas aumentam significativamente o risco de sequelas, podendo não se justificar no tipo de doentes pertencentes a este grupo. O objectivo desta terapêutica é quase sempre a palição.

MODALIDADE COMBINADA COM CIRURGIA

Esta conjugação permite efectuar uma cirurgia conservadora e uma radioterapia em doses moderadas, preservando as regiões envolvidas, com bons resultados funcionais e cosméticos e elevado grau de controlo local.

RADIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA

- *Permite inactivar as células tumorais, o que diminui o risco de disseminação tumoral no acto operatório;*
- *Permite limitar o volume alvo ao tumor (observado clínica e radiologicamente) e aos tecidos adjacentes em risco de extensão vascular, não havendo necessidade de tratar todos os tecidos manipulados na cirurgia;*
- *Permite uma ressecção mais conservadora, uma vez que a massa tumoral a excisar é geralmente menor (podendo até tornar ressecáveis tumores que inicialmente não o eram).*
- *Se estas são as vantagens, consideramos como desvantagens, as seguintes:*
 - Impede um estadiamento inicial na peça operatória;
 - Pode comprometer a cicatrização;
 - Atrasa a ressecção cirúrgica, o que pode constituir um problema psicológico.

RADIOTERAPIA PÓS-OPERATÓRIA

- *Permite a avaliação de toda a peça operatória para investigação anatómo-patológica;*
- *Não interfere com a cicatrização;*
- *Permite uma cirurgia imediata.*

RADIOTERAPIA INTRA-OPERATÓRIA

Partilha algumas das características da radioterapia pré-operatória, além de que:

- *permite a administração no tempo cirúrgico de altas doses numa só sessão;*
- *permite actuar directamente no leito tumoral, removendo as estruturas adjacentes ao volume a irradiar;*
- *requer equipas de cirurgia e radioterapia experientes e com cooperação muito próxima;*
- *não parece ter benefícios significativos quando comparada com a cirurgia convencional e radioterapia pós-operatória (embora não exista ainda uma grande experiência).*

ASPECTOS TÉCNICOS

(1.2.4.6.11.12.13.14.15)

O volume alvo compreende todo o compartimento anatómico com risco de envolvimento tumoral.

As margens, em redor do tumor ou do leito tumoral, variam com a agressividade e com a localização, situando-se entre os 3 e os 10 cm.

As doses a administrar estão dependentes do facto de se tratar dum tratamento pré/pós operatório, da localização, das características histológicas, do volume tumoral primitivo e da existência de resíduo tumoral.

No decurso do tratamento o volume inicial pode sofrer sucessivas reduções com o objectivo de que ao núcleo/leito tumoral sejam administradas doses mais elevadas.

VOLUME ALVO

- *Sarcoma de tecidos moles (Figs. 3 e 4)*

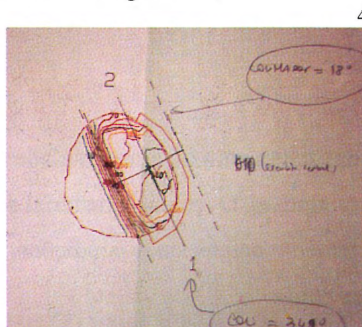


Fig. 3 - TAC de planeamento - Schwannoma maligno do antebraço - (RT pós-operatória).

Fig. 4 - Estudo computadorizado - Schwannoma maligno do antebraço - (RT pós-operatória).

inclui:

- compartimento muscular definido pelos músculos incluídos na mesma aponevrose;
- bainhas nervosas ou vasculares;
- orifícios de drenagem;
- acessos cirúrgicos.

- *Sarcoma de Ewing*

Inclui todo o osso, excepto quando o tumor se localiza numa extremidade ou perto dela, num osso longo, sendo então a epífise contralateral poupada.

DOSES

- *Sarcomas de Tecidos Moles*

Efectuam-se 45 Gy em todo o compartimento, seguido de uma ou duas reduções, com margens variáveis, em função da agressividade tumoral. As doses totais vão de 60 Gy a 70 Gy em pós-operatório, podendo atingir os 75 Gy quando usados como modalidade isolada.

- *Sarcoma de Ewing*

Depende da resposta à quimioterapia

- boa resposta - 35 a 45 Gy;
- má resposta - 50 a 55 Gy;
- eventualmente dores maiores se não tiver sido obtido controlo tumoral.

A dose por fracção varia entre 180 cGy e 200 cGy, utilizando-se 5 fracções por semana.

Nas doses superiores a 40 Gy são efectuadas, sempre que possível, reduções no volume alvo.

IMOBILIZAÇÃO

Para a execução de um tratamento há a necessidade de imobilizar a região a irradiar numa posição facilmente reproduzível. O recurso a material de contensão (Fig. 5) permite que o tratamento seja feito diariamente nas mesmas condições, já que é repartido em múltiplas sessões ao longo de várias semanas.

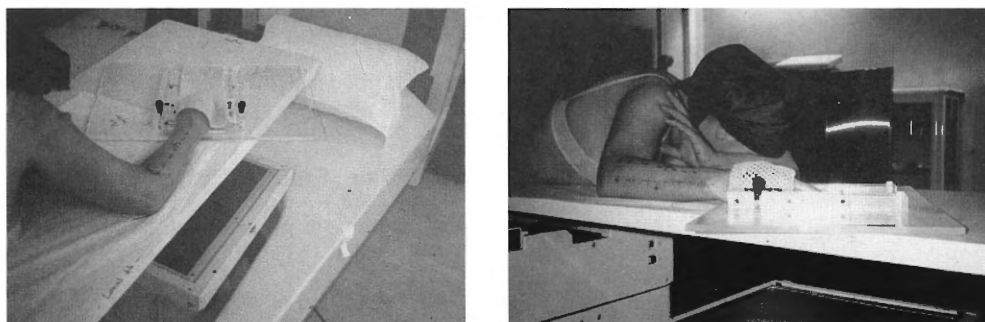


Fig. 5 - Posicionamento e imobilização.

ABORDAGEM

No caso de tratamento pós-operatório há necessidade de uma boa cicatrização, o que geralmente se consegue 3 - 4 semanas após cirurgia.

Toda a cicatriz deve ser englobada nos campos de irradiação. Este facto deve estar presente na mente do cirurgião a fim de que o acesso cirúrgico seja efectuado ao longo do compartimento anatómico a tratar, por exemplo, no caso dos membros, a cicatriz deve ser longitudinal (Ver Fig. 7).

Igualmente importante para o planeamento de radioterapia é a visualização de marcas radiopacas (clips) colocadas no acto operatório, que permitam definir o leito tumoral e a extensão da ressecção, aumentando a segurança de irradiação.

Se se trata de um membro, é importante poupar pelo menos 1/3 da circunferência (Ver Fig. 4) evitando assim linfedemas e preservando a função.

