

O estado da arte no diagnóstico e tratamento do tumor de células gigantes

OLAVO PIRES DE CAMARGO¹

ABSTRACT

Diagnosis and treatment of giant cell tumor: the state of the art

A historical review of giant cell tumor is described with emphasis on diagnostic aspects and surgical treatment. A report is made on the present status of this tumor in terms of surgical treatment, prognosis, and current diagnostic trends and long term follow-up.

Key words – Giant cell tumors; diagnosis; surgical treatment

Unitermos – Tumor de células gigantes; diagnóstico; tratamento cirúrgico

As neoplasias ósseas são relativamente raras, correspondendo a 2% das neoplasias em geral. Os TCG constituem 8% dos tumores ósseos primários. São freqüentes entre os povos asiáticos, como na China, onde a incidência corresponde a 20% dos tumores ósseos.

O tumor de células gigantes é uma neoplasia óssea benigna agressiva de comportamento biológico incerto, constituído histologicamente por células gigantes multinucleadas dispersas pelo tecido tumoral, cujo núcleo apresenta as mesmas características das células ovóides e fusiformes que formam o seu estroma.

A graduação anatomo-patológica é dada pelo seu estroma e não pelas células gigantes, que podem estar presentes também em outras lesões tumorais e pseudotumorais, como o tumor marrom do hiperparatiroidismo, o cisto ósseo aneurismático, o condroblastoma epifisário, o osteoblastoma e o fibroma não osteogênico.

Clinicamente, seu comportamento é agressivo, com crescimento rápido, às vezes em semanas (figs. 1 e 2), apesar de oligossintomático, levando ao afinamento e ruptura da cortical óssea, com invasão das partes moles adjacentes, sem, entretanto, invadir e ulcerar a pele e o tecido celular subcutâneo. A princípio, pode ser confundido como uma lesão intrínseca do joelho, principalmente se a radiografia não é atualizada e bem feita, já que alterações nítidas podem ser notadas com intervalo de 10-15 dias. A nossa própria experiência mostra que, em alguns casos encaminhados de locais longínquos e que não foram tratados cirurgicamente, houve, após certo período de crescimento rápido, parada de evolução, com a formação de traves ósseas no seu interior, além de áreas de necrose, raramente com ulceração.

Dos 435 casos tratados no Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da FMUSP, no período de 1950 a 2002, só tivemos três casos que ocorreram abaixo dos 15 anos de idade, com a epífise ainda aberta (TCG estritamente metafisário). Em apenas um paciente houve acometimento de mais de um osso (rádio distal e fíbula proximal) e apenas três casos foram classificados histologicamente como grau III, ou seja, TCG malignos, que acabaram falecendo por metástase pulmonar um ano após o diagnóstico. Em dois casos ocorreu metástase pulmonar com características histológicas benignas, que tiveram boa evolução clínica, após ressecção da lesão pulmonar, atualmente com 22 anos de seguimento.

Essa possibilidade de enviar metástases ainda confunde muitos autores, que passam a considerar o TCG e tratá-lo como neoplasia de alta malignidade. Não raro, observamos, ainda, descrições de tratamento quimioterápico e até radioterapia, em casos considerados como malignização de um TCG. A análise histológica benigna de casos submetidos à ressecção do nódulo pulmonar comprova a afirmação de que não há transformação maligna do TCG.

É, entretanto, Bloodgood⁽¹⁾, em 1912, quem emprega o nome TCG, estabelece suas características clínicas e des-

1. Professor Associado Livre-Docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Chefe do Grupo de Oncologia Ortopédica do Instituto de Ortopedia e Traumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

