

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

AVALIAÇÃO DO USO DE DENOSUMABE EM CARÁTER NEOADJUVANTE EM
PACIENTES PORTADORES DE TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DO OSSO
SUBMETIDOS À RESSECÇÃO CIRÚRGICA

Caio Pereira Ferrari

Rio de Janeiro
2024

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

AVALIAÇÃO DO USO DE DENOSUMABE EM CARÁTER NEOADJUVANTE EM
PACIENTES PORTADORES DE TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DO OSSO
SUBMETIDOS À RESSECÇÃO CIRÚRGICA

Caio Pereira Ferrari

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências

Orientador (es): Prof. Dr. Diego Pinheiro Aguiar
Prof^ª. Dr^ª. Amanda Cavalcanti

Rio de Janeiro
Fevereiro
2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

F375u Ferrari, Caio Pereira.

Avaliação do uso de denosumabe em caráter neoadjuvante em pacientes portadores de tumor de células gigantes do osso submetidos a ressecção cirúrgica / Caio Pereira Ferrari. — 2023.
87f.

Orientadores: Diego Pinheiro Aguiar e Amanda Cavalcanti
Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Rio de Janeiro, 2023.

1. Denosumabe. 2. Tumor de Células Gigantes do Osso. 3. Recidiva Local. 4. Metástase Pulmonar. 5. Ortopedia. I. Aguiar, Diego Pinheiro; Cavalcanti, Amanda, orient. II. Título.

NLM WE 258.

ATA DA COMISSÃO EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS APLICADAS AO SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO APRESENTADO E DEFENDIDO POR CAIO PIREIRA FERRARI

No vigésimo sétimo dia do mês de fevereiro de dois mil e vinte e quatro, às 10h, reuniu-se no Auditório nº 01 do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, a Comissão Examinadora da dissertação de Mestrado Profissional apresentada e defendida por Caio Pereira Ferrari, intitulada “Avaliação do uso de Denosumabe em caráter neoadjuvante em pacientes portadores de tumor de células gigantes do osso submetidos à ressecção cirúrgica”. A Comissão Examinadora foi organizada obedecendo ao disposto no Regulamento do Curso de Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, área de concentração em Morfologia, estando constituída pelos Professores: Arnaldo César Couto, docente colaborador do corpo do Mestrado Profissional, sendo designado, conforme o regulamento, Presidente da Banca; Marcelo Bragança dos Reis Oliveira da Universidade Federal do Rio de Janeiro; Juliana de Mattos Coelho Aguiar da Universidade Federal do Rio de Janeiro e Diego Pinheiro Aguiar como orientador e Amanda dos Santos Cavalcanti como coorientadora, sem direito a voto. Após haver o candidato apresentado os resultados de sua dissertação, obedecendo ao prazo regimental, foi dada a palavra aos examinadores para arguição na seguinte ordem: Juliana de Mattos Coelho Aguiar, Marcelo Bragança dos Reis Oliveira e Arnaldo César Couto, tendo o candidato respondido as perguntas formuladas. Logo após reuniu-se a Comissão Examinadora para proceder ao julgamento, tendo decidido..... APROVADO..... o candidato para receber o Grau de **Mestre** em Ciências. Nada mais havendo a tratar, o Presidente da Comissão deu por encerrado os trabalhos e foi lavrada a presente Ata que vai devidamente assinada pelos Examinadores, pelos orientadores e pelo aluno.

Rio de Janeiro, 27 de fevereiro de 2024.

Arnaldo César Couto

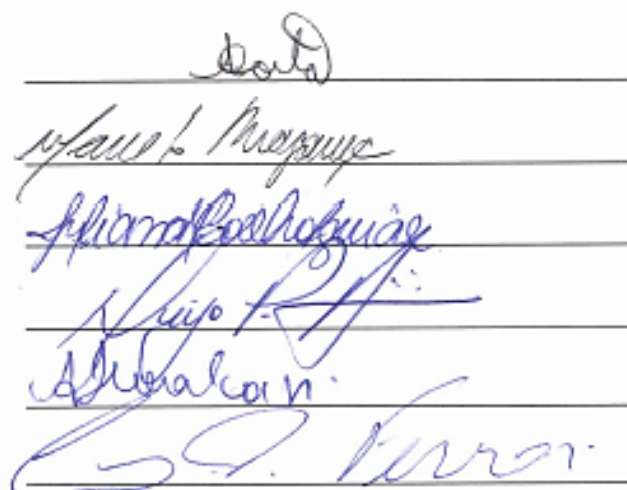
Marcelo Bragança dos Reis Oliveira

Juliana de Mattos Coelho Aguiar

Diego Pinheiro Aguiar

Amanda dos Santos Cavalcanti

Caio Pereira Ferrari

The block contains six handwritten signatures in blue ink, each written over a horizontal line. From top to bottom, the signatures correspond to: Arnaldo César Couto, Marcelo Bragança dos Reis Oliveira, Juliana de Mattos Coelho Aguiar, Diego Pinheiro Aguiar, Amanda dos Santos Cavalcanti, and Caio Pereira Ferrari.

AGRADECIMENTOS

Quero expressar meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas e forças que tornaram possível minha jornada até este momento especial em minha vida.

Primeiramente, sou profundamente grato a Deus, cujo apoio inabalável e orientação constante foram fundamentais para que eu chegasse até aqui. Sem Sua graça e direção, essa conquista não teria sido possível.

Em segundo lugar, quero agradecer de coração aos meus pais, Denise Ferrari e José Ferrari, e aos meus queridos irmãos, Naraiel Ferrari e Livia Ferrari, que sempre foram meu porto seguro, minha fonte de amor e apoio incondicional.

Gostaria também de expressar minha gratidão à Giovanna Cibotto, cujo apoio foi essencial para a continuidade do meu projeto, e tem sido para a construção da minha carreira e do nosso lar.

Um agradecimento especial à Profa. Dra. Amanda Cavalcanti, por sua paciência, carinho, dedicação e valiosos ensinamentos que foram fundamentais ao longo deste percurso.

À secretária Patrícia Pereira da Silva Costa, quero expressar minha profunda gratidão pelos esforços incansáveis em auxiliar na coleta dos dados necessários para a realização deste projeto.

Ao Dr. Walter Meohas e à Dra. Ana Cristina de Sá, meu sincero agradecimento por me incentivarem a iniciar o mestrado e continuá-lo proporcionando oportunidades valiosas.

Às patologistas Ana Luiza de Almeida, Anabela Caruso e Lidiana Cabral, quero agradecer pelo árduo trabalho na realização de análises das peças e lâminas, contribuindo significativamente para o desenvolvimento deste estudo.

A todos vocês, meu mais sincero e caloroso agradecimento por fazerem parte desta jornada e por tornarem este momento tão significativo em minha vida possível.

RESUMO

FERRARI, Caio. Avaliação do uso de denosumabe em caráter neoadjuvante em pacientes portadores de tumor de células gigantes do osso no INTO no período de 2013 a 2021. Rio de Janeiro, 2023. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Ministério da Saúde, 2023.

Os tumores de Células Gigantes (TCG) ósseos representam 20% de todos os tumores benignos do osso. Embora sejam localmente agressivos, a ocorrência de metástases é rara e o tratamento padrão para o TCG é a cirurgia. Em 2013, a terapia com Denosumabe foi aprovada para casos irressecáveis ou com alto risco de morbidade após ressecção cirúrgica. Este estudo teve como objetivo avaliar a eficácia da terapia neoadjuvante com Denosumabe em pacientes com TCG que foram submetidos à ressecção ampla no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO). Foi realizado um estudo retrospectivo e analítico com 51 pacientes diagnosticados com TCG ósseo, tratados entre janeiro de 2013 e dezembro de 2021. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 1) grupo "Convencional" (n=35), que incluiu pacientes submetidos apenas à cirurgia de ressecção; 2) grupo "Denosumabe" (n=16), que incluiu pacientes tratados com Denosumabe antes da cirurgia de ressecção. Ambos os grupos excluíram pacientes com metástases ou recidiva prévias ao tratamento e tiveram um acompanhamento pós-cirúrgico mínimo de seis meses. Pacientes submetidos à cirurgia intralesional foram excluídos do estudo. Dos 51 pacientes avaliados, 54,9% eram do sexo feminino e 70,5% encontravam-se na faixa de 15 a 39 anos de idade. Do grupo Denosumabe, 18,8% manifestaram eventos adversos, sendo a alopecia e a osteonecrose asséptica da mandíbula reportadas por dois pacientes cada, e náuseas referida por um paciente. No total, 5 pacientes evoluíram com recidiva local da lesão, sendo 3 do grupo Denosumabe (3/16; 18,8%) e 2 do grupo Convencional (2/35; 5,7%). Quatro pacientes evoluíram com metástase pulmonar, onde 2 pacientes pertenciam ao grupo Denosumabe (2/16; 12,5%) e 2 pacientes pertenciam ao grupo Convencional (2/35; 5,7%). Na resposta radiológica à medicação, 50% dos pacientes experimentaram uma redução no tamanho do tumor e 75% demonstraram formação de halo de esclerose. Na análise histológica, constatou-se que a maior parte (13/16; 81,3%) apresentava prevalência de células estromais, com neoformação óssea em 100% dos casos e presença de fibrose e/ou hialinização em 93,8% (15/16) dos casos. Tanto a resposta histológica quanto a radiográfica não demonstraram associação estatísticas com o desfecho clínico. As limitações do estudo incluem a amostra pequena e restrita a um único centro de atendimento. Em conclusão, este trabalho oferece informações valiosas sobre o tratamento do TCG com Denosumabe, apesar das limitações mencionadas, sugerindo que mais estudos sejam realizados para a aplicação clínica dos achados e para o planejamento de pesquisas futuras.

Palavras chave: Denosumabe. Tumor de Células Gigantes do Osso. Recidiva Local. Metástase Pulmonar.

ABSTRACT

FERRARI, Caio. Evaluation of the use of denosumab as neoadjuvant treatment in patients with giant cell tumor of the bone at INTO in the period from 2013 to 2021. Rio de Janeiro, 2023. Dissertation (Master's in Applied Sciences to the Musculoskeletal System) – National Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health, 2023.

Giant Cell Tumors (GCT) of the bone represent 20% of all benign bone tumors. Although they are locally aggressive, the occurrence of metastases is rare, and the standard treatment for GCT is surgery. In 2013, Denosumab therapy was approved for unresectable cases or those with a high risk of morbidity following surgical resection. This study aimed to evaluate the efficacy of neoadjuvant therapy with Denosumab in patients with GCT who underwent wide resection at the National Institute of Traumatology and Orthopedics (INTO). A retrospective and analytical study was conducted with 51 patients diagnosed with bone GCT, treated between January 2013 and December 2021. The patients were divided into two groups: 1) "Conventional" group (n=35), which included patients who underwent only surgical resection; 2) "Denosumab" group (n=16), which included patients treated with Denosumab before surgical resection. Both groups excluded patients with metastases or recurrence prior to treatment and had a minimum post-surgical follow-up of six months. Patients subjected to intralesional surgery were excluded from the study. Of the 51 patients evaluated, 54.9% were female and 70.5% were in the age range of 15 to 39 years. From the Denosumab group, 18.8% experienced adverse events, with alopecia and aseptic osteonecrosis of the jaw reported by two patients each, and nausea reported by one patient. In total, 5 patients developed local recurrence of the lesion, with 3 from the Denosumab group (3/16; 18.8%) and 2 from the Conventional group (2/35; 5.7%). Four patients developed pulmonary metastasis, where 2 patients belonged to the Denosumab group (2/16; 12.5%) and 2 patients belonged to the Conventional group (2/35; 5.7%). In the radiological response to the medication, 50% of the patients experienced a reduction in tumor size, and 75% showed the formation of a sclerosis halo. In the histological analysis, it was found that the majority (13/16; 81.3%) presented a prevalence of stromal cells, with bone neoformation in 100% of the cases and the presence of fibrosis and/or hyalinization in 93.8% (15/16) of the cases. Both histological and radiographic responses did not demonstrate statistical association with clinical outcomes. The limitations of the study include the small sample size and being restricted to a single center. In conclusion, this work provides valuable information on the treatment of GCT with Denosumab, despite the mentioned limitations, suggesting that further studies be conducted for the clinical application of the findings and for planning future research.

Keywords: Denosumab. Giant Cell Tumor of Bone. Local Recurrence. Pulmonary Metastasis.

SUMÁRIO

RESUMO.....	V
ABSTRACT	VI
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	IX
LISTA DE FIGURAS.....	X
LISTA DE QUADROS E TABELAS	XIII
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Tumor de Células Gigantes do Osso	1
1.2 Modalidades de avaliação diagnóstica no TCG ósseo	2
1.2.1 Exames de Imagem.....	2
1.2.2 Anatomopatologia do Tumor de Células Gigantes do Osso.....	8
1.3 Tratamento Cirúrgico	18
1.4 Metabolismo ósseo e Osteoclastogênese.....	22
1.5 Denosumabe no Tratamento do TCG.....	24
1.6 A Doença Metastática.....	27
1.7 Recidiva Local.....	29
2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE	32
3 OBJETIVOS	34
3.1 Objetivo Principal	34
3.2 Objetivos Específicos.....	34
4 MATERIAL E MÉTODOS	35
4.1 Tipo do Estudo	35
4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	35
4.2.1 Critérios de inclusão	35
4.2.2 Critérios de exclusão	36

4.3	Protocolo de tratamento com Denosumabe	36
4.4	Coleta de Dados	36
4.5	Avaliação das Imagens	37
4.6	Avaliação histológica	40
4.7	Análise estatística.....	43
5	RESULTADOS	44
5.1	Perfil dos pacientes	44
5.2	Acompanhamento dos pacientes	49
5.3	Avaliação radiográfica	52
5.4	Análise histológica	54
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÕES.....	72
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
	ANEXO A – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	77
	ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	83
	APÊNDICE A – PROPOSTA DE PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA...	85

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AP	Anteroposterior
CAAE	Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CAE	Centro de Atenção Especializada
CGM	Células Gigantes Multinucleadas
COA	Cisto Ósseo Aneurismático
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Européia de Medicina)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Administração de Alimentos e Medicamentos)
HA	Hidroxiapatita
IHC	Imuno-histoquímica
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
M-CSF	Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONA	Osteonecrose Asséptica
OPG	Osteoprotegerina
PMMA	Polimetilmetacrilato
PTH	Hormônio da Paratireóide
RM	Ressonância Magnética
RX	Radiografia
RANK	Ativador do Receptor do Fator Nuclear Kappa-B
RANKL	Ligante do Ativador do Receptor do Fator Nuclear Kappa-B
TCG	Tumor de Células Gigantes
TC	Tomografia Computadorizada

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 – Apresentação radiográfica do TCG do Osso. (A) Radiografia anteroposterior (AP) do joelho demonstrando lesão na região distal de fêmur, excêntrica, lítica e sem halo de esclerose. (B) Radiografia em AP de ombro demonstrando lesão na região proximal de úmero, excêntrica, lítica, sem halo de esclerose e com presença de fratura patológica da grande tuberosidade (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).....3**
- Figura 2 - Radiografia em AP do joelho demonstrando lesão extremamente agressiva em fêmur distal, com extensa destruição óssea, extravasamento para partes moles e fratura patológica associada (Imagem do autor).....4**
- Figura 3 - Tomografia Computadorizada de tórax em janela de parênquima evidenciando metástases pulmonares indicadas nas setas amarelas. (Imagem do autor). 5**
- Figura 4 – Avaliação do TCG do Osso. (A) Radiografia em anteroposterior (AP) de joelho demonstrando lesão tumoral em fíbula de natureza lítica, com afilamento da cortical e sem halo de esclerose. (B) Ressonância Magnética ponderada em T2 evidenciando lesão multilocular, com aumento de sinal e restrito ao osso (CZERNIAK; DORFMAN, 2016). 6**
- Figura 5 – Cintilografia óssea. A: Imagem lateral do joelho revela intensa captação de radionuclídeos na região distal do fêmur, com aumento na captação na patela e na tíbia adjacentes, caracterizando um "padrão estendido de captação". B: Nota-se o "sinal da rosca", evidenciado pelo aumento da captação de radionuclídeos na periferia, enquanto uma área central apresenta menor atividade (MURPHEY et al., 2001).....7**
- Figura 6 - Classificação do TCG do Osso de acordo com Campannaci et al. (1987). (A) Estágio 1: lesão bem delimitada, com halo de esclerose e restrito ao osso. (B) Estágio 2: lesão bem delimitada, insuflativa, com afilamento da cortical, mas sem extensão para partes moles; notar presença de fratura patológica. (C) Estágio 3: lesão com acometimento de toda cortica adjacente e sinal de ruptura (seta) com extensão para partes moles. (Imagens do autor).....8**
- Figura 7 – Aspecto macroscópico do TCG do Osso. (A) Radiografia em AP de punho apresentando lesão bem delimitada ocupando todo rádio distal, expansiva e perda da altura radial sugerindo colapso cortical - Campanacci III. (B) Ressonância magnética de punho em ponderada em T2 com arranjo multilocular e áreas de maior sinal por provável degeneração aneurismática. (C) Peça bissectada de rádio distal ressecado demonstrando**

lesão expansiva, multiloculada, composta de tecido marrom escuro e áreas focais amareladas (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).....	9
Figura 8 - Característica histológica do TCG do osso. (A) Presença de padrão bifenotípico da neoplasia com células gigantes multinucleadas, adjunto a matriz fibrosa e estroma celular mononuclear (seta preta). (B) Imagem em maior aumento detalhando a célula gigante multinucleada (seta vermelha) (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).....	10
Figura 9 - Característica histológica do TCG do osso. (A) Presença de depósito de hemossiderina (seta preta). (B) Presença de necrose à esquerda (seta vermelha) e tumor viável à direita (seta amarela) (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).....	11
Figura 10 – Confirmação diagnóstica. (A) TCG convencional visualizado em coloração com hematoxilina e eosina. Imuno-histoquímica mostrando reatividade para CD68 nos macrófagos (seta azul) (B) e para mutação H3.3 G34W (seta vermelha) - notar que as células gigantes multinucleadas e os histiócitos não são marcados (seta preta) (C). A e B : CZERNIAK; DORFMAN, (2016). C: YAMAMOTO et al. (2020).	13
Figura 11 - Diagnóstico histopatológico. Imagem acima: imagem de um tumor convencional (seta preta - canto inferior direito) justaposto a um padrão sarcomatoso (seta vermelha - canto superior esquerdo). Imagem abaixo: imunorreatividade para H3.3 G34W no componente convencional (seta preta - canto inferior direito) e negativo para o componente sarcomatoso (seta vermelha - canto superior esquerdo). (FLANAGAN, et al., 2020).....	15
Figura 12 - Radiografia de joelho em anteroposterior evidenciando lesão puramente lítica, epifisária, excêntrica e sem bordos de esclerose em paciente de 42 anos com diagnóstico de tumor metastático (carcinoma renal). (GREENSPAN et al., 2007).	17
Figura 13 – Tratamento cirúrgico com margem intralesional do TCG do Osso. (A) Cimentação simples (imagem do autor). (B) Uso de polimetilmetacrilato (cimento ósseo) associado a pinos metálicos. (C) Polimetilmetacrilato associado a aloenxerto e pinos metálicos (BENEVENIA et al., 2017). (D) Polimetilmetacrilato associado a placa bloqueada (RUSKIN et al., 2016).	20
Figura 14 - Tratamento cirúrgico – reconstrução - do TCG do Osso. (A) Ressecção de rádio distal com centralização da ulna. (B) Ressecção de tíbia proximal com endoprótese parcial. (C) Ressecção de tíbia proximal com endoprótese não convencional. (D) Ressecção de tíbia distal com enxerto homólogo e haste intramedular de tornozelo. (E) Ressecção de acrômio sem reconstrução. Imagens do autor.	21

Figura 15 - Patogênese do tumor de células gigantes do osso (Imagem traduzida - BALLHAUSE et al., 2021).....	24
Figura 16 - Mecanismo de ação do Denosumabe. Adaptado. (BOYCE, 2017).....	25
Figura 17 – Tomografia computadorizada de tórax em janela de parênquima demonstrando nódulo de 9,5 mm em ápice de pulmão esquerdo. Paciente em tratamento regular com Denosumabe. (Imagem do autor).....	29
Figura 18 - Radiografias em AP e P de joelho previamente submetido a curetagem e cimentação. Seta branca indicando aumento de volume em partes moles e seta preta evidenciando destruição óssea adjacente ao PMMA (WANG et al., 2013).	30
Figura 19 - RM de joelho previamente submetido a curetagem e cimentação. Imagens em plano coronal (esquerda) e sagital (direita) obtidas após administração de contrastes. Notar a recorrência tanto em partes moles quanto intra-óssea (WANG et al., 2013).....	31
Figura 20. Radiografias em antero-posterior e perfil de tornozelo de paciente portador de Tumor de Células Gigantes do osso em tíbia distal antes (A) e após (B) o tratamento com denosumabe. Imagem visualizada no programa mDicon Viewer versão 3.0.0 (MicroData, MV Informática Nordeste, PE, Brasil. O tamanho da lesão foi mensurado no maior eixo longitudinal e no maior eixo transversal. Tanto o tamanho quanto a formação do halo de esclerose (setas vermelhas) foram registrados (Imagens do autor).	39
Figura 21. Tipo de resposta histológica no tumor de Células Gigantes do Osso após tratamento com Denosumabe. (A) Resposta histológica considerada satisfatória com ausência de células gigantes multinucleadas, presença de células estromais em <50% da área e presença de neoformação óssea. (B) Resposta histológica considerada indefinida com presença componente estromal fusocelular e hiper celular em que não é possível diferenciar fibroblastos e células neoplásicas. (C) Resposta histológica considerada insatisfatória com presença de células gigantes multinucleadas, presença de células estromais em >50% da área. Insertos: aproximação de áreas evidenciando os achados (Imagens do autor).	42
Figura 22 – Fluxograma do estudo.....	45
Figura 23. Diferença do tamanho do tumor medido antes e após o tratamento com Denosumabe e presença de halo de esclerose. N.s. = não significante. Teste de Kruskal-Wallis.....	53

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes portadores de Tumor de Células Gigantes do Osso submetidos a tratamento cirúrgico associado (n=16) ou não (Convencional ; n=35) ao Denosumabe neoadjuvante.	47
Tabela 2 - Características do tumor e do tratamento em pacientes portadores de Tumor de Células Gigantes do Osso submetidos a tratamento cirúrgico associado (n=16) ou não (Convencional ; n=36) ao Denosumabe neoadjuvante.	49
Tabela 3. Características de seguimento e evolução dos pacientes portadores de Tumor de Células Gigantes do Osso submetidos a tratamento cirúrgico associado (n=16) ou não (Convencional ; n=35) ao Denosumabe neoadjuvante.	50
Tabela 4 – Tempo para ocorrência de recidiva e metástase e frequência do sítio da lesão para o desfecho em pacientes portadores de Tumor de Células Gigantes do Osso submetidos a tratamento cirúrgico associado (n=16) ou não (Convencional ; n=35) ao Denosumabe neoadjuvante.	51
Tabela 5 – Tamanho da lesão, formação do halo de esclerose e desfecho clínico em pacientes com Tumor de Células Gigantes (TCG) do Osso. O tamanho da lesão e a formação do halo de esclerose foram avaliadas em radiografias. Pacientes submetidos à ressecção ampla associada ao uso do Denosumabe (n=16).	53
Tabela 6: Correlação entre ocorrência de recidiva e achados radiográficos.....	54
Tabela 7: Correlação entre ocorrência de metástase achados radiográficos.....	54
Tabela 8. Avaliação histológica do Tumor de Células Gigantes do Osso em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico associado (n=16) ao uso do Denosumabe.....	56
Tabela 9 - Frequência da resposta histológica ao Denosumabe em pacientes com Tumor de Células Gigantes do osso (n=16) analisada por cada observador.	57
Tabela 10 - Análise comparativa entre recidiva e resposta histológica.	58
Tabela 11 - Análise comparativa entre metástase e resposta histológica.	58

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tumor de Células Gigantes do Osso

O Tumor de Células Gigantes (TCG), segundo a definição da Organização Mundial da Saúde (OMS), é uma neoplasia localmente agressiva com baixa propensão à metastização, sendo caracterizado pela presença de estroma neoplásico de células mononucleares, com aparência monótona, além da presença de macrófagos e células gigantes semelhantes a osteoclastos (FLANAGAN et al., 2020).

O TCG representa aproximadamente 20% das neoplasias benignas do osso, correspondendo a 4-5% de todas as neoplasias primárias do osso. Embora possa ocorrer em qualquer faixa etária, essa neoplasia é mais comum em adultos jovens, atingindo seu pico de incidência entre 20 e 40 anos (FLANAGAN et al., 2020). A localização predominante do TCG é na epífise dos ossos, sendo a região distal do fêmur o sítio mais frequente, seguido das áreas proximais da tíbia e do úmero. Menos comumente, o TCG ósseo pode surgir na região distal do rádio, no sacro e nos ossos tubulares das mãos e pés (GILANI; KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, 2019). Apesar de ser classificado como uma neoplasia benigna, o TCG exibe um comportamento agressivo, manifestando sintomas marcantes. A dor, edema, aumento de volume local e fratura patológica são predominantes na apresentação clínica (DUFRESNE et al., 2012).

1.2 Modalidades de avaliação diagnóstica no TCG ósseo

De uma maneira geral, para o diagnóstico dos tumores do sistema musculo possui uma, e fora descrita como tríade de Jaffe na qual destaca-se a necessidade de colaboração entre diferentes especialidades médicas (JAFFE, 1958). Esta metodologia integra de forma harmoniosa as perspectivas clínica, radiológica e patológica para alcançar um diagnóstico mais robusto e preciso. No contexto clínico, são avaliados fatores importantes como a idade do paciente, sintomas apresentados, e localização do tumor, que fornecem indícios valiosos sobre a natureza da lesão. Sob a perspectiva radiológica, a análise de imagens permite avaliar o padrão de crescimento tumoral, a mineralização, e a relação com estruturas ósseas adjacentes, essenciais para levantar hipóteses diagnósticas. Por último, a avaliação patológica, que engloba análises histológicas e citológicas, é fundamental para identificar o tipo celular e a produção de matriz, auxiliando na definição precisa da histogênese do tumor. A tríade diagnóstica de Jaffe sublinha a importância de uma abordagem multidisciplinar, em que cirurgiões, radiologistas e patologistas trabalham em sinergia, evitando a ênfase desproporcional em um único aspecto da apresentação do tumor. Esta colaboração integrada assegura um diagnóstico globalmente informado e eficaz.

1.2.1 Exames de Imagem

Radiograficamente, a manifestação do TCG ósseo varia consideravelmente, desde lesões pequenas e líticas até formas extremamente agressivas, caracterizadas por perda maciça de osso, afilamento da cortical adjacente, fratura patológica em 5 a 10% dos casos e envolvimento de componentes de partes moles (CZERNIAK; DORFMAN, 2016). Classicamente, o TCG ósseo é caracterizado como uma lesão puramente lítica, bem delimitada,

sem matriz formadora e sem halo de esclerose, principalmente na região epifisária de ossos tubulares em adultos (**Figura 1**).

