

TUMORES ÓSSEOS MALIGNOS E METÁSTASES

I – GENERALIDADES :

A malignidade de uma lesão é determinada pela capacidade em se expandir além do seu local de origem. Caracteristicamente as neoplasias malignas musculoesqueléticas disseminam-se mais frequentemente p/ **os pulmões, seguido de sistema esquelético, linfático e SNC**. A rapidez da extensão é determinada pelo tipo histológico do tumor .

- Câncer pediátrico: 3.700 casos novos / ano (EUA)
- 60% sólidos:
 - 35% SNC
 - 15% neuroblastoma
 - 8% ósseos
 - 6% tumor de Wilms
 - 6% rabiomiossarcoma
 - 5% retinoblastoma
 - 4% sarcomas de partes moles (não-RMS)
 - 21% outros

II – **SARCOMA OSTEOGÊNICO(Osteossarcoma Clássico) :**

=>Conceito:Tumor maligno formador de osso.50%produzem osteóide,25% cartilagem,25% fibroblastos – histiocitários.Estroma sarcomatoso,osteóide neoplásico e osso.

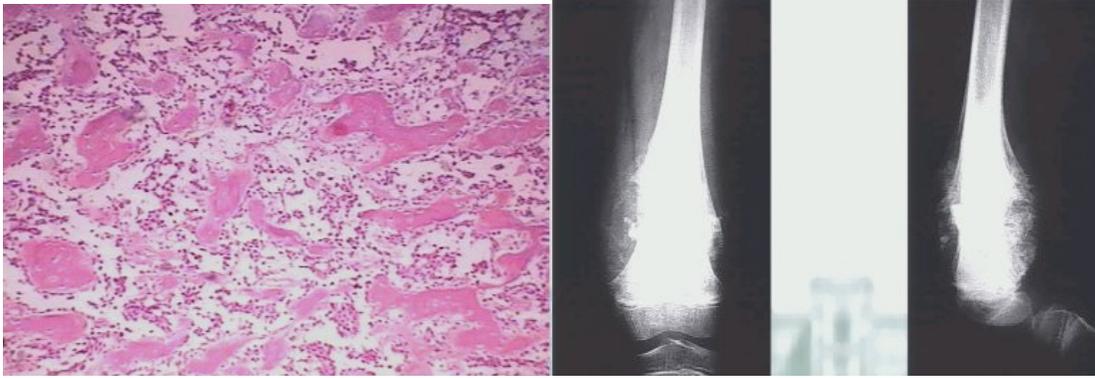
=> Desenvolve-se á partir de células da série mesenquimal formando um osteóide neoplásico e tecido ósseo. Engloba

o Osteossarcoma Clássico(mais comum – intra-ósseo),

Osteossarcoma Parosteal(no periosteio) e

Endostal(no endosteio crescendo lentamente e metastizando tardiamente tendo forma maligna de baixo grau);

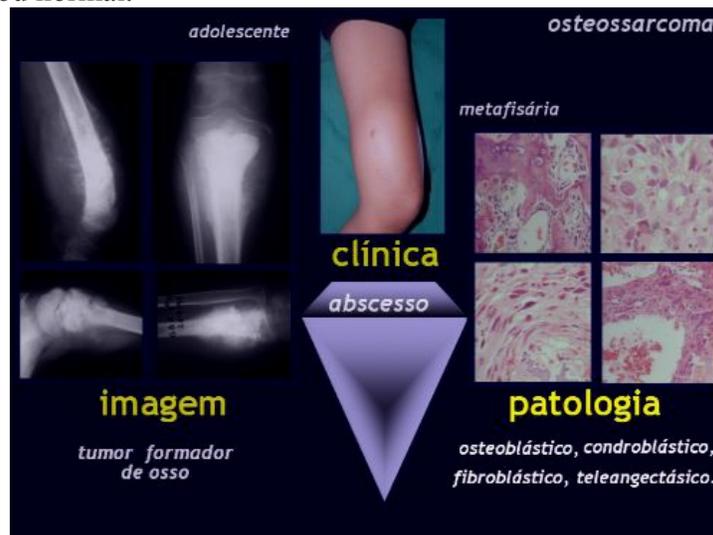
Osteossarcoma Telangiectásico(alterações císticas e necróticas c/ pouca evidência de ossificação.É maligno de alto grau,pouca ou nenhuma ossificação sofrendo necrose ,fratura patológica ou degeneração cística) , Secundário a doença de Paget (pico de incidência em idosos) e Secundários a irradiação:peq cels e histiocitário - maligno, de alto grau e após a radioterapia).



=> É o mais comum dos tumores ósseos malignos acometendo adolescentes e adultos jovens (**10-30 anos**) **sem predileção por sexo**. Localiza-se em regiões metafisárias de ossos longos sendo o 1/3 distal do fêmur o local mais freqüente seguido do 1/3 proximal tibia e úmero .Só perde para o mieloma múltiplo.20% de todos os sarcomas e !/2 dos osteossarcomas centrais estão nos joelhos.

=> **Patologicamente o tumor começa na cavidade medular propagando-se p/ cortical e em casos avançados rompe o periósteo invadindo o tecido muscular contíguo. Geralmente o tumor não atravessa a placa de crescimento não acometendo a epífise.**

- Quadro Clínico: dor intensa e constante + massa sensível palpável .Crescimento rápido com evolução clínica e radiológica em semanas.Pode haver aumento de temperatura e veias no subcutâneo dilatadas.Raramente compromete o estado geral.Fosfatase alcalina pode estar aumentada ou normal.



=> Radiologicamente apresenta destruição da cortical óssea com invasão extra óssea. A reação periosteal é comum com formação de espículas óssea dispostas perpendicular á diáfise(aparência em “raios de sol”). Calcificação de osso mineralizado estão frequentemente presentes dentro da lesão.No teleangiectásico ocorre lise com aparência cística.



=> O triângulo de Codman(levantamento do periósteo - osso novo reacional subperiosteal)está presente apesar de não ser característico da doença pois também é visto na osteomielite e sarcoma de Ewing.

=>A TC é útil na avaliação da destruição e produção óssea, grau de extensão extra ósseo, metástases salteadas > 02 mm.

=>A RNM é útil no estadiamento p/ avaliar o acometimento de partes moles(acometimento extra-ósseo).

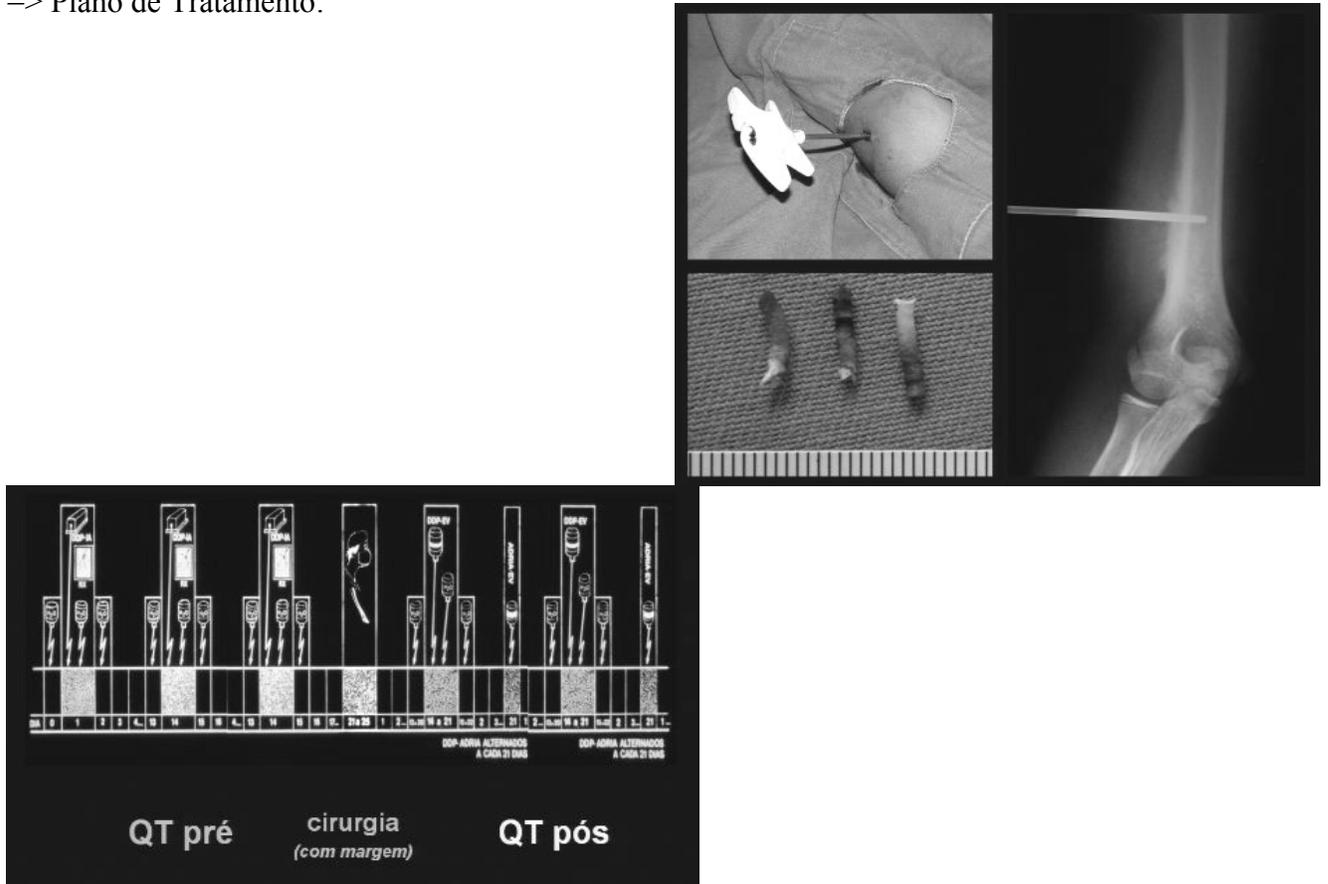
=> A cintilografia com tc é importante para avaliar extensão do tumor e metástases ósseas e em outras regiões do corpo(metástases salteadas - mais comum é o pulmão). O nível de fosfatase alcalina está elevado no osteossarcoma pois reflete o grau de osteogênese da neoplasia (usada para avaliar resposta á quimioterapia). Em suma o diagnóstico clínico e radiológico do osteossarcoma deve ser confirmado pela biópsia (geralmente percutânea e feita pelo próprio cirurgião que irá realizar a cirurgia definitiva).

=>O diagnóstico é clínico e radiográfico e deve ser confirmado por biópsia.

=> Diagnóstico diferencial : osteomielite sub-aguda, calo ósseo ,cisto ósseo aneurismático, miosite ossificante,

granuloma eosinófilo, tumor de Ewing, fibrossarcoma, carcinoma metastático.

=> Plano de Tratamento:



1) Estadiamento: o objetivo é o diagnóstico final da lesão, determinar a extensão do tumor e de metástases á distância. Deve preceder o tto e tanto estadiamento quan to biópsias devem ser feitos pelo cirurgião.

2) Quimioterapia pré operatória (methotrexate, epirrubicina, carboplatina, ifosfamida endovenosa) com objetivo de reduzir o edema, tamanho do tumor e as micrometástases. Sobrevida em 6 anos – 60%.

3) A cirurgia pode ser ablativa (amputação) ou de preservação do membro (limb save - ressecções, endopróteses, auto-enxertos) caso o paciente responda ao tratamento pré-operatório do tumor, além de avaliar idade e localização da lesão. **A cirurgia de preservação só deve ser indicada caso a sobrevida do paciente seja melhor que a amputação. Para isso o tumor não deve ser grande, diagnóstico precoce e estar livre de estruturas neurovasculares adjacentes.** Observe que no MMII a cirurgia de preservação não deve dar um encurtamento > 06 cm, além de conferir estabilidade ao membro. Já no MMSS o objetivo da cirurgia é manter a função das mãos e dedos independente do encurtamento gerado.



4) A quimioterapia pós operatória deve ser administrada por 15 semanas (outro livro 6-12 meses) podendo mudar o esquema de drogas se a resposta do tumor for parcial ou mínima (em relação ao grau de necrose das células tumorais). A radioterapia é contra indicado pois ele é radioresistente.

⇒ O prognóstico do paciente depende do tamanho do tumor (< 12 cm de diâmetro possui melhor prognóstico que > 12 cm) e das margens cirúrgicas conseguidas, além da localização e sexo.

⇒ Metástase não contra-indica tto cirúrgico ou clínico.

Resposta a quimioterapia:

Grau I – mínimo ou nenhum efeito da quimioterapia pré-op.

Grau II – 50-90% resposta(necrose)

Grau III - >90% necrose

Grau IV – nenhuma área de tumor viável

Nos graus I e II da resposta – mantém drogas QT. Se graus III e IV, trocar drogas.

Radioterapia não trata osteossarcoma!!!!

RESUMO:

III – SARCOMA OSTEOGÊNICO PARAOSTAL (justacortical):

=> Osteossarcoma de baixo grau que

desenvolve-se no espaço paraósseo, entre o periósteo e a musculatura adjacente da diáfise, estendendo-se ao longo do seu eixo longitudinal. É um tumor maligno mas de crescimento lento.

=> **Mais comum no sexo masculino, entre adolescentes e adultos jovens. Acomete mais frequentemente o fêmur distal(região poplítea) e o úmero proximal(região axilar), na forma de massa circunscritas que aderem e rodeiam a cortical do osso.**

=> Radiologicamente apresenta uma massa longa, densa, homogênea, separada da cortical por uma linha radiolúcida. A TC determina a estrutura da lesão e a separação entre o tumor e o osso. A cintilografia com tc mostra lesão hipercaptante.

=> Diagnóstico diferencial: osteocondroma sésil, mioxite ossificante

=> **Tratamento: ressecção com amplas margens + endoprótese ou homoenxerto. Não é indicado radio ou quimioterapia**

OSTEOSSARCOMA

- Estadiamento: RX, cintilografia óssea, TC tórax e RM
- Biópsia: tecido osteóide formado por células neoplásicas malignas = diagnóstico
- Tratamento: QT / Cirurgia / QT
- Cirurgia: preservação X amputação
- Preservação: opções de reconstrução do esqueleto em fêmur, tibia e úmero
 - Endoprótese não convencional
 - Enxerto ósseo: autoenxerto, aloenxerto
- Sobrevida de 60% em 5 anos para não metastáticos, 10% para metastáticos.

=> O prognóstico é bom com uma tx de sobrevida de 90% após 05 anos de cirurgia. A recorrência está associada á ressecção incompleta. As metástases pulmonares são raras.

IV – SARCOMA DE EWING (tumor da medula óssea):

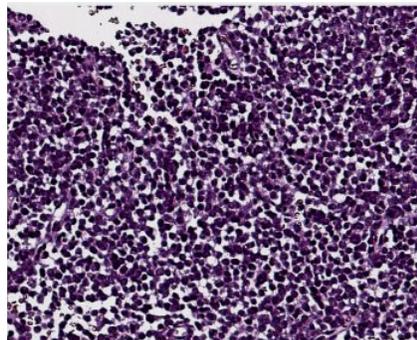
=> Tumor ósseo maligno primária originado da medula óssea tanto de células mesenquimais como de não mesenquimais primitivas não diferenciadas. **É um tumor de pequenas células redondas e azuis;** O nome sarcoma é questionado sendo mais aconselhável, tumor de Ewing. Também conhecido como neuroepitelioma periférico e constitui, dentro da família dos tumores neuroectodérmicos (PNET), um conjunto de malignidades agressivas que aparecem mais comumente em ossos.

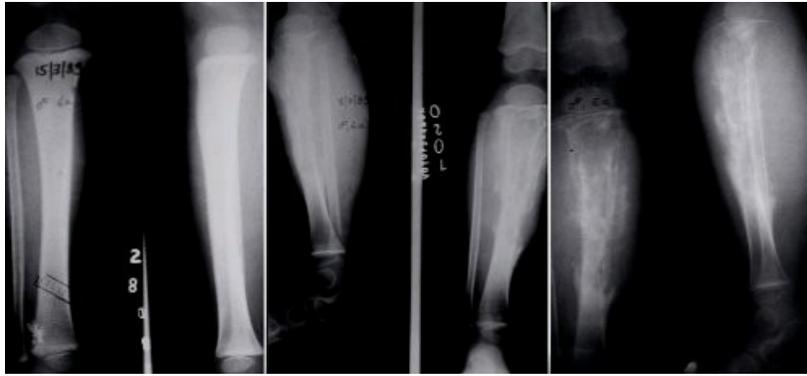
=> É o 2º tumor maligno primário mais comum em crianças (**5 á 15 anos sem predileção por sexo**). **Se suspeitado antes dos anos, procurar por linfoma ou metástases de neuroblastoma.** É o tumor que acomete os indivíduos em menor faixa etária..6% dos tumores ósseos malignos. **A localização mais freqüente é diáfise do fêmur, fêmur próxima, diáfise da fíbula, ulna e ossos da pelve. Tem crescimento rápido e tendência a metástases precoces.**

=> 2meninos:1 menina /outros livros falam meninos=meninas.

♂ - pico aos 15-16 anos

♀ - pico aos 11-12 anos





=> Quadro clínico(inchaço doloroso): dor local, massa palpável dolorosa, á depender do local de acometimento advém outros sintomas associados(como queixas retais ou urinárias no acometimento da bacia). Febre, leucocitose, aumento do VHS, mal estar , letargia, gripe e perda de peso podem estar presentes.

=>patologicamente o tumor pode ser sólido, semi líquido ou ter aspecto de pus.Histologicamente existe pouco estroma com presença de células arredondadas e núcleos redondos.Pode ser sólido,semilíquido ou aspecto de pus.Por isso todo o material retirado de osteomielite deve ser investigado para Ewing.

A coloração com reticulina revela pouca coloração ,o que o diferencia do linfoma. O teste de Macmanus é importante na diferenciação do reticulossarcoma,pois no tumor de Ewing, o glicogênio se cora pelo PAS.Isto não é específico de Ewing.Investigar tb neuroblastomas,rabdiomiossarcoma ou linfoma ósseo.

=>Exame laboratorial pode apresentar leucocitose,aumento do VHS.Pesquisar P30-32 e outros antígenos para diferenciar de tumor de pequenas células e redondas.