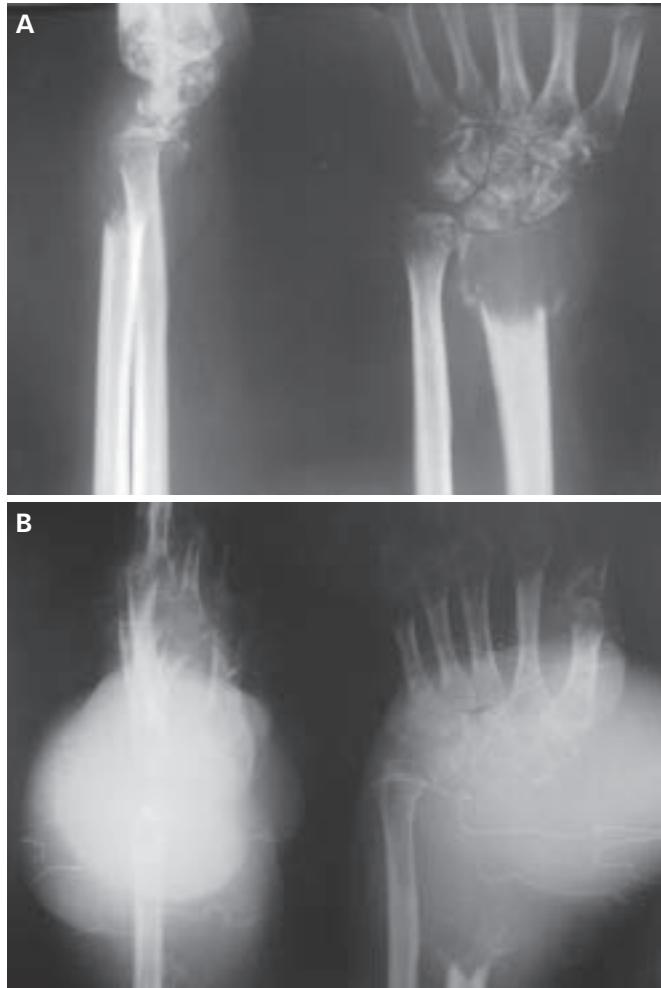


Fig. 1 – A) Tumor de células gigantes 1/3 distal rádio; **B)** Após dois meses de evolução.

Fig. 1 – A) Giant cell tumor distal radio; **B)** After two months of follow-up.

creve os resultados de 52 pacientes submetidos à curetagem com o uso de um adjuvante local (ácido carbólico), colocando enxerto ósseo de ilíaco para preencher a cavidade. É o primeiro a usar a cauterização química e a considerar o TCG como um tumor benigno agressivo, evitando, assim, a amputação.

Jaffe *et al*⁽²⁾, em 1940, estabelecem o TCG como uma entidade clínica e patológica, separando esta lesão daquelas consideradas como variantes: fibroma não osteogênico, condroblastoma epifisário e o osteoblastoma. Seu amplo espectro de comportamento clínico é baseado no grau de atipia de células de seu estroma: grau I – sem atipia celular, grau II – com algum grau de atipia e grau III –