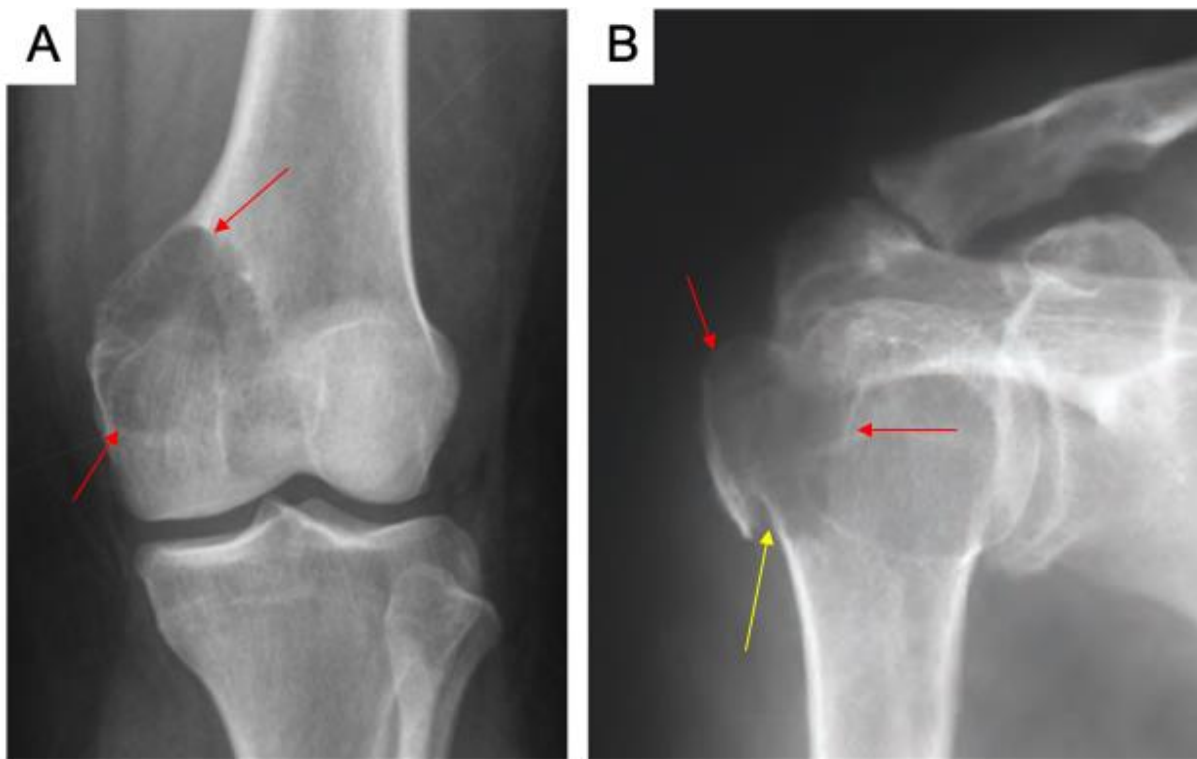


Figura 1 – Apresentação radiográfica do TCG do Osso. (A) Radiografia anteroposterior (AP) do joelho demonstrando lesão na região distal de fêmur, excêntrica, lítica e sem halo de esclerose – setas vermelhas. (B) Radiografia em AP de ombro demonstrando lesão na região proximal de úmero, excêntrica, lítica, sem halo de esclerose (setas vermelhas) e com presença de fratura patológica (seta amarela) da grande tuberosidade (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).

É importante ressaltar que, em alguns casos, o TCG ósseo pode afetar a região metafisária dos ossos tubulares, especialmente em pacientes em fase de imaturidade esquelética (CZERNIAK; DORFMAN, 2016). Além disso, embora raramente, o tumor pode invadir a articulação próxima à sua ocorrência, ampliando o desafio diagnóstico. Devido à sua ampla gama de manifestações radiográficas, outras condições, como cistos ósseos aneurismáticos, tumor marrom do hiperparatireoidismo, condroblastoma e alguns sarcomas ósseos, tais como o condrossarcoma de células claras, podem se assemelhar radiograficamente ao TCG ósseo (MONTGOMERY et al., 2019). Nesse contexto, é crucial destacar que a avaliação radiográfica isolada não é suficiente para um diagnóstico preciso (**Figura 2**).



Figura 2 - Radiografia em AP do joelho demonstrando lesão extremamente agressiva em fêmur distal, com extensa destruição óssea, extravasamento para partes moles e fratura patológica associada (Imagem do autor).

As manifestações de agressividade visualizadas em radiografias, como destruição óssea, invasão de partes moles e comprometimento do córtex ósseo, refletem o estágio da doença, mas não fornecem informações sobre a agressividade histológica (CZERNIAK; DORFMAN, 2016). Em tumores menos agressivos, é comum observar trabeculação com aspecto multilobulado, enquanto tumores mais agressivos tendem a perder esse padrão (PARMEGGIANI et al., 2021). A tomografia computadorizada (TC) é uma ferramenta complementar que aprimora a identificação de características como afinamento cortical, fratura patológica, reação periosteal e grau de remodelação expansiva óssea, proporcionando uma visão mais detalhada em comparação com a radiografia convencional. Além disso, este exame é capaz de confirmar a ausência de matriz óssea. No entanto, é relevante observar que, em casos de consolidação da fratura patológica, pode ocorrer a formação de calo ósseo, mesmo na ausência de mineralização associada (MURPHEY et al., 2001). Esses achados tornam a TC

uma ferramenta valiosa para o planejamento cirúrgico, permitindo uma avaliação mais precisa das características estruturais do tumor. Além disso, a TC desempenha um papel crucial na detecção e monitoramento de metástases pulmonares, cujo órgão é o principal sítio de disseminação da doença (VAN LANGEVELDE; MCCARTHY, 2020) **(Figura 3)**.

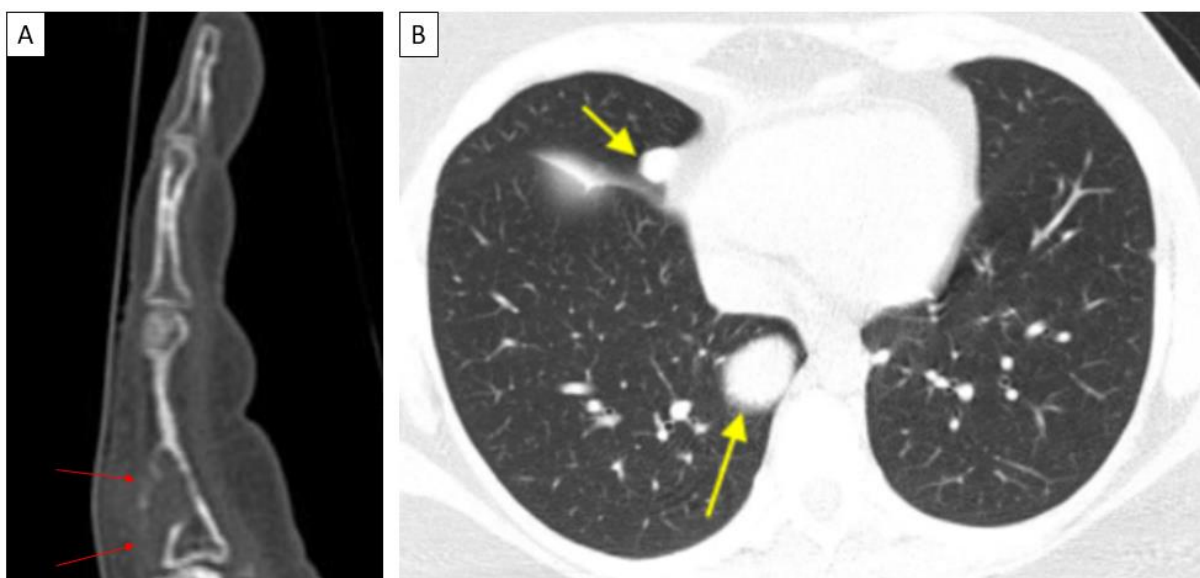


Figura 3 - Tomografia Computadorizada. (A) Corte sagital de dedo anular evidenciando lesão lítica, sem halo de esclerose e bem delimitada em falange proximal –setas vermelhas. (B) Tórax em janela de parênquima evidenciando metástases pulmonares indicadas nas setas amarelas. (Imagens do autor).

Os achados vistos na ressonância magnética (RM) não são específicos e apresentam-se com sinal baixo/intermediário na ponderação em T1 e aumento do sinal em T2, que podem variar de acordo com os componentes fibróticos e/ou císticos e com depósito de hemossiderina, podendo ocorrer um realce de sinal nas imagens após a administração de gadolínio. A deposição de hemossiderina também pode ser identificada nas imagens ponderadas em *spin-echo*, tanto em T1 quanto em T2, com baixo sinal em ambos (PARMEGGIANI et al., 2021).

Assim como em outros tumores musculoesqueléticos, a RM é superior à TC na delineação da extensão do tumor no tecido mole devido à sua melhor resolução de contraste (MURPHEY et al., 2001). Essa superioridade, especialmente na delimitação da extensão do tumor nos tecidos moles, é crucial para identificar detalhes como o comprometimento do osso subcondral e a invasão articular da lesão, fatores que podem influenciar na indicação de

tratamento cirúrgico (DUFRESNE et al., 2012). Além disso, a RM se destaca como o exame fundamental para a realização de biópsias, permitindo uma delimitação precisa do componente sólido das lesões (PARMEGGIANI et al., 2021) (**Figura 4**).

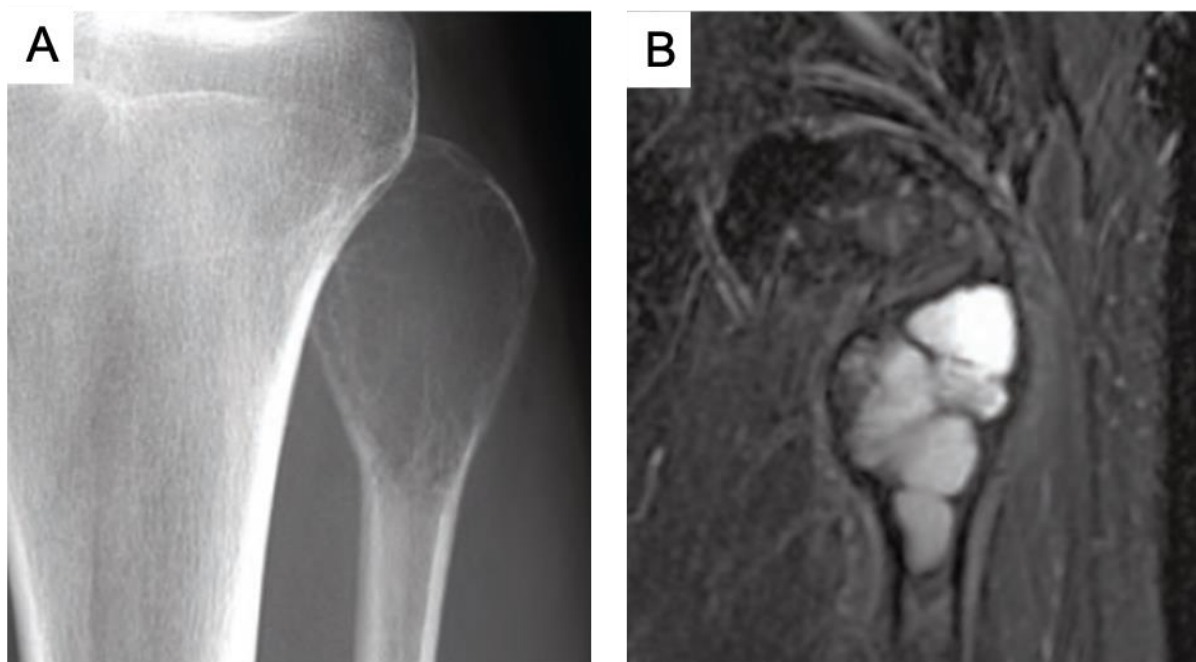


Figura 4 – Avaliação do TCG do Osso. (A) Radiografia em anteroposterior (AP) de joelho demonstrando lesão tumoral em fíbula de natureza lítica, com afilamento da cortical e sem halo de esclerose. (B) Ressonância Magnética ponderada em T2 evidenciando lesão multilocular, com aumento de sinal e restrito ao osso (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).

A cintilografia óssea de corpo inteiro é um exame valioso para a detecção de doenças ósseas multifocais. Notavelmente, neste exame, o TCG exhibe uma intensa captação de radionuclídeos na maioria dos casos. Um sinal característico deste exame, que ocorre em aproximadamente 57% dos casos é o aumento na captação do marcador na periferia tumoral, acompanhado por uma área central com menor atividade (conhecido como "sinal da rosca"). A captação aumentada de radiotraçador no osso através de uma articulação e em articulações adjacentes ao tumor é uma ocorrência comum (62% dos casos) e não deve ser confundida com a extensão do tumor. Este fenômeno, também denominado "atividade óssea contígua" ou "padrão estendido de captação", está relacionado ao aumento do fluxo sanguíneo e à osteoporose por desuso. Importante notar que, devido à ocorrência desses padrões de imagem

em outros tumores musculoesqueléticos, a especificidade deste exame é limitada (MURPHEY et al., 2001) (**Figura 5**).

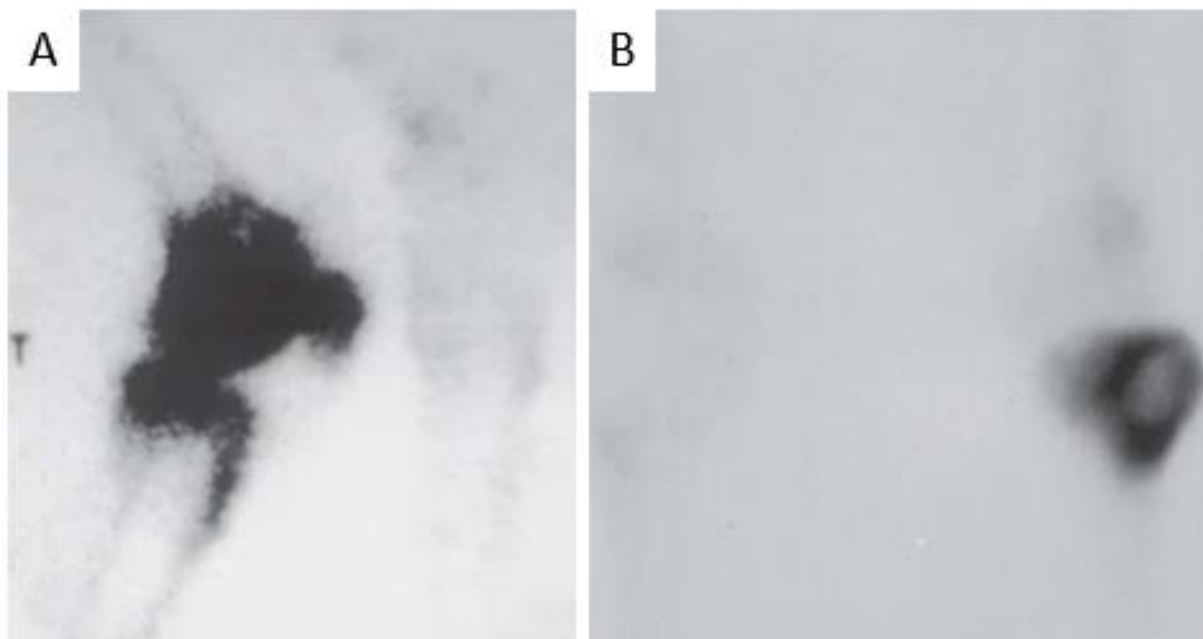


Figura 5 – Cintilografia óssea. A: Imagem lateral do joelho revela intensa captação de radionuclídeos na região distal do fêmur, com aumento na captação na patela e na tíbia adjacentes, caracterizando um "padrão estendido de captação". B: Nota-se o "sinal da rosca", evidenciado pelo aumento da captação de radionuclídeos na periferia, enquanto uma área central apresenta menor atividade (MURPHEY et al., 2001).

Na década de 90 foi sugerida uma classificação para o TCG ósseo com base em sua apresentação radiográfica, sendo amplamente utilizada na atualidade. Por definição, as lesões TCG se enquadram em três estágios: (1) lesão com bordos bem definidos, quiescente e intraóssea - menos comumente vistos - e com presença de halo de esclerose (PARMEGGIANI et al., 2021), (2) lesão ativa, agressiva, que pode comprometer a cortical, mas sem ruptura do periósteo adjacente e (3) lesão agressiva com destruição óssea e extensão para partes moles (CAMPANACCI et al., 1987). Alguns autores estenderam o segundo estágio em 2A quando não ocorre fratura patológica e 2B quando há fratura. A maior parte das lesões são vistas nos estágios 2 e 3. O significado prognóstico desta classificação ainda não está totalmente estabelecido. No entanto, uma maior taxa de recidiva local é vista no estágio 3 em relação aos outros dois estágios e a presença de um halo de esclerose no estágio 1 sugere uma probabilidade

reduzida de recorrência local (MONTGOMERY et al., 2019). Essa estratificação auxilia, principalmente, na escolha da modalidade terapêutica (VAN LANGEVELDE; MCCARTHY, 2020) (**Figura 6**).

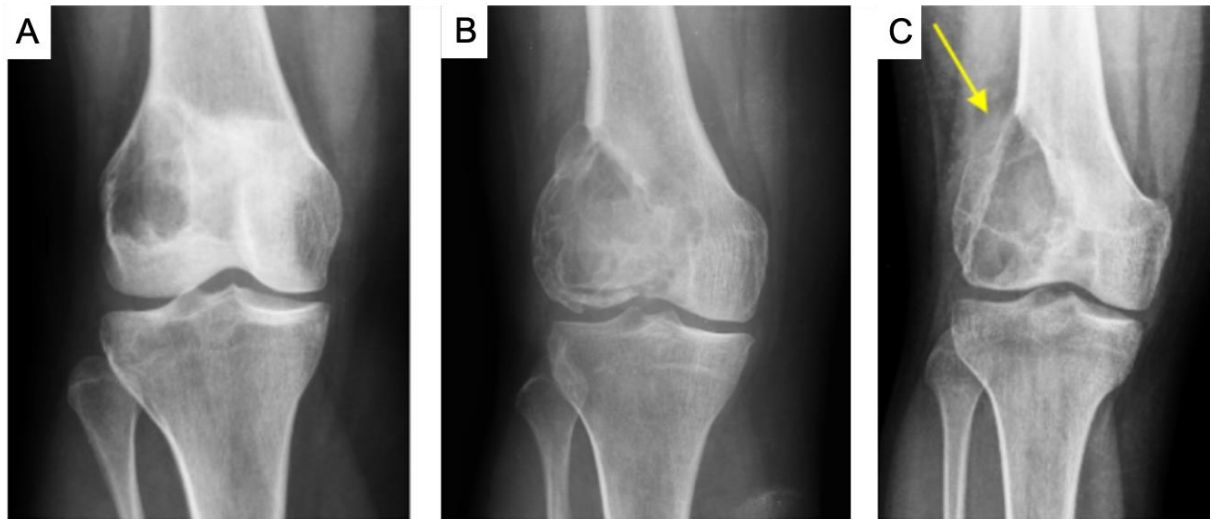


Figura 6 - Classificação do TCG do Osso de acordo com Campannaci et al. (1987). (A) Estágio 1: lesão bem delimitada, com halo de esclerose e restrito ao osso. (B) Estágio 2: lesão bem delimitada, insuflativa, com afilamento da cortical, mas sem extensão para partes moles; notar presença de fratura patológica. (C) Estágio 3: lesão com acometimento de toda cortical adjacente e sinal de ruptura (seta) com extensão para partes moles. (Imagens do autor).

1.2.2 Anatomopatologia do Tumor de Células Gigantes do Osso

O TCG ósseo em exame macroscópico apresenta-se como uma massa carnosa, com coloração predominantemente marrom-avermelhada e áreas de tonalidade amarelada. Geralmente localizado nas extremidades dos ossos tubulares longos, o tumor exibe uma delimitação distintiva e uma morfologia assimétrica. Quando há expansão em direção à região diafisária, esse crescimento geralmente se manifesta centralmente. O córtex adjacente frequentemente exibe adelgaçamento e pode apresentar-se fraturado ou totalmente destruído (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).

Aproximadamente 84% a 99% das lesões do TCG demonstram extensão de até 1 cm do osso subarticular. A extensão para os tecidos moles, em geral, ocorre na extremidade metafisária da lesão, atribuída à presença de uma barreira representada pela cartilagem na

margem epifisária. Este fenômeno justifica a rara ocorrência de envolvimento articular, mesmo em casos de disseminação subarticular (MURPHEY et al., 2001). PerifERICAMENTE, o tumor é circunscrito por uma fina camada de tecido fibroso. Hemorragias e necroses extensas são comuns, especialmente nos ossos sujeitos a cargas, podendo ou não estar associadas a fraturas patológicas. A formação de cavidades císticas pode ocorrer, sendo que esses cistos, quando preenchidos com sangue, indicam degeneração aneurismática do tumor. Em casos de malignização, observa-se uma alteração na textura do tecido, tornando-se mais firme e carnudo o que contrasta com a textura mais macia do tumor convencional (CZERNIAK; DORFMAN, 2016) (**Figura 7**).

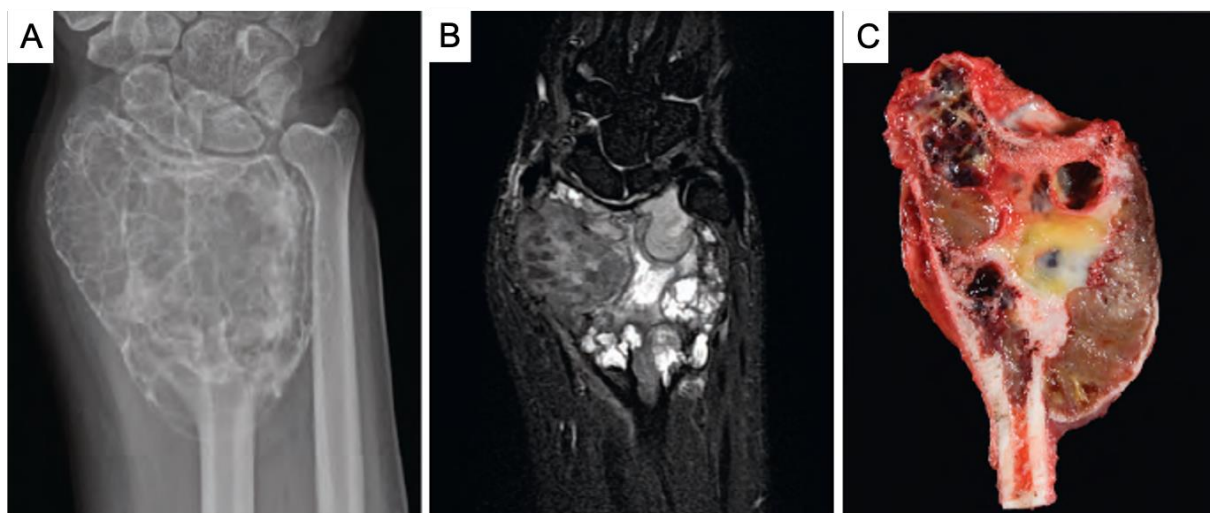


Figura 7 – Aspecto macroscópico do TCG do Osso. (A) Radiografia em AP de punho apresentando lesão bem delimitada ocupando todo rádio distal, expansiva e perda da altura radial sugerindo colapso cortical - Campanacci III. (B) Ressonância magnética de punho em ponderada em T2 com arranjo multilocular e áreas de maior sinal por provável degeneração aneurismática. (C) Peça bissectada de rádio distal ressecado demonstrando lesão expansiva, multiloculada, composta de tecido marrom escuro e áreas focais amareladas (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).

Do ponto de vista histológico, TCG ósseo demonstra moderada vascularização e exibe um padrão bifenotípico. Esse padrão é caracterizado pela presença de estroma neoplásico monocelular, composto por células ovais ou redondas, associado a uma matriz fibrosa. Adicionalmente, observa-se a presença de células gigantes não neoplásicas, semelhantes a osteoclastos (ALOTHMAN et al., 2020). Os núcleos dos monócitos presentes no estroma são

idênticos aos das células gigantes multinucleadas, podendo atingir mais de 50 núcleos por célula. Assim como a variabilidade radiográfica característica do tumor de células gigantes, o padrão histológico pode variar significativamente. Achados comuns incluem hemorragia, deposição de hemossiderina, figuras mitóticas sem atipias e aumento do estroma fusiforme. A presença de hemossiderina é responsável pela coloração marrom escuro e avermelhado na macroscopia, como destacado anteriormente, e pode ser visualizada em exames de RM (CZERNIAK; DORFMAN, 2016). **(Figura 8).**

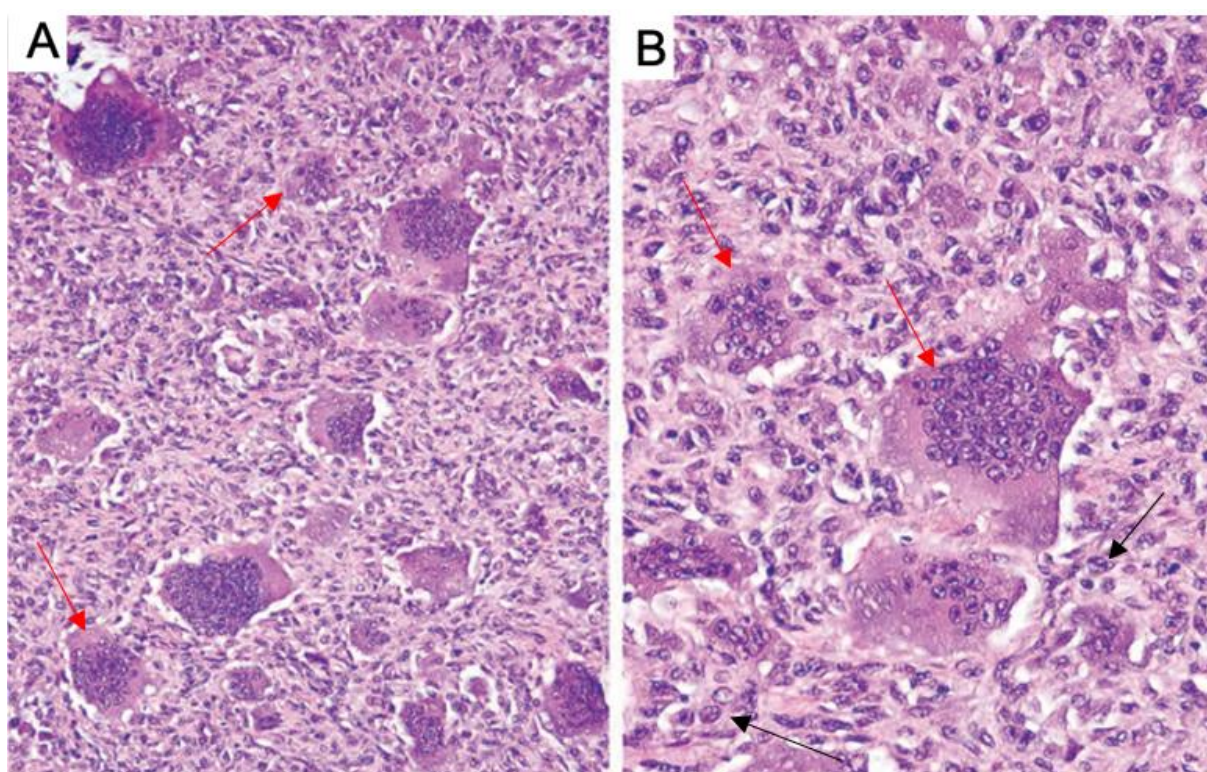


Figura 8 - Característica histológica do TCG do osso. (A) Presença de padrão bifenotípico da neoplasia com células gigantes multinucleadas, adjunto a matriz fibrosa e estroma celular mononuclear (seta preta). (B) Imagem em maior aumento detalhando a célula gigante multinucleada (seta vermelha) (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).