<http://traumatologiaeortopedia.com/>
<http://ortopediabrasil.blogspot.com.br/>

infância
sarcoma de Ewing

imagem
"tumor extra-cortical"

clínica
"abscesso"
diáfisária

patologia
"células pequenas, PAS +,
reticulina -, CD 99 +"

diagnóstico

=> Radiologicamente o achado característico, mas não patognomônico, é a osteólise (padrão salpicado ou “roído pro traças”) atingindo a cortical com neoformação óssea reacional subperiosteal (“casca de cebola”). Também pode ser vista as lesões em “raios de sol”.

=> A TC e a RNM são úteis para avaliar a extensão intramedular do tumor e o comprometimento de partes moles adjacentes. A cintilografia óssea com tc é útil para detectar metástases à distância. Estadiamento do tumor: Estágio I (solitário e intra ósseo)/ Estágio II (solitário e extra ósseo)/ Estágio III (multicêntrico mas confinado aos ossos afetados)/ Estágio IV (metástases à distância). É necessário TC de pulmões, RM ou TC de outros órgãos, Cintilografia com gálio.

=> Ao diagnóstico, 25% já tem metástases (40% para pulmões), 30% ossos (coluna principalmente), 10% medula óssea. Os ossos mais afetados são os longos.

=> O diagnóstico definitivo é dado pela biópsia (geralmente percutânea). O diagnóstico diferencial inclui: granuloma eosinofílico, linfoma maligno, reticulosarcoma, osteomielite, metástase de neuroblastoma (em crianças < 05 anos), cisto ósseo aneurismático e osteossarcoma.

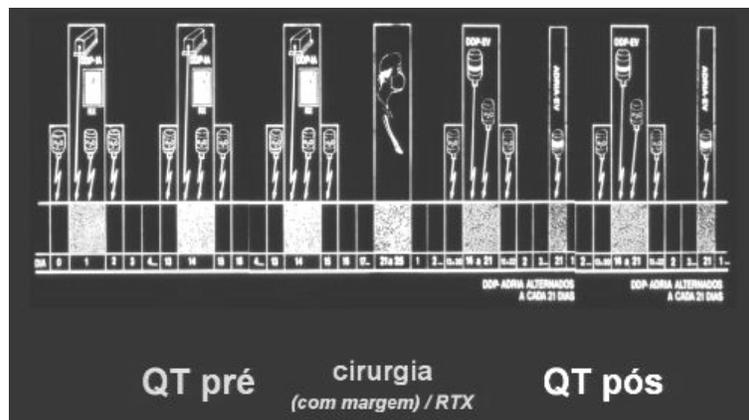
=> Tratamento: Responde a QT, RT. Amputação raramente indicada. Dividido em 03 etapas: quimioterapia pré operatória, cirurgia e quimio ou radioterapia pós operatória. As drogas mais usadas são Vincristina, actinomicina D, ciclofosfamida e adriamicina que compõem o “VACA” ou “esquema de Rosen (T11)”. É extremamente radiosensível. Após QT e RT, risco de neoplasias em órgãos sólidos e hematológicos (QT – 2-10 anos e RT – 5-20 anos).

O tratamento cirúrgico (se radical ou conservador) dependerá da resposta do tumor à quimioterapia pré operatória. O planejamento e uma boa biópsia são fundamentais. Deve-

se biopsiar partes moles e não só o osso. Sempre com trefinas finas (2,5-3,5mm). As indicações p/ amputação cirúrgica são : osso que possa ser removido sem grande incapacidade funcional (costela, clavícula, fíbula), tumor grande com fratura patológica tornando difícil a osteossíntese, tumor que não responde à quimioterapia, tumor de osso longo próximo à fise em criança jovem (a irradiação leva à parada prematura do crescimento). Procura-se evitar a amputação de MMSS pois nenhuma prótese substitui a sensibilidade da mão e dedos do paciente.

O Sarcoma de Ewing responde bem à radioterapia, o problema é que a irradiação pode lesar a placa de crescimento levando futuramente à discrepância de comprimento de MMII. A radioterapia é indicada em suspeitas de tumor remanescente após cirurgia.

Quando se optar por biópsia aberta, evitar a todo o custo incisão transversa, disseções e defeitos ósseos que possam resultar em fraturas. O controle local se baseia em radioterapia e cirurgia. Lesões pélvicas, coluna geralmente – RT e extremidades – cirurgia.



=> O prognóstico é 75% vivos em 05 anos se tumor em extremidades e 30% se centrais c/ tendência á aumentar com o diagnóstico precoce e melhores técnicas no tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico. O prognóstico depende:

1. sítio primário do tumor
2. tamanho do tumor e metástases – metástases=pior prognóstico
3. dose da radioterapia
4. quimioterapia adjuvante

Cirurgias preservadoras: região proximal da fíbula, costelas, clavícula e esterno podem ser retiradas, assim como um dos ossos do antebraço.

Diáfise e região proximal do úmero e fêmur apresentam problemas mais complexos devendo ser avaliada a idade, resposta a quimioterapia. Os tumores da pelve têm piores prognósticos pois são descobertos tardiamente. Evita-se amputação da mão pois nenhuma prótese a substitui. Tumores do joelho, a amputação pode ser recomendada para a baixa idade devido a lesão fisária e comprometimento do crescimento.

Radioeterapia – Antes de tratar, avaliar idade, envolvimento de partes moles, integridade óssea e resposta a quimioterapia pré-operatória. O tumor tem boa resposta, porém deve-se proteger a fise. A indicação é para após a cirurgia de tumor remanescente ou margens contaminadas no estudo da peça.

RESUMO:

USP SARCOMA DE EWING

Segundo tumor ósseo maligno pediátrico mais frequente
ESFT: PNET, tumor de Askin, sarcoma de Ewing
2,1 casos / milhão de crianças até 15 anos
Extremamente raro em negros
Translocação (11,22): 90% dos casos
Quadro clínico similar ao osteossarcoma, mas pode cursar com febre e perda ponderal. Diferencial com osteomielite.
Cinturas pélvica e escapular mais frequentes que no OS
Radiografia: lesão metadiáfisária, lítica, levantamento periosteal em casca de cebola, grande invasão de partes moles

- Estadiamento: RX, cintilografia óssea, biópsia de
- Biópsia tec
- Tra
- Cir
- Pro

Conclusões para o diagnóstico:

1. não esquecer que a CLÍNICA é soberana.
2. a biópsia não é caminho curto ao diagnóstico

histologia: - é procedimento final
- necessita confirmar a
clínica
- diagnósticos diferenciais

V – CONROSSARCOMA :

=> Tumor formador de cartilagem(condróide) , mas não osteóide. Tumor originado de células cartilaginosas, sendo divididos em primários e secundários(os dois mais comuns), mesenquimal e desdiferenciado.



=> Representa 15% dos tumores malignos. Acomete indivíduos dos 40-60 anos. Mais raro que o osteossarcoma, de crescimento lento e metástases tardias.

=> Comumente encontrados em adultos, raramente em adolescentes e quase nunca em crianças. É um tumor de crescimento lento, mas pode gerar metástase principalmente para pulmões.

=> Locais mais comuns – ossos da pelve(principais), fêmur proximal, úmero proximal, fêmur distal e costelas. Massa em partes moles é frequente.

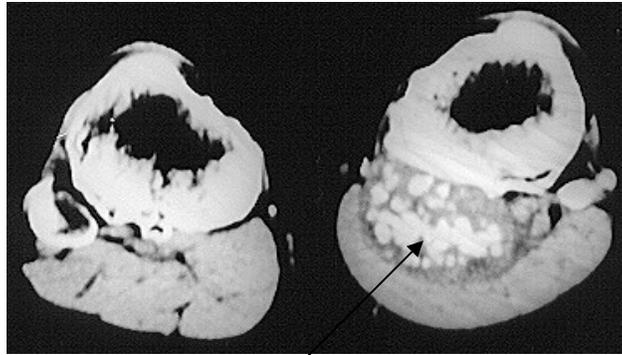
=> Histologicamente: Diferencia-se do condroma por celularidade mais alta e pleomorfismo. Tem grande número de células vacuolizadas com núcleos grandes e duplas mitoses infrequentes. As calcificações associadas com matriz condróide bem diferenciada tem padrão anelar(ossificação endocondral). Há uma correlação grosseira entre grau histológico e achado ao RX.

Segundo a origem: primário e secundário

=> **Condrossarcoma primário(medular):** mais comum em adultos depois da 3ª década de vida, sendo mais freqüente na pelve, fêmur e úmero. Tumor de crescimento lento podendo produzir metástases em órgãos distantes (pulmões). Radiologicamente a lesão apresenta expansão medular, espessamento da cortical e irregularidade endosteal. Calcificações algodinosas é freqüente. TC e a RNM são importantes p/ avaliar a extensão intra óssea e o acometimento de partes moles. É graduado em I,II,III para malignidade

=> Condrossarcoma secundário(25 á 33%): originados da transformação maligna, geralmente na vida adulta, do osteocondroma(mais comum na exostose hereditária múltipla), encondroma ou “condromas”(mais comum na síndrome de Maffuci e doença de Ollier), condroblastoma, e fibroma

condromixóide. Os condromas que se transformam são geralmente aqueles da metafise de ossos longos(condrossarcoma central) e a principal queixa é o aumento de volume,dor onde antes não existia.Radiologicamente os achados da alteração sarcomatosa no osteocondroma é a proliferação da capa crartilaginosa com afastamento de partes moles adjacentes, sendo uma lesão de baixa agressividade. No caso do encondroma as alterações sarcomatosas correspondem á destruição do osso esponjoso ao redor do encondroma,,a destruição do trabeculado associado a erosão endosteal e destruição da cortical posterior mostrama transformação. A TC é importante p/ avaliar a extensão da lesão intra óssea e o tamanho real da capa cartilaginosa.A cintilografia realizadas semestralmente poderá evidenciar o aumento da captação e ser o 1º sinal de alteração sarcomatosa.



Formações algodoadosas em tíbia proximal

Segundo a sua origem:

Central – intra-medular (acomete principalmente metáfise e diáfise). Os centrais são raros na epífise e invasão articular. Podem disseminar pela medula e comprometem mais da metade do comprimento ósseo. Ocorrem mais frequentemente nas extremidades com apenas 15% envolvendo a pelve. 30% dos periféricos originam-se na pelve seguido pelas extremidades, costelas e vértebras.

Periféricos – externo a cortical óssea ou invade a medular. Formam massa na cortical óssea

Outros: variantes

Justacorticais

Desdiferenciados

Células claras

Diagnóstico: 5-90 anos, pico de incidência na 5^a, 6^a e 7^a décadas. < 2% em < 20 anos. Os secundários tem pico na 3^a e 4^a décadas.

TC e RM importantes para avaliar a extensão intra-óssea e envolvimento de partes moles, principalmente em pelve, escápula e coluna. RM é melhor para avaliar extensão intramedular.

Clínica – dor com ou sem massa é o 1º sintoma (75% casos). Todos os centrais – dor, Periféricos varia de indolor a dor intratável. A fratura patológica é rara. Os sintomas variam de semanas a meses. A clínica não está associada ao tamanho da lesão. Envolvimento de partes moles é frequente devido a nutrição e embebição do tumor.

=> Tratamento – Tem por objetivo a erradicação total da doença local. O tratamento de escolha é o cirúrgico com

ressecção de margens amplas pois não há resposta do tumor à quimio ou radioterapia(exceto no tipo mesenquimal ou embrionário) e as chances de recorrência são grandes. O risco de implantação em partes moles é grande pois as células cartilaginosas nutrem-se por embebição. No acometimento da pelve as hemipelvectomy(Técnica de Banks e Coleman) podem estar indicadas assim como na cintura escapular a ressecção ampla do úmero proximal com colocação de endoprótese ou enxerto(Técnica de Tikhoff- Linberg). A amputação está indicada se houver envolvimento extenso de partes moles. Não respondem a quimio ou radioterapia. Curetagem associa-se a 90% de recorrência assim como cirurgias marginais

=>obs:Na laringe o condrossarcoma é o sarcoma mais freqüente, ocorrendo em geral em pacientes com idade entre 50 e 70 anos, mas podendo ocorrer também em pessoas jovens. A relação homem - mulher é 3:1. O local mais comum de origem é a cartilagem cricóide (75%). Entretanto, têm-se reportado tumores originados nas cartilagens tireóide, aritenóide, epiglote e acessórias da laringe. A observação de alguns condrossarcomas originados da epiglote contradiz o conceito de que este tumor somente se origina em cartilagem hialina e não em cartilagem elástica

Quanto ao tipo histológico podem ser:

Alto grau – grande área não calcificada e quando ocorre calcificação(sombreada e amorfa),margens maldefinidas.

Baixo grau – uniformemente calcificados e margens com hospedeiro bem definidas.Calcificação delimita margens.

A maior parte é de baixo grau com bom prognóstico.Os secundários também são de baixo grau.Os diferenciados tem prognóstico reservado.90% evoluem para óbito e metástases a distância em 2 anos.O condrossarcoma de céls claras deve ser ressecado com margem ampla.O tto de escolha do condrossarcoma mesenquimal é a ressecção com margens amplas, no entanto a radioterapia e quimioterapia podem ser uteis.

Localização:

< 4cm em costelas – remoção do periósteo,costela e pleura adjacente.

> 4cm – remoção em bloco com costelas adjacentes,pleura e tecidos vizinhos.

Parte distal das extremidades - ressecção em bloco e preservação dos membros.Fazer artrodese ou manter a mobilidade articular.Fazer implantes metálicos, enxerto de banco de osso,auto enxerto ou combinação de métodos.Clavícula,costela,ulna e partes de osso da bacia podem ser ressecados sem precisar de substituição.

Região proximal do úmero - endopróteses convencionais. Se comprometimento articular da escápula – cirurgia de Tikhof-Linberg (ressecção de úmero prox e remoção da art glenoumeral – condição essencial é não ter comprometimento de vasos braquiais. A área pode ser reconstruída com espaçador metálico, homoenxerto ou artrodeses com enxertos fibulares ou de banco. O objetivo é manter a função da mão e cotovelo.

Na pelve – grandes problemas. A hemipelvectomia interna com ressecção de ossos pélvicos sem amputação do membro inferior. Muitas vezes a hemipelvectomia externa com amputação do membro é a única solução principalmente em tumores grandes comprometendo forame obturatório e raiz da coxa.

Região proximal do fêmur – A maioria pode ser ressecada e substituída por endoprótese não convencional.

Fêmur distal e tibia proximal – Ressecção ampla de natureza preservadora.

Disseminação e metástases.

Dissemina-se facilmente para a cavidade intramedular. Cortical adjacente geralmente intacta, mas pode ser erodida. O condrossarcoma pélvico pode invadir a bexiga, cólon, reto ou grandes vasos regionais. Recidiva total deve ser tratada com amputação.

Metástases – pulmão, pele e tecidos moles. Em geral ocorrem nos 1os 5 anos (80% morrem). Os condrossarcomas centrais, 70% morrem em 5 anos. OS condrossarcomas mesenquimais tem metástases precoces e aparecem no pulmão em geral precocemente.

Prognóstico: 02 fatores: estágio da lesão e grau histológico. Se feita ressecção total, o prognóstico se deve ao grau histológico.

Grau III – 70% das metástases

Grau II – 10 a 33 % metástases

70% óbito para os mesenquimais devido as metástases.

Seguimento e preservação – Acompanhar para detectar recidivas local e pulmonar. A prevenção deve ser feita em portadores de exóstoses múltiplas e doença de Ollier por toda a vida deve ser acompanhado.

Diagnóstico precoce somente possível em portadores de lesões múltiplas quando esses são submetidos ao seguimento semestral de rotina.

Crítérios histológicos – tab 81.2 Cohen

Prognóstico e estadiamento tab 81.2

Periodicidade de seguimento tab 81.3 pg 600 e 601

VI – FIBROSSARCOMA :

=> **Tumor maligno** originado de células fusiformes produtoras de colágeno(células do tecido conectivo de suporte da medula), com ausência de outro tipo de diferenciação histológica como osso ou cartilagem. **Pode ser secundário á transformação maligna de lesões benignas como : D. dePaget, tcg, após radioterapia.**

=> Perde em incidência apenas para o osteossarcoma, condrossarcoma, tcg e sarcoma de Ewing. Mais comum no fêmur distal, tibia proximal, seguido do úmero e íliaco. A faixa etária de acometimento é de 25 á 60 anos.

=> Quadro Clínico: dor, massa palpável, limitação articular, fratura patológica

=> Radiologicamente pode mimetizar várias neoplasias benignas e malignas sem um padrão característico.

]

=> Tratamento: o esquema utilizado é semelhante ao do osteossarcoma. As técnicas cirúrgicas mais utilizadas são ressecção e endoprótese não convencional. **O tumor não responde a radioterapia.**

=> Prognóstico: **60% de sobrevida em 05 anos. As metástses pulmonares se desenvolve em 70% dos pacientes.**

VII – HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO :

- Origem : célula histiocítica ou fibroblasto facultativo / - Incidência : raro ; homens adultos
- Localização : fêmur , tibia e úmero. Frequentemente está associado á uma lesão existente como um infarto ósseo ou Doença Paget Podem fazer metástase via sistema linfático
- Exames : Rx(lesão lítica) , é necessário biópsia.
- Tratamento : baixo grau faz-se ressecção ampla e alto grau faz-se ressecção radical. Pode-se utilizar a quimioterapia, não há resposta á radioterapia.

VII – LIPOSSARCOMA :

- Origem : componentes do sarcomas mistos(mesnquimoma maligno). Dividem-se em bem diferenciado, células redondas, mixóides e pleomórficos

- Incidência : raro / - Localização : medulares e /ou justacorticais

- Exames : biópsia / - Tratamento : ressecção radical em lesões de grau elevado, a radioterapia pode ser usada no tipo mixóide

VIII – LESÕES METASTÁTICAS DO OSSO (GERA LMENTE DE

CARCINOM

A):

A) Metástases ósseas de carcinomas: forma mais comum de tumor ósseo maligno. Apesar de levar á dor óssea e grave incapacidade, a morte é causada pela neoplasia primária

Sintomas:dor e deformidades

=> Os tumores malignos que mais apresentam metástases

ósseas são:

1°) mama - 49%

2°) mieloma – 10.5%

3°) rim – 9,6%

4°) pulmão – 9%

5°) prostata – 4.9%

6°) tireóide – 3,7%

=> A via de disseminação óssea mais frequente é a hematogênica. Existe um plexo venoso sem válvulas que interliga as vísceras abdominais e torácicas á parede torácica. Os locais mais comuns de metástases óssea são esqueleto axial :

1°) vértebras 2°) pelve 3°) fêmur 4°) costelas 5°) Crânio

LOCALIZAÇÃO

Local mais freqüente:

- Coluna
- Bacia
- Costela
- Calota craniana
- Ossos longos



Metástases são raras abaixo dos cotovelos e joelhos.
Geralmente não são cirúrgicas (acrometástase).