Exclui-se, sempre que possível, as articulações do volume de irradiação.

ENERGIA E TÉCNICA

Para sarcomas superficiais ou semi-profundos utilizam-se fotões de cobalto ou fotões de penetração equivalente (4 - 6 Mv).

Para sarcomas profundos (ex: mediastino e retroperitoneu) utilizam-se fotões de energia mais elevada (18 - 25 Mv).

Os electrões são, habitualmente, utilizados com sobre-impressão (irradiação concentrada sobre volumes reduzidos), (Fig. 6).

Deve ser também ponderado em cada caso a utilização de múltiplos feixes de radiação, modificadores de feixes e a combinação de várias energias, sempre com o objectivo de obter



a melhor distribuição de dose.

O feixe de radiação pode ser proveniente de uma fonte colocada externamente em relação ao doente - *Teleterapia* (Radiação externa) ou de fonte(s) miniatura(s) que interpenetram a lesão através de guias (agulhas vectoras)- *Curioterapia Intersticial*.

Fig. 6 - Aplicador de electrões.

O PAPEL DA RADIOTERAPIA NAS RECIDIVAS

(2.4.6.7)

A atitude terapêutica perante uma recidiva depende da abordagem inicial. Se a terapêutica foi exclusivamente cirúrgica, deverá ser feita nova ressecção em associação com a radioterapia. Caso não seja exequível, a indicação é radioterapia externa e curioterapia.

No caso da radioterapia ter feito parte do esquema terapêutico inicial, a opção deverá ser cirúrgica (eventualmente amputação, caso não se consigam margens de segurança óptimas).

COMPLICAÇÕES

(6.16.17.18.19)

Tendo em atenção que a radioterapia é uma modalidade de terapêutica local (ou locorregional), a existirem sequelas, elas ocorrerão no local irradiado. A extensão dos efeitos da radioterapia está directamente relacionada com a dose administrada e com o volume a irradiar. A sensibilidade dos diversos tecidos atravessados por um feixe de radiação e a própria sensibilidade individual condicionam igualmente efeitos de intensidade diferente. (Fig. 7)

As reacções que ocorrem na fase inicial de um tratamento, ditas agudas, são geralmente reversíveis e não têm significado *major*. Destacam-se, nesta fase, os eritemas cutâneos, a descamação seca e a descamação húmida (maceração), esta última podendo gerar desconforto importante,



Fig. 7 - Radiodermite / cicatriz atípica - lipossarcoma de alto grau de malignidade.

particularmente em determinadas localizações tumorais, de que são exemplo os tumores da raiz da coxa, estando estas alterações cutâneas frequentemente associadas à irradiação que utiliza electrões, podendo mesmo dar origem a uma pigmentação de tipo melânico, que marca tipicamente as portas de entrada e que pode persistir cronicamente (Fig. 8).



Fig. 8 - Pigmentação cutânea de origem rádica.

Lesões localizadas ao tronco, quando irradiadas, podem levar a um estado nauseoso, ou a uma emese importante obrigando, por vezes, à prescrição de terapêutica anti-emética, a ser administrada pouco antes da sessão de radioterapia.

A irradiação de zonas com folículos pilosos condiciona epilação (pertence à História da Medicina a alopecia induzida no tratamento por radiação da *Tinea capitis*).

A radioterapia pode ser responsável por hipoplasias medulares que podem assumir alguma gravidade particularmente se tiver sido instituída quimioterapia prévia.

A terapêutica por radiações induz alterações vasculares.

Por isso, um osso irradiado torna-se sensível à infecção, à fractura e à necrose.

As complicações que requerem cirurgia são referidas na literatura como inferiores a 5% e aparecem mais frequentemente associadas à braquiterapia.

A irradiação de lesões localizadas às extremidades pode originar limitação da mobilidade. Recomenda-se habitualmente uma colaboração estreita com a Fisiatria de modo a instituir precocemente a reabilitação, ainda no decurso do tratamento.

Sequelas como a esterilidade ou o comprometimento da viabilidade de enxertos cutâneos evitam-se com a realização de um planeamento de tratamento meticuloso (com recurso a protecções plumbíneas individualizadas) (Fig. 9) e com o recurso a altas energias.

São mencionadas habitualmente como complicações tardias graves a fibrose, a atrofia, atrasos de crescimento, contractura, as fracturas secundárias e os sarcomas induzidos



Fig. 9 - Protecções individualizadas interpostas no feixe de radiação.

pela radioterapia. Sabe-se que estes sarcomas correspondem a 1,5% de todos os tumores ósseos e ocorrem em 0,3% de todos os pacientes irradiados. Existem, no entanto, critérios estabelecidos para que se possam identificar este tipo de lesões. Assim, deve existir um tempo de latência de 5 a 20 anos entre os dois tumores, o tumor secundário deve ser comprovado histologicamente e deve ocorrer na área de irradiação.

Para concluir salienta-se uma vez mais que a sofisticação do equipamento disponível para o planeamento e execução da radioterapia, permite ao médico radioterapeuta atitudes mais rigorosas e a opção por técnicas mais correctas, decorrendo deste facto maiores benefícios terapêuticos com riscos significativamente mais reduzidos

PERSPECTIVAS FUTURAS

(2.7.10.20)

A irradiação com partículas pesadas aceleradas (neutrões) permanece ainda no campo investigacional.

A radioterapia intra-operatória, permitindo a administração, no tempo cirúrgico, de altas doses numa única sessão, de electrões de alta energia, com a possibilidade de remoção das estruturas adjacentes que poderão ser afectadas, do campo de irradiação, tem sido utilizada particularmente em tumores abdominais. Até à data, esta técnica terapêutica não parece ter obtido benefícios em termos de sobrevida ou de intervalo livre de doença, quando comparado com a cirurgia convencional e a radioterapia pós-operatória. Permanece ainda no campo investigacional.