O TCG ósseo não apresenta uma matriz osteóide, embora seja possível encontrar abundante osso reativo, especialmente em decorrência de fratura patológica subjacente ou pequenos fragmentos corticais. Adicionalmente, pode ocorrer predominância acentuada de células fusiformes, assemelhando-se a um fibrossarcoma, porém, sem a presença de atipias (MONTGOMERY et al., 2019).

A presença de hemorragia e necrose pode ser atribuída à compressão mecânica ou a uma fratura patológica preexistente. Contudo, é importante notar que essas alterações podem ocorrer mesmo na ausência de uma causa evidente. A sequência de desenvolvimento das características necróticas pelas células estromais mononucleares ainda não é completamente compreendida. A observação comum de células multinucleadas em um ambiente totalmente necrótico é uma ocorrência típica. Embora essas alterações necróticas, associadas à variabilidade nuclear, possam simular uma neoplasia de natureza maligna, em geral, a presença de necrose e hemorragia não é indicativa de malignidade (CZERNIAK; DORFMAN, 2016) (**Figura 9**).

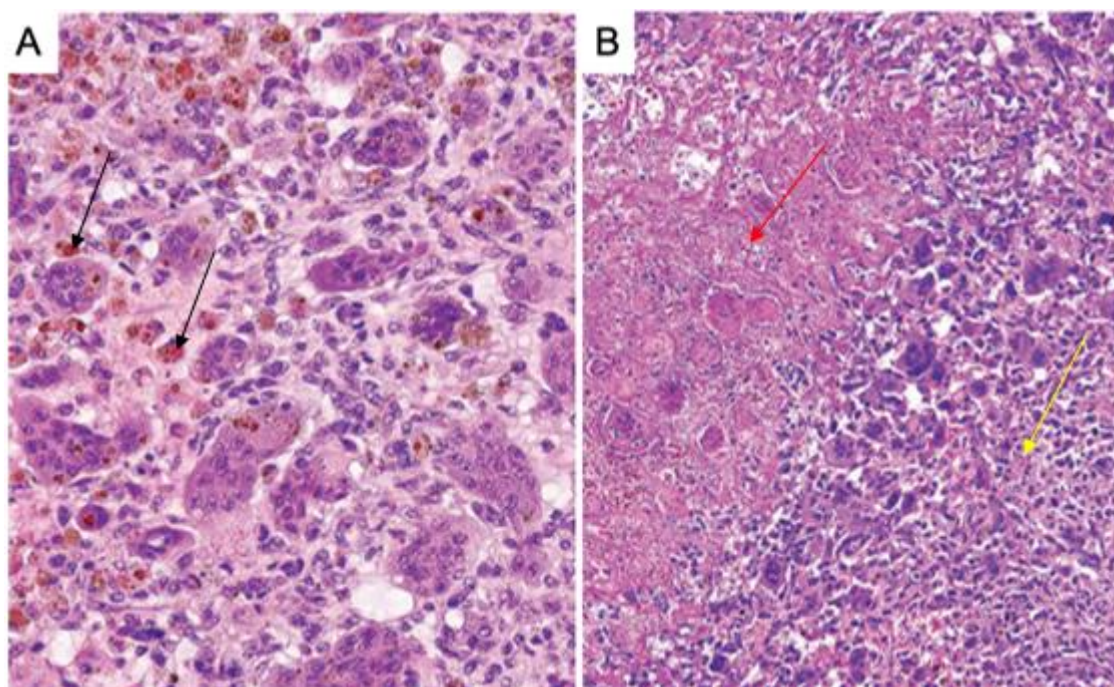


Figura 9 - Característica histológica do TCG do osso. (A) Presença de depósito de hemossiderina (seta preta). (B) Presença de necrose à esquerda (seta vermelha) e tumor viável à direita (seta amarela) (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).

O TCG ósseo pode sobrepor-se a outros tumores concomitantes. A degeneração aneurismática, analisada histologicamente, se manifesta por espaços císticos contendo fluido hemático e separados por septos fibrosos. Embora a presença de degeneração em cisto ósseo aneurismático (COA) seja frequente, é raro que essa condição predomine no TCG. A presença de focos de tecido cístico aneurismático não necessariamente correlaciona-se com os achados radiológicos clássicos, como a lesão insuflativa e o aspecto em favo de mel. Em 10% dos casos

de cistos ósseos aneurismáticos secundários, o TCG se apresenta como uma condição subjacente (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).

Conforme mencionado anteriormente, as células estromais constituem a população neoplásica predominante do tumor, enquanto as células histiocitárias mononucleares e as células gigantes são consideradas não neoplásicas. Ambas as frações mononucleares (estromais e histiocitárias) não podem ser distinguidas morfológicamente em amostras coradas por hematoxilina-eosina (YAMAMOTO et al., 2020).

A fração neoplásica, em aproximadamente 95% dos casos, apresenta uma mutação específica no cromossomo 1, no gene *H3F3A*, que, em conjunto com o gene *H3F3B* no cromossomo 17, codifica a histona H3.3. Essa proteína desempenha um papel crucial na organização da estrutura do DNA. Cerca de 90% dessas mutações no gene *H3F3A* resultam na substituição do aminoácido glicina pelo aminoácido triptofano na posição 34 da histona H3.3 (mutação G34W). Essa alteração genética tem implicações importantes na regulação genética e na estrutura tridimensional do DNA. A histona H3.3 está envolvida na modulação epigenética do DNA, ou seja, na forma como os genes são ativados ou desativados. A mutação G34W pode alterar a função normal da histona H3.3 e, conseqüentemente, afetar a regulação genética e epigenética nas células do TCG (FLANAGAN et al., 2020). Assim, a avaliação imuno-histoquímica (IHC) da mutação G34W torna-se um método sensível e útil na diferenciação do diagnóstico de outros tumores ósseos, como o tumor marrom do hiperparatireoidismo, COA, osteossarcoma e condroblastoma, uma vez que a mutação G34W é raramente observada nesses casos. Adicionalmente, no exame de IHC, as células estromais podem ser identificadas pelos marcadores RUNX2, que é um marcador típico de osteoblastos, e p63, enquanto a parte não neoplásica (histiócitos mononucleares e células gigantes) demonstra positividade para CD68 (CZERNIAK; DORFMAN, 2016) **(Figura 10)**.

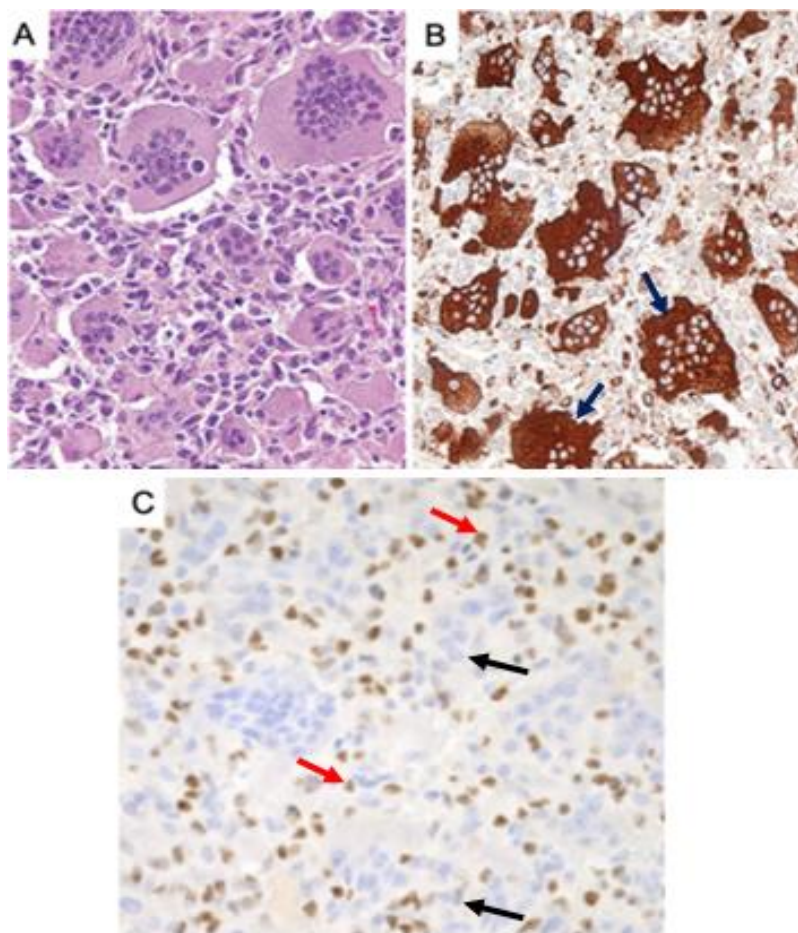


Figura 10 – Confirmação diagnóstica. (A) TCG convencional visualizado em coloração com hematoxilina e eosina. Imuno-histoquímica mostrando reatividade para CD68 nos macrófagos (seta azul) (B) e para mutação H3.3 G34W (seta vermelha) - notar que as células gigantes multinucleadas e os histiócitos não são marcados (seta preta) (C). A e B : CZERNIAK; DORFMAN, (2016). C: YAMAMOTO et al. (2020).

A transformação maligna do TCG ósseo pode ocorrer de duas maneiras distintas. A forma primária dessa alteração é tipicamente caracterizada por um emaranhado de células monocelulares neoplásicas altamente pleomórficas em um tumor convencional de células gigantes. Em contrapartida, a transformação maligna secundária é mais prevalente e ocorre após o tratamento de um TCG convencional, especialmente em resposta à radioterapia (FLANAGAN et al., 2020). A incidência de malignização varia consideravelmente, sendo relatada em aproximadamente 1% dos casos, conforme observado por YAMAMOTO et al (2020). O diagnóstico de malignização é estabelecido somente quando as células do estroma

apresentam características francamente sarcomatosas, evidenciadas por pleomorfismo, atipia e alta atividade mitótica. Além disso, é necessário que áreas do tumor benigno típico estejam presentes no momento do diagnóstico (para TCG primário) ou em tecidos previamente retirados da mesma lesão (para TCG secundário).

A classificação histológica é limitada na avaliação preditiva de recidiva tumoral e de prognóstico clínico. Além disso, há casos de TCG do osso com aparência totalmente benigna (convencional) que posteriormente desenvolveram metástases pulmonares (GREENSPAN et al., 2007). Jaffe e colaboradores (1940) propuseram um sistema de classificação inicial para o TCG ósseo com base na aparência histológica do tumor, buscando estratificar o tumor e prever seu comportamento clínico. Contudo, esse sistema demonstrou ter baixa capacidade preditiva, resultando na proposição de outros métodos de classificação (MONTGOMERY et al., 2019). Embora tenham sido propostos sistemas de estadiamento e classificação de tumores, sua utilidade clínica é limitada, pois o comportamento clínico, prognóstico ou risco de recorrência não podem ser previstos apenas com base na apresentação clínica, radiográfica ou histológica (BRODOWICZ; HEMETSBERGER; WINDHAGER, 2015).

O componente maligno do TCG do osso não apresenta especificidade distintiva, podendo manifestar características semelhantes ao osteossarcoma telangiectásico ou osteoblástico, fibrossarcoma e, menos frequentemente, ao sarcoma pleomórfico de alto grau indiferenciado (FLANAGAN et al., 2020). Em determinadas situações, a imunorreatividade à mutação G34W na IHC é preservada na população sarcomatosa; no entanto, também existe evidência da falta de expressão da proteína H3.3 em alguns casos de transformação maligna (YAMAMOTO et al., 2020) (**Figura 11**).

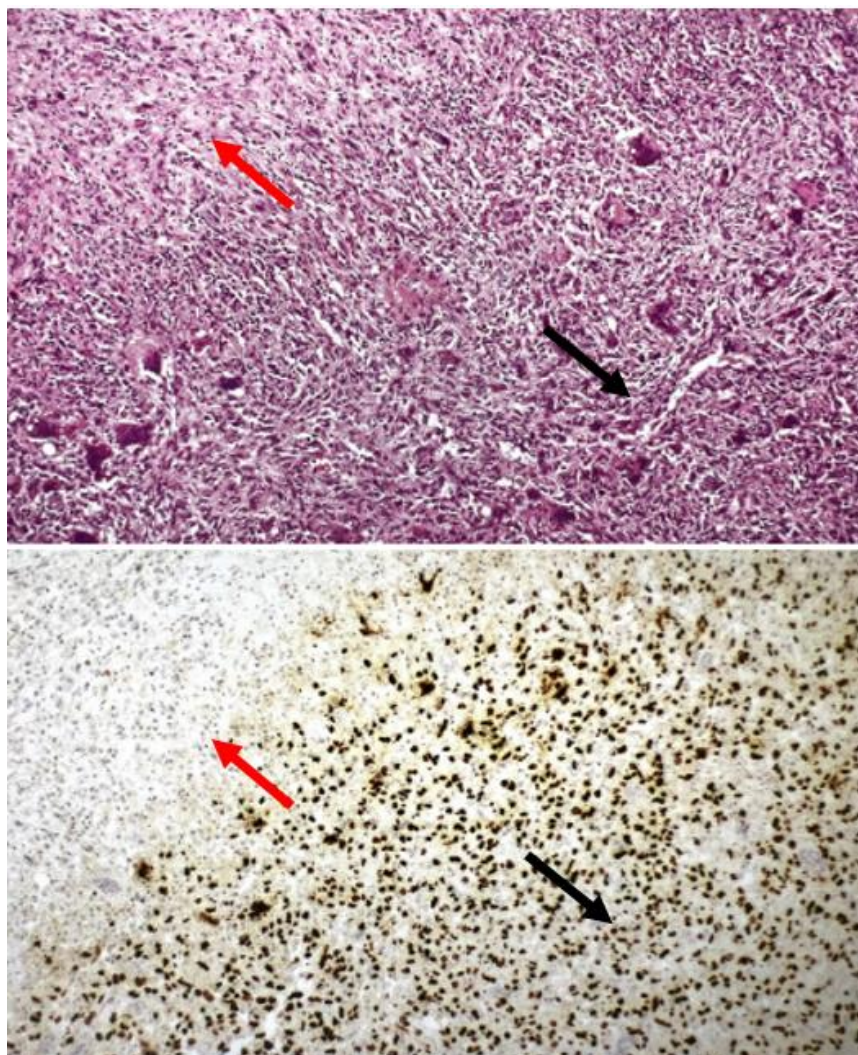


Figura 11 - Diagnóstico histopatológico. Imagem acima: imagem de um tumor convencional (seta preta - canto inferior direito) justaposto a um padrão sarcomatoso (seta vermelha - canto superior esquerdo). Imagem abaixo: imunorreatividade para H3.3 G34W no componente convencional (seta preta - canto inferior direito) e negativo para o componente sarcomatoso (seta vermelha - canto superior esquerdo). (FLANAGAN, et al., 2020)

Em termos de diagnóstico diferencial, várias lesões ósseas podem mimetizar o TCG ósseo, especialmente aquelas que afetam as extremidades dos ossos. Radiograficamente, o COA raramente envolve a extremidade epifisária do osso, além de se manifestar em uma faixa etária mais jovem. Quando há obliteração da placa de crescimento, o COA pode se estender à região subarticular, dificultando seu diagnóstico. Vale ressaltar que essas lesões podem coexistir. Da mesma forma, o granuloma reparador de células gigantes, anteriormente denominado COA sólido, ao afetar a extremidade articular do osso, pode apresentar características radiológicas semelhantes às de um TCG convencional.

O Tumor Marrom do Hiperparatireoidismo é outra lesão que radiograficamente pode se assemelhar ao TCG ósseo. No entanto, essa lesão geralmente está associada a achados bioquímicos característicos, como hipercalcemia, hipofosfatemia e níveis elevados de paratormônio, além de outras manifestações esqueléticas do hiperparatireoidismo, como osteopenia, reabsorção cortical ou subperiosteal, ou perda da lâmina dura dos dentes (CZERNIAK; DORFMAN, 2016).

Alguns sarcomas ósseos, como o condrossarcoma de células claras, podem afetar a região epifisária óssea e, por não apresentarem calcificações em seu interior, podem simular o TCG. Em casos raros, o fibrossarcoma, o sarcoma pleomórfico indiferenciado (histiocitoma fibroso maligno) e o osteossarcoma fibroblástico podem compartilhar algumas semelhanças com o TCG devido à sua apresentação radiográfica predominantemente lítica. Por fim, o mieloma múltiplo e as lesões metastáticas subcondrais podem não apresentar diferenças radiográficas, mas a idade avançada deve ser considerada nestes casos (GREENSPAN et al., 2007) (**Figura 12**).



Figura 12 - Radiografia de joelho em anteroposterior evidenciando lesão puramente lítica, epifisária, excêntrica e sem bordos de esclerose em paciente de 42 anos com diagnóstico de tumor metastático (carcinoma renal). (GREENSPAN et al., 2007).

Do ponto de vista histológico, com o suporte de uma história clínica típica e avaliação por exames de imagem, o diagnóstico do TCG não apresenta maiores dificuldades. O condrossarcoma de células claras distingue-se do TCG ósseo pela presença de conglomerados de células cartilaginosas com citoplasma claro ou eosinofílico, características que são ausentes no TCG. O condroblastoma, por sua vez, exibe ilhas de condrócitos associadas a núcleos clivados ou recortados das células mononucleares e calcificações em padrão de “tela de galinheiro”. A ausência de matriz condróide auxilia na exclusão do condroma fibromixóide e outras lesões de natureza cartilaginosa. No TCG, quando presente na imaturidade esquelética, sua localização na metáfise distal dos ossos longos aumenta as possibilidades de diagnósticos diferenciais. Adicionalmente, a distribuição irregular de células gigantes multinucleadas comprimidas e atenuadas em um fundo mais fibroblástico é característica do fibroma não ossificante. O osteossarcoma rico em células gigantes e o sarcoma pleomórfico indeterminado

são diferenciados por anaplasia nuclear, figuras mitóticas anormais e produção de matriz osteoide neoplásica, presente mais frequentemente nos osteossarcomas, características que não estão presentes no TCG. O tumor marrom do hiperparatireoidismo contém numerosas células gigantes, geralmente menores e distribuídas em grupo. Por fim, o Osteossarcoma Telangiectásico pode apresentar desafios no diagnóstico sem a utilização de IHC. A avaliação da imunorreatividade para Ki-67, P53, CD99 e osteonectina é indicada, considerando o aumento do pleomorfismo do tecido tumoral e o elevado número de espaços preenchidos por sangue neste tipo de tumor (GREENSPAN et al., 2007).

1.3 Tratamento Cirúrgico

A abordagem terapêutica primordial para o controle definitivo da doença local continua sendo o tratamento cirúrgico, cuja modalidade é determinada pelas características de agressividade da lesão, conforme evidenciadas em exames de imagem. Os procedimentos adotados variam desde a curetagem simples (margem intralesional) com o emprego de adjuvantes, até a ressecção com margens amplas (oncológicas), com ou sem reconstrução. Independentemente da modalidade escolhida, o objetivo central é a completa excisão do tumor.

A curetagem, modalidade cirúrgica comumente empregada, visa à remoção total do tumor, preservando ao máximo a estrutura óssea (MONTGOMERY et al., 2019). Essa modalidade de tratamento pode ser realizada de forma simples ou estendida. A distinção crucial entre ambas reside na remoção tumoral associada a terapias adjuvantes adicionais, tais como tratamentos mecânicos, térmicos e/ou químicos. A terapia estendida baseia-se na premissa de que é possível ampliar a zona de necrose além da curetagem tradicional. Em ambos os casos, o procedimento inicia-se com a criação de uma janela óssea na cortical, seguida pela curetagem macroscópica do tumor. Na terapia estendida, esse processo é sucedido por um método mecânico, empregando uma broca de alta velocidade para estender as margens da ablação.

Diversas terapias adjuvantes, como fenol/álcool, nitrogênio líquido, peróxido de hidrogênio e feixe de argônio, podem ser aplicadas (GAO et al., 2014). Considerando a cavidade óssea formada após a excisão intralesional, é possível utilizar enxertos ósseos (autoenxerto, aloenxertos e compostos sintéticos) ou cimento ósseo (polimetilmetacrilato). A superioridade do cimento em relação aos enxertos se deve à necrose térmica resultante do processo exotérmico, ampliando a zona de excisão tumoral, ao suporte mecânico mais substancial e à facilidade na avaliação radiográfica para detecção de recidiva local (GAO et al., 2014). A área de luscência (possível recorrência) na interface osso-cimento é mais bem observada nessa modalidade. Adicionalmente, o uso de cimento está associado a taxas estatisticamente menores de recorrência local em comparação com enxertos ósseos (KIVIOJA et al., 2008). Uma desvantagem potencial do cimento inclui a necrose térmica da cartilagem articular, especialmente quando a lesão está próxima à articulação, resultando em degeneração condral precoce e necessidade de substituição cirúrgica da articulação. Para proporcionar estabilidade mecânica adicional, podem ser utilizados pinos metálicos de Steinmann ou placas bloqueadas, associados ao uso do cimento ósseo. O estudo de Ruskin e colaboradores (2016) demonstrou a superioridade biomecânica da construção com placa e parafusos quando utilizada no fêmur ou na tíbia em comparação com pinos metálicos. No entanto, devido a possibilidade de necrose térmica da cartilagem articular pelo cimento ósseo em tumores situados imediatamente adjacentes ao osso subcondral, alguns autores sugerem a aplicação de um tampão de enxerto

ósseo para evitar danos decorrentes da reação exotérmica aos condrócitos, minimizando os riscos de osteoartrite sem aumentar a recorrência local (BENEVENIA et al., 2017) (**Figura 13**).

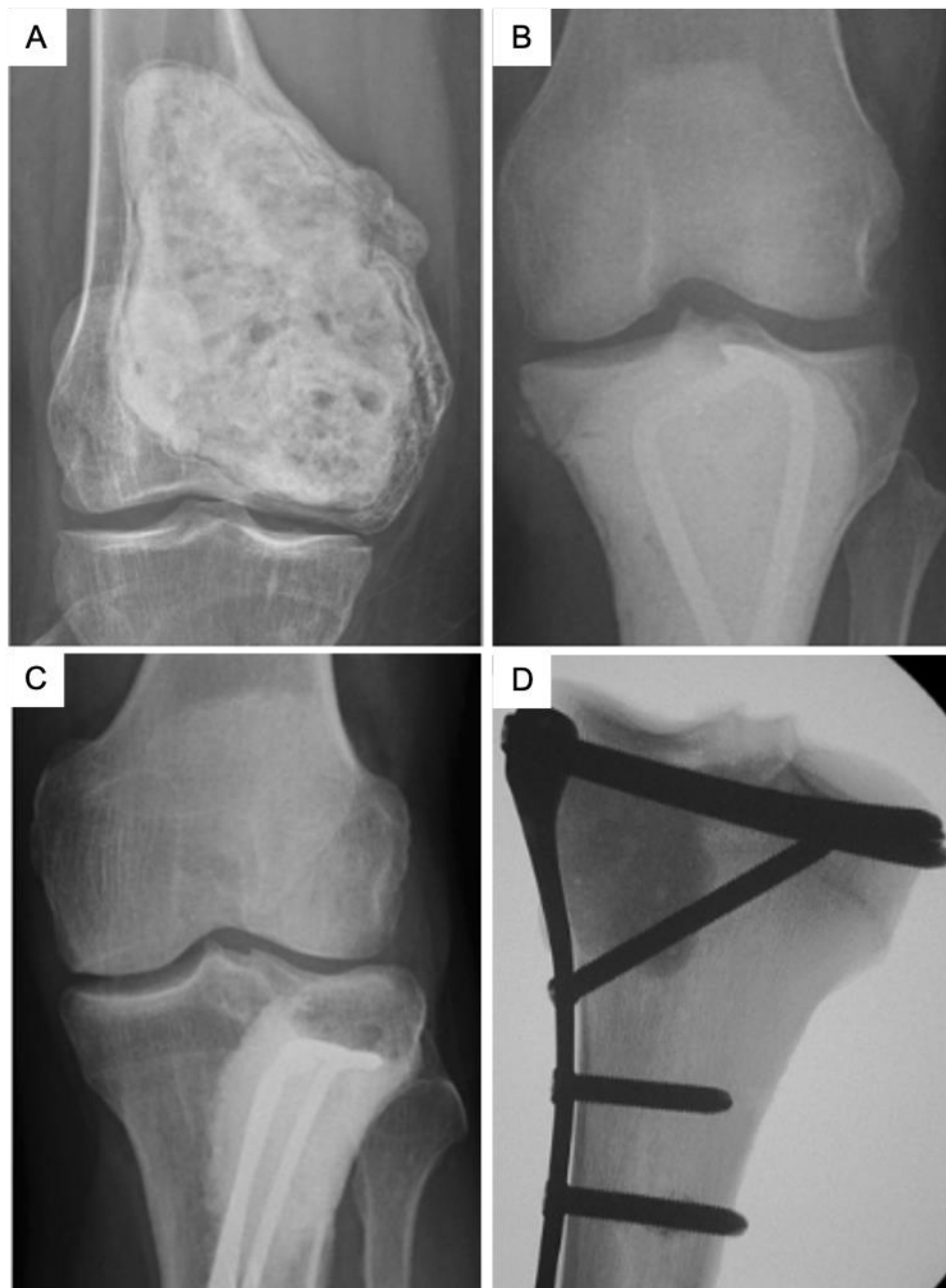


Figura 13 – Tratamento cirúrgico com margem intralesional do TCG do Osso. (A) Cimentação simples (imagem do autor). (B) Uso de polimetilmetacrilato (cimento ósseo) associado a pinos metálicos. (C) Polimetilmetacrilato associado a aloenxerto e pinos metálicos (BENEVENIA et al., 2017). (D) Polimetilmetacrilato associado a placa bloqueada (RUSKIN et al., 2016).

