

MARCELO BARBOSA RIBEIRO

**Avaliação da contaminação tumoral do trajeto da
biópsia de tumores musculoesqueléticos malignos
primários: estudo histopatológico**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Mestre em Ciências

Área de concentração: Ortopedia e Traumatologia

Orientadora: Dra. Cláudia Regina Gomes Cardim Mendes de Oliveira

São Paulo

2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Marcelo Barbosa

Avaliação da contaminação tumoral do trajeto da biópsia de tumores musculoesqueléticos malignos primários : estudo histopatológico / Marcelo Barbosa Ribeiro. -- São Paulo, 2008.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Ortopedia e Traumatologia.

Área de concentração: Ortopedia e Traumatologia.

Orientadora: Cláudia Regina Gomes Cardim Mendes de Oliveira.

Descritores: 1.Neoplasias ósseas/patologia 2.Biópsia 3.Neoplasias de tecidos moles/patologia 4.Sarcoma

USP/FM/SBD-260/08

Dedicatória

A Minha esposa Aline e minha filha Amanda.

A Dona Maria e Seu Djalma (In Memoriam), meus pais, de onde tudo começou.

Aos meus irmãos e irmãs por acreditarem sempre em mim.

Aos meus sogros e cunhadas pelo apoio e incentivo.

Minha terra!

Quanto é grato em terra estranha
Sob um céu menos querido,
Entre feições estrangeiras,
Ver um rosto conhecido;

Ouvir a pátria linguagem
Do berço balbuciada,
Recordar sabidos casos
Saudosos — da terra amada!

E em tristes serões d'inverno,
Tendo a face contra o lar,
Lembrar o sol que já vimos,
E o nosso ameno luar!

Certo é grato; mais sentido
Se nos bate o coração,
Que para a pátria nos voa,
P'ra onde os nossos estão!

Depois de girar no mundo
Como barco em crespo mar,
Amiga praia nos chama
Lá no horizonte a brilhar.

E vendo os vales e os montes
E a pátria que Deus nos deu,
Possamos dizer contentes:
Tudo isto que vejo é meu!

Meu este sol que me aclara,
Minha esta brisa, estes céus:
Estas praias, bosques, fontes,
Eu os conheço — são meus!

Mais os amo quando volte,
Pois do que por fora vi,
A mais querer minha terra,
E minha gente aprendi.

Gonçalves Dias (1823-1864)

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Olavo Pires de Camargo por permitir que fizesse a complementação de minha especialidade em Oncologia Ortopédica e a pós-graduação na FMUSP, pelos ensinamentos em Ortopedia, Oncologia, Medicina e de vida. Mesmo com tanta importância no meio médico e científico não perde sua maneira sincera, simpática e carismática dos grandes homens deste país. Muito obrigado.

A Dra. Cláudia R. G. C. de Oliveira pela paciência e dedicação na orientação desta dissertação.

A Dra. Renné Z. Fillipi pelos exames histopatológicos dos casos estudados.

Aos Srs. Carlos F. Saito e Sérgio Antônio B. do Nascimento que contribuíram na confecção das lâminas.

A Rosana secretária da pós-graduação pelo espírito cooperativo e eficiência.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 01 |
| 1.1 - REVISÃO DA LITERATURA..... | 04 |
| 2. OBJETIVOS..... | 07 |
| 3. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS..... | 08 |
| 3.1 - ESTUDO DA CASUÍSTICA..... | 08 |
| 3.2 – MATERIAIS E MÉTODOS..... | 13 |
| 4. RESULTADOS..... | 18 |
| 5. DISCUSSÃO..... | 33 |
| 6. CONCLUSÕES..... | 37 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 38 |

LISTA DE SIGLAS

CDC.....“Center of Disease Control”

FMUSP.....Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HC.....Hospital das Clínicas

