

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Investigação Médica
Mestrado Integrado em Medicina

**TUMORES DE CÉLULAS GIGANTES – TRATAMENTO E
RECIDIVA**

João Francisco Felgueiras Lemos

Orientador:

Dr. Pedro Cardoso

Porto 2017

Índice

| | |
|--------------------------|----|
| Resumo | 3 |
| Palavras-chave | 4 |
| Introdução Teórica | 5 |
| Epidemiologia..... | 5 |
| Diagnóstico | 5 |
| Classificação | 6 |
| Tratamento..... | 7 |
| Prognóstico | 11 |
| Material e Métodos | 12 |
| Resultados..... | 15 |
| Discussão | 18 |
| Conclusão | 21 |
| Bibliografia | 22 |

Resumo

Os tumores de células gigantes, neoplasias benignas mas localmente agressivas, correspondem a 4-8% de todos os tumores ósseos primários e cerca de 20% dos tumores esqueléticos benignos. Apenas 10% dos tumores se tornam malignos e só 1-4% levam a metástases, sendo estas sobretudo pulmonares. A classificação destas neoplasias divide-as em 3 graus tendo por base principal a apresentação radiológica. Atualmente, várias são as soluções de tratamento, sendo a curetagem agressiva e o preenchimento da cavidade com metilmetacrilato, considerado o tratamento gold-standard. A resseção e substituição protésica é também considerada nos tumores mais agressivos. No entanto, novas terapêuticas estão hoje disponíveis como a terapêutica farmacológica com Denosumab. O objetivo deste estudo é analisar os casos no Centro Hospitalar do Porto e, assim, confrontar o panorama geral dos casos com os dados globais, sobretudo na relação entre os dados demográficos, o tratamento e a ocorrência de recidiva. Foram registados 31 casos entre 1996 e 2016, com idade média de 35 anos à apresentação, cuja grande maioria (64,52%) foram classificados como Grau 2. Excisão em bloco do tumor foi realizada em 4 doentes, os restantes 27 doentes foram submetidos a curetagem, fenolização e preenchimento com enxerto autólogo ou cimento. Um doente foi submetido a terapia com Denosumab antes de ser submetido a intervenção local. A intervenção local levou a taxas de recidiva 29,6% após intervenção de tumor primário e de 25% após tumor recorrente. Neste estudo foi possível corroborar dados de vários outros estudos longitudinais como a idade média ao diagnóstico, uma maior incidência e idade mais avançada no sexo feminino e que o sexo não se relaciona com a atividade tumoral. É ainda de notar a resposta positiva à administração de Denosumab pré-operatório e como terapia continuada, sem que fossem relatados efeitos adversos. Fatores como o sexo, fratura patológica ou idade não tiveram influência no prognóstico.

Abstract

Giant cell tumors, benign but locally aggressive neoplasms, account for 4-8% of all primary bone tumors and about 20% of benign skeletal tumors. Only 10% of tumors become malignant and only 1-4% lead to metastases, which are mainly pulmonary. The classification of these neoplasms divides them into 3 degrees with the radiological presentation as the main basis. Currently, there are several treatment solutions, the gold-

standard being curettage and the filling the cavity with metilmetacrilate. Total recession and replacement by prosthesis is considered in more aggressive tumours. However, newer therapies are now available as pharmacological therapy with Denosumab. The objective of this study is to analyze the cases in the Centro Hospitalar do Porto and, thus, to confront the general panorama of the cases with the global data, especially in the relation between the demographic data, the treatment and the recurrence. Thirty-one cases were recorded between 1996 and 2016, with a mean age of 35 years at presentation, the vast majority (64.5%) of which were classified as Grade 2. Block excision of the tumor was performed in 4 patients, the remaining 27 patients were submitted Curettage, phenolization and filling with autologous graft or cement. One patient underwent Denosumab therapy before undergoing local intervention. Local intervention led to recurrence rates of 29.6% after primary tumor intervention and 25% after recurrent tumor. In this study, it was possible to corroborate data from several other longitudinal studies, such as mean age at diagnosis, a higher incidence and older age in females, and that gender is not related to tumor activity. The positive response to preoperative administration of Denosumab and continued therapy was also noticed, with no reported adverse effects. Factors such as gender, pathological fracture or age had no influence on prognosis.

Palavras-chave

Tumores de Células Gigantes; Epidemiologia; Tratamento; Curetagem; Denosumab; Recidiva

Introdução

Os tumores de células gigantes (TCG) são neoplasias classificadas pela Organização Mundial de Saúde como benignas mas localmente agressivas¹. Foram descritos pela primeira vez em 1818 por Cooper tendo mais tarde Nelaton revelado a sua potencial agressividade local e Virchow a sua potencial malignidade. Estes tumores são resultado da proliferação de 3 tipos celulares principais: células mononucleares histiocíticas, células estromais neoplásicas e células gigantes multinucleadas semelhantes a osteoclastos, que dão o nome a esta neoplasia².

Epidemiologia

Os TCG correspondem a 4-8% de todos os tumores ósseos primários e a 20% dos tumores esqueléticos benignos nos países ocidentais. Em países asiáticos estudos apontam-nos como 20% de todos os tumores primários ósseos³⁻⁵. O seu diagnóstico ocorre normalmente entre os 20 e os 40 anos, podendo ainda assim ocorrer em muitos doentes com mais de 50 anos⁴.

A sua localização mais frequente (cerca de 90% dos casos) é na epífise dos ossos longos, muitas vezes com extensão para a metáfise. O fémur distal e tibia proximal são sede de aproximadamente 50% dos casos, mas também é frequente nos membros superiores, nomeadamente epífise distal do rádio. Localizações comuns, mas menos frequentes, são a epífise proximal do úmero, epífise proximal do fémur e do perónio e no sacro. Localizações vertebral e cranial são raras, estando esta última, geralmente, associada a doença óssea de Paget. Os TCG multifocais já foram descritos mas são extremamente raros^{4,6}.

Em ossos imaturos em que ainda não se deu o encerramento da zona de crescimento, o tumor pode ficar confinado à metáfise ou à diáfise, sendo, no entanto, situações raras¹. Se localizados no sacro ou pélvis, é comum as articulações sacroilíacas e coxofemoral serem afetadas. Quando a localização é vertebral, o corpo vertebral é o mais frequentemente envolvido podendo, contudo, ser afetados os demais elementos¹.