FREQÜÊNCIA

- Mama
- Pulmão
- Próstata
- Rim
- Tubo digestivo

(80% das metástases)

FRATURAS PATOLÓGICAS EM TUMORES MALIGNOS

- Na grande maioria dos tumores primários do osso, a fratura patológica deve ser tratada com a ressecção ampla da mesma e substituição.
- No mieloma múltiplo a fratura consolida se houver resposta ao tratamento quimioterápico.
- O plasmocitoma é tratado como doença primária do osso, com ressecção ampla e substituição.
- As metástases ósseas requerem maior cuidado nos tratamentos cirúrgicos das fraturas, seguindo protocolo.

MEDICINA
USP

Complicações das metástases ósseas

- Dor óssea
- Fratura patológica
- Hipercalemia
- Imobilidade
- Compressão medular

Metástase para o fêmur:

Sítio comum de doença metatática,osso longo mais acometido.Metástase em esqueleto axial(vertebra,pelve,úmero proximal e fêmur proximal). A morbidade é alta quando associada a fraturas.10 % das metástases são para o quadril.



Quadro clínico:

- Sem dor – lesão detectável pela CT ou RM em 30-50%
- Dor sem fratura
- Dor com fratura patológica
- Paraplegia(mais comum em metástases de mama,próstata e pulmão.Raro como sintoma sintoma inicial.

Crítérios para a fixação profilática de Harrington para fêmur:

- Lesões > 2,5 cm diâmetro
- Destruição da cortical > 50%
- Dor a despeito da radioterapia
- Avulsão do pequemno trocânter

Tem também o critério de fixação profilática de MIRELS.

MEDICINA **Critérios para fixação profilática**
MIRELS

- Até 7: 4% de risco de fratura > não operar
- 8: 15% de risco de fratura > avaliar caso a caso
- 9: 33% de risco de fratura: indicação de fixação profilática
- 10: 100% de fratura

	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Dor	leve	moderada	intensa
Localização	Membro superior	Membro inferior	Peritrocantérica
Tipo de lesão ao Rx	blástica	mista	lítica
Tamanho da lesão	Até 1/3 do diâmetro osso	De 1/3 a 2/3	Maior que 2/3

Tumores femorais com **alto risco de sangramento: Rim e tireóide. Exigem embolização pré operatória e operar com 1-3 dias após.**

Conduas:

Sem risco de fratura – radioterapia

Se dor após RT ou piora da lesão – fixação profilática da lesão (fixar profilático é melhor que tratar fratura patológica)

Pacientes com mau prognóstico:

Com fratura patológica – tto conservador apenas se paciente moribundo

Com risco de fratura – controverso(Se 1-3 meses de vida = operar)

Cabeça e colo de fêmur:

Hemiartroplastia

Avaliar todo o fêmur com RX

Lesão extensa – endoprótese

Metástase única(mama e rim – endoprótese
Bom prognóstico e lesões de colo\ cabeça
femoral – endoprótese
Lesões menores que 2-3 cm – osteossíntese
Boa resposta a RT – mama,próstata e rim

Endoprótese

- Maior morbidade
- Infecção
- Sangramento
- Perda de função do membro
- Maior tempo de hospitalização

Osteossíntese

- Risco de progressão da doença
- Falha de fixação
- Fratura periprotética

Lesões transtrocantericas:

Desvantagem – estresse na ponta da placa e fratura abaixo deste ponto.Indicada em paciente com maior sobrevida ou Tu radioresistente(pode usar cimento ou não):

- Grande destruição óssea
- Prótese de haste longa
- Endoprótese bipolar do fêmur proximal

Lesões sbtrocantericas do fêmur

- DHS contra-indicado
- Faz haste intramedular
- 2 parafusos para colo
- Spinal Blade
- Travar proximal e distal.Usar cimento para melhorar a pega.

Lesões diafisárias do fêmur

- Estendendo-se para fêmur proximal
- Endoprótese
- Hemiartroplastia com haste longa cimentada

Diafisária

Restrita a diáfise: HIM travada

Próxima a região subtrocantérica – HIM
cefalomedular

Fresar apenas se canal estreito – leva a
lesão para distal

Lesões supra-intrecondilianas

Maior risco de lesão neurológica

Menor envelope de partes moles > problemas com deiscência

Usar radioterapia com cuidado: lesão da sinóvia ou rigidez do
joelho

Dor intratável, falha de fixação e paciente não deambulador –
amputação

HIM retrógrada

Lesões grandes – endoprótese de joelho total

Fraturas patológicas do úmero:

Tto conservador – Brace, pinça de confeteiro

Tto cirúrgico:

HIM

Placa estabilização angular

Radioterapia pós op – 3 sem pós cirurgia

Fratura patológica da tíbia:

Sítio mais comum – pulmão

Cobertura cutânea adequada

Alta taxa de deiscência e infecção

Fratura patológica coluna

As lesões da coluna vertebral tem atenção
especial, não por serem as mais frequentes, mas por
serem uma estratégia cirúrgica. Em caso de déficit
neurológico em poucos dias o paciente pode evoluir
para paraplegia irreversível. O ideal é a descompressão

anterior(corpos vertebrais) e estabilização da coluna por via posterior(deambulação imediata).

Tto conservador – imobilização e RT

Indicação tto cirúrgico:

Dor intratável

Fratura iminente

Compressão medular com déficit

Não se admite paciente com metástase restrita ao leito ou impedido de deambular=> Maior morbidade(escaras,infecções).

Tto cirúrgico – descompressão e estabilização

Inst segmento

Déficit neurológico

Cimento ortopédico:

Estabiliza foco de fratura

Preenche defeito ósseo

Interfere na consolidação

Não depende da consolidação para estabilidade

Melhor fixação material de síntese

Menor morbidade: sangramento -,tempo cirúrgico longo,interfere na consolidação.

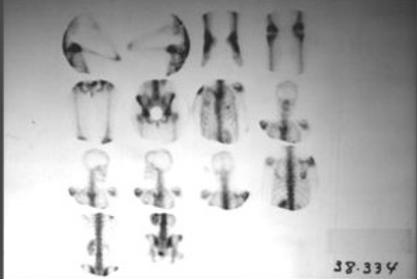
=> Radiologicamente as metástases ósseas podem ser líticas(rim, tireóide, pulmão e trato gastrointestinal) ou blásticas(próstata, bexiga, estômago)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- 2º primário (neuroblastoma → osteossarcoma)
- Infecção (osteomielite)
- Necrose óssea (uso de corticóide com lesão da cabeça femoral e fibrose no tratamento de linfoma)
- Artropatia (seringomiélica)

DIAGNÓSTICO

- A - Cintilografia (precocidade na imagem de 6 meses com falso positivo de 10%)
- B - Radiográfico (25% de falso negativo)
- C - Biópsia (90% de acerto)



32-334

=> Investigação:

 Biópsia lesão tumoral óssea - afastar outra malignidade

 Pesquisa no sítio primário:

 TC tórax / abdome

 Mamografia e USG mama

 PSA

 USG tireóide

 Endoscopia / colonoscopia

 Cintilografia esqueleto

=> Radiografias:

Quadril e pelve

Rx de todo o fêmur

Lesões blásticas – brancas ao RX: próstata

Mistas – líticas e blásticas – mama

Lítica – rim, tireóide e pulmão

=> Cintilografia – pouco específico / muito sensível

=> TC e RM

Tratamento:

⇒ A radioterapia é a principal modalidade de tratamento nas metástases ósseas (alívio da dor e manutenção da função). As fraturas patológicas de coluna com envolvimento neurológico tem indicação absoluta de cirurgia. As fraturas patológicas por compressão s/ envolvimento neurológico respondem bem à órtese e radioterapia.

⇒

⇒

A fixação interna profilática em osso longos é indicada nas lesões líticas > 03 cm ou com 50% ou mais de cortical óssea destruída associado à dor

intensa (devido a micro fraturas). Para as fraturas patológicas de osso longos indica-se curetagem ou ressecção enxertíase, fixação interna e reforço com cimento acrílico de metilmetacrilato. Se o acometimento for à nível de metáfise ou epífise indica-se o uso de endoprótese não convencional. Dose de tratamento controverso 3000 cGy em 10 doses.

- 90% com melhora discreta da dor

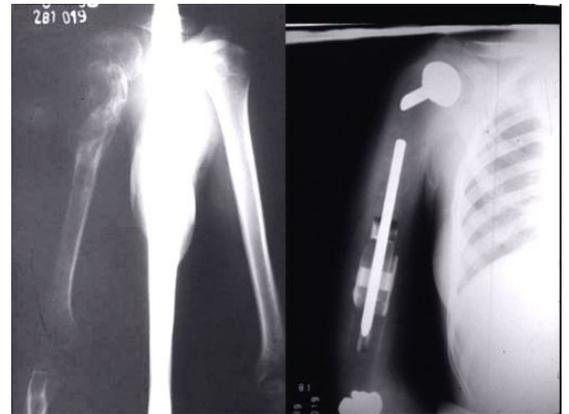
- 83% melhora parcial
- Mama e próstata – melhores resultados
- Rim e pulmão – resultado ruim

Fixação profilática X radioterapia:

Fixação interna superior a radioterapia no controle da dor. 13% das fraturas fêmur pós RT => radiolucência do fêmur

Fixação + radioterapia – 52% bons resultados

Fixação sem radioterapia – 11,5% bons resultados



Resumo:

- Tratar metástases fêmur antes
- Construção que permite carga imediata
- Uso de RT isolada no pós op
- Tipo de tumor primário é importante para tto metástase
- Importante profilaxia TVP e TEP

Critério de fixação profilática de MIRELS: Sistema de avaliação baseado na intensidade da dor, tipo de lesão, porcentagem acometida, localização anatômica.

Variáveis	1	2	3
Local	MMSS	MMII	Peritrocantérica
Dor	Leve	Moderada	Funcional
Lesão	Blástica	Mista	Lítica
Tamanho	<1/3	1/3 a 1/2	>2/3

Fonte: ARTIGO: Metastatic Disease in Long Bones – A Proposed Scoring System for Diagnosing Impending Pathologic Fractures; Clinical Orthopaedics and Related Research; n°415s; pp.s4-s13; 2003. Autor: H.Mirels.

Acima de 8 a metástase é cirúrgica

Até 7 – radioterapia
>=8 – estabilização cirúrgica e cirurgia+ radioterapia devido a risco
de fratura patológica
10 – 100% fratura

Complicações:

Dor – mais comum e causa de morbidade

Hipercalemia – importante saber antes de operar

Compressão medular

Imobilidade

IX – MIELOMA MÚLTIPLO (“tumor de medula óssea”) / doença de Kahler

É o tumor ósseo primário mais frequente. É um tumor de plasmócitos que se caracteriza por destruição osteolítica generalizada e muitas vezes associada a anemia refratária, hipercalemia, disfunção renal e menor resistência a infecção. As células tem

diferentes grau de maturidade, inclusive atípicas. Ao infiltrarem a medula suprimem a produção normal dos elementos do sangue, além de liberar substâncias que levam a reabsorção óssea resultando em extensa destruição do esqueleto. Costuma ser múltiplo ou difuso. Caracteriza-se por superprodução de imunoglobulina (Ig) monoclonal e secreção de fator de atividade osteoclastica que conduz a lesões focais em ossos.

Epidemiologia: 1% dos casos

- É a neoplasia óssea mais comum no adulto (fora metástase).
- Acomete pacientes a partir da quinta década de vida.
- Dor é o sintoma mais freqüente.
- Pode acometer ossos com medula hematopoiética (coluna, pélvis, costela, etc)
- Imagem radiológica geralmente é lítica.
- Quando a lesão for única é chamado de "plasmocitoma".
- Na cintilografia óssea, tem 60% de falso negativo (não hipercapta).



Indivíduos > 60 anos (pico aos 70)

< 2% ocorrem antes dos 40 anos

Predomínio em sexo masculino e 2 vezes mais em negros

Representa 1% de todas as neoplasias e 15% dos hematológicos.

É 40% maior que o t.Hodgkin

Etiologia – A causa da proliferação é desconhecida. Teoriza-se que fatores ambientais externos interage com fatores genéticos. Anormalidades citogenéticas associadas: trissomia cromossômica (3, 5, 7, 9, 11, 15, 18, 19 e 21), monossomias (8, 13, 16, 20 e 22), translocações, hipoploidias, deleções, ... As anormalidades mais importantes acontecem nos cromossomos 1 e 14.

Clínica – dor é o principal sintoma de duração e intensidade variáveis. As localizações mais comuns são coluna

vertebral, pelve, costelas e crânio. **Lombalgia e ciatalgia são comuns por compressão radicular ou penetração do tumor no canal. Pode haver fratura patológica das costelas e ossos longos como fêmur e úmero. Perda de peso e acometimento renal – lesões tubulares ou amiloidose. A dor se deve a proliferação de células do mieloma que**



produzem fatores ativador de osteoclastos com intensa reabsorção óssea. O principal local é o esqueleto axial. Compressão da medula espinhal em até 10% casos.

Anemia ocorre em 60% pacientes – inibição da eritropoiese pelas citocinas que deslocam células precursoras de sangue da medula.

Comprometimento renal – 20 a 60% casos. Cilindros tubulares que obstruem os túbulos por depósitos (hipercalcemia, desidratação e infecção)

Hipercalcemia – 20-30%. Sintomas são polidipsia, náusea, confusão mental e pré-coma.

S. Hiperviscosidade - 6%. Sangramento de mucosas, cefaléia, tontura, coma e sintomas de ICC

Estadiamento do International Myeloma Group

Estádio I – $\beta 2$ imunoglobulina < 315mg/L / albumina > 3,5g/dl - sobrevive em 62 meses

Estádio III - β microglobulina > 5,5mg/L (sobrevivência 29 meses)

Estádio II – intermediário entre III e I (sobrevivência 44 meses)

Estádio I (pequena massa tumoral, <0,6 x 10¹² células/m²)

Todos os achados abaixo:

a) Hemoglobina >10g/dl

b) IgG <5g/dl; IgA < 3g/dl; Proteinúria de Bence Jones na urina < 4g/24h.

Estádio II (massa tumoral intermediária)

Achados entre os estágios I e III

Estádio III (grande massa tumoral, > 1,2 x 10¹² células/m²)

Qualquer um dos achados abaixo:

a) Hemoglobina < 8,5g/dl

b) IgG >7g/dl; IgA >5g/dl; Proteinúria de BJ na urina > 12g/24h.

c) Cálcio > 12mg/dl.

d) Lesões líticas generalizadas.

A: creatinina < 2mg/dl

B: creatinina > 2mg/dl

- correlacionam com a massa tumoral e com a perspectiva de sobrevida:
 - Pacientes com estágio IA (49 meses)
 - Pacientes com estágio IIB (14,7 meses)
 -

Infecção associada sendo causa importante de morbidade. A incidência de infecção é 15 vezes maior (Streptococcus pneumoniae, H. Influenzae) sendo gram – responsáveis em 50% dos casos. Mostra queda de imunoglobulinas e neutropenia

Diagnóstico: 99% casos tem pico de imunoglobulinas monoclonais séricas detectadas na eletroforese cadeias leves na urina (Bence Jones) sendo estes últimos de até 20%. Em 60% casos a Ig produzida é a IgG, 25% IgA e o restante 15% IgM, IgD ou IgE (esta de pior prognóstico e extremamente rara). Há uma Casos biclonais são raros. Tem uma forma que corresponde a 1-8% que não detecta no exame.

Exames laboratoriais são comuns VHS aumentado, anemia e hipercalemia. Pelo sangue deve haver > 20% cels plasmáticas. Punção ilíaco ou esternal são indicadas para o diagnóstico. A presença de >5-10% de plasmócitos grandes com um ou mais nucléolos atípicos é diagnóstico. **Dosar sempre a proteína de Bence-Jones (urina), imunoglobulinas (sangue) e eletroforese de proteínas (sangue).**

OBS: em 75% pacientes ocorre o pico monoclonal onde a eletroforese de proteínas é fiel.

Outros:

Mielograma – diagnóstico definitivo (plasmócitos atípicos > 15%)

Biópsia medular

Hemograma - anemia normocrômica e normocítica em 2/3 casos

Imunofenotipagem

Eletroforese sérica de proteínas – Ig G,IgD e IgA

Dosar cálcio, fosfatase alcalina e ácido úrico

Por imagem:

Rx – osteoporose generalizada - Zonas de osteólise local ou áreas de substituição difusa da medula pelo tumor posseio(massa de plasmócitos),sem provocar alteração da estrutura óssea.Raramente ocorre uma estrutura solitária.

A cintilografia pode mostrar falso negativo por extensa destruição óssea,ocasionando substituição do tecido normal por ósseo.O diagnóstico de mieloma solitário deve ser feito com cautela pois pode evoluir em poucos meses para múltiplo.

Critério de Kyle para mieloma múltiplo.

Medula óssea com > 10% plasmócitos ou plasmocitoma

Proteína monoclonal > 3mg/dl no sangue ou urina

Sem anemia

Creatinina > 2mg/dl

Hipercalcemia

Lesões ósseas líticas

osteoporose

Tratamento: O objetivo principal é proporcionar melhores condições de vida.

Suporte - controle da dor e infecção, bifosfonatos, preservação deambulação, plasmaférese, diminuir viscosidade do sangue, transfusões, hidratar, prevenir I.renal

Quimioterapia – método de escolha(poliquimioterápico)

Outros: análogo dos nucleotídeos

Cirurgia - fratura patológica ou sua prevenção.

Radioterapia – lesões isoladas

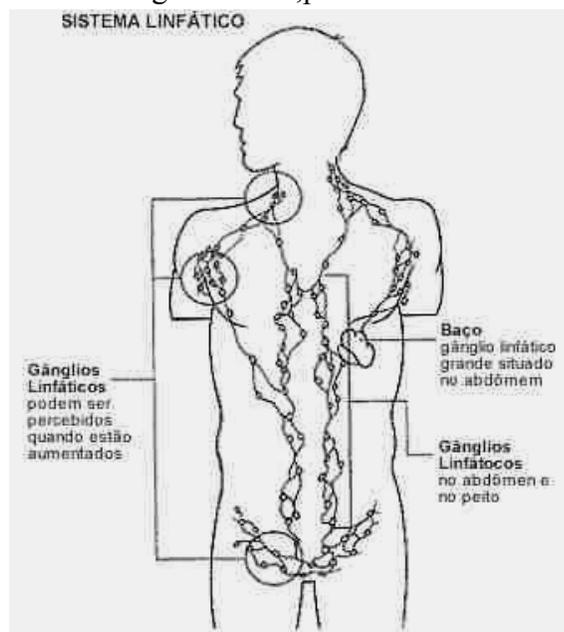
Nas lesões localizadas, ressecar aplainmente ou ressecção em bloco mais radioterapia. Quimioterapia, corticóide e radioterapia. Operar apenas se risco iminente de fraturas.