HE.....Hematoxilina e Eosina

IOT.....Instituto de Ortopedia e Traumatologia

QT.....Quimioterapia

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-------|----------|
| Dir. | direito |
| Dist. | distal |
| Dr. | doutor |
| Dra. | doutora |
| Esq. | esquerdo |
| Prox. | proximal |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Modelo de trefina usada..... | 13 |
| Figura 2. Modelo de pinça usada para os tumores de partes moles..... | 13 |
| Figura 3. Realização de biópsia..... | 14 |
| Figura 4. Cicatriz do trajeto antes da cirurgia..... | 14 |
| Figura 5. Peça cirúrgica. Osteossarcoma osteoblástico de úmero proximal. Trajeto da biópsia ao lado..... | 16 |
| Figura 6. Exemplo de lâminas de um caso para estudo do trajeto..... | 17 |
| Figura 7. Fotomicrografia Hematoxilina-Eosina (HE) 400X – Condrossarcoma. Estudo de trajeto mostrando presença de células neoplásicas no subcutâneo. Caso nº 21, lâmina nº 07 – 508..... | 29 |
| Figura 8. Fotomicrografia Hematoxilina-Eosina (HE) 50X – Leiomiossarcoma. Estudo do trajeto mostrando presença de células neoplásicas. Caso nº 11, lâmina nº 114599-1..... | 30 |

Figura 9. Fotomicrografia Hematoxilina-Eosina (HE) 50X – Lipossarcoma.

Estudo do trajeto livre de tumor. Caso nº 18, lâmina nº 114699-8.....31

Figura 10. Fotomicrografia Hematoxilina-Eosina (HE) 50X – Sarcoma

Sinovial. Estudo do trajeto com presença de células neoplásicas. Caso nº

23, lâmina 07-549.....32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Correlação entre resultado do estudo do trajeto e tipo de tumor.....23

Tabela 2. Correlação entre o resultado do estudo do trajeto e realização de quimioterapia neo-adjuvante.....24

Tabela 3. Correlação entre o resultado do estudo do trajeto e presença de componente inflamatório.....25

Tabela 4. Correlação entre o resultado do estudo do trajeto e a neovascularização formada.....26

Tabela 5. Correlação entre tipo de tumor e fibrose.....27

Tabela 6. Correlação entre resultado do estudo do trajeto e fibrose.....28

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1. Casuística..... | 11 |
| Quadro 2. Local da biópsia..... | 12 |
| Quadro 3. Graduação histológica do Departamento de Anatomia Patológica do IOT HC FMUSP..... | 16 |
| Quadro 4. Resultados dos estudos histopatológicos dos trajetos..... | 20 |
| Quadro 5. Alterações histológicas encontradas nos trajetos, com graduação em ausente, leve, moderada e acentuada..... | 21 |
| Quadro 6. Nível de infiltração tecidual nos casos onde houve contaminação do trajeto com células neoplásicas..... | 22 |

LISTA DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1. Distribuição quanto ao gênero..... | 08 |
| Gráfico 2. Grupo etário..... | 09 |
| Gráfico 3. Diagnóstico histológico das neoplasias..... | 10 |
| Gráfico 4. Resultados do estudo dos trajetos. Positivo = contaminados com células neoplásicas. Negativo = ausência de células tumorais..... | 18 |
| Gráfico 5. Alterações histológicas..... | 19 |

RESUMO

Ribeiro, MB. Avaliação da contaminação tumoral do trajeto da biópsia de tumores musculoesqueléticos malignos primários: estudo histopatológico [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2008. 31p.

A ressecção ampla do trajeto de biópsia junto ao tumor faz parte da técnica cirúrgica oncológica para evitar os riscos de implante de células tumorais e recidiva local e/ou sistêmica da doença. O objetivo deste estudo foi verificar se havia risco de contaminação por células neoplásicas no trajeto da biópsia. Realizou-se um estudo prospectivo dos trajetos de biópsias de pacientes operados por tumores musculoesqueléticos malignos no Instituto de Ortopedia e Traumatologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no período de abril de 2006 a abril de 2007. Foram estudados por histopatologia 25 casos. Houve implante de células neoplásicas em 32% dos trajetos. Quando foram correlacionados os resultados dos estudos dos trajetos e o uso de quimioterapia neo-adjuvante ($p=0,19$) não houve significância, mostrando que mesmo com esse tratamento o risco de implante existe. As alterações histológicas mais comuns foram: fibrose acentuada, componente inflamatório leve e neovascularização acentuada. Sugerimos a ressecção tradicional oncológica do trajeto junto com a peça.

DESCRITORES: 1.Neoplasias ósseas/patologia 2.Biópsia 3.Neoplasias de tecidos moles/patologia 4.Sarcoma.

ABSTRACT

Ribeiro MB. Evaluation of the tumoral seeding of the biopsy tract of primary malignant musculoskeletal tumors: histopathologic study [Dissertation]. São Paulo: School of Medicine of the University of São Paulo; 2008. 31p.