As ressecções cirúrgicas marginais, amplas e radicais constituem componentes essenciais do tratamento primário do TCG ósseo, especialmente em casos de extensão do tumor para compartimentos extraósseos, enquadrando-se no estágio III da classificação de

Campanacci, e para as situações de recorrência local (MONTGOMERY et al., 2019). Pacientes submetidos a essas abordagens cirúrgicas tendem a desenvolver mais complicações mecânicas em comparação aos pacientes submetidos à curetagem, devido à preservação da articulação e/ou dos tecidos circundantes durante as cirurgias intralesionais. Quanto às complicações oncológicas, pacientes submetidos à curetagem apresentam taxas maiores de recidiva local, variando de 19% a 50% (LIPPLAA; DIJKSTRA; GELDERBLOM, 2019), em comparação com 5% a 8% nos pacientes submetidos à ressecção marginal ou ampla (DUFRESNE et al., 2012).

No geral, tumores localizados na fíbula e na ulna podem ser submetidos a ressecção cirúrgica sem reconstrução, apresentando baixas taxas de complicações mecânicas. No entanto, em articulações distintas e em procedimentos cirúrgicos preservadores de membros, excluindo amputações, é comumente necessário algum tipo de reconstrução. Essa reconstrução pode envolver o uso de enxertos (aloenxerto ou autoenxerto) ou próteses não convencionais, sendo a escolha influenciada pelo sítio tumoral, disponibilidade de material na instituição, experiência do cirurgião e extensão do acometimento tumoral (CZERNIAK; DORFMAN, 2016) **(Figura 14)**.

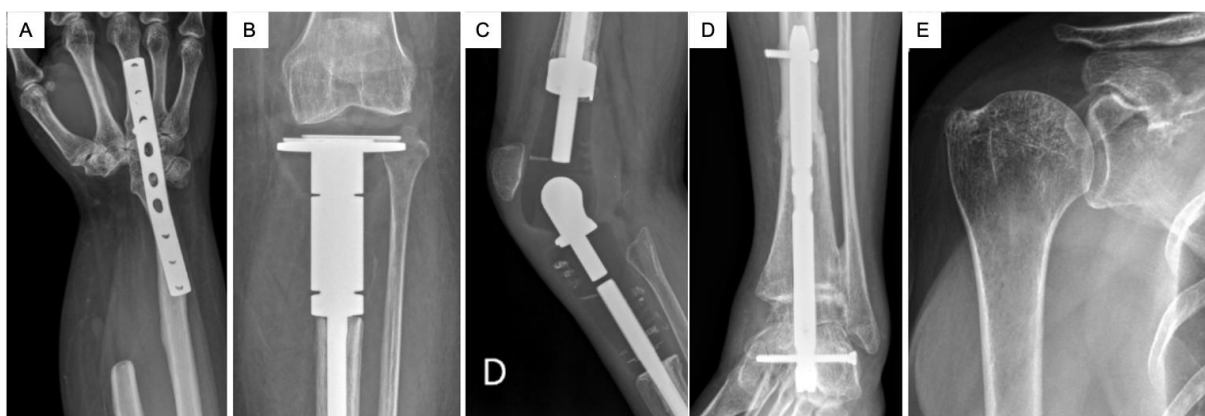


Figura 14 - Tratamento cirúrgico – reconstrução - do TCG do Osso. (A) Ressecção de rádio distal com centralização da ulna. (B) Ressecção de tíbia proximal com endoprótese parcial. (C) Ressecção de tíbia proximal com endoprótese não convencional. (D) Ressecção de tíbia distal com enxerto homólogo e haste intramedular de tornozelo. (E) Ressecção de acrômio sem reconstrução. Imagens do autor.

A excisão tumoral é geralmente suficiente para o controle da doença. Embora a radioterapia já tenha desempenhado um papel terapêutico significativo, especialmente na prevenção da recorrência da lesão e no controle da doença local, sua aplicação como modalidade primária foi reduzida. Isso se deve, em grande parte, à associação da maioria das transformações malignas com a exposição prévia à radiação, desaconselhando seu uso como abordagem inicial. A radioterapia, no entanto, ainda desempenha um papel, em menor escala atualmente, no controle de doenças em locais anatomicamente desafiadores para a excisão cirúrgica (CZERNIAK; DORFMAN, 2016). A terapia de embolização arterial surge como uma alternativa à radioterapia em casos em que o acesso é dificultado. Pode ser implementada como terapia pré-operatória em tumores volumosos, localizações de difícil acesso e cirurgias com potencial significativo de sangramento. Essa abordagem desempenha um papel relevante no controle de tumores considerados inoperáveis, podendo ser utilizada isoladamente ou em combinação com terapias medicamentosas (TSUKAMOTO et al., 2021).

1.4 Metabolismo ósseo e Osteoclastogênese

O tecido ósseo, predominantemente composto por uma matriz mineralizada de hidroxiapatita (HA), desempenha funções vitais, incluindo suporte estrutural, armazenamento de minerais (cálcio e fósforo), hematopoiese e maturação de células do sistema imunológico. A homeostase mineral e a manutenção da massa e arquitetura ósseas são mantidas por um equilíbrio dinâmico entre a reabsorção e a formação ósseas, mediadas por osteoclastos e osteoblastos, respectivamente (BORKOWSKA et al., 2022).

Durante a osteogênese, os osteoblastos depositam osteóide, que posteriormente se mineraliza, transformando-se em osteócitos incorporados à matriz óssea. Os osteócitos, incapazes de se dividir, desempenham um papel crucial na sustentação e renovação da matriz óssea, respondendo a estímulos como paratormônio, estresse mecânico e citocinas inflamatórias

(BORKOWSKA et al., 2022). Os osteoclastos, fundamentais na reabsorção óssea, são ativados por citocinas como o Ligante do Ativador do Receptor do Fator Nuclear Kappa-B (RANKL), fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) e outras citocinas. Células gigantes semelhantes à osteoclastos, ricas em receptores RANK, se diferenciam e se agregam, resultando na reabsorção óssea pela desmineralização da HA. RANKL é produzido pelos osteoblastos sob a influência do hormônio da paratireoide (PTH) (CHAWLA; SINGH; CHWALA, 2015). Além disso, a Osteoprotegerina (OPG), produzida pelos osteoblastos, atua inibindo a ligação entre RANK e RANKL, reduzindo assim a reabsorção óssea (DUFRESNE et al., 2012).

A compreensão da remodelação óssea fisiológica é essencial, uma vez que desempenha um papel fundamental na condição patológica do TCG ósseo. No contexto tumoral, as células gigantes multinucleadas assumem uma função semelhante à do metabolismo ósseo. A ativação dessas células gigantes pode ser influenciada por fatores análogos aos discutidos na reabsorção óssea fisiológica, como o RANKL. A interação complexa entre osteoblastos, osteoclastos e outros elementos celulares possui implicações significativas na formação e comportamento tumoral, oferecendo uma perspectiva integrada para compreender o TCG do osso e sua relação com os processos normais de metabolismo ósseo. Esses processos representam alvos primários

para intervenções farmacológicas, dada a sua importância no equilíbrio do metabolismo ósseo (BALLHAUSE et al., 2021) (**Figura 15**).

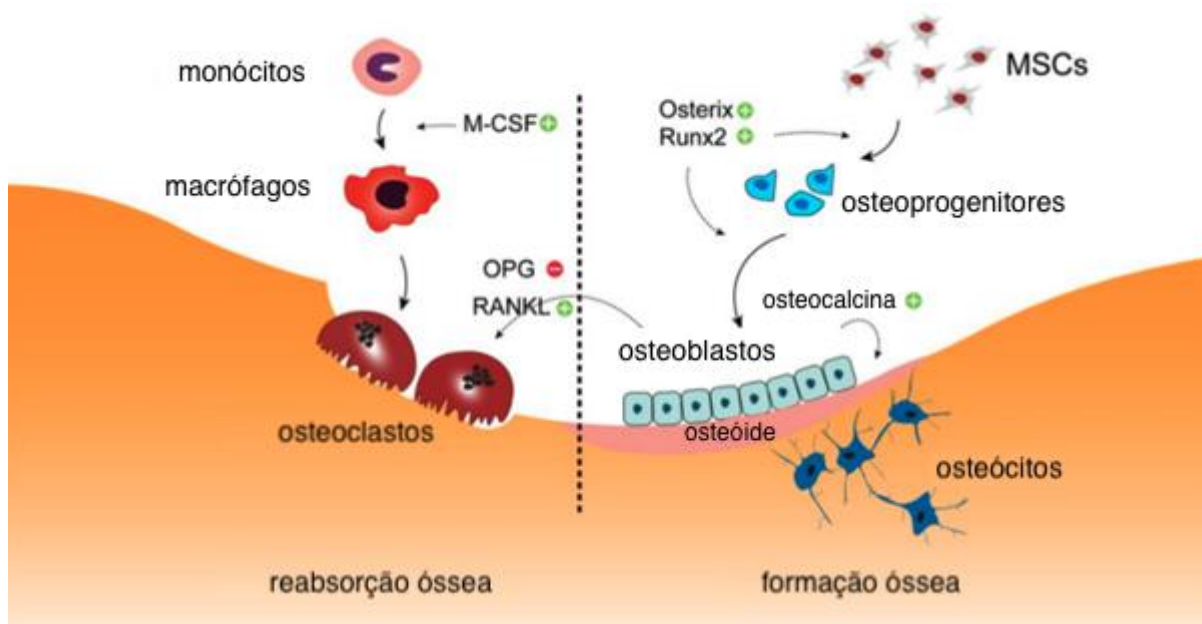


Figura 15 - Patogênese do tumor de células gigantes do osso (Imagem traduzida - BALLHAUSE et al., 2021).

1.5 Denosumabe no Tratamento do TCG

O Denosumabe é um anticorpo monoclonal humano da classe IgG2, fabricado a partir de linhagem celular de mamíferos (células de ovário de hamster chinês) por meio da tecnologia de DNA recombinante ((ZHANG et al., 2020). Sua ligação ao RANKL humano ocorre com alta afinidade e especificidade, não demonstrando afinidade detectável com TNF- α , TNF- β , TRAIL ou CD40L (LEWIECKI, 2009).

Em 2013, a *Food and Drug Administration* (FDA) e, em 2014, a *European Medicines Agency* (EMA) aprovaram o uso do anticorpo monoclonal Denosumabe para o tratamento de condições como a osteoporose, as metástases ósseas e os tumores ósseos, incluindo os tumores de células gigantes (CHEN et al., 2020). No contexto específico do TCG ósseo, as diretrizes europeias preconizam a utilização do Denosumabe em lesões consideradas irresecáveis. Essa

abordagem visa realizar a citorredução, possibilitando a realização de cirurgias curativas ou oferecendo tratamento de manutenção nos casos de doenças irresecáveis ou metastáticas. Para condições ressecáveis com morbidade considerada inaceitável e/ou lesões axiais que não podem ser removidas cirurgicamente, as diretrizes americanas sugerem a aplicação de estratégias como embolização seriada e/ou Denosumabe e/ou interferon ou interferon peguillado e/ou radioterapia. Em casos de doenças irresecáveis, a recomendação é optar entre as três últimas opções ou simplesmente adotar uma postura de observação (BRODOWICZ; HEMETSBERGER; WINDHAGER, 2015).

O uso do Denosumabe para tratamento do TCG ósseo se justifica pela sua capacidade de ligar-se ao RANKL, conforme ilustrado na **Figura 16**. Esse mecanismo mimetiza a ação da osteoprotegerina endógena, interrompendo a ligação RANK–RANKL essencial para a formação de osteoclastos. Como resultado, ocorre a redução ou eliminação de células gigantes semelhantes a osteoclastos. Isso leva à diminuição da osteólise, e o estroma tumoral proliferativo é substituído por osso novo, diferenciado, denso e entrelaçado (BRODOWICZ; HEMETSBERGER; WINDHAGER, 2015).

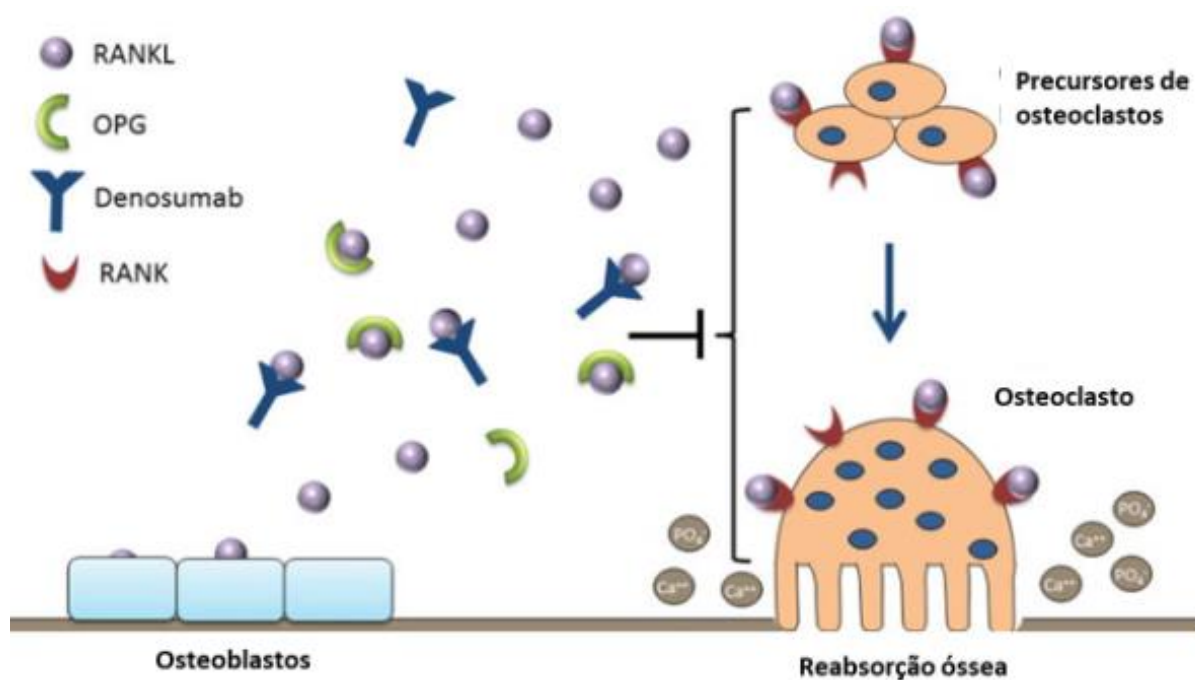


Figura 16 - Mecanismo de ação do Denosumabe. Adaptado. (BOYCE, 2017).

Dados pré-clínicos e resultados derivados de estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos da Fase I, inicialmente conduzidos para outras indicações, como osteoporose e eventos esqueléticos relacionados a metástases ósseas, foram extrapolados para a aplicação em TCG ósseo. Um estudo multicêntrico de Fase II incorporou 37 adultos com TCG ósseo recorrente, categorizados como irresecáveis e ressecáveis. O protocolo terapêutico consistiu na administração de 120 mg de Denosumabe a cada 4 semanas, com doses adicionais nos dias 8 e 15 no primeiro mês. Os resultados indicaram que 86% dos pacientes satisfizeram os critérios de resposta tumoral em um período de 25 semanas, com melhoras notáveis nas avaliações histológicas, onde 100% dos pacientes apresentaram redução das células neoplásicas e, nas avaliações radiográficas, 66,7% dos pacientes demonstraram doença estável. A maioria dos pacientes (84%) experimentou benefício clínico. As observações sugerem uma redução significativa na área de células estromais neoplásicas, acompanhada de um aumento correspondente em tecido fibroso-ósseo denso e/ou osso novo, culminando em uma diminuição na celularidade tumoral (BRODOWICZ; HEMETSBERGER; WINDHAGER, 2015).

Apesar das melhorias evidentes em diversos estudos, não se observou uma redução na recorrência local nesse contexto neoadjuvante, especialmente nos casos que antecedem uma cirurgia intralesional. Uma explicação plausível para tal fenômeno é que, após o tratamento com o anticorpo monoclonal, a matriz de colágeno reativa e o desenvolvimento de osteóide dentro do tumor dificultam a distinção visual do tumor em relação ao tecido normal. Como resultado, durante a cirurgia, é possível que tecido tumoral seja inadvertidamente retido (BORKOWSKA et al., 2022).

A dose padrão frequentemente empregada para pacientes com TCG ósseo é de 120 mg mensais administrados por via subcutânea, seguidos por doses adicionais nos dias 8 e 15 após a primeira aplicação. A administração concomitante de cálcio e vitamina D é preconizada por pelo menos 6 meses. O momento apropriado para a interrupção do denosumabe está sujeito a

diversas controvérsias. Na maioria dos casos, a terapia é interrompida após a ocorrência de complicações graves ou quando a doença está controlada. Não há um consenso em relação ao tempo de duração do tratamento, segurança a longo prazo, dose de manutenção e indicações ótimas. As principais complicações associadas ao uso dessa medicação incluem hipofosfatemia, osteonecrose de mandíbula (13.8%), anemia e dor em membros (XIANG et al., 2022).

A análise farmacocinética e o metabolismo do Denosumabe revelam importantes características em seu perfil de ação. Pacientes com TCG ósseo submetidos a uma dose inicial de 120 mg de Denosumabe nos dias 8 e 15 do primeiro mês, seguida por doses de manutenção a cada 4 semanas, atingiram níveis estáveis no primeiro mês de tratamento. Após a interrupção do Denosumabe 120 mg a cada 4 semanas, observou-se uma meia-vida média de 28 dias, sem diferença clinicamente significativa na exposição sistêmica relacionada à idade, etnia ou gênero. Diferenças no peso corporal não impactaram a exposição sistêmica, evidenciando efeitos farmacodinâmicos consistentes em diversas faixas de pesos corporais. Não se requerem ajustes de dose para pacientes idosos ou com comprometimento hepático ou renal (BRODOWICZ; HEMETSBERGER; WINDHAGER, 2015).

No cenário geral, os anticorpos monoclonais, como o Denosumabe, não são metabolizados por mecanismos hepáticos. Composto exclusivamente por aminoácidos e carboidratos, o Denosumabe assemelha-se a uma imunoglobulina nativa, seguindo vias de depuração típicas desse grupo de substâncias. Sua eliminação ocorre pela degradação em pequenos peptídeos e aminoácidos individuais (BRODOWICZ; HEMETSBERGER; WINDHAGER, 2015).

1.6 A Doença Metastática

O TCG ósseo manifesta metástases em 1 a 9% dos casos de pacientes, com incidência média em torno de 36 meses (LUO et al., 2018; FLANAGAN et al., 2020). Dentre os fatores

associados a essa ocorrência, destacam-se recorrências locais frequentes, o estágio III na classificação de Campannacci (TSUKAMOTO et al., 2021) e a localização do tumor na porção distal do rádio (SIEBENROCK; UNNI; ROCK, 1998).

O comportamento do tumor é notavelmente variado, com a maioria dos pacientes apresentando um curso indolente e benigno. Em alguns casos, observa-se regressão, enquanto em outros, a condição pode se tornar letal (PALMERINI et al., 2019). Devido à grande variabilidade no comportamento e à baixa taxa de mortalidade (0 a 23%), não existe consenso ou diretriz ideal para o tratamento de metástases a distância. Muitos autores não recomendam medidas agressivas, como a metastasectomia pulmonar no momento do diagnóstico, adotando tal abordagem apenas em casos específicos nos quais o volume dos nódulos metastáticos aumenta. A opção por tratamento conservador, incluindo observação, radioterapia, quimioterapia, bem como o uso de Denosumabe, é considerada segura. No entanto, é relevante ressaltar que o efeito do Denosumabe na metástase pulmonar ainda não está confirmado, necessitando de mais estudos (WANG et al., 2021).

Conforme mencionado anteriormente, a TC de tórax desempenha um papel importante no rastreamento e seguimento de pacientes com metástases a distância, principalmente pela sua ampla disponibilidade. Como uso da TC de tórax, é possível visualizar e mensurar nódulos, sendo que, apesar da ausência de consenso, nódulos com diâmetro ≥ 5 mm apresentam alto risco de crescimento, demandando atenção especial (TSUKAMOTO et al., 2021) **(Figura 17)**.

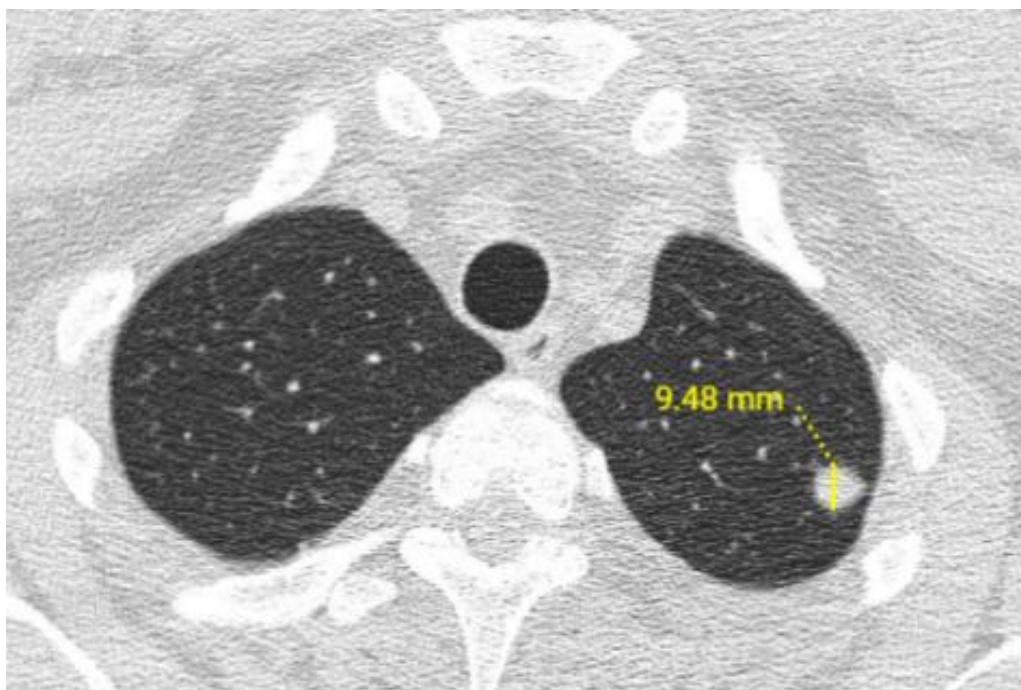


Figura 17 – Tomografia computadorizada de tórax em janela de parênquima demonstrando nódulo de 9,5 mm em ápice de pulmão esquerdo. Paciente em tratamento regular com Denosumabe. (Imagem do autor).

1.7 Recidiva Local

Em um estudo prévio do INTO, a taxa geral de recidiva local do TCG é foi de 16,7% (OLIVEIRA JÚNIOR et al., 2016). No entanto, essa taxa pode sofrer variações devido a alguns fatores. Em cerca de 27-65% dos pacientes submetidos à curetagem simples apresentam recorrência local, uma porcentagem que diminui para 12-27% quando a curetagem é associada a métodos adjuvantes e para 0-12% quando ocorre ressecção cirúrgica (LI et al., 2020). Apesar das taxas mais elevadas de recorrência nos procedimentos intralesionais, esse método preserva a articulação, correlacionando-se a melhores taxas funcionais (JAMSHIDI et al., 2018).

O intervalo médio para ocorrência de recidiva local é de 15 meses, com a maior parte ocorrendo até os 36 meses (FLANAGAN, et al., 2020). Fatores de risco intrínsecos relacionados ao desenvolvimento desta complicação são o grau III de Campannacci e extensão do tumor para partes moles – provavelmente devido ao hematoma que se forma nos tecidos

adjacentes, elevando o grau de contaminação em volta (HASAN et al., 2019). Outros fatores como idade, sexo, sítio tumoral e presença de fratura patológica não estão relacionados ao surgimento das recorrências (TEIXEIRA, 2014). O uso prévio de Denosumabe em cirurgias intralesionais é um fator de risco associado ao surgimento de recidivas, uma vez que a formação óssea resultante do tratamento pode dificultar a completa remoção do tumor durante a cirurgia (ERRANI et al., 2018).

Na radiografia, observa-se reabsorção do enxerto ósseo, lise óssea próxima ao sítio da reconstrução ou do polimetilmetacrilato (PMMA) e presença de massa tumoral em tecidos moles adjacentes. Tomografias computadorizadas revelam achados semelhantes à radiografia, enquanto a ressonância magnética proporciona uma imagem característica com baixo/moderado sinal em imagens de T1 e alto/moderado sinal em imagens de T2. A extensão para partes moles é mais bem visualizada nessa modalidade de exame. O tratamento é fundamentado na revisão cirúrgica e a escolha do método cirúrgico dependerá de inúmeros fatores, podendo variar de nova curetagem a ressecção cirúrgica extendida (WANG et al., 2013) **(Figuras 18 e 19).**



Figura 18 - Radiografias em AP e P de joelho previamente submetido a curetagem e cimentação. Seta branca indicando aumento de volume em partes moles e seta preta evidenciando destruição óssea adjacente ao PMMA (WANG et al., 2013).

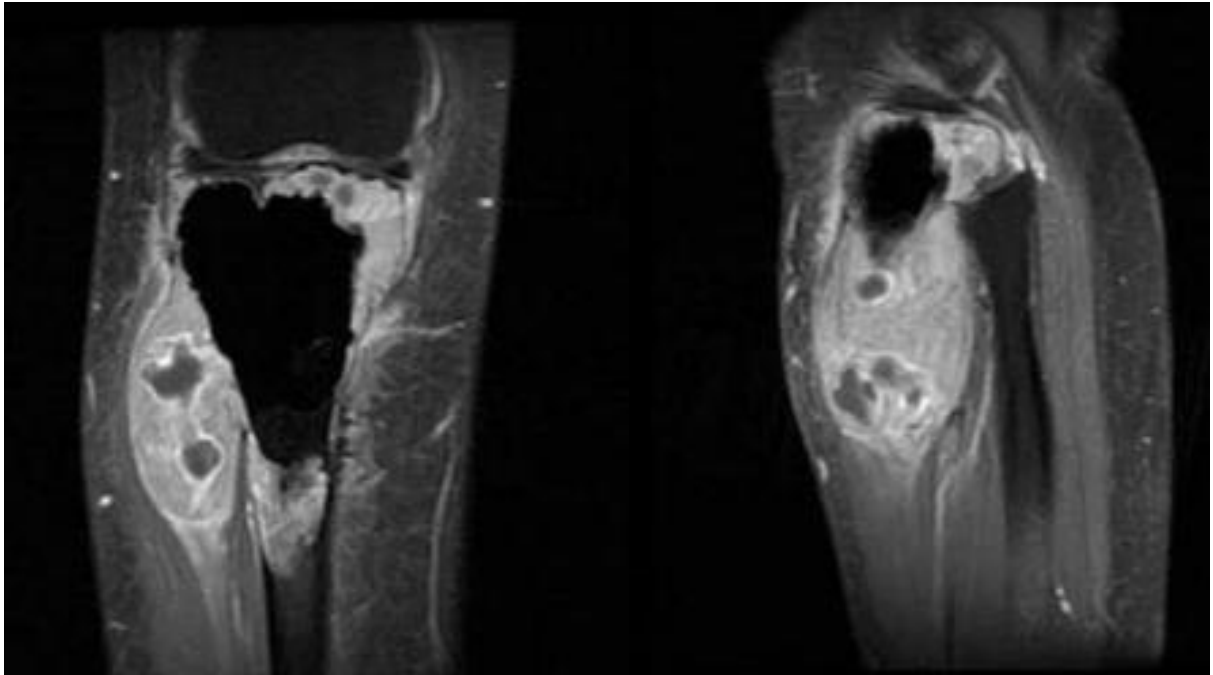


Figura 19 - RM de joelho previamente submetido a curetagem e cimentação. Imagens em plano coronal (esquerda) e sagital (direita) obtidas após administração de contrastes. Notar a recorrência tanto em partes moles quanto intra-óssea (WANG et al., 2013).

