



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

Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

**IMPLICAÇÕES DO ESTADIAMENTO DO TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DO OSSO
POR RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA**

HÉLCIO MENDONÇA PEREIRA

Rio de Janeiro
2015



INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA
Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

Hélcio Mendonça Pereira

IMPLICAÇÕES DO ESTADIAMENTO DO TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DO OSSO
POR RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Orientador: Prof. Dra. Maria Eugênia Leite Duarte

RIO DE JANEIRO

2015



INSTITUTO NACIONAL DE TRAUMATOLOGIA E ORTOPEDIA
Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético

IMPLICAÇÕES DO ESTADIAMENTO DO TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DO
OSSO POR RESSONÂNCIA NUCLEAR MAGNÉTICA

AUTOR: HÉLCIO MENDONÇA PEREIRA

ORIENTADOR: Prof. Dra. Maria Eugênia Leite Duarte

EXAMINADORES:

Prof. Dr. João Antônio Matheus Guimarães (INTO)
Prof. Dr. Marco Bernardo Cury Fernandes (INTO)
Prof. Dra. Clarissa Canella Moraes do Carmo
Profa. Dra. Amanda dos Santos Cavalcanti (INTO) (revisora/suplente)
Dra. Patricia Martins e Souza (suplente)

Novembro / 2015

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INTO/BIBLIOTECA SÉRGIO EDUARDO VIANNA

P436i Pereira, Hécio Mendonça.

Implicações do estudo por ressonância magnética no estadiamento radiográfico dos tumores ósseos de células gigantes para orientação de protocolo de investigação institucional / Hécio Mendonça Pereira . — 2015. 85 f.

Orientadora: Maria Eugenia Leite Duarte.

Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) — Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad, Rio de Janeiro, 2015.

1. Estadiamento de Neoplasias. 2. Tumor de Células Gigantes do Osso. 3. Neoplasias Ósseas. 4. Espectroscopia de Ressonância Magnética. 5. Radiografia. 6. Ortopedia. I. Duarte, Maria Eugenia Leite, orient. II. Título.

NLM WE 258

Agradecimentos

À minha família, por todo apoio, amor, compreensão e incentivo ao longo desta grande jornada,

À Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO), pelo acolhimento e oportunidade,

À Prof^a Maria Eugênia Duarte, pela orientação, incentivo, confiança e promoção da minha carreira profissional,

A Dra. Amanda dos Santos Cavalcanti pela cuidadosa revisão deste trabalho;

Ao Serviço de Anatomia Patológica, ao CAE do tumor do Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia Jamil Haddad (INTO) e a coordenação do serviço de imagem do Rio-Imagem que foram imprescindíveis à realização do estudo,

A doutora Daniela Peixoto Consídera, Rodrigo Manfroí Gutsche que ajudaram na interpretação das imagens,

E aos meus amigos por tornar a vida mais agradável em todos os momentos.

RESUMO

PEREIRA, Hécio Mendonça. Implicações do estudo por ressonância magnética no estadiamento radiográfico dos tumores ósseos de células gigantes para orientação de protocolo de investigação institucional. Rio de Janeiro, 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas ao Sistema Musculoesquelético) – Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia, Ministério da Saúde, 2015.

O tumor de células gigantes (TCG) do osso é uma lesão benigna, localmente agressiva, que compromete as extremidades dos ossos longos principalmente da articulação do joelho e o rádio distal. É um tumor que tem comportamento biológico imprevisível que não guarda relação com as características histológicas e, pela sua agressividade local pode acarretar em destruição óssea extensa e alta morbidade. A análise de imagens com boa qualidade técnica como as produzidas por ressonância nuclear magnética (RNM) aumenta a precisão diagnóstica do TCG, especialmente em relação ao comprometimento das partes moles. As lesões avaliadas em radiografias simples podem deixar de evidenciar o comprometimento tumoral extra ósseo, que está diretamente envolvido com maiores índices de recidiva, e necessita de tratamento cirúrgico com técnicas de resseção mais amplas. Devido ao alto custo, a RNM ainda é um exame de difícil acesso a população brasileira e a necessidade da sua realização em pacientes diagnosticados com TCG é reservada para o planejamento cirúrgico onde existe grande envolvimento extra-ósseo. O objetivo do presente estudo foi avaliar a precisão diagnóstica da invasão de partes moles do TCG pela radiologia convencional e por RNM em 21 pacientes portadores de TCG tratados no Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO/MS). A partir da análise das radiografias, utilizando o sistema de estadiamento de Campanacci e Enneking, as lesões foram classificadas no estágio I em dois pacientes, no estágio II em nove pacientes e no estágio III em dez pacientes. A avaliação nas imagens radiográficas por RNM do estadiamento radiográfico mostrou que um paciente classificado no estágio I e todos classificados no estágio II tinham invasão de partes moles na RNM tratando-se, portanto, de lesões no estágio mais avançado (III). Outra característica das lesões que tinham invasão de partes moles não diagnosticadas no RX foi a presença de trabeculações em 9/10 pacientes. A partir dos resultados desse estudo baseado em evidências, propomos um fluxograma institucional para ser incluído na investigação pré-operatória de pacientes com suspeita clínica de TCG. Acreditamos que nossos resultados possam servir para nortear o uso racional de recursos públicos destinados à investigação diagnóstica de lesões tumorais ósseas, em especial exames de alta complexidade e de alto custo como a RNM, priorizando a sua utilização para situações onde terá realmente impacto significativo no estadiamento da lesão e, conseqüentemente, na conduta terapêutica.

Palavras-chave: Tumor de células gigantes do osso, Ressonância Nuclear Magnética, Neoplasia óssea, Estadiamento radiográfico de Campanacci e Enneking.

ABSTRACT

PERREIRA, Hécio Mendonça. Implications of the magnetic resonance imaging study in the radiographic staging of bone giant cell tumors to direct an xxxxx institutional protocol. Rio de Janeiro, 2015. Master Thesis. (Master's Degree in Science Applied to the Musculoskeletal System) – National Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health, 2015.

The giant cell tumor (GCT) of bone is a benign lesion, locally aggressive, that affects the ends of long bones, mainly the knee joint and the distal radius. It is a tumor that has unpredictable biological behavior that is not related to the histological findings and, by its local aggressiveness can lead to extensive bone destruction and thus, high morbidity. The analysis with good technical quality image as magnetic resonance imaging (MRI) increases the diagnostic accuracy of the TCG, especially regarding the tumor extension to the soft tissues. The evaluation of the lesions on plain radiographs may fail to show tumor involvement outside to the bone, which is associated directly with higher recurrence rates and with the need of surgical treatment with wider resection techniques. Due to high costs, MRI is still an examination of difficult access to the population in general and the need for its realization in patients diagnosed with GCT is reserved for surgical planning in patients with extensive soft tissue and bone involvement. The aim of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of tumor invasion of local soft tissues either by conventional radiology and magnetic resonance imaging, in 21 patients with GCT treated at the National Institute of Traumatology and Orthopedics (INTO/MS). The analysis of conventional radiographs, using the staging system of Campanacci and Enneking in two patients the lesions were classified as stage I, stage II in nine and in ten patients on stage III. The reassessment by MRI imaging of the radiographic staging showed that a patient classified on stage I and all patients classified on stage II had tumor involvement of adjacent soft tissues and were, therefore, lesions in the more advanced stage (III). Another feature of this subgroup of patients was the honeycomb appearance of the lesion seen in conventional radiographs in 9 out 10 patients. From the results of this study based on evidence, we propose an institutional flow chart to be used in the preoperative investigation of patients diagnosed with TCG. We believe that our results may serve to guide a rational use of public resources for diagnostic investigation of bone tumor lesions, especially tests of high complexity and high cost such as MRI, prioritizing their use to situations that will have a significant impact on the diagnosis and, consequently, in the therapeutic approach.

Keywords: Giant cell tumor of bone, MRI, Bone neoplasm, Radiographic staging of Campanacci and Enneking.

SUMÁRIO	pg
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Tumor de células gigantes do osso	14
1.2 Histórico da lesão	15
1.3 Apresentação clínica e prognóstico do TCG	17
<i>1.3.1 Quadro clínico</i>	17
<i>1.3.2 Fatores prognósticos</i>	19
1.3.2.1 Idade	19
1.3.2.2 Tamanho da lesão	19
1.3.2.3 Fratura patológica	20
1.3.3.4 Invasão de partes moles	20
1.4 Características anatomo-patológicas	21
<i>1.4.1 Células gigantes</i>	22
<i>1.4.2 Células mononucleares</i>	23
1.5 Diagnóstico por imagem	24
<i>1.5.1 Radiologia convencional</i>	24
<i>1.5.2 Estadiamento radiográfico</i>	27
<i>1.5.3 Tomografia computadorizada e Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons</i>	29
<i>1.5.4 Ressonância nuclear magnética</i>	31
1.6 Justificativa	35
2 OBJETIVOS	38
2.1 Objetivo Geral	38
2.2 Objetivos Específicos	38
3 PACIENTES E MÉTODOS	39
3.1 Pacientes	39
3.2 Métodos	40
<i>3.2.1 Avaliação por radiologia convencional</i>	40
<i>3.2.2 Aspectos radiográficos e estadiamento das lesões</i>	40

3.2.3	<i>Avaliação por ressonância nuclear magnética</i>	41
3.2.4	<i>Diagnóstico histopatológico de invasão de partes moles</i>	42
3.2.5	<i>Diagnóstico de recidiva e metástase pulmonar</i>	43
3.2.6	<i>Análise e correlação dos resultados das imagens</i>	43
3.3	Análise estatística	43
4	RESULTADOS	45
4.1	Características demográficas dos pacientes e distribuição das lesões	45
4.2	Estadiamento das lesões	46
4.2.1	<i>Lesões classificadas no Estágio I de Campanacci e Enneking</i>	47
4.2.2	<i>Lesões classificadas no Estágio II de Campanacci e Enneking</i>	49
4.2.3	<i>Lesões classificadas no Estágio III de Campanacci e Enneking</i>	54
4.3	Relação entre o diagnóstico de invasão de partes moles pelos métodos de imagem e com o diagnóstico histopatológico	60
4.3.1	<i>Radiografia convencional e ressonância nuclear magnética</i>	60
4.3.2	<i>Ressonância nuclear magnética e histopatologia</i>	60
5	DISCUSSÃO	61
6	CONCLUSÕES	73
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75
	ANEXOS	85

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Aspecto histológico do TCG ilustrando os três elementos celulares que constituem o tecido tumoral.	22
Figura 2. Aspectos radiográficos clássicos do TCG.	25
Figura 3. Diagrama ilustrativo do estadiamento radiográfico de Campanacci.	28
Figura 4. Avaliação do TCG por tomografia computadorizada.	30
Figura 5. Avaliação TCG por radiografia convencional, tomografia computadorizada e por ressonância nuclear magnética.	30
Figura 6. Avaliação do TCG por radiografia convencional e por ressonância magnética.	31
Figura 7. Características do TCG no estudo por RNM.	32
Figura 8. Características do TCG no estudo por RNM.	33
Figura 9. Estudo avançado por RNM.	34
Figura 10. Estudo por RNM por difusão.	35
Figura 11. Distribuição das lesões do TCG no esqueleto apendicular e axial.	45
Figura 12. Lesão do ramo isquiopubiano esquerdo em mulher com 30 anos (FMM).	48
Figura 13. Lesão da tíbia proximal em mulher com 35 anos (MGP).	49
Figura 14. Lesão da tíbia proximal em mulher com 22 anos (VFC).	50
Figura 15. Lesão do rádio distal em homem com 21 anos (FLLF).	50
Figura 16. Lesão do fêmur distal em homem com 29 anos (UNM).	51
Figura 17. Lesão do metacarpo em mulher com 57 anos (WCFJ).	51
Figura 18. Lesão da ulna proximal em mulher com 32 anos (GTP).	52
Figura 19. Lesão do metatarso em homem com 28 anos (MFGP).	52
Figura 20. Lesão do fêmur distal em mulher com 68 anos (JCGO).	53
Figura 21. Lesão do radio distal em mulher com 31 anos (LCLF).	53
Figura 22. Lesão do fêmur distal em mulher com 25 anos (EBS).	54

Figura 23. Lesão da tíbia proximal em homem com 22 anos (FGS).	55
Figura 24. Lesão da tíbia proximal em mulher com 35 anos (PBS).	55
Figura 25. Lesão do metacarpo em mulher com 57 anos (JFF).	56
Figura 26. Lesão do fêmur distal em homem com 28 anos (PVCBB).	56
Figura 27. Lesão do rádio distal em homem com 38 anos (MPGS).	57
Figura 28. Lesão da tíbia proximal em menina com 11 anos (NRMG).	57
Figura 29. Lesão do rádio distal em mulher com 44 anos (MMD).	58
Figura 30. Lesão da fíbula proximal em homem com 63 anos (JFO).	58
Figura 31. Lesão do fêmur distal em mulher com 24 anos (JSS).	59
Figura 32. Lesão no rádio distal em mulher com 50 anos (VMS).	59
Figura 33. Proposta de fluxograma para investigação diagnóstica de TCG no INTO. CT= Tomografia computadorizada, CAE=Centro de Atenção Especializada, RNM= Ressonância nuclear magnética, TCG= Tumor de células gigantes.	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação do sistema de estadiamento clínico-radiográfico segundo os critérios de ENNEKING (1986) e CAMPANACCI (1987).	28
	44
Tabela 2. Valores de kappa para o nível de concordância entre observadores.	
Tabela 3. Características demográficas dos pacientes e distribuição das lesões.	47
Tabela 4. Variação interobservadores no estadiamento radiográfico do TCG segundo o teste de Kappa.	

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADC	Coeficiente de difusão aparente
AP	Anteroposterior
ATPase	Adenosina trifosfatase
CAE	Centro de Atenção Especializada
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cm ³	Centímetro cúbico
cm	Centímetro
DWI	Imagem ponderada em difusão
FAT-SAT	Supressão de gordura
FDG	Fluorodexoglicose
IC	Intervalo de confiança
INTO	Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia
MMP	Metaloproteinase de matriz
MS	Ministério da Saúde
OECD	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
%	Percentual
PA	Posteroanterior
PACS	Sistema de comunicação e arquivo de imagem
PETSCAN	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
PIB	Produto Interno Bruto
RX	Raios X
RANKL	Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B
RNM	Ressonância nuclear magnética
RX	Raios X
SUS	Sistema Único de Saúde
T	Tempo de relaxamento
TC	Tomografia Computadorizada
TCG	Tumor de células gigantes
TRAP	Fosfatase ácida tartarato resistente
TE	Tempo de eco

TR	Tempo de repetição
UH	Unidade Hounsfield
VEGF	Fator de crescimento vascular endotelial

1 INTRODUÇÃO

1.1 Tumor de células gigantes do osso

O Tumor de Células Gigantes do osso (TCG), também denominado no passado de osteoclastoma, é classificado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como sendo um tumor benigno, mas localmente agressivo que compromete preferencialmente as extremidades dos ossos longos (FLETCHER et al., 2002). A localização mais frequente do TCG é a articulação do joelho (fêmur distal e tíbia proximal), seguida do rádio distal, fêmur proximal, tíbia distal e sacro (MANKIN e HORNICEK, 2005). As regiões epifisária e metafisária são as mais acometidas, podendo ocorrer extensão para o compartimento articular (CAMPANACCI et al., 1987; MANKIN e HORNICEK, 2005). Localmente o TCG tem crescimento agressivo que pode levar à destruição óssea extensa (ENNEKING, 1986). O comportamento biológico do TCG é imprevisível (LAUSTEN et al., 1996; TUCORTTE et al., 2002).

O TCG representa 6% dos tumores ósseos primários nas populações ocidentais (GUPTA et al., 2008; UNNI e INWARDS, 2010) e 20% dos tumores ósseos primários na China (SUNG et al., 1982; NIU et al., 2012). Anualmente, cerca de 800 novos casos de TCG ocorrem nos Estados Unidos (GAMBERI et al., 1998), com frequência ligeiramente maior em mulheres (51,5%-60% dos pacientes) (SZENDROI, 2004). Embora o TCG já tenha sido descrito em indivíduos com esqueleto imaturo, ou seja ainda em desenvolvimento, classicamente o TCG acomete indivíduos entre 20-45 anos (NIU et al., 2012).

Uma característica clínica marcante do TCG é o alto potencial de recorrência local que, quase sempre tem relação direta com a extensão da lesão e com o tratamento utilizado na abordagem inicial do paciente (BALKE et al. 2008; KIVIOJA et al. 2008; ERRANI et al., 2010). Apesar das lesões localizadas no rádio distal de pacientes jovens, com

características radiográficas de agressividade local serem apontadas como tendo um alto potencial para recidivar (BALKE et al., 2008; ERRANI et al., 2010; KLENKE et al., 2011) não existe unanimidade em relação a esta observação (TURCOTTE et al., 2002).

