

# TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DO OSSO

CÁRMEN PERES CALÇADA, ISABEL SILVA, HELENA CUNHA, TOMÉ FERNANDES  
Departamento de Radioterapia. Instituto Português de Oncologia. Centro de Oncologia do Porto. Porto

## RESUMO

O tumor de células gigantes do osso é uma entidade rara. Só 7,5 a 15% são malignos e correspondem a 0,5% de todos os tumores ósseos malignos primários. Este caso clínico tem uma localização (isquiática) pouco frequente neste tipo de tumores (cerca de 0,6%). Foi tratado só com Radioterapia (RT) por ser uma lesão extensa em que a Cirurgia (CR) implicaria uma desarticulação da anca e ressecção do ramo isquiático do ilíaco direito e resultaria numa grande incapacidade funcional. Dez anos após o tratamento está vivo, sem evidência clínica de tumor, com membro inferior direito funcional e sem edema.

## SUMMARY

### Giant Cell Bone Tumors: Case report and review of the literature

Giant Cell bone tumors are a rare entity. Only 7,5 to 15% are malignant tumors and correspond to 0,5% of all primary malignant bone tumors. This case report has an unusual localization (ischium) for this kind of tumor ( $\pm 0,6\%$ ). The patient was treated with Radiotherapy alone, because local extension of the disease would require very aggressive surgery with functional implications. Ten years after treatment, the patient is alive without clinical evidence of disease, and without functional impairments.

## INTRODUÇÃO

Os tumores ósseos com células gigantes na sua composição sempre foram controversos. Todos os tumores com um componente de células gigantes foram considerados intimamente relacionados.

As lesões que frequentemente são confundidas com os tumores de células gigantes são: quistos ósseos aneurismáticos, tumor "acastanhado" da osteíte fibrosa cística e o granuloma reparativo de células gigantes da mandíbula.

O curso clínico e o comportamento biológico dos tumores de células gigantes do osso não foi devidamente caracterizado nos primeiros estudos sobre o assunto porque foi apresentado conjuntamente com outro tipo de lesões.

Apesar desta patologia ter sido descrita pela primeira vez por Cooper e Travers em 1818, só em 1940 foi separada das suas variantes por Jaffe, Lichtenstein e Portis e identificada como uma entidade com características radiológicas, histológicas e clínicas próprias.

## CASO CLÍNICO

Indivíduo do sexo masculino, com 47 anos, casado e gasoleiro de profissão.

A primeira manifestação da doença foi dor na nádega direita com a corrida ou com o salto, em Outubro de 1984.

Consultou o médico pela primeira vez, passado um ano, tendo tido como diagnóstico: provável artrose. Dois anos após o 1.º sintoma efectuou Rx da bacia, cujo

relatório referiu “*Condrossarcoma no isquion direito*”.

Nos antecedentes pessoais há a referir apendicectomia aos 31 anos e um acidente de viação aos 32 anos com fractura da rótula direita tratada com exêrese cirúrgica que condicionou dificuldade na flexão do joelho. Nos antecedentes oncológicos familiares tem uma avó com Cancro da mama e um tio com Cancro da laringe.

Foi enviado ao IPOFG-Centro de Oncologia do Porto. Queixava-se de dores na articulação coxo-femural direita, claudicação sobretudo na deambulação rápida e endurecimento da raiz da coxa direita. No exame físico apresentava: bom estado geral e obesidade; tumefacção da face interna da raiz da coxa direita de 4x4,5 cm, mal delimitada, dura e dolorosa à palpação profunda. Não tinha adenopatias periféricas palpáveis e a palpação hepática era normal. O toque rectal, com palpação prostática era normal.

Exames efectuados:

- Rx torax de Outubro 1986 ’ “normal.”
- Rx da bacia de Novembro 1986 (Fig. 1) ’ “... *lesão osteolítica e expansiva com cerca de 10 cm de maior diâmetro, que causa destruição do ramo isquio-púbico direito, suspeita de tumor ósseo primário (tumor de células gigantes? quisto ósseo aneurismático?) ou secundário.*”



Fig. 1 - Rx da bacia de 3-11-86 (Entrada no IPO)

- Cintilograma ósseo de Fevereiro 1987 ’ “Zona de extensa fixação electiva dos difosfonatos em lesão vegetante do isquion Direito na dependência de lesão tumoral primitiva. Sem outros focos que possam sugerir envolvimento metastático secundário”.