Actualmente estão em curso protocolos em que a quimioterapia e a radioterapia são efectuadas concomitantemente. O princípio subjacente é o de potenciar o efeito radiobiológico conducente à morte celular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - J. Bertoli, L. Brady, P. Thomas: Tumors of the Bone, in A. Perez, L. Brady (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology, 2nd ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992.
- 2 - J. Bosset, P. Bourgeois: Tumeurs des parties molles, in J. Le Bourgeois, J. Chavaudre, F. Eschwege (eds): Radiothérapie Oncologique. Hermann edituers des sciences et des arts, 1992.
- 3 - S. Donaldson: Rabdomyosarcoma, in A. Perez, L. Brady (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology, 2nd ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992.
- 4 - R. Lindberg: Soft Tissue Sarcoma, in G. Fletcher (ed): Textbook of Radiotherapy, 3rd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1980.
- 5 - M. Malawer, M. Link, S. Donaldson: Sarcomas of Bone, in V. De Vita, S. Hellman, S. Rosenberg (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology, 2 nd ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1994.
- 6 - M. Pilepich, J. Antoniades: Soft Tissue Sarcomas, in A. Perez, L. Brady (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology, 2nd ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992.
- 7 - J. Yang, E. Glatstein, S. Rosenberg, K. Antman: Sarcomas of Soft Tissues, in V. De Vita, S. Hellman, Rosenberg (eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology, 2nd ed. Philadelfia, J. B. Lippincott, 1994.
- 8 - B. Lowitz, H. Tabbarah, D. Casciato: Sarcomas, in D. Casciato, B. Lowitz (eds): Manual of Clinical Oncology, 2nd ed. Little, Brown and Company, 1988.
- 9 - H. Greenberg, A. Trotti: Radiotherapy of Cancer in Older Aged Person, in L. Balducci, G. Lyman, W. Ershler (eds): Geriatric Oncology. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1992.
- 10 - W. Pao, T. Wasserman: Retroperitoneal Tumors, in A. Perez, L. Brady (eds): Principles and Practice of Radiation Oncology, 2nd ed. Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992.
- 11 - G. Bentel: Problems Encountered in Radiation Therapy Treatment Planning, in, G. Bentel (ed): Radiation Therapy Planning. Macmillan Publishing Company, 1992.
- 12 - G. Bentel, C. Nelson, K. Noelli: Practical Treatment Planning, in, G. Bentel, C. Nelson. K. Noell (eds): Treatment Planning and Dose Calculation in Radiation Oncology, 4th ed. Pergamon Press, 1989.
- 13 - G. Kantor: Tumeurs Des parties molles, in J. Mazeron, T. Locoche, A. Maugis (eds): Techniques d'irradiation des cancers. Vigot, 1992.
- 14 - T. Kim, M. Nesbit, S. Levitt: Wilms and Ewing Tumors, in S. Levitt, N. Tapley (eds): Technological Basis of Radiation Therapy: Practical Clinical Application. Philadelphia, Lea & Febiger, 1984.
- 15 - P. Thomas, C. Perez, J. Neff, et al: The management of Ewing's sarcoma: Role of Radiotherapy in local tumor control. Cancer Tret Rep 68: 703, 1984.
- 16 - D. Casciato, B. Lowitz: Neuromuscular Complication, in D. Casciato , B. Lowitz (eds): Manual of Clinical Oncology, 2nd ed. Little, Brown and Company, 1988.
- 17 - B. Lowitz, D. Casciato: Bone and Joint Complications, in D. Casciato, B. Lowitz (eds): Manual of Clinical Oncology, 2nd ed. Little, Brown and Company, 1988.
- 18 - R. Mark, et al: Post irradiation Sarcomas. Cancer 73: 2653, 1994.
- 19 - P. Pascal - Suisse, J. Levot, J. Solacroup, R. Villeneuve: Action des radiation ionisantes sur l'os el les cartilages, in P. Pascal - Suisse, J. Levot, J. Solacroup, R. Villeneuve (eds): Précis de Radiobiologie. Vigot, 1989.
- 20 - G. Rosen, C. Forscher: Sarcomas, in P. Calabresi, P. Schein (eds): Medical Oncology, 2nd ed. Mcgraw Hill, 1993.



Introdução

O reconhecimento de que os doentes com cancro desenvolvem défices funcionais resultantes, quer da sua doença, quer do tratamento a que são sujeitos, é um dado aceite desde há longos anos.

Os crescentes avanços na detecção precoce dos tumores, associada a uma estratégia de tratamento agressiva e multimodal, têm ocasionado um aumento significativo na sobrevida destes doentes, tornando-se imperioso por parte dos profissionais de saúde, desenvolver estratégias para melhorar a sua qualidade de vida.

Foi feita uma estimativa de que mais de 50% das pessoas com cancro preenchem os critérios diagnósticos de depressão. A gravidade da depressão está muitas vezes directamente relacionada com o grau de compromisso funcional.

É neste âmbito que a intervenção precoce de uma equipa de reabilitação se torna imperiosa, no sentido de minimizar as deficiências causadas por um tumor ou pela terapêutica instituída.

Objectivos da Reabilitação

Os objectivos gerais na reabilitação de doentes oncológicos e nomeadamente no que diz respeito aos tumores ósseos, incluem a obtenção de autonomia nas actividades de vida diária e independência na deambulação, com ou sem recurso a próteses e/ou ortóteses.

Estes objectivos devem ser individualizados e definidos em função dos diferentes estadios da doença.

Num programa de reeducação *preventivo*, pretende-se prever e contornar antecipadamente algumas complicações da doença em si ou do tratamento, como por exemplo, as limitações articulares, a atrofia muscular, as úlceras de decúbito e assim alcançar o máximo de funcionalidade.

Para aqueles, cujo tumor continua a progredir, os objectivos de um programa de

reabilitação de *suporte* incluem implementar cuidados e fornecer os equipamentos necessários para preservar a capacidade do doente de desempenhar as suas actividades pessoais e impedir o declínio da sua auto-estima e auto-imagem. As mobilizações articulares e técnicas de autonomia no leito devem ser ensinadas, no sentido de prevenir as consequências nefastas do imobilismo.

Por último, mas não menos importante, temos os objectivos de um programa de reabilitação *paliativo*, que são melhorar e manter a qualidade de vida e função, numa fase terminal da doença, tratando os problemas respiratórios, intestinais e urinários, limitando as contracturas e as úlceras de decúbito, controlando o balanço hídrico e calórico, etc. O envolvimento da família, embora necessário em todos os estadios da doença, é imperativo nesta fase terminal.

Reeducação e tratamento com salvação do membro

Durante muitos anos o tratamento de eleição para tumores, tais como o osteossarcoma ou o sarcoma de Ewing era a amputação da extremidade envolvida, com resultados desencorajadores. Com os avanços na quimioterapia e com os tratamentos mais agressivos das metástases pulmonares, a sobrevida aumentou substancialmente.

O aumento da esperança de vida destes doentes resultou no desenvolvimento de novas estratégias de controlo das neoplasias, por um lado, e por outro lado, condicionou uma crescente necessidade de apoio das equipas de reabilitação.

Uma abordagem que tem sido cada vez mais implementada, no que diz respeito aos tratamentos dos tumores é a salvação do membro. Este procedimento que se tem vindo a desenvolver desde a última década consiste em evitar a amputação, muito embora se obtenha um controlo adequado da doença, mediante a excisão do tumor, a reconstrução óssea e a recobertura com tecidos moles.

As baixas taxas de recorrência registadas, não são apenas explicadas pelo desenvolvimento das técnicas cirúrgicas, mas resultam igualmente da detecção precoce, dum melhor estadiamento e duma abordagem mais agressiva dos tratamentos adjuvantes.

A selecção dos doentes para este procedimento é crucial e envolve factores como idade, estado funcional, histologia do tumor, estadio do tumor e extensão do envolvimento ósseo e dos tecidos adjacentes.

