

07
798 / FAP

**ESTUDO COMPARATIVO ENTRE A LESÃO CENTRAL DE
CÉLULAS GIGANTES DE OSSOS GNÁTICOS E O TUMOR DE
CÉLULAS GIGANTES DE OSSOS LONGOS**

GIULIANO SARACENI ISSA COSSOLIN

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Gilles Landman

São Paulo

2004

**5020
TESE/FAP
US=87**

**EXEMPLAR
ESPECIAL**

FUN. 11/12/04
11/12/04

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo

Cossolin, Giuliano Saraceni Issa

Estudo comparativo entre a lesão central de células gigantes de ossos gnáticos e o tumor de células gigantes de ossos longos / Giuliano Saraceni Issa
Cossolin -- São Paulo, 2004.

65p.

Dissertação(mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Gilles Landman.

Descritores: 1. TUMORES DE CÉLULAS GIGANTES. 2. MANDÍBULA. 3. MAXILA. 4. IMUNOISTOQUÍMICA. 5. LESÃO CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES.

“A sobrevivência de um organismo depende da sobrevivência de um outro”

“Todo ser orgânico que nos rodeia está a lutar com todas as forças, para aumentar numericamente”

“Há uma lei geral que conduz ao aperfeiçoamento de todos os seres orgânicos: multiplicar-se, variar, permitir que os mais fortes vivam e deixar que os mais fracos pereçam”

“Estou convencido de que a Seleção Natural tem sido o meio principal de modificação, embora não o único”

“A imaginação é uma das mais altas prerrogativas do homem”

“Todas as qualidades, corporais e intelectuais, devem progredir para a perfeição”

Charles Robert Darwin

biólogo inglês

1809-1882

DEDICATÓRIA

Aos meus amados avós maternos, Oscar Issa e Flávia Saraceni Issa, pelo amor reverenciado a mim e pelos exemplos de vida a serem seguidos.

Aos meus avós paternos, Décio Cossolin e Olívia dos Anjos Cossolin, à minha bisavó, nonna Antonieta Boccia Issa, e ao Mestre Kalifa, Abbas Sumbale

In memoriunn

AGRADECIMENTOS

À sagrada família, berço e construtora da minha formação, especialmente à querida mãe Heloísa pelo zelo e dedicação

À Fraterion pelos ensinamentos maravilhosos

Aos amigos e professores do Colégio Dante Alighieri, local onde estudei, cresci e vivi 13 anos de minha vida

Aos amigos e professores de Universidade, onde iniciei meu caminho profissional

Aos amigos de Residência no Hospital do Câncer, escola de vida e de ciência

Aos amigos e professores do Instituto da Cabeça da Escola Paulista de Medicina pela confiança em meu trabalho

Aos amigos e pacientes da Casa da AIDS da FMUSP pela consideração

Aos amigos do Hospital Santa Paula por receberem o novo Departamento de Medicina Bucal

Ao amigo Marcos pela grande parte da minha formação em Cirurgia Bucomaxilofacial e Estomatologia

Aos amigos Marcelo, Marco Antônio e Marcos pelo exemplo de equipe amiga e profissional

Aos amigos do Instituto de Geociências da USP, onde aprendo uma das mais belas ciências: a geologia

Aos amigos de trilha, escalada e alpinismo: Fabrício, Flávio, Frederico, Leandro, Marcos e Régis pelos locais explorados e pelas regiões a conquistar

Aos Departamentos de Estomatologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Ortopedia e por propiciar a casuística desta Dissertação de Mestrado

Aos funcionários das Secretarias dos Departamentos de Anatomia Patológica, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Estomatologia

À amiga Sueli Francisco e sua equipe da Biblioteca, onde horas parecem minutos

À Dona Irde e seus funcionários do Serviço de Arquivo Médico (SAME) pela excelência em arquivar prontuários de pacientes, possibilitando inúmeras pesquisas e diferenciando esse Hospital da maioria

Aos funcionários Marcelo, César e Ivan

À Sueli Nonogaki do Instituto Ludwig

À Karina de Cássia Braga Ribeiro pela amizade e ajuda na análise estatística

À Ana Maria e Márcia da Secretaria de Pós-graduação por serem sempre amigas e responsáveis

Ao Dr. Luís Fernando Lima Reis pela competência que dirige a Pós-graduação

Ao Professor Doutor Antônio Prudente que transformou o sonho em realidade e fundou há 50 anos, em 1953, o Hospital do Câncer- A. C. Camargo

À Banca de Qualificação composta pelo Dr. Décio dos Santos Pinto Jr., Prof. Dr. Luís Paulo Kowalski, Dr. Marcos Martins Curi e Dr. Victor Eduardo Arrúa Arias, pelas críticas e sugestões pertinentes

Aos amigos patologistas: Dr. Betânia, Dr. Maria Dirlei, Dr. Clóvis, Dr. Hugo pela compreensão

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Soares, Diretor do Departamento de Anatomia Patológica, por propiciar uma excelente estrutura de pesquisa

Ao meu Orientador Dr. Gilles Landman, Titular do Departamento de Anatomia Patológica, pelos ensinamentos e pela educação que sempre me reverenciou

RESUMO

Cossolin, GSI. **Estudo comparativo entre a lesão central de células gigantes de ossos gnáticos e o tumor de células gigantes de ossos longos**. São Paulo; 2004.
[Dissertação de mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: Lesão Central de Células Gigantes (LCCG) dos ossos gnáticos e Tumor de Células Gigantes, usualmente de ossos longos são lesões radiolúcidas com similaridades histopatológicas. Ambas podem causar destruição da cortical óssea, invasão para tecidos adjacentes e dor ocasional. **Métodos:** Realizaram-se a análise retrospectiva dos prontuários de pacientes e a análise histopatológica dos espécimes. Todos os pacientes haviam sido diagnosticados pelo Departamento de Anatomia Patológica do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, de São Paulo, Brasil, entre 1982 e 1999. Pacientes com alterações no nível de paratormônio foram excluídos. Os autores comparam os aspectos demográficos, clínicos, presença de recorrência, histopatológicos e imunoistoquímicos. **Resultados:** Vinte e três pacientes com LCCG e trinta e quatro com TCG foram encontrados; a maioria dos pacientes com TCG era mais que velha que os com LCCG. A idade média foi de 17,3 e 30,7 anos respectivamente. LCCG ocorreu predominantemente na mandíbula (73,9%). Tíbia foi o local mais comum nos TCG (41,2%). Expansão esteve presente em 87,9 dos TCG e 43,5% das LCCG, enquanto destruição da cortical óssea em 42,4 e 43,5% de TCG e LCCG respectivamente. Todos TCG e 10,0% dos pacientes com LCCG tiveram dor. Curetagem foi o tratamento usado em 73,9% das LCCG e 73,5% dos TCG. Observou-se uma taxa de 13,0% para as LCCG e 14,7% para os TCG. A média do número de núcleos por células gigantes foi maior no TCG ($p=0,021$). O

índice de proliferação marcado pelo PCNA prevaleceu no estroma ($p=0,012$) e células gigantes multinucleadas ($p<0,001$) da LCCG. Todos os espécimes de ambas lesões expressaram CD68, tanto no estroma como nas células gigantes. A expressão de Bcl-X foi mais forte nas células gigantes multinucleadas da LCCG ($p=0,044$), enquanto alpha v beta 3 foi mais forte no estroma dos TCG ($p=0,024$). **Discussão:** Núcleos de células gigantes multinucleadas podem proliferar, uma descoberta possivelmente explicada pela influência da expressão da proteína antiapoptótica Bcl-X. A expressão de CD68 indica a origem histiocitária para as células gigantes multinucleadas. A revisão de literatura não mostrou estudos relativos à imunorreatividade para alpha v beta 3 em LCCG. **Conclusão:** Apesar de muito similares, LCCG e TCG apresentam algumas diferenças mínimas, havendo necessidade de outros estudos para entendê-las melhor.

SUMMARY

Cossolin, GSI. **Estudo comparativo entre a lesão central de células gigantes de ossos gnáticos e o tumor de células gigantes de ossos longos** [Central Giant Cell Lesion of the gnatic bones and Giant Cell Tumor of the long bones: a comparative study]. São Paulo; 2004. [Dissertação de mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Central Giant Cell Lesion (CGCL) of the jaws and Giant Cell Tumor (GCT), usually from long bones, are radiolucent lesions with histopathological similarities. Both can cause osseous cortical destruction, soft tissue invasion and occasional pain. **Methods:** Retrospective analysis of the patients' records and a histopathological analysis of the specimens was done. These patients had been diagnosed in the Department of Pathology of Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Cancer, from São Paulo, Brazil, between 1982 and 1999. Patients with hormonal alterations were excluded. Authors compare demographic, clinical, recurrence, histopathologic and imuno-histochemical aspects. **Results:** Twenty-three patients with CGCL and thirty-four with GCT were found; the majority of the GCT patients were older than CGCL. Mean of age was 17.3 years old and 30.7 respectively. CGCL occurred predominantly in the mandible (73.9%). Tibia was the most common site in GCT (41.2%). Expansion was present in 87.9% of GCT and 43.5% of CGCL, whereas cortical destruction in 42.4% and 43.5% of GCT and CGCL respectively. All GCT and 10.0% of the CGCL' patients had pain. Treatment with curettage was used in 73.9% of the CGCL and 73.5% of the GCT. A rate of

13.0% for CGCL and 14.7% CGT occurred. The mean number of nuclei in giant cell was larger in GCT ($p=0.021$). Proliferation index with PCNA prevailed in stromal ($p=0.012$) and multinucleated giant cells ($p<0.001$) of the CGCL. All specimens of both lesions expressed CD68 in stromal and multinucleated giant cells. Bcl-X' expression was strongest in CGCL' multinucleated giant cells ($p=0.044$) whereas alpha v beta 3 was strongest in stromal cells of the GCT ($p=0.024$). **Discussion:** Nuclei of multinucleated giant cells may proliferate, a finding possibly explained by the influence of the antiapoptotic protein Bcl-X' expression, as shown herein. Expression of CD68 indicate a histiocitary origin for multinucleated giant cells. Literature review has not shown reports on immunoreactivity for alpha v beta 3 is reported in CGCL. **Conclusion:** Although very similar, CGCL and GCT present some minor differences. However further studies are needed to better understand these lesions.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Lesão Central de Células Gigantes: aspecto intraoral evidenciando expansão na mandíbula do lado direito (A). A mesma lesão apresenta aspecto radiolúcido, multiloculado, expansivo, com destruição da cortical óssea, dentes rechaçados e reabsorção de raízes dentais (B). Tumor de Células Gigantes: lesão de região metaepifisária de tíbia, com aspecto radiolúcido, multiloculado, expansivo, sem destruição da cortical óssea (C). 36
- Figura 2** Lesão Central de Células Gigantes: duas células gigantes multinucleadas em meio a estroma contendo células alongadas de núcleos ovalados com pequenos nucléolos. Há vasos congestos (H&E – 400X). 37
- Tumor de Células Gigantes: duas células gigantes multinucleadas em meio a estroma contendo células alongadas de núcleos ovalados com pequenos nucléolos. Há vasos congestos (H&E – 400X). 37
- Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para PCNA. Positividade nuclear em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X).
- 38Figura 5** Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para PCNA. Positividade nuclear em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X).
- 38Figura 6** Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD34. Positividade em células endoteliais de vasos sanguíneos (aumento original 400X).
- 39Figura 7** Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD34. Positividade em células endoteliais de vasos sanguíneos (aumento original 400X).
- 39Figura 8** Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD68. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X).
- 40Figura 9** Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD68. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X). 40
- Figura 10** Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para Bcl-X. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e células

estromais (aumento original 400X).

41

Figura 11 Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para Bcl-X. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e células estromais (aumento original 400X).

Figura 12 Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para alpha v beta 3.

Positividade citoplasmática e nuclear em células gigantes multinucleadas e células estromais (aumento original 400x).

42

Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para alpha v beta 3.

Positividade citoplasmática e nuclear em células gigantes multinucleadas e células estromais (aumento original 400x).

42

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Lesão Central de Células Gigantes: aspecto intraoral evidenciando expansão na mandíbula do lado direito (A). A mesma lesão apresenta aspecto radiolúcido, multiloculado, expansivo, com destruição da cortical óssea, dentes rechaçados e reabsorção de raízes dentais (B). Tumor de Células Gigantes: lesão de região metaepifisária de tíbia, com aspecto radiolúcido, multiloculado, expansivo, sem destruição da cortical óssea (C). 36
- Figura 2** Lesão Central de Células Gigantes: duas células gigantes multinucleadas em meio a estroma contendo células alongadas de núcleos ovalados com pequenos nucléolos. Há vasos congestos (H&E – 400X). 37
- Figura 3** Tumor de Células Gigantes: duas células gigantes multinucleadas em meio a estroma contendo células alongadas de núcleos ovalados com pequenos nucléolos. Há vasos congestos (H&E – 400X). 37
- Figura 4** Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para PCNA. Positividade nuclear em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X). 38
- Figura 5** Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para PCNA. Positividade nuclear em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X). 38
- Figura 6** Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD34. Positividade em células endoteliais de vasos sanguíneos (aumento original 400X). 39
- Figura 7** Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD34. Positividade em células endoteliais de vasos sanguíneos (aumento original 400X). 39
- Figura 8** Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD68. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X). 40
- Figura 9** Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD68. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X). 40
- Figura 10** Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para Bcl-X. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e células estromais (aumento original 400X). 41

Figura 11	Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para Bcl-X. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e células estromais (aumento original 400X).	41
Figura 12	Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para alpha v beta 3. Positividade citoplasmática e nuclear em células gigantes multinucleadas e células estromais (aumento original 400x).	42
Figura 13	Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para alpha v beta 3. Positividade citoplasmática e nuclear em células gigantes multinucleadas e células estromais (aumento original 400x).	42

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Número e porcentagem de pacientes, segundo as variáveis demográficas e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer-A.C. Camargo, 1982-1999. 28
- Tabela 2** Número e porcentagem de pacientes, segundo a localização e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer-A.C. Camargo, 1982-1999. 29
- Tabela 3** Número e porcentagem de pacientes, segundo os sinais clínicos e o tipo de lesão (LCCG ou TCG)[§], Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer-A.C. Camargo, 1982 e 1999. 30
- Tabela 4** Número e porcentagem de pacientes, segundo a presença dor e o tipo de lesão (LCCG ou TCG)[§], Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A.C. Camargo, 1982-1999. 30
- Tabela 5** Número e porcentagem de pacientes, segundo a recorrência e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A.C. Camargo, 1982-1999. 32
- Tabela 6** Médias e respectivos desvios padrão das variáveis: áreas das células gigantes, número de células gigantes e número de núcleos das células gigantes, segundo tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A.C. Camargo, 1982-1999. 33
- Tabela 7** Médias e respectivos desvios-padrão da porcentagem de positividade do marcador PCNA (em estroma e células gigantes), segundo tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer-A.C. Camargo, 1982-1999. 33

- Tabela 8** Distribuição das médias (e respectivos desvios padrão) da variável número de vasos sanguíneos marcados positivamente pelo marcador CD34 (em estroma), segundo tipo de lesão (LCCG ou TCG) acometida nos pacientes atendidos pelo Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, entre 1982 e 1999. 34
- Tabela 9** Distribuição dos pacientes, segundo o grau de positividade para o marcador CD68 (no estroma e nas células gigantes), e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999. 34
- Tabela 10** Distribuição dos pacientes segundo o grau de positividade para Bcl-X (no estroma e nas células gigantes), e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999. 35
- Tabela 11** Distribuição dos pacientes segundo o grau de positividade para o marcador alpha v beta 3 (no estroma e nas células gigantes) e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999. 35

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Lesão Central De Células Gigantes (Lccg)	3
1.2	Tumor De Células Gigantes (Tcg)	6
1.3	Estudo Comparativo Entre Lccg E Tcg	8
1.4	O Ciclo Celular	8
1.5	Apoptose	10
1.6	Integrinas	12
1.7	Considerações Finais	14
2	OBJETIVOS	15
3	CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS	17
3.1	População de Estudo	18
3.1.1	Critérios de inclusão	18
3.1.2	Critérios de exclusão	19
3.2	Variáveis de Estudo	19
3.2.1	Demográficas	19
3.2.2	Clínicas	19
3.2.3	Morfométricas e Histopatológicas	19
3.2.4	Imunoistoquímicas	20
3.3	Estudo Demográfico e Clínico	20
3.4	Histopatologia e Imunoistoquímica	20
3.4.1	Estudo morfométrico dos cortes histológicos	20
3.4.2	Reações imunoistoquímicas e marcadores utilizados para estudo	21
3.4.3	Características gerais dos marcadores	22
3.4.4	Estudo morfométrico dos cortes corados por imunoistoquímica	24
3.5	Análise Estatística	26
3.6	Questões Éticas	26

4	RESULTADOS	27
4.1	Demográficos	27
4.2	Clínicos	29
4.3	Estudo Morfométrico dos Cortes Histológicos (Tabela 6)	32
4.4	Morfométricos da Imunoistoquímica	33
5	DISCUSSÃO	43
6	CONCLUSÕES	54
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

ANEXOS

Anexo 1 Questionário

Anexo 2 Banco de dados

Anexo 3 Artigo publicado - Acta Oncol Bras 2003; 23(1):394-401.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Lesões contendo células gigantes não são raras, podendo ou não acometer o tecido ósseo. A Lesão Central de Células Gigantes (LCCG), presente nos maxilares (ossos gnáticos), causa controvérsia diagnóstica pela sua semelhança morfológica com o Tumor de Células Gigantes (TCG), presente nos outros ossos do esqueleto.

Outras lesões que contém células gigantes e se assemelham são o Tumor Marrom do Hiperparatireoidismo, o Cisto Ósseo Aneurismático e a Displasia Fibrosa Óssea. Entretanto, é possível diferenciá-las, com certo grau de segurança, correlacionando dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e anatomopatológicos. O Tumor Marrom é diagnosticado através do estudo do paratormônio, cálcio e fósforo sérico, o Cisto Ósseo Aneurismático e a Displasia Fibrosa Óssea pelos aspectos clínicos, radiográficos e anatomopatológicos. A segurança em diferenciar a LCCG do TCG (exclusivamente pela histopatologia) é diminuída, convencionando-se denominar as lesões de células gigantes dos ossos gnáticos de LCCG e as dos demais ossos do corpo de TCG.

Nesta dissertação, serão comparados os dados clínicos, histopatológicos, imunoistoquímicos e de comportamento biológico da Lesão Central de Células Gigantes com os do Tumor de Células Gigantes, em estudo retrospectivo, utilizando os arquivos de prontuários e do Departamento de Anatomia Patológica do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo.

1.1 LESÃO CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES (LCCG)

As lesões de células gigantes da boca foram recentemente classificadas em centrais (intraósseas) e periféricas (de partes moles).

JAFFE (1953) interpretou que as lesões classificadas anteriormente como tumores de células gigantes dos maxilares correspondiam a um tipo de resposta à agressão, e denominou-as Granuloma Reparativo Central de Células Gigantes. Este termo foi recentemente abolido, pois se reconheceu que essas lesões são mais destrutivas do que reparatórias. Introduziu-se então a nomenclatura Lesão Central de Células Gigantes.

A Lesão Central de Células Gigantes (LCCG) é definida segundo a Organização Mundial da Saúde, como uma lesão intra-óssea constituída por tecido fibroso, células gigantes multinucleadas, focos de hemorragia e, ocasionalmente, tecido ósseo.

Dentre vinte mil biópsias reportadas por WALDRON e SHAFER (1966), as LCCG totalizaram 0,17%. WHITHAKER e WALDRON (1993) encontraram predominância feminina em 63% dos casos e idade inferior a 30 anos em 64%.

O sítio mais freqüente é a mandíbula, porém KAFFE et al (1996), contrastando com informações de que LCCG acomete principalmente a região anterior de mandíbula (STEWART 1989), encontraram 53% dos casos na região posterior ou se estendendo em direção ao ramo, além de 25% acometerem a maxila. Sua freqüência é por volta de 7,0% das lesões benignas que acometem os ossos maxilares (AUSTIN et al 1959). A maioria das LCCG é assintomática e descoberta incidentalmente por exame radiográfico de rotina ou como resultado de expansão indolor do osso afetado.

Somente 6% dos casos da série de WHITHAKER e WALDRON (1993) causaram dor ou parestesia, porém perfuração da tábua óssea cortical e reabsorção de raízes foram vistas em 40 %, sendo categorizados como “agressivas”, tendendo a recorrer após tratamento. A modalidade terapêutica recomendada para LCCG é a curetagem e a taxa de recorrência é 13%. (AUCLAIR et al 1988)

Nos exames radiográficos a lesão é bem delimitada, com aspecto radiolúcido (3), podendo variar em tamanho desde 0,5 a 10 cm.

Características histopatológicas: nas LCCG o número de células gigantes é variável, dispersas em estroma com células mesenquimatosas ovóides a fusiformes. As células gigantes podem estar agregadas ou homogeneamente distribuídas por toda a lesão. Variam consideravelmente em tamanho e forma, sendo algumas menores e de forma irregular, contendo poucos núcleos e outras com células maiores e arredondadas, possuindo 20 ou mais núcleos. Em alguns casos, o estroma mostra-se frouxamente organizado e edematoso; em outros, pode mostrar-se bastante celular. Há, ocasionalmente, áreas de hemorragia e/ou depósitos de hemossiderina e focos de fibrose. Osteóide e tecido ósseo recém-formado podem ocorrer no interior da lesão. Estas características são semelhantes às observadas no querubismo e no tumor marrom do hiperparatireoidismo.