- Estudo analítico ’ Fosfatase alcalina elevada (141 U/l); restantes valores normais.

Em Janeiro de 1987 efectuou biópsia incisional da tumefacção do ramo isquio-púbico direito cujo relatório histológico revelou: “*neoplasia com numerosos osteoclastos sugestiva de osteoclastoma*”.

Visto o tumor ser irressecável e não ser quimiossen-

sível, a decisão terapêutica foi efectuar Radioterapia.

A TAC de planeamento (Fig. 2) do tratamento de Radioterapia revelou uma lesão com cerca de 8 cm no ramo isquio-púbico direito com adelgaçamento da cortical e mesmo evidência de rotura em alguns pontos, sem significativo componente de partes moles e com desvio da bexiga e próstata para a esquerda.

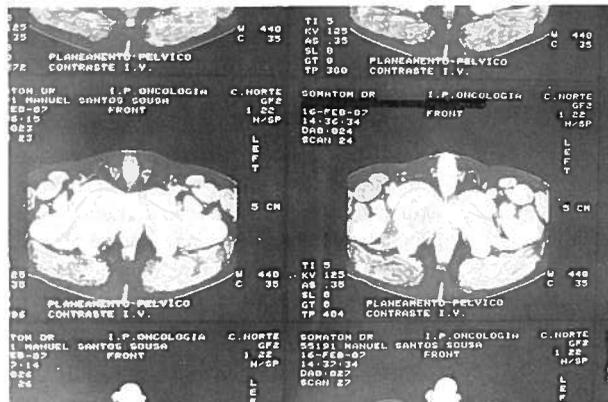


Fig. 2 - TAC de planeamento do tratamento de Radioterapia

Iniciou RT com campos pélvico-femorais direitos Antero-Posterior e Postero-Anterior com  $^{60}\text{Co}$  a 200 cGy(T)/dia a meia espessura. Totalizou uma dose de radiação de 6000 cGy(T). Suspendeu o tratamento durante 12 dias ao fim de 4 semanas por irritação hemorroidária grave. No final da Radioterapia queixava-se de dores na anca direita e polaquiúria. O Rx da bacia (final da Radioterapia) revelava destruição do ramo isquio-púbico direito, bem como fractura patológica do ramo púbico superior.

Seis meses após o final da Radioterapia, do ponto de vista clínico, apresentava marcha com discreta claudicação e sem outras queixas, nomeadamente dores. No Rx da bacia e TAC pélvica notava-se que a lesão se mantinha com as mesmas dimensões do exame anteriormente efectuado, sendo de salientar apenas que apresentava um aspecto mais denso das suas trabeculações internas, que se encontravam espessadas, provavelmente em relação com a terapêutica efectuada (Fig. 3).

Nesta altura foi posta em questão se a doença estaria controlada e se haveria benefício em efectuar cirurgia ou não. Foi decidido manter o doente em vigilância.

Um ano após o tratamento, o Rx da bacia revelou uma trabeculação ainda mais espessa e um início de calcificação, sem aumento da lesão.

O Rx da bacia, 3 anos após a Radioterapia, demonstra a lesão com limites mais definidos e mais calcificada (Fig. 4). Efectuou também uma RM pélvica que revelou uma lesão expansiva, destrutiva, de contornos irregulares mas bem delimitados, com 10 cm de maior diâmetro e com pequenas áreas de calcificação.