1.2 Histórico da lesão

O TCG já foi objeto de inúmeras classificações na tentativa de acompanhar os avanços no conhecimento sobre o seu comportamento clínico e da sua fisiopatologia. A primeira descrição do TCG foi em 1805, quando o tumor foi designado por Jean Boyer como “dilatação cística hemorrágica do osso” (MC CARTHY, 1980). De 1818 até o início da década de 50, a maior parte da literatura sobre o TCG era voltada para a descrição dos aspectos clínicos, radiográficos e morfológicos. A lesão que futuramente seria chamada de TCG foi descrita por Astley Cooper a partir do desenho de uma lesão expansiva na cabeça da fíbula, designada pelo autor como “exostose medular fúngica” (COOPER et al., 1818). Neste relato, os autores enfatizam o comportamento agressivo da lesão, em geral localizada na extremidade dos ossos longos, mas que não mantinha uma relação direta com a variante maligna dos tumores ósseos (osteossarcoma). Em 1845, Lebert fez a primeira descrição microscópica do tumor enfatizando a presença das células gigantes multinucleadas, de células fusiformes e da tendência à recidiva local (MCCARTHY, 1980).

A designação “Tumor de Células Gigantes” é creditada a BLOODGOOD (1912) que definiu as características clínicas do tumor em um relato com 52 pacientes. Pela primeira vez o TCG foi visto como um tumor que, apesar de agressivo, era benigno e, portanto passível de ser tratado conservadoramente. Em 1920, foi proposta a designação de “sarcoma osteoclástico” visando contemplar o principal componente celular do tumor. A medida que os estudos avançaram e comprovaram a origem benigna dessa neoplasia, o

termo sarcoma foi abandonado, dando lugar a designação de “osteoclastoma” (JAFJE et al., 1940).

Enquanto o foco de BLOODGOOD (1912) era o aspecto radiográfico do TCG, JAFJE e colaboradores (1940) e JAFJE e LICHTENSTEIN (1942) se preocuparam em dar ao TCG uma identidade clínica-radiográfica-histológica. Em 1953, JAFJE definiu o TCG como sendo uma entidade clínica e patológica individualizada, separando-o de outras lesões como fibroma não osteogênico, condroblastoma epifisário e osteoblastoma, consideradas até então como variantes do TCG. Entretanto, apenas quase uma década depois, a base anatomo-patológica do TCG foi definida a partir dos relatos clássicos de SCHAJOWICZ (1961). O aspecto macroscópico do TCG foi descrito como sendo uma lesão com superfície amolecida e carnosa, entremeada por áreas acinzentadas, avermelhadas ou acastanhadas e por finos septos de tecido conjuntivo ou ósseo, circundado externamente por um fino invólucro ósseo. Finalmente, em 1970, DAHLIN e colaboradores, confirmaram que apesar de ser classificado como uma neoplasia óssea primária benigna, o comportamento biológico do TCG era imprevisível. Neste estudo, os autores mostraram uma taxa de recidiva local da ordem de 60% em lesões submetidas à ressecção simples (DAHLIN et al., 1970).

Entre 1980 e 1990, com o avanço do conhecimento na área da biologia celular, a fisiopatologia do TCG começou a ser desvendada. A partir da descrição por YASUDA e colaboradores (1998) das moléculas sinalizadoras, responsáveis pela regulação da formação do osteoclasto, foi possível demonstrar a interação entre osteoprogenitores e células da linhagem monocítica/macrofágica. Esse estudo contribuiu para rever a falsa impressão dada pela terminologia de “tumor de células gigantes” de que as células gigantes são o principal componente neoplásico do tumor. Na realidade, estudos sobre a biologia celular do TCG, envolvendo técnicas de análise molecular mostraram que o verdadeiro elemento neoplásico

do TCG são as células estromais, conferida pela sua capacidade de proliferar *in vitro* (GOLDRING et al., 1987; WÜLLING et al., 2003) e por induzir a formação tumoral *in vivo* a partir de implantes em camundongos (BYERS et al., 1975). As células gigantes multinucleadas são subprodutos da interação entre a célula estromal com monócitos recrutados localmente que, ao se fusionarem, originam o osteoclasto tumoral (UNNI e INWARDS, 2010).

1.3 Apresentação clínica e prognóstico

1.3.1. Quadro clínico

A principal queixa clínica do TCG é dor relacionada com algum tipo de movimento ou dor em repouso. No primeiro caso a dor resulta da perda óssea estrutural e falência mecânica pela presença do tumor. A dor em repouso ou noturna está relacionada com o crescimento e expansão do tumor e com a resposta reacional do periósteo ao crescimento tumoral. Em geral, o relato de dor antecede em 3 a 6 meses o diagnóstico de TCG (RASKIN et al., 2013).

No exame físico, geralmente, é observado aumento do volume e da sensibilidade local e presença de uma massa palpável (RASKIN et al., 2013). As lesões articulares podem cursar com derrame articular, redução do arco de movimento da articulação e limitação funcional (NIU et al., 2012). A fratura pode ser o primeiro sinal da doença que, por acometer a região epifisária dos ossos longos, frequentemente compromete a articulação (GOLDENBERG et al., 1970).

Apesar do seu caráter agressivo, o TCG é um tumor benigno que raramente causa metástases ou evolui para o óbito. Cerca de 1,8 a 9,1% das lesões localizadas em ossos longos (ROCK et al., 1984; BERTONI et al., 1988; KAY et al., 1994) e 13,5% das lesões

localizadas na coluna evoluem com metástases pulmonares (DONTINENI et al., 2009). As metástases têm o mesmo aspecto histológico do tumor primário e, quando tratadas cirurgicamente, apresentam um índice de cura da ordem de 76% (RASKIN et al., 2013).

Ainda não há um consenso sobre quais fatores seriam responsáveis pelos implantes secundários. Acredita-se que as lesões que rompem a cortical e invadem as partes moles possam gerar metástases pulmonares em até 30% dos pacientes (FAISHAM et al., 2006). Existe relato que mostra haver um risco seis vezes maior de ocorrência de metástases pulmonares em lesões recidivantes (ROCK et al., 1990). CHAN e colaboradores (2015), observaram que pacientes jovens, com doença mais agressiva (grau III de Enneking), lesões recidivantes e lesões localizadas no esqueleto axial são fatores de risco para metástase pulmonar. Na presença de metástases pulmonares, a mortalidade pode alcançar 14 à 25% (SIEBENROCK et al., 1998).

Uma forma de apresentação agressiva, porém rara, do TCG é a modalidade multicêntrica, ou seja, duas ou mais lesões são diagnosticadas simultaneamente em sítios diferentes. Esse tipo de apresentação geralmente envolve pacientes numa faixa etária mais baixa do que o TCG clássico, é mais usual nas mulheres (proporção de 2:1) e se localiza majoritariamente nos ossos curtos das mãos e dos pés (RASKIN et al., 2013). A maior série de casos de TCG multicêntrico documentada compreende 30 casos diagnosticados na Clínica Mayo, no período de 1950 a 2002. Todos os pacientes apresentavam duas ou mais lesões localizadas, preferencialmente, na região do joelho. Aproximadamente 10% dos pacientes dessa série apresentaram metástase pulmonar (HOCH et al., 2006).

1.3.2 Fatores prognósticos

1.3.2.1 Idade

Classicamente o TCG atinge indivíduos entre 20-45 anos de idade e raramente é visto em indivíduos com a estrutura óssea imatura, ou seja, ainda em fase de crescimento. Em um estudo envolvendo 118 pacientes, KLENKE et al. (2011) observaram que os índices de recidiva local diminuem com a idade, independentemente das características da lesão inicial e do tipo de tratamento realizado. Já KIVIOJA et al. (2008), demonstraram que além da idade, o comprometimento da margem cirúrgica também influenciou nos índices de recidiva. Entretanto, em uma extensa revisão realizada por NIU et al. (2012) com 621 pacientes, não foi observada relação entre idade e taxa de recidiva.

1.3.2.2 Tamanho da lesão

Apesar das lesões tumorais volumosas indicarem maior destruição tecidual, são poucos os estudos que procuraram correlacionar o tamanho do TCG com suas características biológicas. Em um estudo realizado por JEYS et al. (2006) as medidas do maior diâmetro da massa tumoral mostraram relação com a ocorrência de fratura e com o aumento de volume de partes moles na região do joelho. Da mesma forma, em outro estudo, realizado por HIRN et al. (2009), em 146 pacientes, houve relação entre o tamanho da área lítica com o desenvolvimento de complicações como fratura e osteoartrose. Já PROSSER et al. (2005), realizaram medidas padronizadas do tumor em imagens de tomografia computadorizada e de ressonância nuclear magnética e não observaram diferença estatisticamente significativa nos índices de recidiva local e o tamanho da lesão.

1.3.2.3 Fratura patológica

Cerca de 20 a 30% dos TCG estão associados à fratura patológica no momento do diagnóstico (DEHESHI et al., 2007; KIVIOJA et al., 2008). A ocorrência de fraturas pode estar associada com lesões biologicamente mais agressivas, maiores índices de recidiva e pior recuperação funcional da articulação (CARVALLO et al., 2015). DEHESHI e colaboradores (2007) em um estudo avaliando radiografias e RNM não observaram haver diferenças nos índices de recidiva local em pacientes com e sem fratura, tratados com curetagem. Por outro lado, TURCOTTE e colaboradores (2002) em um estudo multicêntrico envolvendo 186 pacientes mostraram que a fratura, diagnosticada radiograficamente, foi um fator prognóstico para a ocorrência de recidiva local e que os pacientes fraturados tinham uma pior recuperação funcional em comparação com aqueles que não apresentaram fratura.

1.3.2.4 Invasão de partes moles

O crescimento infiltrativo do TCG pode acarretar destruição da cortical e extensão tumoral para as partes moles (TURCOTTE et al., 2006; KARPIK, 2010). PROSSER e colaboradores (2005) mostraram que apenas 7% dos pacientes com tumores intraósseos apresentavam recidiva local. Por outro lado, 29% das lesões com comprometimento cortical e invasão de partes moles recidivavam localmente. Mais recentemente, ABAT e colaboradores (2015) relataram índice global de recidiva em 25,8% de uma série de 97 pacientes com TCG acompanhados durante doze anos .

BALKE e colaboradores (2008) mostraram a importância da extensão para partes moles como um marcador prognóstico para recidiva, pois a probabilidade de recorrência local foi quatro vezes maior na presença de componente tumoral em partes moles. Por outro lado, os resultados de uma revisão envolvendo 349 pacientes não mostraram diferença estatisticamente significativa entre recidiva local, destruição do osso cortical e

invasão para partes moles (ERRANI et al., 2010). Embora a relação entre a extensão para as partes moles e recidiva ainda não esteja totalmente esclarecida, esta relação pode ser indireta na medida em que a destruição da cortical e invasão de partes moles interferem na escolha da melhor opção terapêutica. Essa escolha, por sua vez, envolve a necessidade de estabelecer critérios que definam com precisão a presença de comprometimento de partes moles e principalmente o grau dessa invasão (WANG et al., 2012).

1.4 Características anatomo-patológicas

O aspecto macroscópico mais característico do TCG é de uma lesão volumosa, com superfície castanho-avermelhada, com áreas de hemorragia, necrose e, eventualmente, degeneração cística. Histologicamente é uma neoplasia heterogênea composta por diversos tipos celulares: células gigantes multinucleadas, células estromais e monócitos mononucleares (UNNI e INWARDS, 2010). Além dos componentes celulares, o TCG se caracteriza por ser nutrido por uma ampla rede vascular que possivelmente tem um papel importante no desenvolvimento e na manutenção do tumor (HAQUE E MOATASIM, 2008) e no estabelecimento de metástases (ALBERGHINI et al., 2010). Segundo ZHENG e colaboradores (2000), a presença de barreiras endoteliais incompletas poderiam ser responsáveis pelas áreas de hemorragia e acúmulo de hemossiderina intratumorais.

A expressão do fator de crescimento endotelial (VEGF) e metaloproteinases (MMP) no tecido tumoral estão cada vez mais associadas com a capacidade do TCG em produzir lesões metastáticas e/ou atuar no sequestro de vasos do hospedeiro que podem funcionar como vias para disseminação à distância. ZHENG e colaboradores (2000) mostraram que os níveis de expressão de VEGF e MMP-9 podem ser úteis para determinar quais pacientes tem maior risco de recidiva local e disseminação metastática. KUMTA e colaboradores (2003), também demonstraram haver relação entre a extensão da destruição óssea e os índices de

recidiva local com a expressão de VEGF e MMP-9.

As células gigantes multinucleadas do tumor, com características fenotípicas de osteoclastos, as células estromais e as células mononucleares da linhagem monocítica são os três componentes celulares que conferem a identidade histológica ao TCG (WERNER, 2006) (Figura 1).

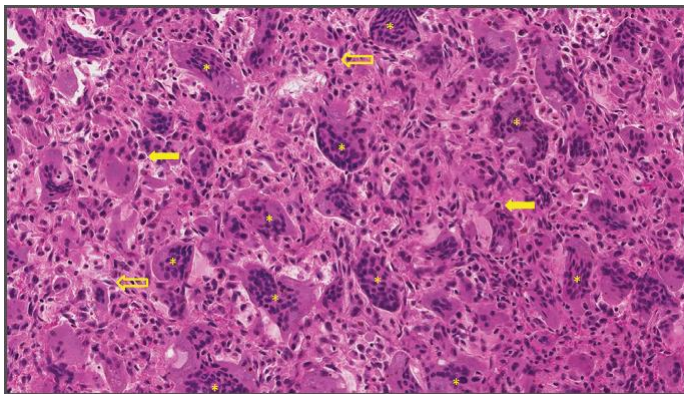


Figura 1. Aspecto histológico do TCG ilustrando os três elementos celulares que constituem o tecido tumoral. As células gigantes (asteriscos) que possuem de 50-100 núcleos localizados na porção central da célula, as células mononucleares (seta sólida) e células estromais com morfologia fusiforme (seta aberta). Hematoxilina & Eosina, aumento 400X. Adaptado de AMANATULLAH e colaboradores (2014).

1.4.1 Células gigantes

A característica histológica clássica do TCG é a presença de numerosas células gigantes multinucleadas distribuídas por todo o tecido tumoral. As células gigantes multinucleadas são volumosas e tem características de osteoclastos, e, durante muitos anos foram responsáveis pela nomenclatura de osteoclastoma para designar o TCG (ZHENG et al., 1993; DRAKE et al., 1996; MYERS et al., 1999). Em geral as células gigantes do TCG possuem mais de 50 núcleos situados no centro da célula com morfologia ovóide, aspecto vesicular, nucléolos centrais e citoplasma eosinofílico amplo. Além da capacidade de reabsorver osso, as células gigantes do TCG podem apresentar borda escovada, característica dos osteoclastos (STEINER et al., 1972). Morfologicamente, a principal característica que distingue os osteoclastos das células gigantes tumorais é o número de núcleos, consideravelmente mais elevado nas células gigantes do TCG (ZHENG et al., 2001; GUPTA et

al., 2008).

A reabsorção óssea, que confere ao TCG o aspecto clássico de uma lesão lítica, resulta da ação das células gigantes tumorais e é potencializada pelas células estromais (OREFFO et al., 1993; JAMES et al., 1996). A capacidade das células gigantes tumorais de atuar como células reabsortivas é exercida por moléculas classicamente expressas pelos osteoclastos, em especial catepsina K, responsável pela degradação da matriz orgânica do osso, ATPase, responsável pela degradação de cristais de hidroxiapatita e fosfatase alcalina tartarato resistente (TRAP) que atua na de-fosforilação das proteínas da matriz e na assistência da migração osteoclástica. Essas características conferem às células gigantes tumorais características de osteoclastos clássicos (DRAKE et al., 1996; MORGAN et al., 2005; ANAZAWA et al., 2006; JANCKILA e YAM, 2009).

A neoformação óssea pequena ou mesmo inexistente no TCG está relacionada com o predomínio das células gigantes do tipo osteoclástico. Segundo KUBOTA e colaboradores (2002), essas células secretam fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) que inibem a diferenciação osteoblástica e a síntese de colágeno. Esta hipótese vem sendo confirmada em pacientes em uso de agentes anti-reabsortivos como o denosumab, um anticorpo anti-RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear Kappa- β), nos quais está sendo evidenciada neoformação óssea intratumoral após o tratamento com o medicamento (BRANSTETTER et al., 2012).

1.4.2 Células mononucleares

Dois tipos distintos de células mononucleares estão presentes no TCG: as células estromais com morfologia mais fusiforme, originárias do estroma primitivo da medula óssea e as células mononucleares não neoplásicas (SZENDROI, 2004; MORGAN et al., 2005).

As células estromais são uma população celular heterogênea, originadas do estroma primitivo da medula, constituída por células em diferentes estágios de diferenciação e consideradas como sendo o principal componente neoplásico do TCG (JAMES et al., 1996). Elas têm citoplasma eosinofílico escasso e limites citoplasmáticos imprecisos. O núcleo redondo ou ovóide é morfologicamente idêntico ao núcleo das células gigantes tumorais. Embora as células estromais não estejam envolvidas diretamente com a reabsorção óssea, elas expressam e secretam diversos fatores quimiotáticos recrutadores dos outros elementos celulares presentes na neoplasia (WÜLLING et al., 2001). O caráter neoplásico das células estromais foi comprovado através da alta capacidade proliferativa das células quando cultivadas *in vitro* (WÜLLING et al., 2003) e pela capacidade de gerar tumor quando implantadas em modelos murinos (BYERS et al., 1975). O alto índice de recorrência local após a retirada cirúrgica do tumor pode estar relacionado com a permanência de células estromais no local da lesão, que são capazes de restabelecer localmente o tumor (COWAN e SINGH, 2013).