A maior aceitação das técnicas cirúrgicas conservadoras deve-se a vários factores. Por um lado, o processo de reabilitação é menos complexo, já que envolve a reeducação da marcha num membro verdadeiro e não artificial como uma prótese, por outro lado, é evidente que a conservação do membro traz benefícios psicológicos e é menos traumatizante para o doente, quer no plano funcional, quer no plano cosmético, sendo um grande avanço em relação às amputações e às próteses externas.

Muitos casos de sarcomas dos tecidos moles têm sido ressecados sem necessidade de se recorrer a uma amputação.

Nos membros superiores, os défices dependem substancialmente do atingimento do membro dominante e do envolvimento da mão. As ortóteses e outro tipo de equipamento adaptativo podem ser usados para substituir as funções perdidas.

Os sarcomas dos membros inferiores muitas vezes implicam a ressecção dos músculos adutores, quadricípete, ísquiotibiais, nadegueiros, ou dos músculos do compartimento anterior e posterior da perna. A ressecção dos músculos da perna pode ser compensada pelo uso de uma ortótese tornozelo-pé (AFO). A ressecção dos nadegueiros pode requerer uma prótese com objectivos cosméticos e para que o doente se possa sentar mais facilmente, ocasionalmente podem ser necessários auxiliares de marcha.

As excisões do quadricípete são um desafio maior, pela importância deste músculo na estabilização do joelho; no período de recuperação imediato pode usar-se um bloqueador do joelho para facilitar a deambulação, eventualmente uma ortótese tornozelo-pé com bloqueio da dorsiflexão pode ser suficiente.

Os tumores ósseos também podem ser tratados mediante procedimentos cirúrgicos salvando o membro.

Em todos os casos, os exercícios de mobilização das articulações envolvidas são o aspecto mais importante de qualquer programa de reabilitação, seguidos por exercícios de estiramento suave, à medida que a recuperação progride e numa fase final, o treino de equilíbrio e de marcha, começando nas barras paralelas e evoluindo para marcha autónoma, conforme a tolerância do doente.

A recuperação funcional após uma cirurgia com salvação de membro é um aspecto ainda mal explorado do ponto de vista da reabilitação. Trata-se de um assunto que requer uma avaliação bem efectuada, porque estas técnicas são cada vez mais aceites e utilizadas e um

maior número de indivíduos irá necessitar do apoio de equipas de reabilitação.

Amputação dos membros inferiores e reeducação

A amputação mantém-se ainda um procedimento muito utilizado para grande parte dos tumores malignos que afectam a extremidade distal dos membros inferiores. A amputação a este nível oferece uma melhor funcionalidade e menor morbilidade que a cirurgia de reconstrução. Também pode ser inevitável recorrer a uma amputação em situações de tumores muito proximais, especialmente quando associados a uma extensão intrapélvica.

As amputações por tumores geralmente implicam níveis mais altos que as ocasionadas por traumatismos ou causas vasculares. Na extremidade superior, as amputações acima do cotovelo e as desarticulações escapulares tendem a predominar, na extremidade inferior, as amputações acima do joelho, desarticulações da anca e hemipelvectomias são as mais frequentes.

A amputação de etiologia tumoral difere das etiologias traumáticas e vasculares em numerosos aspectos. A quimioterapia induz fadiga, anemia, náuseas e por vezes toxicidade cardíaca, o que diminui francamente a capacidade funcional. A cicatrização está frequentemente comprometida e a pele pode ser menos tolerante ao contacto com a prótese, condicionando dor. A anorexia, amiotrofia e as perdas de líquidos durante a quimioterapia podem atrasar a protetização definitiva.

Os objectivos gerais de qualquer programa de reeducação de amputados, baseiam-se nos seguintes aspectos :

- *prevenção e correcção das atitudes viciosas;*
- *recuperação de uma boa estabilidade estática e dinâmica;*
- *aquisição rápida de autonomia e independência;*
- *melhorar o rendimento energético da marcha e das actividades de vida diária.*

REEDUCAÇÃO PRÉ-CIRÚRGICA

É com a decisão de amputação, mesmo antes do gesto cirúrgico, que começa o papel do fisiatra.

A escolha do nível de amputação deve ser, dentro do possível, cuidadosamente ponderada não apenas em função do estadio da lesão, mas igualmente do estado geral, da idade e do modo de vida.

Antes da intervenção, o doente e os familiares devem ser psicologicamente preparados para a amputação, deve-se desdramatizar a situação, expor as razões pelo qual ela se torna necessária e não minimizar os inconvenientes e os riscos envolvidos.

Em suma, é necessário informar objectivamente o doente e os seus familiares, o que por vezes se torna complicado pelo desconhecimento das possibilidades funcionais reais que decorrem da amputação, daí a importância essencial da intervenção precoce do fisiatra.

Sempre que possível, é conveniente instituir um programa de reabilitação apropriado, logo que seja estabelecida a decisão de amputar. Estes exercícios são orientados no sentido de prevenir as contracturas, fortalecer a cintura escapular e pélvica, incrementar a mobilidade do tronco, fortalecer os membros superiores e o membro inferior contralateral no caso de amputações do membro inferior. São também importantes os exercícios respiratórios, pelas técnicas clássicas de ventilação custo-diafragmática, para minorar as complicações respiratórias pós-anestesia e melhor adaptar o doente ao desgaste energético que a marcha condiciona.

REEDUCAÇÃO PRÉ-PROTÉTICA

Imediatamente após a intervenção, mesmo antes do doente iniciar o levante, deve-se iniciar a prevenção das complicações tromboembólicas e das atitudes viciosas e esta deve ser a grande preocupação de toda a equipa de reabilitação até à cicatrização. Logo que esta seja obtida pode-se aparelhar provisoriamente o doente para iniciar o treino pré-protético.

A técnica de protetização pós-operatória imediata tem resultado numa recuperação física e psicológica mais rápida para o doente (particularmente nos doentes jovens) e para a sua família, contudo os indivíduos mais velhos ou debilitados podem não tolerar o gasto energético que envolve a deambulação.

A intervenção precoce do fisiatra parece-nos ser um elemento importante no prognóstico funcional do amputado do membro inferior. A negligência de alguns gestos simples, que vamos de seguida abordar, pode levar a consequências nefastas e irreversíveis, comprometendo definitivamente o desempenho funcional destes doentes.

A FERIDA OPERATÓRIA

O seu estado depende da técnica cirúrgica, os cuidados diários de enfermagem são simples, realizados quotidianamente, com desinfeção local e colocação de pensos não aderentes, recobertos por uma ligadura que deve oferecer a possibilidade de se fazer a

reeducação manual.

A massagem de desbridamento e dessensibilização da cicatriz pode ser utilizada nas suas diversas modalidades (fricção, *pétrissage*, amassamento, etc), tendo a sua melhor indicação após se efectuar a cicatrização do coto.