Histogênese: MATSUMURA e SUGABARA (1971) realizaram estudo histoquímico comparando as células gigantes das LCCG com osteoclastos de outra localização. Os resultados evidenciaram características histoquímicas semelhantes, pela ausência de atividade da fosfatase alcalina e presença de atividade de fosfatase ácida. O'MALLEY e POGREL (1997) estudaram o perfil imunoistoquímico das células mononucleares estromais da LCCG (em dezesseis lesões clinicamente

agressivas e doze não agressivas) com anticorpos para CD34, CD68, fator XIIIa, actina para músculo liso, prolyl 4-hidroxylase, Ki-67 e proteína p53. A positividade para prolyl 4-hidroxylase (80%) e actina de músculo liso (50%) sugere origem fibroblástica e miofibroblástica daquelas células. Macrófagos teriam um papel secundário. Os autores relatam ainda a impossibilidade de determinar o comportamento biológico da LCCG, segundo as características histológicas, imunoistoquímicas e marcadores de proliferação. FLANAGAN e TINKLER (1988) realizaram estudo imunoistoquímico e de cultivo celular para determinar a origem das células gigantes na Lesão Periférica de Células Gigantes (LPCG) e na Lesão Central de Células Gigantes (LCCG). Os autores encontraram uma intensa marcação com anticorpos específicos para 13C2 e 23C6, marcadores de osteoclastos. Em cultura de células gigantes combinadas com lâminas de tecido ósseo observou-se inibição da reabsorção deste tecido quando na presença de calcitonina, ou seja, diminuição da atividade osteoclástica. Frente a estes resultados, os autores concluíram que as células gigantes da LCCG e LPCG seriam osteoclastos, embora tenham estudado apenas 7 lesões (6 Lesões Periféricas de Células Gigantes e 1 Lesão Central de Células Gigantes). TIFFEE e AUFDEMORTE (1997) realizaram estudo histoquímico e imunoistoquímico avaliando os marcadores 1-antiquimotripsinae fator XIIIa, além de fosfatase ácida tartrato resistente (TRAP) em lesões de células gigantes dos ossos gnáticos. Concluíram que as células gigantes e mononucleares podem fazer parte do sistema fagocítico mononuclear.

Comportamento biológico: o prognóstico das LCCG é bom, não desenvolvendo metástases. A correlação entre as características histopatológicas e o comportamento clínico permanece sujeita a debate, embora se sugira que lesões com

células gigantes maiores e uniformemente distribuídas, além de estroma com alta celularidade, tenham comportamento mais agressivo.

1.2 TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES (TCG)

O TCG foi descrito em 1818 (SHKLAR e MEYER 1961) e, atualmente, é reconhecido como uma verdadeira neoplasia, cuja frequência é de aproximadamente 5% a 7% dos tumores ósseos primários. Acomete principalmente pessoas entre 20 e 40 anos, com predominância pelo sexo feminino, demonstrando alta taxa de recorrência (30% a 62%) e ocasionalmente metástases (6%) (STURROCK et al 1984; DAHLIN e UNNI 1986; AUCLAIR et al 1988; EDEIKEN et al 1990). Dor e aumento volumétrico são manifestações clínicas comuns, apresentando-se quase sempre como uma lesão solitária (DAHLIN e UNNI 1986). Clinicamente, 35% dos indivíduos afetados podem apresentar fratura em decorrência da lesão.

O TCG acomete tipicamente a epífise e metáfise dos ossos longos (EDEIKEN et al 1990), mais freqüentemente a extremidade distal do fêmur (24%), proximal da tíbia (24%) e distal do rádio (10%). Outras localizações incluem o sacro, a extremidade distal da ulna e da fíbula. Raramente encontram-se lesões em falanges, carpo, metacarpo, vértebras e ossos do crânio (como frontal e esfenóide).

Radiografias de TCG usualmente demonstram expansão com extensão à cortical óssea, observando-se imagem radiolúcida bem definida, havendo gradual alteração na densidade radiográfica e sem esclerose na junção do tumor com o osso normal (SCHAJOWICZ 1981; DAHLIN e UNNI 1986; EDEIKEN et al 1990).

Histopatologia: o TCG evidencia grande número de células gigantes, com numerosos núcleos (algumas delas com mais de cem), muito semelhantes às células mononucleares do estroma. O estroma consiste de células mononucleares redondas ou ovais. Seus núcleos são redondos ou ovalados, com cromatina uniforme e delicada, e nucléolos pequenos. Frequentemente assemelham-se a histiócitos normais. Nessas células a atividade mitótica é comum, porém variável. Histiócitos xantomizados e siderófagos podem ser encontrados. Na periferia da lesão, pode-se encontrar esclerose discreta com osteogênese reacional. Alguns estudos imunoistoquímicos foram realizados com a integrina alpha v beta 3 (receptor de vitronectina). Os osteoclastos advindos de TCG expressam mais essa integrina, segundo NESBITT et al. (1993). GRANO et al. (1994) observaram a importância de alfa V beta 3 na adesão dos osteoclastos, digestão da matriz extracelular e “invasão”. BOISSY et al. (1998) confirmaram o papel fundamental de alpha v beta 3 na mediação da adesão de osteoclastos durante o processo de reabsorção óssea.

Comportamento biológico: o índice de recorrência após curetagem é alto (30 a 62%), segundo o observado por FECHNER e MILLS (1993). Não é possível estabelecer o comportamento biológico com base na histopatologia. Segundo AUCLAIR e CUENIN (1988), metástases ocorrem em 6% dos casos.

1.3 ESTUDO COMPARATIVO ENTRE LCCG E TCG

Estudos histopatológicos foram realizados para diferenciar a LCCG do TCG, dentre os quais destaca-se o de ABRAMS e SHEAR (1974). Mensurou-se a quantidade de núcleos e o diâmetro das células gigantes. Comparando-se com a

LCCG, os TCG apresentavam células de maior diâmetro citoplasmático, bem como maior número de núcleos. As lesões eram indistinguíveis em uma pequena porcentagem delas. AUCLAIR e CUENIN (1988) compararam as características clínicas e histológicas de 49 casos de LCCG dos maxilares e 42 casos de TCG dos ossos longos. Os resultados mostraram predileção pelo sexo feminino em ambas as lesões. A média de idade nos pacientes com LCCG e TCG foi de 21 e 25 anos, respectivamente. Neste estudo verificou-se também o maior número de núcleos nas células gigantes do TCG. Em outro estudo morfométrico, realizado por FRANKLIN e CRAIG (1979), analisaram-se parâmetros histológicos entre as células gigantes da LCCG e do TCG, tais como o volume celular, o diâmetro e a quantidade de núcleos por célula, que se mostraram significativamente maiores no TCG.

A ocorrência de tumores de células gigantes (TCG) em ossos gnáticos tem sido discutida por anos. As lesões gnáticas são muito semelhantes ao típico TCG e, apesar desta semelhança histopatológica, são caracterizadas como outra doença. Estudos imunoistoquímicos comparativos são necessários para se compreender melhor a etiologia, além das semelhanças e diferenças dessas lesões.

1.4 O CICLO CELULAR

O ciclo celular é o “programa” de crescimento e divisão celular (proliferação). Nas células dos mamíferos é um processo complexo e consiste em uma série de reações em cascata estimuladas externamente por fatores de crescimento e mediadas por uma família de proteínas denominadas quinases dependentes de ciclinas que têm, entre outras, a propriedade de adicionar moléculas

de fosfato às proteínas efetoras. Estas, por sua vez, têm por função regular a síntese da molécula de DNA. A mitose e citocinese, por constituírem um evento facilmente apreciável ao microscópio óptico, foram por muito tempo o principal foco de atenção dentro do ciclo celular, apesar de constituírem, em conjunto, períodos muito breves, chamados de fase M (MURRAY et al. 1994). A interfase divide-se em fase G1, período em que a célula está se preparando para o início da síntese de DNA, caracterizado por pronunciada síntese de RNA, fase S, onde há a síntese de DNA propriamente dita, e fase G2, entre o final da S e o início da mitose, onde a célula apresenta conteúdo duplicado de material genético. Na fase G0, células chamadas de quiescentes são usualmente encarregadas de executar a função do tecido em questão. Divide-se o ciclo em quatro fases, a saber, G1 (Gap1), S (fase de síntese de DNA), G2 (Gap2) e M (fase de mitose), além de haver uma fase de quiescência denominada G0. Nas fases G1 e G2 a célula tem um período de tempo para crescer e corrigir eventuais erros na síntese de DNA. Há pelo menos três momentos para a correção de eventuais danos ocorridos na replicação do DNA, denominados pontos de checagem (“*checkpoints*”), isto é, momentos nos quais a célula aborta ou continua o processo de replicação (ALBERTS et al. 1983), localizados na parte final da fase G1, na fase S e na porção final da fase G2 (HARTWELL e WEINERT 1989; KASTAN et al. 1991; O’CONNOR et al. 1994). Uma vez ultrapassados esses pontos de checagem, a passagem à fase seguinte é irreversível.

Durante o ciclo celular, as células têm três caminhos possíveis a percorrer (HOLFSTÄDTER et al. 1995): permanecer no ciclo, e portanto seguir para uma próxima divisão, permanecer viva sem divisões adicionais (usualmente entrando em fase G0 ou sofrendo diferenciação), ou morrer por apoptose.

A atividade proliferativa de um tumor é o resultado de sua fração de crescimento e também da velocidade pela qual ele completa o ciclo celular (tempo de geração). O anticorpo Ki-67 (MIB-1) marca, de forma muito aproximada, a fração de crescimento de uma população de células, enquanto outras formas de avaliação dão idéia da velocidade através da marcação de fases específicas dentro do ciclo celular. Mas é possível que um tumor tenha uma fração de crescimento elevada e mesmo assim tenha uma atividade proliferativa baixa, devido a uma velocidade muito baixa de percurso do ciclo celular (QUINN e WRIGHT 1990).

O ciclo celular pode ser estudado utilizando-se vários métodos, como a reação imunoistoquímica para detecção de proteínas nucleares associadas ao ciclo celular, por exemplo, as proteínas PCNA e Ki-67 (CATTORETTI et al. 1992).

1.5 APOPTOSE

O termo apoptose ou morte celular programada foi cunhado por KERR et al. (1972) e WYLLIE et al. (1980) na década de 70 para designar um tipo especial de morte celular, caracterizada por um processo bioquimicamente ativo, dependente de energia e geneticamente controlado, responsável pela manutenção do equilíbrio quantitativo dos tecidos adultos e da morfogênese nos tecidos embrionários. Os aspectos ultra-estruturais característicos são diminuição do volume citoplasmático, marginação da cromatina, formação de bolhas nas membranas, condensação e fragmentação celular, com formação dos corpos apoptóticos que serão posteriormente fagocitados (WYLLIE et al. 1980; MAJNO e JORIS 1995). Embora o método padrão para se estudar apoptose seja a identificação e quantificação de

células morfológicamente alteradas (PARTON et al. 2001), essas alterações morfológicas são de difícil detecção à microscopia óptica convencional (JONES e GORES 1997), sendo mais facilmente identificadas com o auxílio de colorações mais ou menos específicas (GAVRIELI et al. 1992; ANSARI et al. 1993), tais como: colorações para identificação de núcleos condensados (utilizando-se corantes fluorescentes), e detecção de DNA fragmentado pela marcação das extremidades dos segmentos da molécula (com dUTP-biotina), mediada pela transferase terminal (ALISON 1999; RENEHAN et al. 2001; PARTON et al. 2001).

Do ponto de vista bioquímico, o mecanismo de apoptose é levado a cabo por um conjunto de interações moleculares que são denominadas *eventos efetores terminais* (WYLLIE 1997) regulados por uma teia bioquímica altamente preservada durante a evolução, semelhante à cascata de coagulação sangüínea ou à ativação do complemento (JONES e GORES 1997), requerendo uma série de fatores estimulantes e inibitórios.

Os *eventos efetores terminais* (WYLLIE 1997) são, em última análise, guiados por proteases que têm em comum um sítio ativo que contém cisteína e quebra peptídeos no extremo carboxi-terminal (um resíduo aspártico ácido), e são chamadas coletivamente de *caspases* (“cysteine-containing asp-ases”). Um dos fatores estimulatórios iniciais mais conhecidos é a proteína de membrana CD95/apo-1/Fas, membro da família dos receptores de TNF que estimula o mecanismo de apoptose de modo não transcricional. Mecanismos transcripcionais de ativação de caspases incluem a ativação pelo proto-oncogene *c-myc* (EVAN et al. 1992; EVAN 1997) e a mediada pela proteína p53 (LYONS e CLARKE 1997; AGARWAL et al. 1998).

Estabeleceu-se a base genética referente a apoptose a partir de estudos realizados no nematodo *Caenorhabditis elegans* (HENGARTNER e HORVITZ 1994). Este helminto contém três genes que regulam a morte celular, denominados *ced-3*, *ced-4* e *ced-9* (PETER et al. 1994). Os dois primeiros induzem a apoptose e o último, relacionado à proteína bcl-2, inibe o fenômeno. O gene *ced-3* codifica uma caspase, cuja função foi acima descrita, e o gene *ced-4* codifica uma proteína promotora de apoptose, que funciona como uma ponte entre os genes *ced-3* e *ced-9*.

A família de proteínas bcl-2 (BROWN 1997; REED 1997) é representada por 14 peptídeos que inibem a apoptose (Bcl-Xl, Mcl-1, A1/Bfl-1, etc.), ou a estimulam (Bax, Bcl-Xs, Bad, etc.). O mecanismo de apoptose pode ser dividido em três fases, ou seja, iniciação, indução e execução, sendo que a ação do proto-oncogene bcl-2, bloqueando ou permitindo a morte celular, deve-se dar em algum ponto na segunda fase (REED 1997). O gene bcl-2 codifica uma proteína que bloqueia a apoptose e foi originalmente descrito na translocação cromossomal t(14;18) que ocorre em linfomas foliculares (BROWN 1997; REED 1997).

1.6 INTEGRINAS

As integrinas são uma família de glicoproteínas transmembrânicas composta de duas subunidades, alpha e beta (RUOSLAHTI 1991). Estas proteínas integram atividades entre o meio externo e o citoesqueleto, facilitando o contato célula a célula e matriz extracelular com a célula. Muitos ligantes de integrina contem a seqüência de aminoácidos Arg-Gly-Asp (RGD) que supre um sítio alvo de reconhecimento para diversos receptores de integrina (RUOSLAHTI e

PIERSCHBACHER 1987). A família das integrinas foi originalmente classificada em três subgrupos de cadeia beta: beta 1, beta 2 e beta 3 (HYNES 1992). A subunidade integrina beta 3 combina com gpIIb e subunidades alpha v. GpIIb/IIIa é expressa em plaquetas (PYTELA et al. 1985), enquanto que o receptor de vitronectina alpha v beta 3 exibe ampla expressão em tecidos (HORTON 1990). A contínua expansão da família de integrinas mostrou a associação da cadeia alpha com diversas e novas cadeias beta (NESBITT et al. 1993).

Mensagens intracelulares diferentes podem ser geradas por um conjunto de moléculas da matriz. Os osteoclastos podem reconhecê-las através de receptores, que fazem parte da superfamília das integrinas (ZIMOLO et al. 1994; HRUSKA et al. 1992), ou por outros receptores de membrana. A interação de osteoclastos com a matriz extracelular dirige a seqüência de eventos que culmina com a reabsorção óssea. No entanto, o conjunto de proteínas da matriz ainda não está totalmente elucidado. O heterodímero alpha v beta 3 foi detectado (GRANO et al. 1994) em contatos focais, recobrando a sialoproteína do osso (BSPII), a osteopontina (OPN) e a fibronectina (FN). Este estudo foi realizado com células de TCG, considerando organização citoesquelética, propriedades de adesão e expressão de integrinas que revestem FN, colágeno (COL), trombospondina (TSP), BSPII e OPN. Concluiu-se que alpha v beta 3 é a principal integrina usada pelas células de TCG no reconhecimento ósseo.

1.7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após revisão bibliográfica descrita sobre LCCG e TCG, observou-se que essas lesões podem estar relacionadas a fatores ligados a alterações do ciclo celular (proliferação), das células endoteliais, histiocitárias, do mecanismo de morte celular programada e das interações inerentes aos osteoclastos. As comparações clínicas e histopatológicas, apesar de já terem sido realizadas em trabalhos anteriores, servem de embasamento para a pesquisa imunoistoquímica efetuada e descrita nesta dissertação.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Comparar os pacientes acometidos por LCCG e TCG em relação:

- 1 aos dados demográficos, clínicos e a presença de recorrência.
 - 2 ao número de células gigantes, área das células gigantes e número de núcleos das células gigantes.
 - 3 a proliferação celular, presença de vasos sanguíneos e células histiocitárias, expressão do proto-oncogene Bcl-X e da integrina alpha v beta 3.
-

CASUÍSTICA, MATERIAIS E METODOS

3 CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Trata-se de estudo retrospectivo, no qual analisaram-se prontuários, blocos de parafina e lâminas de pacientes com LCCG e TCG atendidos no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, entre o período de 1982 e 2002.

3.1.1 Critérios de inclusão

- 1- Pacientes com diagnóstico de LCCG ou TCG comprovados por exame anatomopatológico.
 - 2- Pacientes acometidos pelas lesões (referidas no item anterior) diagnosticadas no Departamento de Anatomia Patológica do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo e cujos blocos de parafina encontram-se nos arquivos deste Departamento.
 - 3- Pacientes com pelo menos 3 anos de seguimento clínico (até 2002 inclusive), contado a partir do primeiro tratamento.
 - 4- Pacientes que tenham realizado primeiro tratamento (cirurgia) na instituição entre 1982 e 1999 inclusive.
-

3.1.2 Critérios de exclusão

- 1 Pacientes com diagnóstico de tumor marrom do hiperparatireoidismo ou com níveis anormais de paratormônio.
- 2 Pacientes submetidos a tratamento prévio, ou posterior, fora da instituição.

3.2 VARIÁVEIS DE ESTUDO

3.2.1 Demográficas

Sexo, idade e cor de pele (branco ou não branco) dos pacientes estudados.

3.2.2 Clínicas

Tipo de lesão (LCCG ou TCG), localização da lesão (qual osso acometido), sinais clínicos das lesões (presença de expansão da cortical óssea, destruição da cortical, invasão de estruturas adjacentes e ulceração), presença de dor, duração da queixa (período entre a primeira manifestação e o tratamento), característica do exame de imagem (lesão radiolúcida, mista ou radiopaca), modalidade de tratamento, tamanho da peça cirúrgica (utilizando-se a maior das três medidas macroscópicas, em cm), presença de recorrência e metástase.

3.2.3 Morfométricas e Histopatológicas

Número de células gigantes por área estudada, área média das células gigantes (em μm) por área estudada e número de núcleos presentes nas células gigantes por área estudada.

3.2.4 Imunoistoquímicas

Porcentagem do número de células com núcleos marcados pelo anticorpo anti-PCNA em relação ao total de células presentes na área estudada, número de vasos marcados com anticorpo anti-CD34 em relação à área estudada, além da combinação dos escores de quantidade e intensidade de células marcadas com anticorpo anti-CD68, anticorpo anti-*proto-oncogene bclx* e integrina $\alpha v \beta 3$ em relação a área estudada.

3.3 ESTUDO DEMOGRÁFICO E CLÍNICO

Pesquisaram-se as variáveis demográficas e clínicas através dos prontuários arquivados no Serviço de Arquivamento Médico (SAME) da Instituição, utilizando-se questionário pré-estabelecido (vide em Anexo 1).

3.4 HISTOPATOLOGIA E IMUNOISTOQUÍMICA

3.4.1 Estudo morfométrico dos cortes histológicos

Selecionaram-se os preparados histológicos (blocos de material biológico parafinado) mais adequados ao estudo histológico, para posterior recorte e preparo de novas lâminas. O diagnóstico anatomopatológico confirmou-se através de novos cortes histológicos corados com Hematoxilina e Eosina. Dez campos de grande aumento (400X), aleatoriamente escolhidos foram digitalizados a partir dos cortes histológicos das lesões, com o auxílio de fotomicroscópio Zeiss Axioskop 40, munido de câmera digital Sony Cyber-Shot (3.3 mega pixels), acoplado ao

computador Pentium III Fujitsu, portador do programa Axiovision Zeiss para análise de imagem. As fotomicrografias digitais foram examinadas, desconhecendo-se o diagnóstico histopatológico, com o auxílio deste programa, estabelecendo-se a área média (em micrômetros) das células gigantes, o número médio de células gigantes e o número médio de núcleos por célula gigante.

3.4.2 Reações imunoistoquímicas e marcadores utilizados para estudo

Realizaram-se as reações imunoistoquímicas nos cortes histológicos representativos das lesões, pela técnica de complexo estreptavidina-biotina-peroxidase (StreptABC, DAKO). Os passos técnicos realizados foram os já descritos em literatura (SANTOS et al. 1999).