Diagnóstico

A manifestação inicial dos TCG é tipicamente dor localizada, associada ou não a tumefação que pode chegar a limitar os movimentos das articulações adjacentes. A dor resulta da insuficiência mecânica causada pela osteólise. A tumefação desenvolve-se

quando ocorre envolvimento da cortical. Em 5-12% dos casos a manifestação é através de fratura patológica^{2,4,6}.

Radiograficamente, o TCG surge como uma lesão expansiva, concêntrica e por vezes lobulada representando uma área de osteólise e, dependendo do estágio, uma pequena zona de transição. Pode ainda estar evidenciada a formação de novo tecido ósseo nas margens do tumor com a presença de pequena zona de tecido reativo. Por vezes, surgem pseudoseptos, resultantes de osso ainda íntegro no seio de uma zona óssea onde já se deu forte osteólise^{1,7}.

A Tomografia Computorizada permite uma melhor percepção do envolvimento cortical e extensão aos tecidos moles. Contudo o método mais discriminativo da total extensão tumoral é a Ressonância Magnética, especialmente útil no estudo do envolvimento articular e de tecidos moles⁸.

Macroscopicamente, o tumor apresenta-se como uma massa bem definida e com projeção além da normal dimensão óssea, cor vermelha acastanhada, muito vascularizado e com degeneração lipídica. Quando existe, é perceptível a erosão da cortical e, se localizado em zona articular, a erosão pode estender-se ao tecido subcondral ou mesmo à própria cartilagem articular. Quando maligniza a sua aparência macroscópica é semelhante à de outros sarcomas de alto grau, com a presença de tecido tumoral recente e com possível extensão aos tecidos moles adjacentes¹.

O principal diagnóstico diferencial a ter em conta é o tumor castanho de hiperparatiroidismo e em caso de dúvida deve ser pedida quantificação de cálcio e fósforo sérico e de PTH. São ainda de excluir quisto ósseo aneurismático, osteossarcoma telangiectásico e sarcoma pleomórfico de alto grau^{7,9}.

Assim, é recomendado um estudo completo do doente, que deve incluir um TC ou RMN da zona afetada, imagem radiográfica de todo o esqueleto para pesquisar lesões assintomáticas adicionais e radiografia pulmonar para despiste de metastizações. Deve ser pedida análise sanguínea mas não são esperadas alterações. A realização de biópsia por agulha ou incisional é essencial⁷.

Classificação

Enneking propôs a classificação dos TCG com base na sua apresentação radiológica, clínica e histológica, e posteriormente, Campanacci propôs uma classificação apenas

radiológica, muito semelhante à de Enneking, podendo-se então correlacionar a base clínica e radiológica de ambas.

- Grau I (10-15%) – tumor benigno pequeno e com margens bem definidas, com um fino bordo radiopaco de osso maduro. A cortical mantém-se intacto ou ligeiramente afetado mas sem sofrer deformação. É considerado um estado latente. Muitas vezes surge num diagnóstico incidental já que é frequente não haver sintomas ou serem mínimos.
- Grau II (70-75%) – o tumor tem margens relativamente bem definidas mas já não é observável o bordo radiopaco. A cortical e tecido ósseo reativo são muito finos mas presentes e moderadamente deformados. É um tumor benigno, delimitado e normalmente sintomático, muitas vezes estando associado a fraturas patológicas.
- Grau III (10-15%) – as margens são mal definidas, sugestivo de um crescimento rápido e que se estende até aos tecidos moles, não havendo tecido reativo ósseo a delimitar. Considera-se um tumor benigno mas agressivo^{4,6,10}.

Tratamento

O tratamento mais eficaz dos TCG é a excisão cirúrgica, com taxa de sobrevivência livre de recidiva de 96-100%¹¹. No entanto, está associado a maiores taxas de complicações cirúrgicas pela agressividade da intervenção, além de geralmente ser necessária reconstrução articular com prótese, havendo risco de complicações inerentes à mesma, e disfunção motora que em doentes em idade entre os 20-40 anos se tornam ainda mais relevantes^{6,12}. Assim, e como os TCG são benignos, intervenções intralesionais são, na maioria dos casos, privilegiadas. Para tomar esta opção deve ser tida em conta a experiência do cirurgião no procedimento, a agressividade do tumor expressa radiologicamente, a presença de fratura patológica, ser ou não um tumor já recidivado, a localização e relação do tumor com cápsulas articulares e ligamentos^{7,11,13}.

O tratamento intralesional consiste na curetagem do tumor através de uma janela feita na cortical. Tradicionalmente o preenchimento da cavidade resultante era feito com enxerto autogénico de osso ilíaco morcelizado tendo este método taxas de recidiva de 13-45%. Devido às elevadas taxas de recidiva, métodos adjuvantes físicos e químicos como azoto líquido, cimento de acrílico, fenol, peróxido de hidrogénio começaram a ser considerados de grande importância para o sucesso das intervenções intralesionais^{6,7}.

O cimento ósseo, polimetilmetacrilato, como material de preenchimento e como adjuvante foi introduzido em 1969 e apesar de o mecanismo exato ainda ser controverso, pensa-se que o efeito tóxico dos seus monómeros e as elevadas temperaturas atingidas durante a sua polimerização são responsáveis por eliminar as células tumorais residuais. Além disso tem uma função de preenchimento da cavidade e de estabilização e suporte mecânico, sendo assim o adjuvante mais comum na prática corrente. Foram ainda publicados estudos que suportam que se torna mais fácil identificar radiologicamente uma recidiva na interface entre osso e cimento do que quando é necessário diferenciar entre recidiva e remodelação óssea em caso de o preenchimento ser feito com enxerto ósseo. A taxa de recidiva após curetagem e tratamento adjuvante com cimento é de 15-25%^{6,7,11-13}. No entanto, o risco de cimento subcondral causar dano na cartilagem e subsequente artrite degenerativa foi relatado, apesar de carecer de dados que o comprovem. Também em estudos com animais, o preenchimento com cimento em áreas ósseas de grande suporte de peso levou a degenerescência articular e enxertos ósseos autogênicos na zona subcondral demonstraram uma maior capacidade de restaurar a anatomia e função subcondral. Assim, alguns autores recomendam que, quando o tecido subcondral após curetagem tenha uma espessura inferior a 1 cm, seja indicada a reconstrução com duas partes distintas. Uma primeira camada, de cerca de 1 cm, de uma mistura de osso morcelizado autogênico com alogênico, colocada adjacente à superfície subarticular, e o restante preenchimento, com cimento. Além de reduzir o risco de degenerescência, no caso de haver recidiva local, o risco de dano articular ao retirar o cimento numa segunda intervenção será menor⁶.