Wide resection of biopsy tracts to tumors forms part of oncological surgical techniques because of the risk of tumor cell implantation and local and/or systemic disease recurrence. The aim of this study was to investigate the risk of seeding by neoplastic cells along biopsy tracts. This was a prospective histopathological study on biopsy tracts in 25 patients who underwent operations due to malignant musculoskeletal tumors, at the Institute of Orthopedics and Traumatology, School of Medicine of the University of São Paulo, between April 2006 and April 2007. Neoplastic cells were found implanted in 32% of the tracts. Correlation of the results from studying the tracts with the use of neoadjuvant chemotherapy did not present significant findings. This shows that, even with chemotherapy, the risk of implantation exists. The most common histological abnormalities in positive cases were classified as severe fibrosis, mild inflammatory component and severe neovascularization. We suggest that oncological resection of the tract should be carried out together with excision of the specimen.

DESCRIPTORS: 1. Bone neoplasms/diseases 2. Biopsy 3. Soft tissue neoplasms/diseases 4. Sarcoma.

1. INTRODUÇÃO

A biópsia é um passo importante no estadiamento, diagnóstico e tratamento dos tumores musculoesqueléticos malignos. Deve ser realizada em todos os casos, já que, com raras exceções, é impossível determinar com precisão a natureza da lesão por meio de outros métodos (**Schajowicz, 2000**).

Quando a hipótese é de tumor maligno o estadiamento deve ser realizado antes da biópsia e o tratamento somente será iniciado após um diagnóstico anatomopatológico. Nos tumores musculoesqueléticos este diagnóstico muitas vezes necessita de correlação clínica e radiográfica, além de complementação com imunoistoquímica.

O local da realização da biópsia no paciente é de extrema importância, devendo-se evitar proximidade com feixe neurovascular, incisões transversas e/ou proximidade com mecanismos de extensão ou flexão dos membros, visto que posteriormente será retirado junto à peça cirúrgica. Um planejamento pré-operatório deve ser realizado devido à importância do procedimento (**Scarborough, 2004**).

É fundamental uma boa técnica para realização da biópsia, já que a inadequada realização tem impacto negativo para sobrevivência do paciente e impossibilita, às vezes, a preservação do membro. A decisão de onde e como realizar a biópsia é fundamental. Deve ser feita longitudinalmente e em locais onde seja possível a ressecção ampla juntamente com a peça tumoral no momento da cirurgia preservadora do membro (**Bickles et al., 2001**).

A ressecção ampla do trajeto de biópsia junto ao tumor faz parte da técnica cirúrgica tradicional em Oncologia Ortopédica. Acredita-se que esse local possa ser contaminado com células neoplásicas e a sua manutenção no paciente aumentaria os riscos de recidiva local e/ou metástases.

Sabe-se que alguns pacientes procuram atendimento em Serviços de Oncologia Ortopédica já biopsiados e algumas vezes em locais inapropriados que se ressecados tornam inviáveis a preservação do membro ou necessitarão de grandes retalhos microcirúrgicos.

Durante a realização da biópsia há uma quebra do compartimento do tumor. Apesar dos cuidados operatórios quando há contaminação excessiva com as células tumorais pode haver necessidade de grandes retalhos cirúrgicos após a ressecção ampla **(Jesus-Garcia, 1978 e 2005)**.

São necessários que se estudem antes da realização da biópsia percutânea, guiada por tomografia computadorizada ou ultrassom, os compartimentos do tumor. Este conhecimento permite um melhor planejamento para evitar a provável contaminação com células neoplásicas em compartimentos sadios **(Toomayan, 2005)**.

A biópsia não realizada adequadamente pode, em alguns casos, levar inclusive à amputação do membro **(Simon, 1982; David et al., 1996;)**.

Existem dois tipos principais de biópsia: fechada (percutânea) e aberta. A biópsia fechada pode ser feita com trefinas ou agulhas especiais, tais como: Jamshidi, Ackermann e Tru-cut, dentre outras. A aberta é realizada por uma pequena via de acesso direto ao tumor. Pode ser

incisional, quando se retira parte do tumor, ou excisional, quando se retira todo o tumor **(Jesus-Garcia, 2002)**.

Na biópsia aberta há maior precisão quando comparada ao método percutâneo devido maior quantidade de material para estudo anatomopatológico retirado **(Jesus-Garcia, 1988)**.