Prognóstico – reservado com 50% de sobrevida em 2 anos devido a lesão renal. A sobrevida média é de 36-40 meses com QT, mas pode variar de poucos meses a > 10 anos.

A dosagem da $\beta 2$ microglobulina é o principal fator prognóstico < 2mg/L (bom) e > 6mg/ml (ruim). É indicador de remissão e recidiva.

LINFOMA ÓSSEO

Atingem adultos de meia idade e idosos. Raro em crianças. 40% dos linfomas ósseos parecem ser primários do osso. Avaliação pré-operatória é essencial. Se estadiamento não revelar outras sedes – primário e se revelarem – secundário. A maioria dos linfomas ósseos consistem em mistura de células. As leucemias linfocíticas e a doença de Hodgkin também atingem o osso, por isso “linfoma” é um termo preferido para todos.



Clínica – dor localizada, difusa ou fratura patológica. Rx – área lítica, irregular e sem limites precisos de destruição óssea, aspecto moteado e permeativo, podendo atingir qualquer osso do esqueleto. Pode apresentar-se como achatamento de várias vértebras ou espessamento e expansão do osso.

Tratamento – radioterapia (lesões localizadas) ou quimioterapia (lesões sistêmicas)

Prognóstico – depende de qual fase a doença foi descoberta e da resposta individual do paciente à terapêutica estabelecida.

TUMORES ÓSSEOS MALIGNOS

I – GENERALIDADES :

A malignidade de uma lesão é determinada pela capacidade em se expandir além do seu local de origem. Caracteristicamente as neoplasias malignas musculoesqueléticas disseminam-se mais frequentemente p/ os pulmões, seguido de sistema esquelético, linfático e SNC. A rapidez da extensão é determinada pelo tipo histológico do tumor .

II – SARCOMA OSTEOGÊNICO(Osteossarcoma Clássico) :

=> Desenvolve-se a partir de células da série mesenquimal formando um osteóide neoplásico e tecido ósseo. Engloba o Osteossarcoma Clássico(mais comum), Osteossarcoma Parosteal(no periosteio) e Endosteal(no endosteio); Osteossarcoma Telangiectásico(alterações císticas e necróticas c/ pouca evidência de ossificação) , Sarcoma de Paget , Osteossarcoma de Pequenas Células e Fibro-Histiocitário

=> É o mais comum dos tumores ósseos malignos acometendo adolescentes e adultos jovens sem predileção por sexo. Localiza-se em regiões metafisárias de ossos longos sendo o 1/3 distal do fêmur o local mais freqüente seguido do 1/3 proximal tíbia e úmero .

=> Patologicamente o tumor começa na cavidade medular propagando-se p/ cortical e em casos avançados rompe o periosteio invadindo o tecido muscular contíguo. Geralmente o tumor não atravessa a placa de crescimento não acometendo a epífise.

- Quadro Clínico: dor intensa e constante + massa sensível palpável

=> Radiologicamente apresenta destruição da cortical óssea com invasão extra óssea. A reação periosteal é comum com formação de espículas ósseas dispostas perpendicular à diáfise(aparência em “raios de sol”). O triângulo de Codman(osso novo reacional subperiosteal)está presente apesar de não ser característico da doença pois também é visto na osteomielite e sarcoma de Ewing. A TC é útil na avaliação da destruição e produção óssea, grau de extensão extra óssea, metástases salteadas > 02 mm. A RNM é útil no estadiamento p/ avaliar o acometimento de partes moles. A cintilografia com tc é importante para avaliar metástases ósseas e em outras regiões do corpo(mais comum é o pulmão). O nível de fosfatase alcalina está elevado no osteossarcoma pois reflete o grau de osteogênese da neoplasia (usada para avaliar resposta á

quimioterapia). Em suma o diagnóstico clínico e radiológico do osteossarcoma deve ser confirmado pela biópsia (geralmente percutânea e feita pelo próprio cirurgião que irá realizar a cirurgia definitiva).

=> Diagnóstico diferencial : osteomielite sub-aguda, calo ósseo ,cisto ósseo aneurismático, miosite ossificante, granuloma eosinófilo, tumor de Ewing, fibrossarcoma, carcinoma metastático.

=> Plano de Tratamento:

1) Estadiamento: o objetivo é o diagnóstico final da lesão, determinar a extensão do tumor e de metástases á distância.

2) Quimioterapia pré operatória (methotrexate, epirrubicina, carboplatina, ifosfamida endovenosa) com objetivo de reduzir o edema, tamanho do tumor e as micrometástases.

3) A cirurgia pode ser ablativa(amputação) ou de preservação do membro(ressecções, endopróteses, auto-enxertos) caso o paciente responda ao tratamento pré operatório do tumor, além de avaliar idade e localização da lesão. A cirurgia de preservação só deve ser indicada caso a sobrevida do paciente seja melhor que a amputação. Para isso o tumor não deve ser grande, diagnostico precoce e estar livre de estruturas neurovasculares adjacentes. Observe que no MMII a cirurgia de preservação não deve dar um encurtamento > 06 cm, além de conferir estabilidade ao membro. Já no MMSS o objetivo da cirurgia é manter a função das mãos e dedos independente do encurtamento gerado.

4) A quimioterapia pós operatória deve ser administrada por 15 semanas podendo mudar o esquema de drogas se a resposta do tumor for parcial ou mínima(em relação ao grau de necrose das células tumorais). A radioterapia é contra indicado pois ele é radioresistente.

=> O prognóstico do paciente depende do tamanho do tumor(< 12 cm de diâmetro possui melhor prognóstico) e das margens cirúrgicas conseguidas, além da localização e sexo.

III – SARCOMA OSTEOGÊNICO PARAOSTAL :

=> Osteossarcoma de baixo grau que desenvolve-se no espaço paraósseo, entre o periósteo e a musculatura adjacente da diáfise, estendendo-se ao longo do seu eixo longitudinal. E um tumor maligno mas de crescimento lento.

=> Mais comum no sexo masculino, entre adolescentes e adultos jovens. Acomete mais freqüentemente o fêmur distal(região poplítea) e o úmero proximal(região axilar), na foma de massa circunscritas que aderem e rodeiam a cortical do osso.

=> Radiologicamente apresenta uma masa longa, densa, homogênea, separada da cortical por uma linha radioluciente. A TC determina a estrutura da lesão e a separação entre o tumor e o osso. A cintilografia com tc mostra lesão hipercaptante.

=> Diagnóstico diferencial: osteocondroma séssil, miosite ossificante

=> Tratamento: ressecção com amplas margens + endoprótese ou homoenxerto. Não é indicado radio ou quimioterapia

=> O prognóstico é bom com uma tx de sobrevida de 90% após 05 anos de cirurgia. A recorrência está associada á ressecção incompleta. As metástases pulmonares são raras.

IV – SARCOMA DE EWING:

=> Tumor ósseo maligno primária originado da medula óssea tanto de células mesenquimais como de não mesenquimais primitivas não diferenciadas.

=> É o 2º tumor maligno primário mais comum em crianças(10 á 15 anos). A localização mais freqüente é bacia, fêmur diafisário e proximal e diáfise da ulna.

=> Quadro clínico: dor local, massa palpável dolorosa, á depender do local de acometimento advém outros sintomas associados(como queixas retais ou urinárias no acometimento da bacia). Febre, leucocitose, aumento do VHS, mal estar, letargia e perda de peso podem estar presentes.

=> Patologicamente o tumor pode ser sólido, semi líquido ou ter aspecto de pus. Histologicamente existe pouco estroma com presença de células arredondadas

=> Radiologicamente o achado característico, mas não patognomônico, é a osteólise atingindo a cortical com neoformação óssea reacional subperiostal(“casca de cebola”). Também pode ser vista as lesões em “raios de sol”. A TC e a RNM são úteis para avaliar a extensão intramedular do tumor e o comprometimento de partes moles adjacentes. A cintilografia óssea com tc é útil para detectar metástases á distância. Estadiamento do tumor: Estágio I(solitário e intra ósseo)/ Estágio II(solitário e extra ósseo)/Estágio III(multicêntrico mas confinado aos ossos afetados)/ Estágio IV(metástases á distância)

=> O diagnóstico definitivo é dado pela biópsia(geralmente percutânea). O diagnóstico diferencial inclui: granuloma eosinofílico, linfoma maligno, reticulosarcoma, osteomielite, metástase de neuroblastoma (em crianças < 05 anos).

=> Tratamento: dividido em 03 etapas: quimioterapia pré operatória, cirurgia, quimioterapia ou radioterapia pós operatória. O tratamento cirúrgico(se

radical ou conservador) dependerá da resposta do tumor à quimioterapia pré operatória. As indicações p/ amputação cirúrgica são : osso que possa ser removido sem grande incapacidade funcional(costela, clavícula, fíbula), tumor grande com fratura patológica tornando difícil a osteossíntese, tumor que não responde à quimioterapia, tumor de osso longo próximo à fise em criança jovem (a irradiação leva à parada prematura do crescimento). Procura-se evitar a amputação de MMSS pois nenhuma prótese substitui a sensibilidade da mão e dedos do paciente. O Sarcoma de Ewing responde bem à radioterapia, o problema é que a irradiação pode lesar a placa de crescimento levando futuramente à discrepância de comprimento de MMII. A radioterapia é indicada em suspeitas de tumor remanescente após cirurgia.

=> O prognóstico é 77% em 05 anos(EPM), c/ tendência à aumentar com o diagnóstico precoce e melhores técnicas no tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico.

V – CONDROSSARCOMA :

=> Tumor originado de células cartilaginosas, sendo divididos em primários e secundários(os dois mais comuns), mesenquimal e desdiferenciado.

=> Comumente encontrados em adultos, raramente em adolescentes e crianças

=> Condrossarcoma secundário(25 à 33%): originados da transformação maligna, geralmente na vida adulta, do osteocondroma(mais comum na exostose hereditária múltipla), encondroma(mais comum na síndrome de Maffucci e doença de Ollier), condroblastoma, e fibroma condromixóide. Radiologicamente os achados da alteração sarcomatosa no osteocondroma é a proliferação da capa cartilaginosa com afastamento de partes moles adjacentes, sendo uma lesão de baixa agressividade. No caso do encondroma as alterações sarcomatosas correspondem à destruição do osso esponjoso ao redor do encondroma, com erosão do endóstio e destruição da cortical. A TC é importante p/ avaliar a extensão da lesão intra óssea e a cintilografia realizadas semestralmente poderá evidenciar o aumento da captação e ser o 1º sinal de alteração sarcomatosa.

=> Condrossarcoma primário(medular): mais comum em adultos depois da 3ª década de vida, sendo mais freqüente na pelve, fêmur e úmero. Tumor de crescimento lento podendo produzir metástases em órgãos distantes (pulmões). Radiologicamente a lesão apresenta expansão medular, espessamento da cortical e irregularidade endosteal. ATC e a RNM são importantes p/ avaliar a extensão intra óssea e o acometimento de partes moles.

=> O tratamento de escolha é o cirúrgico com margens amplas pois não há resposta do tumor á quimio ou radioterapia(exceto no tipo mesenquimal ou embrionário) e as chances de recorrência são grandes. O risco de implantação em partes moles é grande pois as células cartilaginosas nutrem-se por embebição. No acometimento da pelve as hemipelvectomy(Técnica de Banks e Coleman) podem estar indicadas assim como na cintura escapular a ressecção ampla do úmero proximal com colocação de endoprótese ou enxerto(Técnica de Tikhoff- Linberg). A amputação está indicada se houver envolvimento extenso de partes moles.

VI – FIBROSSARCOMA :

=> Tumor maligno originado de células fusiformes produtoras de colágeno(células do tecido conectivo de suporte da medula), com ausência de outro tipo de diferenciação histológica como osso ou cartilagem. Pode ser secundário á transformação maligna de lesões benignas como : D. de Paget, tsg, após radioterapia.

=> Perde em incidência apenas para o osteossarcoma, condrossarcoma, tsg e sarcoma de Ewing. Mais comum no fêmur distal, tibia proximal, seguido do úmero e íliaco. A faixa etária de acometimento é de 25 á 60 anos.

=> Quadro Clínico: dor, massa palpável, limitação articular, fratura patológica

=> Radiologicamente pode mimetizar várias neoplasias benignas e malignas sem um padrão característico.

=> Tratamento: o esquema utilizado é semelhante ao do osteossarcoma. As técnicas cirúrgicas mais utilizadas são ressecção e endoprótese não convencional. O tumor não responde a radioterapia.

=> Prognóstico: 60% de sobrevida em 05 anos. As metástases pulmonares se desenvolvem em 70% dos pacientes.

VII – HISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO :

- Origem : célula histiocítica ou fibroblasto facultativo / - Incidência : raro ; homens adultos

- Localização : fêmur , tibia e úmero. Frequentemente está associado á uma lesão existente como um infarto ósseo ou Doença Paget Podem fazer metástase via sistema linfático

- Exames : Rx(lesão lítica) , é necessário biópsia.

- Tratamento : baixo grau faz-se ressecção ampla e alto grau faz-se ressecção radical. Pode-se utilizar a quimioterapia, não há resposta á radioterapia. .

VII – LIPOSSARCOMA :

- Origem : componentes do sarcomas mistos(mesnquimoma maligno).
- Dividem-se em bem diferenciado, células redondas, mixóides e pleomórficos
- Incidência : raro / - Localização : medulares e /ou justacorticais
- Exames : biópsia / - Tratamento : ressecção radical em lesões de grau elevado, a radioterapia pode ser usada no tipo mixóide

VIII – LESÕES METASTÁTICAS DO OSSO:

A) Metástases ósseas de carcinomas: forma mais comum de tumor ósseo maligno. Apesar de levar à dor óssea e grave incapacidade, a morte é causada pela neoplasia primária

=> Os tumores malignos que mais apresentam metástases ósseas são:

- | | | |
|---------------------|-----------------|---------------------|
| 1º) mama - 49% | 3º) rim – 9,6% | 5º) próstata – 4.9% |
| 2º) mieloma – 10.5% | 4º) pulmão – 9% | 6º) tireóide – 3,7% |

=> A via de disseminação óssea mais frequente é a hematogênica. Existe um plexo venoso sem válvulas que interliga as vísceras abdominais e torácicas à parede torácica. Os locais mais comuns de metástases óssea são :

- | | | | | |
|---------------|-----------|-----------|--------------|------------|
| 1º) vértebras | 2º) pelve | 3º) fêmur | 4º) costelas | 5º) Crânio |
|---------------|-----------|-----------|--------------|------------|

=> Radiologicamente as metástases ósseas podem ser líticas(rim, tireóide, pulmão e trato gastrointestinal) ou blásticas(próstata, bexiga, estômago)

=> A radioterapia é a principal modalidade de tratamento nas metástases ósseas(alívio da dor e manutenção da função). As fraturas patológicas de coluna com envolvimento neurológico tem indicação absoluta de cirurgia. As fraturas patológicas por compressão s/ envolvimento neurológico respondem bem à órtese e radioterapia. A fixação interna profilática em osso longos é indicada nas lesões líticas > 03 cm ou com 50% ou mais de cortical óssea destruída associado à dor intensa(devido a micro fraturas). Para as fraturas patológicas de osso longos indica-se curetagem ou ressecção enxertíase, fixação interna e reforço com cimento acrílico de metilmetacrilato. Se o acometimento for à nível de metafíse ou epífíse indica-se o uso de endoprótese não convencional.

OSTEOSSARCOMA

DEFINIÇÃO

É um tumor maligno formador de osso, com a presença de um estroma francamente sarcomatoso e formação de osteóide neoplásico, além de osso pelos osteoblastos malignos. É o sarcoma primário mais comum do osso, representando aproximadamente 20% de todos os sarcomas.

Existem outras formas de osteossarcomas diferentes do intramedular, que são:

- **Osteossarcoma Justacortical (Paraosteal)**

→ é uma forma bem definida, predominantemente fibroóssea que se desenvolve na região justacortical de ossos longos. Acomete indivíduos adultos jovens e, preferencialmente, na face posterior do fêmur ou da tíbia, junto ao joelho e na face “axilar” do úmero.

- **Osteossarcoma Periosteal**

→ é uma forma com predileção pela região diafisária dos ossos longos. A cortical óssea pode apresentar erosão pelo tumor, mas por definição, a cavidade medular não deve estar acometida. O tratamento é realizado com quimioterapia e cirurgia.

- **Osteossarcoma de Células Pequenas**

→ uma forma que apresenta células malignas pequenas, que se assemelham às células do T. de Ewing. O comportamento clínico é semelhante ao do osteossarcoma central, apresentando-se como formas agressivas da doença. Meta pulmonar como a mesma

freqüência que o convencional, entretanto, com menor sobrevida.

- **Osteossarcoma Telangiectásico** → apresenta pouca ou nenhuma evidência de ossificação, sofrendo necrose, degeneração cística e fratura patológica em virtude do seu rápido crescimento. Recentemente novas drogas para QT têm aumentado a sobrevida. O difícil diagnóstico diferencial por imagem ou mesmo anatomopatológico pode levar a erro de tratamento, acreditando tratar-se de cisto ósseo aneurismático ou outras afecções benignas.
- **Osteossarcoma Secundário à Irradiação** → maligno de alto grau que se desenvolve anos depois da RT (geralmente nas áreas de sombra do território irradiado)
- **Osteossarcoma secundário a Doença de Paget** → não são encontrados em crianças. Altamente agressivo e maligno. O tratamento é cirúrgico, associando a QT neo-adjuvante.
- **Osteossarcoma Multicêntrico** → múltiplos focos e de rápido desenvolvimento. Apresenta-se de maneira simétrica, nos ossos longos, na mesma fase de desenvolvimento, não correspondendo a metástases de um foco primário. Prognóstico ruim.

INCIDÊNCIA

O osteossarcoma central ou clássico costuma ocorrer em adolescentes e adultos jovens, homens (1,25:1), metade ocorre na região do joelho, sendo a extremidade distal do fêmur a localização mais freqüente.

Costuma acometer a região metafisária de um osso longo quando a placa epifisária está presente. Com a evolução, ocorre a destruição da placa e invasão da fise.