Resumidamente, revestem-se previamente as lâminas com solução de 3-aminopropyltriethoxy-silano (APTS - Sigma A3648) diluída a 4% em acetona. Utilizam-se cortes de 3µm de espessura após microtomia mecânica. Desparafinizam-se os cortes, diafanizando-os por passagens sucessivas de xilol e desidratando-os por passagens sucessivas de etanol, submetendo-os à recuperação antigênica pela irradiação de calor através de panela de pressão (Eterna, Nigro), utilizando-se tampão citrato 10mM pH 6.0 por 15 minutos, deixando mais 10 minutos à temperatura ambiente. A seguir realiza-se o bloqueio da peroxidase endógena com solução de peróxido de hidrogênio a 3% (água oxigenada 10 vol), com 4 trocas de 5 minutos cada, seguida de lavagens com solução salina tamponada com fosfatos (PBS-phosphate buffered saline- 10 mM e pH 7.4) por 5 minutos. Incubam-se as lâminas com os anticorpos primários pesquisados, diluídos em títulos pré-estabelecidos (Quadro 1) em tampão PBS, contendo albumina bovina (BSA) a 1% (SIGMA,

A9647, USA) e azida sódica (NaN_3) a 0,1%, por 18 horas, a 4°C, em câmara úmida. Após a incubação, lavam-se as lâminas em tampão PBS com 3 trocas de 3 minutos cada. Elas são imersas em Link (DAKO A/S, K0690, Denmark) por 30 minutos, a 37°C, seguidas por incubação com Streptavidina HRP (DAKO A/S, K0690, Denmark) por 30 minutos, a 37°C. Seguem-se banhos com o tampão PBS em 3 trocas de 3 minutos cada. As reações são reveladas com solução de Diaminobenzidina (DAB, Sigma), a 60mg%, e contracoradas com hematoxilina de Harris (Merck).

As reações sempre são acompanhadas de controle positivo, em tecido sabidamente positivo para o anticorpo testado, e controle negativo, realizado pela omissão do anticorpo primário.

marcador	clone	Origem	código	diluição
PCNA	PC10	DAKO, Denmark	M0879	1/6000
CD34	QBEnd 10	DAKO, Denmark	M7165	1/100
CD68	KP1	DAKO, Denmark	M0814	1/400
Bcl-X	Policlonal	DAKO, USA	A3535	1/50
alpha v beta 3	BV4	Abcam, UK	Ab7167-50	1/50

Quadro 1 - Relação de marcadores utilizados para o exame imunistoquímico e respectiva diluição padronizada.

3.4.3 Características gerais dos marcadores

- 1 **PCNA (PC10), antígeno nuclear de proliferação celular:** marca uma proteína acessória da polimerase delta, sendo essencial para a síntese de DNA (tanto na proliferação celular quanto na síntese de DNA relacionada ao

-
- reparo), variando sua quantidade nas diferentes fases do ciclo celular, com um pico na fase S. A proporção de células positivas para este antígeno em um tumor tem relação com sua fração de crescimento.
- 2 **CD34 (QBEnd/10), células endoteliais:** marcador de células hematopoiéticas primitivas e de células endoteliais. Além dos tumores vasculares benignos e malignos, o dermatofibrossarcoma protuberans, os tumores estromais gastrointestinais e o tumor fibroso solitário são caracteristicamente CD34 positivos.
 - 3 **CD68 (KP1), macrófagos:** reconhece epítomos em grânulos lisossômicos, sendo encontrado no citoplasma de histiócitos, células mielóides e macrófagos, marcando tumores histiocíticos e mielóides. É, portanto, um marcador histiocítico, com alta sensibilidade, mas pouco específico, apresentando reatividade citoplasmática em “dot” na maioria dos linfomas de células B de baixo grau; vários carcinomas também podem ser positivos.
 - 4 **Bcl-X (policlonal):** proteína inibidora de apoptose humana, fazendo parte da família de proteínas Bcl2. Bcl2 é um proto-oncogene, localizado no cromossomo 18q21, que codifica uma proteína de membrana celular, agindo como um controlador de apoptose.
 - 5 **alpha v beta 3 (BV4):** este anticorpo monoclonal liga-se a integrina humana alpha v beta 3, exibindo ampla expressão em tecidos. O receptor de vitronectina alpha v beta 3 é uma integrina chave na mediação da adesão dos osteoclastos multinucleados, durante a reabsorção óssea. Esta integrina pode ter um papel fundamental durante a diferenciação dos osteoclastos.
-

3.4.4 Estudo morfométrico dos cortes corados por imunoistoquímica

Realizou-se a morfometria dos cortes corados por imunoistoquímica com o auxílio de fotomicroscópio Zeiss Axioskop 40, munido de câmera digital Sony Cyber-Shot (3.3 mega pixels), acoplado ao computador Pentium III Fujitsu, portador do programa Axiovision Zeiss para análise de imagem. Foram digitalizados, para análise morfométrica de cada imunoistoquímica, dez campos aleatórios nas regiões de “pontos quentes” de coloração do anticorpo em questão (com magnificação de 400X). As fotomicrografias foram examinadas, desconhecendo-se o diagnóstico histopatológico, com o auxílio do programa referido, estabelecendo-se:

- 1 **Índice proliferativo das células mononucleares estromais marcadas com anticorpo anti-PCNA-** computou-se o número médio da porcentagem de células estromais e das células gigantes positivas para o anticorpo. As células gigantes que exibissem, pelo menos, 1 núcleo positivo à coloração do anticorpo foram consideradas positivas.
- 2 **Contagem do número de vasos marcados com anticorpo anti CD34-** utilizado para determinar o número de vasos sanguíneos encontrados no interior do tecido tumoral. Computou-se o número médio de vasos (que exibiam luz em seu interior) marcados com o anticorpo anti-CD34.
- 3 **Contagem do número de células marcadas com anticorpo anti-CD68-** computou-se o número médio de células positivas para o anticorpo anti-CD68, estabelecendo-se a quantidade e intensidade de marcação celular encontrada para estabelecer o escore de acordo com SOINI et al. (2001).
- 4 **Número de células marcadas com anticorpo anti-proto-oncogene Bcl-X-** computou-se o número médio de células positivas para o anticorpo anti-

proto-oncogene Bcl-X, estabelecendo-se a quantidade e intensidade de marcação celular encontrada para estabelecer o escore de acordo com SOINI et al. (2001).

- 5 **Número de células marcadas com anticorpo anti-alpha v beta 3-** computou-se o número médio de células positivas para o anticorpo anti-alpha v beta 3, estabelecendo-se a quantidade e intensidade de marcação celular encontrada para estabelecer o escore de acordo com SOINI et al. (2001).

Este escore considera intensidade e quantidade de coloração citoplasmática.

Gradua-se a intensidade de coloração, dividindo-a em 5 grupos:

0 = ausência de coloração citoplasmática

1 = coloração citoplasmática de fraca intensidade

2 = coloração citoplasmática de moderada intensidade

3 = coloração citoplasmática de forte intensidade

4 = coloração citoplasmática de muito forte intensidade

Estabelece-se a quantidade de células marcadas pela imunistoquímica, dividindo-a em 5 grupos:

0 = ausência de coloração

1 = < 25% de células coradas

2 = 25 a 50% de células coradas

3 = 50-75% de células coradas

4 = 75-100% de células coradas

A somatória da pontuação das duas variáveis (intensidade e quantidade de células marcadas) permite estabelecer um escore com 3 grupos:

- ausência de coloração (-): escore 0
- coloração fraca (+): escore 1-4
- coloração forte (++) : escore 5-8

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística incluiu o cálculo de medidas de tendência central (média) e medidas de dispersão (desvio-padrão) para as variáveis quantitativas, bem como frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas. Para comparar as médias das variáveis quantitativas utilizou-se o teste t de Student. Para verificar a associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste de associação do qui-quadrado ou o teste exato de Fisher, nas situações em que pelo menos uma das frequências esperadas foi menor do que 5. Para todos os testes estatísticos, empregou-se um nível de significância igual a 5%.

Utilizou-se o programa SPSS para Windows (versão 10.0) em todos os testes realizados.

3.6 QUESTÕES ÉTICAS

Trata-se de estudo retrospectivo, sem prejuízo ao tratamento e prognóstico dos pacientes. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, através de CEP – nº 385/02.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 DEMOGRÁFICOS

A amostra é composta de 57 pacientes, dos quais 23 apresentavam LCCG e 34 TCG. Nas LCCG, a idade dos pacientes variou de 2 a 65 anos, sendo a média igual a 17,3 anos e desvio padrão de 12,9. Nos TCG, a idade variou de 7 a 56 anos, sendo a média igual a 30,7 anos e desvio padrão de 12,2. Houve diferença estatisticamente significativa entre as médias das idades das lesões estudadas, sendo $p < 0,001$.

Não se observou associação estatisticamente significativa entre o sexo e o tipo de lesão ($p = 0,215$), sendo ela observada entre a cor de pele e o tipo de lesão ($p = 0,037$). Dentre os pacientes com LCCG, 22 (95,7%) eram leucodermas (Tabela 1).

Tabela 1 - Número e porcentagem de pacientes, segundo as variáveis demográficas e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999.

Variável	Categoria	LCCG n (%)	TCG n (%)	p
Sexo	Masculino	9 (39,1)	19 (55,9)	0,215*
	Feminino	14 (60,9)	15 (44,1)	
Cor de pele	Leucoderma	22 (95,7)	24 (70,6)	0,037 **
	Não Leucoderma	1 (4,3)	10 (29,4)	

* nível de significância estatística segundo o teste de associação do qui-quadrado

** nível de significância estatística segundo o teste Exato de Fisher

4.2 CLÍNICOS

Em relação à localização (Tabela 2), nas LCCG, a maioria (17 casos ou 73,9%) ocorreu em mandíbula, sendo 11 (64,7%) especificamente da região de corpo mandibular e 6 (35,3%) de corpo e ramo. Nos TCG, tibia (14 casos ou 41,3%) e fêmur (5 casos ou 14,7%) foram os ossos mais acometidos. Dentre todos os pacientes com TCG, 16 (51,6%) lesões encontravam-se na região epifisária e 15 (48,4%) na região meta-epifisária (a informação era ignorada em 3 pacientes).

Tabela 2 - Número e porcentagem de pacientes, segundo a localização e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999.

Variável	Categoria	LCCG n (%)	TCG n (%)
Localização	Mandíbula	17 (73,9)	0 (0,0)
	Maxila	6 (26,1)	0 (0,0)
	Tibia	0 (0,0)	14 (41,3)
	Fêmur	0 (0,0)	9 (26,5)
	Radio	0 (0,0)	5 (14,7)
	Fíbula	0 (0,0)	2 (5,9)
	Úmero	0 (0,0)	1 (2,9)
	Ulna	0 (0,0)	1 (2,9)
	Clavícula	0 (0,0)	1 (2,9)
	Falange do 3º quirodáctilo	0 (0,0)	1 (2,9)

Quanto aos sinais clínicos das lesões (Tabela 3), não se observou associação estatisticamente significativa entre a expansão óssea e o tipo de lesão ($p=0,136$), a destruição da cortical óssea e o tipo de lesão ($p=0,938$) e a invasão das estruturas adjacentes e o tipo de lesão (0,440). Observou-se ulceração da mucosa em 7 (30,4%) pacientes com LCCG, enquanto esta não foi observada na pele dos pacientes com TCG.

Tabela 3 - Número e porcentagem de pacientes, segundo os sinais clínicos e o tipo de lesão (LCCG ou TCG)[§], Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982 e 1999.

Variáveis	Categoria	LCCG n (%)	TCG n (%)	p
Expansão	Sim	23 (100,0)	29 (87,9)	0,136*
	Não	0 (0,0)	4 (12,1)	
Destruição da cortical óssea	Sim	10 (43,5)	14 (42,4)	0,938**
	Não	13 (56,5)	19 (57,6)	
Invasão das estruturas adjacentes	Sim	10 (43,5)	11 (33,3)	0,440**
	Não	13 (56,5)	22 (66,7)	

* nível de significância estatística segundo o teste Exato de Fisher

** nível de significância estatística segundo o teste de associação do qui-quadrado

§ foi excluído 1 paciente com TCG cuja informação era ignorada

Observou-se associação estatisticamente significativa entre a presença de dor e o tipo de lesão, sendo $p < 0,001$ (Tabela 4), havendo sintomatologia dolorosa em todos os pacientes com TCG.

Tabela 4 - Número e porcentagem de pacientes, segundo a presença dor e o tipo de lesão (LCCG ou TCG)[§], Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999.

Variáveis	Categoria	LCCG n (%)	TCG n (%)	p
Dor	ausente	10 (76,9)	0 (0,0)	<0,001*
	presente	3 (23,1)	27 (100,0)	

* nível de significância estatística segundo o teste Exato de Fisher

§ foram excluídos 10 pacientes com LCCG e 7 com TCG cujas informações eram ignoradas

Todos os casos analisados, tanto de LCCG, quanto de TCG, possuíam imagens radiolúcidas. Par 8 pacientes com LCCG e 5 com TCG, não foi possível obter informações sobre as características radiológicas das lesões.

A duração da queixa, nas LCCG, variou de 1 a 84 meses (média = 10,3 meses, dp = 17,1). Nos TCG a evolução variou de 1 a 24 meses (média = 6,4 meses,

dp = 4,6). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as médias da duração da queixa, segundo o tipo de lesão ($p=0,242$).

Os pacientes com LCCG foram submetidos às seguintes modalidades de tratamento: curetagem em 17 (73,9%) lesões, curetagem seguida de crioterapia em 4 (17,4%), além de hemimandibulectomia e maxilectomia em 1 (4,3%) ocasião cada. Em relação aos pacientes com TCG, as modalidades de tratamento foram: curetagem em 25 (73,5%) casos, ressecção com margem em 8 (23,6%) e amputação em 1 (2,9%).

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre as médias de tamanho das peças cirúrgicas, nos dois tipos de lesão ($p=0,001$). O tamanho nas LCCG variou de 1 a 11 cm (média = 4,2cm, dp = 2,3). Nos TCG, houve variação de 3 a 18cm (média = 8,3cm, dp = 3,7).

Não se observou associação estatisticamente significativa entre recorrência e tipo de lesão ($p=1,000$) (Tabela 5). Nas LCCG foram encontradas 3 recorrências, sendo 2 (66,7%) entre 6 e 12 meses após o tratamento e 1 (33,3%) após 1 ano. Todas as recorrências haviam sido tratadas primeiramente por curetagem e apresentavam expansão da cortical óssea. Dois deles destruíam a cortical e invadiam as estruturas adjacentes, além de um caso também apresentar úlcera. O caso em que havia sinais clínicos de expansão, destruição da cortical óssea e invasão das estruturas adjacentes, recorreu duas vezes: 7 meses após o primeiro tratamento e 43 meses após o segundo.

Encontraram-se 5 recorrências nos TCG. Elas ocorreram nos 12 meses iniciais pós-tratamento em 3 (60,0%) casos e após 1 ano em 2 (40,0%) casos. Todas as lesões recorrentes haviam sido tratadas anteriormente por curetagem. Apresentavam, no primeiro diagnóstico, expansão óssea em 4 (80,0%) casos,

ausência de expansão em 1 (20,0%) caso, destruição da cortical em 4 (80,0%) casos e invasão das estruturas adjacentes em 3 (60,0%) casos. Dentre as lesões recorrentes, uma delas voltou a recorrer, sendo tratada com amputação, após ter sido realizada curetagem nas duas ocasiões anteriores. Esta lesão tinha, como sinais clínicos iniciais, expansão e destruição da cortical óssea, além de invasão das estruturas adjacentes, tendo recorrido 26 meses após o primeiro tratamento e 17 meses após o segundo.

Não houve ocorrência de metástase em nenhuma das duas lesões.

Tabela 5 - Número e porcentagem de pacientes, segundo a recorrência e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999.

Variáveis	Categoria	LCCG n (%)	TCG n (%)	p
Recorrência	Sim	3 (13,0)	5 (14,7)	1,000*
	Não	20 (87,0)	29 (85,3)	

* nível de significância estatística segundo o teste Exato de Fisher

4.3 ESTUDO MORFOMÉTRICO DOS CORTES HISTOLÓGICOS (TABELA 6)

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as médias do número de células gigantes nos dois tipos de lesão ($p=0,123$). Nas LCCG o número de células gigantes variou de 4,5 a 25,6 e nos TCG variou de 6,4 a 27,6.

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as médias das áreas das células gigantes nos dois tipos de lesão ($p=0,337$). Nas LCCG a área variou de 160 a 869 μm e nos TCG variou de 115 a 1258 μm .

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre as médias do número de núcleos por células gigantes nos dois tipos de lesão ($p=0,021$). Nas LCCG o número de núcleos variou de 29,2 a 201,2 e nos TCG variou de 43,9 a 195,2.

Tabela 6 - Médias e respectivos desvios padrão das variáveis: áreas das células gigantes, número de células gigantes e número de núcleos das células gigantes, segundo tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999.

Variáveis	Média (dp)		p
	LCCG	TCG	
Área das células gigantes (μm)	391,4 (214,0)	450,6 (233,6)	0,337*
Número de células gigantes	14,6 (5,9)	17,0 (5,6)	0,123*
Número de núcleos	87,1 (47,6)	117,0 (45,5)	0,021*

* nível de significância estatística segundo o teste t de Student

4.4 MORFOMÉTRICOS DA IMUNOISTOQUÍMICA

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre as médias da porcentagem de positividade do marcador PCNA, em estroma ($p=0,018$) e células gigantes ($p=0,001$), segundo o tipo de lesão (Tabela 7).

Tabela 7 - Médias e respectivos desvios-padrão da porcentagem de positividade do marcador PCNA (em estroma e células gigantes), segundo tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999.

Variáveis	Média (dp)		p
	LCCG	TCG	
Porcentagem de positividade do PCNA -Estroma	62,4 (12,9)	51,9 (17,7)	0,012*
Porcentagem de positividade do PCNA -Células Gigantes	33,0 (19,9)	14,8 (16,5)	<0,001*

* nível de significância estatística segundo o teste t de Student

Não se observou diferença estatisticamente significativa entre as médias do número de vasos sanguíneos (presentes no estroma), de acordo com o tipo de lesão (Tabela 8).

Tabela 8 – Distribuição das médias (e respectivos desvios padrão) da variável número de vasos sanguíneos marcados positivamente pelo marcador CD34 (em estroma), segundo tipo de lesão (LCCG ou TCG) acometida nos pacientes atendidos pelo Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, entre 1982 e 1999.

Variável	Média (dp)		p
	LCCG	TCG	
Número de vasos sanguíneos	2,6 (1,1)	2,6 (1,0)	0,782*

* nível de significância estatística segundo o teste t de Student

Todas as células gigantes, de todos os casos (tanto LCCG quanto TCG), obtiveram marcação forte para o marcador CD68 (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição dos pacientes, segundo o grau de positividade para o marcador CD68 (no estroma e nas células gigantes), e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999.

Variáveis	Categoria	LCCG	TCG	p
		n (%)	n (%)	
CD68 - Estroma	-	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000*
	+	0 (0,0)	1 (2,9)	
	++	23 (100,0)	33 (97,1)	
CD68 - Células Gigantes	-	0 (0,0)	0 (0,0)	1,000*
	+	0 (0,0)	0 (0,0)	
	++	23 (100,0)	34 (100,0)	

* nível de significância estatística segundo o teste Exato de Fisher

Não se observou associação estatisticamente significativa entre a positividade do marcador Bcl-X no estroma e o tipo de lesão ($p=0,961$). Porém, houve associação estatisticamente significativa entre a positividade do marcador Bcl-X nas células gigantes e o tipo de lesão ($p=0,044$) (Tabela 10).

Tabela 10 – Distribuição dos pacientes segundo o grau de positividade para Bcl-X (no estroma e nas células gigantes), e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999.

Variáveis	Categoria	LCCG n (%)	TCG n (%)	p
Bcl-X- Estroma	-	1 (4,3)	1 (2,9)	0,961*
	+	18 (78,3)	27 (79,4)	
	++	4 (17,4)	6 (17,6)	
Bcl-X - Células Gigantes	-	0 (0,0)	0 (0,0)	0,044*
	+	6 (26,1)	18 (52,9)	
	++	17 (73,9)	16 (47,1)	

* nível de significância estatística segundo o teste de associação do qui-quadrado

Observou-se associação estatisticamente significativa entre a positividade para alpha v beta 3 no estroma e o tipo de lesão ($p=0,024$). Porém, não se observou associação estatisticamente significativa entre a positividade deste marcador nas células gigantes e o tipo de lesão ($p=0,455$) (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição dos pacientes segundo o grau de positividade para o marcador alpha v beta 3 (no estroma e nas células gigantes) e o tipo de lesão (LCCG ou TCG), Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer- A. C. Camargo, 1982-1999.