Nos sarcomas de partes moles a hemostasia local deve ser meticulosa para se evitar disseminação tumoral local e/ou sistêmica **(Bevilacqua, 1999)**.

Alguns autores consideram que a biópsia de tumores musculoesqueléticos deve ser realizada por cirurgião treinado em oncologia ortopédica, visto que a realização em local inadequado pode resultar em amputação. Aconselha-se também que a biópsia seja feita pelo cirurgião que fará a ressecção, pois este conhece o trajeto para esta última. **(Shives, 1983; Jesus-Garcia, 1988; Simon e Bierman, 1993; Bickles et al., 1999; Próspero, 2001)**.

As principais complicações da biópsia são: infecção, hemorragia e fratura **(Mankin, Lange e Sanier, 1982)**.

O intuito deste trabalho foi realizar um estudo histopatológico do trajeto de biópsia para verificar se há ou não implante de células tumorais e com isso sabermos se realmente é mandatória a ressecção.

1.1. REVISÃO DA LITERATURA

Há poucos trabalhos na literatura sobre contaminação com células tumorais em trajetos de biópsias. Foram realizadas buscas nos portais www.pubmed.com e www.bireme.br usando as palavras e descritores: “bone neoplasms/diseases”, “soft tissue neoplasms/diseases”, “sarcoma”, “biopsy”, “musculoskeletal tumors”, “needle”, “needle biopsy”, “percutaneous needle”, “biopsy tract”, “biopsy path”, “biopsy pathways” e “biopsy passages” referente aos últimos 30 anos.

De Santos et al (1978) descreveram os princípios da biópsia percutânea com agulhas, citaram diversos modelos de instrumentais cirúrgicos, vias de acesso e as principais complicações deste tipo de biópsia. São citados alguns casos clínicos. Quanto à possibilidade de contaminação do trajeto citam que clinicamente não é significativa.

Enneking (1982) em editorial, apresentou os principais conceitos sobre biópsia em tumores musculoesqueléticos acrescentando-lhes detalhes para o enriquecimento do tema. Cita o risco de contaminação inadvertida do trajeto da biópsia e tecidos circunvizinhos.

Ginaldi (1985) relatou caso onde houve implante por células tumorais no trajeto da biópsia de um paciente do sexo masculino com 74 anos de idade com linfoma Não-Hodgkin na crista ilíaca.

Reynaldo Jesus-Garcia Filho (1988) realizou tese de doutorado apresentada à Escola Paulista de Medicina com título de: Biópsia Percutânea do Esqueleto. Foram estudadas naquela época 225 biópsias percutâneas, não aspirativas, realizadas em 202 pacientes portadores de

neoplasias ósseas e cartilagenosas. Avaliou a eficácia, sensibilidade e especificidade dos instrumentais cirúrgicos e da biópsia. Cita na discussão alguns trabalhos sobre contaminação por células neoplásicas no trajeto da biópsia.

Stoker, Cobb e Pringle (1991) analisaram a eficácia da biópsia com agulha de Jamshidi de 2mm em 208 procedimentos realizados em dois anos. Citam os benefícios deste tipo de biópsias e as complicações tais como: infecção e fraturas. Indicam a retirada do trajeto na cirurgia definitiva.

Davies (1993) relataram caso de adolescente de 18 anos operado por osteossarcoma do fêmur distal que após tratamento com quimioterapia neoadjuvante, ressecção com substituição por endoprótese, houve recidiva no trajeto da biópsia 18 meses após a cirurgia.

Cassone et al (1996) estudaram 161 biópsias com agulha em lesões ósseas tumorais realizadas no Departamento de Ortopedia do Centro Infantil Boldrini em Campinas – SP, entre janeiro de 1990 e agosto de 1996. Avaliaram a técnica, os instrumentais e a eficácia. Concluíram que devido ao baixo custo, simplicidade da técnica e morbidade extremamente pequena, a biópsia com agulha de tumores ósseos deve ser de escolha como primeiro procedimento diagnóstico de lesão óssea maligna ou benigna.

Schwartz e Spengler (1997) relataram em três pacientes recidivas locais após biópsias percutâneas com agulhas. Concluíram mesmo sendo realizada com mini-incisões e por agulhas, as recidivas tumorais no local de realização da biópsia podem ocorrer e deve-se ressecar o trajeto junto ao tumor.