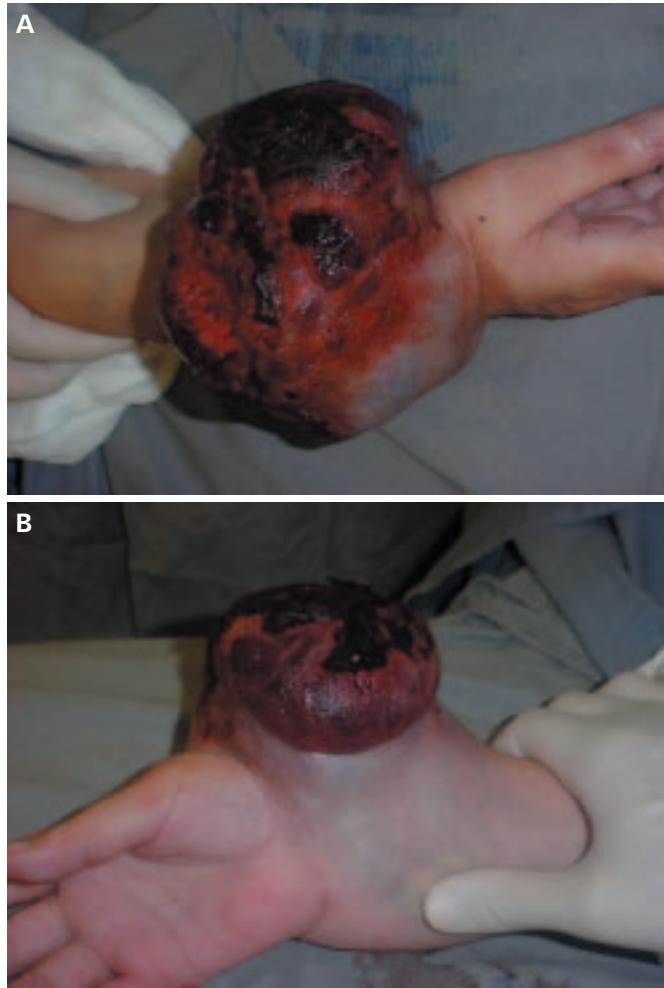


Fig. 2 – A e B) Aspecto clínico, após três meses de evolução
Fig. 2 – A and B) Clinical aspects, after three months of follow-up

grande atipia celular, sendo considerado francamente maligno.

Dahlin *et al*⁽³⁾ (1970) publicam trabalho clássico na Clínica Mayo, com 60% de recidiva local em pacientes com TCG submetidos a curetagem e enxertia, recomendando ressecção mais agressiva para seu controle local, como a artrodese tipo “Putti-Juvara” nos casos de tumor ao nível do joelho.

Goldenberg *et al*⁽⁴⁾, em 1970, referem 55% de recidiva local em 218 casos de TCG e McCarthy⁽⁵⁾, em 1980, descreve 45% de recidiva em 52 pacientes, contra Hutter *et al*⁽⁶⁾, em 1940, com 66% em 72 casos. Todos esses trabalhos passam a indicar ressecção segmentar para o TCG, seguida de artrodese.

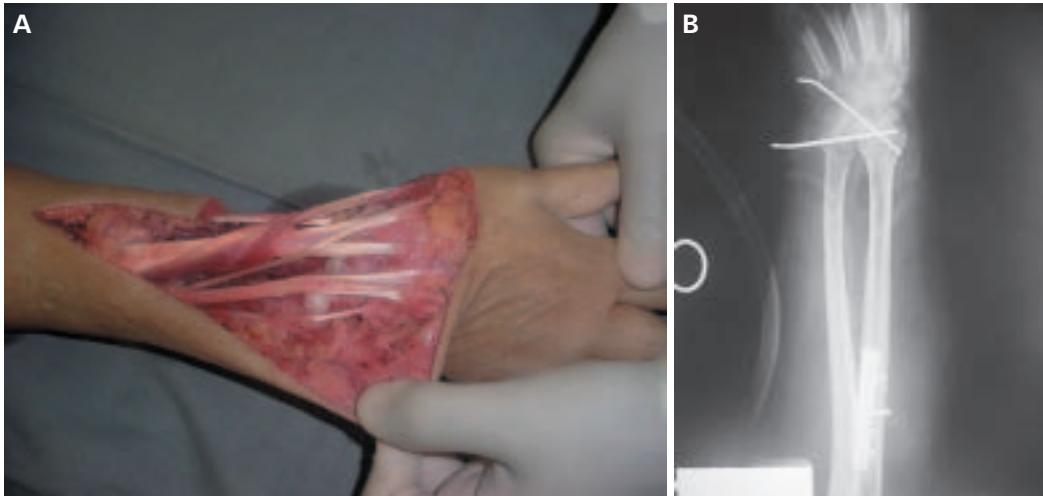


Fig. 3 – A) Aspecto intra-operatório após ressecção ampla do tumor; **B)** Radiografia após reconstituição com retalho microcirúrgico da fíbula.

Fig. 3 – A) Intra-operative aspect after wide resection of the tumor; **B)** Radiography after reconstruction with vascularized fibula flap.

Ao analisarmos a casuística dos TCG tratados no IOT de 1950 até 1972, iremos observar que a conduta seguiu a tendência dos maiores centros oncológicos da época, sendo que a princípio os casos foram amputados e até submetidos à radioterapia. Posteriormente, em 1960, os casos foram submetidos a curetagem e enxerto ósseo, havendo também alto índice de recidiva local (48%). A partir de 1964, a conduta passou a ser, então, mais agressiva, com ressecção segmentar e artrodese tipo “Putti-Juvara” para os tumores do joelho e endoprótese de acrílico para os casos de fêmur e úmero proximais.