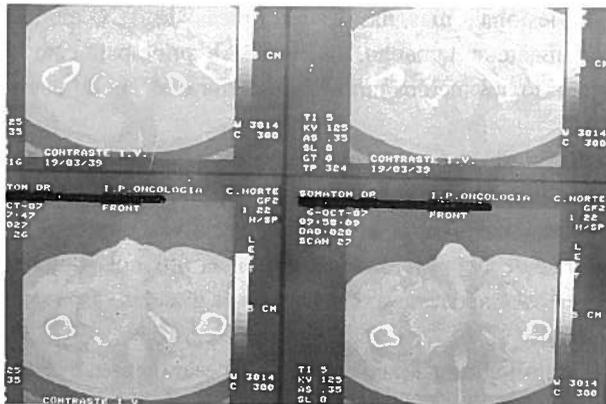


Fig.3 - TAC pélvica de 6-10-87 (cerca de meio ano após o tratamento)



Fig.4 - RX da bacia de 13-2-90 (cerca de 3 anos após o tratamento)

Realizou outra RM pélvica (Fig. 5) 1 ano após a primeira, que revelou estabilidade dimensional da lesão mas não excluiu com segurança a hipótese de persistência tumoral, dada a existência de uma ligeira “captação” de contraste.

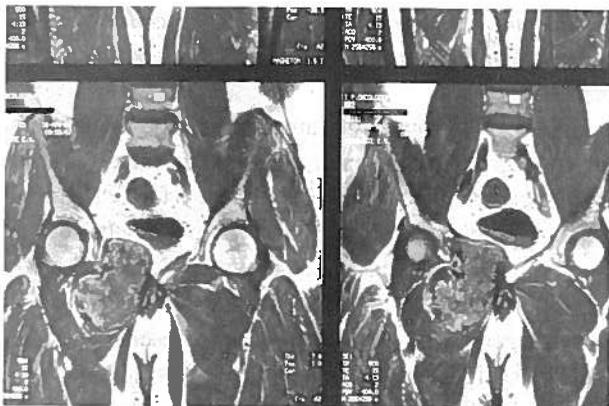


Fig.5 - RM pélvica de 16-4-91 (com contraste E.V.)

Dez anos após Radioterapia o doente queixa-se de edema do MID (membro inferior direito) e nega dores ou limitação da mobilidade do membro. Ao exame físico apresenta bom estado geral e obesidade acentuada (108 Kg) que dificulta a observação. Está sem sinais de recidi-

va tumoral na anca direita. Não tem adenopatias palpáveis. Tem como efeitos laterais da Radioterapia, fibrose acentuada e pigmentação da região inguinal, raiz da coxa e nádega direitas. Apresenta também linfedema moderado do MID.

O Rx torax de Janeiro de 1994 é normal e o Rx da Coluna lombo-sagrada e bacia de Fevereiro de 1997 (Fig. 6), demonstrou uma lesão expansiva do ramo púbico direito, com as características já descritas nos exames anteriores mas agora com cerca de 12cm de maior diâmetro.

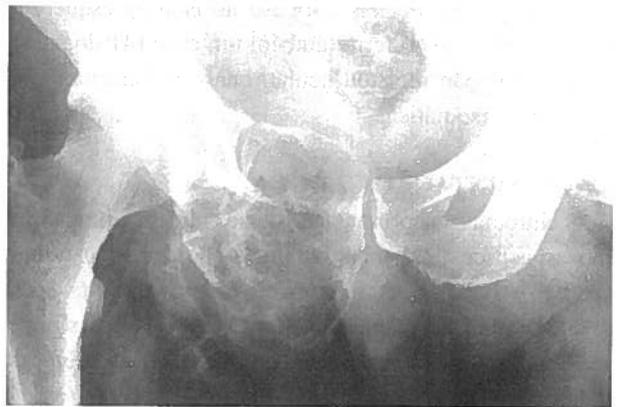


Fig.6 - RX da coluna lombo-sagrada e bacia de 26-2-97

## COMENTÁRIOS

### EPIDEMIOLOGIA E CURSO DA DOENÇA

O tumor de células gigantes do osso corresponde a 4 a 8% de todos os tumores ósseos e a 0,5% de todos os tumores ósseos malignos primários<sup>1</sup>. É mais frequente nas mulheres, numa razão H/M de 3/2 e a maioria surge na 3ª. e 5ª. década de vida (há poucos casos descritos após os 60 anos). É muito menos frequente na raça negra do que na raça caucasiana e é um dos tumores ósseos mais frequentes na China (onde é mais frequente nos homens).

Só 7,5 a 15% dos TCG (Tumores de Células Gigantes) são malignos, sendo que os tumores benignos são mais frequentes na mulher e os malignos no homem.