Schajowicz (2000) e Camargo (2002) enfatizam os riscos de contaminação do trajeto nos sarcomas ósseos e alertam que se deve ter cuidado na manipulação cirúrgica dos condrossarcomas devido o risco de implante local e recidiva desses tumores.

Chojniak et al (2006) estudaram retrospectivamente, de julho de 1994 a fevereiro de 2000, 1.300 biópsias realizadas no Hospital do Câncer A. C. Camargo em São Paulo - SP. Encontraram um implante tumoral no trajeto da biópsia em portador de carcinoma renal localmente avançado. Mostrando que mesmo realizando biópsias por tomografia e agulhas especiais, existe risco de implante tumoral.

Lewis (2007) fez recente revisão sobre as novidades em Oncologia Musculoesquelética na literatura internacional, cita as mais novas descobertas nos sobre sarcomas ósseos e partes moles, uso de endopróteses, cimentação e cirurgia salvadora. Não menciona estudos sobre biópsia.

2. OBJETIVOS

Avaliar a presença de células neoplásicas no trajeto da biópsia de pacientes portadores de tumores musculoesqueléticos malignos primários.

Verificar alterações histológicas que possam estar relacionadas à realização da biópsia ou à presença de neoplasia local.

3. CASUÍSTICA, MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 – ESTUDO DA CASUÍSTICA

Foi realizado um estudo prospectivo, do tipo descritivo, no período de abril de 2006 a abril de 2007 com trajeto de biópsia de pacientes com tumores musculoesqueléticos malignos primários operados pelo Grupo de Oncologia Ortopédica do Instituto de Ortopedia e Traumatologia (IOT) do Hospital das Clínicas (HC) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Todos os pacientes (Quadro 1) assinaram o termo de consentimento livre e informado.

Foram estudados 25 trajetos de biópsias de pacientes com diagnóstico de sarcomas primários de pelve e esqueleto apendicular no período citado anteriormente.

Nenhum paciente fez radioterapia antes da cirurgia.

O sexo masculino predominou com 80% dos casos (Gráfico 1).

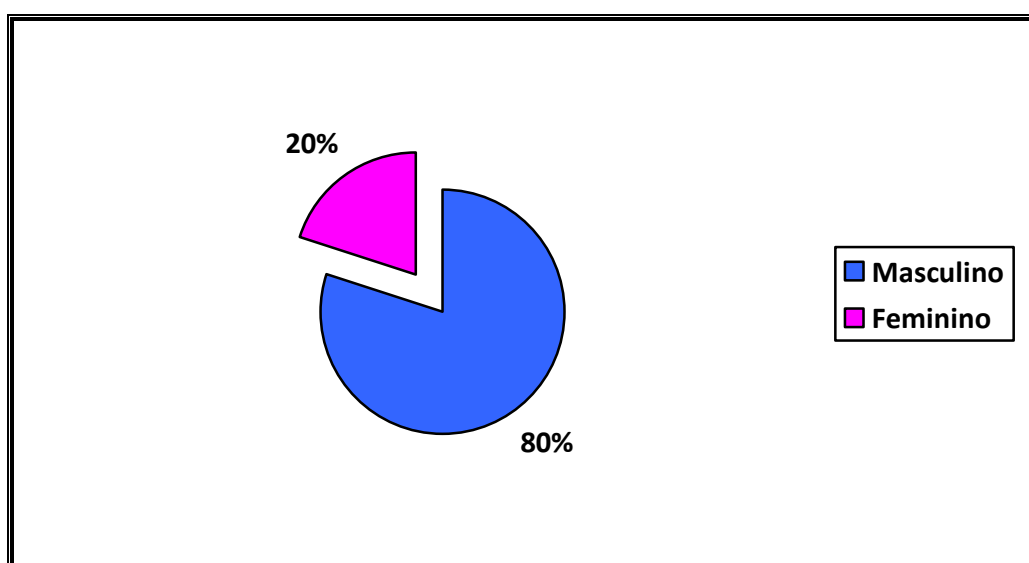


Gráfico 1. Distribuição quanto ao gênero.

A faixa etária variou de 6 a 73 anos com média de 27,2 anos. Sendo o grupo etário de 11 a 40 anos o de maior incidência de neoplasias malignas nesse estudo (Gráfico 2).