Em 1972, o Professor Flávio Pires de Camargo, baseado na experiência pessoal de Wiltse *et al*⁽⁷⁾, de 1957, passa a empregar pioneiramente o metilmelacrilato associado à cauterização da cavidade como adjuvantes locais no tratamento do TCG, obtendo 9% de recidiva local nos seus primeiros casos e preservando, assim, a mobilidade articular. Esse trabalho veio a ser publicado com casuística de 135 casos em 1987^(8,9). Além do cimento, colocava-se na época um módulo de polietileno baseado na radiografia da lesão. Em 1984, Persson *et al*⁽¹⁰⁾ apresentam na Suécia a mesma experiência com 12% de recidiva local, também com seguimento mínimo de dois anos. Seguiram-se outros autores, dentre os quais se destaca Willert⁽¹¹⁾, em 1987, com igual sucesso.

Persson⁽¹⁰⁾ foi o primeiro a publicar no *Clinical Orthopedics*, em 1976, seus resultados iniciais, tendo inclusive

incitado o Professor Flávio que publicasse no mesmo número seus resultados, mas este preferiu aguardar por um seguimento mais longo, antes de fazê-lo. Desse modo, todos os méritos recaíram sobre Persson⁽¹⁰⁾ como idealizador desse método. Já Willert⁽¹¹⁾ preconizava a retirada do cimento dois anos após a cirurgia, por achar que o mesmo pudesse causar problemas futuros à articulação envolvida.

Em 1973, no Memorial de Nova York, Marcove *et al*⁽¹²⁾ empregam o nitrogênio líquido como adjuvante para controle local do TCG, conseguindo 5% apenas de recidiva local, mas tendo no início como complicação alto índice de fratura patológica (25%) consequente a esse procedimento.

Na Clínica Mayo, em Rochester, Rock⁽¹³⁾ (1990) emprega o fenol associado ao cimento como adjuvante, alcançando resultados semelhantes quanto à recidiva da neoplasia, com poucas complicações.

Apesar desses bons resultados, alguns centros oncológicos ainda viam com reservas uma conduta mais conservadora para o TCG, principalmente nos EUA, onde predominava a ressecção ampla e artrodese, principalmente por Enneking⁽¹⁴⁾ (1983).

Ainda existia o receio de transformação maligna do TCG pelos trabalhos de Hutter *et al*⁽⁶⁾ (1940) e Ellis⁽¹⁵⁾ (1949). Hoje se sabe que o TCG não é primeiramente maligno, o que é raro (4%), ou se transforma devido à radioterapia⁽¹⁶⁾.

Alguns trabalhos experimentais, como o realizado por Linder⁽¹⁷⁾ (1977), comprovam o efeito local do metilmeta-

crilato, que atinge 72°C na sua fase de polimerização, suficiente para destruir as células neoplásicas junto à parede interna da cavidade, já que a temperatura de desnaturação protéica é de 42°C. Mallawer *et al*⁽¹⁸⁾, em 1987, realizam trabalho experimental em coelhos empregando o nitrogênio líquido e o metilmacrilato, mostrando a superioridade do grau de necrose do nitrogênio. Em 1999, realizamos trabalho semelhante, comparando o cimento acrílico, o nitrogênio líquido, o fenol e a eletrocauterização em coelhos, obtendo resultados semelhantes com todos estes adjuvantes quanto ao grau de necrose obtido.

Após a visita de Enneking ao nosso país, em 1984, tivemos a oportunidade de mostrar o trabalho pioneiro do Professor Flávio, sendo então convidados a participar do encontro da MSTS (*Musculoskeletal Tumor Society*) realizado em Orlando, em 1987, onde apresentamos os resultados com 12 anos de seguimento, juntamente com Persson, Willelt⁽¹¹⁾ e Conrad⁽¹⁹⁾. Naquela mesa-redonda, esse procedimento passou a ser consenso nos centros americanos, europeus e asiáticos.