Os TCG são mais frequentes em doentes com Doença de Paget óssea.

Os TCG benignos têm uma grande propensão à recorrência local. 81% das recorrências após Cirurgia, surgem nos 2 primeiros anos<sup>2</sup>.

A transformação maligna foi registada quer após o tratamento só com Radioterapia quer só com Cirurgia. Só que a degenerescência maligna após Cirurgia surge mais cedo (1 a 2 anos após) e é de grau histológico inferior em relação à observada após Radioterapia.

Em situações raras, os TCG benignos podem metastasi-

zar para os pulmões, sem transformação maligna<sup>3</sup>.

## LOCALIZAÇÃO

Os TCG surgem na epífise dos ossos longos, quase sempre envolvem também a metáfise e crescem para além da cartilagem articular.

As três localizações mais frequentes dos TCG (55% dos casos) são a extremidade distal do fémur, a proximal da tíbia e a distal do rádio<sup>4</sup>.

A localização do presente caso clínico é muito rara. Numa revisão de 222 TCG efectuada por Goldenberg et al<sup>4</sup>, foi registado apenas um caso no isquion esquerdo. Mnaymneh et al<sup>5</sup> referiu também um caso (41 doentes) e McGrath<sup>6</sup> não registou nenhum caso (52 doentes) de localização isquiática.

## APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sintomas de apresentação desta entidade clínica não são específicos. Os mais habituais são dor e/ou tumefacção<sup>4,6</sup>. Pode haver fractura patológica e, por vezes, sem sintomas precedentes. A duração dos sintomas pode ser longa e, em alguns casos, os doentes fazem outros tratamentos antes de ser feito o diagnóstico correcto.

Em algumas situações, os sintomas referidos relacionam-se com a localização da lesão, por exemplo dor ciática e/ou sintomas de compressão da cauda equina, nos tumores do sacro.

## ESTUDOS DE IMAGEM E LABORATORIAIS

No Rx simples manifestam-se como uma lesão predominantemente lítica, na epífise dos ossos longos, com adelgaçamento e expansão do cortex. Geralmente não há reacção do periósseo. Pode haver extensão aos tecidos moles e também fractura patológica. É comum encontrar-se extensão para a extremidade articular. Não é possível distinguir lesões benignas de malignas com o Rx.

Após Radioterapia, as lesões podem ossificar gradualmente, com esclerose da área da lesão<sup>7</sup>, como tivemos oportunidade de observar no presente caso clínico.

Está descrita uma reacção muito rara, denominada Fenómeno de Herendeen, que consiste num alargamento rápido e paradoxal de um TCG, que havia reduzido após RT<sup>4,7,8</sup> e que surge depois de algumas semanas até 6 meses. A lesão pode manter-se aumentada por meses mas sem implicar um agravamento do prognóstico.

A TAC dá boas imagens nas lesões pélvicas (inclusivé no isquion e sacro), especialmente se há suspeita de massa de tecidos moles. É melhor do que a RM para demonstrar a cortical do osso.

A RM não detecta pequenas áreas de calcificação

intra-lesional, mas nas lesões típicas de TCG define claramente o tamanho, os limites e principalmente a extensão aos tecidos moles com maior eficácia do que a TAC.

Na arteriografia é frequente observar-se marcada vascularização tumoral com formação de fístulas Arterio-Venosas mas não há correlação entre a vascularização e o grau de agressividade da lesão. É útil nos tumores pélvicos para definir a relação com os grandes vasos sanguíneos.

O cintilograma ósseo com <sup>99</sup>Tc, apesar de pouco específico, é muito sensível e pode complementar o estudo com o Rx simples. Na maior parte dos casos permite excluir o quisto ósseo aneurismático do diagnóstico diferencial.

Os exames laboratoriais são pouco específicos. As células gigantes multinucleadas são ricas em fosfatase ácida, no entanto só raramente ela está elevada no sangue.

## PATOLOGIA

Embora as células tumorais sejam ainda de origem incerta, os TCG são compostos por 2 elementos: o estroma e as células gigantes. As células gigantes são presumivelmente o resultado da fusão de núcleos de células do estroma<sup>1</sup>: muitas delas têm 20 a 35 núcleos. A proeminência destas células chama a atenção e, por vezes, cria confusão na distinção entre TCG benigno e maligno, mas o estroma é que deve ser estudado (celularidade, actividade mitótica, variações).