Variáveis	Categoria	LCCG n (%)	TCG n (%)	p
alpha v beta 3 - Estroma	-	10 (43,5)	4 (11,8)	0,024*
	+	11 (47,8)	25 (73,5)	
	++	2 (8,7)	5 (14,7)	
alpha v beta 3 - Células Gigantes	-	11 (47,8)	11 (32,4)	0,455*
	+	8 (34,8)	17 (50,0)	
	++	4 (17,4)	6 (17,6)	

* nível de significância estatística segundo o teste de associação do qui-quadrado

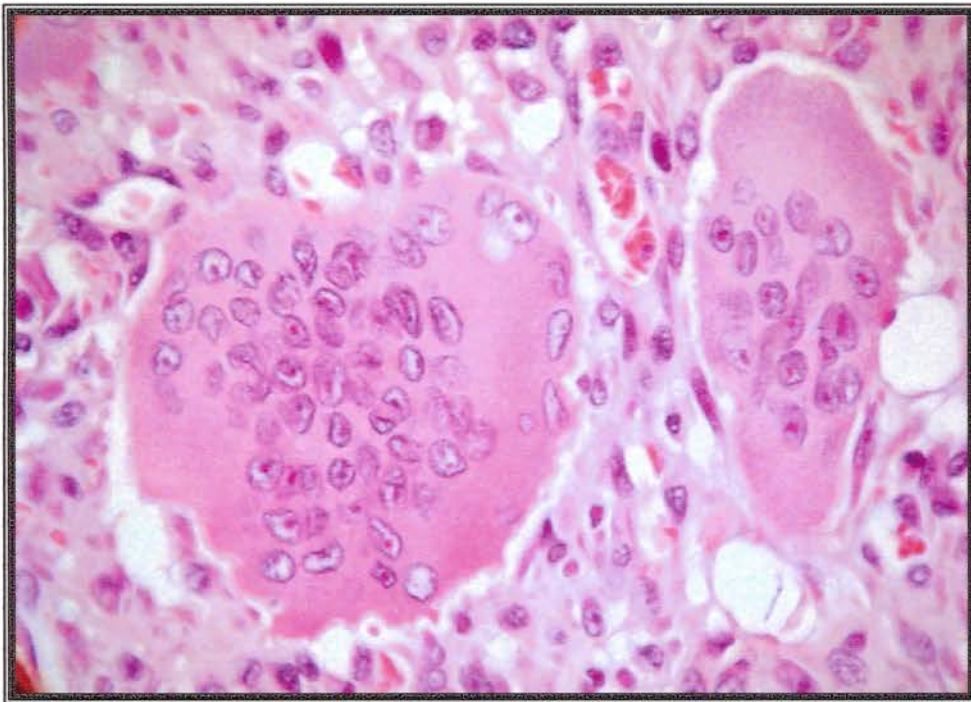


Figura 2 - Lesão Central de Células Gigantes: duas células gigantes multinucleadas em meio a estroma contendo células alongadas de núcleos ovalados com pequenos nucléolos. Há vasos congestos (H&E – 400X).

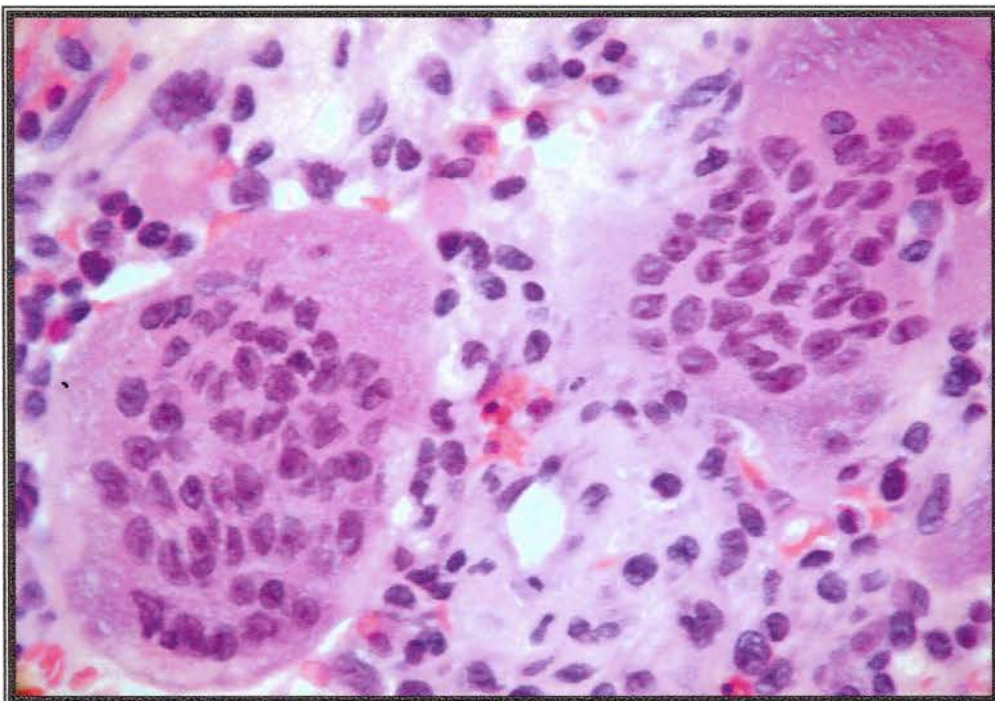


Figura 3 – Tumor de Células Gigantes: duas células gigantes multinucleadas em meio a estroma contendo células alongadas de núcleos ovalados com pequenos nucléolos. Há vasos congestos (H&E – 400X).

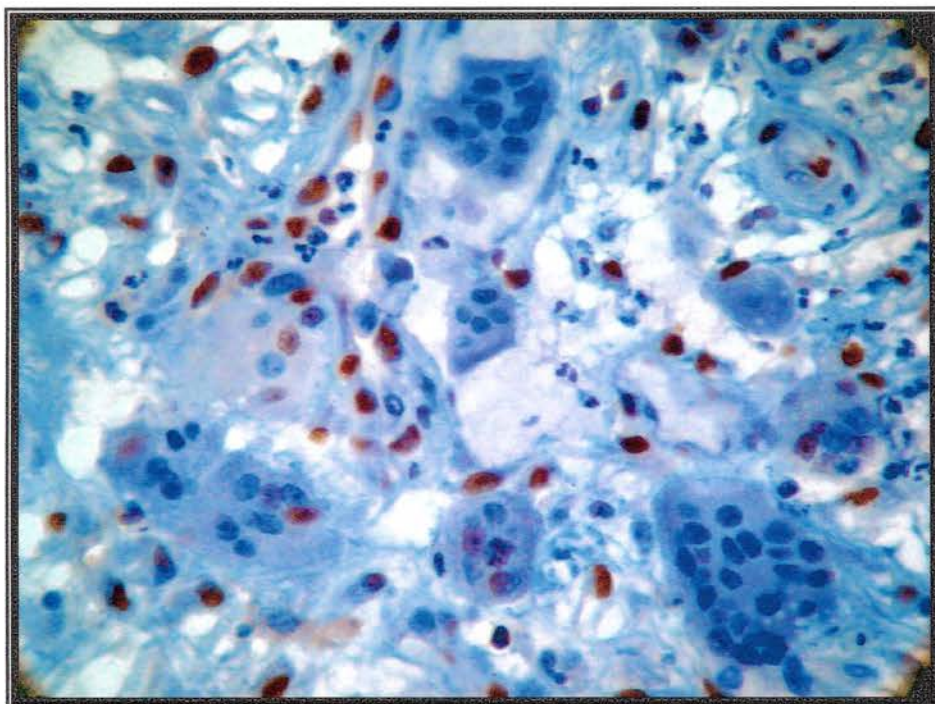


Figura 4 - Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para PCNA. Positividade nuclear em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X).

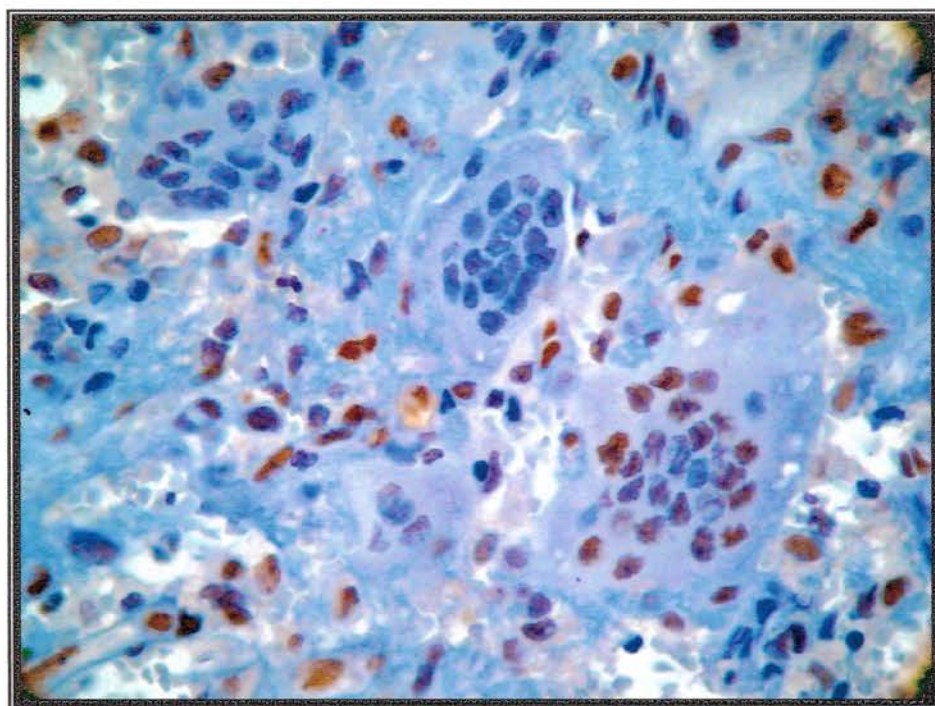


Figura 5 - Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para PCNA. Positividade nuclear em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X).

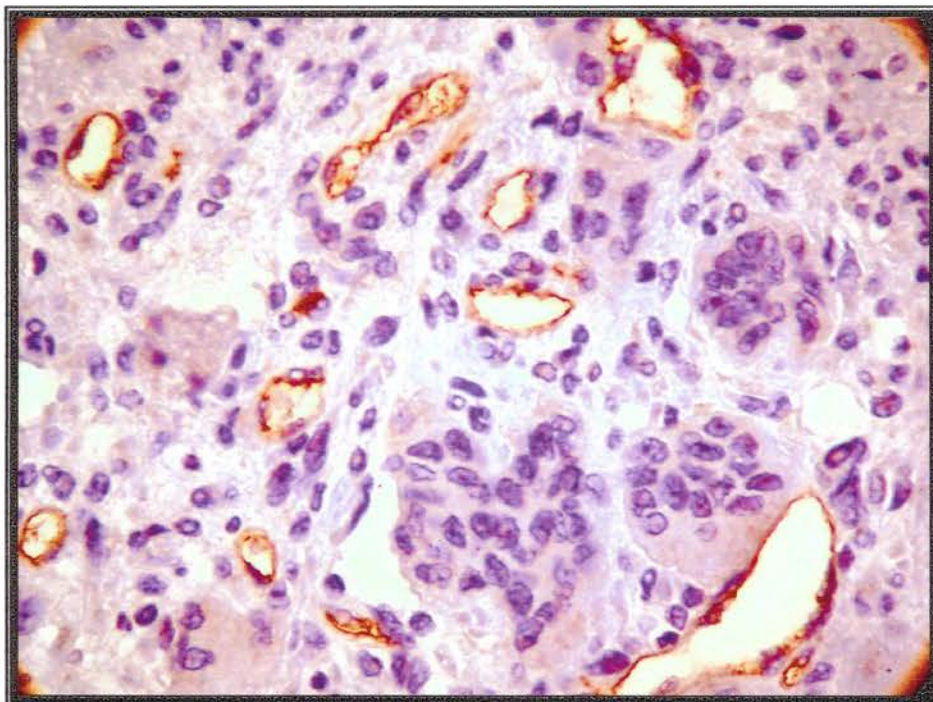


Figura 6 - Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD34. Positividade em células endoteliais de vasos sanguíneos (aumento original 400X).

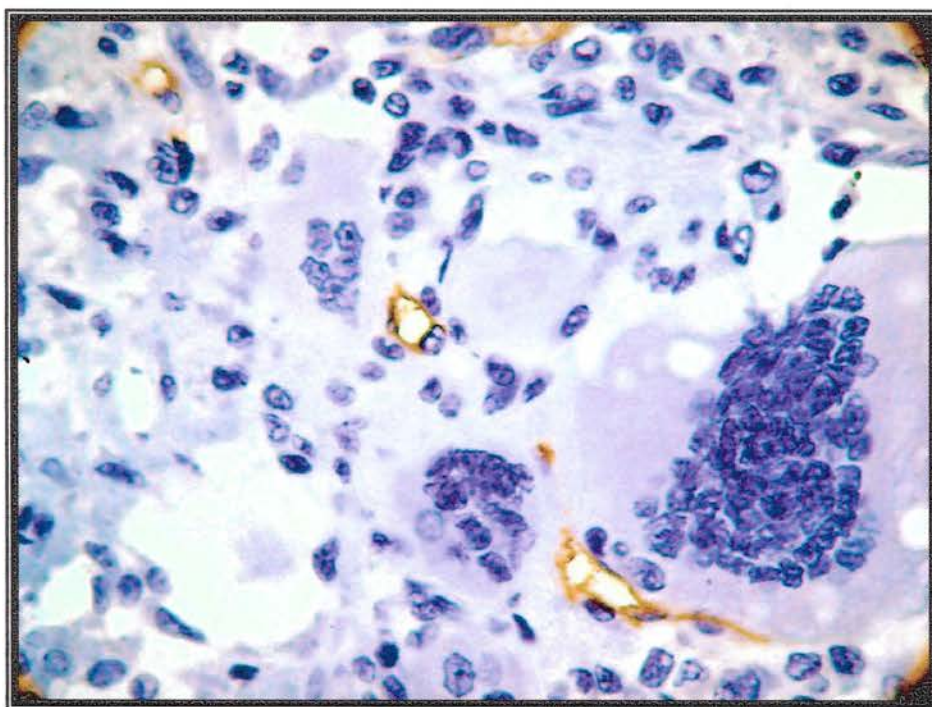


Figura 7 - Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD34. Positividade em células endoteliais de vasos sanguíneos (aumento original 400X).

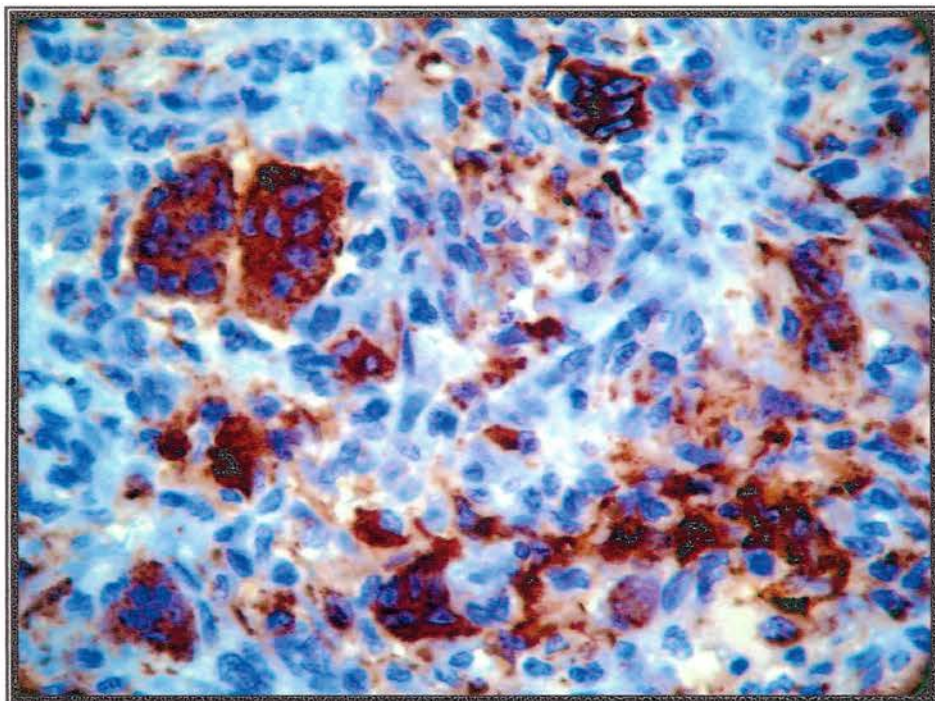


Figura 8 - Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD68. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X).

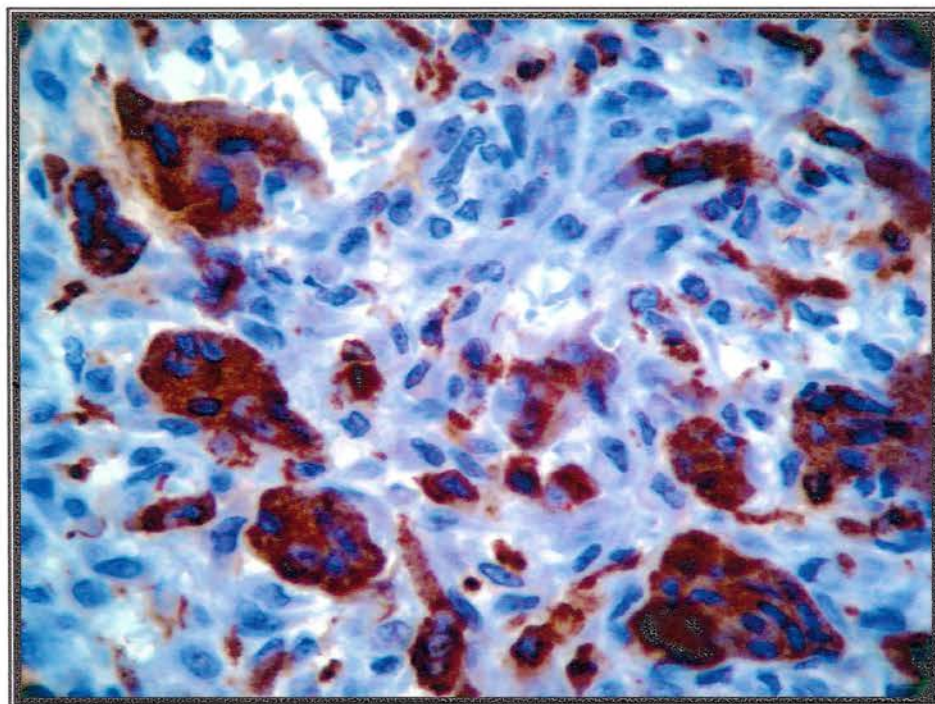


Figura 9 - Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para CD68. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e estromais (aumento original 400X).

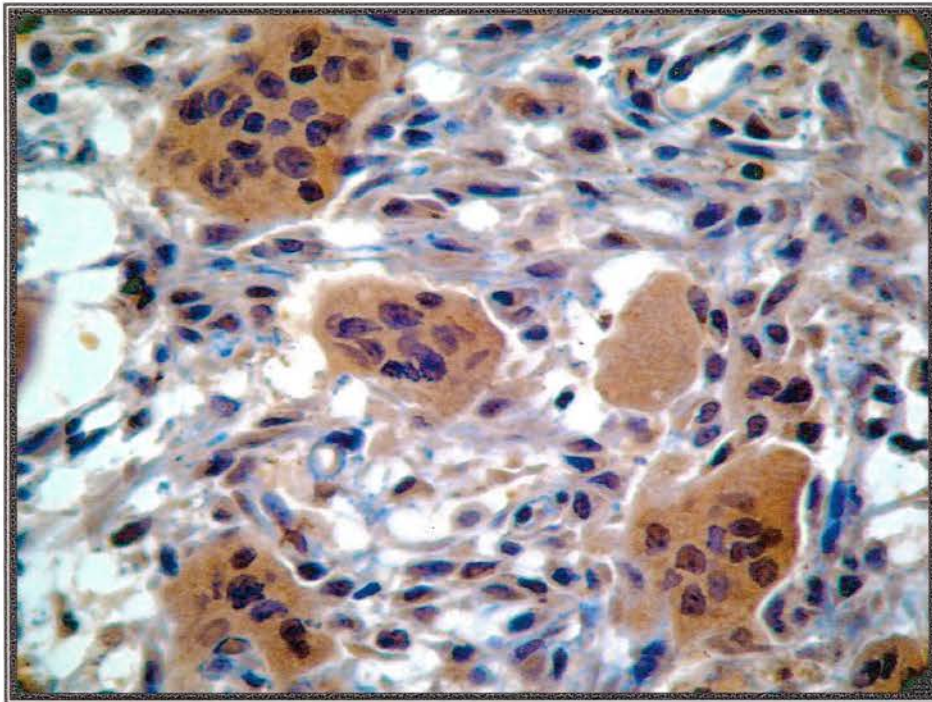


Figura 10 - Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para Bcl-X. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e células estromais (aumento original 400X).

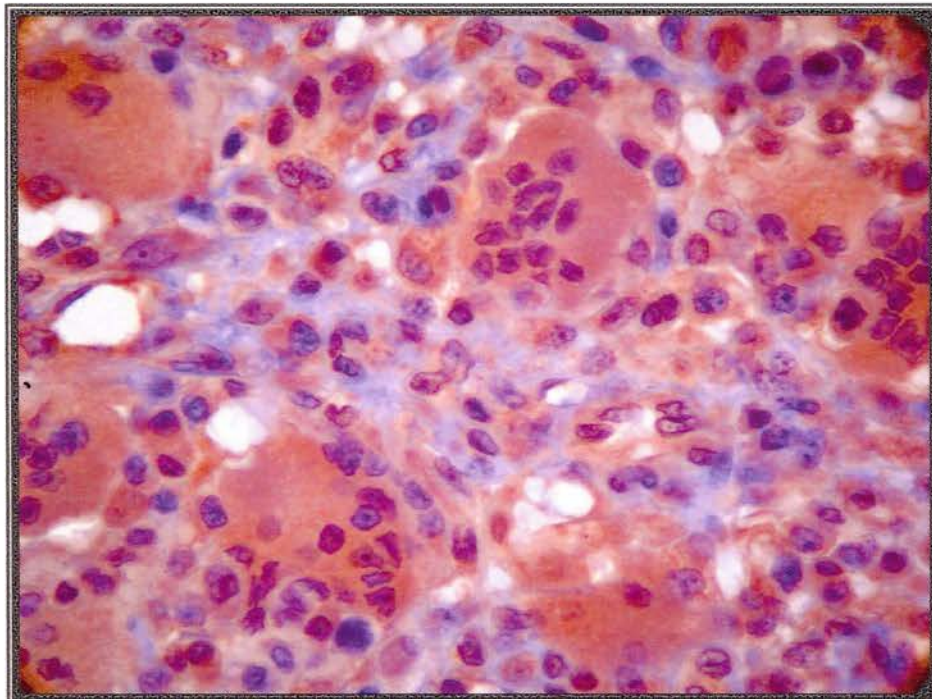


Figura 11 - Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para Bcl-X. Positividade citoplasmática em células gigantes multinucleadas e células estromais (aumento original 400X).