2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

O tratamento de pacientes diagnosticados com TCG ósseo que serão submetidos a cirurgias com elevado potencial de morbidade apresenta desafios clínicos significativos. O uso do Denosumabe como terapia neoadjuvante tem sido uma prática clínica estabelecida, baseada na capacidade da medicação de induzir a ossificação da lesão e reduzir seu tamanho, minimizando assim a invasão do tumor durante a cirurgia e reduzindo as chances de recidiva local. Contudo, evidências recentes indicam que a administração prévia do Denosumabe pode estar associada a um aumento nas taxas de recidiva tumoral, especialmente em cirurgias intralesionais. Além disso, a literatura atual apresenta lacunas quanto aos desfechos clínicos a longo prazo, incluindo recidiva local e metástases a distância, após o uso do Denosumabe como terapia neoadjuvante em cirurgias de ressecção.

Nesse contexto, torna-se fundamental investigar as evidências dos impactos clínicos dessa prática, buscando otimizar as estratégias terapêuticas para pacientes diagnosticados com TCG ósseo. A implementação do Denosumabe como protocolo de tratamento pré-operatório para todas as cirurgias de pacientes diagnosticados com TCG ósseo no INTO foi iniciada em 2017, baseada na necessidade de melhorar os desfechos cirúrgicos e clínicos desses pacientes. No entanto, é necessário avaliar criticamente os resultados dessa prática e seu impacto nos desfechos a longo prazo, considerando os potenciais riscos de recidiva tumoral.

Considerando o mecanismo de ação do Denosumabe, que atua inibindo seletivamente a via RANK-RANKL e induzindo a ossificação da lesão, hipotetiza-se que seu uso como terapia neoadjuvante em cirurgias de ressecção para pacientes diagnosticados com TCG ósseo pode resultar em uma redução significativa na invasão tumoral durante a cirurgia, levando a menores taxas de recidiva local. Além disso, acredita-se que o Denosumabe possa facilitar o ato cirúrgico, tornando-o menos oneroso do ponto de vista mecânico e potencialmente reduzindo o

tempo de doença ativa, o que poderia diminuir as chances de metástases a distância. No entanto, considerando as evidências recentes que sugerem um aumento nas taxas de recorrência tumoral após o uso prévio do Denosumabe, especialmente em cirurgias intralesionais, é necessário investigar mais profundamente os desfechos clínicos a longo prazo dessa prática e explorar possíveis mecanismos subjacentes a esses resultados contraditórios.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Avaliar a papel da terapia neoadjuvante com Denosumabe em pacientes portadores de TCG submetidos à ressecção tumoral.

3.2 Objetivos Específicos

- Diferenciar o desfecho clínico em paciente submetidos à ressecção cirúrgica associada ao tratamento com Denosumabe neoadjuvante com àqueles submetidos apenas ao tratamento cirúrgico;
- Comparar a evolução radiológica entre as lesões antes e após o tratamento com Denosumabe;
- Categorizar a resposta histológica do tumor ressecado após o emprego do Denosumabe.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo do Estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo analítico onde foram incluídos todos os pacientes com TCG de janeiro de 2013 a dezembro de 2021. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INTO parecer número 5.147.133 e Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 50482321.4.0000.5273 (ANEXO A). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido dos pacientes para autorização de uso de material preservado em parafina (ANEXO B).

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

4.2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes com TCG ósseo tratados no INTO no período de 2013 a 2021. O diagnóstico foi caracterizado pela combinação da história clínica, com exames complementares laboratoriais e de imagens e, por fim, da análise histopatológica.

Para a avaliação dos desfechos clínicos, radiológicos e patológicos, foram selecionados exclusivamente os pacientes submetidos à ressecção cirúrgica, abrangendo tanto margens amplas quanto radicais, que também cumpriram um período mínimo de seguimento pós-cirúrgico de seis meses. Além disso, no caso dos pacientes submetidos ao protocolo neoadjuvante de Denosumabe, foi estabelecido um critério mínimo de conclusão do esquema terapêutico. Esse critério foi considerado alcançado quando os pacientes receberam as duas primeiras doses da medicação na dose de 120mg, com um intervalo de 30 dias, seguidas das doses de reforço de 60mg no 8º e 15º dia após o início do tratamento com Denosumabe.

4.2.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos da pesquisa os pacientes submetidos a cirurgia com margem intralesional, os que apresentavam lesões pulmonares sugestivas de metástase e/ou recidivas locais prévias à intervenção terapêutica proposta, bem como aqueles submetidos a qualquer tipo de intervenção cirúrgica terapêutica em outra unidade de saúde antes de serem atendidos no INTO ou durante o tratamento na instituição. Também foram excluídos os pacientes que recusaram a cirurgia ou optaram por realizá-la em outra unidade de saúde e aqueles que não tinham registros clínicos ou de exames complementares (TC ou RX) durante o seguimento pós-operatório.

4.3 Protocolo de tratamento com Denosumabe

Após um diagnóstico confirmado de TCG ósseo, os pacientes foram avaliados pelo no Centro de Atenção Especializado (CAE) Oncologia Ortopédica do INTO em uma sessão clínica. Todos os pacientes com maturidade esquelética foram considerados elegíveis para o tratamento neoadjuvante com Denosumabe. O regime de tratamento com Denosumabe envolvia uma dose inicial de 120 mg, administrada a cada 30 dias, com doses adicionais de reforço de 60 mg no 8º e 15º dia . Após as quatro primeiras dosagens, os pacientes foram submetidos a radiografias de controle e os casos regressavam mensalmente para as avaliações nas sessões clínicas, onde se decidia pela descontinuação do Denosumabe e o encaminhamento para cirurgia de ressecção ou pela continuação do tratamento com Denosumabe.

4.4 Coleta de Dados

Os dados dos prontuários foram coletados através de formulários e posteriormente digitalizados em planilha Excel. Com o objetivo de traçar o perfil das pacientes, foram

avaliados os seguintes parâmetros: idade, sexo, grau de Campanacci, localização do tumor, tempo decorrido desde o início dos sintomas até o diagnóstico, presença de fratura patológica anterior à cirurgia, informações relacionadas ao tratamento cirúrgico, bem como dados referentes ao tratamento com Denosumabe e desfechos clínicos, incluindo recidiva e metástase.

No que se refere ao tratamento medicamentoso, foram considerados os efeitos colaterais reportados pelos pacientes, o número de doses realizadas, as datas das administrações e o momento de interrupção do tratamento. A descontinuidade ao tratamento medicamentoso ocorria mediante deliberação nas sessões clínicas semanais realizadas CAE Oncologia Ortopédica, onde o perfil clínico do paciente e os resultados dos exames de imagem eram analisados e, com base nessas avaliações, era decidida a transição para o tratamento cirúrgico.

Quanto à ocorrência de recidiva e/ou metástase, essas foram avaliadas com base no histórico clínico presente nos prontuários médicos, assim como nos exames complementares de imagem disponíveis.

4.5 Avaliação das Imagens

A aquisição das imagens tomográficas e radiográficas foi realizada através dos exames disponíveis no sistema de visualização de imagens mDicon Viewer versão 3.0.0 (MicroData, MV Informática Nordeste, PE, Brasil). Todos os dados foram digitalizados e inseridos em uma planilha do Excel.

As radiografias avaliadas foram aquelas realizadas no dia da primeira consulta na instituição e após a última dose do ciclo de Denosumabe. Foram medidas as dimensões da lesão nos maiores eixos longitudinal e transversal nas incidências AP e P nas radiografias, e posteriormente essas medidas foram somadas. A seguir, com as dimensões encontradas nas radiografias pré-tratamento e pós-tratamento, foi feita uma subtração das medidas. Valores negativos representaram diminuição tumoral, ao passo que valores positivos refletiram

crescimento do tumor. A ossificação da lesão também foi avaliada nas radiografias após o emprego da medicação, com três possíveis categorias de resposta: ausência (quando não houve formação de halo de esclerose), presença parcial (quando o halo de esclerose estava presente, mas não circundava completamente a lesão) e presença total (quando o halo de esclerose circundava completamente o tumor) (**Figura 20**).

As tomografias computadorizadas de tórax foram avaliadas em dois momentos: após a primeira consulta e no último exame de imagem do paciente em visita de acompanhamento ao INTO. Para fins de diagnóstico, foram considerados como metástases pulmonares apenas os nódulos com tamanho superior a 1,0 cm. No caso de relatos de metástases ou recidivas locais nos prontuários físicos, foram consultados os demais exames dos pacientes para obter a data do diagnóstico das complicações.

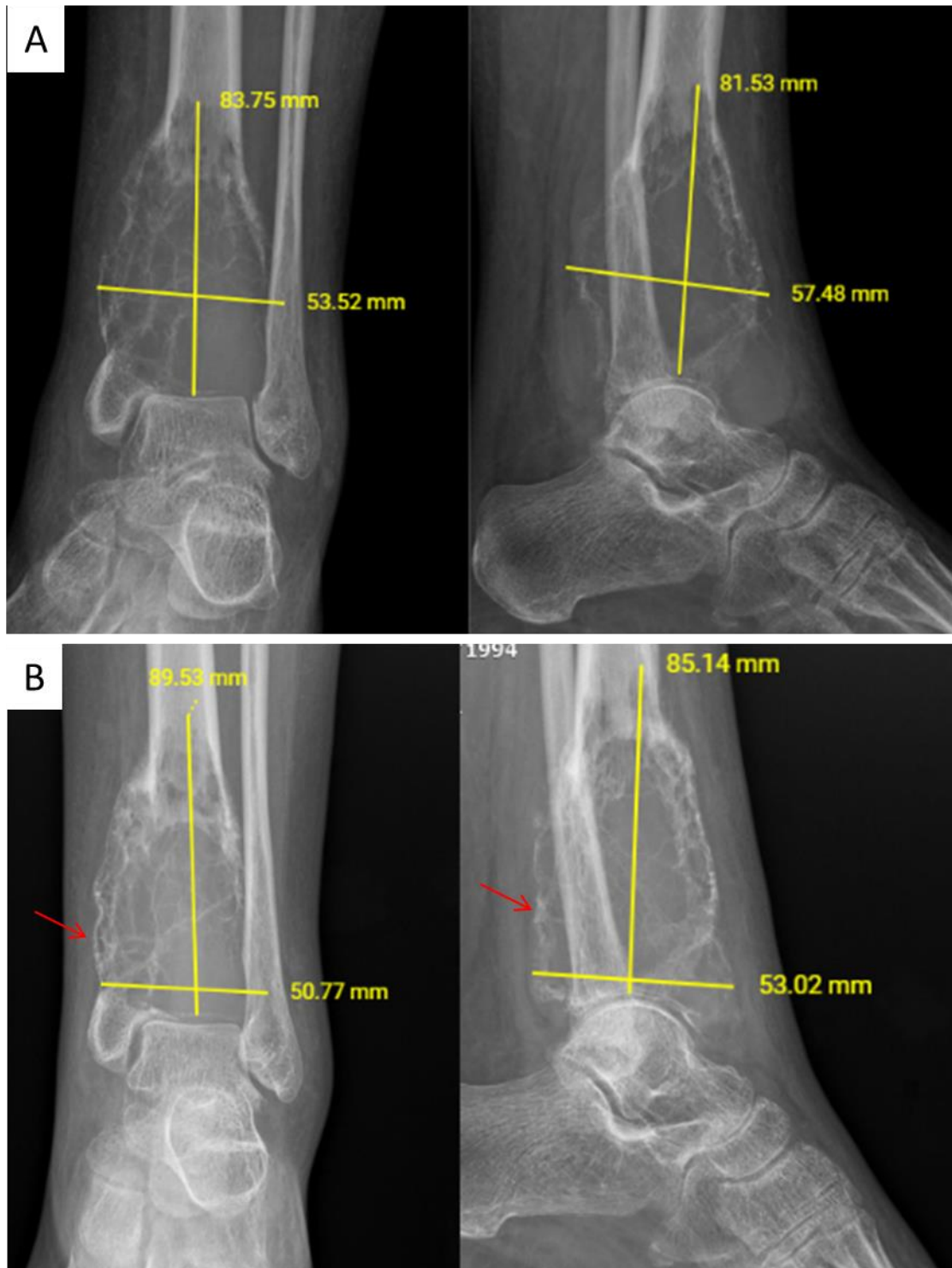


Figura 20. Radiografias em antero-posterior e perfil de tornozelo de paciente portador de Tumor de Células Gigantes do osso em tíbia distal antes (A) e após (B) o tratamento com denosumabe. Imagem visualizada no programa mDicon Viewer versão 3.0.0 (MicroData, MV Informática Nordeste, PE, Brasil). O tamanho da lesão foi mensurado no maior eixo longitudinal e no maior eixo transversal. Tanto o tamanho quanto a formação do halo de esclerose (setas vermelhas) foram registrados (Imagens do autor).

4.6 Avaliação histológica

A avaliação histológica foi realizada em cortes seriados corados com hematoxilina e eosina, provenientes de peças de ressecção de pacientes que receberam tratamento com Denosumabe na fase neoadjuvante. O material utilizado para essa análise foi obtido na Unidade de Anatomia Patológica do INTO. A avaliação histológica foi conduzida de maneira independente por três patologistas, cada um com mais de uma década de experiência em patologia ortopédica. No caso de discordâncias nas avaliações foi considerada a resposta com concordância da maioria (duas de três observadoras).

Nessa análise histológica, foram observadas diversas alterações microscópicas, incluindo a presença de células gigantes multinucleadas, células estromais, alterações aneurismáticas, reação fibrohistiocítica, necrose, neoformação óssea e fibrose ou hialinização. A resposta histológica ao Denosumabe foi avaliada de acordo com uma metodologia baseada na proposta de Hindiskere et al. (2020), com algumas modificações introduzidas pelos nossos avaliadores.

Três categorias de resposta foram estabelecidas: 1) "Satisfatória": quando não foram identificadas evidências de neoplasia residual ou quando ocorreu uma redução igual ou superior a 50% na área tumoral (células estromais ou células gigantes multinucleadas) em relação à área total, juntamente com evidências de formação de osso lamelar ou trabecular; 2) "Insatisfatória": quando não foram observadas alterações secundárias relacionadas ao uso de Denosumabe e quando a proporção de células gigantes multinucleadas ou neoplásicas remanescentes ultrapassou 50% da área tumoral analisada; 3) "Indefinida": quando não foi possível identificar células gigantes multinucleadas e também não foi possível diferenciar fibroblastos de células estromais (**Figura 21**).

Todos os dados relativos a essa avaliação histológica foram registrados em uma ficha padronizada (APÊNDICE A) desenvolvida para este estudo. Essa ficha poderá ser incorporada

posteriormente às práticas clínicas do serviço de anatomia patológica do instituto, contribuindo significativamente para a compreensão da resposta ao tratamento com Denosumabe em pacientes submetidos a essa terapia.

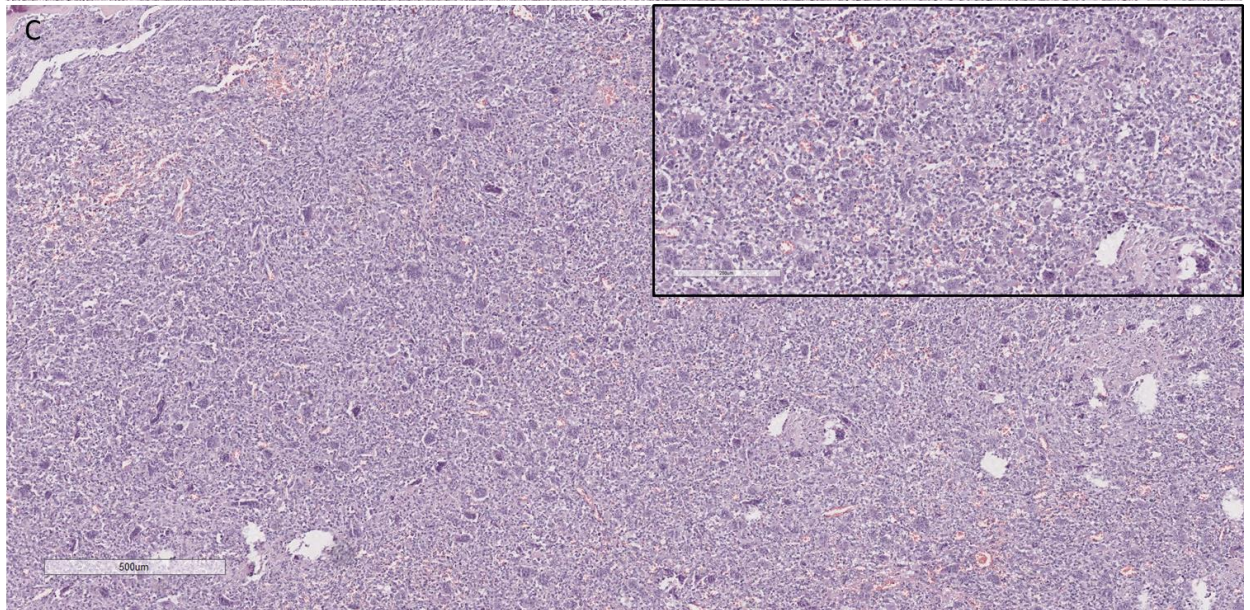
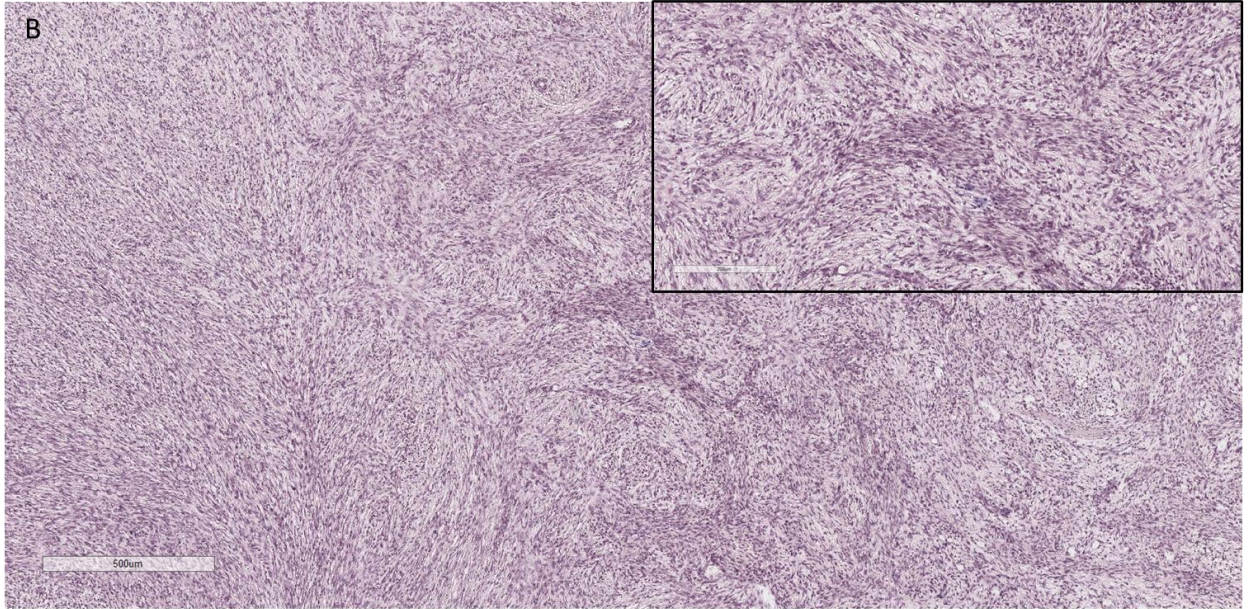
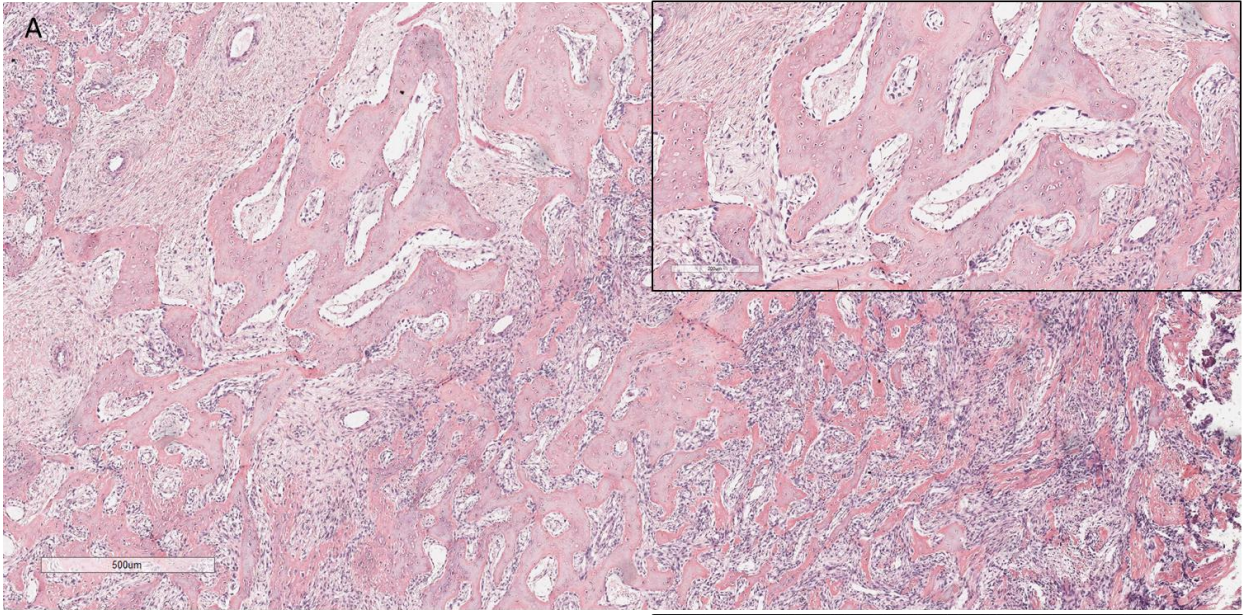


Figura 21. Tipo de resposta histológica no tumor de Células Gigantes do Osso após tratamento com Denosumabe. (A) Resposta histológica considerada satisfatória com ausência de células gigantes multinucleadas, presença de células estromais em <50% da área e presença de neoformação óssea. (B) Resposta histológica considerada indefinida com presença componente estromal fusocelular e hipercelular em que não é possível diferenciar fibroblastos e células neoplásicas. (C) Resposta histológica considerada insatisfatória com presença de células gigantes multinucleadas, presença de células estromais em >50% da área. Insetos: aproximação de áreas evidenciando os achados (Imagens do autor).

4.7 Análise estatística

Para avaliar a eficácia da terapia neoadjuvante com Denosumabe em pacientes portadores de TCG submetidos à ressecção tumoral foi realizada a comparação entre dois grupos: Denosumabe (n=16) e Tratamento Convencional (n=35), no qual foram aplicados métodos estatísticos descritivos e inferenciais. As variáveis qualitativas foram apresentadas por distribuição de frequências absolutas e relativas. As variáveis quantitativas serão apresentadas por medidas de tendência central e de variação, no qual a normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Na parte inferencial foram aplicados os seguintes métodos: (a) para avaliar a distribuição de uma variável qualitativa foi aplicado o teste G de aderência; (b) para realizar comparação entre duas variáveis qualitativas foi aplicado o teste Qui-quadrado de independência e o teste G de independência quando houve a restrição npq <5 ; (b) Para avaliar a diferença entre duas variáveis quantitativas foi aplicado o teste U de Mann-Whitney; (C) para avaliar a distribuição de complicações no grupo Denosumabe foi aplicado o teste G de aderência conforme recomenda Ayres et al (2007) . Foi previamente fixado erro alfa em 5% para rejeição de hipótese nula e o processamento estatístico foi realizado e confirmado em dois programas: BioEstat versão 5.3 e STATA release 17.

5 RESULTADOS

5.1 Perfil dos pacientes

No âmbito deste estudo retrospectivo, foi realizada análise de dados de 84 pacientes que receberam tratamento cirúrgico no Centro de Atenção Especializada (CAE) Oncologia Ortopédica do INTO, com diagnóstico histológico de TCG no período compreendido entre janeiro de 2013 e dezembro de 2021. A presente pesquisa se concentrou na avaliação dos desfechos relacionados ao tratamento com Denosumabe em pacientes diagnosticados com TCG que foram submetidos à ressecção com margens cirúrgicas consideradas seguras.

Nesse contexto, excluíram-se da análise 25 pacientes que foram submetidos à curetagem, visto que essa modalidade de tratamento apresenta margens cirúrgicas intralesionais, cujos dados na literatura são bem mais estabelecidos em relação aos pacientes submetidos à ressecção. Foram incluídos apenas os pacientes cujas margens cirúrgicas foram consideradas oncológicas, totalizando 59 indivíduos nesse grupo. Dentre esses 59 pacientes, aqueles que apresentaram metástase pulmonar antes do diagnóstico ou da cirurgia (n=4) foram excluídos da análise, restando, portanto, 55 participantes elegíveis. Para garantir a confiabilidade dos resultados, estabeleceu-se um período mínimo de seguimento pós-operatório de seis meses, durante o qual foram realizados exames de controle local e avaliação de metástase pulmonar. Nesse sentido, três pacientes não alcançaram esse tempo mínimo de seguimento para o controle da recidiva local, e um indivíduo foi excluído devido à ausência de realização de tomografia computadorizada pós-operatória dentro desse prazo mínimo de seis meses. Assim, a análise dos desfechos foi conduzida com um total de 51 pacientes, divididos em dois grupos: 35 pacientes submetidos ao tratamento convencional e 16 pacientes submetidos ao uso neoadjuvante de Denosumabe (**Figura 22**).