Nascimento et al<sup>9</sup> definiu TCG maligno como: "*a characteristic pattern of giant cells and stromal cells in which the appearance of the stromal cells in many microscopic fields gives the tissue a clearly sarcomatous picture*".

Jaffe et al<sup>10</sup> propuseram uma graduação destes tumores em 3 graus. No entanto, a maioria dos autores, hoje, é unânime em afirmar que o grau não é factor de prognóstico e não se relaciona com o comportamento destes tumores. De tal forma que, por vezes, lesões classificadas como benignas se comportam como malignas<sup>3</sup>.

Uehlinger<sup>11</sup> fez uma alegoria interessante entre os TCG e o julgamento final dos cristãos com a sua "distribuição" pelo Céu, Inferno e Purgatório. Para os TCG também seria necessário um estado intermédio entre o maligno e o benigno e criou a noção de tumor "semi-maligno" (Fig. 7).

O termo osteoclastoma tende a ser abandonado porque as células gigantes podem ter semelhanças morfológicas com os osteoclastos mas não têm uma origem comum

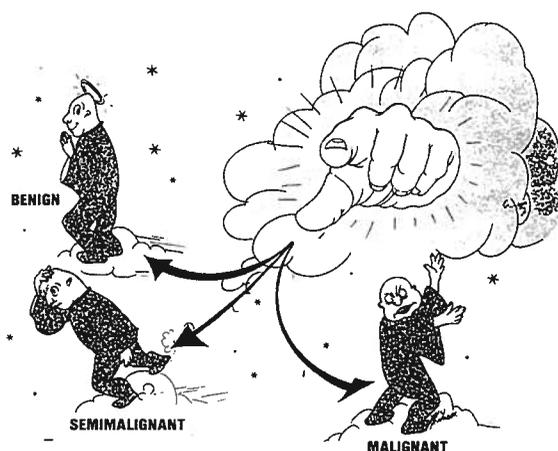


Fig.7 - Tumor semi-maligno (Adaptado da Ref. 11)

nem participam na reabsorção óssea.

### TRATAMENTO

A curetagem está associada a uma alta taxa de recorrência (85%). Goldenberg<sup>4</sup> recomenda que, se se utilizar a curetagem, com ou sem enxerto ósseo, ela deve ser empregue apenas em lesões benignas, pequenas, com o cortex intacto e com sintomatologia há menos de 3 meses. A curetagem com enxerto ósseo é recomendada para os tumores benignos localizados nas extremidades proximal e distal do fêmur, proximal da tíbia e no sacro.

A ressecção em bloco (todo o tumor mais osso e músculos adjacentes), com ou sem enxerto ósseo, é recomendada para os TCG malignos, com perfuração do cortex, localizados nas extremidades proximal do radio e perónio, distal do cúbito, nos ossos tubulares curtos da mão e pé, no cóccix, sacro e nos ossos pélvicos. Deve-se efectuar ressecção com enxerto ósseo nos tumores localizados nas extremidades proximal ou distal do úmero, distal do radio, proximal ou distal do fêmur e distal do perónio.

A amputação como primeira abordagem terapêutica deve ser reservada para os tumores malignos com perfuração do cortex e invasão dos tecidos moles adjacentes em que não é possível efectuar com segurança uma ressecção em bloco (com ou sem enxerto ósseo).

Segundo McGrath<sup>6</sup>, uma recorrência dum TCG típico que aparece nos 2 primeiros anos após tratamento não é maligna e pode ser tratada com ressecção ou, se for uma lesão pequena, com nova curetagem e enxerto ósseo, sem biópsia. No entanto, se a recorrência surgir após 5 anos do primeiro tratamento, é suspeita de malignidade e deve-se efectuar biópsia da lesão. Se o tumor não teve alteração histológica, uma ressecção em bloco é suficiente mas, se houve transformação maligna (geralmente

para um fibrossarcoma), é necessário uma amputação adequada e nestes casos o prognóstico é mau.

O papel da Radioterapia nos TCG tem sido motivo de discussão.