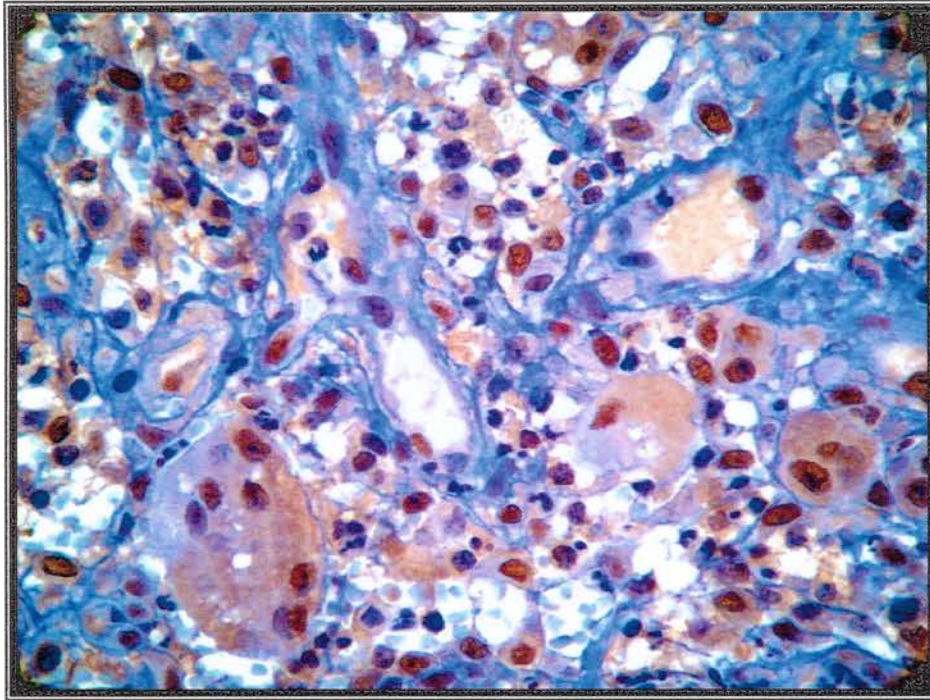


Figura 12: Lesão Central de Células Gigantes: imunoistoquímica para alpha v beta 3. Positividade citoplasmática e nuclear em células gigantes multinucleadas e células estromais (aumento original 400x).

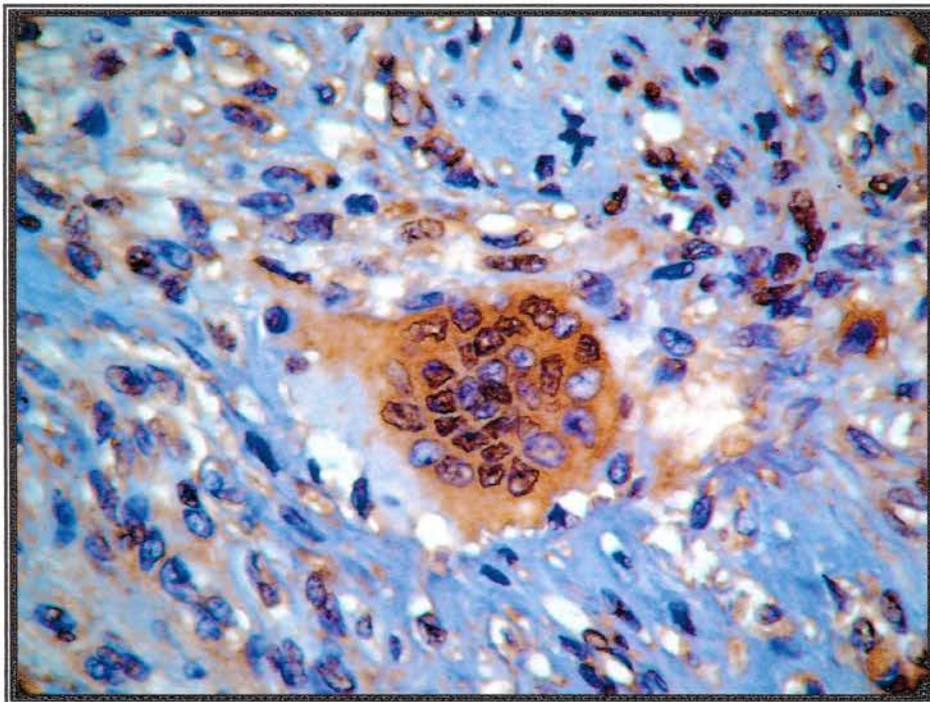


Figura 13: Tumor de Células Gigantes: imunoistoquímica para alpha v beta 3. Positividade citoplasmática e nuclear em células gigantes multinucleadas e células estromais (aumento original 400x).

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Foram publicadas muitas revisões e análises dos casos de TCG, incluindo autores como SCHAJOWICZ (1981), com 85 casos, HUTTER e WORCESTER (1962), com 76 casos, MNAYMNEH e GHANDUR-MNAYMNEH (1967), com 4 casos, DAHLIN e CUPPS (1970), com 195 casos, GOLDENBERG e CAMPBELL (1970), com 218 casos, e MCGRATH (1972), com 52 casos. Excetuando-se a série de SCHAJOWICZ (1981), apenas um caso de “TCG dos maxilares” foi relatado. Por outro lado, a LCCG não foi relatada em qualquer osso do esqueleto, a não ser nos maxilares, embora HIRSCHL e KATZ (1974) relataram um possível caso no osso temporal. Neste estudo não houve a ocorrência de LCCG em ossos fora do complexo estomatognático e de TCG em ossos gnáticos, porém a explicação plausível para esse fato seja a consagração dos termos LCCG para as lesões de células gigantes dos maxilares e TCG para as dos outros ossos do corpo. Além disso, as lesões dos maxilares são diagnosticadas em grande parte por patologistas orais.

A média de idade para ambas lesões (17,3 anos para LCCG e 30,7 anos para TCG) foi semelhante à descrita em literatura (WHITHAKER e WALDRON 1993). Pacientes acometidos com LCCG mostraram-se mais jovens do que os com TCG. Segundo o estudo de AUCLAIR e CUENIN (1988), a média de idade nos pacientes com LCCG e TCG foi de 21 e 25 anos, respectivamente. As LCCG (sendo localizadas na mandíbula ou maxila) poderiam ter sua detecção mais precoce em relação aos TCG por possuírem sinais clínicos mais facilmente detectados, caracterizando-as como lesões de maior frequência em pacientes jovens. A presença

da LCCG em pacientes com idade superior a 50 anos foi pouco freqüente, coincidindo com os resultados obtidos por EISENBUD et al. (1988).

No presente estudo, apesar de não ser estatisticamente significativo, houve maioria masculina nos casos de TCG (55,9%), diferente do encontrado em literatura (AUCLAIR e CUENIN 1988). Em relação a LCCG, o sexo feminino foi o mais freqüente (60,9%), concordando com outros estudos que demonstraram freqüência entre 62,0% e 77,0% dos pacientes (WALDRON e SHAFER 1966; EISENBUD et al. 1988; WHITHAKER e WALDRON 1993; KAFFE et al. 1996).

A literatura não forneceu informações e associações entre incidência das lesões e cor de pele. Os resultados obtidos demonstraram predomínio significativo da cor branca, muito provavelmente pelo predomínio do atendimento na Instituição. Além disso, estudar esta variável no Brasil torna-se difícil, pois o país abriga diversas etnias e muita miscigenação em sua população.

A localização das LCCG (73,9% em mandíbula) foi semelhante à encontrada na literatura (JAFKE 1953; WALDRON e SHAFER 1966; COHEN e HERTZANU 1988; WHITHAKER e WALDRON 1993; KAFFE et al. 1996). O envolvimento do corpo mandibular foi o principal (64,7% das lesões em mandíbula), não havendo lesão isolada em ramo mandibular, somente concomitante ao corpo de mandíbula (35,3%). Para os TCG, os locais de acometimento mais freqüentes foram tíbia (41,3%), fêmur (26,5%) e rádio (14,7%), sendo epifisários (51,6%) ou meta-epifisários (48,4%). Estes dados foram consonantes aos da literatura (EDEIKEN et al. 1990).

Em relação aos sinais clínicos, quanto à destruição da cortical óssea há semelhança entre as duas lesões (43,5% para LCCG e 42,4% para TCG), em

concordância com a literatura (DAHLIN et al. 1986; EDEIKEN et al. 1990; WHITHAKER e WALDRON 1993). Houve ulceração em 30,4% dos LCCG e ausência nos TCG. Os ossos gnáticos são revestidos pela mucosa da cavidade oral, diferindo dos outros ossos que são recobertos por pele e tecidos moles. Sendo a mucosa um tecido mais frágil, supõe-se que ulcere mais facilmente.

A maioria dos TCG ocasionou sintomatologia dolorosa, índice que em nossa casuística foi de 79,5%, semelhante aos dados da literatura (DAHLIN et al. 1986). Apenas 13,0% dos pacientes com LCCG apresentaram dor, valor ligeiramente superior ao encontrado em literatura (WHITHAKER e WALDRON 1993) que foi de 6,0%. A presença de dor está muito relacionada ao local de acometimento, às estruturas acometidas, além de ser uma característica muito peculiar e individual, não sendo uma variável fidedigna para comparação.

Houve 29 (85,3%) lesões radiolúcidas nos TCG e 15 (65,2%) nas LCCG. Possivelmente esta porcentagem fosse maior se houvesse informação em 10 (38,5%) dos 23 casos de LCCG. As lesões não foram classificadas de acordo com a característica da imagem, segundo o sistema de graduação radiográfica de CAMPANACCI et al. 1987.

A duração da queixa variou de 1 a 84 meses, sendo a média 10,3 (e desvio padrão 17,1) nas LCCG e 1 a 24 meses nos TCG, sendo a média 6,4 (e desvio padrão 4,6). Esta variação de 1 a 84 meses ocorreu devido a um caso isolado em que houve acompanhamento clínico da lesão (por 84 meses) até o tratamento cirúrgico, pois o paciente estava no segundo ano de vida.

O tratamento seguiu o preconizado em literatura, de acordo com a extensão das lesões: para LCCG empregou-se curetagem (AUCLAIR e CUENIN 1988) e, em

4 (17,4%) pacientes, curetagem seguida de crioterapia, que é o congelamento com vapor de nitrogênio líquido nas paredes ósseas da cavidade remanescente (WEBB e BROCKBANK 1986). BRADLEY e FISHER (1975) descreveram diversas variantes para a realização deste método, como a aplicação de nitrogênio líquido (-198°C) em forma de *spray*. Acredita-se que a indução do tecido ósseo a baixas temperaturas determine a necrose dos elementos celulares, conservando a matriz óssea. Nos casos em que não havia possibilidade de curetagem foi realizada remoção do segmento ósseo afetado (hemimandibulectomia e maxilectomia). CHUONG e KABAN (1985) e CHUONG et al. (1986) sugeriram que a modalidade ideal de tratamento para extensas LCCG é a ressecção em bloco, em razão dos baixos índices de recidiva. Para o tratamento do TCG utilizou-se curetagem (sucessivas curetagens seguidas de cauterização) e, quando não era possível, devido à perda de parede óssea, realizou-se ressecção com margem (remoção de segmento ósseo que englobe toda a lesão e tenha pelo menos um centímetro a mais de osso sadio em toda sua volta). No único caso em que não houve esta possibilidade, decidiu-se pela amputação do osso afetado. As margens cirúrgicas realizadas seguiram o critério da KAWAGUCHI et al. (1989); ENNEKING (1986).

A média do tamanho das LCCG (4,2 cm) foi estatisticamente inferior ao dos TCG (8,3 cm). Possivelmente, isto se deva ao tamanho dos ossos acometidos pelo TCG serem maiores que a mandíbula e a maxila (ossos relativamente pequenos). É possível que o início da queixa nos TCG seja mais tardio, pois a expansão óssea não é tão perceptível nas fases iniciais quanto nas LCCG. A lesão do TCG demoraria mais tempo para causar o mesmo que a da LCCG causasse. Como a duração da queixa nos resultados obtidos neste estudo é similar em ambas lesões, supõe-se que o

TCG estivesse instalado há um tempo muito maior ao da queixa se comparado ao da LCCG, porém sem ser notado (pelos sinais e sintomas). A presença de tecidos moles recobrendo os ossos acometidos pelo TCG contribuiria para a não percepção dos sinais clínicos (principalmente a expansão).

Tanto as LCCG quanto os TCG recorreram numa proporção semelhante, 13,0% e 14,7%, respectivamente. Estes dados foram concordantes aos da literatura (AUCLAIR e CUENIN 1988; WHITHAKER e WALDRON 1993; ROBERSON e CROCKER 1997). Todas estas lesões foram tratadas inicialmente por curetagem. A maioria delas (67,0% das LCCG recorrentes e 60,0% dos TCG) recorreu antes de 12 meses pós-tratamento, indicando a possibilidade de remanescentes microscópicos terem permanecido no leito operatório. A destruição de cortical óssea e a invasão para tecidos adjacentes devem contribuir como fatores clínicos consideráveis para recorrência. Este fato deve servir de alerta para que se realizem intervenções cirúrgicas mais amplas na eventualidade de ruptura da cortical óssea e conseqüente invasão para as estruturas adjacentes.

Dentre os resultados histopatológicos obtidos neste estudo, apenas a média do número de núcleos por célula gigante foi superior nos TCG, conforme o observado em literatura (ABRAMS e SHEAR 1974; AUCLAIR e CUENIN 1988; FRANKLIN e CRAIG 1979). A média das áreas e o número das células gigantes foi semelhante em ambas lesões, discordando dos dados de ABRAMS e SHEAR (1974) e FRANKLIN e CRAIG (1979) que evidenciaram células de maior diâmetro citoplasmático nos TCG. Estes últimos também mostraram células com volume significativamente maior nesta lesão.

As células estromais do TCG (média de 51,9%) foram positivas ao marcador PCNA conforme o descrito em literatura (MASUI et al. 1998). A média de 62,4% das células estromais de LCCG foi positiva para o mesmo marcador, porcentagem maior que a descrita por LIU et al. (2003) que foi de 35,6%. Contrariando ao descrito em literatura (MASUI et al. 1998; LIU et al. 2003), as células gigantes de ambas lesões foram positivas à marcação do PCNA. Nas LCCG a média foi de 33,0% de células positivas e nos TCG de 14,8%. Este resultado indica que as células estromais mononucleares, assim como as células gigantes, estão proliferando, sendo a atividade proliferativa nas LCCG mais alta do que nos TCG, conforme de SOUZA et al. (1999) também relataram. Poderiam ser oferecidas as seguintes explicações para a positividade de PCNA nas células gigantes: 1. seriam originadas a partir da união de diversas células estromais mononucleares que vão perdendo a sua capacidade proliferativa; 2. estariam em processo de multiplicação celular; 3. haveria um processo de multiplicação nuclear sem divisão celular.

É controverso o encontro de maior número médio de núcleos por célula gigante em TCG em contraposição ao maior índice proliferativo das mesmas em LCCG. O número maior de núcleos no TCG poderia ocorrer pelo tempo prolongado de desenvolvimento desta lesão ou, por outro lado, pelo fato de o índice proliferativo nas células gigantes do TCG ser similar ao das LCCG, porém se atingisse determinado patamar, o mesmo reduziria a velocidade de proliferação, permanecendo relativamente estável. Em outras palavras, as células gigantes da LCCG, sendo semelhantes às do TCG, estariam em sua fase ascendente de proliferação, ainda não tendo atingido completa maturação e estabilidade.

A imunorreatividade da proteína Bcl-X nas células estromais de ambas lesões foi praticamente igual. Nas células gigantes isso também ocorreu, considerando que todas foram positivas. Porém, a imunorreatividade das células gigantes foi forte em 73,9% das LCCG, enquanto 47,1% das células gigantes dos TCG obtiveram a mesma positividade, diferença esta estatisticamente significativa. Sendo Bcl-X uma das proteínas relacionadas ao bloqueio de apoptose, é possível que haja um balanço em favor da multiplicação celular, fato corroborado pelo alto índice proliferativo acima mencionado. Sendo o índice proliferativo maior nas LCCG, da mesma forma que a intensidade de marcação para Bcl-X, poder-se-ia inferir que este último contribuiu significativamente para a manutenção de um maior índice proliferativo, conforme demonstra esta pesquisa. Deve-se considerar ainda que este estudo apenas abordou uma das proteínas relacionadas a apoptose e que outros fatores poderiam contribuir no desenvolvimento destas lesões.

O estudo de KAKIZOE (2000) demonstrou, pela primeira vez, que as células do TCG podem entrar em apoptose, caracterizadas pela mudança ultraestrutural e fragmentação no DNA. A apoptose, um mecanismo de controle negativo, mostrou estar presente no TCG para regular o crescimento tumoral. Como um candidato para o fator que desperta a apoptose no TCG identificou-se o antígeno Fas, uma proteína de apoptose localizada na superfície celular, a qual codifica o domínio da sinalização transmembrânica, em células estromais. A presença de Fas em células gigantes osteoclásticas foi previamente sugerida (NEALE e ATHANASOU 1999).

O anticorpo CD34 foi positivo nas duas lesões, marcando uma média de 2,6 vasos por campo de grande aumento em ambas, não acusando diferenças estatisticamente significativas. Foi confirmada a intensa vascularização observada no

intraoperatório das LCCG e dos TCG. Esta intensa vascularização também foi relatada com a imunorreatividade para CD34 no estudo de LIM et al. (1995). Neste presente estudo há a quantificação dos vasos marcados. Não há referências em literatura, comparando o número de vasos marcados e as lesões. A semelhança na vascularização favorece a hipótese de similaridade histogenética destas lesões.

Dentre os anticorpos utilizados no estudo da etiologia da LCCG e do TCG, o marcador de células histiocitárias (CD68) é o mais empregado (HUANG et al. 2000; MASUI et al. 1998; LIU et al. 2003). Este trabalho e os outros demonstram a intensa positividade frente ao marcador em questão. As células gigantes de todos os casos de LCCG e TCG foram fortemente marcadas pelo CD68. O mesmo ocorreu com as células estromais, com exceção a um caso que teve fraca marcação. As duas lesões investigadas foram caracterizadas pelo componente vascular que poderia suprir de monócitos/macrófagos a formação de células gigantes multinucleares osteoclasto-símile. Recentemente, a proteína-1 quimioatrativa de monócitos (MCP-1) e Meltrin α (ZHENG et al. 1998), uma proteína de fusão, mostraram ser expressas nos TCG, sugerindo que células estromais mononucleares podem ser atraídas do sangue periférico.

Os resultados de LIU et al. (2003) suportam a hipótese de que as células gigantes multinucleares tipo osteoclastos em ambas lesões podem se originar da fusão do componente mononuclear, e que as células mononucleares podem ser precursores de osteoclastos, fato indicado pela expressão de receptores da proteína RANK e seu ligante RANKL, membro da superfamília do receptor de TNF. Estas substâncias estariam relacionadas à atividade osteoclástica, sendo encontradas tanto em células gigantes do TCG quanto em LCCG (ATKINS e HAYNES 2000, LIU et

al. 2003). A porção celular estromal imunorreativa ao PCNA sugere que estas células foram as responsáveis pela proliferação tumoral e pela atividade biológica das lesões (LIU et al. 2003). Foi também relatado que as células estromais proliferativas podem diferenciar-se em células osteoblásticas e em alguns tumores contendo células gigantes, podendo também ter um papel primário no desenvolvimento do tumor, através da produção dos fatores que influenciam o recrutamento e a diferenciação dos osteoclastos (ROBINSON e EINHORN 1994; ROUX et al. 1996).

Em relação à proteína alpha v beta 3 houve imunoreatividade (fraca e forte somadas) em 56,5% de casos com células estromais positivas nas LCCG e 88,2% nos TCG, diferença estatisticamente significativa. Nas células gigantes, a LCCG marcou 52,2% dos casos e o TCG 67,6%. Também encontrou-se positividade nuclear, tanto das células gigantes quanto das células mononucleares. BOISSY et al. (1998) analisaram a expressão, a distribuição e a função de alpha v beta 3 durante a formação de células gigantes multinucleares. Seus experimentos revelaram um papel crucial desta integrina, acumulada na membrana citoplasmática, no fenótipo migratório de macrófagos, que precede sua fusão para gerar células gigantes multinucleares como osteoclastos.

Demonstra-se pela primeira vez, nesta dissertação, a positividade desta integrina em tecidos tumorais humanos emblocados em parafina, sendo o primeiro estudo de alpha v beta 3 em células de LCCG. A proteína alpha v beta 3 é o principal ligante da vitronectina, sendo fortemente expressa em osteoclastos. Desta forma, a positividade, tanto em estroma quanto em células gigantes de LCCG e TCG, pode indicar indiretamente a existência de quantidade substancial de vitronectina tecidual e/ou a capacidade das células tumorais interagirem com o estroma para sua

disseminação nos tecidos, (tema não estudado nesta pesquisa). A maior positividade estromal da proteína alpha v beta 3 em TCG poderia estar relacionada à quantidade de substância intersticial presente, embora não haja relatos determinando a proporção estroma/célula das LCCG e dos TCG.