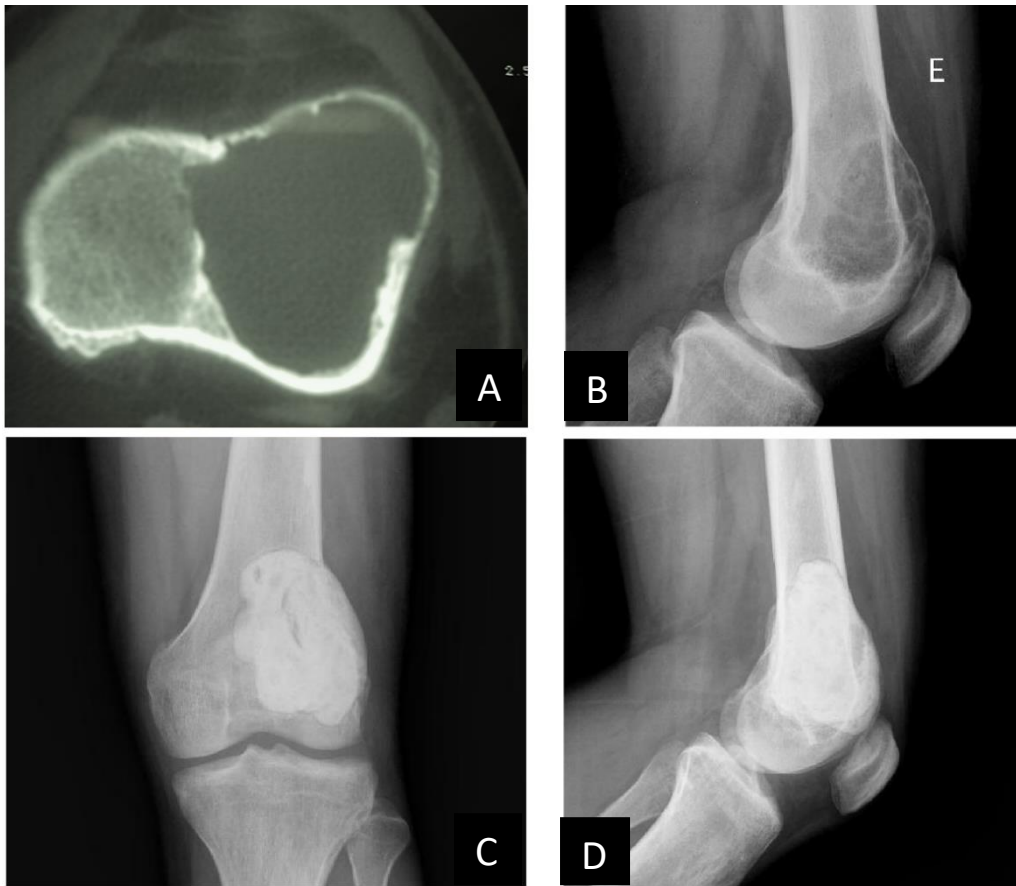


Figura 1 - A- TAC de Tumor de Células Gigantes Grau 2 em epífise distal de fêmur; B- Visão coronal do tumor em Radiografia; C e D- Radiografias pós-intervenção local

Contudo, o papel das terapêuticas adjuvantes não é de todo claro e vários são os estudos que poem em causa a sua importância, não só pela pouca relevância no tratamento como pelos riscos e custos associados. O fenol já não é considerado um tratamento adjuvante efetivo por diversos autores. Foram ainda reportados casos de hepatotoxicidade e edema e fibrose pulmonar após a sua utilização, sendo facilmente absorvível pelas superfícies cutâneas e mucosas. O azoto líquido está associado a lesões nos tecidos locais e a um maior risco de infeção local, além de terem sido registados casos de inalação acidental e lesão das vias aéreas superiores¹³⁻¹⁶.

Estudos como os de Kivioja et al.¹⁷ e Becker et al.¹³ parecem mostrar que o preenchimento por cimento e a aplicação de fenol são efetivos na redução das recidivas. No entanto, cada vez mais são os estudos em que a aplicação de fenol não demonstrou ser efetiva, sendo uma curetagem especialmente minuciosa, através de uma janela cortical ampla, uso de curetas de vários ângulos, high-speed burr e possível lavagem pulsátil de alta pressão, os únicos verdadeiros preditores do sucesso da intervenção, com taxas de recidiva entre 10-20% nalgumas séries^{14,15,18,19}.

No caso de tumores irressecáveis, especialmente sacropélvicos, a embolização transcater dos vasos que irrigam o tumor pode ser utilizada como cuidado paliativo para controlo da dor. Esta terapêutica pode ainda ser utilizada no período imediatamente antes da cirurgia para reduzir a hemorragia intraoperatória⁷.

Existem também estudos que indicam a administração tópica ou sistémica de bifosfonatos, pamidronato ou zoledronato, como terapia adjuvante, atuando sobre as células gigantes e induzindo a sua apoptose, controlando assim a progressão tumoral²⁰⁻²².

Em 2014 foi autorizada pela Agência Europeia de Medicamentos a administração de um novo anticorpo monoclonal: Denosumab. Este fármaco passou a estar indicado nos casos de TCG's irressecáveis, recidivantes, ou em que a cirurgia causaria séria morbidade e como prevenção de eventos ósseos adversos em doentes com metástases ósseas de tumores sólidos¹². O anticorpo tem alta afinidade e especificidade para o ligando RANKL, prevenindo assim que se ligue aos seus recetores, RANK, presentes nas células gigantes, células precursoras de osteoclastos e osteoclastos. Desta forma inibe a formação de novos osteoclastos, a sua ativação e sobrevivência, diminuindo a reabsorção óssea¹². No primeiro estudo de fase 2 observou-se que em 87% dos doentes houve resposta ao tratamento, avaliada histológica e radiologicamente e ainda uma melhoria funcional ou diminuição de dor em 84% e reparação óssea em 29%¹². No entanto, em 89% dos doentes foram observados efeitos adversos, assim como em 84% dos doentes num segundo estudo de fase 2. Os efeitos mais comuns foram artralgia, cefaleia, náusea e fadiga, mas foi também registada osteonecrose da mandíbula em 1% dos doentes no segundo estudo e num doente no primeiro. Estes estudos recomendam que haja monitorização dos níveis de cálcio no sangue e que os doentes tenham suplementação de cálcio e vitamina D. Recomenda ainda que os doentes tenham consulta para exame dentário antes de iniciar o tratamento e que não sejam submetidos a procedimentos dentários durante o decorrer do tratamento¹².