Alguns estudos que referiram bons resultados no tratamento só com Radioterapia, foram criticados por incluírem frequentemente lesões benignas, como o quisto ósseo aneurismático, em vez do TCG. Outros, indicaram que a irradiação resultou em altas taxas de recorrência e de transformação maligna<sup>6</sup>.

Estes casos de transformação maligna foram usados para justificar a não utilização da Radioterapia como tratamento definitivo. No entanto, se analisarmos cuidadosamente os trabalhos destes autores, verificamos que, na sua maioria, não dão informações sobre o tratamento de RT efectuado, nomeadamente doses, energia, tempo de tratamento e equipamento utilizado<sup>7</sup>.

As doses totais referidas tiveram grandes variações (de 3000 a 9500 cGy) e muitas vezes utilizou-se a técnica de *split course*. Segundo Harwood et al<sup>8</sup>, a transformação maligna pode ser atribuída ao uso de radiação de ortovoltagem, tratamentos em *split course* e/ou à selecção de tumores mais agressivos para serem tratados com Radioterapia por recidiva após Cirurgia ou Quimioterapia.

Actualmente, com os meios disponíveis de tratamento e aparelhos de megavoltagem, é possível uma optimização de tratamento que nos oferece maior segurança e que reduz ao mínimo o risco de malignização dos TCG pela radiação.

Enquanto os TCG do esqueleto apendicular podem ser correctamente tratados com Cirurgia, o mesmo não acontece com os do esqueleto axial. Sempre que há dificuldade em realizar Cirurgia, a Radioterapia tem um papel fundamental no tratamento da doença<sup>7,12</sup> com preservação funcional. Usam-se doses de 5000 a 6000 cGy T, em fracções de 180 a 200 cGy T, num curso único diário, com megavoltagem, obtendo-se uma taxa de controle local de 85%<sup>12</sup>. A resposta à radiação, habitualmente é lenta<sup>13,15</sup> e este facto deve ser tido em atenção na avaliação clínica e radiológica após Radioterapia. Nos casos em que a lesão se demonstrar radioresistente, a Cirurgia ainda pode ser considerada e com o benefício da diminuição da irrigação sanguínea tumoral pela radiação (o facto de serem tumores muito vascularizados, por vezes dificulta a Cirurgia).

A Radioterapia também pode ser utilizada como adjuvante da Cirurgia, numa dose de 3000 a 5000 cGy T, com megavoltagem. Dahlin<sup>14</sup> referiu melhores resultados no controle local e cura, com excisão mais Radioterapia, do que só com excisão de tumores do esqueleto axial.

Chen<sup>12</sup> defende que uma dose de 4000 cGy T, após remoção tumoral (completa ou não) ou em casos de recorrência, pode ajudar a obter a cura. Este autor referiu que os 10 casos tratados, sendo 2 após excisão completa, 6 com suspeita de tumor residual e 2 recorrências, estavam sem evidência de tumor ao fim de um tempo médio de 9,5 anos.

### PROGNÓSTICO

Alguns autores advogam uma menor agressividade tumoral nos casos de TCG associados a Doença de Paget<sup>1</sup>. No entanto, Goldenberg<sup>4</sup>, numa revisão da literatura, registou 26 doentes com TCG associados a Doença de Paget e referiu que o comportamento da lesão estava relacionado com o tipo de tumor (benigno ou maligno) independentemente da associação com a Doença de Paget.

A taxa de recorrência dos TCG depende essencialmente do tipo de tratamento efectuado.

McGrath<sup>6</sup> fez um estudo cuidado dos factores de prognóstico e concluiu que:

- Não há uma relação constante entre a gravidade e duração dos sintomas e o grau de agressividade do tumor;
- A presença de fracturas patológicas não é sinal de pior prognóstico;
- Os tumores em locais pouco frequentes, rapidamente expansivos, são agressivos;
- O grau histológico não é factor de prognóstico nem serve como orientação para a escolha do tipo de tratamento;
- Os tumores localizados no sacro têm pior prognóstico.