SINTOMATOLOGIA

Os sintomas não são específicos. Costumam estar presentes vários meses antes do diagnóstico, raramente com as crianças mostrando comprometimento do estado geral, mesmo naqueles de grande tamanho.

EXAMES LABORATORIAIS

Há pouco interesse, pois podem apresentar-se de forma variada (por exemplo a fosfatase alcalina).

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

O osteossarcoma freqüentemente se apresenta como uma lesão destrutiva com bordos irregulares, que geralmente destrói a cortical óssea e apresenta invasão extra-óssea. A reação periosteal está presente, assumindo aparência de “raios de sol”.e seu levantamento origina o “Triangulo de Codman”.

A TAC e RNM têm grande importância no estadiamento do tumor. Particularmente a RNM é muito superior ao RX para avaliação da presença de tumor na placa epifisária.

A cintiografia auxilia a detecção de metástases e skip metástases.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico clínico e radiográfico deve ser confirmado pela biópsia.

Várias entidades devem ser diferenciadas:

Benignas

- Calo Ósseo
- Osteomielite Subaguda
- Miosite Ossificante ativa
- Cisto Ósseo aneurismático
- Granuloma Eosinófilo

Malignas

- Ewing
- Fibrossarcoma
- Carcinoma Metastático

TRATAMENTO

O plano de tratamento consiste de :

1. **estadiamento e biópsia**
2. **quimioterapia neo-adjuvante pré-operatória:** com poliquimioterapia entre 9 e 12 semanas. A QT visa: redução do edema, do tamanho do tumor, a ossificação e calcificação da periferia do tumor e o efeito sobre as micrometastases
3. **cirurgia:** que pode ser ablativa (amputações e desarticulações) ou de preservação do membro (ressecção do tumor)

4. **quimioterapia pós-operatória:** 6 ciclos aplicados cerca de 15 semanas após a cirurgia
5. **tratamento das metástases:** indicado nos pacientes com metástases passíveis de ressecção cirúrgica no pulmão ou outros locais.

ESTUDO DA RESPOSTA DO TUMOR A QUIMIOTERAPIA

Avalia-se o grau de necrose e destruição do tumor, dividindo-se em:

- Grau I: pouco ou nenhum efeito da QT
- Grau II: a resposta foi parcial com 50 a 90% de necrose
- Grau III: houve mais que 90% de necrose, mas focos de tumor viáveis são vistos em algumas lâminas
- Grau IV: 100% de necrose (não há mais tumor)

Graus I e II → má resposta (muda-se o esquema de QT); III e IV boa resposta.

RADIOTERAPIA NO OSTEOSSARCOMA

Somente altas doses de Rt têm demonstrado resultado, por isso é raramente indicado, uma vez que os efeitos colaterais inviabilizariam a permanência do membro.

PROGNÓSTICO

Depende do tamanho do tumor, das margens cirúrgicas e da presença de metástases pulmonares. A boa resposta a QT pré op (Graus III e IV) apresentam maiores índices de sobrevida

TUMOR DE EWING

Em 1921, Ewing descreveu um tumor que foi classificado como endotelioma difuso do osso. Subseqüentemente o tumor foi chamado de Sarcoma de Ewing e hoje em dia se questiona se é realmente um sarcoma, sendo, a nosso ver, a melhor denominação a de "Tumor de Ewing".

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

1. INCIDÊNCIA

O tumor de Ewing compreende aproximadamente 6% do total dos tumores ósseos malignos (52).

2. IDADE E SEXO

O tumor costuma acometer os indivíduos dos 5 aos 15 anos de idade sem predileção por sexo em nossa casuística.

É o tumor ósseo maligno que acomete os indivíduos na menor faixa etária. No entanto, se o diagnóstico de Ewing é suspeitado antes dos 5 anos, o diagnóstico diferencial com linfoma ou metástase de neuroblastoma deve ser realizado.

3. LOCALIZAÇÃO

As localizações principais são a diáfise do fêmur, seguida da região proximal do fêmur, da diáfise da fíbula, da ulna e dos ossos da pelve. No entanto, qualquer osso e qualquer localização do osso podem ser acometidos (Fig. 73).

Resumo Sbot

73. Esquema de incidência, idade e sexo dos pacientes portadores de tumor de Ewing.

4. SINTOMATOLOGIA

A dor e a presença de tumor visível ou palpável são os sintomas mais comuns. Tanto a dor como o tumor costumam ser progressivos. Algumas vezes os sintomas podem persistir por meses antes de se descobrir a verdadeira natureza do problema. Febre baixa, fratura patológica ou sintomas como gripe, mal-estar, cansaço, fraqueza podem estar presentes e retardar o correto diagnóstico.

5. LABORATÓRIO

A leucocitose e o aumento da velocidade de hemossedimentação são achados freqüentes, embora estejam presentes não só em outros tumores, como também na osteomielite.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

As radiografias mostram uma lesão salpicada ou semelhante a um padrão de roído por traças, com características permeativas no osso (Fig. 74).



74. Aspecto radiográfico característico do tumor de Ewing localizado na diáfise da fíbula.

Áreas líticas ao lado de áreas blásticas são comuns. Enquanto a destruição lítica é o achado mais comum, a neoformação óssea reacional produz áreas adensadas. Pode haver múltiplas camadas de osso neoformado reacional subperiostal, que dão uma aparência de "casca de cebola",

Resumo Sbot

característica de lesões de extrema gravidade e agressividade, mas não patognomônicas do Tumor de Ewing (Fig. 75).

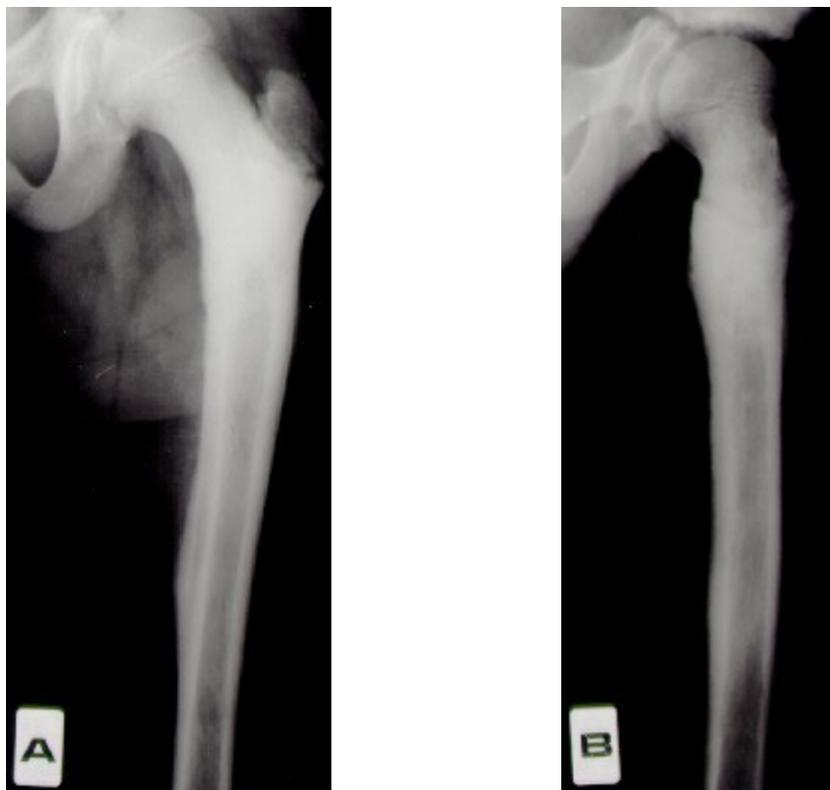


75. Aspecto típico da reação periosteal em casca de cebola que é freqüente no tumor de Ewing.

A imagem em "raios de sol", comum no osteossarcoma, pode aparecer no tumor de Ewing. Estudando-se somente o aspecto radiográfico, os diagnósticos de osteossarcoma, osteomielite, granuloma eosinófilo, reticulossarcoma, linfoma ósseo e metástase de neuroblastoma devem ser lembrados e diferenciados (Fig. 76).

76 A

76 B

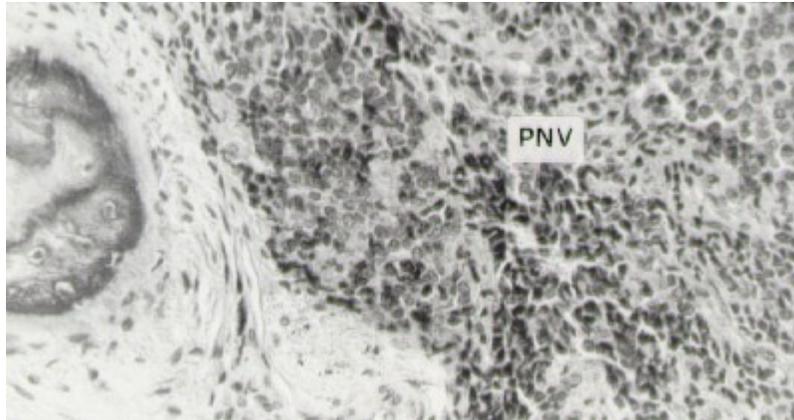


76. Radiografia de frente (A) e perfil (B) de um paciente portador de um tumor de Ewing da extremidade proximal do fêmur. Note a reação em casca de cebola e o comprometimento irregular da medula óssea.

A TAC e a RNM são de valia no diagnóstico do comprometimento de partes moles, assim como na avaliação da extensão intramedular do tumor. A cintilografia do esqueleto auxilia no estudo da extensão do comprometimento ósseo e na pesquisa de metástases.

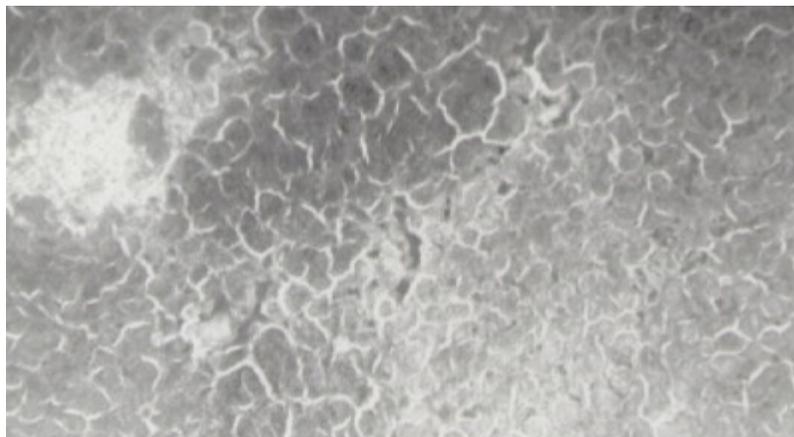
ANATOMIA PATOLÓGICA

Na maioria dos pacientes o tumor rapidamente se estende além dos limites da cortical, rompendo as barreiras naturais do compartimento. O tumor pode ser sólido ou semilíquido ou ter aspecto de pus. Devido a isso, acreditamos que todo material retirado de uma osteomielite deva ser enviado para exame anatomopatológico, além da cultura. As áreas de hemorragia e necrose são comuns. Na histologia encontramos muito pouco estroma entre as células, que se apresentam de forma monótona e numerosa. As células são redondas com núcleos redondos (Fig. 77).



77. Tumor de Ewing. Note as típicas células pequenas, redondas, com núcleos vesiculares (PNV).

A presença de trabéculas ósseas pode tornar difícil o diagnóstico diferencial com o osteossarcoma. As colorações para reticulina revelam muito pouca reticulina no tumor de Ewing, o que ajuda na diferenciação com o linfoma, onde ela é comum. O teste de MacManus é importante na diferenciação do reticulossarcoma, pois no tumor de Ewing o glicogênio das células se cora pelo PAS. No entanto, outros tumores também apresentam essa característica, que não é constante no tumor de Ewing (Figs. 78 e 79).



78. Tumor de Ewing. Note o citoplasma repleto de glicogênio evidenciado pela coloração de PAS.



79. Radiografia de frente (A) e perfil (B) de um paciente portador de um tumor de Ewing da extremidade proximal da tíbia. Note a reação em casca de cebola e o comprometimento irregular da medula óssea.

TRATAMENTO

O tratamento do Tumor de Ewing é dividido em três etapas: quimioterapia pré-operatória, cirurgia e quimioterapia ou radioterapia pós-operatória.

A sobrevida dos pacientes com tumor de Ewing antes dos anos 70 era de 0 a 20% em 5 anos (82). A partir de 1971 o "Intergroup Ewing's Sarcoma Study" (12), começou a apresentar bons resultados de sobrevida e controle local da doença, com a utilização de esquemas de poliquimioterapia pré-operatória seguida de cirurgia e quimio ou radioterapia pós-operatória. As drogas mais utilizadas são vincristina, actinomicina-D, ciclofosfamida e adriamicina (doxorubicina), que compõem o "VACA ou VAC" (69). Atualmente a ifosfamida tem sido utilizada em nosso meio como uma das drogas do esquema de poliquimioterapia do Tumor de Ewing.

Independentemente do esquema de quimioterapia utilizado, está estabelecido em nosso Serviço que a quimioterapia deve ser ministrada por algum período de tempo antes de se realizar o tratamento cirúrgico local. Esse tratamento, se radical ou preservador do membro, vai depender exclusivamente da resposta que o tumor apresentar à quimioterapia pré-operatória (77).

A radioterapia é também utilizada no tratamento do tumor de Ewing, principalmente quando o tratamento cirúrgico é inviável.

1. TRATAMENTO CIRÚRGICO

O planejamento e a execução adequados da biópsia na fase de estadiamento inicial são cruciais. A biópsia inadequada pode levar a um diagnóstico errôneo com conseqüências desastrosas para o paciente (41,60).

A maior parte dos tumores de Ewing estende-se além dos limites do osso, para as partes moles adjacentes. Essa área, assim como a cortical destruída pelo tumor e o material intra-ósseo, devem ser biopsiados. Em nosso protocolo de diagnóstico das lesões suspeitas de tumor de Ewing sempre utilizamos a biópsia percutânea, com trefinas de pequeno calibre (2,5 a 3,5 mm). O material obtido costuma ser suficiente para o correto diagnóstico.

Quando se prefere utilizar as biópsias abertas, deve-se a todo custo evitar as incisões transversas, as dissecações e a criação de defeitos ósseos que aumentem o risco de fratura.

Alguns pacientes apresentam um quadro clínico que não se distingue daquele da osteomielite, podendo apresentar dor, febre intermitente, velocidade de hemossedimentação elevada e aparência radiográfica que sugere uma osteomielite. No momento da biópsia, material de aspecto purulento pode ser encontrado e a lesão ser totalmente confundida com a osteomielite. Devido a isso, orientamos os cirurgiões ortopedistas a sempre enviarem o material cirúrgico para cultura e anatomopatológico, mesmo que pareça evidente e certo o diagnóstico macroscópico de osteomielite.

2. CIRURGIA PRESERVADORA DOS MEMBROS

Algumas localizações, dependendo da idade do paciente, permitem a cirurgia preservadora do membro. As lesões da região proximal da fíbula, costelas, clavícula e esterno são passíveis de ressecção caso o tumor seja pequeno e caso haja uma pequena quantidade de partes moles envolvidas. Da mesma forma, as lesões que acometem um dos ossos do antebraço podem ser passíveis de ressecção, para assim se conseguir a reconstrução do antebraço.

Já as lesões que acometem a região proximal do úmero ou do fêmur, ou a diáfise desses ossos, apresentam problemas mais complexos. Antes de se decidir o melhor tratamento, deve-se avaliar a idade do paciente, a extensão do envolvimento das partes moles, a integridade do osso e a resposta à quimioterapia adjuvante pré-operatória.

Os tumores da pelve têm como característica um diagnóstico tardio e o fato de se apresentarem já ao diagnóstico com grande volume e com grande comprometimento dos tecidos extra-ósseos. Devido a esses fatores, essas lesões apresentam um pior prognóstico, principalmente se não forem utilizados os métodos de diagnóstico atuais, como a tomografia axial computadorizada (TAC) e a ressonância nuclear magnética (RNM).

Procuramos evitar em nosso Serviço as amputações do membro superior, pois nenhuma prótese substitui a sensibilidade da mão e dos dedos do paciente. Por outro lado, as lesões localizadas na parte distal do membro inferior podem ter bom prognóstico de função, mesmo quanto submetidas à amputação. Para os tumores localizados na região do joelho, a amputação deve ser indicada para os pacientes com baixa idade, isso porque a radioterapia provavelmente ocasionaria uma desigualdade inaceitável do comprimento das pernas. Outras indicações para a amputação são os tumores gigantes, aqueles que não responderam à quimioterapia ou quando houver uma fratura "intratável" cirurgicamente.

3. RADIOTERAPIA

Em nosso protocolo de tratamento, indicamos a radioterapia sempre que houver suspeita, após a cirurgia, de tumor remanescente ou quando as margens se mostraram exíguas ou contaminadas no estudo da peça. Tratamos todo o osso envolvido com 5000 cGy, dependendo da idade do paciente. Podemos utilizar na área central do tumor doses de até 7000 cGy. Os tumores de Ewing são rádio-sensíveis e, em geral, respondem totalmente ao tratamento radioterápico. No entanto, devemos proteger as fises de crescimento, pois a irradiação é lesiva, levando a alteração do crescimento das extremidades.

PROGNÓSTICO

A sobrevida global do tumor de Ewing em nosso Serviço é de 77% em 5 anos, livre de doença, porcentagem que tende a crescer com o diagnóstico precoce e com as melhores técnicas de tratamento quimioterápico, cirúrgico e radioterápico.

Sarcoma de Ewing

Epidemiologia e Etiologia

O sarcoma de Ewing (ES) é um raro tumor pediátrico. A incidência é de aproximadamente 3 casos por milhão de crianças brancas abaixo dos 15 anos de idade. 70% dos doentes têm menos de 20 anos de idade. O pico de incidência é de 11-12 anos de idade nas raparigas e de 15-16 anos de idade nos rapazes. O tumor é mais frequente no sexo masculino, numa proporção de 2:1. A doença é muito rara em crianças negras e asiáticas.

Patologia e História natural

Histologicamente, o sarcoma de Ewing é um tumor ósseo de células pequenas, altamente vascular, em que as células anaplásticas se aglutinam em ilhotas, separadas por septos de tecido fibroso. Caracteristicamente, ES ocorre nos ossos longos do corpo, especialmente no úmero, fêmur, tíbia ou perônio. Localizações menos frequentes incluem as costelas, omoplata ou pélvis. Ocasionalmente, é um tumor extraósseo com um comportamento semelhante ao dos rhabdomyosarcomas (tumores dos músculos esqueléticos). São tumores que metastizam precocemente. Quando são diagnosticados, 20-30% têm metástases a distância, especialmente nos pulmões. Raramente, metastizam para outros ossos ou gânglios linfáticos. Excepcionalmente, têm sido descritas metástases para o sistema nervoso central, incluindo as meninges.