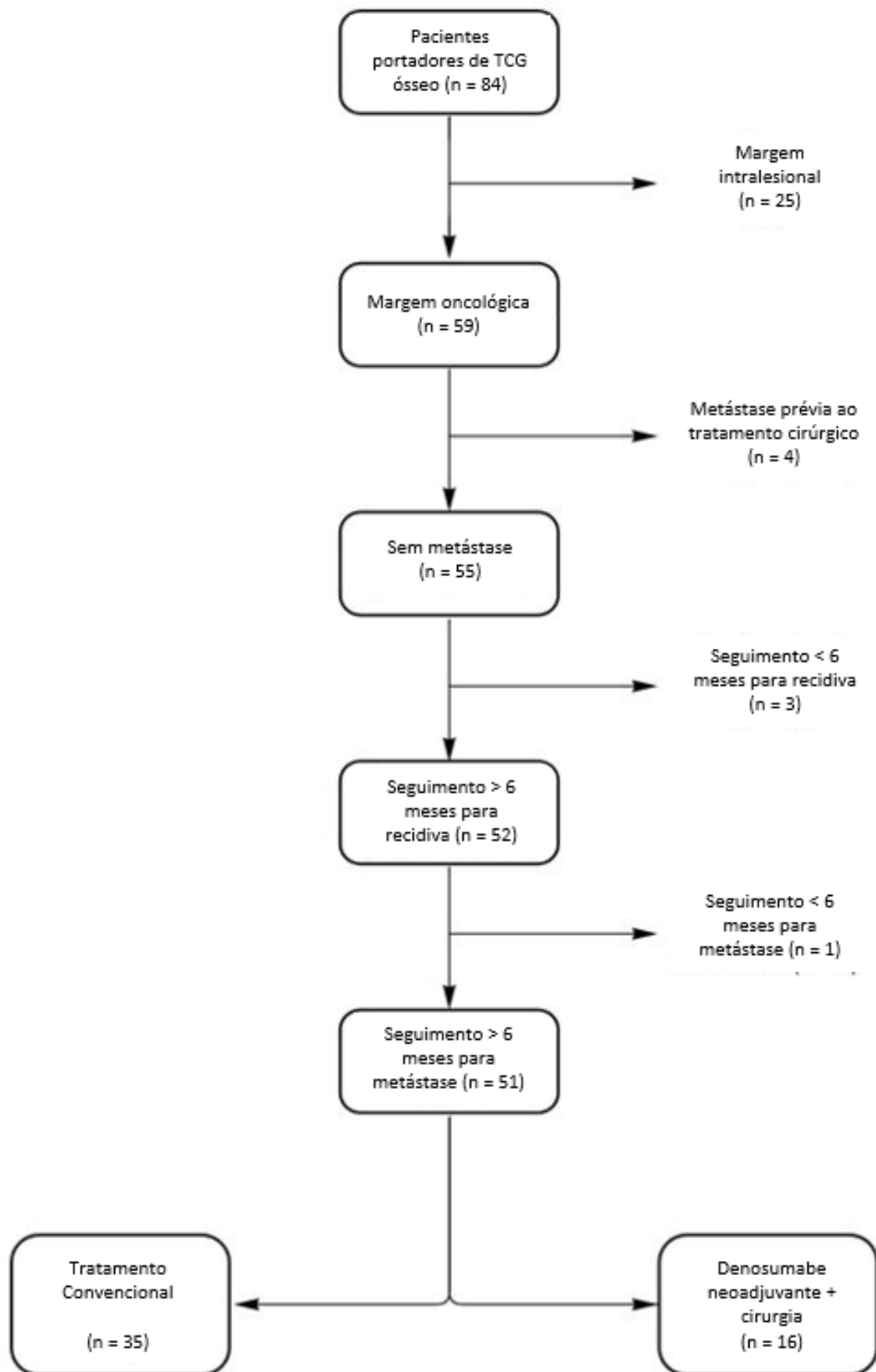


Figura 22 – Fluxograma do estudo.

Neste estudo, procedeu-se à análise dos perfis demográficos, clínicos e cirúrgicos de 51 pacientes com TCG do Osso (**Tabela 1**). As comparações entre os grupos não revelaram diferenças estatísticas significativas no que tange ao sexo ($p=0.863$), intervalo etário ($p=0.376$), incidência de fraturas patológicas pré-operatórias ($p=0.716$), localização anatômica da lesão ($p=0.673$) e lateralidade afetada ($p=0.806$). Observou-se uma ligeira predominância feminina na amostra, com 28 pacientes do sexo feminino, correspondendo a 54,9% do total. A maioria dos participantes do estudo (70,5%) situava-se entre 15 e 39 anos de idade, enquanto 29,5% estavam na faixa de 40 anos ou mais. Fraturas patológicas foram identificadas em 22 indivíduos (43,1%). Quanto à distribuição das lesões, o fêmur distal emergiu como o sítio mais frequente (35,3%), seguido pela tíbia proximal (23,5%) e pelo rádio distal (13,7%). Ademais, a lateralidade esquerda prevaleceu, representada por 29 participantes (56,9%).

Tabela 1 - Características demográficas dos pacientes portadores de Tumor de Células Gigantes do Osso submetidos a tratamento cirúrgico associado (n=16) ou não (Convencional ; n=35) ao Denosumabe neoadjuvante.

	Denosumabe		Convencional		Geral		P-valor
	n=16	%	n=35	%	n=51	%	
Sexo							0,8631
Masculino	7	43,8	16	45,7	23	45,1	
Feminino	9	56,3	19	54,3	28	54,9	
Faixa etária (anos)							0,3764
15 a 19	2	12,5	5	14,3	7	13,7	
20 a 29	4	25,0	13	37,1	17	33,3	
30 a 39	3	18,8	9	25,7	12	23,5	
40 a 49	4	25,0	2	5,7	6	11,8	
50 anos ou +	3	18,8	6	17,1	9	17,6	
Fratura patológica							0,7156
Sim	8	50,0	14	40,0	22	43,1	
Não	8	50,0	21	60,0	29	56,9	
Sítio da lesão							0,6732
Escápula (acrômio)	0	0,0	1	2,9	1	2,0	
Fêmur distal	7	43,8	11	31,4	18	35,3	
Fíbula proximal	0	0,0	5	14,3	5	9,8	
Quarto metacarpo	1	6,3	0	0,0	1	2,0	
Rádio distal	2	12,5	5	14,3	7	13,7	
Tíbia distal	2	12,5	1	2,9	3	5,9	
Tíbia proximal	3	18,8	9	25,7	12	23,5	
Ulna distal	0	0,0	3	8,6	3	5,9	
Úmero proximal	1	6,3	0	0,0	1	2,0	
Lateralidade							0,8065
Direito	6	37,5	16	45,7	22	43,1	
Esquerdo	10	62,5	19	54,3	29	56,9	

Teste de Qui-Quadrado de independência.

Os grupos também demonstraram homogeneidade dos dados em relação à classificação de Campanacci, indicando que a agressividade dos tumores foi semelhante ($p= 0,398$). A diversidade dos procedimentos cirúrgicos empregados também não revelou diferença significativa ($p= 0,496$). Embora tenha sido observada uma incidência de recorrência local em 18,8% (3/16) dos pacientes tratados com Denosumabe e em 5,7% (2/35) dos pacientes do grupo Convencional, esta diferença não alcançou significância estatística ($p=0,345$). Similarmente, a incidência de metástase pulmonar comparada entre os grupos não foi estatisticamente

significativa ($p = 0,783$), com 12,5% (2/16) dos pacientes do grupo Denosumabe e 5,7% (2/35) do grupo Convencional apresentando metástases.

No contexto dos efeitos colaterais do tratamento, três pacientes (18,8%) submetidos ao Denosumabe relataram eventos adversos. Especificamente, alopecia foi notificada por dois pacientes, osteonecrose asséptica (ONA) da mandíbula com perda da dentição foi apresentada em dois pacientes, e náuseas foram experimentadas por um paciente. Estes resultados sublinham a importância de um acompanhamento clínico rigoroso para o manejo de efeitos colaterais potenciais e comorbidades relacionadas ao uso de Denosumabe (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Características do tumor e do tratamento em pacientes portadores de Tumor de Células Gigantes do Osso submetidos a tratamento cirúrgico associado (n=16) ou não (Convencional ; n=36) ao Denosumabe neoadjuvante.

	Denosumabe		Convencional		Geral		P-valor
	n=16	%	n=35	%	n=51	%	
Campanacci							0,3976
I - baixa agressividade	0	0,0	2	5,7	2	3,9	
II - média agressividade	0	0,0	5	14,3	5	9,8	
III - alta agressividade	16	100	28	80,0	44	86,3	
Tipo de cirurgia							0,4964
Amputação	0	0,0	3	8,6	3	5,9	
Ressecção ampla + centralização da ulna	2	12,5	2	5,7	4	7,8	
Ressecção ampla + ENC	11	68,8	19	54,3	30	58,8	
Ressecção ampla + ENC parcial	0	0,0	1	2,9	1	2,0	
Ressecção ampla + reconstrução enxerto autólogo	2	12,5	2	5,7	4	7,8	
Ressecção ampla + reconstrução enxerto homólogo	1	6,3	0	0,0	1	2,0	
Ressecção ampla sem reconstrução	0	0,0	8	22,9	8	15,7	
Recidiva local							0,3446
Sim	3	18,8	2	5,7	5	9,8	
Não	13	81,3	33	94,3	46	90,2	
Metástase pulmonar							0,7832
Sim	2	12,5	2	5,7	4	7,8	
Não	14	87,5	33	94,3	47	92,2	
Complicações							
Sim	3	18,8	-	-	-	-	-
Queda de cabelo + ONA mandíbula	1	6,25%	-	-	-	-	-
ONA mandíbula	1	6,25%	-	-	-	-	-
Queda de cabelo + enjoos	1	6,25%	-	-	-	-	-
Não	13	81,3	-	-	-	-	-

Teste de Qui-Quadrado de independência.

5.2 Acompanhamento dos pacientes

A mediana do tempo de evolução da doença antes do tratamento não mostrou diferença estatística significativa entre os grupos tratados com Denosumabe (6,0 meses, IQR 2,8 a 10,5) e o grupo Convencional (6,0 meses, IQR 5,0 a 11,5), com p-valor de 0,53. Isso sugere que a duração dos sintomas antes do início do tratamento foi similar para ambos os grupos. Em

contrapartida, observou-se uma diferença estatisticamente significativa no tempo entre a primeira consulta e a cirurgia. A mediana para o grupo Denosumabe foi de 3,3 meses (IQR 2,6 a 6,2), enquanto no grupo Convencional foi de 2,2 meses (IQR 1,7 a 2,9), com p-valor de 0,006. Isso indica que os pacientes que receberam Denosumabe tiveram um intervalo maior entre a consulta inicial e o tratamento cirúrgico. Por fim, nota-se que o tempo de seguimento em meses após a cirurgia foi significativamente maior no grupo Convencional, com uma mediana de 39,7 meses (IQR 22,2 a 66,2) em comparação com 22,7 meses (IQR 18,5 a 37,6) para o grupo tratado com Denosumabe (p-valor de 0,023). Esse achado pode ser interpretado como uma maior duração do acompanhamento pós-operatório no grupo Convencional e/ou uma adoção mais recente do Denosumabe como tratamento neoadjuvante (**Tabela 3**).

Tabela 3. Características de seguimento e evolução dos pacientes portadores de Tumor de Células Gigantes do Osso submetidos a tratamento cirúrgico associado (n=16) ou não (Convencional ; n=35) ao Denosumabe neoadjuvante.

	Denosumabe (n=16)	Convencional (n=35)	p-valor
Tempo de evolução doença (meses)			<i>0,5261</i>
Mediana (1ºQ e 3ºQ)	6,0 (2,8 a 10,5)	6,0 (5,0 a 11,5)	
Média ± dp	6,6 ± 4,4	7,9 ± 5,6	
Tempo da 1ª consulta até a cirurgia (meses)			0,0056*
Mediana (1ºQ e 3ºQ)	3,3 (2,6 a 6,2)	2,2 (1,7 a 2,9)	
Média ± dp	4,8 ± 3,5	2,9 ± 2,7	
Tempo seguimento em meses			0,0230*
Mediana (1ºQ e 3ºQ)	22,7 (18,5 a 37,6)	39,7 (22,2 a 66,2)	
Média ± dp	26,2 ± 12,6	44,6 ± 25,2	

Teste U de Mann-Whitney. * diferença estatisticamente significativa.

Em relação ao tempo para ocorrência de recidiva e metástase, a **Tabela 4** apresenta esses dados, além de demonstrar a frequência do sítio da lesão considerando estes desfechos. A análise dos dados sugere um espectro de tempo variável para a ocorrência de recidivas e metástases nos pacientes estudados. No grupo que recebeu Denosumabe neoadjuvante, o intervalo de tempo para recidiva variou de 8,5 a 19,1 meses, e para metástase, de 10,5 a 16,8 meses. No grupo Convencional, o intervalo de tempo até a recidiva foi notavelmente mais

amplo, de 12,7 a 85,8 meses, e para metástase, foi de 6,18 a 8,94 meses. O p-valor associado à recidiva foi de 0,182, enquanto o p-valor para metástase foi de 0,055. Esses valores sugerem que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que se refere à recidiva e metástase, embora a ocorrência de metástase esteja marginalmente acima do limiar de significância convencional. Deve-se notar que o tamanho da amostra para os eventos é relativamente pequeno, o que pode limitar a generalização dos resultados.

Em relação ao sítio da lesão por desfecho apresentado, observamos que, nos pacientes submetidos ao regime neoadjuvante com Denosumabe, as recidivas manifestaram-se em sítios anatômicos variados: especificamente, um paciente apresentou recidiva na região distal do fêmur, um no rádio distal e outro no metacarpo. Quanto ao desfecho metástases, notou-se que o sítio do TCG ósseo era a região distal do fêmur e a fíbula proximal, afetando um paciente cada. Em contraste, no grupo Convencional, recidivas foram observadas no fêmur distal e no rádio distal, também com um paciente afetado em cada localização. Metástases foram relatadas igualmente nos pacientes cujos sítios da lesão eram as regiões distal do fêmur e proximal da fíbula, com um caso identificado em cada sítio.

Tabela 4 – Tempo para ocorrência de recidiva e metástase e frequência do sítio da lesão para o desfecho em pacientes portadores de Tumor de Células Gigantes do Osso submetidos a tratamento cirúrgico associado (n=16) ou não (Convencional ; n=35) ao Denosumabe neoadjuvante.

	Recidiva (meses)	Metástase (meses)	Sítio da Lesão (Recidiva)	Sítio da Lesão (Metástase)
Denosumabe	8,5 - 19,1	10,5 - 16,8	Fêmur distal (1) Rádio distal (1) Metacarpo (1)	Fêmur distal (2)
Convencional	12,7 - 85,8	6,18 - 8,94	Rádio distal (1) Fíbula proximal (1)	Fêmur distal (1) Fíbula proximal (1)
p-valor	0,1828	0,0551	--	--

Teste U de Mann-Whitney

5.3 Avaliação radiográfica

Na avaliação da resposta radiológica ao Denosumabe, conduziu-se uma análise das variações dimensionais das lesões tumorais, utilizando-se radiografias pré e pós-tratamento. Os dados, expressos como valores negativos na **Tabela 5**, representam uma redução no tamanho dos tumores. Com isso, dos 16 pacientes tratados, observou-se uma diminuição na área do tumor pós-tratamento em apenas metade dos casos. O desenvolvimento de halo de esclerose, interpretado como um fenômeno de formação óssea reacional ao redor da lesão, foi documentado em 12 dos 16 pacientes (75%). Uma formação circunferencial completa foi observada em nove pacientes, e uma formação parcial, em três casos. Em quatro casos (25%), a resposta foi constatada como ausente. Comparando a resposta radiológica com os desfechos clínicos, os três casos de recidiva demonstraram alguma forma de esclerose reacional; dois com formação completa e um com formação parcial. Já em relação variação no tamanho tumoral, houve uma modesta diminuição do tamanho em dois destes casos, enquanto o terceiro apresentou aumento da lesão. Quanto aos dois casos de metástase, ambos exibiram aumento no tamanho da lesão e uma resposta esclerótica não completa ou ausente. O tamanho do tumor não apresentou correlação com a formação do halo de esclerose (**Figura 23**).

Tabela 5 – Tamanho da lesão, formação do halo de esclerose e desfecho clínico em pacientes com Tumor de Células Gigantes (TCG) do Osso. O tamanho da lesão e a formação do halo de esclerose foram avaliadas em radiografias. Pacientes submetidos à ressecção ampla associada ao uso do Denosumabe (n=16).

Pacientes com TCG ósseo tratados com Denosumabe (n=16)

Área Pré-tratamento (cm)	Área Pós-tratamento (cm)	Diferença das Áreas	Halo de Esclerose	Desfecho Clínico
86,2	74,7	-11,5	Total	--
270,7	217,72	-52,98	Parcial	--
18,2	24	5,8	Total	--
73,98	78,3	4,32	Total	--
234,26	183,42	-50,84	Parcial	--
91,5	90,6	-0,9	Total	--
153,1	245,7	92,6	Parcial	--
87,9	96,4	8,5	Total	--
181,4	144,7	-36,7	Parcial	--
74,8	127,6	52,8	Ausente	--
99,8	99,2	-0,6	Total	--
119,4	174,3	54,9	Parcial	Recidiva/Metástase
24,3	22,07	-2,23	Total	Recidiva
70,1	50,1	-20	Total	Recidiva
91,2	134,2	43	Ausente	Metástase
78,7	104,4	25,7	Total	--

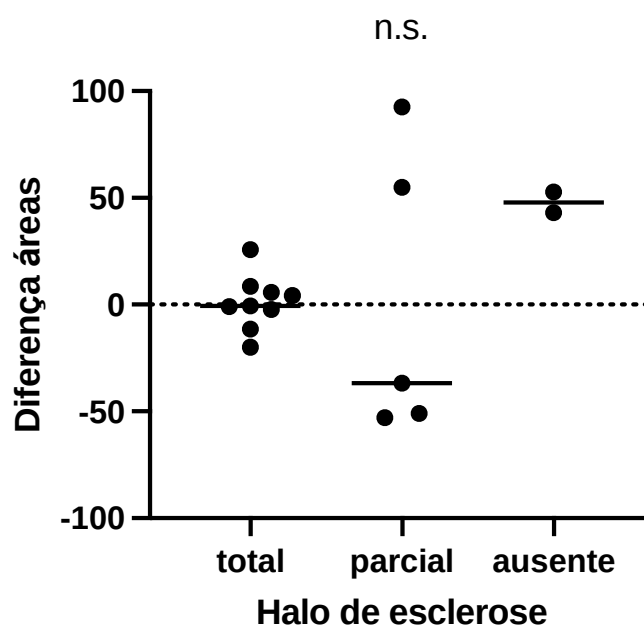


Figura 23. Diferença do tamanho do tumor medido antes e após o tratamento com Denosumabe e presença de halo de esclerose. N.s. = não significante. Teste de Kruskal-Wallis.

Subsequentemente, conduziu-se uma análise quantitativa dos dados, conforme delineado na **Tabela 6**, para investigar a possível correlação entre a incidência de recidiva e a presença de halo de esclerose em imagens radiográficas pós-intervenção com Denosumabe. Dentre os pacientes que apresentaram recorrência local da doença (n=3), observou-se que dois manifestaram um halo de esclerose completo e um exibiu um halo parcial (p= 0,659). De forma análoga, conforme apresentado na **Tabela 7**, dos dois pacientes que desenvolveram metástases, um apresentou a formação parcial do halo de esclerose, enquanto o outro foi dado como ausente, com p-valor de 0,655.

Tabela 6: Correlação entre ocorrência de recidiva e achados radiográficos.

	Recidiva				Geral		p-valor
	Sim (n=3)	%	Não (n=13)	%	(n=16)	%	
Halo De Esclerose							0,659
Parcial	1	33,3	4	30,8	5	31,3	
Total	2	66,7	7	53,8	9	56,3	
Não	0	0	2	15,4	2	12,5	

*teste Qui-quadrado de tendência

Tabela 7: Correlação entre ocorrência de metástase achados radiográficos.

	Metástase				Geral		p-valor
	Sim (n=2)	%	Não (n=14)	%	(n=16)	%	
Halo De Esclerose							0,655
Parcial	1	50,0	4	28,6	5	31,3	
Total	0	0	9	64,3	9	56,3	
Não	1	50,0	1	7,1	2	12,5	

*teste Qui-quadrado de tendência

5.4 Análise histológica

Neste estudo, foi estabelecido um protocolo de avaliação dos cortes histológicos levando-se em consideração os principais aspectos histológicos deste tumor, os quais foram descritos na **Tabela 8**. Observou-se a persistência de células gigantes multinucleadas em mais de 50% da

área tumoral em 5 casos (31,3%), enquanto em 2 casos (12,5%) a presença foi menor que 50%. Em 9 pacientes (56,3%), as células gigantes multinucleadas eram ausentes. Quanto às células estromais, a presença superior a 50% da área tumoral foi notada em 10 casos (62,5%), e presença menor que 50% da área tumoral ocorreu em 3 casos (18,8%). A ausência de células estromais foi registrada em 2 pacientes (12,5%), e em 1 caso (6,3%) a presença foi indefinida. Alterações aneurismáticas foram presentes em 5 casos (31,3%) e ausentes em 11 (68,8%). A reação fibro-óssea mostrou uma presença de 56,3% (9 casos) e uma ausência de 43,8% (7 casos). A necrose foi observada em 56,3% dos casos (9 pacientes), enquanto a ausência dessa condição foi registrada em 7 casos (43,8%). Todos os pacientes apresentaram neoformação óssea. Por fim, a fibrose e/ou hialinização estava presente em 15 casos (93,8%), e ausente em apenas 1 paciente (6,3%). Todas as características foram fundamentadas na avaliação de três patologistas de maneira independentemente. De todas as alterações descritas, foram evidenciadas apenas duas divergências entre as respostas analisadas: a) reação fibrohistiocitária - uma patologista categorizou como “presente” e outras duas como “ausente”; b) necrose – uma patologista sinalizou “presente” em dois pacientes diferentes, ao passo que as outras duas como “ausente” no mesmos pacientes. Nesses, foi considerada a resposta concordante entre duas patologistas.

Tabela 8. Avaliação histológica do Tumor de Células Gigantes do Osso em pacientes submetidos a tratamento cirúrgico associado (n=16) ao uso do Denosumabe.

Aspectos microscópicos	Frequência	
	n=16	%
Células gigantes multinucleadas		
Presente>50%	5	31,3
Presente<50%	2	12,5
Ausente	9	56,3
Indefinida	0	0,0
Células estromais		
Presente>50%	10	62,5
Presente<50%	3	18,8
Ausente	2	12,5
Indefinida	1	6,3
Alterações aneurismáticas		
Presente	5	31,3
Ausente	11	68,8
Reação fibrohistiocítica		
Presente	9	56,3
Ausente	7	43,8
Necrose		
Presente	9	56,3
Ausente	7	43,8
Neoformação óssea		
Presente	16	100
Ausente	0	0,0
Fibrose e/ou hialinização		
Presente	15	93,8
Ausente	1	6,3

Adicionalmente, com base no percentual de células estromais e de células gigantes multinucleadas, as respostas histológicas foram categorizadas como Satisfatória, Indefinida e Insatisfatória. Observou-se que, dos 16 pacientes analisados, 8 (50%) foram classificados como tendo uma resposta “Satisfatória” pelo Observador 1. Já os Observadores 2 e 3 identificaram uma resposta satisfatória em 6 pacientes cada (37,5%). Quanto à resposta “Insatisfatória”, o Observador 1 reportou 6 casos (37,5%), enquanto os Observadores 2 e 3 registraram 5 casos cada (31,25%). Por fim, observou-se uma divergência mais significativa na categoria de

resposta “Indefinida”, onde o Observador 1 identificou 2 casos (12,5%), em contraste com os Observadores 2 e 3, que relataram 5 casos cada (31,25%). **(Tabela 9).**

Tabela 9 - Frequência da resposta histológica ao Denosumabe em pacientes com Tumor de Células Gigantes do osso (n=16) analisada por cada observador.

Resposta histológica	Observador 1		Observador 2		Observador 3	
	n	%	n	%	n	%
Satisfatória	8	50	6	37,5	6	37,5
Insatisfatória	6	37,5	5	31,25	5	31,25
Indefinida	2	12,5	5	32,25	5	32,25
Total	16	100,0	16	100,0	16	100,0

Em relação ao desfecho clínico dos pacientes, foi realizada uma análise comparativa focando na resposta histológica ao tratamento com Denosumabe. Esta análise baseou-se exclusivamente nas avaliações dos Observadores 2 e 3, que demonstraram uma concordância perfeita (100%). O objetivo foi investigar a correlação entre a resposta histológica e a ocorrência de recidiva ou metástase nos pacientes.

Em relação à recorrência local, os resultados revelaram que, dos seis casos com resposta histológica “Satisfatória”, dois apresentaram recidiva e quatro não apresentaram. Entre os cinco casos categorizados como “Indefinida”, um apresentou recidiva, enquanto quatro não. Na categoria “Insatisfatória”, todos os cinco casos não apresentaram recidiva. Para avaliar a associação entre o tipo de resposta histológica e a ocorrência de recidiva, foi empregado o Teste Qui-quadrado de tendência. O valor-p obtido foi de 0.160, ou seja, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre o tipo de resposta histológica e a ocorrência de recidiva **(Tabela 10).**

Quanto à metástase, de acordo com os dados coletados, dos seis casos com resposta histológica "Satisfatória", um apresentou metástase e cinco não. Na categoria "Indefinida", composta por cinco casos, nenhum apresentou metástase. Na categoria "Insatisfatória", de igual modo composta por cinco casos, um apresentou metástase e quatro não. O valor-p calculado

foi de 0,909, indicando não foi encontrada uma associação significativa entre o tipo de resposta histológica e a ocorrência de metástase (**Tabela 11**).

Tabela 10 - Análise comparativa entre recidiva e resposta histológica.

	Recidiva				Geral		p-valor
	Sim (n=3)	%	Não (n=13)	%	(n=16)	%	
Satisfatória	2	66,7	4	30,8	6	37,5	0,160
Indefinida	1	33,3	4	30,8	5	31,3	
Insatisfatória	0	0	5	38,5	5	31,3	

Teste Qui-quadrado de tendência.

Tabela 11 - Análise comparativa entre metástase e resposta histológica.

	Metástase				Geral		p-valor
	Sim (n=2)	%	Não (n=14)	%	(n=16)	%	
Satisfatória	1	50,0	5	35,7	6	37,5	0,909
Indefinida	0	0	5	35,7	5	31,3	
Insatisfatória	1	50,0	4	28,6	5	31,3	

Teste Qui-quadrado de tendência.