Também se deve incentivar o doente a percutir, palpar e apoiar o coto cicatrizado, para melhorar a sua proprioceptividade e diminuir os sintomas ligados ao membro fantasma.

A ARTICULAÇÃO SUPRA-JACENTE

A manutenção de uma mobilidade funcional é fundamental. É, de facto, completamente inútil lutarmos por conservar uma articulação se ela se encontrar com rigidez e atitudes viciosas, que são muitas vezes irrecuperáveis. O risco maior é o flexo do joelho nas amputações da perna e o flexo da anca nas amputações da coxa.

Duas atitudes devem ser tomadas:

1) A instalação correcta do doente no leito, desde a saída da sala de operações. As articulações supra-jacentes devem ser posicionadas em extensão completa, no caso do joelho (a almofada colocada no cavado poplíteo deve ser formalmente proscrita), relativamente à anca, esta deve ser colocada em posição de referência (extensão = 0°, abdução = 0°). Se o doente tolerar, deve ser colocado regularmente em decúbito ventral (períodos de 15 a 20 minutos, 3 vezes por dia).

2) A mobilização precoce, inicialmente passiva, no entanto, nunca forçada, e pelo contrário, suave e respeitando os limites de tolerância. Logo que possível, a mobilização passa a activa assistida para beneficiar das vantagens tróficas do trabalho muscular, das vantagens a nível cortical, pela manutenção da imagem do movimento e dos esquemas corporais e finalmente pelos benefícios psicológicos que podem advir da relação estreita entre o doente e a sua recuperação.

O EDEMA DO COTO

Deve ser combatido desde o início. A sua prevenção é concomitante, embora por vezes difícil de conciliar, com a prevenção das atitudes viciosas.

A elevação do membro inferior, meio de lutar habitualmente contra o edema, é geradora de flexo, devendo ser substituída pela elevação dos pés do leito.

A mobilização, e particularmente a mobilização activa com contracção muscular

isométrica, constitui um segundo mecanismo eficaz de drenagem do edema.

O aspecto primordial a este nível é o enfaixamento do coto, com ligaduras elásticas, que devem ser utilizadas precocemente, desde que não constituam risco de atrasar a cicatrização da ferida operatória. A sua função não é apenas diminuir o edema, mas também fazer retraír e moldar o coto.

TÉCNICA DE LIGADURA DO COTO

Algumas regras simples e precisas devem ser respeitadas. O enfaixamento com uma ligadura de 3 ou 4 cm. de largura, deve ser realizada com entrecruzamento das faixas para uma melhor contensão. Esta é feita no sentido distal - proximal e deve ser absolutamente respeitado um gradiente de pressão no sentido proximal, sob risco de obter um efeito contrário ao pretendido (Fig. 1).

Para um coto de perna o enfaixamento termina próximo do polo inferior da rótula, enquanto para a coxa, termina a nível da raiz do membro. A vigilância da ligadura deve ser cuidadosa e frequente (mínimo de 4 vezes por dia), convém vigiar particularmente se o gradiente de pressões é respeitado, se a ligadura se mantém bem colocada, o estado cutâneo nas zonas de relevos ósseos, o estado da cicatriz, etc.

Esta necessidade de vigilância atenta e permanente, é um argumento a favor do uso de mangas elástico-compressivas estandarizadas durante a noite, que embora proporcionem uma contensão menos eficaz, têm a vantagem de facilitar a sua colocação e vigilância.

O TRABALHO MUSCULAR

Dois grupos musculares devem ser distinguidos: os “músculos motores” do coto, que vão mobilizar o segmento ósseo amputado, e os “músculos de almofadamento”, que vão recobrir o segmento ósseo e sobre os quais se vai apoiar a prótese.

Os músculos motores são reeducados muito precocemente. Desde a 48^a hora, podemos iniciar um trabalho de contração voluntária contra resistência.

Na amputação da coxa, a resistência é exercida sobre o grande nadegueiro, pelo seu papel anti-flexo, sobre os adutores, pelo seu papel anti-atitudes viciosas e sobre o médio nadegueiro que contribui para uma marcha correcta.

No caso da amputação da perna, os músculos a fortalecer são o quadricípete e os isquiotibiais. As resistências são aplicadas manualmente, com braços de alavanca proximais,