Diagnóstico

A manifestação clínica mais frequente é um inchaço doloroso. O exame físico mostra uma massa palpável. Os exames auxiliares preliminares de diagnóstico mostram, em geral, uma velocidade de sedimentação elevada e lesões óssea líticas, ao Rx. Tipicamente, as lesões radiográficas têm uma aparência de "casca de cebola". Um Rx torácico é necessário em todos os doentes, para excluir metástases pulmonares. Exames radiológicos mais sensíveis que permitem uma definição do estágio evolutivo do tumor incluem a tomografia axial computadorizada (TAC) dos pulmões, a ressonância nuclear magnética (MRI) ou TAC dos órgãos envolvidos, o scan ósseo radioisotópico e, ocasionalmente, um scan de gálio radioactivo, que é útil no diagnóstico diferencial de uma massa irregular (e.g., tumor versus fibrose).

" Staging " e factores prognósticos.

O estágio de evolução (staging) do ES é muito simples. Há dois estádios principais: doença localizada e doença metastática. O prognóstico depende de vários factores:

- (1) o sítio primário do tumor;
- (2) o tamanho do tumor e a presença de metástases;
- (3) a dose de radioterapia;
- (4) o uso de quimioterapia adjuvante.

Doença metastática está associada a um prognóstico grave. As metástases ósseas têm o pior prognóstico, devido a uma alta incidência de recorrências locais e à dificuldade em conseguir uma ressecção cirúrgica completa. A sobrevivência ao fim de 5 anos de doentes tratados só com cirurgia e radioterapia (XRT) é inferior a 20%.

Terapêutica

ES, tal como a maioria dos tumores pediátricos (neuroblastoma, nefroblastoma, rhabdomyosarcoma), é um tumor de crescimento explosivo, com tendência elevada para a metastização precoce, em regra diagnosticado em estádios avançados, e que exige uma terapêutica combinada de multimodalidades, incluindo cirurgia, radioterapia e quimioterapia. As duas primeiras modalidades são importantes no controlo local da doença, enquanto que a quimioterapia é eficaz no controlo sistémico, incluindo doença micrometastática. ES é um tumor de células relativamente imaturas, sensíveis à radioterapia e quimioterapia. Devido à raridade do tumor, sempre que possível estes doentes devem ser tratados em protocolos de investigação clínica, em que novas terapêuticas são testadas em condições científicas.

- Cirurgia

O controlo local do tumor requer XRT em altas doses ou cirurgia. O tamanho do tumor está inversamente

relacionado com o controlo local. Lesões pélvicas ou da coluna vertebral são frequentemente tratadas com XRT. Tumores das extremidades são tratados com cirurgia, se a ressecção cirúrgica não implicar a amputação do membro, após indução inicial com quimioterapia. A quimioterapia neoadjuvante (pré-operatória) pode reduzir marcadamente o tamanho, vascularidade e tendência hemorrágica do ES, o que facilita a sua ressecção.

- Radioterapia

ES é um tumor altamente radiosensível. A taxa de controlo local é de quase 70% em doentes tratados com 4000 - 5000 cGy. O controlo local melhorou com a introdução de quimioterapia. Doses de radiação acima dos 6000 cGy não melhoram significativamente a taxa de controlo local e estão associadas com considerável morbidade.

- Quimioterapia

ES é um tumor quimiossensível. Os agentes mais usados incluem combinações de vincristina, dactinomicina, doxorubicina e ciclofosfamida. A adição de drogas como a ifosfamida e o etoposídeo tem dado resultados positivos em ensaios de investigação clínica. Doses intensivas de quimioterapia têm sido testadas, geralmente em associação com transplantes autólogos de medula óssea, especialmente em doentes com prognóstico desfavorável. Devido ao uso frequente de quimioterapia combinada e/ou XRT, estes doentes jovens estão em risco de desenvolvimento de neoplasias secundárias de órgãos sólidos e hematológicos, o que determina uma vigilância intensiva após a terapêutica do tumor primário. O risco é maior 2 - 10 anos após a quimioterapia, e 5 - 20 anos após a XRT.

TUMOR DE EWING (PNET)

(Livro novo do Dr. Reinaldo)

DEFINIÇÃO

O tumor de Ewing é considerado um tumor neuroectodérmico primitivo, resultante da translocação do cromossomo 22t (11;22) (q24; q12).

INCIDÊNCIA

06 a 12% dos tumores malignos

IDADE E SEXO

Entre 05 a 15 anos, sem predileção por sexo, raro em negros. É o tu ósseo maligno que acomete os indivíduos na menor faixa etária. Se diagnosticado abaixo dos cinco anos deve-se fazer o diagnóstico diferencial com os linfomas e metástases de neuroblastoma.

LOCALIZAÇÃO

Qualquer osso, entretanto os mais frequentemente acometidos são: diáfise do fêmur, seguida da região proximal do fêmur, diáfise da fíbula, ulna e ossos da pelve.

SINTOMATOLOGIA

Dor, aumento de volume e sinais inflamatórios. Dor e tumor costumam ser progressivos. Algumas vezes os sintomas podem persistir por meses até o diagnóstico. Febre baixa, fraturas patológicas ou sintomas de gripe, mal estar, cansaço, e fraqueza podem estar presentes.

LABORATÓRIO

Leucocitose e aumento do VHS são frequentes (assim como na osteomielite). DHL (desidrogenase láctica) parece ser um fator prognóstico.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

Lesão salpicada ou semelhante a um padrão de roído por traças, com características permeativas no osso. Áreas líticas ao lado de áreas blásticas (casca de cebola; obs. Não é patognomônica de Ewing) são comuns.

Também podem apresentar imagens em “Raios de Sol”, portanto devem ser diferenciadas de Osteossarcoma, Granuloma Eosinófilo, Reticulossarcoma, Linfoma Ósseo e Meta de Neuroblastoma.

O tu de Ewing não produz matriz extracelular e, portanto, o Rx mostra ausência de mineralização. A TAC e RNM são essenciais para o estadiamento.

(destaque do livro): **IMPORTANTE: O EDEMA PODE SER DIFERENCIADO DO TU DE EWING NO ESTUDO PELA RNM, UMA VEZ QUE, NAS SEQUENCIAS PONDERADAS EM T1 COM ADMINISTRAÇÃO DE CONTRASTE, SOMENTE AS ÁREAS CELULARES MOSTRAM O HIPERSINAL.**

DIAGNÓSTICO DIFERÊNCIAL:

- A osteomielite pode apresentar o mesmo padrão de características clínicas e de imagem.
- Granuloma de Células de Langerhans
- Osteossarcoma: principalmente em sua localização difisária. Apresenta triângulo de Codman, Raios de Sol e há formação de osteóide (exceto no telangiectásico).
- Linfomas, onde geralmente não há tumor extra-ósseo, enquanto no Ewing a massa em partes moles é de aparecimento constante.
- Metástase de Neuroblastoma

ANATOMOPATOLOGIA

Não produz matriz → macroscopia pode variar desde uma massa sólida, amolecida ou “carnosa” até líquida ou ainda processo purulento dos quadros infecciosos. Ultrapassa as barreiras naturais do osso (cortical). Hemorragia e necrose são comuns.

(destaque do livro) **IMPORTANTE: ACREDITAMOS QUE TODO MATERIAL RETIRADO DE UMA OSTEOMIELITE DEVA SER ENVIADO PARA EXAME ANATOMOPATOLÓGICO, ALÉM DA CULTURA. FREQUENTEMENTE ESTAMOS FRENTE A UM TUMOR DE EWING COM DIAGNÓSTICO ERRÔNIO DE OSTEOMIELITE.**

O teste de MacManus é importante na diferenciação do reticulossarcoma, pois no tu de Ewing, o glicogênio das células se cora pelo PAS.

TRATAMENTO

É dividido em três partes: quimio pré-operatória, cirurgia e quimio ou rádio pós-operatória.

O tratamento oncológico clínico; esquema de quimioterapia (VACA) – Vincristina, Actinomicina –D, Ciclofosfamida e Adriamicina. Atualmente tem-se associado o uso da Ifosfamida no tratamento do Tu de Ewing.

A quimio deve ser realizada algumas semanas antes do eventual tratamento cirúrgico.

A radioterapia deve ser utilizada principalmente quando o tratamento cirúrgico é inviável ou as margens cirúrgicas pós-operatórias encontram-se comprometidas (+- 6000 cGy).

No tratamento cirúrgico, deve-se sempre diferenciar o material retirado de Osteomielite – mandar o material para anatomopatológico -.

Dependendo da localização do tumor e de sua resposta a quimio, opta-se pela preservação do membro. A amputação fica reservada para tumores grandes e para os que não responderam satisfatoriamente à QT e/ou RT.

(destaque do livro) **IMPORTANTE: A CIRURGIA DO TUMOR DE EWING DEVE LEVAR EM CONSIDERAÇÃO AS IMAGENS PRÉ-OPERATÓRIAS, E O**

PLANEJAMENTO DA RESSECÇÃO DEVE SER REALIZADO LEVANDO EM CONSIDERAÇÃO ESSAS IMAGENS. OS ASPECTOS RADIOGRÁFICOS, TOMOGRÁFICOS E POR RESONÂNCIA DO TUMOR REDUZEM-SE DRÁSTICAMENTE APÓS O TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO, MAS NÃO DEVEM SUBESTIMAR O COMPROMETIMENTO INICIAL DO TUMOR.

PROGNÓSTICO

Sobrevivência de 47% em 05 anos, livre de doença. Pior prognóstico quando há diagnóstico de metástases.

MIELOMA MÚLTIPLO (PLASMOCITOMA)

DEFINIÇÃO

É um tumor de origem medular, maligno, podendo ser único ou múltiplo. Caracteriza-se pela presença de células redondas (plasmócitos) em diferentes graus de imaturidade e, inclusive, com células atípicas. É acompanhado frequentemente por proteínas anormais no sangue e urina (fase tardia da doença) – Proteínas de Bence-Jones – e, as vezes, depósitos de substâncias amilóides ou paraamilóide no osso ou em outros órgãos (principalmente rim).

INCIDÊNCIA

Acometem indivíduos acima dos 50 anos e as localizações mais comuns são: coluna vertebral, pelve, costelas, esterno e o crânio. Estes locais correspondem aos ossos que contêm medula vermelha.

CLÍNICA

Dor óssea de intensidade e duração moderadas, geralmente na região da coluna e tórax. A lombalgia e ciatalgia podem ser sintomas de compressão radicular, fratura de corpos vertebrais e penetração de tumor dentro do canal vertebral. Fraturas patológicas do úmero e costelas também são frequentes. Uma importante complicação é o acometimento renal com lesões tubulares ou amiloidose.

LABORATÓRIO

Anemia, aumento do VHS e hipercalemia. O esfregaço pode apresentar o padrão de *roleau* glóbulos vermelhos e a presença de plasmócitos. Para o diagnóstico pelo sangue periférico, devem ser encontrados mais do que 20% de células plasmáticas. A punção esternal ou biópsia do íliaco são frequentemente indicadas para o diagnóstico. A presença de mais do que 5 a 10% de plasmócitos grandes, com um ou mais núcleos atípicos, é conclusiva de mieloma.

No mieloma há produção de imunoglobulinas relacionadas com a proliferação monoclonal de células plasmáticas, sendo as mais frequentes: IgG (65%), IgA

(20%) e, mais raramente IgM e IgO. Em razão disso, existe uma inversão do padrão albumina/globulina característico no mieloma múltiplo. Em vista disso a eletroforese de proteínas é um exame fiel para o diagnóstico, nos quais há um aumento do pico de globulinas.

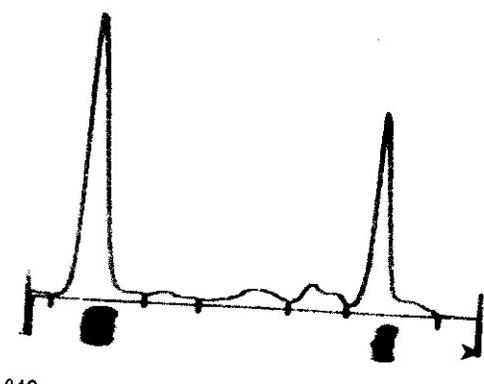


Figura 8-40 Fotografia de uma eletroforese de proteínas mostrando a curva característica do mieloma múltiplo.

IMAGEM

Podem apresentar uma variedade de padrões. Com maior frequência apresenta-se como lesões líticas.

- No crânio → de tamanho uniforme, arredondadas tipo “saca bocado”
- Na coluna vertebral → osteoporose difusa ou (mais característico) múltiplas lesões líticas dispersas ao longo da coluna, originando múltiplas fraturas por compressão dos corpos vertebrais
- Nos ossos chatos e nos ossos longos evidenciam-se áreas de destruição a partir da medula óssea.

MAPEAMENTO DO ESQUELETO

Pode mostrar-se normal mesmo com áreas evidentes de destruição óssea. Isso se deve pela substituição total do tecido normal pelo plasmocitoma. O aumento de concentração está presente quando há hiperemia e neoformação óssea do osso adjacente a lesão.

(destaque do livro) **IMPORTANTE:**
OMAPEAMENTO DO ESQUELETO É NORMAL OU COM ÁREAS DE HIPÓCAPTAÇÃO NO MIELOMA. ISSO OCORRE EM VIRTUDE DA INTENSA DESTRUÇÃO DO TECIDO ÓSSEO PELO TECIDO MIELOMATOSO

ANATOMOPATOLOGIA

O aspecto macroscópico é de uma lesão amorfa, amolecida, semelhante a um sagu de cor rosa acinzentado.

A histologia é característica com uma população de células plasmáticas atípicas que invadem o espaço trabecular da medula, deslocando e substituindo a medula gordurosa e hematopoética normal.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Doenças metastáticas
- Tumor marrom do hiperparatiroidismo
- Enfermidade de Gaucher
- Linfoma
- Osteomielite

TRATAMENTO

Lesões localizadas → ressecção oncológica com margens seguras da lesão. A RT pode ser associada como método adjuvante. Se houver possibilidade deve-se ressecar todo os osso, como por exemplo, arcos costais, fibula e escápula. Na impossibilidade de ressecção, utiliza-se a RT com dosagem de 40 a 50 Gy.

Nos ossos longos, onde o primeiro sintoma já é a fratura, realiza-se a fixação com hastes intramedulares bloqueadas. Naqueles com risco iminente de fratura, realiza-se a síntese profilática.

Lesões Múltiplas → A QT é indicada. (bons resultados com o uso de fenilalanina mostarda e ciclofosfamida + corticoides em altas doses.).

PROGNÓSTICO

A taxa média de sobrevida é de aproximadamente 50%. As complicações são devidas insuficiência renal, infecções, anemia grave ou mesmo amiloidose generalizada.

O prognóstico do Mieloma solitário (plasmocitoma) é melhor.

INTRODUÇÃO

O mieloma múltiplo caracteriza-se pela proliferação clonal de plasmócitos que infiltram a medula óssea. Essas células têm capacidade de produzir imunoglobulinas (Ig) G, A, D, E e raramente M, ou partes dessas, as cadeias leves k e l. Ao infiltrar a medula óssea, suprimem a produção normal dos elementos do sangue, além de liberarem substâncias que levam ao aumento da reabsorção óssea, resultando em destruição extensa do esqueleto, com lesões osteolíticas, osteoporose e fraturas.

EPIDEMIOLOGIA

Mieloma múltiplo corresponde a 1,0% de todas as doenças malignas e 10% das doenças malignas hematológicas, tendo uma incidência aproximadamente de 4 por 100.000. Nos EUA são

diagnosticados cerca de 14.500 casos novos ao ano, enquanto no Brasil não há registro do número de casos novos ao ano, são conhecidos os dados de alguns centros apenas. É caracteristicamente uma doença de indivíduos idosos, sendo a idade mediana de 65 anos, estando a maioria entre 60 e 75 anos. Menos de 3% apresentam idade abaixo de 40 anos. Há uma discreta preponderância do sexo masculino, em relação ao sexo feminino, variando de 1,1-1,5. A incidência é maior em indivíduos da raça negra, atingindo em algumas regiões dos EUA mais de duas vezes a incidência na raça branca. A incidência varia de país para país, sendo menor que 1/100.000 na China e cerca de 4/100.000 na maioria dos países industrializados.

ETIOLOGIA

A etiologia do MM não está estabelecida. A incidência aumentada de MM em sobreviventes japoneses da bomba atômica sugere uma associação com radiação ionizante. Vários estudos associam o risco de mieloma à exposição a pesticidas, como por exemplo as dioxinas. Numerosos vírus e outros agentes infecciosos têm sido relacionados à patogênese do mieloma múltiplo, mas os mecanismos ainda não foram elucidados. É relatada a ocorrência de mieloma múltiplo em grupos familiares de dois ou mais parentes de primeiro grau e em gêmeos idênticos.

PATOGÊNESE

Nenhum simples defeito molecular justifica a patogênese do MM. A célula do mieloma apresenta baixo índice de proliferação. Ocorrem anormalidades na sinalização, nos mecanismos de apoptose e microambiente da medula óssea. Estas alterações podem resultar em ativação e produção de citocinas que estimulam a proliferação de células do mieloma e aumentam sua sobrevida. Das citocinas, a interleucina-6 é a mais importante na proliferação e sobrevida da célula do mieloma. Outras citocinas e fatores de crescimento produzidos pelas células do mieloma e do estroma, que mantém o mieloma, incluem a interleucina-1b, fator de crescimento do endotélio e fator de necrose tumoral- α . Há uma relação patológica e sinérgica entre as células do mieloma e as células do microambiente da medula óssea.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Anemia, fadiga e dores ósseas constituem a tríade que sugere o diagnóstico de mieloma múltiplo, embora outros achados sugiram também a doença, como fraturas patológicas, hipercalcemia, insuficiência renal, hiperglobulinemia e proteinúria de Bence-Jones.

Dor óssea é o sintoma mais freqüente, ocorre em 50 a 90% dos pacientes, geralmente localizada nas costas e tórax e, com menos freqüência, nos membros. A dor é induzida pelo movimento. Dores persistentes podem indicar fratura ou compressão de raiz nervosa. A dor é devida à proliferação das células do mieloma que produzem fatores ativadores do osteoclasto, causando um aumento da atividade osteoclástica, levando a intensa reabsorção óssea, com perda óssea difusa, lesões **líticas e fraturas**.

