

TIPOS HISTOLÓGICOS DE OSTEOSSARCOMA

MAUREN ARRIADA OLIVEIRA¹; ANDRESSA DUTRA PIOVESAN ROSSATO²;
FELIPE MACHADO LEMOS³; ISADORA LOSEKANN MARCON⁴; JÚLIA NOBRE
PARADA CASTRO⁵; CRISTINA GEVEHR FERNANDES⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – mauren.olvr@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – andressa-piovesan@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – felipe-m-lemos@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – isadoramarcon@yahoo.com.br

⁵Universidade Federal de Pelotas – julia.nobrecastro@gmail.com

⁶Universidade Federal de Pelotas – crisgevf@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

O osteossarcoma (OSA) é um tumor maligno primário de ossos (PARACHINI-WINTER, et al., 2019; POON, et al., 2020; SIMPSON, et al., 2017), onde ocorre a deposição de osteóide ou tecido mineralizado por osteoblastos malignos (CARLSON & WEISBRODE, 2013; GREEN & MILLS, 2014; SERAKIDES, 2016). Há quatro tipos de células no tecido ósseo: osteoblastos, osteócitos, células de revestimento e osteoclastos (CRAIG, THOMPSON e DITTMER, 2016).

Os sinais clínicos das neoplasias ósseas dependem do local de acometimento (SERAKIDES, 2016), mas incluem dor, aumento de volume e fraturas patológicas. Ademais, em exames, é verificado hipercalcemia e aumento de fosfatase sérica (CARLSON e WEISBRODE, 2013).

O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão sobre os diferentes padrões histológicos e seu valor prognóstico.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa, envolvendo os tipos histológicos de osteossarcoma. Para isso, foram pesquisados artigos publicados no período de 2013 a 2022, nas plataformas de pesquisa Scielo e Pubmed, além de consultas em livros referentes à área de patologia veterinária. Os indexadores utilizados na pesquisa foram, em português, histopatologia do osteossarcoma, histopatologia dos sarcomas e tipos de osteossarcomas e, em inglês, “osteosarcoma histopathology”, “histopathology of sarcomas” e “types of osteosarcomas”. Após a seleção dos artigos, foram coletadas informações pertinentes à pesquisa.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os osteossarcomas podem ser classificados como *simples*, quando o osso é formado a partir da matriz colagenosa; *composto*, quando há osso e cartilagem; ou *pleomórficos* e *anaplásicos* (CARLSON e WEISBRODE, 2013). Quanto à localização, podem ser *centrais*, *justacorticais* e *periosteais* (THOMPSON e DITTMER, 2017). Quanto aos tipos histológicos, podem ser: *osteoblásticos*, *condroblásticos*, *fibroblásticos*, *teleangiectásicos*, *pobremente diferenciado* e de *células gigantes* (CARLSON e WEISBRODE, 2013; SERAKIDES, 2016; THOMPSON e DITTMER, 2017).

O diagnóstico histopatológico baseia-se no nível de diferenciação da matriz neoplásica, enquanto o prognóstico é baseado na anaplasia, taxa de crescimento, através de evolução macroscópica, exames de imagem, contagem mitótica e tipo histológico predominante (THOMPSON e DITMER, 2017). Com isso, sabe-se que dos sarcomas centrais, o osteossarcoma é o tipo que tem pior prognóstico, o que significa que o diagnóstico precoce e preciso é primordial para ter um resultado bem sucedido (THOMPSON e DITMER, 2017). Em cães, alguns OSA seguem um curso muito rápido e o tempo de sobrevida pode ser inferior a um mês, porém alguns cães podem sobreviver sem terapia por seis meses ou mais após o diagnóstico. Entre os tipos de osteossarcomas, o fibroblástico é o tipo que tem o prognóstico mais favorável, em contrapartida, o osteossarcoma telangiectásico tem o pior prognóstico (BALDASSO, 2019).

Alguns indicadores de prognóstico são comprovadamente associados ao menor tempo de sobrevida em cães com OSA como a idade jovem, localização no úmero proximal, grandes tumores, maior peso corporal, elevada concentração sérica de fosfatase alcalina, alto grau histológico (III) e presença de metástases no momento do diagnóstico, que detectada no momento do diagnóstico, é reconhecida como um fator desfavorável, sendo o tratamento menos efetivo em aumentar o tempo de sobrevida (BALDASSO, 2019).