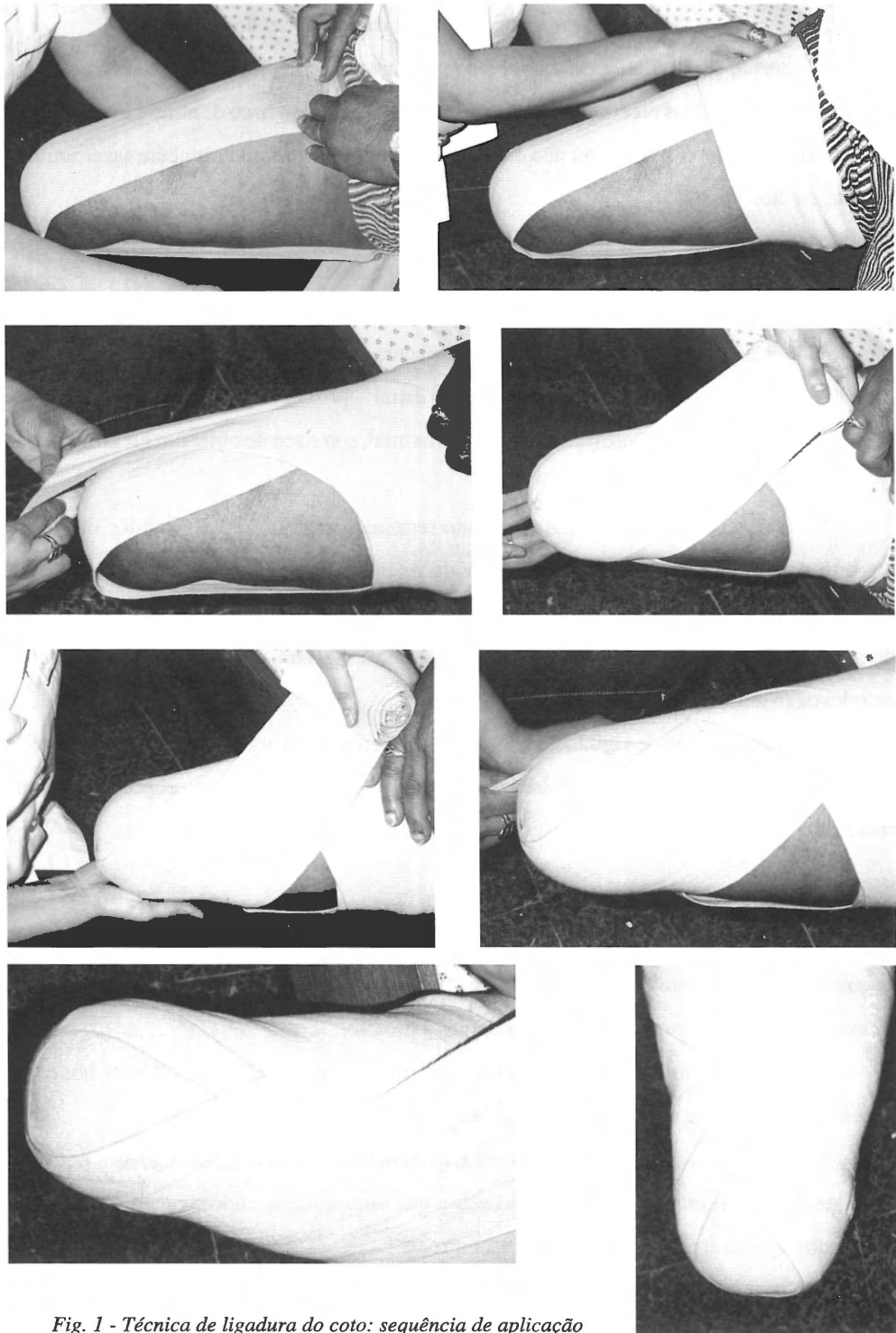


Fig. 1 - Técnica de ligadura do coto: sequência de aplicação

para serem gradualmente doseadas.

A contracção dos músculos de almofadamento é solicitada tardiamente, pois se realizada muito precocemente corre-se o risco de provocar uma deiscência da sutura. Cerca da 3ª semana começamos a pedir ao doente para realizar contracções estáticas, analíticas, dos diferentes grupos musculares, mediante movimentos evocados da articulação supra-jacente, ou globais, realizando a contracção simultânea de todos os músculos de almofadamento do coto.

Um programa de reeducação de um amputado não está completo sem o fortalecimento da cintura escapular, membros superiores e membro inferior contralateral, mediante um trabalho activo resistido dos grandes peitorais e grandes dorsais, um trabalho activo dos músculos do braço e antebraço e um treino activo global do membro inferior.

DORES DO COTO DE AMPUTAÇÃO

As dores do coto são frequentes, e podem ser devidas a uma multiplicidade de causas. Um diagnóstico etiológico constitui um elemento indispensável para uma atitude terapêutica coerente.

A incidência de dor, no coto de amputação, varia entre 15 e 25%.

Imediatamente após a intervenção cirúrgica, o aparecimento da dor é um achado quase constante, durante alguns dias.

Por vezes, algumas alterações, mesmo que discretas, podem ser descobertas após uma observação cuidadosa :

- *uma anomalia da pele, com uma hipertrofia localizada, deve fazer pensar numa patologia irritativa de contacto.*
- *a vascularização local pode ser anormal ou deficiente e, nesse caso, deve ser pesquisada a presença de infecção associada a essa pele mal irrigada.*
- *a extremidade distal da estrutura óssea pode ser irregular, desencadeando um processo de irritação dos tecidos subcutâneos e pele.*
- *um nevroma pode manifestar-se por uma dor tipo choque eléctrico; pode ser desencadeada por uma percussão localizada (sinal de Tinnel do coto).*
- *o teste da sensibilidade cutânea do coto pode despistar uma zona de desafferenciação (alodinia, hiperpatia).*

As dores ligadas ao estado da ferida operatória, muitas vezes sem correlação com a importância da lesão, requerem cuidados de enfermagem e tratamento farmacológico apropriado.

SINTOMAS LIGADOS AO MEMBRO FANTASMA

A explicação fisiopatológica para estes sintomas é baseada nas teorias neuro-fisiológicas, nomeadamente desenvolvidas por Melzack, que consideram que a sensação do membro é o resultado de inter-relações permanentes que se estabelecem entre o córtex sensorial, o córtex motor, o sistema límbico e o tálamo. Estas conexões são determinadas em parte pelas experiências adquiridas e por outro lado pelas características inerentes à espécie. A aparição neste esquema de uma amputação, desencadeia uma modificação da entrada de informação oriunda da periferia, mas não altera o funcionamento do esquema corporal, gerando-se uma modificação eléctrica ectópica proveniente da zona amputada.

Podemos considerar dois casos:

- *As sensações do membro fantasma.*

Trata-se de uma sintomatologia presente durante algumas semanas após uma amputação, podendo perpetuar-se por alguns anos, caracterizada por sensações localizadas e percebidas ao nível do membro amputado. É considerada como uma resposta normal à amputação. A frequência desta situação ultrapassa os 75%. Com o tempo, o membro pode alterar a sua representação e tender para a telescopagem; o indivíduo tem a impressão de possuir o membro amputado, de pequenas dimensões, localizado próximo do coto. Estas sensações tendem a decrescer em intensidade à medida que o tempo passa e não carecem de qualquer medida terapêutica.

- *As dores do membro fantasma ou algo-alucinose.*

A verdadeira dor do membro fantasma é uma entidade clínica bem definida. A sua frequência de aparição é superior a 3/4 dos doentes nos primeiros dias após a intervenção. A frequência vai progressivamente decrescendo, até se estabilizar em 20 a 25% dos casos. A intensidade da dor residual constitui um obstáculo à reeducação e deve ser tratada.

Um aspecto curioso destas dores é que podem ser retardadas, só surgindo algumas semanas, meses e por vezes anos após a amputação.

Os doentes descrevem, em certos casos, uma dor semelhante à pré-operatória, fazendo evocar o conceito de memória somato-sensorial. Clínicamente este facto é corroborado pela maior frequência de algo-alucinoses quando as dores imediatas pré-operatórias foram mais intensas. Pelo contrário, o uso de analgésicos para diminuir as dores pré e per-operatórias, parece diminuir os casos de algo-alucinose.

O membro fantasma, na sua expressão clínica, pode ser modificado por variações climáticas, elementos físicos, tais como, manipulação do coto, infiltração, estimulação eléctrica ou táctil, por actividades diárias, como a micção e defecação, ou pelo estado psicológico momentâneo do doente.

O tratamento da patologia dolorosa do coto é difícil e muitas vezes decepcionante. Se ao fim de 6 meses após a amputação o doente ainda se queixa constantemente de dores, as hipóteses de vir a melhorar são reduzidas para 30% ou menos.

AS OUTRAS DORES DO COTO

- A algodistrofia do coto, deve ser despistada em todas as situações de dor permanente, com alternância de episódios de calor e de arrefecimento doloroso. A sensação de congestão vascular deve também ser notada. O interesse deste diagnóstico deve-se à necessidade de um tratamento orientado, no âmbito das algodistrofias simpáticas reflexas.

- As dores referidas são dores que afectam o membro fantasma, cuja causa não se deve a uma perturbação local mas sim a uma interpretação errónea por parte das estruturas cerebrais centrais de uma lesão de um território distinto, analisado como uma dor a nível do coto.