No Instituto Rizzoli, em Bolonha, em 1990, foram avaliados 776 casos de TCG operados, comparando-se o uso de adjuvante contra apenas curetagem e enxerto ósseo. Participamos com 56 casos como únicos representantes da América Latina. Este estudo multicêntrico veio sedimentar de vez o emprego de dois ou mais adjuvantes locais para controle do TCG, já que houve diferença de 45% do não adjuvante contra 17% com o uso destes⁽²⁰⁾.

Na nossa experiência, achamos que a técnica cirúrgica com ampla abertura da cavidade, permitindo curetagem criteriosa, inclusive com broca elétrica, seguida de exaustiva revisão local, é fundamental para um bom resultado final, não importando o tipo de adjuvante utilizado. O metilmacrilato, além de agir como adjuvante, preenche completamente a cavidade tumoral, sem deixar espaço morto, o que certamente é mais um fator para evitar recidiva. Sua estabilidade mecânica, demonstrada para poucos casos de fratura patológica e sem complicações após mais de 25 anos de seguimento, permite o seu emprego sem maiores receios. Nos casos em que o TCG atinge a região metadiáfisária temos empregado hastes intramedulares tipo “Ender” junto ao cimento, ou mesmo placas tipo AO fixadas sobre o cimento (é possível fazer perfurações e colocar parafusos no cimento), proporcionando maior resistência mecânica neste local de transição, evitando-se assim uma fratura patológica.

Em 1999, fizemos uma reavaliação dos casos de TCG operados com ressecção, cauterização e colocação de metilmacrilato, visando observar a persistência dos bons resultados funcionais obtidos nos primeiros 13 anos (1972-1985), já com 27 anos de seguimento. Também a ocorrência de osteoartrose foi pesquisada nesses pacientes. Ficou demonstrado que a incidência de osteoartrose do joelho foi baixa (12%); os pacientes mostraram-se oligossintomáticos, com manutenção da mobilidade articular, sendo mais um diagnóstico radiográfico do que clínico.

Apesar desses bons resultados, o tratamento do TCG está ainda longe do ideal. Nem todos os casos são elegíveis para ressecção por curetagem seguida de cimento. De acordo com o estadiamento radiográfico estabelecido por Enneking⁽¹⁴⁾, em 1983, os casos dividem-se em três graus: grau I – tumor com bordas bem delimitadas, e corticais íntegras; grau II – cortical expandida com bordas bem delimitadas; e grau III – bordas não delimitadas com invasão de partes moles. Apenas alguns casos classificados como grau II podem ainda ser operados por esse método. Na nossa casuística, são justamente estes casos que apresentam pior resultado funcional pela falta de arcabouço ósseo e comprometimento do osso subcondral.

Assim, nos TCG grau III, nos quais há destruição excêntrica das paredes do tumor, com comprometimento da cartilagem articular, optamos pela ressecção ampla da lesão (distal do fêmur, proximal da tibia, proximal do úmero e proximal do fêmur) e substituição por endoprótese, a qual mantém a mobilidade articular, mesmo sendo indivíduos jovens com neoplasia benigna. Somos contrários à indicação de artrodese nesses casos, mesmo sabendo que esses pacientes são candidatos à revisão da endoprótese em 10 a 15 anos. Nos casos do rádio distal, realizamos a ressecção ampla e substituição por fibula livre ou vascularizada na maioria dos casos (fig. 3), sem artrodese da articulação radiocarpica como primeira opção.

O desafio atual no tratamento do TCG reside nos casos localizados na coluna dorsal e no sacro, em que o uso de adjuvante local quase nunca é conseguido. Temos a oportunidade de acompanhar esses pacientes juntamente com o Grupo de Coluna do IOT, e as opções cirúrgicas são restritas. A radioterapia é sempre um risco, pois, além de ter resposta duvidosa nos TCG, por ser uma neoplasia benigna com poucas atipias celulares, a literatura mostra que no passado foram justamente esses casos que desenvolveram uma degeneração sarcomatosa^(6,15). A melhor opção para os TCG de coluna é a sua ressecção ampla seguida de ins-