A radioterapia, no passado, estava associada a taxas de malignização tumoral de 7-25% e a uma taxa de recidiva de 50-70%. Com as tecnologias atuais, a eficácia demonstrada no controlo local do tumor é elevada e a taxa de malignização foi reduzida para 0-8%. A radioterapia em dose moderada (40-55Gy) pode ser uma opção nos casos

em que a cirurgia levaria a uma morbidade inaceitável e os inibidores de RANKL são contraindicados ou indisponíveis^{11,23}.

Prognóstico

O prognóstico dos casos de TCG é difícil de estabelecer. O estadiamento histológico tem pouco valor prognóstico e apesar da natureza benigna ou maligna poder ser distinguida, esta pode não ter uma tradução clínica directa¹¹. Informação mais útil pode ser obtida por estudos imunohistológicos ou citogenéticos. Uma maior taxa proliferativa tem uma relação direta com a probabilidade de recorrência. Existe também relação entre alterações cromossômicas como aneuploidia e maior taxa de recorrência, assim como vários outros marcadores citogenéticos, metaloproteinases, sobre-expressão de c-myc e protooncogenes e disfunção de genes de proteínas supressoras tumorais como p53, que além de relacionados com recorrência local, relacionam-se com metastização do tumor primário¹¹.

Enquanto alguns estudos suportam que existe um aumento do risco de recorrência local consoante o maior grau segundo a classificação de Campanaci e Enneking²⁴, são muitos os estudos que não consideram este sistema de classificação preditivo do prognóstico. Também de referir que a maioria dos TCG, se não tratados, tende a progredir para grau 3. Além disso, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre as metastizações e recorrências nos graus 2 e 3^{11,25}.

Não foi encontrada correlação entre risco de recorrência e o tamanho, localização, envolvimento subcondral ou presença de fratura patológica, sendo o fator mais significativo o procedimento cirúrgico realizado^{11,24}.

As metástases são sobretudo pulmonares e resultam de embolização a partir de crescimento intravascular do tumor. Estas metástases surgem entre 3 a 4 anos após o primeiro diagnóstico e têm um crescimento muito lento. Algumas destas metástases regredem espontaneamente, no entanto, outras progridem podendo levar à morte do doente em 15-20% dos casos, sendo imprevisível a sua evolução. Os principais fatores associados a um maior risco de metastização são a manipulação cirúrgica, a recorrência local, idades mais jovens, localização no esqueleto axial ou na epífise distal do rádio^{1,25,26}.

Bons resultados têm sido obtidos com a total excisão das metástases, estando a radioterapia de todo o pulmão recomendada na impossibilidade de a realizar. Terapia

com esteroides também tem demonstrado ter efeitos positivos no controlo das metástases não ressecáveis^{6,27}.

A maioria das primeiras e segundas recidivas podem ser tratadas como tumores primários, mas quando ocorrem mais recidivas ou estas sejam de grande dimensão, a excisão é recomendada¹¹.

O prognóstico nos casos de TCG maligno é mau, com uma sobrevivência de 50% a 5 anos, mesmo que sujeitos a tratamento¹¹.

O objetivo é analisar os casos de TCG no Centro Hospitalar do Porto (CHP) e, assim, confrontar o panorama geral dos casos com os dados globais, com especial enfoque na relação entre os dados demográficos, o tratamento e a ocorrência de recidiva.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo longitudinal retrospectivo de todos os casos de Tumor de Células Gigantes diagnosticados no Centro Hospitalar do Porto entre Janeiro de 1996 e Março de 2016.

A aprovação por parte da Comissão de Ética do CHP foi obtida e procedeu-se à recolha da informação relativa a cada caso. A localização e classificação do tumor, segundo a classificação de Campanacci, foram realizadas a partir da avaliação dos exames imagiológicos pelo médico-ortopedista que acompanhou e procedeu às intervenções em cada um dos casos. Foi ainda registada a existência ou não de fraturas patológicas no momento de diagnóstico, o tratamento efetuado nos tumores primários, bem como eventuais recidivas e respetivo tratamento.

A análise dos dados foi elaborada utilizando os programas informáticos Microsoft Excel 16 e IBM SPSS Statistics v.24. Variáveis contínuas, como a idade, foram expressas como média e desvio padrão da média. As variáveis categóricas, tais como o sexo, localização e classificação dos tumores, a apresentação de fratura patológica e a taxa de recorrência local, foram expressas em percentagem. Na análise das variáveis categóricas utilizou-se o teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher quando

apropriado. Na análise das variáveis quantitativas foram utilizados o teste-T ou o correspondente não paramétrico.

No período designado, foram registados 31 casos de Tumores de Células Gigantes. A idade média ao diagnóstico foi de 36 anos (DP=13), sendo a idade mínima de 16 anos e a máxima de 65 anos. A média de idades no sexo masculino foi de 33 anos (DP=10) e no sexo feminino foi de 37 anos (DP=16), existindo, assim uma diferença significativa (P=0,38).

Tabela 1 - Caracterização clínica dos doentes por sexo

| Sexo | Masculino (n=13) | | Feminino (n=28) | | Total (N=31) | |
|-----------------------|---------------------|------|-----------------|------|--------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Estádio de Campanacci | | | | | | |
| 1 | 1 | 7,7 | 2 | 11,1 | 3 | 9,7 |
| 2 | 9 | 69,2 | 11 | 61,1 | 20 | 64,5 |
| 3 | 3 | 23,1 | 5 | 27,8 | 8 | 25,8 |
| Fratura Patológica | | | | | | |
| Sim | 1 | 7,7 | 2 | 11,1 | 3 | 9,7 |
| Não | 12 | 92,3 | 16 | 88,9 | 28 | 90,3 |

Tabela 2 - Localização dos tumores

| Localização | N | % |
|----------------|---|------|
| Bacia | 5 | 16,1 |
| Calcâneo | 2 | 6,5 |
| Fémur Próximal | 3 | 9,7 |
| Cúbito Distal | 1 | 3,2 |
| Fémur Distal | 7 | 22,6 |
| Rádio Distal | 2 | 6,5 |
| Tíbia Distal | 1 | 3,2 |
| Tíbia Proximal | 5 | 16,1 |
| Úmero Distal | 1 | 3,2 |
| Úmero Proximal | 3 | 9,7 |
| Vertebral | 1 | 3,2 |

As localizações mais frequentes dos tumores foram a epífise distal do fémur e a epífise proximal da tíbia, perfazendo um total de 38,7% em torno do joelho. Verificou-se predominância nas epífises dos ossos longos, tendo ainda sido relevante a localização na bacia. O tumor de localização vertebral encontrava-se ao nível de D8.