O principal local de acometimento é o esqueleto axial. Pode haver redução da altura do paciente de até vários centímetros devido ao colapso vertebral. A compressão da medula espinhal ocorre em até 10% dos pacientes.

A anemia ocorre em 60% dos pacientes ao diagnóstico, é uma característica típica do mieloma, e tem como causa, além do deslocamento físico dos precursores de eritrócitos da medula óssea, a inibição específica da eritropoese pelas citocinas do **microambiente**.

O comprometimento renal é mais um fator que pode contribuir para a anemia.

Comprometimento renal em mieloma múltiplo é comum, e sua incidência relatada é de 20 a 60% ao diagnóstico. A alteração renal ocorre devido às cadeias leves monoclonais filtradas, que se

precipitam e provocam uma disfunção tubular, formando cilindros intratubulares com conseqüente obstrução destes.

A hipercalcemia, desidratação e infecção são os fatores mais importantes que precipitam em 50 a 95% a insuficiência renal. Outro fator que pode contribuir é o uso de drogas antiinflamatórias não-esteróides, freqüentemente utilizadas para a dor. Ocorre amiloidose em 10 a 15% dos pacientes, podendo produzir síndrome nefrótica e/ou insuficiência renal.

Infecção é uma importante causa de morbidade e mortalidade em pacientes com mieloma, ao diagnóstico e durante a evolução. Cerca de 25% dos pacientes morrem de infecção nos primeiros 6 meses após o diagnóstico. A incidência de infecções em pacientes com mieloma múltiplo é 15 vezes maior do que em indivíduos normais. Os patógenos mais comuns são o *Streptococcus pneumoniae* e o *Haemophilus influenzae*; entretanto, na atualidade,

os microrganismos Gram-negativos são responsáveis por mais de 50% das infecções. A propensão à infecção resulta do comprometimento da resposta humoral, deficiência de imunoglobulinas normais e neutropenia.

Entre 20 e 30% dos pacientes apresentam hipercalcemia ao diagnóstico. Os sintomas são polidipsia, náusea, irritabilidade, confusão mental e pré-coma.

A síndrome da hiperviscosidade ocorre em 6% dos pacientes. Os sinais mais frequentes são decorrentes de alterações da coagulação, principalmente sangramentos de mucosas. Alterações neurológicas como cefaléia, tonturas e coma são comuns. Sintomas de insuficiência cardíaca podem se manifestar.

DIAGNÓSTICO

Os critérios para o diagnóstico das gamopatias monoclonais, mieloma múltiplo e doenças relacionadas foram recentemente revisados por Kyle e colaboradores em 2003, e definiram que os critérios para o diagnóstico de mieloma múltiplo assintomático consistem em

medula óssea com mais de 10% de plasmócitos ou plasmocitoma, além de proteína monoclonal > 3 g/dL no sangue ou urina; sem presença de anemia, creatinina > 2 mg/dL,

hipercalcemia,
lesões ósseas líticas ou osteoporose com
fraturas;

e os critérios para mieloma múltiplo
sintomático compreendem os achados
descritos e a

presença de anemia e/ou creatinina > 2
mg/dL

e/ou hipercalcemia

e/ou lesões líticas ou osteoporose com
fraturas.

ACHADOS LABORATORIAIS

A anemia normocítica normocrômica é o achado mais freqüente em pacientes com mieloma múltiplo, ocorrendo em 2/3 dos pacientes ao diagnóstico.

A eletroforese de proteínas séricas apresenta um pico monoclonal em 80% dos pacientes. O componente monoclonal mais freqüente é IgG em 53% dos casos, IgA em 20%, cadeia leve apenas em 17%, IgD 2% e gamopatia biclonal em 1%; e em 7% dos casos não se detecta proteína monoclonal ao diagnóstico.

A imunofixação da urina detecta proteína monoclonal em 75% dos pacientes. A relação k/l é de 2:1 em 98% dos pacientes com mieloma múltiplo.

O aspirado da medula óssea dos pacientes com mieloma múltiplo mostra um aumento dos plasmócitos, que constituem 10% ou mais das células nucleadas. O comprometimento da medula óssea pode ser mais focal do que difuso, sendo necessário muitas vezes repetir o exame com punções em diferentes locais, para se estabelecer o diagnóstico.

ACHADOS RADIOLÓGICOS

Os estudos radiográficos convencionais continuam sendo universalmente utilizados na avaliação inicial de pacientes com mieloma múltiplo. As radiografias mostram alterações ósseas, que consistem em lesões líticas em saca-bocado, osteoporose ou fraturas em 75% dos pacientes. Os locais mais freqüentes de comprometimento são as vértebras, crânio, arcos costais, pelve e porção proximal do úmero e do fêmur.

A cintilografia óssea com tecnécio-99m geralmente altamente sensível na detecção de metástases

ósseas de câncer de mama e próstata, não apresenta a mesma sensibilidade em mieloma. Estudos comparativos têm demonstrado que as radiografias convencionais detectam mais lesões líticas (sensibilidade de 74-82%) do que a cintilografia óssea (sensibilidade 37-60%).

A ressonância magnética melhorou significativamente a avaliação de pacientes com mieloma. Além de ser útil na investigação de pacientes que apresentam dores ósseas, mas não apresentam alterações à radiografia convencional, permite avaliar a extensão da infiltração da medula óssea, auxiliando na avaliação da resposta ao tratamento.

A tomografia computadorizada é altamente sensível para identificar lesões líticas do esqueleto, mesmo antes de serem visíveis à radiografia. Entretanto, não é usada de rotina devido à superioridade da ressonância magnética, além do fato de não alterar o estadiamento ou decisões terapêuticas quando utilizada além da radiografia.

TRATAMENTO

Antes de iniciar o tratamento para mieloma múltiplo, é importante distinguir entre mieloma assintomático (indolente ou smoldering) e mieloma sintomático (ativo), que requer tratamento. Aproximadamente 20% dos pacientes com mieloma múltiplo são assintomáticos e não necessitam receber tratamento imediatamente, mas devem ser monitorados cuidadosamente. As indicações para terapia são: o desenvolvimento de anemia significativa, hipercalcemia ou insuficiência renal; a ocorrência de lesões ósseas líticas e o achado de plasmocitomas extramedulares.

Após a decisão de se iniciar a terapia, um planejamento a longo prazo deve ser estabelecido. Como o tratamento com altas doses de quimioterapia e resgate com células precursoras hematopoéticas (transplante autólogo) é aceito como uma importante modalidade terapêutica para pacientes abaixo de 65 anos, esquemas baseados em agentes alquilantes devem ser evitados antes da coleta de células precursoras hematopoéticas em pacientes candidatos a altas doses de quimioterapia.

O transplante autólogo está indicado a todos os pacientes com idade e desempenho adequado. Os pacientes que não preenchem esses critérios deverão receber quimioterapia em doses convencionais.

Quimioterapia Convencional

Após sua introdução, em 1962, o melfalano tem sido o agente quimioterápico mais utilizado para o tratamento de mieloma múltiplo. Quando associado à prednisona, atinge respostas objetivas em 50 a 60% dos pacientes. O melfalano pode ser administrado diariamente, em uma dose de 10 mg/m² e prednisona 1 mg/kg/ dia durante quatro dias, ambos por via oral, e repetir a cada 4 a 6 semanas.

Devido às falhas ao tratamento com melfalano e prednisona (MP), vários esquemas quimioterápicos têm sido utilizados. **Entre esses, um dos melhores protocolos é o M2, que inclui vincristina, carmustina, melfalano, ciclofosfamida e prednisona (VBMCP). Em**

estudo do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), a resposta objetiva foi de 72% para VBMCP e 51% para MP, mas a sobrevida média dos dois grupos não foi diferente.

A associação dos quimioterápicos vincristina 0,4 mg/dia e adriplastina 9 mg/m²/dia, em infusão contínua durante 96 horas e dexametasona 40 mg nos dias 1-4, 9-12 e 17-20 (VAD), foi introduzida em 1984 e tem sido utilizada como uma alternativa terapêutica. Embora não produza uma resposta global melhor que o esquema MP, essa combinação apresenta a vantagem de atingir boas respostas, sem prejudicar as células precursoras da medula óssea.

Em uma metanálise de 18 estudos publicados, não foi possível demonstrar nenhuma diferença da eficácia do esquema MP e outras combinações quimioterápicas.

O mieloma múltiplo é uma doença de difícil tratamento, principalmente devido à resistência aos quimioterápicos. Aproximadamente 30 a 50% dos pacientes não respondem ao tratamento convencional de primeira linha e mesmo os que respondem, apenas 5% obtêm remissão completa, e a recidiva é inevitável.

Altas Doses de Quimioterapia

Para aumentar a sobrevida dos pacientes com mieloma múltiplo, quimioterapia em altas doses tem sido utilizada, nos últimos anos. O uso de agentes alquilantes em altas doses é seguido de resgate com células precursoras da hemopoese. Esse resgate pode ser sob forma de transplante autólogo ou alogênico. O benefício dessa estratégia terapêutica é que, com a administração de quimioterapia em altas doses, pode-se obter uma maior eliminação das células do mieloma e, dessa forma, atingir a remissão na maioria dos pacientes.

As células progenitoras do sangue periférico são preferíveis ao transplante de medula óssea, visto que o enxerto é mais rápido e há menos contaminação de células infundidas com células tumorais. A maioria dos pesquisadores prefere o esquema VAD como terapia inicial, uma vez que esses agentes não causam lesão das células primordiais hematopoéticas. São 3 a 4 ciclos de VAD ou programa semelhante durante três a quatro meses, para reduzir o número de células tumorais na medula óssea e no sangue periférico. A seguir, administra-se ciclofosfamida em altas doses, seguida do fator estimulante das colônias dos granulócitos, e procede-se à coleta das células primordiais periféricas. Pode-se efetuar, a seguir, o transplante; o paciente recebe melfalano em altas doses (200 mg/m² são uma dose bem tolerada), ou um esquema semelhante de condicionamento, seguido da infusão das células precursoras do sangue periférico.

Com o transplante autólogo, a taxa de resposta varia de 70 a 90%, com sobrevida mediana de 4 a 5 anos. Em 1990, o "Intergroupe Français du Myélome" iniciou estudo que comparou dois grupos de pacientes, um grupo tratado com quimioterapia em altas doses, com transplante autólogo de células precursoras da hemopoese, e o outro grupo com quimioterapia convencional, e demonstrou que a taxa de resposta (81% versus 57%), resposta completa (22% versus 5%), sobrevida livre de evento aos 5 anos (28% versus 10%) e sobrevida global (52% versus 12%) foi favorável ao grupo tratado com transplante. Em análise atualizada com mediana de seguimento de 7 anos confirmou-se a superioridade do transplante autólogo com aumento da sobrevida livre de evento mediana (28 versus 18 meses) e sobrevida global (57 versus 44 meses). Entretanto, apesar dos resultados dos estudos mostrarem aumento da sobrevida com transplante autólogo, a curva de sobrevida não atinge platô, demonstrando que esse procedimento não tem potencial de cura.

O grupo de Arkansas, considerando a baixa taxa de mortalidade do transplante autólogo, preconizou o duplo transplante para tentar aumentar a taxa de remissões completas e diminuir as

recidivas. Em sua primeira publicação mostrou que a taxa de resposta após o primeiro transplante aumentou de 26% para 43% após o segundo transplante, com sobrevida mediana global e livre de evento de 68 e 43 meses, respectivamente. Entretanto, o real impacto de uma estratégia tão agressiva na sobrevida de pacientes com mieloma múltiplo necessita ser pesquisado.

Em 1994, o "Intergroupe Français du Myélome" iniciou estudo randomizado para comparar 1 versus 2 transplantes, e não demonstrou diferença na taxa de remissão completa entre os dois grupos, mas houve diferença na sobrevida livre de progressão aos 7 anos (10% versus 20%) e sobrevida global (21% versus 42%) a favor do duplo transplante, mas as curvas de sobrevida só se separam a partir de 4 anos. Neste estudo, os pacientes que se beneficiaram do duplo transplante foram aqueles que não haviam obtido remissão parcial com a quimioterapia inicial, ou que só haviam atingido remissão parcial com o primeiro transplante; enquanto os que obtiveram remissão completa com o primeiro transplante não obtiveram benefício com o segundo transplante. Outros estudos não demonstraram diferenças nos resultados comparando um único e o duplo transplante.

Os estudos com transplante alogênico mostram que 33 a 58% dos pacientes atingem remissão completa e que 30 a 50% desses apresentam sobrevida livre de doença de 3 a 6 anos após o transplante. A taxa de mortalidade relacionada ao transplante é de 9 a 56%, variando conforme os critérios de seleção para o procedimento. Mesmo em centros com grande experiência, a mortalidade inicial é no mínimo de 20%. Em estudo comparando os resultados de transplante autólogo e alogênico, a taxa de mortalidade relacionada ao transplante foi de 13% versus 41%, respectivamente; entretanto, os pacientes submetidos ao transplante alogênico que sobreviveram além de 1 ano tiveram sobrevida livre de progressão de doença significativamente melhor do que os pacientes submetidos ao transplante autólogo.

O número de pacientes candidatos ao transplante alogênico é pequeno, 90 a 95% dos pacientes com mieloma múltiplo não podem receber transplante alogênico devido à sua idade, falta de irmão doador HLA-compatível e função renal, pulmonar ou cardíaca inadequada. Os argumentos favoráveis ao transplante alogênico são o potencial de erradicação da doença, por não reinfundir células malignas do mieloma durante o transplante e o efeito do enxerto versus mieloma.

Os argumentos a favor do transplante autólogo, para pacientes portadores de mieloma múltiplo, são a baixa taxa de mortalidade relacionada ao transplante, podendo incluir pacientes acima de 55 anos e, talvez com o duplo transplante, a possibilidade de erradicação da doença.

O uso de esquemas de condicionamento não-mieloablativos é uma alternativa (minitransplante alogênico) para pacientes com prognóstico desfavorável ou que recidivam após o transplante autólogo. O objetivo desse procedimento é conseguir o efeito enxerto versus mieloma com menor toxicidade do que com o transplante alogênico. No estudo do grupo de Seattle com altas doses de melfalano (200 mg/m²) e transplante autólogo, seguido de condicionamento com baixas doses de radiação corpórea total e transplante alogênico, os resultados preliminares demonstraram uma taxa de remissão completa de 60%, mortalidade relacionada ao transplante de 6% e sobrevida livre de progressão aos 13 meses de 83%.

Manutenção

Para tentar aumentar o tempo de duração da remissão e evitar a recidiva, há muitos estudos pesquisando várias drogas como tratamento de manutenção, dentre essas o interferon-alfa, prednisona, dexametasona, bortezomibe e talidomida. O benefício da terapia de manutenção ainda não está claro.

Novas Drogas

Novas estratégias terapêuticas não têm como alvo só a célula do mieloma, mas sim a medula óssea e seu microambiente. A demonstração da angiogênese aumentada na medula óssea, associada à atividade antiangiogênica da talidomida, levaram ao racional do uso da talidomida em pacientes refratários ao tratamento, obtendo 32 a 72% de respostas. Associada à dexametasona, a taxa de resposta pode ser maior. Em pacientes recém-diagnosticados, a taxa de resposta é de

64%.

Outra droga com mecanismo de ação complexo que tem sido estudada é o bortezomibe (inibidor de proteassoma). Em estudo fase II (SUMMIT), com pacientes recidivados e refratários, a taxa de resposta global (remissão completa + remissão parcial + resposta mínima) foi de 35%, sendo 10% de remissão completa, e destas, 6% com imunofixação negativa. Em estudo fase III (APEX), 670 pacientes com mieloma múltiplo recidivados ou refratários foram randomizados para receber bortezomibe ou dexametasona; a taxa de resposta global foi de 38% versus 18%, o tempo mediano para progressão para o grupo que recebeu bortezomibe foi de 6,2 meses e para o grupo que recebeu dexametasona foi de 3,5 meses, a sobrevida global em 1 ano no braço que recebeu bortezomibe foi de 80% e no braço que recebeu dexametasona foi de 66%. Muitos estudos com bortezomibe isolado ou associado a outros quimioterápicos estão em andamento para pacientes recidivados e refratários, para pacientes recém-diagnosticados, e também como tratamento de manutenção.

Radioterapia

A radioterapia paliativa pode ser utilizada, em uma dose de 20 a 30 Gy, e deve ser limitada aos pacientes portadores de mieloma múltiplo que apresentam dor incapacitante e processo focal bem definido, o qual não respondeu à quimioterapia.

TRATAMENTO DE SUPORTE

Bisfosfonatos

Pertencem a uma classe de drogas que inibem a atividade osteoclástica, diminuindo a reabsorção óssea, reduzindo as complicações ósseas, além de corrigir com eficácia a hipercalcemia. Alguns estudos pré-clínicos têm demonstrado atividade antitumoral dos bisfosfonatos. O ácido zoledrônico, pamidronato e clodronato são os bisfosfonatos que têm sido utilizados em mieloma múltiplo. O ácido zoledrônico é superior no controle da hipercalcemia.

Eritropoetina

Vários estudos demonstraram que a eritropoetina recombinante humana melhora ou normaliza a anemia associada ao mieloma na maioria dos pacientes. Deve ser considerada a sua utilização dentro do esquema terapêutico.

Antibioticoterapia

Devido à alta frequência de infecções em pacientes com mieloma, o uso de antibióticos deve ser imediatamente instituído se houver suspeita de infecção ativa. O uso de antibióticos profiláticos é controverso.

Plasmaférese

Indicada em pacientes com síndrome de hiperviscosidade (sangramento oronasal, borramento visual ou insuficiência cardíaca).

PROGNÓSTICO

A sobrevida de paciente com mieloma múltiplo varia de poucos meses a mais de dez anos. Esta heterogeneidade está relacionada às características do próprio mieloma e do hospedeiro. A identificação de fatores que influenciam o prognóstico é muito importante para predizer resultado, auxiliar na escolha do tratamento e estratificar adequadamente os pacientes em estudos clínicos.

Uma forma de avaliação do estadiamento ao diagnóstico é o sistema desenvolvido por Durie e Salmon (1975). Combinando cinco fatores (calcemia, nível de hemoglobina, concentração de proteína monoclonal sérica, proteinúria e lesões ósseas), mieloma é dividido em três grupos que correlacionam com a sobrevida:

estádio I (maior que 61 meses)

II (50 meses)

III (26 meses).

Incluindo avaliação da função renal, se creatinina < 2 mg/dl, subdividido como A, e valores elevados como B. Muitos estudos validaram os dados deste sistema de estadiamento.