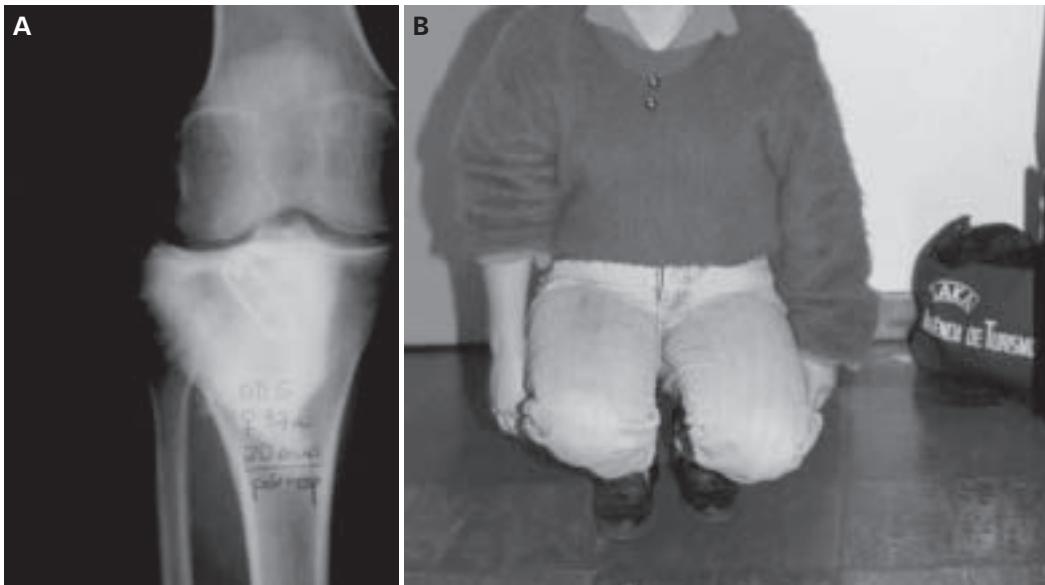


Fig. 4 – A e B) 20 anos de evolução de TCG da tíbia proximal após ressecção, cauterização e cimento de metilmetacrilato

Fig. 4 – A and B) 20 years of follow-up of giant cell tumor of proximal tibia after resection, cauterization and cementing

trumentação para reconstituição, como demonstram Kawahara *et al*⁽²¹⁾, com excelentes resultados oncológicos e funcionais, apesar da alta morbidade cirúrgica.

Nos TCG sacrais, o problema persiste, ainda que na nossa experiência tenhamos empregado também a curetagem mais cimentação, sem cauterização, com bons resultados usando via posterior ou anterior, com ampla exposição da cavidade e visualização direta do plexo sacral, que é preservado. A sacrectomia, parcial ou total, por dupla via, é o tratamento ideal para controle local definitivo, apesar de piorar muito a qualidade de vida desses pacientes por incontinência dos esfíncteres vesical e anal, e anestesia da região perineal. Capanna *et al*⁽²⁰⁾ empregam o nitrogênio líquido em alguns casos, com bons resultados.

O estado atual do diagnóstico e tratamento do TCG mantém-se nos últimos anos sem grandes alterações no que diz respeito ao tratamento cirúrgico, ficando, entretanto, bem sedimentado o uso de associações de adjuvantes locais para diminuir a recidiva local.

Nas outras áreas da oncologia, trabalhos como os de Radig *et al*⁽²²⁾ e De Souza *et al*⁽²³⁾ têm dado grande ênfase ao estudo de genes relacionados à regulação do ciclo celular, os chamados oncogenes. Dentre eles, os mais estudados são o P53, o c-myc e o mdm2, além da pesquisa da proteína Ki-67. Desse modo, a estabilidade genética, tema

bastante abordado em neoplasias do trato gastrointestinal, também vem sendo estudada nos TCG através da avaliação dos microssatélites, como no trabalho de Scheiner *et al*⁽²⁴⁾. Os estudos citogenéticos realizados por Bridge *et al*⁽²⁵⁾ mostram alterações cromossômicas características dos TCG, principalmente relacionadas às regiões teloméricas. Porém, devido ao pequeno número de casos estudados, não há consenso sobre suas relações com o prognóstico.