6 DISCUSSÃO

A presente pesquisa buscou investigar a eficácia do uso do Denosumabe na prevenção de recidiva e metástase pulmonar em pacientes com TCG ósseo, bem como suas implicações nas alterações radiográficas e histológicas. Os resultados e análises obtidos nos forneceram dados a serem considerados:

Os dados coletados não revelaram diferenças estatística significativas no desfecho de recidiva local entre os grupos estudados. No grupo submetido à medicação (n=16), três pacientes apresentaram recorrência local da lesão, o que equivale a 18,8% dos casos. Por outro lado, no grupo que não recebeu a quimioterapia neoadjuvante, apenas 5,7% desenvolveram essa complicação. Embora a diferença não tenha alcançado significância estatística observou-se uma ocorrência 3 vezes maior primeiro grupo. O tempo em meses para o surgimento da recidiva nos grupos estudados variou de 8,5 a 19,1 meses no grupo do Denosumabe e de 12,7 a 85,8 meses no grupo convencional.

Ademais, a medicação resultou em outras complicações clínicas, onde 18,8% (3/16) dos pacientes evoluíram com pelo menos uma queixa. As queixas relatadas por cada um dos 3 pacientes foram: 1) perda da dentição, 2) queda de cabelos e perda da dentição e 3) queda de cabelos e enjoos. Complicações laboratoriais, tais com alterações no metabolismo do fosfato e do cálcio, não puderam ser verificadas, uma vez que não é rotina do grupo o monitoramento laboratorial durante e/ou após o uso da medicação. Em um trabalho prospectivo, Traub e colaboradores (2016), demonstraram que eventos adversos foram relatados por 30% dos casos (fadiga, dor de cabeça, náuseas, artralgia), enquanto 10% dos pacientes evoluíram com hipocalcemia transitória que foi tratada com aumento da ingestão oral de cálcio e vitamina D, não sendo relatados eventos adversos graves.

Em uma meta-análise publicada por Chen e colaboradores (2020), o uso Denosumabe foi associado a risco significativamente estatístico maior de recorrência e a menor sobrevida livre de recorrência em 5 anos. Ademais, o uso da medicação associado à curetagem apresenta risco relativamente maior de recorrência em comparação à curetagem isolada. Apesar de ocorrer maiores taxas de recorrência, esta meta-análise não demonstra o uso do Denosumabe nos pacientes submetidos a ressecção isoladamente. Por sua vez, Tsukamoto e colaboradores (2019) evidenciaram, em seu estudo retrospectivo, que o Denosumabe estava associado a aumento na recorrência local, enquanto o grupo tratado com cirurgia isoladamente apresentou 15,2% de recidiva. Já o grupo em que o fármaco foi administrado previamente apresentou 50% de recorrência da lesão. Assim como na pesquisa anterior, os autores não diferiram o uso da medicação em pacientes por modalidade cirúrgica. No geral, foi constatado que a ocorrência de recidiva ocorria numa mediana de 15 meses.

Chinder e colaboradores (2019) também corroboram estas pesquisas citadas anteriormente, onde os pacientes submetidos à curetagem isoladamente apresentaram menor chance de recorrência (18,5%) em comparação aos pacientes submetidos a terapia com Denosumabe (42,8%), ademais o tempo para o surgimento da complicação foi similar nos grupos testados, sendo $12,9 \pm 6,5$ versus $14,3 \pm 4,9$ meses.

Em um outro estudo (HUANG et al., 2023), foi feita comparação entre pacientes submetidos à cirurgia isoladamente e aqueles submetidos à cirurgia com administração de Denosumabe previamente. Diferentemente dos estudos anteriores, foram incluídos pacientes submetidos à ressecção e à curetagem em ambos os grupos. A taxa de recorrência no grupo da medicação foi de 20,4%, enquanto que nos pacientes sem o Denosumabe foi de 13,1%. Os fatores associados às maiores taxas de recorrência local foram idade e localização do tumor, sendo que a presença do tumor no rádio, mão e pé e em pacientes jovens apresentaram maiores riscos. Rutkowski e colaboradores (2018) demonstram em sua coorte que a taxa de recidiva

para pacientes submetidos ao Denosumabe neoadjuvante foi de 19 em 89 pacientes, dos quais 16 de 50 (32%) eram do grupo submetido à cirurgia intralesional e 3 de 49 (7,7%) ocorreram em pacientes submetidos à ressecção ampla. A taxa de recorrência foi maior naqueles que apresentam o TCG ósseo recorrente antes do início do Denosumabe, sendo 13 de 19 pacientes em comparação com tumores primários. Os autores ainda relataram que houve efeitos adversos ao uso da medicação em 10%, dentre eles a osteonecrose de mandíbula, hipofosfatemia e hipocalcemia. Em um estudo proposto por Rekhi e colaboradores (2017), onde 27 pacientes foram submetidos à medicação e em seguida com cirurgia intralesional ou de ressecção, houve uma taxa de 80% de sobrevida de livre de doença, enquanto que 20% dos demais pacientes desenvolveram recorrência, variando de 9 a 18 meses.

Na literatura, previamente ao advento do Denosumabe, era bem estabelecido que a modalidade cirúrgica inferia nas taxas de recorrência, onde as cirurgias intralesionais apresentavam maiores percentuais de recorrência em relação às cirurgias de ressecção. Devido a esse motivo, e com o intuito de não ocorrer um viés de seleção, optamos nessa pesquisa por estudar apenas os pacientes submetidos a cirurgia de ressecção excluindo os submetidos a curetagem. Desta forma, diminuímos nossa amostra em pelo menos 25 pacientes. Ademais, diferentemente de outros autores, incluímos apenas tratamento cirúrgico primário. Alguns autores consideram os casos que já tenham sido submetidos à cirurgia previamente, ou seja, que não são de tratamento primário, o que pode interferir nas taxas de complicações, uma vez que revisões cirúrgicas dificultam tecnicamente os procedimentos cirúrgicos.

Os dados apresentados nesta discussão revelam uma interessante e, por vezes, conflitante visão sobre o uso do Denosumabe no tratamento de tumores ósseos. Inicialmente, os resultados do presente estudo indicam que não houve diferença significativa no desfecho de recidiva local entre os grupos tratados com e sem a medicação. Embora a diferença observada não tenha alcançado significância estatística, é importante notar que houve um percentual maior

para ocorrência de recidiva no grupo que recebeu Denosumabe, o que pode levantar preocupações sobre seu uso.

Nota-se que o uso do Denosumabe antes das cirurgias de ressecção ainda carece de estudos, uma vez que a maioria das pesquisas na literatura demonstra os desfechos da medicação antes das cirurgias intralesionais. Outros estudos demonstram o benefício do uso da medicação no sentido de facilitar a ressecção cirúrgica. Finalmente, é importante notar que o uso do Denosumabe não está isento de efeitos adversos, como osteonecrose de mandíbula, hipofosfatemia e hipocalcemia, o que deve ser considerado na tomada de decisões clínicas e ressalta a necessidade de um acompanhamento clínico mais cuidadoso, bem como de uma avaliação mais aprofundada dos riscos e benefícios do tratamento com Denosumabe. Em resumo, a discussão apresenta um cenário complexo no que diz respeito ao uso do Denosumabe no tratamento do TCG ósseo. Portanto, a decisão de usar o Denosumabe deve ser individualizada e considerar cuidadosamente os fatores clínicos e cirúrgicos específicos de cada paciente

No que diz respeito à metástase pulmonar, a análise deste estudo demonstrou que dos 51 pacientes estudados, 4 evoluíram com metástase pulmonar; dos quais 2 de 16 pertenciam ao grupo tratado com Denosumabe e 2 de 35 ao grupo tratado apenas com cirurgia. O tempo para ocorrência de metástase variou de 10,5 a 16,8 meses no grupo submetido à medicação e de 6,18 a 8,94 meses para o grupo convencional.

Complementarmente, o estudo retrospectivo de Tsukamoto e colaboradores (2019) analisou dois grupos de pacientes: um submetido apenas à cirurgia e outro que recebeu Denosumabe neoadjuvante. Os resultados revelaram incidências semelhantes de metástase nos dois grupos, sendo 4,7% e 3,3% respectivamente. A mediana do tempo até a ocorrência de metástase foi de 68,4 meses, embora não especificado separadamente para cada grupo. Fatores como o tipo de procedimento cirúrgico (ressecção/amputação *versus* curetagem) e recorrências

locais emergiram como preditores de metástase. Esses achados são corroborados por Dominkus et al., que observaram uma maior prevalência de metástases pulmonares, especialmente em pacientes submetidos a ressecção/amputação. Esta tendência, segundo o autor, pode estar relacionada à maior gravidade dos tumores nesta categoria, muitos dos quais eram de estágio III de Campanacci ou recorrentes. No entanto, em ambos os estudos, não foi estabelecida uma correlação direta entre o uso neoadjuvante de Denosumabe e a incidência de metástase pulmonar.

Além disso, Rosário e colaboradores (2017), constataram que 7,5% dos 333 pacientes avaliados desenvolveram metástase pulmonar, dentro de um período médio de 25 meses após a cirurgia. A presença de recorrência local foi associada a um intervalo mais curto sem metástase e a um risco elevado de desenvolvimento de metástases. Luo e colaboradores (2018), ao examinarem a eficácia do Denosumabe TCG ósseo com metástase pulmonar, não relataram novas metástases após o tratamento, observando estabilização ou melhora dos sintomas, sem progressão da doença durante um acompanhamento médio de 28,6 meses. Estes estudos não demonstraram uma ligação entre o uso pré-operatório de Denosumabe e a ocorrência de metástases pulmonares.

Embora a literatura atual enfoque na identificação de fatores de risco para o desenvolvimento de metástases, como a modalidade da cirurgia e recorrências locais, bem como o papel potencial do Denosumabe na gestão de metástases, ainda há uma necessidade premente de pesquisas adicionais para estabelecer de maneira definitiva a conexão entre o uso neoadjuvante de Denosumabe e a incidência de metástases pulmonares em pacientes com TCG ósseo. Vale destacar que, no presente estudo, 86,3% dos pacientes foram classificados como Campanacci estágio III, refletindo a seleção de pacientes mais avançados, submetidos à ressecção. Este fator, embora considerado potencialmente influenciador no desfecho de metástase, não demonstrou correlação neste contexto.

Na análise histológica conduzida neste estudo, a avaliação detalhada dos elementos microscópicos revelou informações sobre a resposta ao tratamento com Denosumabe. Este estudo contou com a participação de três patologistas do INTO, que atuaram de maneira independente. Além disso, foi feito um formulário para avaliação tumoral em resposta ao Denosumabe, que poderá ser adotado pelo serviço como padronização de avaliação, bem como para pesquisas futuras.

Os principais elementos microscópicos examinados incluíram a avaliação do percentual de células gigantes multinucleadas (CGM), células estromais, alterações aneurismáticas, reação fibrohistiocítica, necrose, neoformação óssea, fibrose e/ou hialinização. Além disso, a resposta histológica ao Denosumabe foi categorizada com base na presença de CGM e células estromais, classificando-as como Satisfatória, Indefinida e Insatisfatória. Destaca-se que a análise histológica revelou a predominância das células estromais (81,25%) na maioria das amostras examinadas. Esse achado sugere que, mesmo após a administração do medicamento e a conclusão do tratamento, células neoplásicas residuais persistiam no tumor. Notavelmente, em apenas dois dos 16 casos analisados, foi observada a ausência dessas células neoplásicas, e esses pacientes demonstraram resultados clínicos positivos, sem evidências de metástase ou recidiva. Em apenas 1 dos casos, a diferenciação entre células estromais e células histiocitárias mononucleares não pôde ser claramente estabelecida, indicando a potencial necessidade de utilização da imunohistoquímica para histona H3.3 G34W no diagnóstico diferencial. Outros parâmetros histológicos dignos de destaque incluíram a presença de neoformação óssea, observada em todos os casos, e a ocorrência de fibrose e/ou hialinização em 93,75% dos casos analisados. A ausência CGM foi identificada em 56,3% dos casos, enquanto persistiu nos demais. Esse padrão está em consonância com o mecanismo de ação do Denosumabe, que se liga à proteína RANKL, reduzindo a formação de células gigantes multinucleadas derivadas de seus precursores.

Os achados deste estudo estão em acordo com pesquisas anteriores conduzidas. Rekhi e colaboradores (2017) avaliaram que em mais da metade dos casos (55,5%) ocorreu ausência completa de CGM, enquanto que nos demais casos estas células eram residuais. Similarmente à nossa pesquisa, os autores observaram que houve substituição por uma quantidade notável de tecido fibro-ósseo, incluindo tecido ósseo reativo ou osteóide em todos os casos. Já a presença de células fusiformes permaneceu em 77,8% dos casos. Segundo Traub e colaboradores (2016), as amostras obtidas após o tratamento com Denosumabe exibiram consistentemente a ausência de células gigantes multinucleadas em todos os casos analisados. Um aspecto notável deste achado foi que, em três dos indivíduos estudados, ocorreu recorrência local da doença, levantando questões sobre a relação direta entre a ausência dessas células e o desfecho clínico. Os autores observaram que o estroma residual, em sua maioria, apresentava características fibro-ósseas. Em algumas regiões das amostras, notaram-se camadas de osso esclerótico e mineralizado, com osteócitos encapsulados. Em contraste, outras áreas exibiam nódulos compostos por células fusiformes com núcleos ovais, que não apresentavam características morfológicas distintivas, sendo intercalados por um estroma rico em colágeno. Em adição, foram identificadas áreas de necrose, histiócitos espumosos e linfócitos dispersos, embora de forma esporádica.

Importante destacar que em uma investigação *in vitro* do TCG conduzida por MAK et al. (2014) foi observado que após a exposição ao Denosumabe, as células estromais neoplásicas persistiram e continuaram a proliferar, embora em uma taxa mais lenta, e não expressaram RANKL. Os autores também observaram que enquanto as células estromais permaneceram quiescentes durante a exposição ao medicamento, as células neoplásicas mantiveram seu potencial proliferativo no microambiente livre do anticorpo RANKL. Esses achados sugerem que o Denosumabe tem como alvo seletivo as CGM responsáveis pela destruição óssea, enquanto as células estromais neoplásicas persistem e mantêm, pelo menos em parte, sua

funcionalidade.

Ademais, o presente estudo ainda focou em examinar a resposta histológica ao Denosumabe em pacientes com TCG do osso. Observou-se que os resultados destacam tanto as variações na interpretação das amostras histológicas quanto a relação dessa resposta com os resultados clínicos dos pacientes.

Primeiramente, notou-se uma variação considerável nas avaliações histológicas feitas pelos três observadores. O Observador 1 classificou 50% dos casos como tendo uma resposta "Satisfatória", enquanto os Observadores 2 e 3 identificaram essa resposta em apenas 37,5% dos casos. Além disso, uma divergência mais acentuada ocorreu na categoria "Indefinida", onde o Observador 1 teve resultados significativamente diferentes dos outros dois. Essa diferença pode ser devida tanto à variabilidade na interpretação das características microscópicas quanto à diversidade nas próprias amostras de tecido. Essa situação ressalta como a análise histológica pode ser subjetiva e aponta a necessidade de critérios diagnósticos mais claros e padronizados para assegurar avaliações mais consistentes. Além disso, a falta de realização da IHC no estudo é uma limitação. A IHC poderia ter auxiliado os especialistas a determinar se as células mononucleares remanescentes eram neoplásicas ou não, contribuindo para uma categorização mais precisa da resposta histológica. Esta observação encontra suporte no estudo de Zambo e Pazourek (2017), que ressalta a complexidade no diagnóstico diferencial de lesões ósseas ricas em células gigantes e sublinha a importância da IHC. Quando combinada com informações clínicas e radiológicas, a IHC é fundamental para estabelecer um diagnóstico diferencial preciso. Adicionalmente, a identificação da mutação específica H3F3A através da IHC é destacada como uma ferramenta no diagnóstico diferencial de TCG ósseo. A presença da mutação H3.3 G34W, em particular, serve como um marcador sensível e específico para TCG ósseo, auxiliando na diferenciação de condições histologicamente similares.

Quanto aos desfechos clínicos, a análise focada nas avaliações dos Observadores 2 e

3, que apresentaram concordância perfeita, forneceu *insights* sobre a relação entre a resposta histológica e a ocorrência de recidivas ou metástases. Interessantemente, os dados indicam que não há uma associação estatisticamente significativa entre o tipo de resposta histológica e a ocorrência de recidiva ou metástase, conforme evidenciado pelos valores-p obtidos no Teste G de tendência para ambas as condições.

Essa falta de correlação estatística sugere que, embora a resposta histológica ao Denosumabe possa ser um indicador importante do comportamento biológico do TCG, ela não é um preditor confiável dos desfechos clínicos em termos de recidiva e metástase. Isso implica que outros fatores, possivelmente genéticos, moleculares ou relacionados ao tratamento, podem desempenhar um papel mais crítico na determinação desses desfechos.

Em suma, os achados deste estudo oferecem uma nova perspectiva sobre a complexidade da resposta histológica ao Denosumabe em TCG do osso e seu impacto nos desfechos clínicos. Eles também destacam a importância de uma avaliação histológica mais padronizada e sugerem que outros fatores além da resposta histológica devem ser considerados ao prever os desfechos clínicos em pacientes com esta condição.

No contexto da avaliação radiográfica, o presente estudo avaliou a resposta radiológica ao Denosumabe conforme a diferença na dimensão tumoral e a formação esclerose reacional em volta do tumor. Na análise, notavelmente, apenas metade dos pacientes mostrou uma redução na área tumoral após o tratamento. Além disso, a formação de um halo de esclerose ao redor da lesão ocorreu em 75% dos casos. Uma formação circunferencial completa do halo foi observada em 56%, enquanto uma formação parcial foi notada em 19% dos pacientes. Contudo, em 25% dos casos não se observou a formação de halo de esclerose, o que indica uma ausência de resposta. Curiosamente, não se encontrou correlação entre o tamanho do tumor e a formação do halo de esclerose. Comparando a resposta radiológica com os desfechos clínicos, os 3 casos de recidiva demonstraram alguma forma de esclerose reacional; 2 com formação completa e 1

com formação parcial. Já em relação variação no tamanho tumoral, houve uma modesta diminuição do tamanho em 2 destes casos, enquanto o terceiro apresentou aumento da lesão. Quanto aos 2 casos de metástase, ambos exibiram aumento no tamanho da lesão e uma resposta esclerótica ausente.

De acordo com o estudo de Van Langevelde e McCarthy (2020), um dos efeitos esperados do tratamento com Denosumabe é a formação de osteoesclerose para observação em radiografias simples, é promover a osteoesclerose. Este fenômeno é mais notável na periferia da lesão, caracterizado por uma esclerose marginal bem definida e formação de neocórtex, que serve como um indicador de resposta positiva ao Denosumabe. A esclerose periférica marginal desempenha um papel fundamental na reconstrução do osso cortical e subarticular, potencialmente transformando a gravidade da lesão para um grau de Campanacci inferior e facilitando a intervenção cirúrgica. Estes efeitos foram observados em pacientes com duração de tratamento variando de 7 semanas a 2 anos. Traub e colaboradores (2016) também constataram a presença de esclerose central e formação de novo osso em todos os casos analisados, além de melhorias variáveis na espessura cortical e na espessura do osso subcondral. Adicionalmente, uma margem esclerótica mineralizada completa ou quase completa cercado a lesão foi identificada em 65% dos pacientes após o tratamento, com a importante observação de que nenhuma lesão apresentou progressão durante o tratamento com Denosumabe.

Semelhantemente ao presente estudo, Traub e colaboradores (2016) também observaram que, em 55% dos casos, houve um leve aumento no tamanho do tumor ao longo do tratamento com Denosumabe. Em 25% dos pacientes, o tamanho permaneceu relativamente estável, enquanto em 20% ocorreu uma redução no tamanho durante o tratamento. No entanto, em contrapartida, Van Langevelde e McCarthy (2020) sugerem que a diferença no tamanho tumoral não é um marcador confiável para avaliar a resposta ao tratamento com Denosumabe. Além disso, os autores destacaram a importância dos estudos de TC na medição da densidade

para quantificar a formação de novo osso e demonstrar a reconstituição do osso cortical e subarticular, informações fundamentais para o planejamento cirúrgico. Na maioria dos estudos atuais, tanto TC quanto RM são exames de escolha para o acompanhamento de pacientes submetidos ao Denosumabe. No entanto, devido a maior disponibilidade e facilidade na aquisição de exame radiográfico, apenas um pequeno subconjunto de pacientes do presente estudo teve acesso a exames de TC, enquanto todos os outros pacientes foram submetidos a exames radiográficos de controle. Essa limitação afetou a capacidade de quantificar com maior precisão o tamanho tumoral e a extensão da mineralização óssea no interior do tumor.

Outro benefício notável do Denosumabe está relacionado ao seu impacto nas fraturas patológicas, que podem ocorrer em até 30% dos pacientes com TCG ósseos. O tratamento pré-operatório com Denosumabe pode resultar na completa consolidação das fraturas patológicas e na formação esperada de esclerose periférica, o que pode tornar a excisão cirúrgica mais eficaz, como evidenciado por Van Langevelde e McCarthy (2020). Na presente pesquisa, foi observado que a incidência global de fraturas patológicas na apresentação em ambos os grupos foi de 43,1%, sendo ligeiramente maior no grupo submetido à medicação (50%). No entanto, é importante notar que nenhum dos pacientes apresentou fraturas durante o período de tratamento. Em concordância a esses achados, Traub e colaboradores (2016) também observaram que todas as seis fraturas patológicas identificadas no início do estudo apresentaram consolidação completa ao longo do tratamento médico. Esses resultados destacam a eficácia do Denosumabe na promoção da cura e na prevenção de fraturas adicionais em pacientes com TCG ósseos.

Por fim, na condução deste estudo, foram identificadas algumas limitações que devem ser consideradas ao interpretar os resultados. Primeiramente, uma das principais limitações reside na falta de uma rotina laboratorial e de exames de TC no acompanhamento dos pacientes. A ausência desses exames pode ter afetado a capacidade de coletar dados mais detalhados sobre

parâmetros clínicos e radiológicos, incluindo informações mais precisas sobre as complicações clínicas em decorrência do uso da medicação, bem como no tamanho tumoral e na densidade óssea. Essa limitação comprometeu a capacidade de avaliar completamente os efeitos do Denosumabe sobre esses aspectos.

Além disso, outra limitação importante deste estudo foi a falta de IHC devido a restrições financeiras para realizar esse estudo e a não disponibilidade do exame na rotina do INTO. A IHC teria permitido uma análise mais aprofundada das características moleculares e da expressão de marcadores específicos nos tecidos tumorais, o que poderia fornecer informações adicionais sobre os mecanismos subjacentes aos efeitos do Denosumabe. A falta desse tipo de análise limitou a compreensão das alterações microscópicas ocorridas nas lesões ósseas tratadas com Denosumabe.

Outra limitação a ser mencionada é o número relativamente pequeno de participantes envolvidos no estudo. O tamanho amostral reduzido pode ter impactado a capacidade de generalizar os resultados para uma população mais ampla e de detectar diferenças estatisticamente significativas em algumas análises. Apesar dos esforços em selecionar cuidadosamente os participantes e garantir que eles atendessem aos critérios de inclusão, reconhecemos que o tamanho limitado da amostra pode ter influenciado a robustez estatística de nossas conclusões.

Com base na pesquisa apresentada, a utilização do Denosumabe em pacientes com TCG ósseo revela resultados variados e, muitas vezes, conflitantes. Apesar de não haver diferença estatisticamente significativa nos desfechos estudados entre grupos tratados com ou sem Denosumabe, ocorreu um maior percentual de recorrência local no grupo que recebeu a medicação. Esses achados levantam preocupações sobre seu uso, especialmente quando se considera a ocorrência de efeitos adversos significativos, como ONA de mandíbula e outros distúrbios clínicos e laboratoriais.

A decisão sobre o uso do Denosumabe deve ser feita de forma individualizada, considerando cuidadosamente os fatores clínicos e cirúrgicos específicos de cada paciente. O medicamento pode facilitar a ressecção cirúrgica ao promover a esclerose e remodelação óssea, potencialmente melhorando os resultados intraoperatórios. No entanto, além das preocupações com efeitos colaterais e possibilidade de maior taxa de recidiva, o custo elevado do Denosumabe é um fator importante a ser avaliado na equação custo-benefício do tratamento. A efetividade do medicamento, contrastada com sua despesa substancial, exige que sua indicação seja criteriosa e baseada em evidências clínicas sólidas. Desta forma, mais pesquisas são vitais para clarificar a relação entre o Denosumabe e os desfechos clínicos em TCG, aprimorando a tomada de decisão clínica baseada em evidências mais robustas e justificando o investimento significativo que seu uso requer.

.

7 CONCLUSÕES

A presente pesquisa abordou a eficácia do uso do Denosumabe no tratamento de pacientes com TCG ósseo, bem como suas implicações nas alterações radiográficas e histológicas, e sua relação com a ocorrência de recidiva e metástase pulmonar. Os resultados e análises obtidos revelaram uma visão complexa sobre o uso do Denosumabe nesse contexto clínico. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (com e sem Denosumabe) para os eventos de recidiva e de metástase. Em relação ao tratamento com Denosumabe, observou-se uma prevalência das células estromais na maioria das amostras na avaliação histológica, sem relação significativa com os desfechos clínicos. No contexto das avaliações radiográficas, metade dos pacientes apresentou redução na área tumoral, com 75% da amostra desenvolvendo formação de esclerose reacional. No entanto, nenhuma correlação significativa entre o tamanho tumoral e a formação do halo de esclerose foi encontrada, bem como uma associação ao desfecho clínico.

As limitações desta pesquisa incluíram o tamanho da amostra, a falta de exames laboratoriais de TC no seguimento dos pacientes e a falta dos exames de IHC para corroborar os aspectos histológicos evidenciados. Em resumo, os resultados desta pesquisa oferecem informações importantes sobre o uso do Denosumabe no tratamento de TCG ósseo, destacando a complexidade das respostas clínicas, histológicas e radiográficas, ressaltando assim a necessidade de estudos adicionais para esclarecer completamente o papel do Denosumabe.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALOTHMAN, M.; ALTHOBAITY, W.; ASIRI, Y.; ALRESHOODI, S.; ALISMAIL, K.; ALSHAALAN, M.. Giant cell tumor of bone following denosumab treatment: assessment of tumor response using various imaging modalities. **Insights into Imaging**, v. 11, n. 1, p. 41, 27 fev. 2020.

AYRES, M.I.; AYRES JÚNIOR, M.; AYRES, D. L.; SANTOS, A. A. S., Aplicações Estatística nas Áreas das Ciências Bio-Médicas, **Bioestat 5.0**. Belém: Sociedade Civil Mamirauá, 2007. 364p.

BALLHAUSE, T. M. et al. Relevance of Notch Signaling for Bone Metabolism and Regeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 3, p. 1325, 29 jan. 2021.

BENEVENIA, J, et al, Supplemental Bone Grafting in Giant Cell Tumor of the Extremity Reduces Nononcologic Complications, **Clinical Orthopaedics & Related Research**, v, 475, n, 3, p, 776–783, mar, 2017.