### CONCLUSÃO

O TCG tem um comportamento clínico relativamente imprevisível. Em 7,5 a 15% dos casos são malignos e comportam-se como tal, mas a maioria, embora considerados benignos, têm uma alta taxa de recorrência local (45-60%). Há referência a casos de metastização pulmonar. Podem adquirir maior agressividade após recorrência e podem sofrer transformação maligna.

O tratamento de escolha para estes tumores é a Cirurgia. Alguns autores referem melhoria do controle local, com diminuição das recorrências e melhoria da sobrevida global, com a associação de Radioterapia.

A Radioterapia tem um papel importante no tratamento das lesões do esqueleto axial em que a Cirurgia não é exequível, após ressecção incompleta e nas recorrências..

O isquion é uma localização rara do TCG (cerca de 0,6%) e requer uma abordagem terapêutica individualizada.

Qualquer atitude terapêutica baseada apenas nos achados radiológicos após Radioterapia, deve ser ponderada pois, tal como pudemos verificar neste caso clínico, esses achados são de difícil interpretação.

Os conhecimentos sobre esta entidade clínica, têm evoluído mas ainda há vários pontos a necessitar de um melhor esclarecimento. Seriam benéficos mais estudos, de preferência prospectivos, sobre: a correlação clínico-patológica; as causas, detecção e tratamento das recorrências; os factores de prognóstico e as diferentes abordagens terapêuticas, nomeadamente o papel da Radioterapia (como adjuvante e como tratamento único).

### BIBLIOGRAFIA

1. PEREZ CA, LUTHER WB: Principles and Practice of Radiation Oncology, Second edition, J.B. Lippincott Company - Philadelphia, 1991; Chap. 66: p. 1382
2. HUTTER RVP, WORCESTER JW, FRANCIS KC et al: Benign and malignant giant cell tumors of bone. *Cancer*, 1962, 15:653,
3. JEWELL JH, BUSH LF: Benign giant-cell tumor of bone with a solitary pulmonary metastasis: a case report. *The J Bone Joint Surg* 1964., 46-A, Nº. 4, June
4. GOLDENBERG RR, CAMPBELL CJ, BONFIGLIO M: Giant-cell tumor of bone: an analysis of two hundred and eighteen cases. *J Bone Joint Surg* 1970: 52-A, 4, June
5. MNAYMNEH WA, DUDLEYR, MNAYMNEH LG: Giant-cell tumor of bone: an analysis and follow-up study of the forty-one cases observed at the Massachusetts. General Hospital between 1925 and 1960, *J Bone Joint Surg* 1964: 46-A, 1, January
6. MCGRATH PJ: Giant-cell tumor of bone: an analysis of fifty-two cases, *The Journal of Bone and Joint Surg*, 1972: 54-B, 2, May
7. SEIDER MJ, RICH TA, AYALA AG, MURRAY JA: Giant-cell tumors of bone: Treatment with radiation therapy, *Radiology*, 1986, 161:537-540
8. HARWOOD AR, FORNASIER VL, RIDER WD: Supervoltage irradiation in the management of giant cell tumors of bone. *Radiology*, 1977, 125:223-226
9. NASCIMENTO AG, HUVOS AG, MARCOVE RC: Primary Malignant giant-cell tumor of bone, *Cancer*, 1979, 48:1393-1402
10. JAFFE HL, LICHTENSTEIN, LOUIS, PORTIS RB: Giant-cell tumor of bone. Its pathologic appearance, grading, supposed variants and treatment, *Arch Pathol* 1940, 30:993-1031
11. ANDREW G, HUVOS MD: Bone tumors: Diagnosis, treatment and prognosis, Second edition, W.B. Saunders Company, 1991, Chap.17: 429
12. ZHI XIAN CHEN et al: Radiation therapy of giant cell tumor of bone: analysis of 35 patients, *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 1986, 12:329-334
13. ACKERMAN, DEL REGATO'S: *Cancer: Diagnosis, Treatment and Prognosis*, Sixth Edition, The C.V. Mosby Company, Princeton, 1985; Chap. 18: 907
14. DAHLIN DC: Giant cell tumor of vertebrae above the sacrum, *Cancer*, 1977, 39:1350-1356
15. RUBIN P, MCDONALD S, QAZI R: *Clinical Oncology*, 7th Edition, W.B. Saunders Company, 1993, Chap 26: 509