1.5 Diagnóstico por imagem

1.5.1 Radiologia convencional

O diagnóstico radiográfico das lesões tumorais ósseas compreende a análise de alguns aspectos como a localização, margem ou zona de transição, reação periosteal, presença ou ausência de mineralização, tamanho e número das lesões e existência de invasão de partes moles (MILLER, 2008).

O aspecto radiográfico típico do TCG é de uma lesão excêntrica e geralmente única, lítica, sem evidência de calcificações, centrada na região metaepifisária e se estendendo a epífise dos ossos longos (TURCOTTE, 2006; CHAKARUN et al., 2013) (Figuras 2A e 2B).

Apesar do TCG ser uma lesão bem delimitada, seus bordos não são escleróticos, podendo apresentar em algumas situações aspecto em “saca bocado” no bordo metafisário. (TURCOTTE, 2006 e CHAKARUN et al., 2013). Por se tratar de uma lesão com crescimento rápido, característico das lesões agressivas, não se observa resposta reparativa de caráter osteogênico (ECKARDT e GROGAN, 1986).

O TCG geralmente pode apresentar trabeculações proeminentes, aspecto que não deve ser confundido com mineralização da matriz. Essas trabéculas consistem em neocortex periférico que surgem devido ao crescimento não uniforme da lesão, determinando erosões endosteais, com adelgaçamento e irregularidade do córtex e não representam septos verdadeiros (MOSER et al., 1990).

As lesões mais volumosas podem comprometer a diáfise, romper a cortical e invadir as partes moles circunjacentes (Figuras 2C e 2D). Embora apresentem um aspecto radiográfico agressivo, o padrão de destruição óssea do tipo permeativo, usual das lesões malignas, não é observado no TCG (ECKARDT e GROGAN, 1986; RASKIN et al., 2013).



Figura 2. Aspectos radiográficos clássicos do TCG. Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) evidenciando lesão osteolítica (seta), bem definida, sem bordos escleróticos ou reação periosteal, localizada no côndilo femoral lateral do joelho. Radiografia em anteroposterior (C) e perfil (D) evidenciando lesão osteolítica volumosa (seta), com limites parcialmente definidos, localizada na região metadiafisária distal do rádio, com extensão ao osso subcondral, rotura da cortical e invasão das partes moles adjacentes. Arquivo do INTO.

A reação periosteal pode ocorrer em até 30% dos casos e em geral se associa com fratura patológica (MURPHEY et al., 2001). Entretanto, reações periosteais do tipo espiculada, em “raios de sol” e formação do triângulo de Codman que promove o descolamento rápido do periósteo, aspectos radiográfico típico de lesões agressivas, devem levantar a suspeita de outras lesões como o osteossarcoma telangectásico (MOSER et al., 1990; MILLER, 2008).

Alguns parâmetros radiográficos sugeridos para auxiliar na avaliação da agressividade biológica do TCG são a medida da distância entre a superfície articular e o tumor, o percentual do osso ocupado pela massa tumoral e o diâmetro anteroposterior e médio-lateral da lesão (WANG et al., 2012). Em 90% dos pacientes, o TCG atinge o osso subcondral, levando por vezes ao abaulamento da superfície articular e comprometimento da cartilagem articular. Assim sendo, a medida da distância da superfície articular até o tumor é um elemento importante na avaliação inicial do paciente, que repercute diretamente na definição do planejamento cirúrgico (TURCOTTE, 2006). Entretanto, estudo realizado por PROSSER e colaboradores (2005) em que foram feitas medidas da distância do tumor até a superfície articular (menor do que um milímetro, entre um e cinco milímetros e mais de cinco milímetros), do percentual do osso ocupado pelo tumor e do diâmetro tumoral, não mostraram relação entre os parâmetros medidos e a ocorrência de recidiva.

O aspecto radiográfico permite ainda estabelecer o diagnóstico diferencial do TCG com outras lesões que envolvam a região metaepifisária, tais como o condroblastoma e o condrossarcoma de células claras. Entretanto, essas lesões tumorais apresentam, ao contrário do TCG, bordas escleróticas e contm calcificações no seu interior. Outras lesões como o cisto ósseo aneurismático, osteossarcoma telangectásico, tumor marrom,

histiocitoma fibroso maligno, fibrossarcoma, mieloma múltiplo e metástases devem ser incluídas no diagnóstico diferencial com o TCG (TURCOTTE, 2006; STACY et al., 2003).

Foi constatado em uma série de quatro casos que a avaliação radiográfica das lesões tratadas por curetagem e cimentação quando apresentam uma área de radiolucência na interface entre o osso e o cimento ósseo maior que 0,5 cm, sugere recorrência local da lesão (REMEDIOS et al., 1997). A confirmação do diagnóstico de recidiva nessas lesões tratadas deve ser feito por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética visando a orientação da biópsia (CHAKARUN et al., 2013).

1.5.2 Estadiamento radiográfico

O sistema de estadiamento de Enneking para os tumores ósseos malignos leva em consideração o grau de agressividade histológica da lesão (baixo grau ou G1 e alto grau ou G2), a extensão local (intracompartimental ou T1 e extracompartimental ou T2), e a presença ou ausência de metástases (M1 e M0). O estadiamento consiste de três estágios. O estágio III é considerado quando existe metástase regional ou a distância. Os estágios I e II são baseados no grau histológico do tumor. Cada estágio é subdividido em duas subcategorias (A, B) baseado na extensão local do tumor (ENNEKING et al., 1980; JAWAD et al., 2010).

O TCG, apesar de ser uma lesão agressiva, é classificado dentro do estadiamento para as lesões benignas e pseudotumorais e consiste de três categorias: latente, ativa e agressiva (ENNEKING et al., 1986).

Com o objetivo de individualizar a análise radiográfica do TCG, CAMPANACCI e colaboradores (1987) propuseram um sistema de estadiamento radiográfico específico para as lesões benignas e pseudotumorais, semelhante ao sistema proposto por ENNEKING

e colaboradores (1986). Os dois critérios de estadiamento estão representados na Tabela 1 e ilustrados na Figura 3.

Tabela 1. Comparação do sistema de estadiamento clínico-radiográfico segundo os critérios de ENNEKING (1986) e CAMPANACCI (1987).

Estágio/Grau	Enneking	Campanacci
I	Lesão indolente e biologicamente inativa	Lesão lítica circunscrita, sem sinais de agressividade (sem reação periosteal, massa em partes moles ou ruptura cortical)
II	Crescimento progressivo, limitado pelas barreiras naturais	Lesão radiograficamente com limites bem definidos, sem esclerose marginal
III	Localmente agressiva com correspondência com extensão para partes moles	Lesão com limites imprecisos ou mal definidos e evidência radiográfica de destruição cortical e invasão para partes moles

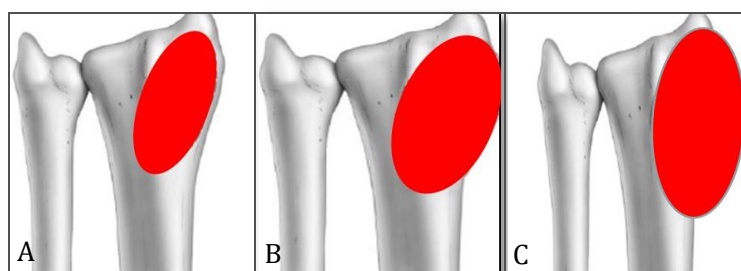


Figura 3. Diagrama ilustrativo do estadiamento radiográfico de Campanacci. (A) Estágio I caracterizado por lesão bem definida, restrita à cavidade medular, sem invasão de partes moles. (B) Estágio II caracterizado por lesão parcialmente definida, com abaulamento da cortical sem sinais de invasão das partes moles. (C) Estágio III ilustrado por lesão com ruptura da cortical e invasão das partes moles. Adaptado de ATHANASIAN, 2011.

O estadiamento clínico-radiográfico do TCG, baseado em parâmetros de agressividade local foi proposto visando orientar o tratamento quanto à extensão da ressecção cirúrgica da lesão (THOMAS e SKUBITZ, 2009). Em geral, lesões no estágio III são tratadas através de abordagem mais agressiva. Não há unanimidade entre os autores quanto à utilização do sistema de estadiamento clínico-radiográfico de Campanacci e Enneking na definição do planejamento cirúrgico inicial do TCG (WANG et al, 2012). ROCK (1990) e WUISMANN e colaboradores (1989) observaram um aumento sequencial das taxas de recorrência local com o aumento do estágio clínico-radiográfico. Entretanto, a maioria dos autores não considera o estadiamento clínico-radiográfico como fator prognóstico (CAMPANACCI et al., 1987; ROONEY et al., 1993; TURCOTTE et al., 2002; SZENDROI, 2004; PROSSER et al., 2005).

1.5.3 Tomografia computadorizada e Tomografia computadorizada com emissão de pósitrons

A Tomografia Computadorizada (TC) é um exame que usa radiação (raios-X) na composição das imagens, permitindo o diagnóstico das lesões baseado em suas densidades, medidas através de unidades Hounsfield (UH), em homenagem ao engenheiro britânico Godfrey Hounsfield, criador do primeiro aparelho de tomografia. Na escala, valores de 0 a 20 UH correspondem à água; 1000 UH ao ar; 300 a 350 UH aos ossos, -120 a 80 UH a gordura e densidade em torno de 50 UH corresponder aos músculos. O TCG tem a densidade semelhante a do músculo, situando-se entre 20 e 70 UH (SZENDROI, 2004). Em comparação com a radiografia convencional, o método permite uma melhor avaliação do envolvimento cortical, da associação com fratura patológica, da reação periosteal e do grau

de remodelamento ósseo e também é o estudo preferencial para a avaliação de implantes secundários nos pulmões (Figura 4) (MURPHEY et al., 2001).

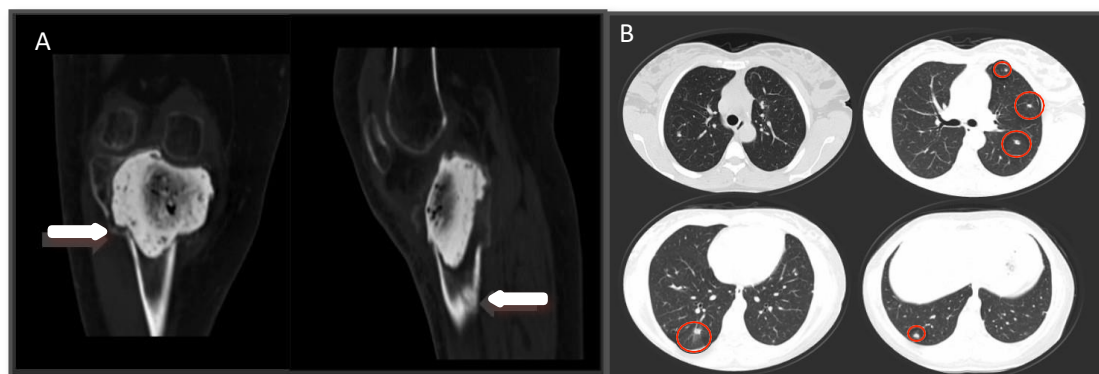


Figura 4. Avaliação do TCG por Tomografia Computadorizada. (A) Fratura (setas) da tíbia proximal em lesão recidivada de TCG. (B) Nódulos pulmonares (círculos) sugestivos de implantes secundários (metástases) em paciente com TCG. Arquivo do INTO.

A TC apesar de apresentar boa avaliação da cortical óssea e melhor avaliação das partes moles em relação à radiografia, nesse último aspecto ainda é inferior à RNM devido a sua menor resolução de contraste (Figura 5) (MURPHEY et al., 2001).

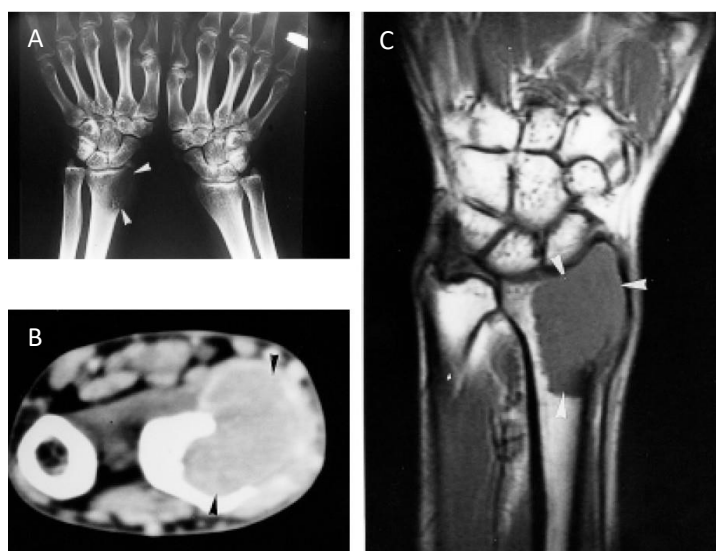


Figura 5- Avaliação do TCG por radiografia convencional, tomografia computadorizada e por ressonância nuclear magnética. Avaliação por radiografia convencional (A) e por tomografia computadorizada (B) do rádio distal sugere em ambos os exames comprometimento tumoral das partes moles (setas). Avaliação por RNM (C) mostra que a mesma lesão está restrita ao osso não confirmando a invasão das partes moles. Adaptado de MURPHEY et al., 2001.

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PETSCAN) é um método que utiliza moléculas de glicose marcadas como radioisótopo flúor-18 (FDG). O TCG pode mostrar aumento da avidéz pela fluorodexoglicose (FDG), o que está relacionado ao alto metabolismo das células tumorais. Entretanto, esse achado não é específico uma vez que lesões malignas e outras lesões como condroblastoma, sarcoidose, histiocitose e fibroma não ossificante podem apresentar valores elevados de captação deste radiomarcador (O'CONNOR et al., 2014; MUHEREMU e NIU, 2015).

1.5.4 Ressonância nuclear magnética

Em relação à radiografia convencional e à TC, o estudo por RNM por ter melhor resolução de imagem, permite uma avaliação mais detalhada do comprometimento das partes moles nas lesões localizadas nas extremidades (HOGEBOM et al., 1992) (Figura 6).



Figura 6. Avaliação do TCG por radiografia convencional e por ressonância nuclear magnética. Radiografia em perfil (A) e em anteroposterior (B) de lesão insuflante, osteolítica, com trabeculações, localizada no rádio distal e classificada como estagio II de Campanacci e Enneking por não mostrar evidências de invasão tumoral para as partes moles. O estudo por RNM (C) mostra invasão tumoral para as partes moles (seta), tratando-se, portanto, de uma lesão estagio III e não estagio II como havia sido classificada na radiografia convencional. Arquivo do INTO.

As imagens de RNM dos tumores ósseos se baseiam nas sequências convencionais e avançadas (COSTA et al., 2009).

Nas sequências convencionais em RNM há dois tipos de relaxamento, o *spin-lattice* (rotação-quadratura) ou T1 e o *spin-spin* (rotação-rotação) ou T2. Os tempos de

relaxamento são influenciados pelo tipo de tecido, podendo discriminar entre tecidos normais e tecidos com alterações estruturais causadas por processos patológicos. O sistema do equipamento realiza o armazenamento dos sinais emitidos pelos vários tecidos, sejam eles em T1, T2 ou qualquer outra sequência e, através de uma operação algorítmica, os transforma em imagens digitais. Tecidos com grande conteúdo de água livre têm tempo de relaxamento T1 e T2 prolongados, portanto geram pouca intensidade de sinal numa sequência ponderada em T1 (tempo de repetição - TR curto). As sequências ponderadas em T2 apresentam intensidade de sinal elevada (TR longo) (POOLEY, 2005). O TCG pode ser uma lesão completamente sólida ou complexa (sólido-cística), sendo que o componente sólido geralmente apresenta intensidade de sinal baixa nas sequências ponderadas em T1 e um pouco elevada em T2 em relação à musculatura (Figura 7) (MURPHEY et al., 2001).



Figura 7. Características do TCG no estudo por RNM. Plano coronal (A) e sagital (B) de lesão lobulada localizada no rádio distal com sinal intermediário em T1 e heterogêneo e pouco elevado em T2. Lesão lobulada na região metaepifisária distal do fêmur nas sequências ponderada em T1 e T2 no plano sagital (C e D), com áreas císticas. Lesão lobulada na região metaepifisária distal do fêmur nas sequências ponderada em T1 no plano coronal (E) e T2 no plano sagital (F) com múltiplos níveis líquido/líquido e conteúdo com sinal elevado em T1, sugestivo de conteúdo hemorrágico. Arquivo INTO.

Em cerca de 14% dos TCG, existe associação com cisto ósseo aneurismático, caracterizada pela presença de nível líquido/líquido. O uso de contraste endovenoso, que na RNM é o elemento químico gadolínio, promove redução do tempo de relaxamento T1 nos tecidos em que se encontra o composto. É interessante notar que as imagens de RNM não mostram o gadolínio propriamente dito, mas sim seu efeito paramagnético sobre os tecidos. Esta característica torna possível fazer a distinção entre as áreas císticas, não captantes de contraste e as áreas sólidas captantes de gadolínio, que permitem o diagnóstico diferencial com cisto ósseo aneurismático primário, que não capta contraste. Além disso, as imagens por RNM também possibilitam a orientação para o componente sólido das lesões durante a realização da biópsia (CHAKARUN et al., 2013). Em mais de 60% dos TCG existem depósitos de hemossiderina que acarretam redução importante do sinal da lesão nas sequências gradiente T2 (Figura 8). Esse fenômeno resulta do acúmulo extravascular de hemácias que ficam em contato direto com as células tumorais. Entretanto, acúmulos de hemossiderina podem ser observados em diversas outras lesões ósseas como o cisto ósseo, a displasia fibrosa e o hemangioma (AOKI et al., 1996).