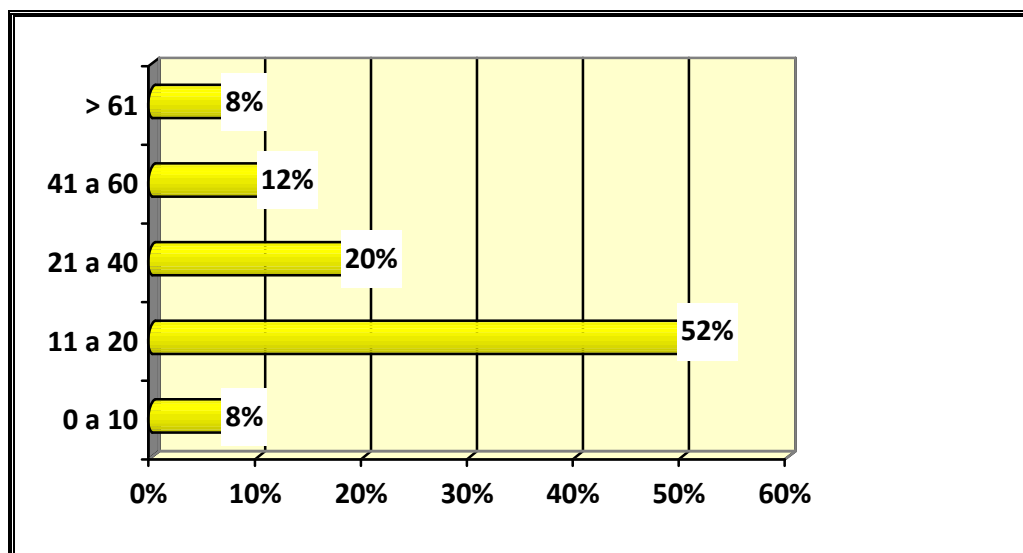


Gráfico 2. Grupo etário.

Foram estudados tumores ósseos, 72% dos casos (n = 18) e de partes moles (n = 7) 28%.

O osteossarcoma osteoblástico (48%) e o sarcoma sinovial foram os mais freqüentes (12%) tumores estudados (Gráfico 3).

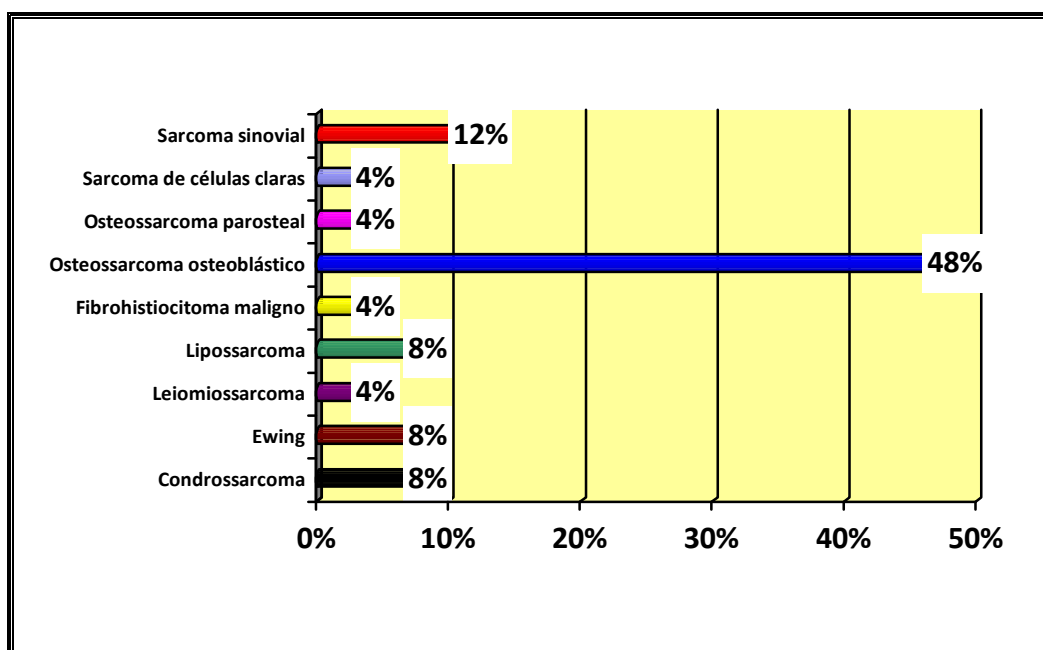


Gráfico 3. Diagnóstico histológico das neoplasias.