Embora em ambas lesões os marcadores estudados serem sempre imunorreativos, com diferenças estatisticamente significativas de quantidade e/ou escore quanto aos índices de proliferação, expressão de Bcl-X (em células gigantes) e proteína alpha v beta 3 (em células estromais), além de número de núcleos por células gigantes, o comportamento biológico parece indicar similaridade entre LCCG e TCG. Estes dados são, no entanto, insuficientes para conclusão definitiva.

CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1. A LCCG acomete pacientes mais jovens.
 2. Não há diferenças clínicas e radiológicas em relação à expansão, destruição da cortical óssea e invasão das estruturas adjacentes.
 3. A dor é encontrada com maior frequência em TCG.
 4. Ambas lesões recorrem em igual proporção.
 5. O número de núcleos das células gigantes foi maior no TCG, embora a área e o número das mesmas não tenha diferido em relação a LCCG.
 6. As células gigantes da LCCG exibem positividade para PCNA e em maior porcentagem que as do TCG.
 7. Houve positividade mais forte para Bcl-X em células gigantes de LCCG.
 8. O número de vasos sanguíneos foi semelhante em ambas lesões.
 9. Houve imunorreatividade semelhante para CD68 em ambas lesões, sendo positiva em 100% das células gigantes, indicando tratar-se de células de origem histiocitária.
 10. Houve maior imunorreatividade para proteína alpha v beta 3 em células estromais do TCG.
-

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abrams B, Shear M. A histological comparison of the giant cells in the central giant cell granuloma of the jaws and the giant cell tumor of the long bone. **J Oral Pathol** 1974; 3:217-223.

Agarwal ML, Taylor WR, Chernov MV, Chernova OB, Stark GR. The p53 network. **J Biol Chem** 1998, 273:1-4.

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. **Molecular biology of the cell**. 3rd ed. New York: Garland; 1983. The cell-division cycle; p.863-910.

Alison MR. Identifying and quantifying apoptosis: a growth industry in the face of death. **J Pathol** 1999; 188:117-8.

Ansari B, Coates PJ, Greenstein BD. *In situ* end-labelling defects DNA strand breaks in apoptosis and other physiological and pathological states. **J Pathol** 1993; 170:1-8.

Atkins GJ, Haynes DR. Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors. **J Bone Miner Res** 2000; 15:640-9.

Auclair PI, Cuenin P. A clinical and histomorphologic comparison of the central giant cell granuloma and the giant cell tumor. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1988; 66:197-208.

Austin LT, Jr, Dahlin DC. Giant cell reparative granuloma and related conditions affecting the jawbones. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1959; 12:1285-95.

Boissy P, Machuca I, Pfaff M, Ficheux D, Jurdic P. Aggregation of mononucleated precursors triggers cell surface expression of alphavbeta3 integrin, essential to formation of osteoclast-like multinucleated cells. **J Cell Sci** 1998; 111:2563-74.

Bradley PF, Fisher AD. The cryosurgery of bone: an experimental and clinical assessment. **Br J Oral Surg** 1975; 13:111-27.

Brown R. The Bcl-2 family of proteins. **Br Med Bull** 1997; 53:466-77.

Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. **J Bone Joint Surg Am** 1987; 69:106-14.

Cattoretti G, Becker MH, Key G, et al. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in icrowave-processed formalin-fixed paraffin sections. **J Pathol** 1992; 168:357-63.

Cohen MA, Hertzanu Y. Radiologic features, including those seen with computed tomography, of central giant cell granuloma of the jaws. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1988; 65:255-61.

Chuong R, Kaban LB. Diagnosis and treatment of jaw tumors in children. **J Oral Maxillofac Surg** 1985; 43:323-32.

Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, Perez-Atayde A. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. **J Oral Maxillofac Surg** 1986; 44:708-13.

Dahlin DC, Cupps RE. Giant-cell tumor: a study of 195 cases. **Cancer** 1970; 25:1061-70.

Dahlin DC, Unni KK. **Bone tumors**. 4th ed. Springfield-Illinois: Charles C. Thomas; 1986. Tumor de células gigantes (osteoclastoma); p.93-108.

de Souza PE, Paim JF, Carvalhais JN, Gomez RS. Immunohistochemical expression of p53, MDM2, Ki-67 and PCNA in central giant cell granuloma and giant cell tumor. **J Oral Pathol Med** 1999; 28:54-8.

Edeiken J, Dalinka M, Karasick D. **Edeiken's roentgen diagnosis of diseases of bone**. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990. Bone tumors and tumorkile conditions; p.378-95.

Eisenbud L, Stern M, Rothberg M, Sachs SA. Central giant cell granuloma of the jaws: experiences in the management of thirty-seven cases. **J Oral Maxillofac Surg** 1988; 46:376-84.

Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. **Clin Orthop** 1986; (204):9-24.

Evan G, Wyllie A, Gilbert C, et al. Induction of apoptosis in fibroblasts by *c-myc* protein. **Cell** 1992; 63:119-25.

Evan G. Cancer: a matter of life and cell death. **Int J Cancer** 1997; 71:709-11.

Fechner RE, Mills SE. **Tumors of the bones and joints**. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1993. Giant cell lesions; p.173-4. (Atlas of Pathology, Third Series Fascicle 8)

Flanagan AM, Tinkler SMB. The multinucleate cells in giant cell granulomas of the jaw are osteoclasts. **Cancer** 1988; 62:1139-45.

Franklin CD, Craig GT. Quantitative analysis of histological parameters in giant cell lesions of the jaws and long bones. **Histopathology** 1979; 3:511-22.

Gavrieli Y, Sherman Y, Bem-Sasson AS. Identification of programmed cell death *in situ* via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. **J Cell Biol** 1992; 119:493-501.

Goldenberg RR, Campbell CJ. Giant-cell tumor of bone. **J Bone Joint Surg Am** 1970; 52:619-64.

Grano M, Zigrino P, Colucci S, et al. Adhesion properties and integrin expression of cultured human osteoclast-like cells. **Exp Cell Res** 1994; 212:209-18.

Hruska KA, Rolnick F, Huskey M, Alvarez U, Cheresch D. Engagement of the osteoclast integrin alpha v beta 3 by osteopontin stimulates phosphatidylinositol 3-hydroxyl kinase activity. **Endocrinology** 1995; 136:2984-92.

Hartwell LH, Weinert TA. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. **Science** 1989; 246:629-34.

Hengartner MO, Horvitz HR. The ins and outs of programmed cell death during *C. elegans* development. **Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci** 1994; 345:243-8.

Hirschl S, Katz A. Giant cell reparative granuloma outside the jaw bone. **Hum Pathol** 1974; 5:171-81.

Horton M. Vitronectin receptor: tissue specific expression or adaptation to culture? **Int J Exp Pathol** 1990; 71:741-59.

Hutter RVP, Worcester JN. Benign and malignant giant cell tumors of bone. **Cancer** 1962; 15:653-90.

Holfstädter F, Knuchel R, Ruschoff J. Cell proliferation assessment in oncology. **Virchow Arch** 1995; 427:323-41.

Huang L, Xu J, Wood DJ, Zheng MH. Gene expression of osteoprotegerin ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappaB in giant cell tumor of bone: possible involvement in tumor cell-induced osteoclast-like cell formation. **Am J Pathol** 2000; 156:761-7.

Hynes RO. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. **Cell** 1992; 69:11-25.

Jaffe HL. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of the jawbones. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1953; 6:159-75.

Jones BA, Gores GJ. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine. **Am J Physiol** 1997; 273:G1174-G88.

Kaffe I, Ardekian L, Taicher S, Littner MM, Buchner A. Radiologic features of central giant cell granuloma of the jaws. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 1996; 81:720-6.

Kakizoe M. Apoptosis in giant cell tumors of bone. **Kurume Med J** 2000; 47:125-34.

Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein G, Craig RW. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. **Cancer Res** 1991; 51:6304-11.

Kawaguchi N, Matumoto S, Manabe J. New method of evaluating the surgical margin and safety margin for musculoskeletal sarcoma, analysed on the basis of 457 surgical cases. **J Cancer Res Clin Oncol** 1995; 121:555-63.

Kerr JFR, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. **Br J Cancer** 1972; 26:239-57.

Lim L, Gibbins JR. Immunohistochemical and ultrastructural evidence of a modified microvasculature in the giant cell granuloma of the jaws. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 1995; 79:190-8.

Liu B, Yu SF, Li TJ. Multinucleated giant cells in various forms of giant cell containing lesions of the jaws express features of osteoclasts. **J Oral Pathol Med** 2003; 32:367-75.

Lyons SK, Clarke AR. Apoptosis and carcinogenesis. **Br Med Bull** 1997; 52:554-69.

Majno G, Joris I. Apoptosis, oncosis and necrosis, an overview of cell death. **Am J Pathol** 1995; 146:3-15.

Masui F, Ushigome S, Fujii K. Giant cell tumor of bone: an immunohistochemical comparative study. **Pathol Int** 1998; 48:355-61.

Matsumura T, Sugabara T. Recurrent giant-cell reparative granuloma: report of case and histochemical patterns. **J Oral Surg** 1971; 29:212-6.

McGrath PJ. Giant-cell tumour of bone: an analysis of fifty-two cases. **J Bone Joint Surg Br** 1972; 54:216-29.

Mnaymneh WA, Ghandur-Mnaymneh L. Giant cell tumor of bone. **Prog Clin Cancer** 1967; 3:245-80.

Murray A, Evan G, Hunt J, Nurse P. The cell-division cycle. In: Alberts B, Bray D, Lewis J, Ralf M, Roberts K, Watson JD, editors. **Molecular biology of the cell**. 3rd ed. New York: Garland Publishing; 1994. p.863-910.

Neale SD, Athanasou NA. Cytokine receptor profile of arthroplasty macrophages, foreign body giant cells and mature osteoclasts. **Acta Orthop Scand** 1999; 70:452-8.

Nesbitt S, Nesbit A, Helfrich M, Horton M. Biochemical characterization of human osteoclast integrins. Osteoclasts express alpha v beta 3, alpha 2 beta 1, and alpha v beta 1 integrins. **J Biol Chem** 1993; 268:16737-45.

O'Malley M, Pogrel MA. Central giant cell granulomas of the jaws: phenotype and proliferation-associated markers. **J Oral Pathol Med** 1997; 26:159-63.

O'Connor PM, Ferris DK, Hoffmann I, Jackman J, Draetta G, Kohn KW. Role of the cdc25C phosphatase in G2 arrest induced by nitrogen mustard. **Proc Natl Acad Sci USA** 1994; 91:9480-4.

Parton M, Dowsett M, Smith I. Studies of apoptosis in breast cancer. **Br Med J** 2001; 322:1528-32.

Peter ME, Heufelder AE, Hengartner MO. Advances in apoptosis research. **Proc Natl Acad Sci USA** 1994; 94:12736-7.

Pytela R, Pierschbacher MD, Ruoslahti E. Identification and isolation of a 140 kd cell surface glycoprotein with properties expected of a fibronectin receptor. **Cell** 1985; 40:191-8.

Quinn CM, Wright NA. The clinical assessment of proliferation and growth in human tumors: evaluation of methods and applications as prognostic variables. **J Pathol** 1990, 160:93-102.

Reed JC. Bcl-2 family proteins: regulators of apoptosis and chemoresistance in hematologic malignances. **Semin Hematol** 1997; 34 Suppl 5:9-19.

Renahan AG, Booth C, Potten CS. What is apoptosis and why is it important? **Br Med J** 2001; 322:1536-8.

Roberson JB, Crocker DJ. The diagnosis and treatment of central giant cell granuloma. **J Am Dent Assoc** 1997; 128:81-4.

Robinson D, Einhorn TA. Giant cell tumor of bone: a unique paradigm of stromal-hematopoietic cellular interactions. **J Cell Biochem** 1994; 55:300-3.

Roux S, Quinn J, Pichaud F, et al. Human cord blood monocytes undergo terminal osteoclast differentiation in vitro in the presence of culture medium conditioned by giant cell tumor of bone. **J Cell Physiol** 1996; 168:489-98.

Ruoslahti E, Pierschbacher MD. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. **Science** 1987; 238:491-7.

Ruoslahti E. Integrins. **J Clin Invest** 1991; 87:1-5.

Santos RTM, Wakamatsu A, Nonogaki S, et al. Procedimentos laboratoriais em imunoistoquímica e hibridização “in situ”. In: Alves VAF, Bacchi CE, Vassalo J editores. **Manual de imunoistoquímica**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Patologia; 1999. p.232-59.

Schajowicz F. **Tumors and tumorlike lesions of bones and joints**. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1981. Giant-cell tumor (osteoclastoma); p.257-94.

Shklar G, Meyer I. Giant cell tumor of the mandible and maxilla. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1961; 14:809-27.

Soini Y, Puhakka A, Kahlos K, Saily M, Paakko P, Koistinen P, Kinnula V. Endothelial nitric oxide synthase is strongly expressed in malignant mesothelioma but does not associate with vascular density or the expression of VEGF, FLK1 or FLT1. **Histopathology** 2001; 39:179-86.

Tiffée JC, Aufdemorte TB. Markers for macrophage and osteoclast lineages in giant cell lesions of the oral cavity. **J Oral Maxillofac Surg** 1997; 55:1108-12.

Waldron CA, Shafer WG. The central giant cell reparative granuloma of the jaws. An analysis of 38 cases. **Am J Clin Pathol** 1966; 45:437-47.

Webb DJ, Brockbank J. Combined curettage and cryosurgical treatment for the aggressive "giant cell lesion" of the mandible. **Int J Oral Maxillofac Surg** 1986; 15:780-5.

Whithaker SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaw. A clinical, radiologic, and histopathologic study. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol** 1993; 75:199-208.

Wyllie AH, Kerr JFR, Currie AR. Cell death|: the significance of apoptosis. **Int Rev Cytol** 1980; 68:251-306.

Wyllie AH. Apoptosis: an overview. **Br Med Bull** 1997; 53:451-65.

Zheng MH, Fan Y, Smith A, Wysocki S, Papadimitriou JM, Wood DJ. Gene expression of monocyte chemoattractant protein-1 in giant cell tumors of bone osteoclastoma: possible involvement in CD68+ macrophage-like cell migration. **J Cell Biochem** 1998; 70:121-9.

Zimolo Z, Wesolowski G, Tanaka H, Hyman JL, Hoyer JR, Rodan GA. Soluble alpha v beta 3-integrin ligands raise $[Ca^{2+}]_i$ in rat osteoclasts and mouse-derived osteoclast-like cells. **Am J Physiol** 1994; 266:C376-81.

ANEXOS

ANEXO 1- QUESTIONÁRIO

Projeto de Pesquisa para Obtenção do Título de Mestre

Título: “Estudo Comparativo Entre a Lesão Central de Células Gigantes de Ossos Gnáticos e o Tumor de Células Gigantes de Ossos Longos”

Ficha de Coleta de Dados Clínicos

- 1- ID: _____
- 2- Instituição: (1) Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer.....|____|
- 3- Iniciais: _____|____|
- 4- RGH: _____|____|
- 5- Data de Nascimento: _____|____|
- 6- Sexo: (1) Masculino (2) Feminino.....|____|
- 7- Raça: (1) Leucoderma (2) Melanoderma (3) Xantoderma (4) Outra.....|____|
- 8- Lesão: (1) LCCG (2) TCG.....|____|
- 9- Localização 1: (1) Mandíbula (2) Maxila (3) Fêmur (4) Tíbia (5) Fíbula.....|____|
_ (6) Úmero (7) Ulna (8) Radio
- 10- Localização 2: (1) Ramo (2) Corpo (3) Ângulo (4) Anterior Mx (5) Posterior Mx
(6) Diáfise (7) Epífise (8) Metáfise
- 11- Sintomatologia: (1) Dolorosa (2) Ausência de dor
- 12- Características Clínicas da Lesão: (1) Expansiva (2) Não expansiva (3) Destruição da cortical (4) Ulcerada (5) Comprometimento de partes moles (6) Invasão de estruturas adjacentes
- 13- Tamanho (clínico): _____ cm em seu maior diâmetro.....|____|
- 14- Tamanho (radiográfico): _____ cm em seu maior diâmetro.....|____|
- 15- Tamanho (tomográfico): _____ cm em seu maior diâmetro.....|____|
- 16- Características Radiográficas: (1) Radiolúcida (2) Radiopaca (3) Mista (4) Cística



17- Características Tomográficas: (1) Hipodensa (2) Hiperdensa (3) Mista

18- Evolução: _____ meses.....|_____|

19- Data do 1º Tratamento: _____|_____|

20- Tratamento 1: (1) Curetagem (2) Curetagem com margem.....|____|
_ (3) Amputação (4) Maxilectomia/Mandibulectomia (5) Crioterapia

21- Data do 2º Tratamento (se houver): _____|_____|

22- Tratamento 2: idem ao item 14.....|_____|

23- Data do 3º Tratamento (se houver): _____|_____|

24- Tratamento 3: idem ao item 14.....|_____|

25- Data de Óbito (se houver) sem Recorrência: _____|_____|

26- Data de Óbito (se houver) com Recorrência: _____|_____|

27- Tempo de Segmento:

ANEXO 2- BANCO DE DADOS

nome	rg	datanasc	idade	age	sexo	raca	raca1	lesao	local	locaesp	sintoma
1 rb	9580090-5	04/08/39	56	6	1	1	1	2	10		1
2 rm	9580069	03/03/75	20	3	1	1	1	2	6	7	1
3 aso	9505396-4	22/09/88	7	1	1	2	2	2	9		1
4 vs	9500609	23/11/67	27	3	1	1	1	2	4	78	1
5 sog	9404551-8	30/05/38	56	6	2	1	1	2	8	7	1
6 jjg	9403322-6	10/06/68	26	3	1	4	2	2	4	78	1
7 rpc	9401446-9	22/07/59	35	4	1	1	1	2	4	78	1
8 na	9380399-0	16/09/72	21	3	1	3	2	2	3	7	9
9 tgc	9380173-4	08/01/77	16	2	2	1	1	2	4	7	1
10 cip	9204114	20/08/68	24	3	2	1	1	2	4	7	1
11 cs	9302714-1	09/11/78	15	2	2	1	1	2	4	78	1
12 mlas	9302379-0	25/07/48	45	5	2	4	2	2	4	7	1
13 lpa	9203480	21/09/66	26	3	2	1	1	2	3	7	1
14 lcs	9202404-1	01/03/67	25	3	2	1	1	2	3	7	1
15 ms	9202025-9	31/07/48	44	5	2	4	2	2	3	7	1
16 mnn	9201286-8	23/08/53	39	4	2	1	1	2	3	78	9
17 jrms	9201087-3	20/03/59	33	4	1	1	1	2	3	7	9
18 lns	9605484-0	02/04/84	13	2	2	1	1	1	1	2	9
19 jdsi	9602517-4	05/02/84	13	2	1	1	1	1	1	12	9
20 jmn	8900116-0	13/04/87	2	1	1	1	1	1	1	12	9
21 jas	8902368-0	26/07/57	32	4	1	1	1	1	1	2	2
22 ccc	8906878-0	12/04/79	11	2	2	1	1	1	1	2	9
23 imc	9300790-6	10/10/27	65	7	2	1	1	1	1	2	9
24 so	93-02473-8	18/04/72	21	3	2	1	1	1	2	4	9
25 gmm	9302806-7	22/05/74	19	2	1	1	1	1	1	12	1
26 mjgm	9103735-2	18/07/66	25	3	2	1	1	1	2	4	1
27 arc	9003995-5	09/07/76	14	2	1	1	1	1	1	2	9
28 es	9805349-3	30/11/86	12	2	2	1	1	1	1	2	1
29 mim	9805292-6	25/03/88	11	2	2	1	1	1	2	4	2
30 smc	9600093-7	14/04/83	13	2	2	1	1	1	2	4	9
31 mk	8202751-0	06/05/65	17	2	2	1	1	1	1	2	2
32 jfr	8302188-0	24/11/61	22	3	1	1	1	1	1	12	2
33 arg	8303661-0	19/06/78	5	1	1	2	2	1	1	12	2
34 ccps	8401008-0	10/01/77	7	1	1	1	1	1	1	2	2
35 rla	8503534-0	25/07/72	13	2	2	1	1	1	1	12	2
36 ik	8604246-7	31/03/55	32	4	2	1	1	1	1	2	2
37 ron	8701654-0	27/11/75	12	2	2	1	1	1	2	4	2
38 vj	8703835-0	24/08/76	11	2	2	1	1	1	1	2	9
39 lmg	8808195-0	25/04/78	10	2	2	1	1	1	2	4	2
40 sps	9380251-0	02/01/75	19	2	1	1	1	1	1	2	9
41 isp	8604685-0	26/07/66	20	3	1	1	1	2	5	78	9
42 cc	8702827-0	17/04/60	27	3	1	2	2	2	3	78	1
43 mpf	8703626-0	30/05/39	48	5	1	1	1	2	4	7	1
44 mpr	8804606-0	09/10/60	28	3	2	4	2	2	8	78	9
45 aafa	8804938-0	28/08/65	23	3	2	1	1	2	4	78	1
46 was	8901731-0	20/09/54	35	4	1	1	1	2	3	9	1
47 jps	8904043-0	05/01/42	48	5	1	1	1	2	4	7	1
48 tmms	9302950-0	15/08/66	27	3	2	1	1	2	3	78	1
49 ifs	9703432-0	27/06/74	23	3	1	4	2	2	7	78	1
50 lcc	9800634-7	06/07/83	15	2	1	4	2	2	4	78	1
51 srl	9800832-3	03/01/53	45	5	2	1	1	2	8	7	1