Figura 8. Características do TCG no estudo por RNM. Lesão localizada no terço distal do fêmur, nas sequências ponderadas em T2 e T1 com supressão de gordura (FAT-SAT) após o uso de gadolínio no plano sagital (A e B), demonstrando o componente sólido da lesão com intensa impregnação heterogênea de contraste (seta). Lesão com áreas focais com sinal reduzido na sequência T2 gradiente pela provável presença de hemossiderina comprometendo o primeiro metacarpo (C) no plano coronal (C) e tíbia proximal no plano axial (D). Arquivo INTO.

As seqüências avançadas por RNM são baseadas na espectroscopia de prótons, perfusão e imagens ponderadas em difusão (DWI) e coeficiente de difusão aparente (ADC) das lesões (COSTA et al., 2011). A técnica da espectroscopia de prótons está bem estabelecida no diagnóstico dos tumores cerebrais, mama e próstata (KWOCK et al., 2006). A elevação da colina tem sensibilidade de 95% para a diferenciação dos tumores benignos e malignos do sistema musculoesquelético, mas possui baixa especificidade uma vez que tumores benignos altamente celulares como alguns TCG, podem ter elevação do pico da colina (Figura 9A) (SAH et al., 2008). A perfusão por RNM, por sua vez, é uma técnica capaz de demonstrar a angiogênese tumoral, mecanismo responsável pelo crescimento e disseminação da lesão. Embora o padrão hipervascular seja característico dos tumores malignos, o TCG (Figura 9B), cisto ósseo aneurismático, osteoblastoma, osteoma osteóide e granuloma eosinofílico também podem apresentar essa característica (LIBICHER et al., 2001; SAH et al., 2008).

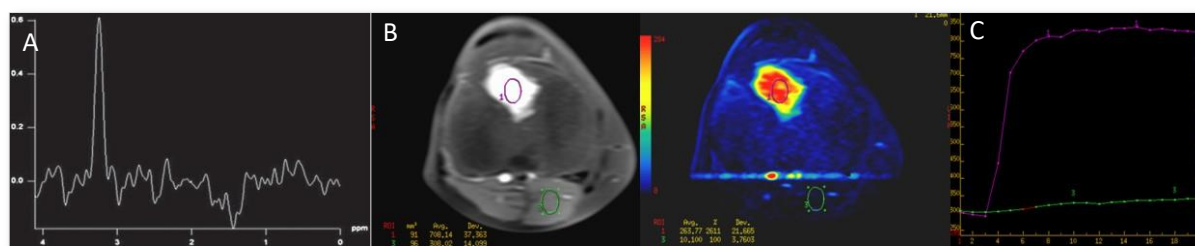


Figura 9. Estudo avançado por RNM. (A) Espectroscopia de prótons com pico de elevação de colina no TCG indicando alta celularidade. (B) Perfusão por RNM em TCG evidenciando padrão altamente vascularizado, característico de lesões tumorais malignas. (C) Representação gráfica demonstrando alta perfusão tumoral (linha rosa) em relação ao músculo (linha verde). Arquivo pessoal.

O estudo por difusão permite a análise quantitativa e qualitativa da celularidade tecidual e da integridade da membrana celular, uma vez que mede a movimentação das moléculas de água (movimento Browniano). O sinal por difusão é proveniente da movimentação das moléculas de água no espaço intravascular e nos espaços intra, extra e

transcelular. O grau de restrição da difusibilidade da água no tecido é inversamente proporcional a celularidade e a integridade da membrana. Portanto, a movimentação das moléculas de água é mais restrita em tecidos com alta celularidade, membranas celulares intactas e espaço extracelular reduzido. Tumores malignos apresentam alta celularidade e restrição da difusibilidade da água, característica esta que pode ser evidenciada no TCG devido ao seu alto componente celular e reduzido espaço extracelular (Figura 10) (COSTA et al., 2011).

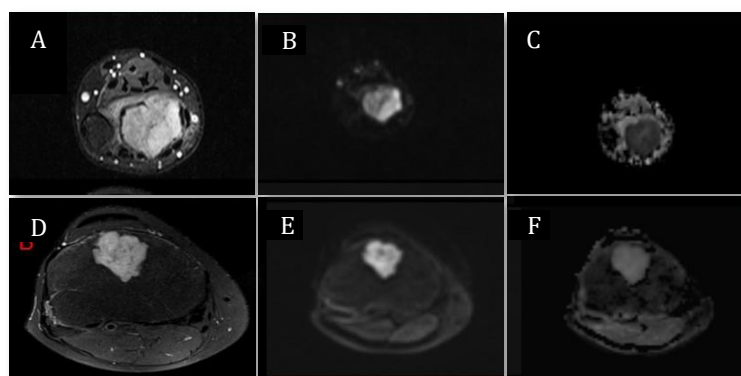


Figura 10. Estudo por RNM por difusão. Lesão no rádio distal na sequência T1 FAT-SAT pós-gadolinio no plano coronal (A), na sequência pesada em DWI e ADC no plano coronal (B e C) demonstrando restrição à difusão de água pela alta celularidade e pequeno espaço vascular. Lesão em tíbia proximal na sequência pesada em T1 FAT-SAT pós-gadolinio no plano axial (D), na sequência DWI (E) e ADC (F), sem sinais de restrição à difusão de água. Arquivo pessoal.

1.6. Justificativa

Segundo dados da Organização de Desenvolvimento Econômico (OECD Data, 2015), o investimento público em saúde no Brasil, de 2000 a 2013, representou 3,5% do Produto Interno Bruto (PIB). Em países desenvolvidos como Estados Unidos, Reino Unido, França e Canadá o investimento na saúde é de cerca de 7-8% do PIB. O elevado custo de exames de alta complexidade, como a RNM e os baixos investimentos na área da saúde pública, restringem o acesso da população atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a este tipo

de exame. O uso racional dos recursos públicos destinados à investigação diagnóstica de lesões tumorais ósseas deve ser estimulado, priorizando as situações em que a RNM apresentará impacto significativo na conduta terapêutica.

O Instituto Nacional de Traumatologia e Ortopedia (INTO), órgão do Ministério da Saúde (MS), é centro de referência para tratamento de alta e média complexidades ortopédicas. O tratamento das lesões neoplásicas, especialmente aquelas associadas a extensa destruição óssea como frequentemente ocorre no TCG, envolve um planejamento cirúrgico centrado nos aspectos radiográficos da lesão. Características intrínsecas da lesão e a avaliação do comprometimento tumoral das partes moles são fundamentais para a definição do estadiamento da doença e, conseqüentemente, da abordagem cirúrgica correta.

Classicamente, na etapa inicial é realizada uma avaliação de imagens pela radiografia convencional visando estabelecer o diagnóstico clínico do TCG e com posterior norteamento do planejamento cirúrgico. Apesar desta avaliação estar baseada em critérios bem definidos e ser amplamente adotada pelos especialistas em cirurgia oncológica, o seu grau de precisão é baixo quando comparado a exames com melhor qualidade de imagem como a RNM. Apesar da avaliação do TCG por RNM ser considerada uma etapa crítica neste delineamento terapêutico, devido ao seu custo, a sua realização ainda é limitada e priorizada nos pacientes com evidente invasão de partes moles.

A partir dos resultados desse estudo baseado em evidências, propomos um fluxograma para ser incluído na investigação pré-operatória de pacientes com diagnóstico de TCG tratados no INTO visando otimizar a indicação dos exames de RNM.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar a precisão diagnóstica da invasão de partes moles do TCG pela radiologia convencional e por ressonância nuclear magnética.

2.2 Específicos

1. Estadiar as lesões ósseas em imagens de radiografias, nas incidências em anteroposterior e perfil, utilizando os critérios de Campanacci e Enneking;
2. Avaliar o grau de concordância interobservadores no estadiamento radiográfico, utilizando os critérios de Campanacci e Enneking;
3. Avaliar as lesões ósseas em imagens de ressonância nuclear magnética em aparelho de alto campo (1,5 Teslas), nas ponderações T2 e T1 antes e após o uso de gadolínio para investigar a invasão de partes moles;
4. Avaliar os índices de concordância dos achados radiográficos e de ressonância nuclear magnética na avaliação da invasão de partes moles;
5. Avaliar o índice de concordância do diagnóstico de invasão de partes moles por imagem de ressonância nuclear magnética com o diagnóstico histopatológico

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes

Entre janeiro de 2012 e janeiro de 2015, 125 pacientes foram diagnosticados clinicamente com TCG no INTO sendo considerados elegíveis para participar deste estudo. Após a avaliação inicial, que constou da análise do prontuário para obtenção dos dados clínicos, laboratoriais e epidemiológicos foram excluídos 25 pacientes com lesões recidivadas, cinco pacientes cujo exame radiográfico estava documentado com menos de duas incidências ou a imagem era de baixa qualidade técnica, 32 pacientes sem documentação de RNM e quatro pacientes que realizaram exames em aparelho de campo aberto, 28 pacientes com exames radiográficos realizados com diferença temporal de mais de 30 dias em relação à ressonância magnética, quatro pacientes sem confirmação histológica de TCG e em seis pela ausência de informações no prontuário ou pelo abandono do acompanhamento clínico. Após a aplicação dos critérios de exclusão permaneceram no estudo 21 pacientes de ambos os gêneros com idade entre 11-68 anos. Este estudo foi submetido ao CEP do INTO tendo sido aprovado (Parecer 666.856, Anexo I) e isentado no parecer da necessidade de assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 Métodos

3.2.1 Avaliação por radiologia convencional

Todas as imagens foram avaliadas no Serviço de Imagem do INTO utilizando o programa mDicom Server, definidas no padrão DICOM (Microdata). As radiografias

utilizadas na análise apresentavam boa qualidade técnica e possuíam pelo menos duas incidências ortogonais do local da lesão.

3.2.2 Aspectos radiográficos e estadiamento das lesões

As radiografias foram avaliadas de forma independente por três radiologistas, sem o conhecimento prévio das imagens de RNM e da identidade dos pacientes. A avaliação das radiografias foi feita no máximo em cinco exames por dia para evitar que o cansaço físico e mental do examinador interferisse na avaliação. Além dos parâmetros utilizados para o estadiamento de Campanacci e Enneking, as imagens também foram avaliadas quanto à presença de trabeculação. Na definição do estadiamento das lesões foram utilizados os seguintes parâmetros:

Estágio I: Lesão lítica, bem delimitada e restrita a cavidade medular, com ou sem esclerose marginal, sem evidências de reação periosteal e sem extensão tumoral para partes moles (cortical íntegra);

Estágio II: Lesão lítica, bem delimitada, abaulada, sem esclerose marginal, comprometendo a superfície endosteal, sem evidências de ruptura do osso cortical;

Estágio III: Lesão em geral grande, com limites imprecisos ou mal definidos, com ruptura do osso cortical e evidência radiográfica de extensão tumoral para as partes moles.

Após a análise individual das imagens de cada um dos pacientes, as lesões foram estratificadas nos estágios I, II e III.

3.2.3 Avaliação por Ressonância nuclear magnética

As imagens de RNM foram obtidas em aparelhos de alto campo de 1.5 Teslas, nas sequências ponderadas em T1 e T2 em T1 com supressão de gordura, antes e após o uso

endovenoso de gadolínio. As lesões também foram caracterizadas, de acordo com a intensidade de sinal, nas sequências pesadas em T1 e T2 e o realce de contraste na sequência pesada em T1. Em virtude dos exames terem sido realizados em diferentes instituições, não foi possível padronizar o protocolo com relação ao tempo de repetição (TR), tempo de eco (TE) e os planos do estudo (sagital, coronal e axial).

As imagens das RNM foram avaliadas sem o conhecimento das radiografias e sem a identificação dos pacientes. A investigação da lesão na RNM foi direcionada para a detecção de invasão tumoral para as partes moles e era confirmada quando a lesão ultrapassava a cortical e atingia os planos mioadiposos adjacentes. Após a análise das imagens foi definida a presença ou ausência de invasão das partes moles.

3.2.4 Diagnóstico histopatológico de invasão de partes moles

Todos os exames histopatológicos (biópsias e peças cirúrgicas) foram realizados no Serviço de Anatomia Patológica do INTO. Por questões técnicas as amostras representadas por fragmentos teciduais (biópsias) ou provenientes de curetagem não foram avaliadas quanto a possibilidade de invasão de partes moles. Nas peças cirúrgicas foram utilizados os seguintes parâmetros histológicos no diagnóstico de invasão de partes moles: ruptura do osso compacto relacionado diretamente com a presença de células fusiformes, estromais e células gigantes nos tecidos muscular, conjuntivo e/ou adiposo. A confirmação histopatológica foi utilizada como padrão ouro para o diagnóstico de invasão de partes moles.

3.2.5 Diagnóstico de recidiva e metástase pulmonar

Todos os pacientes foram avaliados em radiografias de tórax nas incidências

posteroanterior (PA) e perfil para investigação de nódulos pulmonares sugestivos de implantes tumorais secundários. A ocorrência de recidiva foi investigada por busca ativa nos prontuários durante o período de execução do projeto.

3.2.6 Análise e correlação dos resultados das imagens

Uma vez determinado o estágio radiográfico da lesão por cada um dos examinadores, através do estadiamento de Campanacci e Enneking, foi considerado o estágio final aquele mais frequente entre os avaliadores. O diagnóstico de invasão de partes moles na RNM foi confrontado com o escore radiográfico de Campanacci e Enneking individualmente em cada paciente.

3.3 Análise Estatística

Para a análise de concordância entre os três radiologistas na definição dos estágios das lesões (I, II ou III), foi calculado o índice de concordância Kappa com intervalo de confiança de 95%, de acordo com o método de LANDIS e KOCH (1977). A concordância entre os observadores foi interpretada conforme a Tabela 1, obtida no endereço eletrônico <http://www.biochemia-medica.com/category/tags/biostatistics>.

Tabela 2. Valores de kappa para o nível de concordância entre observadores.

Valor de Kappa	Nível de concordância	% confiança dos dados
0-,20	Nenhum	0-4%
,21-,39	Mínimo	4-15%
,40-,59	Fraco	15-35%
,60-,79	Moderado	35-63%
,80-,90	Forte	64-81%
Acima ,90	Quase perfeito	82-100%

4 RESULTADOS

4.1 Características demográficas dos pacientes e distribuição das lesões.

A partir de uma amostra inicial constituída por 125 pacientes, após a aplicação dos critérios de exclusão, foram considerados elegíveis para permanecer no estudo 21 pacientes. A idade do grupo de pacientes variou entre 11 e 68 anos (mediana 31 anos) sendo 61,9% (13/21) do gênero feminino. As lesões eram localizadas no fêmur distal (n=5), tíbia proximal (n=5), rádio distal (n=5), metacarpo (n=2), fíbula proximal (n=1), ulna proximal (n=1), metatarso (n=1) e ísquio (n=1) (Figura 11 e Tabela 3).

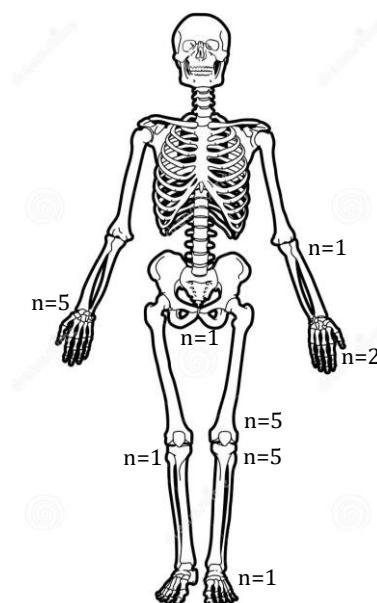


Figura 11. Distribuição das lesões do TCG no esqueleto apendicular e axial.

Tabela 3. Características demográficas dos pacientes e distribuição das lesões.

Identificação	Idade (anos)	Gênero	Local da lesão
<i>EBS</i>	25	F	Fêmur distal
<i>JCGO</i>	68	F	Fêmur distal
<i>PVCBB</i>	28	M	Fêmur distal
<i>UNM</i>	29	M	Fêmur distal
<i>JSS</i>	24	F	Fêmur distal
<i>MGP</i>	35	F	Tíbia proximal
<i>FGS</i>	22	M	Tíbia proximal
<i>NRMG</i>	11	F	Tíbia proximal
<i>PBS</i>	35	F	Tíbia proximal
<i>VFC</i>	22	F	Tíbia proximal
<i>LCLF</i>	31	F	Rádio distal
<i>MMD</i>	44	F	Rádio distal
<i>MPGS</i>	38	M	Rádio distal
<i>FLLF</i>	21	M	Rádio distal
<i>VMS</i>	50	F	Rádio distal
<i>WCFJ</i>	57	M	Metacarpo
<i>JFF</i>	57	M	Metacarpo
<i>GTP</i>	32	F	Ulna proximal
<i>JFO</i>	63	M	Fíbula proximal
<i>MFGP</i>	28	F	Metatarso
<i>FMM</i>	30	F	Ísquio

F= Feminino; M=Masculino

4.2 Estadiamento radiográfico

Dos 21 pacientes analisados, dois (9,5%) foram classificados como estágio I de Campanacci e Enneking, nove pacientes (42,9%) como estágio II e dez (47,6%) com estágio III considerando-se o estágio prevalente na avaliação individual das lesões (Anexo II).