Aquando do diagnóstico, a grande maioria dos TCG's foram classificados como Grau 2, Grau 3 representou cerca de um quarto e apenas cerca de 10% foram classificados como Grau 1. Não existiu diferença significativa entre os 2 sexos quanto a este estadiamento ($P=0,89$). Nenhum caso foi classificado maligno, não houve malignização de tumores previamente considerados benignos, nem tampouco foram diagnosticadas metástases.

A excisão em bloco do tumor foi realizada em 4 doentes, devido às dimensões, ao grau e ao extenso envolvimento dos tecidos moles envolventes. Não foram registadas recidivas neste grupo. Os restantes 27 doentes foram submetidos a intervenção local. As intervenções locais foram realizadas utilizando o método de curetagem agressiva: uma janela cortical foi feita de forma a haver acesso a toda a área do tumor; a massa tumoral visível foi removida com curetes de vários tamanhos; em seguida, a cavidade resultante foi sujeita a *drilling* com *high-speed burr*; os campos de curetagem foram então alvo de lavagem pulsátil de alta pressão com irrigação por impulsos, seguida de fenolização. Por fim, a cavidade foi preenchida com cimento ósseo. O preenchimento

foi realizado com enxerto autólogo em 2 dos casos, de localização no calcâneo, e com cimento nos demais. Um doente foi submetido a terapia com Denosumab antes de ser submetido a intervenção local.

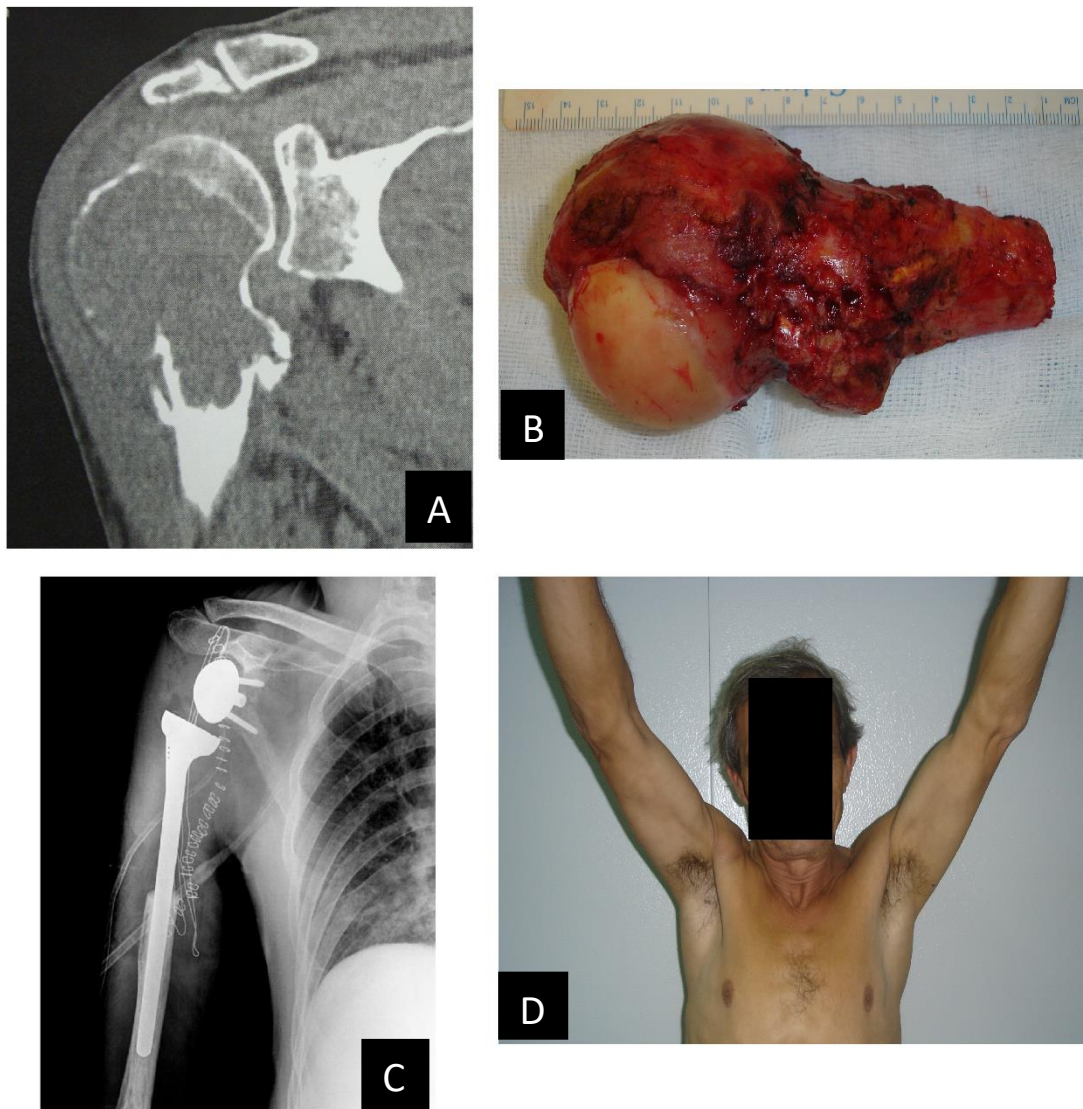


Figura 2 - A-TAC de Tumor Células Gigantes Grau 3 em epífise proximal de úmero; B- Peça de excisão em bloco; C- Radiografia pós-cirúrgica com prótese articular; D- Elevação dos membros com preservação a amplitude de movimento

Resultados

De entre os casos submetidos a intervenção local, a taxa de recidiva foi de 29,6%, com um tempo médio de 16 (DP=10) meses até novo diagnóstico após a primeira cirurgia. A

localização mais comum das recidivas foi a epífise proximal da tíbia, com 3 casos. Localização na epífise distal do fémur e no colo do fémur foi verificada em 2 casos cada, e 1 caso em localização sacroilíaca. O tratamento da maioria foi nova intervenção local nos mesmos moldes da primeira cirurgia. Num dos casos com localização na epífise distal do fémur, foi colocada placa para suporte físico pelo risco de fratura após nova curetagem. Num caso de recidiva no colo do fémur, a intervenção local não foi considerada vantajosa e procedeu-se a excisão em bloco e colocação de prótese. O doente com recidiva sacroilíaca, devido às dimensões e localização, não foi submetido a tratamento cirúrgico, sendo submetido, no entanto, a terapêutica médica com Denosumab.