BORKOWSKA, A. M.; SZUMERA-CIEĆKIEWICZ, A.; SZOSTAKOWSKI, B.; PIENKOWSKI, A.; RUTKOWSKI, P. L. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Multidisciplinary Medical Management Based on Pathophysiological Mechanisms and Real-World Evidence. **Cancers**, v. 14, n. 9, p. 2290, 4 maio 2022.

BOYCE, A, M, Denosumab: An Emerging Therapy in Pediatric Bone Disorders, **Current osteoporosis reports**, v, 15, n, 4, p, 283–292, ago, 2017.

BRODOWICZ, T.; HEMETSBERGER, M.; WINDHAGER, R, Denosumab for the treatment of giant cell tumor of the bone, **Future Oncology**, v, 11, n, 13, p, 1881–1894, 1 jul, 2015.

CAMPANACCI, M.; BALDINI, N.; BORIANI, S.; SUDANESE, A. Giant-cell tumor of bone. **JBJS**, v. 69, n. 1, p. 106–114, jan. 1987.

CHAWLA, S. P.; SINGH, A.; CHAWLA, N. Giant-cell tumor of bone: treatment options and role of denosumab. **Biologics: Targets and Therapy**, p. 69, jul. 2015.

CHEN, X.; LI, H.; ZHU, S.; WANG, Y.; QIAN, W. Pre-operative denosumab is associated with higher risk of local recurrence in giant cell tumor of bone: a systematic review and meta-analysis. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 21, n. 1, p. 256, dez. 2020.

CHINDER, P. S.; HINDISKERE, S.; DODDARANGAPPA, S.; PAL, U. Evaluation of Local Recurrence in Giant-Cell Tumor of Bone Treated by Neoadjuvant Denosumab. **Clinics in Orthopedic Surgery**, v. 11, n. 3, p. 352, 2019.

CZERNIAK, B.; DORFMAN, H, D, **Dorfman and Czerniak's bone tumors**, Second edition ed, Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2016.

DUFRESNE, A.; DERBEL, O.; CASSIER, P.; VAZ, G.; DECOUVELAERE, A.-V.; BLAY, J.-Y. Giant-cell tumor of bone, anti-RANKL therapy. **BoneKEy Reports**, v. 1, 5 set. 2012.

ERRANI, C, et al, Denosumab May Increase the Risk of Local Recurrence in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone Treated with Curettage, **Journal of Bone and Joint Surgery**, v, 100, n, 6, p, 496–504, 21 mar, 2018.

FLANAGAN, A, M, et al, **WHO Classifications of Tumours: Soft Tissue and Bone Tumours**, 5, Ed, Lyon: IARC, 2020, p, 440-446.

GAO, Z.-h.; YIN, J.-q.; XIE, X.-b.; ZOU, C.-y.; HUANG, G.; WANG, J.; SHEN, J.-n. Local control of giant cell tumors of the long bone after aggressive curettage with and without bone cement. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 15, n. 1, p. 330, dez. 2014.

GILANI, A.; KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B, K, Denosumab Therapy Obscures Histological Features of Giant Cell Tumor of Bone, **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v, 78, n, 12, p, 1171–1173, 1 dez, 2019.

GREENSPAN, A; GERNOT J.; WOLFGANG, R. **Differential diagnosis in orthopaedic oncology**, 2nd ed ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

HASAN, O.; ALI, M.; MUSTAFA, M.; ALI, A.; UMER, M. Treatment and recurrence of giant cell tumors of bone – A retrospective cohort from a developing country. **Annals of Medicine and Surgery**, v. 48, p. 29–34, dez. 2019.

HINDISKERE, S.; ERRANI, C.; DODDARANGAPPA, S.; RAMASWAMY, V.; RAI, M.; CHINDER, P. S. Is a Short-course of Preoperative Denosumab as Effective as Prolonged Therapy for Giant Cell Tumor of Bone? **Clinical Orthopaedics & Related Research**, v. 478, n. 11, p. 2522–2533, nov. 2020.

HUANG, Y. et al. Preoperative denosumab treatment in patients with giant cell bone tumors in limbs: A retrospective study using propensity score matching. **Cancer Medicine**, v. 12, n. 11, p. 12041–12049, jun. 2023.

JAFFE, H. L.; LICHTENSTEIN, L.; PORTIS, R, B, Giant cell tumor of bone: Its pathologic appearance, grading, supposed variants and treatment. **Arch Pathol**, 30(3), 993–1031, 1940.

JAFFE, H. L. Tumors and tumorous conditions of the bones and joints, **Lea & Febiger**, 629 pp, 1958.

JAMSHIDI, K.; GHAREHDAGHI, M.; HAJIALILOO, S. S.; MIRKAZEMI, M.; GHAFFARZADEHGAN, K.; IZANLOO, A. Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor and Its Recurrence: A Systematic Review. **Arch Bone Jt Surg**, v. 6, n. 4, p. 260-268, 2018.

KIVIOJA, A, H, et al, 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 Orthopaedica**, v, 79, n, 1, p, 86–93, jan, 2008.

LEWIECKI, E. M. Denosumab for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. **Women's Health**, v. 5, n. 1, p. 15–22, jan. 2009.

LI, H.; GAO, J.; GAO, Y.; LIN, N.; ZHENG, M.; YE, Z. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Current Status and Pitfalls. **Frontiers in Oncology**, v. 10, p. 580605, 2 out. 2020.

LIPPLAA, A.; DIJKSTRA, S.; GELDERBLOM, H. Challenges of denosumab in giant cell tumor of bone, and other giant cell-rich tumors of bone, **Current Opinion in Oncology**, v, 31, n, 4, p, 329–335, jul, 2019.

LUO, Y, et al, Safety and efficacy of denosumab in the treatment of pulmonary metastatic giant cell tumor of bone, **Cancer Management and Research**, v, 10, p, 1901–1906, 5 jul, 2018.

MAK, I. W. Y.; EVANIEW, N.; POPOVIC, S.; TOZER, R.; GHERT, M. A Translational Study of the Neoplastic Cells of Giant Cell Tumor of Bone Following Neoadjuvant Denosumab. **Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 96, n. 15, p. e127, 6 ago. 2014.

MONTGOMERY, C.; COUCH, C.; EMORY, C. L.; NICHOLAS, R.; TEMPLE, H. T.; KRANSDORF, M. J. Giant Cell Tumor of Bone: Review of Current Literature, Evaluation, and Treatment Options, **The Journal of Knee Surgery**, v, 32, n, 04, p, 331–336, abr, 2019.

MURPHEY, M. D.; NOMIKOS, G. C.; FLEMMING, D. J.; GANNON, F. H.; TEMPLE, H. T.; KRANSDORF, M. J. Imaging of Giant Cell Tumor and Giant Cell Reparative Granuloma of Bone: Radiologic-Pathologic Correlation. **RadioGraphics**, v. 21, n. 5, p. 1283–1309, set. 2001.

OLIVEIRA JÚNIOR, R. C. L.; PEREIRA, M. G. S.; GARCIA, P. B. L.; SANTOS, P. A. dos; CAVALCANTI, A. dos S.; MEOHAS, W. Estudo epidemiológico de recidiva de tumor de células gigantes no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, **Revista Brasileira de Ortopedia**, v, 51, n, 4, p, 459–465, jul, 2016.

PALMERINI, E.; PICCI, P.; REICHARDT, P.; DOWNEY, G. Malignancy in Giant Cell Tumor of Bone: A Review of the Literature. **Technology in Cancer Research & Treatment**, v. 18, p. 1533033819840000, 1 jan. 2019

PARMEGGIANI, A.; MICELI, M.; ERRANI, C.; FACCHINI, G. State of the Art and New Concepts in Giant Cell Tumor of Bone: Imaging Features and Tumor Characteristics, **Cancers**, v, 13, n, 24, p, 6298, 15 dez, 2021.

REKHI, B. et al. Clinicoicopathological Features of a Series of 27 Cases of Post-Denosumab Treated Giant Cell Tumors of Bones: A Single Institutional Experience at a Tertiary Cancer Referral Centre, India. **Pathology & Oncology Research**, v. 23, n. 1, p. 157–164, jan. 2017.

ROSARIO, M.; KIM, H.-S.; YUN, J. Y.; HAN, I. Surveillance for lung metastasis from giant cell tumor of bone. *Journal of Surgical Oncology*, v. 116, n. 7, p. 907–913, dez. 2017.

RUSKIN, J, et al, Steinmann pin augmentation versus locking plate constructs, **Journal of Orthopaedics and Traumatology**, v, 17, n, 3, p, 249–254, set, 2016.

RUTKOWSKI, P. et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone – Multicenter analysis outside clinical trial. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 44, n. 9, p. 1384–1390, set. 2018.

SIEBENROCK, K. A.; UNNI, K. K.; ROCK, M. G. Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs. **The Journal of Bone and Joint Surgery**, v. 80, n. 1, 1998.

SCOCCIANI, G.; TOTTI, F.; CAMPANACCI, D. A. Preoperative Denosumab With Curettage and Cryotherapy in Giant Cell Tumor of Bone: Is There an Increased Risk of Local

Recurrence? **Clinical Orthopaedics & Related Research**, v. 476, n. 9, p. 1783–1790, set. 2018.

TEIXEIRA, L. E. M.; VILELA, J. C. S.; MIRANDA, R. H.; GOMES, A. H.; COSTA, F. A.; FARIA, V. C. Giant cell tumors of bone: nonsurgical factors associated with local recurrence. **Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica**, v. 48, n. 2, p. 136–140, 2014.

TRAUB, F, et al, Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone, **European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)**, v, 59, p, 1–12, maio 2016.

TSUKAMOTO, S, et al, Denosumab does not decrease the risk of lung metastases from bone giant cell tumour, **International Orthopaedics**, v, 43, n, 2, p, 483–489, 1 fev, 2019.

TSUKAMOTO, Satoru; MAVROGENIS, Andreas F.; KIDO, Akihito; ERRANI, Costantino. Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumors of Bone. **Cancers**, v. 13, n. 3647, 2021.

VAN LANGEVELDE, K.; MCCARTHY, C. L. Radiological findings of denosumab treatment for giant cell tumours of bone. **Skeletal Radiology**, v. 49, n. 9, p. 1345–1358, set. 2020.

WANG, C,-S, et al, Recurrence in giant cell tumour of bone: imaging features and risk factors, **La radiologia medica**, v, 118, n, 3, p, 456–464, abr, 2013.

WANG, J, et al, Pulmonary metastasis of giant cell tumour: a retrospective study of three hundred and ten cases, **International Orthopaedics**, v, 45, n, 3, p, 769–778, mar, 2021.

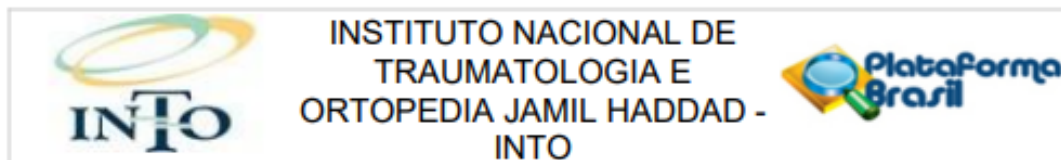
XIANG, F.; LIU, H.; DENG, J.; MA, W.; Chen, Y. Progress on Denosumab Use in Giant Cell Tumor of Bone: Dose and Duration of Therapy. **Cancers**, v. 14, n. 23, p. 5758, 23 nov. 2022.

YAMAMOTO, H.; ISHIHARA, S.; TODA, Y.; ODA, Y. Histone H3,3 mutation in giant cell tumor of bone: an update in pathology, **Medical Molecular Morphology**, v, 53, n, 1, p, 1–6, mar, 2020.

ZAMBO, I.; PAZOUREK, L. [Giant cell-rich lesions of bone and their differential diagnosis]. **Ceskoslovenska Patologie**, v. 53, n. 2, p. 61–70, 2017.

ZHANG, N.; ZHANG, Z.-K.; YU, Y.; ZHUO, Z.; ZHANG, G.; ZHANG, B.-T. Pros and Cons of Denosumab Treatment for Osteoporosis and Implication for RANKL Aptamer Therapy. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 325, 14 maio 2020.

ANEXO A – APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DE DENOSUMABE EM CARÁTER NEOADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORES DE TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DO OSSO TRATADOS NO INTO NO PERÍODO DE 2013 a 2021

Pesquisador: CAIO PEREIRA FERRARI

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 50482321.4.0000.5273

Instituição Proponente: Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA SAUDE
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.147.133

Apresentação do Projeto:

Trata-se de avaliação de projeto de pesquisa submetido ao CEP. O presente trabalho é um estudo retrospectivo no qual serão revisados os prontuários de todos os pacientes matriculados no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO/RJ) entre os anos de 2013 até 2021 os quais tiveram diagnóstico confirmado de Tumor de Células Gigantes (TCG) do osso através da anatomopatologia. Nesta instituição, o tratamento com Denosumabe iniciou em 2013 com protocolo específico para fins de controle da doença metastática, e como tratamento neoadjuvante para redução da morbidade pós-cirúrgica e para diminuição das taxas de recorrência local. Os pacientes serão agrupados por sexo e idade e caracterizados conforme a apresentação clínica, radiológica, histopatológica, biológica e molecular. A expressão dos marcadores RANK, RANKL, e OPG será detalhada através imunohistoquímica, para avaliar a resposta tumoral pelo emprego do anticorpo monoclonal. Os dados coletados serão compilados e registrados no SPSS com o objetivo de analisar os resultados em termos de sobrevida global, com ênfase nas taxas de recidiva local, de cada um dos grupos. O emprego do anticorpo monoclonal Denosumabe se enquadra, atualmente, para os pacientes com lesões irredutíveis e naqueles onde a cirurgia irá gerar alta morbidade. Uma vez que a medicação provoca deposição de cálcio no tumor através da inibição do mecanismo RANK, acreditamos

Endereço: Avenida Brasil, n° 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

E-mail: cep.info@into.saude.gov.br



que o tumor se torna mais nítido durante o ato cirúrgico. Este fator pode facilitar a ressecção cirúrgica e minimizar a invasão accidental do tumor pelo cirurgião. Ademais, o uso desta medicação como terapia neoadjuvante pode provocar uma diminuição no tamanho do tumor, o que torna a cirurgia menos mórbida ao paciente, principalmente naqueles que possuem extensão tumoral para partes moles - Campanacci III - tanto do ponto de vista mecânico, por reduzir ressecção de partes moles adjacentes ao tumor, quanto cirúrgico, por abreviar o tempo de cirurgia. O bloqueio da via RANK executado pela medicação é capaz de interferir na atividade tumoral através da diminuição da atividade osteoclástica, levando-o a um estado quiescente (SCOCCIANI et al., 2018), e da diminuição do estroma celular neoplásico por maturação ou por apoptose. Esta função tem potencial no controle dos sintomas do paciente, da não progressão ou até regressão das recorrências locais e das metástases à distância. Desse modo, os autores sugerem que a adoção do tratamento com Denosumabe pelo INTO melhorou o manejo cirúrgico e clínico desses pacientes.

#Critério de Inclusão:

Serão incluídos na pesquisa todos os pacientes com diagnóstico confirmado de tumor de células gigantes do osso no período de 2013 a 2021. No que tange a avaliação da recorrência local e de metástases serão levados em conta os pacientes diagnosticados com TCG e submetidos a cirurgia marginal ou ampla com follow-up de pelo menos 12 meses tratados no INTO.

#Critério de Exclusão:

Serão excluídos da pesquisa pacientes com diagnóstico primário de TCG e que fizeram uso do Denosumabe, mas não foram submetidos ao tratamento cirúrgico.

#TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo retrospectivo analítico em que serão incluídos todos os pacientes com TCG de janeiro de 2013 a dezembro de 2021.

#COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DAS IMAGENS

Os dados dos prontuários serão coletados em formulário eletrônico Google Forms™.

Para levantamento do perfil das pacientes avaliaremos: idade, sexo, grau de Campanacci, topografia do tumor, tempo de evolução, presença de fratura ao diagnóstico, dados do tratamento cirúrgico e dados do tratamento com Denosumabe.

Endereço: Avenida Brasil, n° 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

E-mail: cep.into@into.saude.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -
INTO



Continuação do Parecer: 5.147.133

A ocorrência de recidiva e/ou de metástase será avaliada na história clínica do prontuário, bem como, por meio da avaliação dos exames de imagem disponíveis no sistema visualização de imagens mDicon Viewer versão 3.0.0 (MicroData, MV Informática Nordeste, PE, Brasil).

O tamanho das lesões antes e após o tratamento com Denosumabe será comparado na análise das imagens radiológicas.

#AVALIAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS

Serão acessados os cortes histológicos produzidos a partir das biopsias e da cirurgia de ressecção de pacientes submetidos ao tratamento com Denosumabe. O material será obtido na Unidade de Anatomia Patológica do INTO (UANATO/INTO). Compararemos as características histológicas em amostras coradas com Hematoxilina e eosina e realizaremos ensaio de imunohistoquímica para fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP) em parceria com o Laboratório de Apoio em Patologia Cirúrgica (APC Laboratório, São Paulo, SP).

Objetivo da Pesquisa:

#Objetivo Primário:

Avaliar a eficácia da terapia neoadjuvante com Denosumabe em pacientes portadores de TCG submetidos a ressecção tumoral.

#Objetivo Secundário:

Avaliar a ocorrência de recidiva e metástase a distância em paciente submetidos a cirurgias marginais ou amplas e compará-las com pacientes submetidos às cirurgias sem o uso prévio; Ampliar o levantamento epidemiológico de pacientes com TCG tratados no INTO de 2013 a 2021 e comparar com dados do levantamento prévio (2000 a 2013); Comparar as características histológicas e imunohistoquímicas do tumor ressecado após o emprego do Denosumabe com aquelas do fragmento obtido na biópsia - prévio à medicação; Avaliar a diferença radiológica entre as lesões antes e após o tratamento com Denosumabe.

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

E-mail: cep.into@into.saude.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -
INTO



Continuação do Parecer: 5.147.133

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os autores:

#Riscos:

Não há risco direto a saúde dos participantes envolvidos, por ser tratar de estudo retrospectivo.

Os riscos relacionados com a participação são o extravio do material biológico no transporte ao laboratório de SP e a quebra de sigilo de informações pessoais e dos exames complementares.

#Benefícios:

Os benefícios será a validação de um protocolo quimioterápico em pacientes diagnosticados com TCG ósseo e que serão submetidos a cirurgia mais agressivas, com a finalidade de melhorar os resultados pós-cirúrgico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante do ponto de vista clínico e com impacto significativo para o SUS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Anexado ao projeto todos os documentos obrigatórios, conforme a Resolução 466/2012 do CNS. Incluído no projeto o TCLE, conforme pendência do parecer anterior, com as correções solicitadas.

#Pendências do parecer anterior:

1) Corrigir o cronograma de modo que a etapa de coleta de dados se inicie apenas após a apreciação pelo CEP, conforme o item XI.2 da resolução 466/2012 CNS. CORRIGIDO.

2) Incluído no projeto o TCLE, conforme pendência do parecer anterior. Entretanto, o TCLE só faz menção a utilização do bloco de material anatomopatológico, quando na verdade a participação do paciente também incluirá o acesso a dados do prontuário. Uma vez que será coletado o TCLE, também deve ser solicitada autorização para consulta ao prontuário médico. CORRIGIDO.

Recomendações:

Não há.

Endereço: Avenida Brasil, n° 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

E-mail: cep.into@into.saude.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -
INTO



Continuação do Parecer: 5.147.133

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Realizadas todas as correções solicitadas no parecer 5.136.809, de 30/11/2021.

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Senhor pesquisador, de acordo com o constante da Resolução CNS nº 466 de 2012, faz-se necessário apresentar ao CEP/INTO, através da Plataforma Brasil, a cada 06 (seis) meses o relatório de acompanhamento de sua pesquisa. Além disso, após a conclusão da pesquisa, deverá ser submetido na Plataforma Brasil, através da Notificação, o Relatório Final e a pesquisa concluída para apreciação do CEP/INTO.

Informamos que qualquer alteração realizada no protocolo de pesquisa aprovado deverá ser submetida à apreciação do CEP/INTO através do envio de uma emenda utilizando a Plataforma Brasil.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1795881.pdf	01/12/2021 06:19:56		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_projeto_caio_ferrari.docx	01/12/2021 06:19:28	CAIO PEREIRA FERRARI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_detalhado_caio_ferrari.docx	05/08/2021 13:02:09	CAIO PEREIRA FERRARI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.docx	05/08/2021 13:01:26	CAIO PEREIRA FERRARI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	solicitacaodedispensadetcle.docx	04/08/2021 21:39:08	CAIO PEREIRA FERRARI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodecompromissodopesquisador.docx	04/08/2021 21:33:54	CAIO PEREIRA FERRARI	Aceito
Outros	apresentacaodoprojetodepesquisa.docx	04/08/2021 21:19:21	CAIO PEREIRA FERRARI	Aceito

Situação do Parecer:

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

E-mail: cep.int@into.saude.gov.br



INSTITUTO NACIONAL DE
TRAUMATOLOGIA E
ORTOPEDIA JAMIL HADDAD -
INTO



Continuação do Parecer: 5.147.133

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 06 de Dezembro de 2021

Assinado por:
Eduardo Branco de Sousa
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Brasil, nº 500

Bairro: São Cristóvão

CEP: 20.940-070

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

Telefone: (21)2134-5000

Fax: (21)2134-5228

E-mail: cep.into@into.saude.gov.br

ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA JAMIL HADDAD

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(De acordo com as normas da Resolução do CNS nº 466 de 12/12/2012)

(De acordo com as normas da Resolução do CNS nº 441 de 12/05/2011)

Você está sendo convidado para participar da pesquisa **USO DE DENOSUMABE EM CARÁTER NEOADJUVANTE EM PACIENTES PORTADORES DE TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DO OSSO NO INTO NO PERÍODO DE 2013 a 2021**. Você foi selecionado por apresentar diagnóstico de Tumor de Células Gigantes (TCG) do Osso e por ter sido submetido ao tratamento quimioterápico com Denosumabe e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

O objetivo deste estudo é de relacionar a terapia neoadjuvante com Denosumabe em pacientes portadores de TCG e que foram submetidos a ressecção tumoral com a recorrência local e as metástases pulmonares.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em autorizar a consulta de informações contidas nos prontuários médicos e no sistema digital de visualização de imagens, além do fornecimento do material biológico armazenado na Unidade de Anatomia Patológica do INTO (UANATO/INTO) para análise histológica e imunohistoquímica. Esta, será feita no Laboratório de Apoio em Patologia Cirúrgica (APC Laboratório, São Paulo, SP).

Os riscos relacionados com sua participação são o extravio do material biológico no transporte ao laboratório de SP e a quebra de sigilo de informações pessoais e dos exames complementares. O benefício relacionado com a sua participação será a de ajudar na validação de um protocolo quimioterápico em pacientes diagnosticados com TCG ósseo e que serão submetidos a cirurgia mais agressivas, com a finalidade de melhorar os resultados pós-cirúrgico. Ao aceitar participar do presente estudo, o paciente não terá nenhum ressarcimento financeiro, sendo sua participação voluntária.

As amostras serão retiradas da Unidade de Anatomia Patológica do INTO (UANATO/INTO) para análise na própria instituição. Posteriormente, serão enviadas ao Laboratório de Apoio em Patologia Cirúrgica (APC Laboratório, São Paulo, SP). Após o estudo imunohistoquímico nesta unidade, as amostras regressarão ao UANATO/INTO para novamente ser armazenadas. As informações e materiais obtidos nesta pesquisa não poderão ser utilizados para outras finalidades que não sejam a desta pesquisa científica. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados da pesquisa serão divulgados de forma a não possibilitar sua identificação. O seu nome não será revelado ainda que informações do registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação. Os resultados quando forem divulgados serão identificados com siglas que não permitirão conhecer a sua identidade. Não será disponibilizado resultado individual a cada participante.

Este Termo foi redigido em duas vias, sendo uma para o participante e uma para o pesquisador, onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal e do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP. Você poderá esclarecer suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento através dos números dos telefones ou endereço de e-mail disponível neste Termo.

Rio de Janeiro, ____ de ____ de ____.

Pesquisador responsável: Caio Pereira Ferrari

Contato com o pesquisador responsável:

Endereço: Avenida Brasil, 500, São Cristóvão - Rio de Janeiro - RJ.
Telefone: (21) 21345000
e-mail: caiopferrari@hotmail.com

Responsável pela aplicação do termo
Assinatura e carimbo

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do INTO/MS.

Endereço: Avenida Brasil nº 500, 9º andar – sala nº 4 – São Cristóvão – Rio de Janeiro – RJ
CEP: 20940-070 Tel.: (21) 2134-5000/(21) 2134-5061 e-mail: cep.into@into.saude.gov.br

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Participante da pesquisa: _____

Assinatura do participante da pesquisa

APÊNCIE A – PROPOSTA DE PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

Protocolo para avaliação histológica de resposta ao Denosumabe

Hematoxilina & Eosina

Registro			
Anat	Bp	Peça	Tese

Esquema de Denosumabe	
Completo/Incompleto	Contínuo/Descontínuo
Dados macroscópicos	
Evidência macroscópica de tumor (Peça)	
Tamanho da lesão (RX ou Macroscopia)	

Dados microscópicos (NDN, Presente, Ausente, % da área tumoral)		
	Biópsia	Peça cirúrgica
Células gigantes multinucleadas		
Células estromais		
Alterações aneurismáticas		
Reação fibrohistiocítica		
Necrose		
Neoformação óssea		
Fibrose e/ou hialinização		
Outros		

Comparação biópsia x peça cirúrgica	
TCG/alterações secundárias ao Denosumabe	

Resposta histológica (Completa, Parcial, Indefinida, Necessário IHQ.)		
CGM		C. estromais
Tipo de resposta (Satisfatória, Insatisfatória, Indefinida)		

Exame estudo -histoquímico		
Registro		
Imunomarcagem		
Anticorpos		
Conclusão		
Presença ou Ausência de células estromais residuais		

Conclusão Final	

Obs	

RESPOSTA HISTOLÓGICA

CÉLULAS GIGANTES MULTINUCLEADAS

Completa= Ausência de CGM

Parcial= Presença de CGM. Distribuição focal/difusa. Presentes em % da neoplasia residual

CÉLULAS ESTROMAIS:

Completa= Ausência de células estromais

Parcial= Presença de células estromais. Representa % da neoplasia residual

TIPO DE RESPOSTA

SATISFATÓRIA

Ausência de neoplasia residual

TCG residual igual ou inferior a 50% da área tumoral examinada

INSATISFATÓRIA

Ausência de alterações secundárias ao uso de Denosumabe

TCG residual superior a 50% da área tumoral examinada

NDN

+/-/?

DF=DISTRIBUIÇÃO FOCAL. DD= DISTRIBUIÇÃO DIFUSA

ATE = ÁREA TUMORAL EXAMINADA

NR= NEOPLASIA RESIDUAL

IPM= INVASÃO DE PARTES MOLES

.