A concordância no estadiamento radiográfico das lesões entre os três observadores foi alta ($\kappa=0,833$; $p<0,001$), considerando a faixa de valores de Kappa entre 0,81-0,99 na categoria de concordância alta (Tabela 4).

Tabela 4. Variação interobservadores no estadiamento radiográfico do TCG segundo o teste de Kappa.

Estágio	Valor Kappa	Valor p	IC
1	0.783	<0.001	1.0-0.536
2	0.809	<0.001	1.0-0.562
3	0.871	<0.001	1.0-0.624
Geral	0.833	<0.001	1.0-0.628

IC=Intervalo de confiança

4.2.1 Lesões classificadas no Estágio I de Campanacci e Enneking

As duas lesões classificadas no estágio I (Figuras 12 e 13) eram restritas a medular, não tinham evidências radiográficas de invasão para as partes moles e eram localizadas no esqueleto axial (Figura 12) e apendicular (Figura 13). A lesão localizada no ramo isquiopubiano era puramente osteolítica e a lesão da tíbia proximal apresentava trabeculações.

No exame de RNM a lesão do ramo isquiopubiano (Figura 12) apresentava sinal homogeneamente intermediário em T1 e levemente hiperintensa em T2 e realce homogêneo de contraste sem evidências de comprometimento tumoral das partes moles. A lesão da tíbia (Figura 13) apresentava sinal heterogêneo, predominantemente intermediário em T1 e hiperintenso em T2, com área de degeneração cística na porção central e focos hemorrágicos, com realce irregular de contraste e invasão das partes moles nas porções anterior e posterior. Em nenhum dos dois pacientes foi possível obter a comprovação

histopatológica da presença ou ausência de invasão de partes moles por se tratar, em ambos os casos, de amostras obtidas por biópsia ou por curetagem da lesão. Não se observou nesses dois pacientes, durante o período de realização do estudo, a ocorrência de implantes pulmonares secundários ou de recidiva.



Figura 12. Lesão do ramo isquiopubiano esquerdo em mulher com 30 anos (FMM). Radiografia em anteroposterior (A) e oblíqua (B) de lesão totalmente osteolítica, bem definida de contorno lobulado, restrita a medular óssea do ramo isquiopubiano. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano axial (C) e hiperintensa em T2 FAT-SAT no plano coronal (D). Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT no axial (E) e sagital (F), a impregnação de contraste é homogênea, sem sinais de ruptura da cortical e invasão de partes moles (seta).



Figura 13. Lesão da tíbia proximal em mulher com 35 anos (MGP). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva com trabeculações, de contorno lobulado, envolvendo a região metadiafisária proximal da tíbia, restrita a medular óssea. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1, com focos de sangramento, no plano sagital (C) e heterogêneo em T2 FAT-SAT, contendo área cística de permeio no plano axial (D). Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT no plano axial (E) e sagital (F), a impregnação de contraste é irregular, com invasão para as partes moles no aspecto posterior e anterior (seta).

4.2.2 Lesões classificadas no Estágio II de Campanacci e Enneking

As lesões dos nove pacientes classificadas no estágio II (Figuras 14-22) eram localizadas no esqueleto apendicular, tinham contorno lobulado e eram líticas (duas puramente osteolíticas e oito com trabeculações). Todas tinham caráter expansivo determinando abaulamento da cortical. Na RNM mostravam sinal intermediário em T1 e sinal predominantemente elevado em T2. Algumas lesões apresentavam áreas císticas (Figuras 14, 15, 17-20, e 22) e outras apresentavam depósito de hemossiderina/ferritina (Figuras 15, 16, 20, 21). Após o uso de contraste, o caráter sólido da lesão foi confirmado com realce heterogêneo de contraste. Em um paciente houve recidiva após o tratamento cirúrgico (Figura 19) e nenhum deles desenvolveu implantes pulmonares secundários até a conclusão do estudo



Figura 14. Lesão da tíbia proximal em mulher com 22 anos (VFC). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, com trabeculações e contorno lobulado, na região metadiáfisária proximal da tíbia, determinando leve abaulamento cortical. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano sagital (C) e heterogêneo em T2 FAT-SAT, contendo pequenas áreas císticas de permeio, no plano coronal (D). Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT nos planos axial (E) e sagital (F), a impregnação de contraste é irregular, com invasão de partes moles na face posterior (seta).



Figura 15. Lesão do rádio distal em homem com 21 anos (FLLF). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, com trabeculações e contorno lobulado, com leve abaulamento da cortical do rádio distal. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano coronal (C) e heterogêneo em T2 FAT-SAT no plano sagital (D), contendo septações e baixo sinal sugerindo depósito de hemossiderina/ferritina. Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT no plano axial (E) e coronal (F), a impregnação de contraste é irregular e observa-se rotura da cortical na face ventral do rádio com invasão de partes moles (seta).

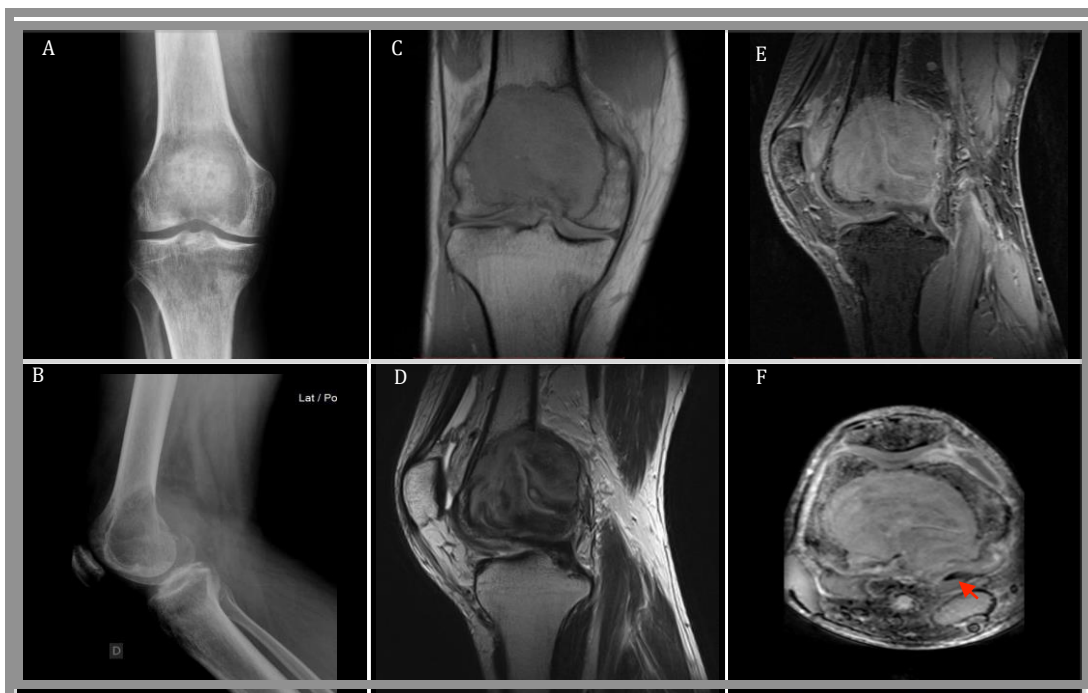


Figura 16. Lesão do fêmur distal em homem com 29 anos (UNM). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, de contorno lobulado, na região metadiafisária distal do fêmur, com leve abaulamento cortical. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano coronal (C) e heterogênea em T2 no plano sagital (D), com depósito de hemossiderina/ferritina de permeio. Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT no plano sagital (E) e axial (F), a impregnação de contraste é irregular, com invasão de partes moles na porção posterior do fêmur (seta).



Figura 17. Lesão do metacarpo em mulher com 57 anos (WCFJ). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, com trabeculações e contorno lobulado, envolvendo o terceiro metacarpo, determinando abaulamento cortical. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 nos planos coronal (C) e axial (D) e heterogênea com áreas císticas em T2 FAT-SAT no plano sagital (E). Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT no plano axial (F), a impregnação de contraste é irregular com invasão de partes moles no aspecto ventral (seta).



Figura 18. Lesão da ulna proximal em mulher com 32 anos (GTP). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, com trabeculações e contorno lobulado, determinando abaulamento da cortical do olécrano da ulna proximal. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano axial (C) e heterogênea em T2 FAT-SAT no plano sagital (D), contendo áreas císticas de permeio. Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT nos planos axial (E) e sagita (F), a impregnação de contraste é irregular com rotura da cortical na face posterior da ulna (seta) e invasão de partes moles.



Figura 19. Lesão do metatarso em homem com 28 anos (MFGP). Radiografia em anteroposterior (A) e oblíqua (B) de lesão osteolítica expansiva, com trabeculações e contorno lobulado, envolvendo o primeiro metatarso, determinando abaulamento cortical. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano sagital (C) e heterogênea em T2 FAT-SAT no plano axial (D), contendo depósito de hemossiderina/ferritina de permeio. Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT nos planos sagital (E) e coronal (F), a impregnação de contraste é irregular, com invasão de partes moles no aspecto plantar e lateral (seta).

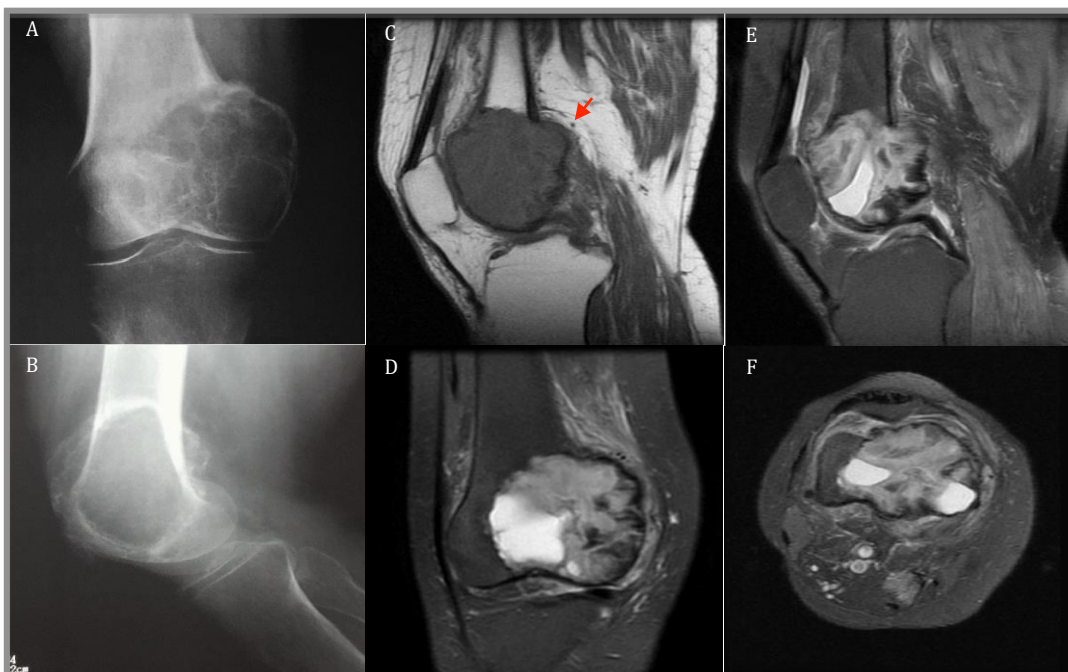


Figura 20. Lesão do fêmur distal em mulher com 68 anos (JCGO). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, com trabeculações e contorno lobulado, determinando abaulamento da cortical do côndilo femoral medial do fêmur distal do joelho direito. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano sagital (C) e heterogêneo em T2 FAT-SAT, contendo áreas císticas, nos planos coronal, sagital e axial (D, E, F) com depósitos de hemossiderina/ferritina de permeio. Observa-se rotura da cortical na face posterior do fêmur (seta) com invasão de partes moles.



Figura 21. Lesão do rádio distal em mulher com 31 anos (LCLF). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, com trabeculações e contorno lobulado, determinando abaulamento da cortical do rádio distal. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano coronal (C) e heterogêneo predominantemente elevado em T2 FAT-SAT no plano coronal (D). Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT no plano sagital e axial (E e F), a impregnação de contraste é irregular, com invasão de partes moles na face ventral do rádio (seta).



Figura 22. Lesão do fêmur distal em mulher com 25 anos (EBS). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) com lesão osteolítica, bem definida, de contorno lobulado, restrita a medular óssea e determinando leve abaulamento da cortical do côndilo femoral lateral do joelho direito. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano sagital (C) e hiperintensa em T2 FAT-SAT no plano coronal (D) contendo áreas císticas de permeio. Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT nos planos sagital e axial (E e F), a impregnação de contraste é irregular com rotura da cortical e invasão tumoral das partes moles da face posterior do joelho (setas).

4.2.3 Lesões classificadas no Estágio III de Campanacci e Enneking

As dez lesões classificadas como estágio III de Campanacci (Figuras 23-32) eram localizadas no esqueleto apendicular e apresentavam rotura cortical associada ao aumento de volume nas partes moles. Em dois paciente deste grupo houve recidiva após o tratamento cirúrgico (Figuras 28 e 32) e em outro (Figura 30) foi observada a ocorrência de implantes pulmonares secundários, todos observados em exames de imagem de controle dentro do primeiro ano após o diagnóstico histopatológico de TCG.

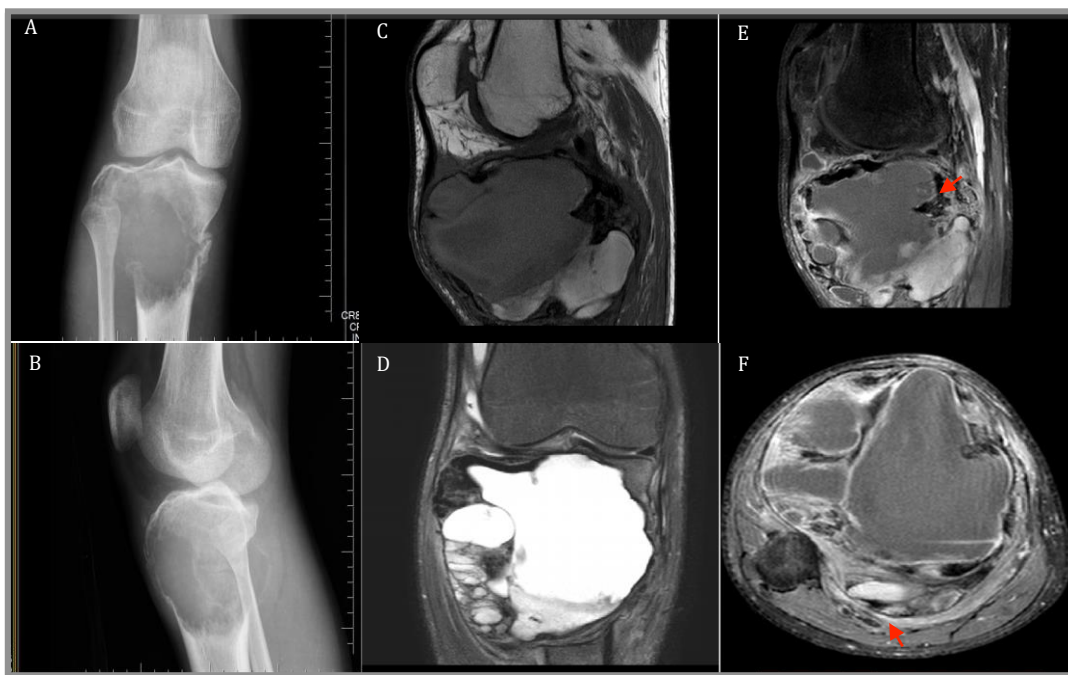


Figura 23. Lesão da tíbia proximal em homem com 22 anos (FGS). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica, de limites imprecisos, com aumento das partes moles da face posterolateral da região metadiafisária proximal da tíbia direita. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano sagital (C) com áreas sugestivas de sangramento e heterogênea em T2 FAT-SAT com focos de hemossiderina/ferritina de permeio no plano coronal (D). Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT no plano sagital e axial (E e F), a impregnação de contraste é irregular e mais periférica com invasão da lesão para as partes moles da face posterior do joelho (setas).



Figura 24.

Lesão da tíbia proximal em mulher com 35 anos (PBS). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, de contorno lobulado, envolvendo a região metadiafisária proximal da tíbia, com aumento das partes moles na face posterior do joelho. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano coronal (C) e axial (D) e heterogênea em T2 FAT-SAT nos planos coronal (E) e axial (F), contendo múltiplas áreas císticas de permeio, com invasão de partes moles na face posterior (seta).



Figura 25.