As causas mais frequentemente encontradas são :

- *a dor da coxartrose, inicial ou secundária ao desequilíbrio provocado por uma amputação do membro inferior;*
- *as dores de natureza muscular na região lombar baixa ou sacro-ilíaca;*
- *as dores ligadas a um eventual síndrome talâmico;*
- *as dores viscerais profundas acompanhando uma colite, uma patologia vesical e que podem diminuir o limiar de tolerância da dor no coto.*

As dores projectadas, frequentemente ciatalgias, seja por hérnia discal, seja por uma alteração intervertebral minor, ou pelo facto do nervo ciático sensibilizado por uma primeira lesão (amputação nervosa), se tornar mais sensível aos fenómenos mecânicos da região lombar.

Na dor sintomática do coto por uma patologia orgânica, em particular no caso dos tumores, a amputação necessita de uma vigilância precisa do coto doloroso, que pode ser sede de uma recidiva local da neoplasia.

O plano terapêutico a instituir deve obedecer a certas regras :

- *procurar todos os factores etiológicos acima mencionados e aplicar um tratamento adaptado;*
- *repetir regularmente o exame clínico e reavaliar os efeitos terapêuticos do plano instituído;*

- *dar um bom apoio psicológico ao doente é fundamental, já que em muitos casos a dor é a verbalização somática da não aceitação da amputação e noutros casos a dor é apenas um sinal de uma depressão mascarada, originada pela patologia cancerosa e agravada pela amputação;*
- *nos casos refractários é lícito ensaiar estratégias de tratamento empíricas, que vão sendo reajustadas em função da resposta do doente.*

Os tratamentos médicos baseiam-se no uso judicioso de antálgicos da classe I e II da OMS (antálgicos periféricos e antálgicos periféricos + opiáceos). Os mais utilizados são os fármacos à base de paracetamol 1gr, 3 vezes por dia, ou paracetamol + codeína (30mg), em 3 tomas diárias. Os anti-inflamatórios não esteróides tipo ibuprofeno são igualmente utilizados.

No caso do tratamento precedente não resultar, podemos recorrer aos antálgicos da classe III da OMS (morfina e derivados), com prudência e escolhendo criteriosamente os doentes, pelos problemas de dependência induzidos por estes medicamentos.

Os anti-epilépticos são largamente utilizados e por vezes precocemente. O medicamento mais usado é a carbamazepina, começando com 100 mg por dia e aumentando progressivamente, até ao máximo de 800 mg por dia, se necessário. Pode-se utilizar igualmente o clonazepan. Deve-se vigiar regularmente a função hepática e o hemograma.

Os antidepressivos podem ser benéficos, se estivermos perante um quadro de síndrome doloroso crónico. Os antidepressivos tricíclicos têm um efeito no componente depressivo e na percepção dolorosa neuropática. Prescreve-se habitualmente a amitriptilina, 10 a 100 mg por dia ou a clomipramina na mesma posologia.

Dentro dos outros fármacos ao dispor, podemos citar os ansiolíticos benzodiazepínicos isolados ou em associação, e a calcitonina intramuscular em casos de participação algodistrófica.

Naqueles doentes em que a dor não responde à terapêutica farmacológica, podem-se tentar os procedimentos anestésicos, tais como os bloqueios nervosos, ou os procedimentos cirúrgicos, tais como as rizotomias e as cordotomias.

Dentro dos agentes físicos, as várias modalidades de termoterapia superficial podem ser boas coadjuvantes no tratamento da dor, muito embora tenham de ser usadas com precaução, uma vez que ocasionam uma vasodilatação na área afectada, potenciando o risco de disseminação metastática. A aplicação de ultrasons em tecidos malignos está contraindicada, pelas razões anteriormente invocadas.

A dor fantasma reage, em alguns casos, favoravelmente à estimulação transcutânea, seja com uma corrente tipo TENS (princípio do Gate Control : electroestimulação transcutânea

das fibras nervosas mielinizadas da sensibilidade táctil produzida por impulsos bifásicos compensados e simétricos de frequência em redor dos 100Hz., baixas intensidades e impulsos de muito curta duração, 30 a 50 microsegundos), seja por correntes visando um aumento da produção de endorfinas a nível dos trajectos nervosos (utilizando impulsos monofásicos de frequência 5 Hz., com duração de 200 microsegundos).

OS PROBLEMAS CUTÂNEOS

Após uma amputação, o revestimento cutâneo é sujeito a modificações a nível da circulação local, na repartição das pressões, nos parâmetros de humidade, na flora saprófita e é submetido ao contacto com novas substâncias.

As complicações cutâneas podem ser de natureza vascular, infecciosa, alérgica ou mecânica.

Dentro das causas circulatórias, temos a considerar as ulcerações precoces e o edema.

As intolerâncias mecânicas podem resultar em ulcerações tardias, em hiperqueratoses e em foliculites e quistos epidérmicos.

As infecções podem ser favorecidas por um terreno diabético e pelas condições locais, em particular a maceração dos tecidos, aliada à exsudação duma ulceração ou de um eczema.

As alergias de contacto podem resultar da sensibilização cutânea a um dos constituintes do encaixe protético. O diagnóstico clínico é em regra fácil, traduzido por um eczema de contacto. O tratamento consiste na erradicação do alergeno, o que se torna por vezes difícil.

No decurso de amputações por patologia tumoral maligna, o risco de recidiva no coto, é sempre possível. Casos de angiossarcomas de aparecimento precoce, estão descritos em cotos de amputação por angiossarcoma ou por tumor de outra natureza.

APARELHAGEM PERMITINDO UMA VERTICALIZAÇÃO PRECOCE

A protetização provisória é realizada logo que o coto esteja cicatrizado e estabilizado. A possibilidade de uma verticalização precoce é um dos factores importantes de uma boa readaptação, e reinserção social e profissional, nos amputados do membro inferior. Para além disso tem um efeito benéfico na diminuição dos sintomas ligados ao membro fantasma e contribui positivamente para o ganho de auto-estima e manutenção da imagem corporal destes doentes.

A protetização deve ser o mais precoce possível para :

- *reduzir o edema e favorecer a estabilização do coto;*
- *permitir uma verticalização rápida, para lutar contra as complicações do decúbito;*
- *começar rapidamente a reeducação da marcha.*

A prótese provisória deve ser o mais semelhante possível à prótese definitiva, quer no que diz respeito ao alinhamento, quer na escolha do encaixe e das peças intermediárias e terminais. O objectivo pretendido é proporcionar ao amputado condições análogas às da aparelhagem definitiva.

Os materiais ao nosso dispor são de diversos tipos: material termomoldável, materiais plásticos, estruturas insufláveis, próteses com encaixes reguláveis por velcros, etc.