O nível de b2-microglobulina constitui o fator prognóstico isolado mais importante no mieloma múltiplo previamente não tratado. Em 147 pacientes tratados com quimioterapia convencional, os pacientes com b2-microglobulina abaixo de 6 mg/dl apresentaram taxa de sobrevida aos 5 anos de 53%, enquanto a taxa dos

que apresentaram valores elevados foi de 18%.

Embora os estudos citogenéticos em mieloma sejam difíceis devido à baixa taxa de proliferação dos plasmócitos, fornecem informações prognósticas importantes e independentes. A extensão e a frequência das anormalidades cariotípicas estão relacionadas com o estágio, o prognóstico e a resposta ao tratamento. No estágio I ocorrem aproximadamente 20% de alterações citogenéticas, 60% no estágio III e, acima de 80%, nos tumores extramedulares.

As anormalidades citogenéticas mais comuns observadas em mieloma múltiplo comprometem os cromossomos 1 e 14. No cromossomo 1, entre 40 e 50% dos casos ocorrem alterações numerosas e complexas. O comprometimento do cromossomo 14 ocorre em 20 a 25% dos pacientes.

Em 2003, Fonseca et al. mostraram que as diferentes translocações têm implicações prognósticas diferentes, pacientes com t(4;14)(p16.3;q32) e com t(14;16)(q32;23) apresentam doença muito agressiva e sobrevida curta. Já pacientes com t(11;14)(q13;q32) têm prognóstico muito melhor.

A monossomia do cromossomo 13 encontrada em 33% dos pacientes foi associada a menor sobrevida (mediana de 14 meses versus 60 meses; p=0.03).

Muitos outros fatores prognósticos têm sido identificados em pacientes com mieloma múltiplo. Alguns autores têm combinado fatores prognósticos e proposto vários sistemas de estadiamento. Entretanto, nenhum destes ainda substituiu o estadiamento de Durie-Salmon.

Recentemente, o International Myeloma Working Group, com o objetivo de desenvolver um sistema de estadiamento simples e confiável, que pudesse ser aplicado internacionalmente para classificação e estratificação dos pacientes com mieloma múltiplo, identificou três grupos de riscos. Este novo sistema de estadiamento, o “International Staging System” (ISS), consiste em :

estádio I - β_2 microglobulina < 3.5 mg/L e albumina > 3.5 g/dL (sobrevivida mediana 62 meses)

estádio II - nem I nem III (mediana 44 meses);

estádio III - β_2 microglobulina > 5.5 mg/L (mediana 29 meses).

Há poucos registros estatísticos de mieloma múltiplo no Brasil. Em “Estudo Retrospectivo do Mieloma Múltiplo em Centros Brasileiros”, incluindo 14 Instituições, os dados preliminares indicam que de 683 pacientes diagnosticados de 1998 a 2004, 82% apresentavam-se em estágio III (Durie & Salmon) ao diagnóstico. Estes dados mostram que a maioria dos pacientes com mieloma múltiplo em grandes centros do Brasil apresenta-se ao diagnóstico em estágio avançado da doença.

Há um ano foi fundado o International Myeloma Foundation Latin America, com sede em São Paulo, e tem como objetivo incentivar a pesquisa científica no tratamento e busca da cura do mieloma múltiplo, além de promover palestras, seminários e eventos educativos para pacientes, familiares e comunidade médica. 3

MIELOMA MÚLTIPLO

Conceito:

O mieloma múltiplo (MM) - ou doença de Kahler - é uma neoplasia maligna da linhagem linfoplasmocitária, caracterizada pela super produção de imunoglobulina (Ig) monoclonal (de um só tipo) e secreção do *fator de atividade osteoclástica*, que conduz a lesões focais em ossos. É a síndrome gamopática plasmocitária monoclonal mais comum e importante.

Histórico:

O primeiro caso foi descrito em 1845 por McIntyre. A amostra de urina deste paciente foi estudada por Henry Bence Jones. O primeiro estudo detalhado de um caso foi descrita por Kahler em 1889.

Epidemiologia:

É mais comum por volta dos 60 anos de idade (pico de incidência aos 70 anos). Menos de 2% dos casos ocorrem antes dos 40 anos. Há discreto predomínio no sexo masculino, e incide duas vezes mais na população negra.

Corresponde a 1% de todas as neoplasias (15% das hematológicas [incidência 40% maior que a doença de Hodgkin]).

Patogenia:

A causa da proliferação anômala da linhagem linfoplasmocitária não é totalmente elucidada. Teoriza-se que fatores ambientais, ou externos, interagem com um fator genético predisponente que determine o MM.

Muitas anormalidades citogenéticas são encontrados em frequência variada no MM, por exemplo: trissomias (cromossomos 3, 5, 7, 9, 11, 15, 18, 19, 21), monossomias (8, 13, 16, 20, 22), translocações dos tipo t(11;14), t(8;14) e t(14;18), hipodiploidias, deleções, entre outras. Tais anormalidades determinam rearranjos genéticos que aumentam a expressão de certos genes (proto-oncogenes se tornam oncogenes) e diminuem a atividade de outros (mutações do gene supressor p53).

Dentre as principais alterações determinadas por mutações frequentemente encontradas no MM, temos:

1. Aumento da expressão do oncogene bcl-2, o que se relaciona com a inibição do fenômeno da apoptose (morte celular programada).
2. Justaposição do oncogene c-myc ao gene das Igs (principalmente no mieloma IgA).
3. Mutações dos oncogenes da família ras (Ki, H-ras).
4. Deleção 6q-, que é associada à presença de lesões osteolíticas no MM.
5. Deleção 7q-, que é associada a resistência ao quimioterápico adriamicina. Isso se deve a maior expressão da glicoproteína P na célula mielomatosa.
6. Mutações do antígeno Fas, um receptor da família TNF, o qual é relacionado com a apoptose, e associa-se com certas condições de auto-imunização que ocorrem no MM, por exemplo: a formação de anticorpos antieritrocitários (que resulta em anemia tipo hemolítica) e antiplaquetários.

Existe intensa inter-relação entre as células mielomatosas e as outras células do estroma medular, incluindo osteoclastos e osteoblastos. Não são totalmente definidas as causas que aumentam a reabsorção óssea com diminuição da atividade osteoblástica, porém reconhece-se importante papel do fator ativador osteoclástico

99% dos pacientes possuem um pico elevado de imunoglobulinas monoclonais séricas na eletrofose (paraproteínas e/ou cadeias leves na urina [proteína de *Bence-Jones*], sendo este último caso em até 20%). Em cerca de 60% dos casos a imunoglobulina produzida é a IgG, em 25% é a IgA, e o restante, 15%, é de IgM (macroglubulinemia de Waldenström [MW]), IgD ou IgE (este tem o pior prognóstico, apesar de ser extremamente raro).

Resumo Sbot

Há um forma de mieloma múltiplo não secretor, que não libera imunoglobulinas. Correspondem a 1-8% dos casos de MM.

Existem raríssimos casos de MM biclonais, ou seja, que possuem dois picos elevados de imunoglobulinas no soro provenientes de dois clones neoplásicos distintos.

Quadro Clínico:

-Sintomas Gerais: Astenia, fadiga e palidez. A anemia (que às vezes é do tipo hemolítico) é resultado da infiltração mielomatosa do es-troma da medula óssea.

-Sintomas osteoarticulares:

1. Dor óssea por infiltração neoplásica nos ossos ou por fraturas causadas pelas lesões osteolíticas. A dor é mais comum na região lombo-sacral ou costelas, e pode se apresentar como uma fratura patológica, especialmente da cabeça do fêmur. Geralmente as dores são agravadas com a movimentação.
2. Sintomas tipo artrite reumatóide, às vezes associado à Síndrome de Sjögren.

-Infecções: quase sempre de natureza grave; deve-se a falta de produção de imunoglobulinas policlonais efetivas (como toda gamopatia monoclonal) e pela granulocitopenia (infiltração da medula óssea).

-Náuseas e vômitos: geralmente associados à hipercalcemia

-Síndrome da hiperviscosidade sanguínea: geralmente resultam em sangramento de mucosas, AVC, hemorragias, tonturas/náu-seas, distúrbios visuais, alteração do estado mental, sonolência, convulsões. Estes sintomas são mais prevalentes na MW. To-davia não é comum a infiltração do SNC por células mielomatosas, sendo os sintomas associados à hiperglobulinemia.

-Sintomas de insuficiência renal: associado a infecções e lesão tubular por proteinúria, hipercalcúria e hiperuricemia. Ocorre deposição amiloidótica parenquimatosa, além de acidose tubular renal.

-Sintomas neurológicos: normalmente devem-se à hiperviscosidade sanguínea e deposição de substância amiloidótica, porém a compressão neoplásica de raízes nervosas por lesões líticas das vértebras e da coluna podem determinar sintomas sensoriais e motores.

-Outros: insuficiência cardíaca congestiva, tumorações (espleno e/ou hepato e/ou adenomegalia, infiltrações glandulares, etc.), lesões retinianas, acrocianose/fenômeno de Raynaud.

Exames Laboratoriais:

1. Hemograma: anemia frequente (às vezes hemolítica, o que resulta em teste de Coombs +), leucocitose e plaquetopenia. Na MW: linfócitos plasmocitóides, que são uma forma intermediária entre linfócitos e plasmócitos (diagnóstico diferencial com leucemia linfóide crônica). A anemia é de tipo normocrômica/normocítica.
2. Mielograma: infiltração por plasmócitos, proplasmócitos e plasmoblastos no MM, e de linfócitos plasmocitóides na MW. Quando as células parecem muito próximas do normal há maior probabilidade de ser MM IgG. Se há *células em chama* sugere MM IgA.
3. Biópsia medular: geralmente não é necessária para o diagnóstico, porém serve para estagiar, para esta etapa existem várias classificações diferentes tanto em nível histológico quanto clínico, utilizando diferentes variáveis, não havendo consenso geral sobre a adoção de uma ou outra. O exame revela ninhos de plasmócitos correspondendo >30% da medula e >10% imaturos.
4. Imunofenotipagem: realizar sempre que possível para avaliação pré-tratamento e pós-tratamento (busca de doença residual). Utiliza anticorpos monoclonais. O anti-CD38 é marcador plasmocitário, outros: CD40 e CD28. Frequentemente anti-CD19 é positivo, o qual é marcador da linhagem linfocitária do tipo B.
5. Eletroforese sérica: classifica o tipo de Ig produzida.
6. Dosagens séricas detectam: hipercalcemia, fosfatase alcalina elevada eventualmente (apesar do envolvimento ósseo), hi-peruricemia, creatinina e ácido úrico elevados.
7. Exame de urina: proteinúria (de Bence Jones em certos casos).
8. Rx: osteoporose generalizada (predomínio no crânio, vértebras, região proximal de ossos longos e costelas), lesões líticas *em saca-bocados* no crânio. OBS: cintilografia não é útil (lesões blásticas são raríssimas).
9. Outros: VHS elevada, auto-anticorpos +, ânion gap reduzido (excesso de Igs com carga positiva)

Tratamento:

É necessário ter em mente que:

- O estado clínico geral pode não perturbar o paciente a princípio, todavia sempre resultará numa situação muito grave.
- Nem sempre será necessário quimioterapia agressiva visando a cura. Idosos não toleram bem estes esquemas e questiona-se a validação daquela em pacientes assintomáticos.
- Nem sempre é fácil determinar o tipo e em que hora iniciar a terapêutica.

A) *Tratamento de suporte:*

1. Controle da dor com analgésicos e radioterapia.
2. Controle da hipercalcemia para reduzir náuseas/vômitos.
3. Diagnóstico e tratamento de infecções.
4. Prevenir a insuficiência renal (hidratação adequada, controlar cálcio e hiperuricemia utilizando alopurinol e alcalinizando a urina) realizando controles com pielografia intravenosa e cintilografia renal.

5. Preservar deambulação, o que evita maior descalcificação dos ossos e por extensão previne fraturas.
6. Bisfosfonatos como o pamidronato (90 mg), EV, mensalmente, reduzem a incidência e gravidade das fraturas patológicas em pacientes com doença óssea severa. Inibem a ação dos osteoclastos
7. Prevenir complicações neurológicas (usando coletes por exemplo).
8. Transfusões de hemácias e plaquetas quando indicado.
9. Plasmaférese visando diminuir a viscosidade sangüínea

B) *Quimioterapia:*

É o método de escolha. Tem como base o uso de duas drogas: melfalan e prednisona, via oral, em um intervalo de 4-6 sema-nas. Este esquema costuma ser bem tolerado.

Existem esquemas mais agressivos, como o M2, que associa: ciclofosfamida + vincristina + BCNU (carmustina) + prednisona. É importante lembrar que mesmo utilizando-se esquemas agressivos raramente a erradicação completa do clone celular anô-malo é conseguida. Tais protocolos são mais utilizados em pacientes mais jovens com doença em progressão.

Na verdade a quimioterapia (QT) inicial pode promover remissão completa em até metade dos casos, e a doença entra em uma fase de platô, com um baixo índice mitótico e normalização dos exames bioquímicos em muitos casos, todavia o prognós-tico pouco se altera já que mesmo utilizando terapia de manutenção da remissão a regra é a recidiva.

Na MW utiliza-se o esquema M2 ou predinisona + um agente alquilante (ex.: clorambucil).

Transplante de medula óssea (TMO) raramente é empregado, já que os pacientes geralmente são idosos e não resistem a a-gressiva preparação mielossupressiva necessária para a sua realização (mortalidade em torno de 50%). Todavia, seria a única terapia que visa a cura. MM tipo IgA responde pior ao TMO. Se indicado, o TMO deve ser autólogo para para pacientes em torno dos 55 anos e alogênico caso < 45 anos.

MM muito agressivos beneficiam-se de irradiação medular total, e se possível TMO em seguida utilizando-se também esque-mas de QT como VMCP ou VBAP para o preparo.

MM refratário ou recidivado requerem outros protocolos: VAMP e C-VAMP.

C) *Outras formas de tratamento:*

Análogos de nucleosídeos como a cladribina (2CdA) tem sido usados na MW recidivada.

Devido a deficiência imunológica humoral policlonal tem-se tentado utilizar, ainda como terapia de segunda linha e/ou experimental: INF-alfa (mais em idosos e casos avançados de MM e MW, ou nos casos em remissão), IL-2 (controla a linfoprolife-ração de maneira

abrangente, é grande promessa e motivo de estudos para diversas aplicações no tratamento do MM), talido-mida (em quem responde mal à QT), "bloqueadores" de IL-6, entre outros.

Prognóstico:

A história natural da doença é de caráter progressivo, porém de forma lenta evolui inexoravelmente para o óbito. Pacientes jovens costumam evoluir mais lentamente, com maior sobrevida.

A sobrevida média após o diagnóstico e tratamento com QT é de 36-40 meses, porém pode variar desde poucos meses até mais de 10 anos em raríssimos casos.

Há alterações citogenéticas que indicam melhor ou pior prognóstico, demonstrando a importância da imunofenotipagem.

A dosagem de beta-2 microglobulina é considerada o principal fator prognóstico dos pacientes com MM. Esta proteína existe em quase todas as células e correlaciona-se com a massa tumoral total em divisão presente em neoplasias hematológicas (principalmente MM e linfomas). É forte indicador da remissão e recidiva da doença em pacientes com função renal preservada. Os de melhor prognóstico têm nível sérico < que 2 microgramas/ml, e o de pior > 6. Também pode ser utilizado como marcador de pacientes com MM não-secretor. Todavia, é uma técnica de difícil realização e é muito cara.

O MM, em alguns casos, pode leucemizar de duas formas: leucemia plasmocitária primária (quando na fase inicial da doença, e é mais comum em jovens) ou leucemia plasmocitária secundária (em fase tardia). Ambas caracterizam-se por plasmocitose = ou > 20% (ou em número absoluto: = ou > 2000 plasmócitos). As duas formas têm evolução, resposta ao tratamento e prognóstico sombrios.

Outras gamopatias monoclonais devem ser acompanhadas a longo prazo devido ao risco de malignização dessas, as quais sempre têm evolução grave e respondem pessimamente a qualquer **terapêutica intuitiva**.

O principal objetivo ao lidar com os pacientes vítimas do mieloma múltiplo é o de proporcionar melhores condições de vida.

Paciente, 62 anos
Metástase de origem desconhecida

Tokuhashi Y, et al (Spine 2005; 30(19):2189)

Fator preditivo	Pontuação	Fator preditivo	Pts.	Interpretação
Karnofsky		Localização do tumor primário		
- Ruim - 10-40%	0	Pulmão, osteossarcoma,	0	0-8: < 6 m
- Moderado - 50-70%	1	estômago, bexiga,	1	9-11: ≥ 6 m
- Bom - 80-100%	2	estômago, pâncreas	1	≥ 12: ≥ 1 a
No metástase extraespinal		Fígado, vesícula,	2	
≥ 3	0	Desconhecido	2	
1-2	1	Outro	2	
0	2	Rim, útero	3	
No metástase corpo vertebral		Reto	4	
≥ 3	0	Tireoide, mama,	5	
1-2	1	próstata, tumor carcinóide	5	
0	2	Paralisia		
Metástases viscerais		Completa (Frankel A, B)	0	
Não resecável	0	incompleta (Frankel C, D)	1	
Ressecável	1	Nenhuma (Frankel E)	2	
Ausente	2	Pontuação Total	6	

6 pontos

Paciente, 62 anos
Metástase de origem desconhecida

Tokuhashi Y, et al (Spine 2005; 30(19):2189)

Fator preditivo	Pontuação	Fator preditivo	Pts.	Interpretação
Karnofsky		Localização do tumor primário		
- Ruim - 10-40%	0	Pulmão, osteossarcoma,	0	0-8: < 6 m
- Moderado - 50-70%	1	estômago, bexiga,	1	9-11: ≥ 6 m
- Bom - 80-100%	2	estômago, pâncreas	1	≥ 12: ≥ 1 a
No metástase extraespinal		Fígado, vesícula,	2	
≥ 3	0	Desconhecido	2	
1-2	1	Outro	2	
0	2	Rim, útero	3	
No metástase corpo vertebral		Reto	4	
≥ 3	0	Tireoide, mama,	5	
1-2	1	próstata, tumor carcinóide	5	
0	2	Paralisia		
Metástases viscerais		Completa (Frankel A, B)	0	
Não resecável	0	incompleta (Frankel C, D)	1	
Ressecável	1	Nenhuma (Frankel E)	2	
Ausente	2	Pontuação Total	6	

6 pontos

00:40:50

powered by mediasite

00:58:49

powered by mediasite