Lesão do metacarpo em mulher com 57 anos (JFF). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, de contorno lobulado, envolvendo o primeiro metacarpo, com aumento das partes moles. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano coronal (C) e heterogênea em T2 FAT-SAT e T2 gradiente no plano axial (D) e (E), contendo áreas císticas e de depósito de hemossiderina/ferritina de permeio. Após o uso endovenoso de gadolínio (F), a impregnação de contraste é irregular com invasão de partes moles no aspecto dorsal (seta).

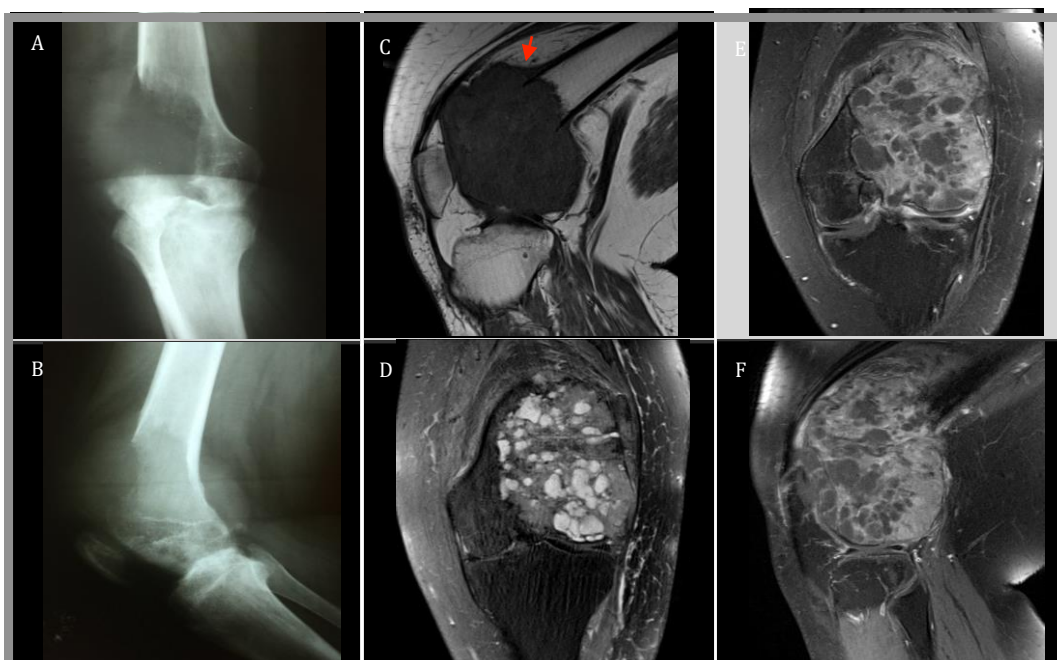


Figura 26.

Lesão do fêmur distal em homem com 28 anos (PVCBB). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de volumosa lesão osteolítica expansiva com contorno lobulado, envolvendo a face lateral da região metadiafisária distal do fêmur, com aumento das partes moles adjacentes. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano sagital (C) e heterogênea em T2 FAT-SAT no plano coronal(D), contendo áreas císticas de permeio. Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT nos planos coronal (E) e sagital (F), a impregnação de contraste é irregular, com invasão de partes moles (seta).



Figura 27. Lesão do rádio distal em homem com 38 anos (MPGS). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, com trabeculações e contorno lobulado, determinando abaulamento da cortical do radio distal e aumento das partes moles. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano coronal (C) e heterogêneo predominantemente hiperintensa em T2 FAT-SAT no plano sagital (D). Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT nos planos coronal (E) e axial (F), a impregnação de contraste é irregular, com invasão de partes moles na face lateral do rádio (seta).



Figura 28. Lesão da tíbia proximal em menina com 11 anos (NRMG). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de extensa lesão osteolítica expansiva, de limites imprecisos envolvendo a região metadiáfisária proximal da tíbia com extensão para as partes moles. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano sagital (C) e heterogêneo em T2 FAT-SAT no plano sagital (D), contendo áreas císticas de permeio. Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT nos planos sagital (E) e axial (F), a impregnação de contraste é irregular, com invasão de partes moles (seta).



Figura 29. Lesão do rádio distal em mulher com 44 anos (MMD). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, com trabeculações e contorno lobulado, envolvendo a região metadiafisária distal do rádio, determinando abaulamento cortical com aumento das partes moles. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano coronal (C) e heterogênea em T2 FAT-SAT no plano coronal (D), contendo áreas císticas de permeio. Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT no plano axial (E) e sagital (F), a impregnação de contraste é irregular com invasão de partes moles na face ventral (seta).



Figura 30. Lesão da fíbula proximal em homem com 63 anos (JFO). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, com trabeculações e contorno lobulado, com abaulamento da cort 59 fíbula proximal e aumento das partes moles adjacentes. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano coronal (C) e heterogênea em T2 FAT-SAT no plano coronal (D), contendo áreas císticas de permeio. Após o uso endovenoso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT no plano sagital (E) e coronal (F), a impregnação de contraste é irregular com invasão de partes moles na face medial da fíbula (seta).

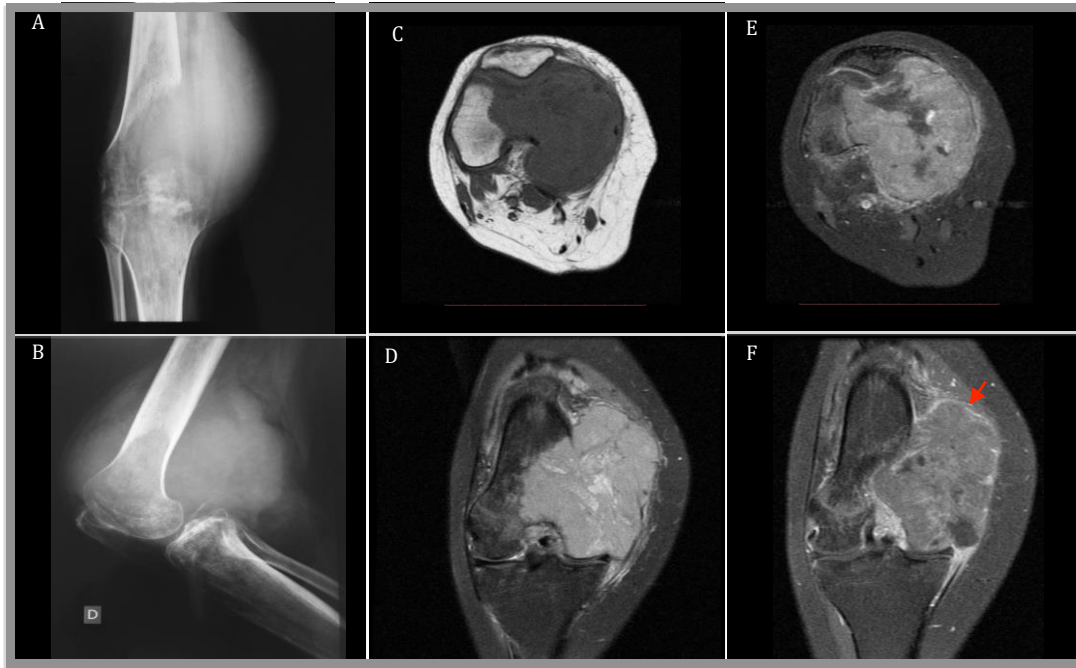


Figura 31. Lesão do fêmur distal em mulher com 24 anos (JSS). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de volumosa lesão osteolítica expansiva, de limites imprecisos, no fêmur distal com aumento das partes moles. Na RNM a lesão tem sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano axial (C) e heterogênea em T2 FAT-SAT no plano coronal (D), com áreas císticas de permeio. Após o uso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT no plano axial (E) e coronal (F), a impregnação de contraste é irregular, com invasão de partes moles na face medial (seta).

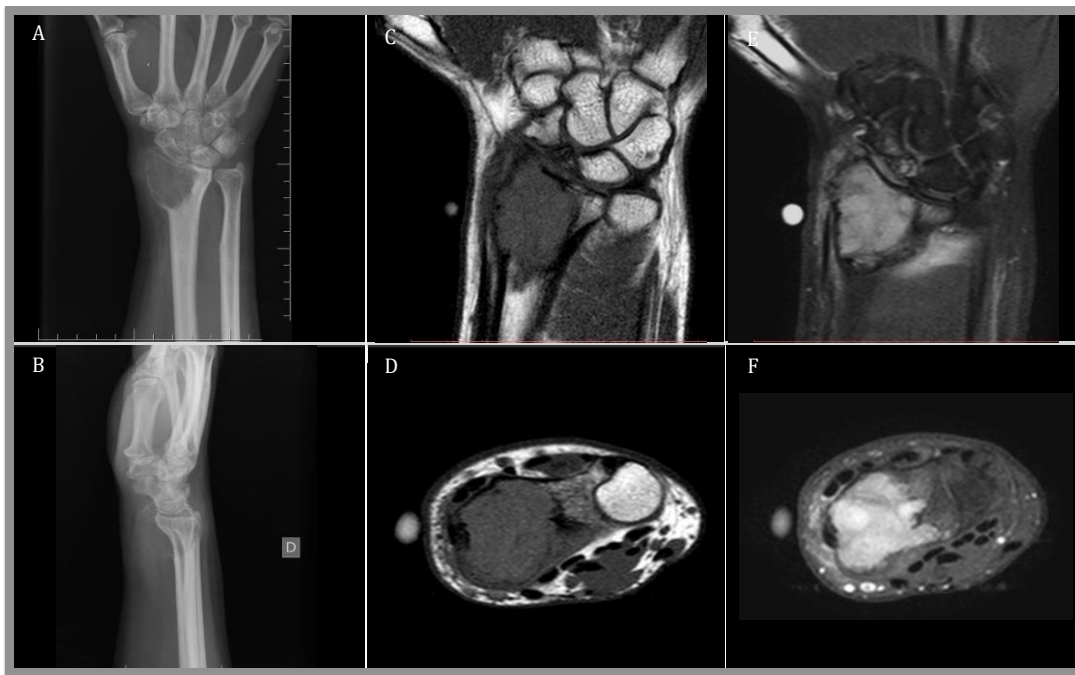


Figura 32. Lesão no rádio distal em mulher com 50 anos (VMS). Radiografia em anteroposterior (A) e perfil (B) de lesão osteolítica expansiva, com trabeculações e contorno lobulado na região metadiafisária distal do rádio, com leve abaulamento cortical. Na RNM a lesão apresenta sinal intermediário na sequência ponderada em T1 no plano coronal (C) e heterogênea em T2 FAT-SAT no plano coronal (D), com áreas císticas de permeio. Após o uso de gadolínio na sequência T1 FAT-SAT no plano coronal (E) e axial (F), a impregnação de contraste é irregular, com invasão de partes moles nas faces medial e posterior do rádio (seta).

4.3 Relação entre o diagnóstico de invasão de partes moles pelos métodos de imagem e com o diagnóstico histopatológico

4.3.1 Radiografia convencional e ressonância nuclear magnética

Um dos dois pacientes com lesão classificada no estágio I e todos os pacientes classificados no estágio II pelo exame radiográfico, apresentavam invasão de partes moles no estudo por RNM.

4.3.2 Ressonância nuclear magnética e histopatologia

O diagnóstico de invasão de partes moles por RNM foi confirmado em todos os pacientes (n=16) nos quais foi realizada a avaliação histopatológica na peça cirúrgica.

Os estágios radiográficos individuais, o diagnóstico de invasão tumoral de partes moles por RNM e pelo exame histopatológico, a ocorrência de recidiva e de metástase pulmonar nos 21 pacientes da série estão listados no ANEXO III.

5 DISCUSSÃO

O Tumor de Células Gigantes do osso embora seja classificado como sendo uma lesão tumoral benigna, possui alto potencial de agressividade local e frequentemente leva a destruição óssea extensa. Em geral o TCG cursa com altos índices de recidiva e mais raramente, está associado com a ocorrência de metástase pulmonar. Frente a esta imprevisibilidade em relação ao comportamento biológico do TCG (LAUSTEN et al., 1996; TUCORTTE et al. 2002), o diagnóstico preciso e a abordagem cirúrgica correta são fatores determinantes na evolução e no prognóstico da doença.

O TCG acomete prioritariamente adultos jovens com idade entre 20-45 anos e raramente é diagnosticado em crianças e em indivíduos depois da sexta década de vida. E, segundo KLENKE et al. (2011), quando diagnosticados na faixa etária mais alta, estão associados com menores índices de recidiva. Apesar da idade média dos pacientes da nossa casuística (35,25 anos) estar dentro da faixa etária onde se concentra o pico de ocorrência do TCG, cinco dos 21 pacientes da série tinham entre 50-68 anos e um paciente era uma criança de 11 anos. A avaliação desses seis pacientes mostrou que todos tinham comprometimento tumoral das partes moles na época da cirurgia, dois pacientes (11 e 50 anos) evoluíram com recidiva e um (65 anos) com metástase pulmonar.

Como já está bem estabelecido na literatura, existe uma relação importante entre a invasão para partes moles e maiores índices de recidiva (KIVIOJA et al., 2008). Apesar do relato do efeito protetor da idade mais avançada sobre os índices de recidiva (KLENKE et al., 2011), resultados de uma série de casos que reuniu uma das maiores casuísticas da literatura, com 621 pacientes, NIU et al. (2012) demonstraram não haver relação entre idade e a recorrência local. Na nossa casuística, é provável que o comprometimento das

partes moles tenha sido um fator mais preponderante para a evolução mais agressiva do TCG (três recidivas e uma metástase pulmonar) do que a idade, que variou de 11 a 63 anos. Em nenhum desses quatro pacientes a lesão era localizada no esqueleto axial, também considerado um possível fator de risco para recidiva e metástase (CHAN et al., 2015).

A prevalência do TCG no gênero feminino na proporção de 1,5 : 1 (SZENDROI, 2004) foi confirmada na nossa casuística (1,63 mulheres : 1 homem). As localizações das lesões também estão de acordo com a distribuição relatada na literatura (MANKIN e HORNICEK, 2005; DELAGARZA-MONTANO et al., 2015), com a maioria dos tumores situados na região do joelho e no rádio distal.

Apesar do avanço nos métodos diagnósticos, em especial dos exames de imagem, os índices de recidiva do TCG ainda são muito elevados e parecem ter relação direta com a ressecção incompleta da lesão (YU et al., 2010). O planejamento cirúrgico correto depende da precisão do diagnóstico inicial que, por sua vez, influenciará diretamente o curso clínico da doença. A radiografia convencional e a RNM com contraste são os principais exames de imagem que devem ser utilizados para o diagnóstico, estadiamento, avaliação da resposta ao tratamento e acompanhamento de recorrência local do TCG (VERSTRAETE et al., 1996; VAN DER WOUDE et al., 1998).

O estudo radiográfico é um exame de baixa complexidade e grande acessibilidade à população em geral. Na radiografia convencional a imagem do TCG é muito característica, representada por lesão excêntrica, lítica, sem esclerose, calcificações ou reação periosteal, em geral localizada na região metaepifisária dos ossos longos, podendo comprometer a região subarticular e com uma zona estreita de transição com a cavidade medular. Em geral a lesão tem uma zona estreita de transição com a cavidade medular e, a ampliação

desta zona de transição, a ruptura da cortical e a extensão para as partes moles são sinais de agressividade, facilmente identificados no exame radiográfico (MURPHEY et al., 2001; CHAKARUM et al., 2013). Frente à abrangência das informações obtidas através de um exame de fácil acesso e de baixo custo, o sistema de classificação proposto por Campanacci e Enneking passou a ser utilizado como importante ferramenta diagnóstica do TCG.

A classificação de Campanacci e Enneking para tumores benignos utiliza a radiografia convencional para o estadiamento do TCG, que pela sua simplicidade, permite fácil comunicação entre os especialistas. No nosso estudo, três radiologistas avaliaram de forma independente e sem conhecimento da história clínica dos pacientes as imagens do RX nas incidências anteroposterior e perfil, visando definir o estágio (I, II ou III) das lesões. A simplicidade da classificação foi demonstrada pela homogeneidade entre os resultados, com alto grau de concordância entre os avaliadores, confirmada pelos índices de Kappa. O grau de concordância entre os radiologistas foi bom para as lesões classificadas como estágio I e II (valor de Kappa de 0,78 e 0,80 respectivamente) e muito bom para as lesões classificadas no estágio III (valor de Kappa de 0,87).

CAMPANACCI et al. (1987), evidenciaram em um estudo com 327 casos de TCG que 10 lesões (3%) foram classificadas no estágio I, 207 lesões (63%) no estágio II e 89 (27%) no estágio III. Em uma série de 349 casos de TCG, ERRANI e colaboradores (2010), observaram predomínio de lesões no estágio II (200 lesões), correspondendo a 57,3%, seguido pelo estágio III (136 lesões, 38,9% da amostra) e pelo estágio I com 13 lesões, correspondendo a 3,7% do total da amostra. Em ambas as séries de casos, os estágios II e III de Campanacci foram os mais prevalentes. Este mesmo padrão de distribuição das lesões foi encontrado na nossa série com concentração dos pacientes nos estágios II (43%)

e III (48%). Independentemente das causas para a maior concentração de pacientes na época do diagnóstico inicial nos estágios II e III, é possível que este mesmo padrão de distribuição observado na nossa série também esteja relacionado com o perfil do paciente que é tratado no INTO. Por se tratar de um centro de referência nacional em alta complexidade ortopédica há uma maior convergência e, conseqüentemente, maior concentração de casos clinicamente mais complexos, como as lesões nos estágios II e III.