As técnicas de histo e citomorfometria (avaliação da ploidia e quantificação de células dentro do ciclo celular) são bastante empregadas na avaliação prognóstica dos TCG, com resultados conflitantes nos diversos artigos^(26,27). Outro assunto bastante estudado nesta área é o papel das metaloproteinases (MMP2 e MMP9) na capacidade e no grau de invasibilidade dos tumores, com alguns trabalhos relacionando-as à agressividade e à recidiva local^(28,29). As interleucinas moduladoras também vêm sendo estudadas.

Uma nova técnica de estudo é a capacidade de angiogênese tumoral. Kaban *et al*⁽³⁰⁾ relatam um caso mostrando a boa evolução de um TCG com terapia antiangiogênica através de interferon alfa-2, estimulando os estudos de quantificação de vasos sanguíneos, bem como a presença de receptores específicos.

O tumor de células gigantes constitui-se, assim, pelo exemplo, em um tema apaixonante pelos seus desafios quanto

ao seu diagnóstico, que deve ser precoce. A conduta cirúrgica deve ser muito bem planejada e individualizada, devendo ao caráter imprevisível da neoplasia quanto ao seu prognóstico local. Certamente, os estudos citogenéticos abrirão novos caminhos e tornarão o TCG mais previsível quanto ao seu comportamento biológico num futuro próximo. Dessa forma, algumas perspectivas mais longínquas da terapia genética farão com que todas as técnicas e táticas cirúrgicas atuais constituam apenas história da medicina.