Quadro 1. Casuística

| Casos | Sexo | Idade | Local | Diagnóstico | QT |
|-----------|------|-------|---------------------|---------------------------|------|
| 1. | M | 20 | Fêmur dist. esq. | Osteossarcoma | Sim |
| 2. | M | 20 | Tíbia prox. dir. | Osteossarcoma | Sim |
| 3. | F | 29 | Fêmur direito | Osteossarcoma | Sim |
| 4. | M | 59 | Ombro esquerdo | Sarcoma sinovial | Sim |
| 5. | M | 10 | Íliaco esquerdo | Ewing | Sim |
| 6. | M | 17 | Tíbia dist. esq. | Osteossarcoma | Sim |
| 7. | F | 73 | Reg. escapular dir. | Lipossarcoma | Não |
| 8. | M | 16 | Tíbia prox. dir. | Osteossarcoma | Sim |
| 9. | M | 45 | Úmero prox. dir. | Osteossarcoma | Não* |
| 10. | M | 17 | Ulna esquerda | Fibroistiocitoma | Sim |
| Maligno | | | | | |
| 11. | F | 60 | Coxa esquerda | Leiomiossarcoma | Não |
| 12. | M | 06 | Escápula esquerda | Ewing | Sim |
| 13. | F | 13 | Fêmur dist. esq. | Osteossarcoma | Sim |
| 14. | M | 10 | Úmero prox. esq. | Osteossarcoma | Sim |
| 15. | M | 17 | Íliaco direito | Condrossarcoma | Não |
| 16. | M | 13 | Fêmur dist. esq. | Osteossarcoma | Não |
| Parosteal | | | | | |
| 17. | M | 45 | Coxa direita | Sarcoma sinovial | Sim |
| 18. | M | 29 | Coxa direita | Lipossarcoma | Não |
| 19. | M | 14 | Úmero direito | Osteossarcoma | Sim |
| 20. | M | 20 | Fêmur prox. esq. | Osteossarcoma | Sim |
| 21. | F | 70 | Pododáctilo direito | Condrossarcoma | Não |
| 22. | M | 29 | Tíbia prox. esq. | Osteossarcoma | Sim |
| 23. | M | 19 | Tornozelo esquerdo | Sarcoma sinovial | Sim |
| 24. | F | 19 | Fêmur distal esq. | Osteossarcoma | Sim |
| 25. | M | 36 | Punho esquerdo | Sarcoma de células claras | Não |

* Iniciou a quimioterapia mas teve que interromper por intercorrências clínicas.

A maioria dos tumores foi nos membros inferiores (n = 16), sendo o fêmur distal a sede mais freqüente dessas neoplasias (Quadro 2).

Quadro 2. Local da biópsia.

| Local da biópsia | Freqüência | Porcentagem |
|--------------------------------|-------------------|--------------------|
| Coxa direita | 2 | 8,0% |
| Coxa esquerda | 1 | 4,0% |
| Escápula esquerda | 1 | 4,0% |
| Fêmur direito | 1 | 4,0% |
| Fêmur distal direito | 1 | 4,0% |
| Fêmur distal esquerdo | 3 | 12,0% |
| Fêmur proximal esquerdo | 2 | 8,0% |
| Íliaco direito | 1 | 4,0% |
| Íliaco esquerdo | 1 | 4,0% |
| Ombro esquerdo | 1 | 4,0% |
| Pododáctilo direito | 1 | 4,0% |
| Punho esquerdo | 1 | 4,0% |
| Tíbia distal esquerda | 1 | 4,0% |
| Tíbia proximal direita | 2 | 8,0% |
| Tíbia proximal esquerda | 1 | 4,0% |
| Tornozelo esquerdo | 1 | 4,0% |
| Tronco | 1 | 4,0% |
| Ulna esquerda | 1 | 4,0% |
| Úmero proximal direito | 1 | 4,0% |
| Úmero proximal esquerdo | 1 | 4,0% |

3.2 – MATERIAIS E MÉTODOS

Realizaram-se biópsias percutâneas com trefinas de 4mm (figuras 1 e 3) para os sarcomas ósseos e os cartilagosos, e com pinças especiais (Figura 2) para os tumores de partes moles.



Figura 1. Modelo de trefina usada.