Com o avanço das técnicas de investigação diagnóstica por imagem, especialmente da RNM, a validade da classificação de Campanacci e Enneking com a categorização das lesões do TCG baseada apenas em imagens de radiografias convencionais, vem sendo progressivamente questionada (WANG et al., 2012; HEIJDEN et al., 2014). A RNM, além de ser um exame de maior precisão no diagnóstico da invasão das partes moles, também é mais sensível do que a avaliação radiográfica no diagnóstico de recidiva (MURPHEY et al., 2001). Nas radiografias convencionais a recidiva é diagnosticada com base na presença de osteólise focal em torno da área previamente tratada. Nas imagens de RNM o diagnóstico se baseia em achados mais concretos como a visualização de lesão com intensidade de sinal alta na sequência ponderada em T2 e realce precoce de contraste com sinais de hiperperfusão (VERSTRAETE e LANG, 2000).

Uma vez excluído o papel do tipo de abordagem cirúrgica nos índices de recorrência local do TCG, o principal fator independente para recidiva é o envolvimento da cortical e invasão de partes moles, observado nas lesões classificadas no estágio III de Campanacci (HEIJDEN et al., 2014; CHAN et al., 2015). Estudos mais antigos (JAFFE et al., 1958; SCHAJOWICZ et al., 1961; MC DONALDS et al., 1986) não mostraram relação entre o estadiamento de Campanacci e Enneking e o prognóstico da doença. É possível que nesses estudos, a falta de relação direta entre aumento do estadiamento radiográfico com pior

prognóstico (recidiva e metástase pulmonar), possa ser explicada pela limitação diagnóstica do estadiamento radiográfico, na avaliação inicial da invasão das partes moles. Na nossa série esta limitação ficou evidente ao observarmos que todas as lesões classificadas no estágio II e uma lesão classificada no estágio I, apresentavam invasão de partes moles na avaliação pela RNM. É interessante notar também que, todas as lesões classificadas no estágio II, o diagnóstico de invasão de partes moles na RNM foi confirmado no exame histopatológico, que possui o grau máximo de precisão diagnóstica. No nosso entendimento, a concordância entre os dois métodos reforça a importância do direcionamento da investigação por RNM para os pacientes com lesões classificadas no estágio II.

Em oito dos nove pacientes da nossa série com lesões classificadas inicialmente no estágio II, mas que na avaliação por RNM ficou evidenciada a invasão de partes moles, as lesões apresentavam trabeculações, conferindo à imagem aspecto de favo de mel. A presença de lesão com trabeculações também foi observada em 01/02 pacientes classificados no estágio I no qual o comprometimento tumoral das partes moles também foi comprovado pela RNM. O outro paciente, cuja lesão era puramente lítica, o exame por RNM confirmou que se tratava de uma lesão restrita ao osso. Esses resultados sugerem que na presença de trabeculações, mesmo em lesões com a cortical aparentemente íntegra, deve-se considerar potencialmente a possibilidade de invasão de partes moles. A avaliação da cortical, apesar de representar de forma mais inequívoca o diagnóstico da invasão de partes moles, não deve ser utilizada como o único parâmetro analisado nas radiografias convencionais.

Nas lesões classificadas no estágio III de Campanacci e Enneking, a extensa rotura da cortical foi observada em 04/10 lesões e o adelgaçamento e irregularidade da cortical

com aumento das partes moles adjacentes em 6/10 lesões. Em todas as dez lesões, as imagens de RNM evidenciaram invasão de partes moles, confirmada em oito pacientes nos quais foi feita a avaliação histopatológica. A extensa zona de rotura, a irregularidade e o adelgaçamento da cortical associado ao aumento das partes moles adjacentes foram achados característicos das lesões no estágio III. Apesar do pequeno tamanho amostral da nossa série, este conjunto de observações mostram haver boa confiabilidade do exame radiográfico para o diagnóstico de invasão das partes moles de lesões de TCG classificadas no estágio mais avançado (III).

Apesar da importância das informações obtidas através dos exames de imagem para o planejamento cirúrgico dos pacientes diagnosticados com TCG, observamos não haver na literatura especializada, uniformidade de critérios para esta avaliação durante a abordagem dos pacientes. Além disso, observamos que a ausência de documentação da lesão por exame de RNM, em um intervalo máximo de 30 dias depois da radiografia convencional, levou a exclusão de 48% dos pacientes. Embora não tenha constituído objetivo do presente estudo, identificamos a dificuldade de acesso da população em geral e, particularmente os usuários do sistema público de saúde, a um exame de alta complexidade e de alto custo. Desta forma, o uso racional dos recursos públicos destinados à investigação diagnóstica de neoplasias como o TCG deve ser estimulado, priorizando as situações em que a RNM apresentará impacto significativo na conduta terapêutica. Por este motivo, acreditamos que os resultados desta série de casos possa servir como eixo norteador para a revisão e validação de protocolos para serem utilizados na investigação diagnóstica dos pacientes com TCG tratados no INTO, com um foco particular no planejamento cirúrgico.

Com base nos resultados do presente estudo, sugerimos um fluxograma para investigação diagnóstica dos pacientes com suspeita clínica de TCG. Pacientes com suspeita clínica de neoplasia óssea, encaminhados ao CAE do Tumor do INTO, serão submetidos a exame físico e radiográfico. Uma vez confirmada a suspeita clínica de TCG, o estágio da lesão (I, II ou III) será definido segundo os critérios de Campanacci e Enneking. Em todos os pacientes, independentemente do estágio em que se encontra a lesão, deve ser realizada radiografia de tórax para a pesquisa de implantes pulmonares secundários.

Sugerimos que os pacientes classificados no estágio I, que apresentem lesões puramente osteolíticas, realizem a biópsia para confirmação diagnóstica. Posteriormente o paciente será submetido a tomografia computadorizada *multi-slice* para direcionamento da conduta terapêutica, de acordo com a avaliação multidisciplinar do paciente pelo CAE.

Para os pacientes com lesões contendo trabeculações classificadas no estágio I e todos os pacientes com lesões classificadas no estágio II sugerimos que sejam submetidos ao estudo por RNM para investigação de invasão de partes moles e, a seguir, realizarão a biópsia. Caso seja confirmada a invasão de partes moles no exame por RNM, o paciente será encaminhado para o planejamento multidisciplinar dos profissionais do CAE. Caso a invasão das partes moles não seja confirmada pela RNM, o paciente segue o fluxo dos pacientes com lesão puramente osteolítica restrita ao osso, classificados no estágio I, em geral submetidos a tratamentos cirúrgicos mais conservadores.

Nos pacientes com lesões classificadas no estágio III e, portanto, com invasão evidente de partes moles, será feita a biópsia para confirmação diagnóstica. Posteriormente o paciente será submetido a tomografia computadorizada *multi-slice* ou RNM para planejamento pré-operatório pelos profissionais do CAE e definição da conduta terapêutica a ser adotada (Figura 33).

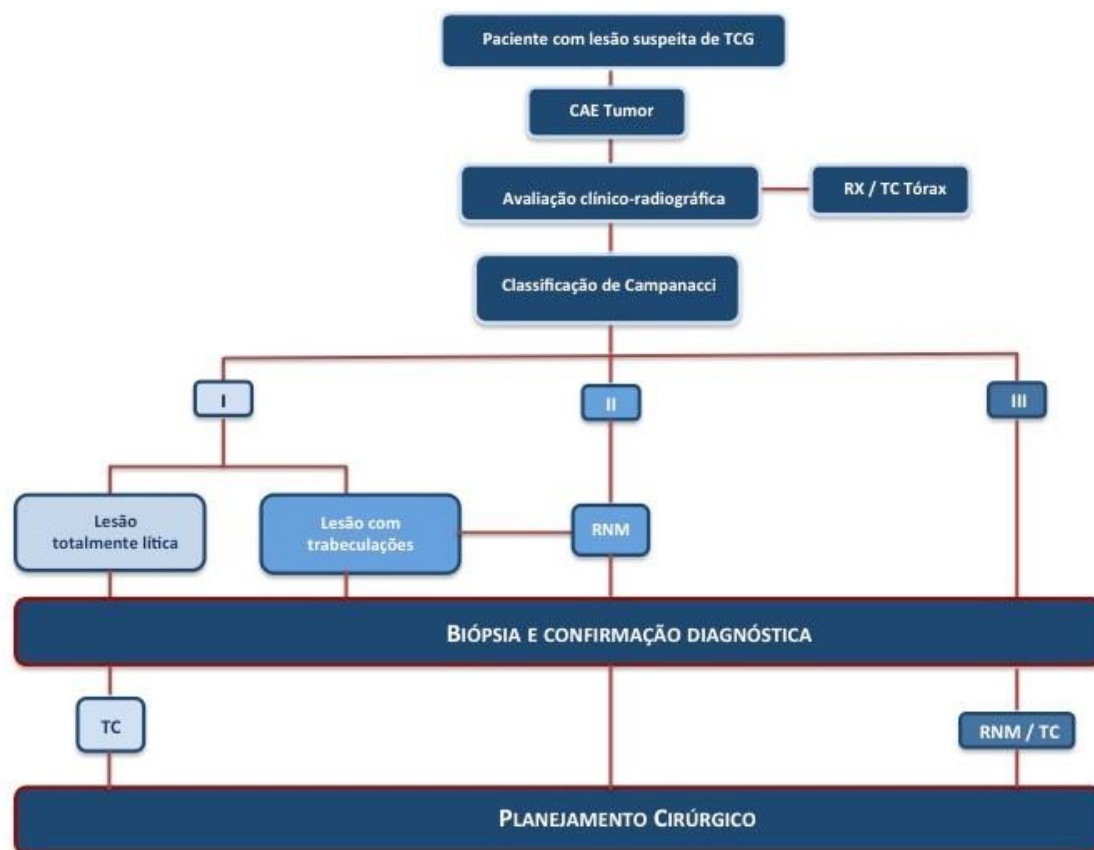


Figura 33. Proposta de fluxograma para investigação diagnóstica de TCG no INTO. TC= Tomografia computadorizada, CAE=Centro de Atenção Especializada, RNM= Ressonância nuclear magnética, TCG= Tumor de células gigantes.

6 CONCLUSÕES

- 1- Nesta série de casos o TCG confirmou ser uma lesão localmente agressiva, que acomete predominantemente a região do joelho de indivíduos jovens, com leve predileção pelo gênero feminino e é geralmente diagnosticada nos estágios II e III de Campanacci e Enneking;
- 2- O estadiamento radiográfico de Campanacci e Enneking é uma classificação com alto grau de concordância entre avaliadores;
- 3- O estadiamento radiográfico de Campanacci e Enneking tem alto grau de concordância com a RNM para identificação da invasão de partes moles nas lesões classificadas no estágio III e baixo grau de concordância nas lesões classificadas no estágio I;
- 4- Não houve concordância pela avaliação radiográfica e RNM quanto a invasão de partes moles nas lesões classificadas no estágio II;
- 5- Lesões com trabeculações classificadas no estágio I de Campanacci e Enneking devem ser investigadas por RNM para excluir a possibilidade de invasão de partes moles;
- 6- A avaliação por RNM mostrou total concordância com o diagnóstico de invasão tumoral de partes moles nos pacientes submetidos à avaliação histopatológica das peças cirúrgicas;
- 7- É provável que em quatro pacientes desta série exista relação entre invasão tumoral de partes moles e complicações do TCG (recidiva e/ou metástase pulmonar);
- 8- Por ser um exame de custo elevado e de difícil acesso aos usuários do Sistema Único de Saúde, a indicação de RNM deve ser priorizada e reservada para as situações em que

haverá impacto significativo na conduta terapêutica, sobretudo nas lesões com trabeculações classificadas no estágio I e todas as lesões classificadas no estágio II.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABAT F, ALMENARA M, PEIRÓ A, TRULLOLS L, BAQUÉ S, GRÁCIA I. Giant cell tumour of bone: a series of 97 cases with a mean follow-up of 12 years. *Rev Esp Cir Orthop Traumatol* 2015;59(1):59-65.
- ALBERGHINI M, KLISKEY K, KRENACS T, PICCI P, KINDBLOM L, FORSYTH R, ATHANASOU NA. Morphological and immunophenotypic features of primary and metastatic giant cell tumour of bone. *Virchows Arch* 2010;456(1):97-103.
- AMANATULLAH DF, CLARK TR, LOPEZ MJ, BORYS D, TAMURIAN RM. Giant cell tumor of bone. *Orthopedics* 2014;37(2):112-20.
- AOKI J, TANIKAWA H, ISHII K, SEO GS, KARAKIDA O, SONE S, ICHIKAWA T, KACHI K. MR findings indicative of hemosiderin in giant-cell tumor of bone: frequency, cause, and diagnostic significance. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(1):145-48.
- ATHANASIAN EA. Bone and soft tissue tumours. In: Walfe SW, Hotchkiss RN, Pederson WC, Kozin SH (eds) *Green's Operative Hand Surgery*, 6th Edition, Philadelphia, PA: Elsevier, 2011.
- ANAZAWA U, HANAOKA H, SHIRAISHI T, MORIOKA H, MORII T, TOYAMA Y. Similarities between giant cell tumor of bone, giant cell tumor of tendon sheath, and pigmented villonodular synovitis concerning ultrastructural cytochemical features of multinucleated giant cells and mononuclear stromal cells. *Ultrastruct Pathol* 2006;30(3):151-8.
- BALKE M, SCHREMPER L, GEBERT C, AHRENS H, STREITBUERGER A, KOEHLER G, HARDES J, GOSHEGER G. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134(9):969-78.
- BERTONI F, PRESENT D, SUDANESE A, BALDINI N, BACCHINI P, CAMPANACCI M. Giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases. Six case reports and a review of the literature. *Clin Orthop Relat Res* 1988;237:275-85.
- BLOODGOOD JC. II. The conservative treatment of giant-cell sarcoma, with the study of bone transplantation. *Ann Surg* 1912;56(2):210-39.
- BRANSTETTER D, NELSON SD, MANIVEL JC, BLAY JY, CHAWLA S, THOMAS DM, JUN S, JACOBS I. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant cell tumor of bone. *Clin Cancer Res* 2012;18(16):4415-24.
- BYERS VS, LEVIN AS, JOHNSTON JO, HACKETT AJ. Quantitative immunofluorescence studies of the tumor antigen-bearing cell in giant cell tumor of bone and osteogenic sarcoma. *Cancer Res* 1975;35(9):2520-31.
- CAMPANACCI M, BALDINI N, BORIANI S, SUDANESE A. Giant- cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1987;69(1):106-14.
- CARVALLO PI, GRIFFIN AM, FERGUSON PC, WUNDER JS. Salvage of the proximal femur following pathological fractures involving benign tumors. *J Surg Oncol* 2015; Oct 19. doi: 10.1002/jso.24072. [Epub ahead of print]

- CHAKARUN CJ, FORRESTER DM, GOTTSEGEN CJ, PATEL DB, WHITE EA, MATCUK GR Jr. Giant Cell tumor of bone: review, mimics, and new developments in treatment. *Radiographics* 2013;33(1):197-211.
- CHAN MC, ADLER Z, REITH DJ, GIBBS PJR. Risk factors for pulmonary metastases from Giant Cell Tumor of Bone. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:420-8.
- COOPER A, TRAVERS B: *Surgical Essays: Exostosis*. Cox and Son, London, England. 1818.
- COSTA FM, VIANNA EM, DOMINGUES RC, SETTI M, MEOHAS W, REZENDE JF, DOMINGUES RC, GASPARETTO EL. Proton magnetic resonance spectroscopy and perfusion magnetic resonance imaging in the evaluation of musculoskeletal tumors. *Radiol Bras* 2009;42(4):215-23.
- COSTA FM, FERREIRA EC, VIANNA EM. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the evaluation of musculoskeletal tumors. *Magn Reson Imaging Clin North Am* 2011; 1(19):159–80.
- COWAN RW, SINGH G. Giant cell tumor of bone: a basic perspective. *Bone* 2013;52:238-246.
- DAHLIN DC, CUPPS RE, JOHNSON EW JR. Giant-cell tumor: a study of 195 cases. *Cancer* 1970;25(5): 1061-70.
- DELAGARZA-MONTANO P, ESTRADA-VILLASENOR E, DOMINGUEZ-RUBIO R, MARTINEZ-LOPEZ V, AVILA-LUNA A, ALFARO-RODRIGUEZ A, GARCADIAGO D, CARLOS A, HERNANDEZ-PEREZ AD, BANDALA C. Epidemiological aspects of osteosarcoma, giant cell tumor and chondrosarcoma musculoskeletal tumors – Experience of the National Rehabilitation Institute, Mexico City. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(15):6451-5.
- DEHESHI BM, JAFFER SN, GRIFFIN AM, FERGUSON PC, BELL RS, WUNDER JS. Joint salvage for pathological fracture of giant cell tumor of the lower extremity. *Clin Orthop Relat Res* 2007;459(6):96-104.
- DONTHINENI R, BORIANI L, OFLUOGLU O, BANDIERA S. Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine. *Int Orthop* 2009;33(2):497-501.
- DRAKE FH, DODDS RA, JAMES IE, CONNOR JR, DEBOUCK C, RICHARDSON S, LEE-RYKACZEWSKI E, COLEMAN L, RIEMAN D, BARTHLOW R, HASTINGS G, GOWEN M. Cathepsin K, but not cathepsins B, L, or S, is abundantly expressed in human osteoclasts. *J Biol Chem* 1996;271(21):12511-6.
- ECKARDT JJ, GROGAN TJ: Giant cell tumor of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1986;(204):45-58.
- ENNEKING WF, SPANIER SS, GOODMAN MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980;153:106-120.
- ENNEKING WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986;(204):9–24.
- ERRANI C, RUGGIERI P, ASENZIO MA, TOSCANO A, COLANGELI S, RIMONDI E, ROSSI G, LONGHI A, MERCURI M. Giant cell tumor of the extremity: a review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treat Rev* 2010;36(1):1–7.