Figura 3 - Recidivas e respetivos tratamentos

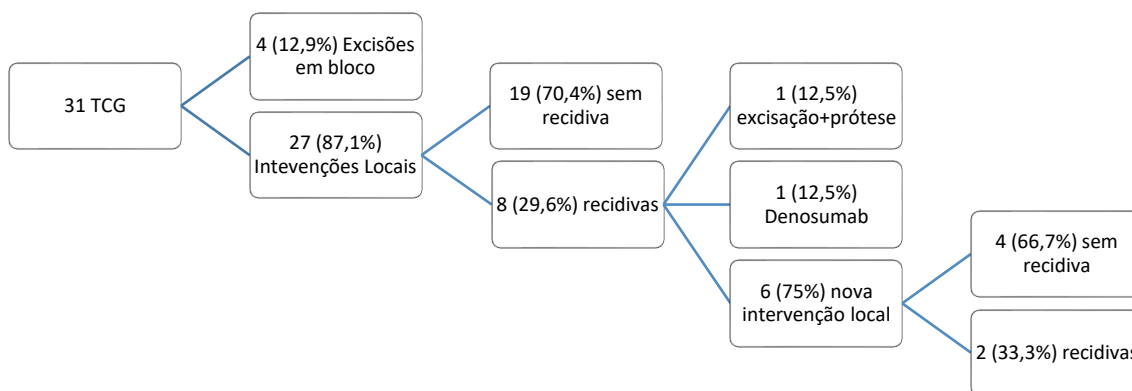


Tabela 3 - Caracterização dos casos recidivantes

| Sexo | Masculino (n=3) | | Feminino (n=5) | | Total (N=8) | |
|-----------------------|-----------------|------|----------------|------|-------------|------|
| | n | % | n | % | n | % |
| Estádio de Campanacci | | | | | | |
| 1 | 1 | 33,3 | 0 | 0,0 | 1 | 12,5 |
| 2 | 2 | 66,7 | 4 | 80,0 | 6 | 75,0 |
| 3 | 0 | 0,0 | 1 | 20,0 | 1 | 12,5 |
| Fratura Patológica | | | | | | |
| Sim | 1 | 33,3 | 0 | 0 | 1 | 12,5 |
| Não | 2 | 66,7 | 5 | 100 | 7 | 87,5 |

Ao fim de 12 meses verificou-se segunda recidiva num paciente com tumor da epífise distal do fémur e ao fim de 6 meses num paciente com tumor na epífise proximal da tibia. Ambos foram uma vez mais sujeitos a nova intervenção local, tendo sido colocada placa de suporte na epífise proximal da tibia.



Figura 4- TAC de TCG Grau 2 e epífise distal do fêmur; B- TCG em RMN; C- Radiografia pós-intervenção local; D- Radiografia demonstrando 1ªrecidiva; E- Radiografia após 2ª intervenção local; F- Radiografia demonstrando 2ª recidiva; G- Radiografia após 3ª intervenção local

Discussão

A caracterização demográfica dos Tumores de Células Gigantes é controversa e continua a ser alvo de grandes debates. Neste estudo foi encontrada uma diferença entre o número de casos do sexo masculino e feminino numa razão de 0.63. Enquanto em estudos nos EUA^{28,29} foi encontrada uma diferença na prevalência entre homens e mulheres numa razão de 0,8, séries em Itália³⁰ e Suécia³¹ não encontraram diferença significativa. Por outro lado, séries em populações asiáticas encontraram forte predominância no sexo masculino, com razões entre 1,26-1,77³². Niu, X et al. (2012)³² propôs que a predominância fosse masculina na raça mongoloide, como nas séries asiáticas, enquanto na raça caucasiana, como nos EUA e neste estudo, a predominância fosse feminina. De notar também a diferença entre as idades ao diagnóstico no sexo masculino e feminino, esta última significativamente superior. Contrariamente, Lin F. et al. (2016)³, num estudo populacional de TCG com localização no joelho, encontrou uma idade significativamente inferior nas mulheres aquando do diagnóstico, propondo inclusivamente que isso se devesse ao fecho mais prematuro da epífise nas mulheres.

Tal como Lin F. et al. (2016)³ já haviam descrito, o estadiamento dos TCG não apresentou diferença entre os 2 sexos.

Tendo em consideração que apenas 10%^{3,33} dos tumores se tornam malignos e só 1-4%^{3,33} levam a metástases, não serem registados casos numa amostra com esta dimensão era expectável.

A percentagem de recidivas é altamente variável na literatura. Estudos como o realizado pela Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren (2008)¹³ na clinica ortopédica da Universidade Witten, Alemanha, ou por Klenke, F et al. (2011)¹⁰ na Mayo Clinic de Rochester, obtiveram uma taxa de recorrência de 27% e 25%, respetivamente, quando foi realizada intervenção local, valores comparáveis aos obtidos neste estudo. Já no estudo levado a cabo por Gouin, F et al. (2013)¹⁶ em França, registou-se uma taxa de recidiva de 36,8%. Por outro lado, um outro estudo realizado no Hospital Universitário de Badajoz, Espanha, por Errani, C. et al.³⁰, obteve uma taxa de recorrência de apenas 12,5% e um outro realizado por Niu, X et al. (2012) no Hospital Universitário de Pequim, de 8,5%.