52 jlf	9902357-1	09/07/71	28	3	1	1	1	2	8	78	1
53 rdr	9903331-3	12/10/73	26	3	1	1	1	2	4	7	1
54 drs	9903379-8	11/09/60	39	4	1	4	2	2	4	78	1
55 casc	9903726-2	19/11/80	19	2	1	1	1	2	8	7	9
56 scma	9904599-0	10/06/72	27	3	2	1	1	2	5	7	9
57 mmo	9980153-1	16/06/52	47	5	2	1	1	2	4	78	1

expansão	destrcort	estruadja	ulcera	tamclin	tamradio	tamtomo	radio	tomo	evolucao	dattrat1	trat1
1	0	0	0				1		5	10/03/95	3
1	1	1	0				1		5	24/02/95	7
1	0	0	0				9		12	29/12/95	7
1	1	1	0				5	1	3	27/02/95	2
1	0	0	0				9		6	22/10/94	7
1	1	1	0 9x6				1	1	8	19/08/94	2
1	1	1	0 7,5x7,5				1		5	06/05/94	2
1	0	0	0				1	1	5	03/12/93	2
1	0	0	0				1		6	30/04/93	2
1	0	0	0				1		3	30/10/92	2
1	0	0	0				1		2	29/06/93	2
1	1	1	0 12x10				1		3	20/08/93	7
0	0	0	0				14		8	22/02/93	2
1	1	1	0				1		4	21/07/92	2
1	0	0	0				9		12	05/06/92	2
1	1	0	0				1			20/04/92	2
9999	9999	9999	9999				1			19/03/92	2
1	0	0	0				9		1	11/12/96	1
1	1	1	0 5		7		5	1	10	23/10/96	4
1	0	0	0				1		3	20/02/89	1
1	1	1	1				1		10	19/06/89	1
1	0	0	0				1		6	15/01/90	1
1	1	1	1 5x2,5				1	1	9	17/03/93	1
1	1	1	1 4				1		6	23/06/93	1
1	0	0	0 3				1		5	30/06/93	1
1	1	1	1 5x3,5				1		6	04/10/91	1
1	0	0	0				9		30	24/08/90	1
1	1	1	1 1.5				9		5	11/12/98	1
1	0	0	0				1		7	04/02/99	15
1	0	0	0				9		3	16/02/96	1
1	0	0	0 4x4				14		13	25/08/82	1
1	1	1	0 4x3				1		4	15/07/83	15
1	0	0	0 3,5x3				1		2	10/10/83	1
1	0	0	0 3,5x3,5				9		10	09/05/84	1
1	0	0	0				9		4	18/10/85	15
1	0	0	0		3		1		9	27/10/86	15
1	1	1	0				9		84	28/07/87	1
1	1	1	1 5x6				1		2	19/10/87	1
1	1	1	1 3x4				1		6	08/04/88	4
1	0	0	0 1.5				9		1	10/07/93	1
1	1	1	0				14		8	05/11/86	7
1	0	0	0				1		4	11/08/87	2
0	0	0	0				1		4	19/10/87	2
1	1	0	0				1			28/10/88	2
1	1	1	0				1		5	25/11/88	7
1	1	1	0				1		15	27/04/89	2
1	0	0	0				1		9	05/09/89	2
1	1	0	0				1		5	06/09/93	2
1	1	1	0				1		3	19/09/97	7
1	1	1	0				1	1	10	20/03/98	2
1	0	0	0				9		4	27/02/98	2

1	0	0	0
1	0	0	0
1	0	0	0
0	0	0	0
1	0	0	0
0	0	0	0

1		1	11/06/99	2
1		3	13/08/99	2
1		9	20/08/99	2
9	2	3	17/09/99	2
1		6	26/11/99	7
1		24	25/05/99	2

nroap1	aptama1	aptamb1	aptamc1	tiphist1	recorr1	dattrat2	trat2	nroap2	aptama2	aptamb2
321320	4	4	3	2	0					
320974	0	7	5	2	0					
331144	5	4	4	2	0					
320994	10	8	5	2	1	18/08/95	2	327033	10	9
317163	4	4	4	2	0					
315183	12	9	5	2	1	27/01/95	7	320134	8	6
311993	10	10	8	2	1	21/06/96	2	336532	8	7
307679	12	10	3	2	0					
301938	14	12	1	2	0					
296864	8	7	4	2	0					
303693	11	8	3	2	0					
305119	9	8	7	2	0					
299944	8	6	1	2	0					
294084	11	9	5	2	0					
292885	10	8	3	2	0					
291510	10	8	4	2	0					
290646				2	0					
340994	2	2	1	1	0					
339705	8	7		1	0					
255959	2	1	0	1	0					
258982	2	1	1	1	0					
265746	1			1	0					
300617	3	1	1	1	0					
303513	7	4	2	1	0					
303723	6	5	2	1	1	06/12/94	1	318595	3	3
286128	6	6	2	1	0					
273522	5	4	2	1	0					
398-09396	3	3	2	1	0					
399-00903	3	2	1	1	0					
332600	11	11	2	1	0					
181473	4	4	3	1	0					
190893	4	2	2	1	0					
193477	2	1	1	1	0					
199406	3	2	1	1	0					
215338	6	5	1	1	0					
227650	2	3	2	1	0					
236059	4	3	1	1	1	08/02/88	15	242405	3	2
238739	4	4	3	1	1	13/06/88	1	246723	7	6
244525	4			1	0					
303980	3	2	1	1	0					
228067	7	6	5	2	0					
236575	6	6	4	2	0					
238752	4	4	3	2	0					
251269	3	3	0	2	1	21/03/90	7	267907		
252181				2	0					
257326				2	0					
261738	11	10	2	2	0					
305495	12	8	4	2	0					
397-06219				2	0					
398-02091	18	16	6	2	0					
398-01478	3	2	1	2	0					

399-04451	3	3	1	2	0				
399-06354	10	8	3	2	0				
399-06555	6	4	2	2	0				
399-07341	4	3	2	2	1	19/05/00	7 BAO-04089	6	3
399-09210	8	5	5	2	0				
399-03999	10	6	2	2	0				

[illegible]

		0
		0
		0
2	2	0
		0
		0
		0

nrocelgigtrat1	nrocelgigtrat2	nrocelgigtrat3	celgigareatrat1	celgigareatrat2	celgigareatrat3
17,4			297		
27,6			233		
9,5			542		
25,1	17,3		315	420	
27,1			360		
14,7	19,8		755	483	
20,4	9,1	16,2	475	563	438
18,1			470		
18,1			307		
21,2			745		
19,8			482		
17,6			760		
27,1			115		
24,1			222		
25,3			460		
13,3			275		
14,1			310		
10,3			160		
9,5			869		
4,5			231		
17,9			185		
7,5			375		
18,8			221		
23,1			350		
21,9			384		
25,6			333		
15,8			336		
11,1			456		
12,6			286		
15			260		
10			810		
13,5			700		
11,5			547		
21			221		
9,5			284		
5,8			267		
13,1		15,7	322		215
20,1	29,5		332	418	
15,7			842		
22,2			232		
11,6			338		
16,1			528		
16,5			387		
8			186		
19,2			293		
12,5			431		
20,6			222		
18,7			320		
14,1			950		
11,3			1258		
17,4			305		

12,1		365	
9,9		420	
15,8		543	
6,4	12,2	575	592
11,9		650	
16,2		425	

nronucleotrat1	nronucleotrat2	nronucleotrat3	bclxestrnt1	bclxestrquant1	bclxestrtotal1
87,2			2	3	5
178,8			1	3	4
79,8			1	2	3
195,2	156,8		1	3	4
124,6			2	2	4
121,2	145		1	1	2
193,8	100,2	101,4	1	2	3
156			1	2	3
86,6			1	3	4
94,2			3	2	5
147,4			2	3	5
191,2			1	1	2
70			3	1	4
120			1	4	5
189			1	3	4
48			2	2	4
69,1			2	3	5
63,4			1	2	3
135,4			1	1	2
47,4			2	3	5
74,7			2	1	3
29,6			1	1	2
135			1	1	2
58,2			1	3	4
156			1	3	4
148,3			2	1	3
63,8			1	2	3
201,2			0	0	0
59,4			2	2	4
45			1	1	2
49,8			3	2	5
38,9			1	1	2
100,2			3	4	7
81,3			1	1	2
66,2			1	1	2
29,2			3	1	4
67,4		88,6	2	3	5
147,1	125,5		1	1	2
135,7			2	1	3
71,2			1	3	4
78,2			3	3	6
135,6			1	1	2
114,9			1	2	3
43,9			3	1	4
104,7			1	1	2
88,1			2	2	4
130,3			1	3	4
67,2			1	3	4
161,2			1	1	2
191			1	1	2
116,8			1	2	3

99		1	3	4
65,8		0	0	0
147		1	3	4
68,8	97,8	1	2	3
78,2		1	2	3
135,2		1	1	2

iclxcelgigint1	bclxcelgigquant1	bclxcelgigtotat1	pcna%celgig+1	pcna%estr+1	pcnaestrsoiny1
2	4	6	0	35	2
1	3	4	0	40	2
1	4	5	11,11	60	3
2	3	5	0	65	3
2	4	6	7,5	55	3
2	4	6	0	30	2
2	4	6	0	40	2
1	3	4	18,18	75	4
1	3	4	26,08	55	3
3	4	7	47,36	40	2
2	3	5	26,08	40	2
1	3	4	10,52	30	2
3	3	6	22,72	30	2
1	4	5	30,76	70	3
1	3	4	0	75	4
2	3	5	40,9	70	3
2	4	6	4,76	40	2
3	3	6	25	70	3
1	3	4	10	55	3
2	3	5	14,28	30	2
2	2	4	26,92	40	2
1	4	5	45,45	75	4
1	3	4	15	55	3
1	4	5	25	55	3
3	4	7	20,58	60	3
2	4	6	33,33	50	3
1	4	5	54,54	70	3
1	3	4	20	55	3
2	3	5	57,89	70	3
1	4	5	26,08	55	3
2	4	6	37,5	75	4
2	2	4	11,11	60	3
3	4	7	29,62	70	3
2	3	5	44	70	3
2	3	5	20	60	3
3	3	6	58,82	75	4
3	4	7	80	80	4
2	3	5	0	55	3
2	3	5	40,74	85	4
1	3	4	63,63	65	3
4	4	8	0	20	1
2	4	6	13,63	65	3
2	3	5	0	40	2
3	3	6	0	60	3
1	1	2	0	40	2
1	3	4	0	60	3
1	3	4	7,14	50	3
1	3	4	43,75	70	3
1	2	3	34,48	85	4
1	3	4	22,72	25	2
1	3	4	61,36	85	4

1	3	4	18,75	60	3
1	3	4	14,28	40	2
1	3	4	22,22	55	3
1	3	4	20	30	2
1	3	4	0	70	3
1	3	4	0	60	3

id	cd341	cd68estrint1	cd68estrquant1	cd68estrtotal1	cd68celgigint1	cd68celgigquant1
15	3,4	4	1	5	4	4
37	4,6	4	1	5	4	4
18	2	4	1	5	4	4
20	1,8	4	1	5	4	4
40	4,2	4	1	5	3	4
20	2,6	4	1	5	3	4
17	3	4	1	5	4	4
22	2	3	1	4	2	4
23	5	4	2	6	4	4
19	1,4	4	2	6	4	4
23	2,6	4	1	5	4	4
19	2,2	4	2	6	3	4
22	2,8	4	2	6	4	4
26	3,2	4	1	5	4	4
37	1,4	4	1	5	4	4
22	2,4	4	1	5	4	4
21	3	4	1	5	4	4
16	4	4	1	5	4	4
10	4,8	4	1	5	4	4
14	2	4	3	7	4	2
26	3,4	4	1	5	3	4
11	2,6	4	1	5	3	4
20	3,4	4	1	5	4	4
16	4	4	2	6	4	4
34	2,2	4	1	5	4	4
27	3,6	4	2	6	4	4
11	2,6	4	1	5	4	4
10	3	4	1	5	4	4
19	1,2	4	2	6	4	4
23	2	4	1	5	4	4
16	2	4	1	5	4	4
36	2	4	2	6	4	4
27	1,4	4	3	7	4	4
25	1,2	4	1	5	4	4
15	3,8	4	1	5	4	4
17	1,2	4	1	5	4	4
35	5	4	1	5	4	4
30	1,8	4	2	6	4	4
27	1,6	4	1	5	4	4
11	2	4	1	5	4	4
20	4,2	4	2	6	4	4
22	3,6	4	2	6	4	4
29	2,8	4	2	6	4	4
13	2,2	4	1	5	4	4
37	2	4	2	6	4	4
22	2,2	4	2	6	4	4
14	1,6	4	1	5	4	4
16	1,4	4	2	6	4	4
29	3,4	4	1	5	4	4
22	2	4	1	5	4	4
44	0,8	4	2	6	4	4

16	2	4	2	6	4	4
14	1,8	4	1	5	4	4
18	1,6	4	2	6	4	4
10	2,6	4	1	5	4	4
13	2,6	4	1	5	4	4
30	2,8	4	1	5	4	4

d68celgigtotall	avb3estrintr1	avb3estrquant1	avb3estrtotal1	avb3celgigint1	avb3celgigquant1
8	2	3	5	2	3
8	1	1	2	0	0
8	1	1	2	1	1
8	2	2	4	1	3
7	2	1	3	1	1
7	2	2	4	3	2
8	2	2	4	2	2
6	1	1	2	0	0
8	1	1	2	0	0
8	1	1	2	1	1
8	1	1	2	1	1
7	1	2	3	0	0
8	0	0	0	1	1
8	1	1	2	1	1
8	0	0	0	0	0
8	1	1	2	1	1
8	1	1	2	0	0
8	0	0	0	0	0
8	1	1	2	4	2
6	3	2	5	0	0
7	2	1	3	2	1
7	1	1	2	1	1
8	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
8	1	1	2	1	2
8	1	1	2	1	1
8	2	2	4	2	3
8	0	0	0	0	0
8	0	0	0	1	1
8	1	1	2	1	1
8	0	0	0	0	0
8	1	3	4	1	1
8	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0
8	1	1	2	1	2
8	1	2	3	2	3
8	3	3	6	3	3
8	0	0	0	0	0
8	1	1	2	0	0
8	0	0	0	0	0
8	2	2	4	2	3
8	1	3	4	1	3
8	1	1	2	1	2
8	1	1	2	0	0
8	2	2	4	1	3
8	0	0	0	1	1
8	1	1	2	0	0
8	2	3	5	3	3
8	1	1	2	0	0
8	2	3	5	2	3

8	1	3	4	1	1
8	2	3	5	4	2
8	2	4	6	0	0
8	1	2	3	1	2
8	1	3	4	1	3
8	1	3	4	1	3

ivb3celgigtotall	AP1	bclxestrnt2	bclxestrquant2	bclxestrtotal2	bclxcelgigint
5	321320				
0	320974				
2	331144				
4	320994	1	1	2	2
2	317163B				
5	315183	3	2	5	3
4	312006	1	2	3	1
0	307679				
0	301938A				
2	296864				
2	303693				
0	305119B				
2	299944				
2	294084				
0	292885A				
2	291510A				
0	290646				
0	340994A				
6	339705A				
0	254953				
3	258982				
2	265763				
0	300617A				
0	303513B				
0	303723A				
3	286128A				
2	273522				
5	B98-9396A				
0	B99-0903A				
2	332600A				
2	181473				
0	190893				
2	193477				
0	199406A				
0	215338				
3	227650				
5	236059				
6	238739	2	1	3	1
0	244525				
0	303980				
0	228067				
5	236575				
4	238752				
3	251269				
0	252181				
4	257326				
2	261738A				
0	305495				
6	B97-6219A				
0	B98-2091A				
5	B98-1478				

2 B99-4451B
6 B99-6354A
0 B99-6555C
3 B99-7341A
4 B99-9210A
4 B99-3999C

1

2

3

1

iclxcelgigquant'	bclxcelgigttotal'	pcna%celgig+2	pcna%estr+2	pcnaestrsoiny2	pcnancelgig2
3	5	16,66	65	3	18
4	7	25,92	40	2	27
3	4	25	55	3	20

3	4	50	65	3	22
---	---	----	----	---	----

3

4

50

70

3

20

:d342 cd68estrint2 cd68estrquant2 cd68es cd68celgigin1 cd68celgigquant cd68celgigtotat

3,6	4	1	5	3	4	7
1,6	4	1	5	4	4	8
3,2	4	1	5	4	4	8

2,8	4	1	5	4	4	8
-----	---	---	---	---	---	---

1,8

4

1

5

4

4

8

vb3estrint2 avb3estrquant2 avb3estrtotal2 avb3celgigint avb3celgigquant: avb3celgigtotat:

1	1	2	1	1	2
1	2	3	1	2	3
2	1	3	2	2	4

0	0	0	0	0	0
---	---	---	---	---	---

0

0

0

0

0

0

P2 bclxestrint3 bclxestrquant3 bclxestrto bclxcelgigint bclxcelgigquant:

327033

320134
336532

0 0 0 0 0

246723 2 2 4 2 3

AO-4089D

clxcelgigttotal: pcna%celgig+3	pcna%estr+3	pcnaestrsoiny3	pcnancelgig3	cd343	
0	0	45	2	34	1,8
5	29,41	70	3	17	2,6

d68estrint3 cd68estrquant3 cd68es cd68celgigin1 cd68celgigquant cd68celgigttotal avb3estrint3

3 2 5 3 4 7 1

4 2 6 4 4 8 0

/b3estrquant3 avb3estrtotal3 avb3celgigint avb3celgigquant: avb3celgigttotal: AP3

1 2 0 0 0 B97-7476A

0 0 0 0 0 284975

ANEXO 3- ARTIGO PUBLICADO

LESÃO CENTRAL DE CÉLULAS GIGANTES E TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES: ESTUDO CLÍNICO COMPARATIVO

Central giant cell lesion and giant cell tumor: A clinical comparative study

GIULIANO SARACENI ISSA COSSOLIN¹, LUCIANO LAURIA DIB²,

INÊS NOBUKO NISHIMOTO³, GILLES LANDMAN⁴

Instituição: Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo

Resumo

A Lesão Central de Células Gigantes (LCCG), própria dos ossos gnáticos, e o Tumor de Células Gigantes (TCG), próprio dos outros ossos do esqueleto, são lesões ósseas, radiolúcidas e com semelhanças histológicas entre si. Podem causar dor, destruição da cortical óssea e para tecidos moles. Os autores compararam as duas lesões, discutindo características clínicas, tratamento e recorrência. Foram analisados os prontuários de pacientes admitidos no período entre 1980 e 1999, com pelo menos três anos de seguimento clínico. Identificaram-se 40 acometidos por TCG e 26 por LCCG. A maioria dos TCG ocorreu nos pacientes adultos (87,5%) e as principais localizações foram o fêmur e a tíbia (35% cada). As LCCG estiveram presentes predominantemente na faixa etária inferior a 18 anos (57,7%) e ocorreram-se na mandíbula em 69,2%. Todas tiveram característica expansiva, 42,3% apresentaram destruição da cortical óssea e 11,5% sintomatologia dolorosa. Nos TCG houve 80% de expansão, 37,5% de destruição da cortical e 80% de dor. O principal tratamento realizado nos TCG foi a curetagem (73,1%) e houve recorrência em 11,5% dos casos. Curetagem foi também a modalidade mais utilizada nos TCG e a recorrência foi de 15%. Todas as recorrências haviam sido tratadas anteriormente com curetagem. Esta casuística evidencia a necessidade de terem localização diferente, as LCCG são encontradas mais frequentemente entre pacientes pediátricos.

Palavras-chave: Lesão de células gigantes. Tumor de células gigantes. Lesão central de células gigantes. Tratamento. Recorrência. Clínica.
Keywords: Giant cell lesion. Giant cell tumor. Giant cell central lesion. Treatment. Recurrence. Clinical.

¹Adquirido do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo
²do Departamento de Estomatologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo
³do Centro de Estudos do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo
⁴do Departamento de Anatomia Patológica do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A.C. Camargo

Para correspondência: Giuliano Saraceni Issa Cossolin
Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer -
Departamento de Anatomia Patológica - Rua Prof. Antônio
Mante, 211 - Liberdade - São Paulo - SP - Brasil -
01408 -001 - Telefone: (011) 3272-5103 -
(011) 3272-5088 - email: cossolin@uol.com.br

Introdução

Lesões Centrais de Células Gigantes (LCCG) geram controvérsias diagnósticas devido suas semelhanças morfológicas com Tumores de Células Gigantes (TCG). Entretanto é possível diferenciá-los, com certo grau de segurança, correlacionando-se dados clínicos e histopatológicos, pois convencionou-se chamar as lesões de células gigantes dos ossos gnáticos (mandíbula e maxila) de LCCG e as dos demais ossos do corpo de TCG. As lesões de células gigantes da boca foram recentemente classificadas em centrais (intra-ósseas) e periféricas (de partes moles).

Jaffe¹ interpretou que as lesões classificadas anteriormente como tumores de células gigantes dos maxilares correspondiam a um tipo de resposta à agressão, e denominou-as anuloma Reparativo Central de Células Gigantes. Este termo foi recentemente abolido, pois se reconheceu que essas lesões são mais destrutivas do que reparativas. Introduziu-se então a nomenclatura Lesão Central de Células Gigantes.

A Lesão Central de Células Gigantes (LCCG) é definida segundo a Organização Mundial da Saúde, como uma lesão intra-óssea constituída por tecido fibroso, células gigantes multinucleadas, focos de hemorragia ocasionalmente, tecido ósseo.