- FAISHAM WI, ZULMI W, HALIM AS, BISWAL BM, MUTUM SS, EZANE AM. Aggressive giant cell tumour of bone. *Singapore Med J* 2006;47(8):679-83.
- FLETCHER CDM, UNNI KK, MERTENS F. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. International Agency for Research on Cancer Press, Lyon, p. 309–313. 2002
- GAMBERI G, BENASSI MS, BÖHLING T, RAGAZZINI P, MOLENDINI L, SOLLAZZO MR, MERLI M, FERRARI C, MAGAGNOLI G, BERTONI F, PICCI P. Prognostic relevance of C-myc gene expression in giant-cell tumor of bone. *J Orthop Res* 1998;16(1):1-7.
- GOLDENBERG RR, CAMPBELL CJ, BONFIGLIO M. Giant cell tumor of bone: an analysis of two hundred and eighteen cases. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52(4):619-64.
- GOLDRING SR, ROELKE MS, PETRISON KK, BHAN AK. Human giant cell tumors of bone identification and characterization of cell types. *J Clin Invest* 1987;79:483-91.
- GUPTA R, SEETHALAKSHMI V, JAMBHEKAR NA, PRABHUDESAI S, MERCHANT N, PURI A, AGARWAL M. Clinicopathologic profile of 470 giant cell tumors of bone from a cancer hospital in western India. *Ann Diagn Pathol* 2008;12(4):239-48.
- HAQUE AU, MOATASIM A. Giant cell tumor of bone: a neoplasm or a reactive condition? *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1(6):489-501.
- HEIJDEN L, DIJKSTRA S, SANDER PD, SANDE MAJ, KROEP JR, NOUT RA, RIJSWIJK CSP, BOVÉE JVMG, HOGENDOORN PCW, GELDERBLOM H. The clinical approach toward giant cell tumor of bone. *The Oncologist* 2014;19:550-61.
- HIRN M, DE SILVA U, SIDHARTHAN S, GRIMER RJ, ABUDU A, TILLMAN RM, CARTER SR. Bone defects following curettage do not necessarily need augmentation. A retrospective study of 146 patients. *Acta Orthop* 2009;80(1):4–8.
- HOCH B, INWARDS C, SUNDARAM M, ROSENBERG AE. Multicentric giant cell tumor of bone: clinicopathologic analysis of thirty cases. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88(9):1998-2008.
- HOGEBOM WR, HOEKSTRA HJ, MOOYAART EL, FRELING NJ, VETH RP, POSTMA A, SCHRAFFORDT KOPPS H. MRI or CT in the preoperative diagnosis of bone tumours. *Eur J Surg Oncol* 1992;18(1):67-72.
- ICHIKAWA K, TANINO R. Soft tissue giant cell tumor of low malignant potential. *Tokai J Exp Clin Med* 2004;29(3):91-5.
- JAFFE JL, LICHTENSTEIN L, PORTIS, GB. Giant-cell tumor of bone: its pathological appearance, grading supposed variants, and treatment. *Arch Pathol* 1940;30:993.
- JAFFE HL, LICHTENSTEIN L. Benign chondroblastoma of bone: a reinterpretation of the so-called calcifying or chondromatous giant cell tumor. *Am J Pathol* 1942;18(6):969-91.
- JAFFE HL. Giant-cell tumour (osteoclastoma) of bone: Its pathologic delimitation and the inherent clinical implications. *Ann R Coll Surg Engl* 1953;13(6):343-55.

- JAMES IE, DODDS RA, OLIVERA DL, NUTTALL ME, GOWEN M. Human osteoclastoma-derived stromal cells: correlation of the ability to form mineralized nodules in vitro with formation of bone in vivo. *J Bone Miner Res* 1996;11(10):1453-60.
- JANCKILA AJ, YAM LT. Biology and clinical significance of tartrate-resistant acid phosphatases: new perspectives on an old enzyme. *Calcif Tissue Int* 2009;85(6):465-83.
- JAWAD MU, SCULLY SP. In Brief: Classifications in brief: Enneking classification: Benign and malignant tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(7):2000-2.
- JEYS LM, SUNEJA R, CHAMI G, GRIMER RJ, CARTER SR, TILLMAN RM. Impending fractures in giant cell tumours of the distal femur: incidence and outcome. *Int Orthop* 2006;30:135–8.
- KAY RM, ECKARDT JJ, SEEGER LL, MIRRA JM, HAK DJ. Pulmonary metastasis of benign giant cell tumor of bone. Six histologically confirmed cases, including one of spontaneous regression. *Clin Orthop Relat Res* 1994;302:219-30.
- KARPIK M. Giant cell tumor (tumor gigantocellularis, osteoclastoma)— epidemiology, diagnosis, treatment. *Ortop Traumatol Rehabil* 2010;12(3):207–15.
- KIVIOJA AH, BLOMQVIST C, HIETANIEMI K, TROVIK C, WALLOE A, BAUER HC, JORGENSEN PH, BERGH P, FOLLERÅS G. Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: a Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years. *Acta Orthop* 2008;79(1):86–93.
- KLENKE FM, WENGER DE, INWARDS CY, ROSE PS, SIM FH. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(2):591–9.
- KUBOTA K, SAKIKAWA C, KATSUMATA M, NAKAMURA T, WAKABAYASHI K. Platelet-derived growth factor BB secreted from osteoclasts acts as an osteoblastogenesis inhibitory factor. *J Bone Miner Res* 2002;17:257-65.
- KUMTA SM, HUANG L, CHENG YY, CHOW LT, LEE KM, ZHENG MH. Expression of VEGF and MMP-9 in giant cell tumor of bone and other osteolytic lesions. *Life Sci* 2003;73(11):1427-36.
- KWOCK L, SMITH JK, CASTILLO M, EWEND MG, COLLICHIO F, MORRIS DE, BOULDIN TW, CUSH S. Clinical role of proton magnetic resonance spectroscopy in oncology: brain, breast, and prostate cancer. *Lancet Oncol* 2006;7(10):859-68.
- LAN J, LIU X, RONGW,WEI F, JIANG L, YU H, DANG G, LIU Z. Stro-1(+) stromal cells have stem-like features in giant cell tumor of bone. *J Surg Oncol* 2012;106(7):826-36.
- LANDIS JR, KOCH GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
- LAUSTEN GS, JENSEN PK, SCHIØDT T, LUND B. Local recurrences in giant cell tumour of bone. Long-term follow up of 31 cases. *Int Orthop* 1996;20(3):172–6.
- LEBERT H (1845) Apud McCarthy E. Giant-cell tumor of bone: a historical perspective. *Clin. Orthop* 1980;(153):14-25.
- LIAO TS, YURGELUN MB, CHANG SS, ZHANG HZ, MURAKAMI K, BLAINE TA, PARISIEN MV, KIM W,

- WINCHESTER RJ, LEE FY. Recruitment of osteoclast precursors by stromal cell derived factor-1 (SDF-1) in giant cell tumor of bone. *J Orthop Res* 2005;23(1):203-9.
- LIBICHER M, BERND L, SCHENK JP, MÄDLER U, GRENACHER L, KAUFFMANN GW. Characteristic perfusion pattern of osseous giant cell tumor in dynamic contrast-enhance MRI. *Radiologe* 2001;41(7):577-82.
- MALEK F, KRUEGER P, HATMI ZN, MALAYERI AA, FAEZIPOUR H, O'DONNELL RJ. Local control of long bone giant cell tumor using curettage, burring and bone grafting without adjuvant therapy. *Int Orthop* 2006;30(6):495–8.
- MANKIN HJ, HORNICEK FJ. Treatment of giant cell tumors with allograft transplants: a 30-year study. *Clin Orthop Relat Res* 2005;439:144-50.
- MCCARTHY EF. Giant-cell tumor of bone: an historical perspective. *Clin Orthop Relat Res* 1980;(153):14-25.
- MILLER TT. Bone tumors and tumorlike conditions: analysis with conventional radiography. *Radiology* 2008;246(3):662–74.
- MORGAN T, ATKINS GJ, TRIVETT MK, JOHNSON SA, KANSARA M, SCHLICHT SL, SLAVIN JL, SIMMONS P, DICKINSON I, POWELL G, CHOONG PF, HOLLOWAY AJ, THOMAS DM. Molecular profiling of giant cell tumor of bone and the osteoclastic localization of ligand for receptor activator of nuclear factor kappaB. *Am J Pathol* 2005; 167(1):117-28.
- MOSER RP, KRANSDORF MJ, GILKEY FW, MANASTER B.J. Giant cell tumor of the upper extremity. *Radiographics* 1990;10:83-102.
- MUHEREMU A, NIU X. Positron emission tomography/computed tomography for bone tumors (Review). *Oncology Lett* 2015;9:522-6.
- MURPHEY MD, NOMIKOS GC, FLEMMING DJ, GANNON FH, TEMPLE HT, KRANSDORF MJ. From the archives of AFIP. Imaging of giant cell tumor and giant cell reparative granuloma of bone: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2001;21(5):1283-309.
- MYERS DE, COLLIER FM, MINKIN C, WANG H, HOLLOWAY WR, MALAKELLIS M, NICHOLSON GC. Expression of functional RANK on mature rat and human osteoclasts. *FEBS Lett* 1999;463(3):295-300.
- NIU X, ZHANG Q, HAO L, DING Y, LI Y, XU H, LIU W. Giant cell tumor of the extremity: retrospective analysis of 621 Chinese patients from one institution. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(5):461–7.
- O'CONNOR W, QUINTANA M, SMITH S, WILLIS M, RENNER J. The hypermetabolic giant: 18F-FDG avid giant cell tumor identified on PET-CT. *J Radiol Case Rep* 2014;30(6):27-38.
- O'DONNELL RJ, SPRINGFIELD DS, MOTWANI HK, READY JE, GEBHARDT MC, MANKIN HJ. Recurrence of giant-cell tumors of long bones after curettage and packing with cement. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76(12):1827–33.
- OECD DATA. http://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/data/oecd-health-statistics/system-of-health-accounts-health-expenditure-by-function_data-00349-en

- OREFFO RO, MARSHALL GJ, KIRCHEN M, GARCIA C, GALLWITZ WE, CHAVEZ J, MUNDY GR, BONEWALD LF. Characterization of a cell line derived from a human giant cell tumor that stimulates osteoclastic bone resorption. *Clin Orthop Relat Res* 1993;296:229-41.
- POOLEY RA. Physics Tutorial for Residents, Fundamental Physics of MR Imaging. *Radiographics* 2005;25:1087-99.
- PROSSER GH, BALOCH KG, TILLMAN RM, CARTER SR, GRIMER RJ. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone? *Clin Orthop Relat Res* 2005;435:211-8.
- RASKIN KA, SCHWAB JH, MANKIN HJ, SPRINGFIELD DS, HONICEK FJ. Giant cell tumor of bone. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21(2):118-26.
- REMEDIOS D, SAIFUDDIN A, PRINGLE J. Radiological and clinical recurrence of giant-cell tumour of bone after the use of cement. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79(1):26-30.
- ROCK M. Curettage of giant cell tumor of bone: factors influencing local recurrences and metastasis. *Chir Organi Mov* 1990;75(Suppl1):204-5.
- ROCK MG, PRITCHARD DJ, UNNI KK. Metastases from histologically benign giant cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg (Am)* 1984;66A:269-74.
- ROONEY RJ, ASIRVATHAM R, LIFESO RM, ALI MA, PARIKH SP. Giant cell tumour of bone. A surgical approach to grade III tumors. *Int Orthop* 1993;17(2):87-92.
- SAH PL, SHARMA R, KANDPAL H, SEITH A, RASTOGI S, BANDHU S, JAGANNATHAN NR. In vivo proton spectroscopy of giant cell tumor of the bone. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(2):133-9.
- SCHAJOWICZ F. Giant cell tumors of bone (osteoclastoma): a pathological and histochemical study. *J Bone Joint Surg Am* 1961;43(1):1-29.
- SIEBENROCK KA, UNNI KK, ROCK MG. Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs. A long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80(1):43-7.
- STACY GS, PEABODY TD, DIXON LB. Mimics on radiography of giant cell tumor of bone. *Am J Roentgenol* 2003;181(6):1583-9.
- STEINER GC, GHOSH L, DORFMAN HD. Ultrastructure of giant cell tumors of bone. *Hum Pathol* 1972;3(4):569-86.
- SUNG HW, KUO DP, SHU WP, CHAI YB, LIU CC, LI SM. Giant cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64(5):755-61.
- SZENDROI M. Giant cell tumour of bone. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86(1):5-12.
- THOMAS DM, SKUBITZ KM. Giant cell tumour of bone. *Curr Opin Oncol* 2009;21(4):338-44.
- TURCOTTE RE. Giant cell tumor of bone. *Orthop Clin North Am* 2006;37(1):35-51.
- TURCOTTE RE, WUNDER JS, ISLER MH, BELL RS, SCHACHAR N, MASRI BA, MOREAU G, DAVIS AM. Canadian Sarcoma Group: Giant cell tumor of long bone: a Canadian Sarcoma Group study. *Clin Orthop Relat Res* 2002;(397):248-58.

- UEDA Y, IMAI K, TSUCHIYA H, FUJIMOTO N, NAKANISHI I, KATSUDA S, SEIKI M, OKADA Y. Matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B) is expressed in multinucleated giant cells of human giant cell tumor of bone and is associated with vascular invasion. *Am J Pathol* 1996;148(2):611-22.
- UNNI KK, INWARDS CY. Giant cell tumor (osteoclastoma). *Dahlin's bone tumors: general aspects and data on 10,165 cases*. New York: Lippincott-Williams & Wilkins; 2010. P.225-42.
- VAN DER WOUDE HJ, VERSTRAETE KL, HOGENDOORN PC, TAMINIAU AH, HERMANS J, BLOEM JL. Musculoskeletal tumors: Does fast dynamic contrast-enhanced subtraction MR imaging contribute to the characterization? *Radiology* 1998;208:821-8.
- VERSTRAETE KL, VAN DER WOUDE HJ, HOGENDOORN PC, DE DEENE Y, KUNNEN M, BLOEM JL. Dynamic contrast-enhanced MR imaging of musculoskeletal tumors: Basic principles and clinical applications. *J Magn Reson Imaging* 1996;6:311-21.
- VERSTRAETE KL, LANG P. Bone and soft tissue tumors: The role of contrast agents for MR imaging. *Eur J Radiol* 2000;34:229-46.
- WANG H, WAN N, HU Y. Giant cell tumour of bone: a new evaluating system is necessary. *Int Orthop* 2012;36(12):2521-7.
- WERNER M. Giant cell tumour of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. *Int Orthop* 2006;30(6):484-9.
- WUISMANN P, HÄRLE A, NOMMENSEN B. Giant-cell tumour of bone: an analysis of 69 cases. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1989;127(4):392-5.
- WÜLLING M, ENGELS C, JESSE N, WERNER M, DELLING G, KAISER E. The nature of giant cell tumor of bone. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127(8):467-74.
- WÜLLING M, DELLING G, KAISER E. The origin of the neoplastic stromal cell in giant cell tumor of bone. *Hum Pathol* 2003;34(10):983-93.
- YASUDA H, SHIMA N, NAKAGAWA N, YAMAGUCHI K, KINOSAKI M, MOCHIZUKI S, TOMOYASU A, YANO K, GOTO M, MURAKAMI A, TSUDA E, MORINAGA T, HIGASHIO K, UDAGAWA N, TAKAHASHI N, SUDA T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95(7):3597-602.
- YU XC, XU M, SONG RX, FU ZH, LIU XP. Long-term outcome of giant cell tumors of bone around the knee treated by en bloc resection of tumor and reconstruction with prosthesis. *Orthop Surg* 2010;2(3):211-7.
- ZHENG MH, FAN Y, WYSOCKI S, WOOD DJ, PAPADIMITRIOU JM. Detection of mRNA for carbonic anhydrase II in human osteoclast-like cells by in situ hybridization. *J Bone Miner Res* 1993;8(1):113-8.
- ZHENG MH, XU J, ROBBINS P, PAVLOS N, WYSOCKI S, KUMTA SM, WOOD DJ, PAPADIMITRIOU JM. Gene expression of vascular endothelial growth factor in giant cell tumors of bone. *Hum Pathol* 2000;31(7):804-12.

ZHENG MH, ROBBINS P, XU J, HUANG L, WOOD DJ, PAPADIMITRIOU JM. The histogenesis of giant cell tumour of bone: a model of interaction between neoplastic cells and osteoclasts. *Histol Histopathol* 2001;16(1):297-307.