Tanto as características macroscópicas diversas, quanto microscópicas, tornam o diagnóstico um desafio para os patologistas, vista a pluralidade de estruturas, tais como osso, cartilagem, tecido conjuntivo fibroso, tecido adiposo, hematopoiético e vasos (SERAKIDES, 2016; THOMPSON e DITMER, 2017), bem como a distinção de processos reparativos e neoplásicos em ossos (GREEN & MILLS, 2014).

A natureza e a quantidade de osteoide é altamente variável em alguns casos e consiste em material eosinofílico de cartilagem hialina disposto em fitas estreitas entre as células malignas, produzindo um padrão semelhante à uma renda. Nos osteossarcomas osteoide produtivos a matriz é abundante (THOMPSON e DITMER, 2017). Nos osteossarcomas anaplásicos, pode haver anisocariose marcada, múltiplos núcleos grandes e irregulares e uma proporção variável núcleo-citoplasma. Em contraste, os osteossarcomas bem diferenciados podem consistir em grande parte de células relativamente uniformes com muitas características de osteoblastos reativos. A destruição também é comum em tumores ósseos, os osteoclastos podem ser vistos reabsorvendo osso maduro (CRAIG, THOMPSON e DITMER, 2016).

O osteossarcoma pouco diferenciado compreende células mesenquimais anaplásicas que em algumas áreas formam pequenas quantidades de osteóide e espículas de ossos (THOMPSON e DITMER, 2017). É formado por células tumorais que variam de pequenas células semelhantes às de estroma de medula óssea, até grandes células pleomórficas de um sarcoma indiferenciado. É altamente agressivo e forma lesões líticas, geralmente com fratura patológica como o primeiro sinal (CRAIG, THOMPSON e DITMER, 2016; THOMPSON e DITMER, 2017).

Os osteossarcomas osteoblásticos são reconhecíveis pela presença de osteoblastos anaplásicos em grande parte do tumor, são redondos a fusiformes com citoplasma basofílico e núcleo hipercromático excêntrico (CRAIG, THOMPSON e DITMER, 2016; THOMPSON e DITMER, 2017). Com base na

quantidade de osso tumoral produzido na matriz, podem ser subclassificados como não produtivo, moderadamente produtivo ou produtivo. Osteossarcoma osteoblástico moderadamente produtivo é o subtipo mais comum em cães (CRAIG, THOMPSON e DITTMER, 2016) e a maior produção osteóide por parte do supracitado e dos produtivos formam ilhas irregulares a depósitos extensos separados por osteoblastos malignos. No tipo não produtivo, há finos cordões osteoides espalhados entre as células tumorais, portanto, produz pouca matriz (THOMPSON e DITMER, 2017). Assim como no pouco diferenciado, é muito agressivo, havendo fratura patológica quão cedo inicia a destruição óssea, também apresenta lesões líticas e tende a ter reações periosteais (THOMPSON e DITMER, 2017). A mineralização torna o padrão mais denso e esclerótico (THOMPSON e DITMER, 2017). Em alguns casos, com a abundante formação óssea tumoral, a diferenciação do osso tumoral do osso reativo pode ser difícil ou impossível (CRAIG, THOMPSON e DITTMER, 2016).

No tipo condroblástico as células mesenquimais malignas produzem tanto matriz osteóide quanto matriz condroide (SERAKIDES, 2016; THOMPSON e DITMER, 2017), deste modo pode levar a um diagnóstico errôneo. Deve ser diferencial de condrossarcoma (THOMPSON e DITMER, 2017).

O osteossarcoma fibroblástico produz lesões líticas com presença de células neoplásicas fusiformes, semelhantes a fibrossarcoma, com formação osteóide. Com o avanço da lesão, ocorre a mineralização da matriz (SERAKIDES, 2016; THOMPSON e DITMER, 2017). As espículas de osso podem ser esparsas nas lesões iniciais (CRAIG, THOMPSON e DITTMER, 2016). É a forma mais favorável dentre os subtipos de osteossarcoma (THOMPSON e DITMER, 2017).