Durante este período de treino pré-protético, o doente deve aprender a colocar a prótese, a pôr-se de pé e sentar-se com segurança, a deambular, a subir e descer degraus, andar em planos inclinados, superar obstáculos e, em caso de queda, deve ser capaz de se levantar sem ajuda de terceiros.

TREINO PÓS-PROTÉTICO

A protetização definitiva efectua-se quando o coto de amputação é considerado estabilizado, isto é, quando não há qualquer modificação do coto durante um período de três semanas usando a mesma prótese provisória.

Após a aquisição da prótese definitiva, inicia-se a fase final do programa de reeducação, em que o doente aprende a realizar todas as actividades com a nova prótese e se fazem os ajustes que eventualmente forem necessários. É importante prestar muita atenção ao tipo de marcha realizada pelo doente, já que as atitudes viciosas depois de adquiridas, são muito difíceis de erradicar.

A escolha da prótese definitiva deve levar em conta uma multiplicidade de factores, entre os quais se destacam a idade, o estado geral e os aspectos cognitivos do doente, o comprimento, a configuração e outras características do coto, as exigências profissionais e lúdicas do doente e os imperativos de ordem financeira.

A fase final do treino consta da reaprendizagem de actividades mais elaboradas, nomeadamente, em indivíduos jovens, a condução automóvel.

Nos casos em que o doente, por qualquer razão, não se adapta à prótese ou não consegue deambular apenas com a prótese, torna-se inevitável o recurso aos auxiliares de marcha e

eventualmente à cadeira de rodas. Estas situações são mais frequentes nas desarticulações da anca e nas hemipelvectomias, em que a falta de estruturas musculares suficientemente potentes, torna a marcha pouco fisiológica e muito desgastante do ponto de vista energético.

Amputações dos membros superiores

A protetização dos membros superiores pode ser dividida em duas grandes categorias: as cosméticas e as funcionais.

As primeiras não têm qualquer valor prático e não precisam de qualquer tipo de aprendizagem.

As segundas são prescritas com objectivos precisos, tendo em vista a realização de algumas actividades, nomeadamente a preensão global.

Qualquer que seja o sistema de comando utilizado, a reeducação compreende duas vertentes :

- *a adaptação à prótese, mediante quer exercícios de reequilíbrio e de harmonização da cintura escapular, estáticos quer dinâmicos.*
- *a aprendizagem dos movimentos analíticos, o que implica o desenvolvimento da sensibilidade táctil do coto e o sentido cinestésico do membro protetizado.*

Conclusões

No passado, os resultados do tratamento dos tumores malignos eram definidos em termos de taxas de sobrevida e percentagens de recorrência, ocorrência de complicações e presença de dor.

Hoje em dia é imprescindível avaliar igualmente a capacidade do indivíduo para executar as actividades de vida diária, as actividades laborais ou escolares, os aspectos cognitivos e a reintegração familiar e social.

As crianças, e especialmente os adolescentes submetidos a amputações, têm que enfrentar problemas acrescidos, como sejam a alteração da auto-imagem, os sentimentos de super-protecção e de culpa por parte dos pais, as reacções dos amigos e colegas e os sentimentos de desajustamento pela limitação funcional, entre tantos outros. Neste sentido é muito importante o papel da reabilitação e que ao conferir-lhes autonomia funcional, os torna mais activos e intervenientes.

Os progressos tecnológicos têm contribuído para uma cada vez mais satisfatória protetização, na grande maioria dos amputados. Infelizmente o mesmo ainda se não pode

dizer da qualidade da reintegração sócio-profissional.

De qualquer maneira o futuro da reabilitação dos tumores, nomeadamente dos tumores ósseos é bastante promissor, com o recurso cada vez maior a estratégias de tratamento agressivas e multimodais e a procedimentos cirúrgicos com conservação de membro, que permitem uma melhor qualidade de desempenho funcional, tanto para o membro superior, como para o membro inferior.

BIBLIOGRAFIA

- (1) - Barrault J., Ster F.- Prise en charge post-opératoire immédiate de l'amputé de membre inférieur. Amputation du membre inférieur, appareillage et rééducation, Masson Ed., 1996, 32, 49-53
- (2) - Charpentier P. - Amputations des membres inférieurs, EMC, Kinésithérapie, Rééducation fonctionnelle, 26270 A 10.
- (3) - Davies R. - Phantom sensation, phantom pain and stump pain. Arch. Phys. Med. Rehabil., 1993, 74, 79-91
- (4) - Delisa J., Miller R.- Rehabilitation of the cancer patient, in Devita V., Hellman S. Cancer: Principles and Practice of Oncology. Philadelphia, PA, Lippincott, 1989, pp 1730-1763
- (5) - Ginies P., Colson P.- Le moignon douloureux, diagnostic, étiologies, traitement. Collection de Pathologie Locomotrice et de Médecine Orthopédique, Masson Ed., 1996, 32, 53-65
- (6) - Guillot B.- Intolérance cutanée à l'appareillage. In: Appareillage des membres inférieurs, pp.112-116, Springer Verlag Ed., Paris, 1989
- (7) - Houghton A. D., Nichols G.- Phantom pain, natural history and association with rehabilitation. Ann. R. Coll. Surg. Engl., 1994, 76, 615-629
- (8) - Mayer D., O'Connor L.- Rehabilitation of persons with cancer. Oncol. Forum 16, 433, 1989
- (9) - Mellette S., Parker G.- Future directions in Cancer Rehabilitation. Seminars in Oncology, vol.9,nº3, 1992, pp.219-223
- (10) - Freed M., Charette E.- Rehabilitation after amputation of the lower extremity for malignancy. Arch. Phys. Med. Rehabil. 1964, 45 (11), 564-70.
- (11) - Frieden R., Lewis M.-Assessment of patient function after limb-sparing surgery. Arch. Phys. Med. Rehabil., vol. 74, January 1993
- (12) - Jaffe N.-Malignant bone tumors, principles and controversies in treatment. In: Jaffe N., ed. Bone Tumours in children. Littleton, MA: PSG, 1979, 11-21
- (13) - Sim F.- Primary bone malignancies: current advances that improve survival. J. Musculoskel. Med. 1987, 4, 49-68
- (14) - Simon M. Thomas N
- (15) - Tomeno B., Anract P.- Amputations pour tumeurs. Amputation du membre inférieur, appareillage et rééducation, Masson Ed., 1996, 32, 41-48.
- (16) - Yang J., Rosenberg S.- Surgery for adult patients with soft tissue sarcomas. Semin. Oncol., 16, 289-296, 1989

FICHA TÉCNICA

Título: Sarcomas do Aparelho Locomotor

Editor: José Casanova

Execução Gráfica: Ediliber Gráfica – Coimbra

Telf: 701071 / Fax 405790

Tiragem: 1 000 Exemplares

Depósito Legal N.º 114809/97