Dentre as vinte mil biópsias reportadas por Waldron e Shafer², as LCCG totalizaram 1,7%. Whithaker e Waldron³ encontraram predominância feminina em 63% dos casos e idade inferior a 30 anos em 64%.

O sítio mais freqüente é a mandíbula, porém Kaffe *et al.*⁴, contrastando com informações de que LCCG acomete principalmente região anterior de mandíbula⁵, encontraram 70% dos casos na região posterior ou se estendendo em direção ao ramo, além de 25% acometerem a maxila. Sua freqüência é por volta de 7,0% das lesões benignas que acometem os ossos maxilares⁶. A maioria das LCCG é assintomática e descoberta incidentalmente por exame radiográfico de rotina ou como resultado de expansão indolor do osso afetado. Somente 6% dos casos da série de Whithaker e Waldron³ causaram dor ou parestesia, porém perfuração da tábua óssea cortical e reabsorção de raízes foram vistas em 40%, sendo categorizados como "agressivos", tendendo a recorrer após tratamento. A modalidade terapêutica recomendada para

LCCG é a curetagem e a taxa de recorrência observada é de 13%⁷.

Nos exames radiográficos a lesão é bem delimitada, com aspecto radiolúcido¹, podendo variar em tamanho desde 0,5 a 10 cm.

O TCG foi descrito em 18188 e atualmente é reconhecido como uma verdadeira neoplasia cuja freqüência é de aproximadamente 5% a 7% dos tumores ósseos primários. Acomete principalmente pessoas entre 20 e 40 anos, com predominância pelo sexo feminino, demonstrando alta taxa de recorrência (30% a 62%) e ocasionalmente metástases (6%)^{7, 9-11}. Dor e aumento volumétrico são manifestações clínicas comuns, apresentando-se quase sempre como uma lesão solitária¹⁰. Clinicamente, 35% dos indivíduos afetados podem apresentar fratura em decorrência da lesão.

O TCG acomete tipicamente a epífise e metáfise dos ossos longos¹¹, mais freqüentemente a extremidade distal do fêmur (24%), proximal da tíbia (24%) e distal do rádio (10%). Outras localizações incluem o sacro, a extremidade distal da ulna e da fíbula. Raramente encontram-se lesões em falanges, carpo, metacarpo, vértebras e ossos do crânio (como frontal e esfenóide).

Radiografias de TCG usualmente demonstram expansão com extensão à cortical óssea, observando-se imagem radiolúcida bem definida, havendo gradual alteração na densidade radiográfica e sem esclerose na junção do tumor com o osso normal¹⁰⁻¹².

Neste trabalho são comparados os dados clínicos da LCCG com os do TCG, ressaltando suas semelhanças e diferenças.

Casuística e métodos

Trata-se de um estudo retrospectivo, no qual foram analisados prontuários de

tes com LCCG e TCG, com diagnóstico neuropatológico no Departamento de Anatomia Patológica do Centro de Tratamento de Câncer Hospital do Câncer no período compreendido entre 1980 e 1999.

Foram incluídos pacientes com LCCG ou TCG com pelo menos três anos de seguimento clínico na Instituição dos quais havia dados histológicos e bloco de parafina disponíveis no Departamento de Anatomia Patológica. Foram excluídos pacientes com alterações hormonais comprovadas e aqueles submetidos a tratamento prévio ou tratamento clínico pós-cirúrgico fora da instituição. Casos que não mais retornaram após o diagnóstico de recidiva também foram excluídos. As variáveis de estudo foram obtidas pela revisão dos prontuários do Serviço de Diagnóstico Médico (SAME) da Instituição, consideradas: gênero, idade, etnia, localização e característica da lesão, tratamento (período entre o início dos sinais e sintomas até a data do tratamento) e recorrência.

Estadísticas descritivas (medidas de tendência central, variabilidade e frequências) foram utilizadas para descrever a casuística. Para verificar a associação entre o tipo de lesão e as variáveis categóricas, os testes de qui-quadrado ou o Exato de Fisher foram calculados de acordo com a situação e considerando-se um nível de significância de 5%.

Resultados

Foram analisados 66 pacientes, dos quais 40 com TCG e 26 com LCCG. Dos 40 pacientes com TCG, houve 21 (52,5%) do sexo masculino e 19 (47,5%) do feminino, sendo 27 (67,5%) brancos e 13 (32,5%) não brancos. Quando se os TCG quanto a idade, houve

5 (12,5%) afetados com idade inferior a 18 anos, 18 (45,0%) entre 18 e 29 anos, e 17 (42,5%) maiores de 30 anos. Dos 26 pacientes com LCCG, houve 17 (65,4%) do sexo masculino e 9 (34,6%) do feminino, sendo 25 (96,2%) brancos e 1 (3,8%) não brancos. Segregando-se os LCCG quanto à idade, houve 15 (57,6%) afetados com idade inferior a 18 anos, 7 (26,9%) entre 18 e 29 anos, e 4 (15,4%) maiores de 30 anos (*Tabela 1*).

Quanto a localização e as características da lesão (*Tabela 2*), nos TCG, 14 casos (35,0%) acometiam o fêmur, 14 (35,0%) a tíbia, 5 (12,5%) o rádio, 2 (5,0%) a fíbula, 2 (5,0%) o úmero, 1 (2,5%) a ulna, 1 (2,5%) a clavícula e 1 (2,5%) a falange do terceiro dedo da mão. Desses casos, 20 (50,0%) lesões encontravam-se na região epifisária, 17 (42,5%) na meta-epifisária e 3 (7,5%) não continham informação a este respeito. Dos casos de LCCG, 18 casos (69,2%) ocorreram em mandíbula e 8 (30,8%) em maxila. Os de mandíbula, 12 (67,0%) eram exclusivos da região de corpo mandibular e 6 (33,0%) de corpo e ramo. Quanto as características das lesões, 17 (42,5%) TCG apresentavam-se da forma expansiva, 5 (12,5%) não expansiva, 3 (7,5%) expandindo e destruindo a cortical óssea, 12 (30,0%) expandindo, destruindo a cortical e invadindo tecidos moles. Nas LCCG, houve expansão em 15 (57,7%) casos, 8 (30,8%) expansão, destruição da cortical, invasão de tecidos moles e ulceração, além de 3 (11,5%) serem expansivas, destruírem a cortical e invadirem tecidos moles.

Dentre as variáveis clínicas (*Tabela 3*), a presença de sintomatologia dolorosa ocorreu em 32 (80,0%) casos de TCG e 3 (11,5%) de LCCG. As modalidades de tratamento para o TCG foram curetagem, 29 (72,5%) casos,



Tabela 1- Distribuição das características dos pacientes de acordo com a lesão

Características	Categoria	LCCG	TCG	p
		freq (%)	freq (%)	
Idade	≤ 17	15 (57,7)	5 (12,5)	< 0,001*
	18 – 29	7 (26,9)	20 (50,0)	
	≥ 30	4 (15,4)	15 (37,5)	
Sexo	Masculino	9 (34,6)	21 (52,5)	0,154*
	Feminino	17 (65,4)	19 (47,5)	
Raça	Branca	25 (96,2)	27 (67,5)	0,005 **
	Não Branca	1 (3,8)	13 (32,5)	

Valor de p por teste qui-quadrado

Valor de p por teste Exato de Fisher

seção com margem, 10 (25,0%) e amputação, 1 (2,5%), sendo encontradas 6 (15,0%) recorrências de TCG. Elas ocorreram, até os 12 meses iniciais pós-tratamento em 4 (67,0%) casos, e acima dos 13 meses em 2 (33,0%). Todas as lesões recorrentes foram tratadas anteriormente através de curetagem e apresentaram como características, 4 (67,0%) casos, a expansão, destruição da cortical e invasão de tecidos moles. Houve expansão e destruição da cortical óssea em 1 (15,5%) caso e a não expansão também em 1 (15,5%). Uma lesão recorreu 2 vezes, sendo cada uma com amputação, após ter sido realizada curetagem nas duas ocasiões anteriores. A lesão tinha como características iniciais a expansão, destruição da cortical, além de expansão para tecidos moles, tendo ocorrido 6 meses após o primeiro tratamento e 17 meses após o segundo. As modalidades de tratamento para as LCCG consistiram em curetagem, 19 (73,1%) casos, curetagem seguida de crioterapia, em 5 (19,3%), além de

hemi-mandibulectomia e hemi-maxilectomia em 1 (3,8%) caso cada. Foram encontradas 3 (11,5%) recorrências, tendo 2 (67,0%) ocorrido entre 6 e 12 meses após o tratamento e 1 (33,0%) acima de 12 meses. Todas as recorrências haviam sido tratadas primeiramente com curetagem e 1 (33,3%) caso tinha expansão como característica inicial, outro a expansão, destruição da cortical, invasão de tecidos moles e ulceração. O terceiro apresentava expansão, destruição da cortical e invasão de tecidos moles. Este último recorreu duas vezes: 7 meses após o primeiro tratamento e 43 meses após o segundo.

Discussão

Foram publicadas muitas revisões e análises dos casos de TCG, incluindo autores como Schajowicz¹³, com 85 casos, Hutter *et al.*¹⁴, com 76 casos, Mnaymneh *et al.*¹⁵, com 4 casos, Dahlin *et al.*¹⁶, com 195 casos, Goldenberg *et al.*¹⁷, com 218 casos, e McGrath¹⁸, com 52 casos. Excetuando-se a

Tabela 2- Distribuição do local e das características das lesões

is	Categoria	LCCG freq (%)	TCG freq (%)
ção 1	Mandíbula	18 (69,2)	
	Corpo	12 (67,0)	
	Corpo e Ramo	6 (33,0)	
	Maxila	8 (30,8)	
	Fêmur		14 (35,0)
	Tíbia		14 (35,0)
	Fíbula		2 (5,0)
	Úmero		2 (5,0)
	Ulna		1 (2,5)
	Radio		5 (12,5)
	Clavícula		1 (2,5)
	Falange do dedo da mão		1 (2,5)
ção 2	Epífise		20 (50,0)
	Epífise e Metáfise		17 (42,5)
	Sem informação		3 (7,5)
ísticas da lesão	Expansão	15 (57,7)	17 (42,5)
	Ausência de expansão	0 (0,0)	5 (12,5)
	(A) e (B)	0 (0,0)	3 (7,5)
	(A), (B) e (C)	3 (11,5)	12 (30,0)
	(A), (B), (C) e (D)	8 (30,8)	0 (0,0)
	Sem informação	0 (0,0)	3 (7,5)
nsão			
uição da cortical óssea			
rometimento de tecidos moles e/ou estruturas adjacentes			
ação			

e Schajowicz¹³, apenas um caso de "lesões maxilares" foi relatado. Por outro lado, a LCCG não foi relatada em qualquer parte do esqueleto, a não ser nos maxilares, como relataram Hirsch e Katz¹⁹ em um possível caso de osso temporal. Isto ocorreu também em uma casuística, porém a explicação para esse fato seja a consagração dos maxilares para as lesões de células de LCCG para as lesões de células de TCG para os dos outros ossos do corpo. Além disso, as lesões dos

maxilares são diagnosticadas em grande parte por patologistas orais.

Nesse estudo houve presença de uma maioria de pacientes do sexo masculino nos casos de TCG (52,5%), diferentemente do encontrado em literatura⁷. A faixa etária foi semelhante a literatura³. Portadores de LCCG tiveram o perfil pediátrico e os de TCG foram em geral adultos jovens. Observa-se acometimento mais tardio em pacientes com TCG, talvez porque mandíbula e maxila sejam regiões

Tabela 3-Distribuição das variáveis clínicas e de tratamento

áveis	Categoria	LCCG freq (%)	TCG freq (%)	p*
omatologia	Dor	3 (11,5)	32 (80,0)	
	Dor ausente	12 (46,2)	0 (0,0)	
	Sem informação	11 (42,3)	8 (20,0)	
agem (Rx)	Radiolúcida	15 (57,7)	34 (85,0)	
	Mista	1 (3,8)	0 (0,0)	
	Sem informação	10 (38,5)	6 (15,0)	
ução (meses)	Variação	1-84	1-24	
	Mediana	6	5	
	Média ± dp	10,4 ± 16,4	6,6 ± 4,8	
amento	Curetagem	19 (73,1)	29 (72,5)	
	Curetagem e crioterapia	5 (19,3)	0 (0,0)	
	Ressecção com margem	0 (0,0)	10 (25,0)	
	Amputação	0 (0,0)	1 (2,5)	
	Hemi-mandibulectomia	1 (3,8)	0 (0,0)	
	Hemi-maxilectomia	1 (3,8)	0 (0,0)	
rrência	Sim	3 (11,5)	6 (15,0)	0,999
	Não	23 (88,5)	34 (85,0)	

or de p por teste Exato de Fisher

s perceptíveis por estarem na face, por-
o a LCCG seria mais precocemente
ctada.

ouve ulceração em 30,8% dos LCCG e
ncia nos TCG. Os ossos gnáticos são revesti-
por mucosa na cavidade oral, diferentemente
outros ossos que são recobertos por pele.
lo a mucosa um tecido mais frágil, supõem-
e ulcere com maior frequência. Em relação
esença de destruição da cortical óssea há
elhança entre as duas lesões (42,3% para
'G e 37,5% para TCG) em concordância
a literatura^{3,10-12}.

A maioria dos TCG ocasiona sintomato-
gia dolorosa¹⁰, índice que em nossa casuística
foi de 80%. Apenas 11,5% dos pacientes com
LCCG apresentaram dor, valor superior ao
encontrado em literatura (6%)³, porém ainda
assim uma pequena parcela dos casos. Houve
34 (85,0%) lesões radiolúcidas nos TCG e 15
(57,7%) nas LCCG. Provavelmente esta por-
centagem fosse maior se não houvesse falta
de informação em 10 (38,5%) casos de
LCCG. A evolução da lesão variou de 1 a 84
meses (mediana de 6) nas LCCG e 1 a 24
meses (mediana de 5) nos TCG. Esta variação

84 meses se deve a um caso isolado em que houve acompanhamento clínico da lesão (34 meses) até o tratamento cirúrgico, e o paciente estava no segundo ano de

tratamento seguiu o preconizado em literatura, sendo com a extensão das lesões: para LCCG houve-se curetagem⁷, e nos casos mais graves utilizou-se curetagem seguida de terapia (congelamento com vapor de nitrogênio líquido nas paredes ósseas da cavidade remanescente)²⁰. Este método não foi usado em todas as LCCG, pois o aparelho não estava disponível anteriormente. Nos casos em que não havia possibilidade de curetagem foi realizada remoção de segmento do osso afetado (hemi-mandibulectomia e hemi-maxilectomia). Para o TCG utilizou-se curetagem seguida de curetagens seguidas de cauterização, quando não era possível devido a espessura da parede óssea, ressecção com raio X (remoção de segmento ósseo que envolvia toda lesão e tenha pelo menos um centímetro a mais de osso sadio em toda sua extensão).

No único caso em que não houve estabilidade, decidiu-se pela amputação. Comparando as LCCG como os TCG recorreram em proporção semelhante, 11,5% e 15%, respectivamente. Estes dados foram concorrentes com os da literatura⁷. Todas estas lesões foram tratadas inicialmente com curetagem. A maioria (67,0% das LCCG e 67,0% dos TCG) não recorreu antes de 12 meses pós-tratamento, indicando a possibilidade de remanescentes microscópicos terem permanecido no local operatório. A destruição de cortical óssea e invasão para tecidos adjacentes também podem ser fatores clínicos consideráveis a serem considerados para recorrência.

Em uma série de estudos histopatológicos foi realizada para diferenciar o TCG da LCCG,

dentre os quais destacam-se os de *Abrams e Shear*²¹ que mensuraram a quantidade de núcleos e o diâmetro das células gigantes (comparando-se com a LCCG, os TCG apresentavam células de maior diâmetro citoplasmático, bem como maior número de núcleos, sendo uma pequena porcentagem das lesões indistinguíveis entre si) e *Auclair et al.*⁷ que compararam as características clínicas e histológicas de 49 casos de LCCG dos maxilares e 42 casos de TCG dos ossos longos. Seus resultados mostraram predileção pelo sexo feminino em ambas as lesões. A média de idade nos pacientes com LCCG e TCG foi de 21 e 25 anos, respectivamente. Neste estudo verificou-se também o maior número de núcleos nas células gigantes do TCG. Em outro estudo morfométrico, realizado por *Franklin et al.*²², foram analisados parâmetros histológicos entre as células gigantes da LCCG e do TCG, tais como o volume celular, o diâmetro e a quantidade de núcleos por célula, que se mostraram significativamente maiores no TCG.

A ocorrência de tumores de células gigantes (TCG) em ossos gnáticos tem sido discutida por anos. Embora algumas LCCG possam ser distinguidas histopatologicamente dos TCG, algumas lesões gnáticas são microscopicamente indistinguíveis do típico TCG. Apesar da semelhança histopatológica, as lesões gnáticas parecem ter um comportamento biologicamente diferente, menos agressivo que as lesões do osso longo.

Os trabalhos clínicos, inclusive este, não são suficientes para elucidar as questões referentes às semelhanças e diferenças entre LCCG e TCG, havendo a necessidade de novos estudos que incluam, além dos dados clínicos, a análise histopatológica, imuno-histoquímica e de biologia molecular.

Abstract

Central Giant Cell Lesion (CGCL), typical of the gnatic bones, and Giant Cell Tumor (GCT), typical of the others skeletal bones, are osseous lesions with histologic similarity. They can cause osseous cortical destruction, soft tissue invasion and occasional pain. A retrospective analysis from the patients' records treated between 1980 and 1999 was done. Authors compare the lesions, discussing clinical aspects, location, treatment and recurrence. Sixty-six patients were selected; 40 cases with GCT and 26 cases with CGCL. The majority of the GCT patients were older than 18 years (87.5%). Femur and tibia were the most common site (35% each one). The CGCL patients were under 18 years old (57.7%) and the mandible site was 69.2%. Every one had expansive characteristic, 42.3% presented osseous cortical destruction and 11.5% pain. GCT presented cortical expansion, 37.5% cortical destruction and 80% pain. Curettage was the main treatment realized in CGCL (73.1%) with 11.5% of recurrence; it was the treatment modality more utilized (72.5%) in GCT with 15% of recurrence. Every recurrence had been treated before curettage. According to the results it can be concluded that, with different localization, CGCL have been identified more often in pediatric patients.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- HL. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibrous) dysplasia of the jawbones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1953; 6:159-75.
- Long CA, Shafer WG. The central giant cell reparative granuloma of the jaws. *Clin Pathol* 1966; 45:437-47.
- Winkler SB, Waldron CA. Central giant cell lesions of the jaw: a clinical, histologic, and histopathologic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993; 79:208.
- Ardekian L, Taicher S, Littner MM, Buchner A. Radiologic features of central giant cell granuloma of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996; 81:720-6.
- Parvart JCB. Benign non-odontogenic tumors. In: Regezi JA, Sciubba JJ, editors. *Pathology: clinical-pathologic correlations*. Philadelphia: W B Saunders; 1989; 10-11.
- Long Jr LT, Dahlin DC. Giant cell reparative granuloma and related conditions affecting the jawbones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1959; 12:1285-95.
- Long PI, Cuenin P, Kratchovil FJ. A clinical and histomorphologic comparison of central giant cell granuloma and the giant cell tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 66:197-208.
- Long G, Meyer I. Giant cell tumor of the mandible and maxilla. *Oral Surg Oral Pathol* 1961; 14:809-27.
- Rock BD, Marks RB, Gross BD, Carr RF. Giant cell tumor of the mandible. *J Maxillofac Surg* 1984; 42:262-7.
- Dahlin DC, Unni KK. *Bone tumors*, 4th ed. Springfield: Charles C Thomas; 1986.
- Long de células gigantes (osteoclastoma); p.93-108.
- Edeiken J, Dalinka M, Karasick D. Edeiken's roentgen diagnosis of diseases of bone. 4th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1990. Bone tumors and tumorlike conditions; p.263-73.
- Mirra JM. *Bone tumors*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1989. Giant cell tumors of epiphysis; p.732-5.
- Schajowicz F. *Tumors and tumorslike lesions of bones and joints*. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1981. Giant-cell tumor (osteoclastoma); p.257-99.
- Hutter RVP, Worcester JN. Benign and malignant giant cell tumors of bone. *Cancer* 1962; 15:653-90.
- Mnaimneh WA, Ghandur-Mnaimneh L. Giant cell tumor of bone. *Prog Clin Cancer* 1967; 3:245-80.
- Dahlin DC, Cupps RE. Giant-cell tumor: a study of 195 cases. *Cancer* 1970; 25:1061-70.
- Goldenberg RR, Campbell CJ. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1970; 52:619-64.
- McGrath PJ. Giant-cell tumour of bone: an analysis of fifty-two cases. *J Bone Joint Surg Br* 1972; 54:216-29.
- Hirschl S, Katz A. Giant cell reparative granuloma outside the jaw bone. *Hum Pathol* 1974; 5:171-81.
- Curi MM, Dib LL, Pinto DS. Management of solid ameloblastoma of the jaws with liquid nitrogen spray cryosurgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodont* 1997; 84:339-44.
- Abrams B, Shear M. A histological comparison of the giant cells in the central giant cell granuloma of the jaws and the giant cell tumor of the long bone. *J Oral Pathol* 1974; 3:217-23.
- Franklin CD, Craig GT. Quantitative analysis of histological parameters in giant cell lesions of the jaws and long bones. *Histopathology* 1979; 3:511-22.