À semelhança dos estudos de Lin F. et al. (2016)³ e Niu X. et al. (2012)³², a classificação dos TCG não se correlacionou diretamente com o risco de recorrência, existindo de

facto uma menor percentagem nos TCG classificados como Grau 3 a recidivar. Isto pode dever-se, não só aos parâmetros da classificação, mas também ao cuidado com que a cirurgia é realizada quando o cirurgião está na presença de um TCG Grau 3, nomeadamente efetuando curetagens mais extensas. Apenas 1 das recidivas ocorreu em doente com fratura patológica ao diagnóstico, resultado que vai de encontro ao descrito na revisão bibliográfica de Szendroi M. (2004)¹¹ e nos resultados obtidos por Klenke F. et al. (2011)¹⁰ e por Niu X et al. (2012)³². No entanto, a associação entre fratura patológica e o risco de recorrência continua a ser controverso, nomeadamente pela associação encontrada no estudo de O'Donnell et al. (1994). O sexo dos doentes não teve influência significativa na taxa de recorrência, tal como no estudo de Klenke F. et al. (2011)¹⁰ e em vários outros estudos prévios.

Contrariamente aos resultados de Turcotte, R. E. et al. (2002) mas à semelhança dos estudos realizados pelo Arbeitsgemeinschaft Knochentumoren (2008)¹³ e por Gouin F. et al (2013)¹⁶, verificou-se que, neste estudo, a taxa de recidiva após intervenção de tumor primário ou de tumor recorrente foi semelhante.

O tempo até ao diagnóstico de recorrência, segundo a literatura⁷, encontra-se geralmente entre os 12-18 meses e raramente depois dos 3 anos, em conformidade, portanto, com os tempos obtidos no CHP.

Denosumab pré-operatório foi prescrito a um doente com tumor de grandes dimensões localizado no acetábulo, por ter sido considerado que a intervenção local não seria suficiente e a remoção em bloco resultaria em grande morbilidade. Após o tratamento prévio com Denosumab, foi verificada uma resposta óssea com diminuição da zona de osteólise e aumento da densidade óssea, o que permitiu realizar intervenção local que se mostrou curativa. Outro doente com tumor recidivante e de localização sacroilíaca, foi submetido a terapia com Denosumab. A localização, a dimensão e a intervenção prévia tornavam a cirurgia não aconselhável, pelo que se procedeu à prescrição de Denosumab e foi tomada uma atitude expectante. A redução da atividade tumoral e a melhoria clínica e imagiológica verificadas suportaram a opção de continuar a administração de Denosumab como única terapêutica, mantida há mais de 10 anos. Esta eficácia do Denosumab foi também demonstrada noutros estudos, inclusivamente nos estudos de fase 2, em que se observou que 90% dos doentes que necessitavam de cirurgia com grande potencial de morbilidade foram submetidos a uma cirurgia com menos morbilidade ou não necessitaram cirurgia e que houve uma melhora clínica em 61%, ainda antes da cirurgia. Nos doentes em que a cirurgia não estava aconselhada

verificou-se uma melhora clínica em 40% e uma melhoria imagiológica em 72% dos doentes¹².

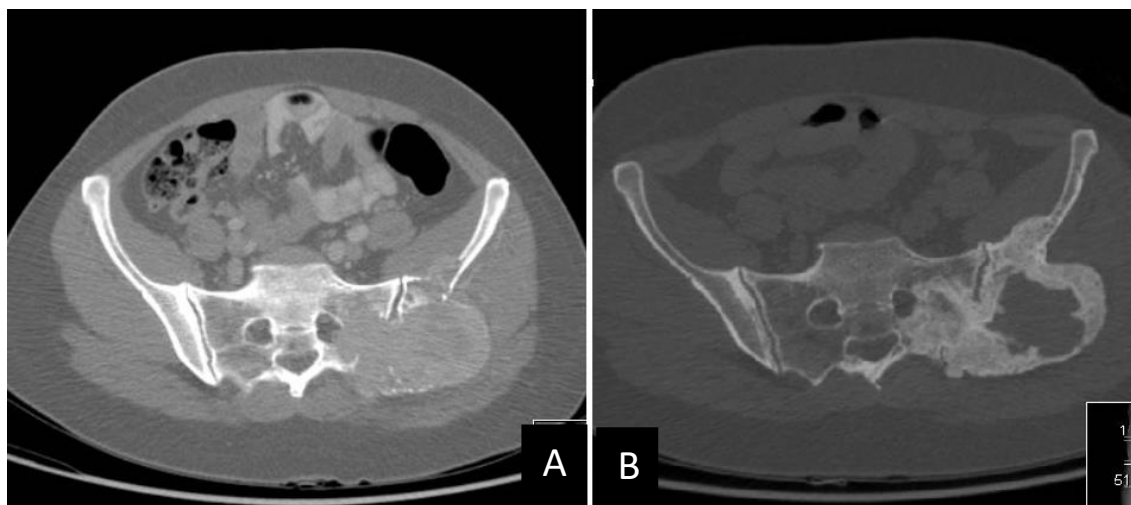


Figura 5 - A-TAC de Tumor de Células Gigantes na bacia, Grau 3; B- TAC após 1 ano de terapia com Denosumab

Conclusão

Com a análise da literatura atual, pode dizer-se que Tumores de Células Gigantes estão ainda envoltos em grandes controvérsias tanto a nível do seu estudo epidemiológico, como tratamento e fatores de prognóstico. No entanto, neste estudo foi possível corroborar dados de vários outros estudos longitudinais recentes, como a idade média ao diagnóstico entre os 20-40 anos, uma maior incidência e idade mais avançada no sexo feminino e que o sexo não se relaciona com a atividade tumoral. Ainda de notar a resposta positiva à administração de Denosumab pré-operatório e como terapia continuada, sem que fossem relatados efeitos adversos. Fatores como o sexo, fratura patológica ou idade não tiveram influência no prognóstico, pelo que os fatores mais importantes se deverão prender com a própria intervenção e possivelmente com fatores citogenéticos sobre os quais novos estudos devem procurar incidir. Estudos com uma maior amostra continuam a ser necessários, especialmente focando as diferentes terapêuticas, com o intuito de definir com maior clareza as práticas com o maior sucesso na prevenção da recidiva, o que neste estudo não se mostrou viável pela terapêutica quase uniforme a todos os casos.