O osteossarcoma telangiectásico é a forma menos favorável de prognóstico (CRAIG, THOMPSON & DITTMER, 2016; THOMPSON & DITMER, 2017), causando uma lesão osteolítica agressiva na radiografia, na macroscopia é observada áreas friáveis e avermelhadas com sangue coagulado ou cistos hemorrágicos que devem ser diferenciados de hemangiossarcomas e cistos ósseos aneurismáticos (GREEN & MILLS, 2014; SERAKIDES, 2016; THOMPSON & DITMER, 2017). Difere-se pela produção de espículas osteóides formadas por células mesenquimais malignas pleomórficas, além de alterações nucleares, alto índice mitótico (CRAIG, THOMPSON e DITTMER, 2016).

O osteossarcoma rico em células gigantes tem a menor produção de matriz, mas há presença de muitas células multinucleadas (SERAKIDES, 2016), assemelhando-se ao osteossarcoma osteoblástico não produtivo, porém com áreas com predominância de células gigantes. Estas são comuns em OSA, podendo mascarar os osteoblastos malignos levando o diagnóstico errôneo de tumor de células gigantes, benigno, normalmente de melhor prognóstico (THOMPSON e DITMER, 2017). Ambos são, em geral, de difícil diferenciação tanto na histologia quanto na radiografia, pois geram lesão lítica e expansiva, o tumor maligno leva a reação periosteal e aparência mais agressiva. Na microscopia, as células mononucleares apresentam atipia, alto índice mitótico, entre outras características malignas (THOMPSON e DITMER, 2017).

4. CONCLUSÕES

A maioria dos tumores ósseos em cães são malignos (CRAIG, THOMPSON e DITTMER, 2016), de modo que a graduação desses osteossarcomas é baseada na atipia celular, contagem mitótica, necrose tumoral, produção de matriz osteóide, densidade celular, presença de células gigantes multinucleadas, necrose, invasão vascular e localização do tumor. O osteossarcoma osteoblástico não produtivo tende a ser de mais alto grau e os fibroblásticos, de menor grau (THOMPSON e DITTMER, 2017). Já o telangiectásico refere-se ao tipo mais nocivo comparado às outras formas. Portanto, deve-se atentar ao diagnóstico incorreto do tumor pode levar a terapias errôneas, com amputação desnecessária, quimioterapias inapropriadas ou até eutanásia do paciente (THOMPSON e DITTMER, 2017).

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BALDASSO, A.B. **Fatores prognósticos e histopatológicos do osteossarcoma canino e correlação com a sobrevida.** 2019. Dissertação de mestrado - Escola de Veterinária da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).
- CARLSON, C. S.; WEISBRODE, S. E. Ossos, Articulações, Tendões e Ligamentos. In: ZACHARY, J. F.; McGavin, M. D. **Bases da Patologia em Veterinária.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. cap. 16, p. 2467-2603.
- CRAIG, L. E.; DITTMER, K. E.; THOMPSON, K. G. Bones and Joints. In: JUBB, K. V. F.; KENNEDY, P. C.; PALMER, N. C. **Pathology of Domestic Animals.** Missouri: Elsevier, 2016. v.1 , cap. 2, p. 16 – 163.
- GREEN, J. T.; MILLS, A. M. Osteogenic tumors of bone. **Seminars in diagnostic pathology**, v. 31, n.1, p. 21–29, 2014
- PARACHINI-WINTER, C., CURRAN, K. M., PELLIN, M. K., et al. Cutaneous and subcutaneous metastasis of appendicular osteosarcoma in dogs: 20 cases. **J Vet Intern Med.** 2019;1–9.
- POON, A. C.; MATSUYAMA, A. & MUTSAERS, A. J. Recent and current clinical trials in canine appendicular osteosarcoma. **Can Vet J**, v. 61, p.301-308, 2020.
- SERAKIDES, R. Ossos e Articulações In: SANTOS, R. L.; ALESSI, A. C. **Patologia Veterinária.** Rio de Janeiro: Roca, 2016. Cap. 11, p. 1007-1067.
- SIMPSON, S.; DUNNING, M. D.; BROTH, S.; GRAU-ROMA, L.; MONGAN, N. P. & RUTLAND, C. S. Comparative review of human and canine osteosarcoma: morphology, epidemiology, prognosis, treatment and genetics. **Acta Veterinaria Scandinavica.** p. 59-71, 2017.
- THOMPSON, K. G.; DITTMER, K. E. Tumors of Bones. In: MEUTEN, D. J. **Tumors in domestic animals.** Iowa: Wiley, 2017. Cap. 10, p. 356 – 424.