REFERÊNCIAS

1. Bloodgood J.C. (1912) *apud* McCarthy E.: Giant-cell tumor of bone: a historical perspective. *Clin Orthop* 153: 14-25, 1980.
2. Jaffe J.L., Lichtenstein L., Portis G.B.: Giant-cell tumor of bone: its pathological appearance, grading supposed variants, and treatment. *Arch Pathol* 30: 993, 1940.
3. Dahlin D.C., Crupps R.E., Johnson E.W.: Giant-cell tumor. A study of 195 cases. *Cancer* 25: 1061, 1970.
4. Goldenberg R.R., Campbell C.J., Bonfiglio M.: Giant-cell tumor of bone: an analysis of two hundred and eighteen cases. *J Bone Joint Surg [Am]* 52: 619-664, 1970.
5. McCarthy E.F.: Giant cell tumor of bone: a historical perspective. *Clin Orthop* 153: 14-25, 1980.
6. Hutter R.V.P., Lichtenstein L., Portis R.B.: Giant cell tumor of bone: its pathologic appearance, grading, supposed variants and treatment. *Arch Pathol* 30: 993-1031, 1940.
7. Wiltse L.L., Hall R.H.L., Stevehjem J.C.: Experimental studies regarding the possible use of self curing acrylic in orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg [Am]* 39: 961-972, 1957.
8. Camargo F.P., Camargo O.P.: "Surgical treatment of benign cavitary bone lesions using methylmethacrylate cement and polyethylene prosthesis: experience with 135 cases" in Enneking W.F., ed.: *Limb sparing surgery in musculoskeletal oncology*. New York, Churchill Livingstone, 527, 1987.
9. Camargo O.P.: Tratamento cirúrgico do tumor de células gigantes através da ressecção marginal e colocação de metilmetacrilato [Tese de Livre-Docência]. São Paulo, Brasil: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 1994.
10. Persson B.M., Ekelund L., Lovdahl R., et al: Favorable results of acrylic cementation for giant cell tumors. *Acta Orthop Scand* 55: 209-214, 1984.
11. Willert H.G.: "Clinical results of the temporary acrylic bone cement plug in the treatment of bone tumors: a multicentric study" in Enneking W.F., ed.: *Limb salvage in musculoskeletal oncology*. New York, Churchill Livingstone, 445-458, 1987.
12. Marcove R.C., Lyden J., Huvos A.G., Bullough P.: Giant cell tumors treated by cryosurgery. A report of 25 cases. *J Bone Joint Surg [Am]* 55: 1633-1644, 1973.
13. Rock M.: Adjuvant management of benign tumors; basic concepts of phenol and cement use. EMSOS-MSTS Joint study of giant cell tumor of bone. *Chir Organi Mov* 75 (Suppl): 1, 1990.
14. Enneking W.F.: *Musculoskeletal Tumor Surgery*. New York, Churchill Livingstone, 69-89, 1983.
15. Ellis F.: Treatment of osteoclastoma by radiation. *J Bone Joint Surg* 31: 268-280, 1949.
16. Compere E.L.: The diagnosis and treatment of giant-cell tumors of bone. *J Bone Joint Surg [Am]* 35: 822-830, 1953.
17. Linder L.: Reaction of bone to the acute chemical trauma of bone cement. *J Bone Joint Surg [Am]* 59: 82-87, 1977.
18. Mallawer M.M., Marks M., McChesney D., Piasio M., Guntheers F., Shnookler B.M.: "Effect of cryosurgery and polymethyl methacrylate on a tumor cavity: evaluation of bone necrosis and bone graft incorporation in a dog model" in Enneking W.F., ed.: *Limb sparing surgery in musculoskeletal oncology*. New York, Churchill Livingstone, 486-498, 1987.
19. Conrad III E.U., Enneking W.F., Springfield D.S.: "Giant-cell tumor treated with curettage and cementation" in Enneking W.F., ed.: *Limb sparing surgery in musculoskeletal oncology*. New York, Churchill Livingstone, 516-519, 1987.
20. Capanna R., Fabri N., Betelli A.: Joint Study EMSOS-MSTS on curettage of giant cell tumor of bone. *Chir Organi Mov* 85 (Suppl): 1, 1990.
21. Kawahara N., Tomita K., Matsumoto T., Fujita: Total en bloc spondilectomy for primary malignant vertebral tumors. *Chir Organi Mov* 83: 73-86, 1998.
22. Radig K., Schneider-Stock R., Mittler U., Neumann H.W., Roessner A.: Genetic instability in osteoblastic tumors of the skeletal system. *Pathol Res Pract* 194: 669-677, 1998.
23. De Souza P.E., Paim J.F., Carvalhais J.N., Gomez R.S.: Immunohistochemical expression of p53, MDM2, Ki-67 and PCNA in central giant cell granuloma and giant cell tumor. *J Oral Pathol Med* 28: 54-58, 1999.
24. Scheiner M., Hedges L., Schwartz H.S., Butler M.G.: Lack of microsatellite instability in giant cell tumor of bone. *Cancer Genet Cytogenet* 88: 35-38, 1996.
25. Bridge J.A., Neff J.R., Mouron B.J.: Giant cell tumor of bone – Chromosomal analysis of 48 specimens and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 58: 2-13, 1992.
26. Fornasier V.L., Protzner K., Zhang I., Mason L.: The prognostic significance of histomorphometry and immunohistochemistry in giant cell tumors of bone. *Hum Pathol* 27: 754-760, 1996.
27. Murata H., Kusuzaki K., Takeshita H., Hirata M., Hashiguchi S., Ashihara T., Hirasawa Y.: Cytofluorometric DNA ploidy analysis in giant cell tumor of bone: histologic and prognostic value. *Cancer Lett* 136: 223-229, 1999.
28. Rao V.H., Singh R.K., Delimont D.C., et al: Transcriptional regulation of MMP-9 expression in stromal cells of human giant cell tumor of bone by tumor necrosis factor-alpha. *Int J Oncol* 14: 291-300, 1999.
29. Schoedel K.E., Greco M.A., Stetler Stevenson W.G., et al: Expression of metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in giant cell tumor of bone: an immunohistochemical study with clinical correlation. *Hum Pathol* 27: 1144-1148, 1996.
30. Kaban L.B., Mulliken J.B., Ezekowitz R.A., Ebb D., Smith P.S., Folkman J.: Antiangiogenic therapy of a recurrent giant cell tumor of the mandible with interferon alfa-2a [see comments]. *Pediatrics* 103: 1145-1149, 1999.