Bibliografia

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 2013:321-324.
2. Werner M. Giant cell tumour of bone: Morphological, biological and histogenetical aspects. *Int Orthop*. 2006;30(6):484-489. doi:10.1007/s00264-006-0215-7.
3. Lin F, Hu Y, Zhao L, et al. The epidemiological and clinical features of primary giant cell tumor around the knee : A report from the multicenter retrospective study in china. *J Bone Oncol*. 2016;5(1):38-42. doi:10.1016/j.jbo.2016.02.001.
4. Amelio JM, Rockberg J, Hernandez RK, et al. Population-based study of giant cell tumor of bone in Sweden (1983 – 2011). *Cancer Epidemiol*. 2016;42:82-89. doi:10.1016/j.canep.2016.03.014.
5. Freeman J, Oushy S, Schowinsky J, Sillau S, Youssef AS. Invasive Giant Cell Tumor of The Lateral Skull Base: A Systematic Review, Meta-analysis and Case Illustration. *World Neurosurg*. 2016. doi:10.1016/j.wneu.2016.05.086.
6. Sobti A, Agrawal P, Agarwala S, Agarwal M. Giant Cell Tumor of Bone - An Overview. *Arch bone Jt Surg*. 2016;4(1):2-9. doi:10.1007/s11912-002-0067-2.
7. Turcotte RE. Giant Cell Tumor of Bone. *Orthop Clin North Am*. 2006;37:35-51. doi:10.1016/j.ocl.2005.08.005.
8. Purohit S PD. Imaging of giant cell tumor of bone. *Indian J Orthop*. 2007;41:91-96.
9. Chakarun CJ, Forrester DM, Gottsegen CJ, Patel DB, White E a, Matcuk GR. Giant cell tumor of bone: review, mimics, and new developments in treatment. *Radiographics*. 2013;33(1):197-211. doi:10.1148/rg.331125089.
10. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, Rose PS, Sim FH. Giant cell tumor of bone: Risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res*. 2011;469(2):591-599. doi:10.1007/s11999-010-1501-7.
11. Szendrői M. Review article: Giant-Cell Tumour of Bone. *J Bone Jt Surg*. 2004;86(1):5-12. doi:10.1302/0301-620X.86B1.14053.
12. López-Pousa A, Broto JM, Garrido T, Vázquez J. Giant cell tumour of bone: new

- treatments in development. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(6):419-430.
doi:10.1007/s12094-014-1268-5.
13. Knochentumoren A. Local Recurrence of Giant Cell Tumor of Bone After Intralesional Treatment with and without Adjuvant Therapy. *J Bone Jt Surg*. 2008;90(5):1060. doi:10.2106/JBJS.D.02771.
 14. Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, Al. E. Giant cell tumor of long bone: a Canadian Sarcoma Group study. *Clin Orthop Relat Res*. 2002;397:248–258.
 15. Ghert M, Algawahmed H, Turcotte R, Farrokhyar F. High-speed burring with and without the use of surgical adjuvants in the intralesional management of giant cell tumor of bone: A systematic review and meta-analysis. *Sarcoma*. 2010;2010. doi:10.1155/2010/586090.
 16. Gouin F, Dumaine V. Local recurrence after curettage treatment of giant cell tumors in peripheral bones: Retrospective study by the GSF-GETO (French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups). *Orthop Traumatol Surg Res*. 2013;99(6 SUPPL):S313-S318. doi:10.1016/j.otsr.2013.07.006.
 17. Kivioja AH, Blomqvist C, Hietaniemi K, Al. E. Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: a Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years. *Acta Orthop*. 2008;79(1):86–93.
 18. Fraquet N, Faizon G, Rosset P, Phillipeau JM, Waast D, Gouin F. Long bones giant cells tumors: Treatment by curettage and cavity filling cementation. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2009;95(6):402-406. doi:10.1016/j.otsr.2009.07.004.
 19. Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, Carter SR, Grimer RJ. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone? *Clin Orthop Relat Res*. 2005;435:211–218.
 20. Cheng YY, Huang L, Lee KM, Xu JK, Zheng MH, Kumta SM. Bisphosphonates Induce Apoptosis of Stromal Tumor Cells in Giant Cell Tumor of Bone. *Calcif Tissue Int*. 2004:71-77. doi:10.1007/s00223-004-0120-2.
 21. Fung L, Chuen K, Madhukar S, Huang L, Cheung T, Francis J. Bisphosphonates reduce local recurrence in extremity giant cell tumor of bone : A case – control study. *Bone*. 2008;42:68-73. doi:10.1016/j.bone.2007.08.038.
 22. Arpornchayanon O, Leerapun T. Effectiveness of Intravenous Bisphosphonate in

- Treatment of Giant Cell Tumor: A Case Report and Review of the Literature. 2008;91(10).
23. Heijden LVD et al. The Clinical Approach Toward Giant Cell Tumor of Bone. *Oncologist*. 2014;550-561.
 24. Rock M. Curettage of giant cell tumor of bone: factors influencing local recurrences and metastasis. *Chir Organi Mov*. 1990;75(Suppl.1:204-205.
 25. Masui F, Ushigome S, Fuji K. Giant cell tumor of bone : A clinicopathologic study of prognostic factors. *Pathol Int*. 1998;(November 1997):723-729.
 26. Siebenrock KA, Unni KK, Rock MG. Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs. *J Bone Jt Surg*. 1998;80(January).
 27. Chan CM, Adler Z, Reith JD, Jr CPG. Risk Factors for Pulmonary Metastases from. *J Bone Jt Surg*. 2015:420-428.
 28. Unni K, Inwards CY. Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 10,165 cases. *Philadelphia, PA Lippincott Williams Wilkins*. 2009.
 29. Goldenberg R, Campbell C, Bonfiglio M. Giant-cell tumor of bone. An analysis of two hundred and eighteen cases. *J Bone Jt Surg Am*. 1970;52:619-664.
 30. Errani C, Ruggieri P, Asenzio MAN, et al. Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treat Rev*. 2010;36(1):1-7. doi:10.1016/j.ctrv.2009.09.002.
 31. Larsson S, Lorentzon R, Boquist L. Giant-cell tumor of bone. A demographic, clinical, and histopathological study of all cases recorded in the Swedish Cancer Registry for the years 1958 through 1968. *J Bone Jt Surg Am*. 1975;57:167-173.
 32. Niu X, Zhang Q, Hao L, Ding Y, Li Y. Giant Cell Tumor of the Extremity: Retrospective Analysis of 621 Chinese Patients from One Institution. *J Bone Jt Surg Am*. 2012;94-A(5):461-467. doi:10.2106/JBJS.J.01922.
 33. Dominkus M, Ruggieri P, Bertoni F, et al. Histologically verified lung metastases in benign giant cell tumours--14 cases from a single institution. *Int Orthop*. 2006;30(6):499-504. doi:10.1007/s00264-006-0204-x.