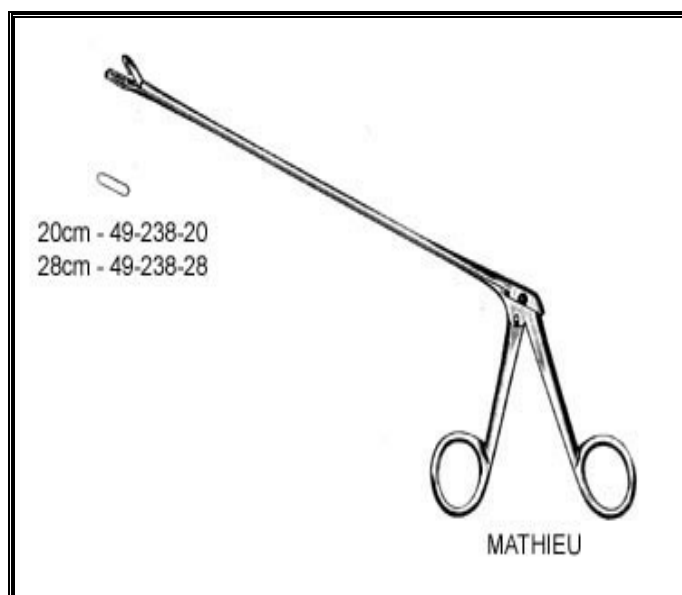


Figura 2. Modelo de pinça usada para os tumores de partes moles.



Figura 3. Realização de biópsia.



Figura 4. Cicatriz do trajeto antes da cirurgia.

No exame macroscópico do espécime cirúrgico foi ressecado o trajeto da biópsia (Figuras 4 e 5), incluindo epiderme, derme, subcutâneo, além de fáscia muscular se presente, sendo esse o limite profundo. Após isso foram feitos cortes longitudinais de 2mm, em vários níveis, em relação à cicatriz da biópsia. O material foi encaminhado para processamento histológico: fixação (formol 10%), desidratação (álcool de 96% a absoluto), diafanização (xilol) e banhos de parafina. Nos blocos em parafina foram feitos cortes histológicos corados em hematoxilina e eosina e análise histológica em vários níveis de espessura de todas as lâminas (Figura 6). Foram analisados: a presença de células neoplásicas, o nível de infiltração nas camadas da pele para os casos onde houve presença de neoplasia no trajeto e alterações histológicas tais como: granuloma de corpo estranho, fibrose, neovascularização e componente inflamatório; de acordo com a graduação das alterações histológicas do Departamento de Anatomia Patológica do IOT HC FUMSP (Quadro 03).

Quadro 3. Graduações das alterações histológicas do Departamento de Anatomia Patológica do IOT HC FMUSP.

| Alterações Histológicas por 10 campos de 400X* | Graduação | | |
|--|---------------------------------------|--|---|
| | Leve | Moderada | Acentuada |
| Neovascularização (capilares) | < 10 vasos | 10 a 25 vasos | > 25 vasos |
| Processo inflamatório | Infiltrado focal somente perivascular | Infiltrado focal perivascular + intertiscial | Infiltrado difuso perivascular + intertiscial |
| Fibrose | Somente dérmica | Dérmica + subcutâneo | Dérmica + subcutâneo com colagenização |

*Coloração HE.

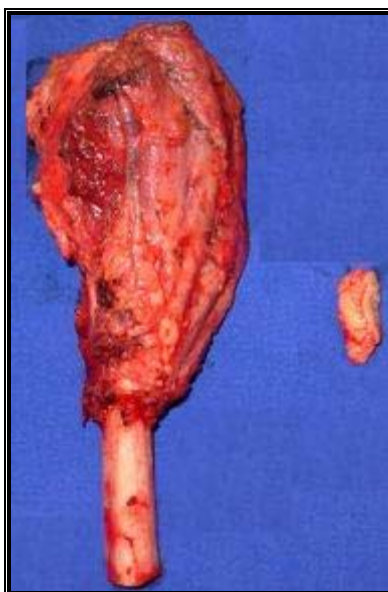


Figura 5. Peça cirúrgica. Osteossarcoma osteoblástico de úmero proximal. Trajeto da biópsia ao lado.

Os dados foram arquivados no “software” Epi Info 3.4.1 do CDC (Centro de Controle de Doenças em Atlanta nos Estados Unidos) que serviu como banco de dados e instrumento de análise estatística e apuração. Considerou-se valor de “p” significativa $< 0,05$.

As fotografias dos exames do espécime cirúrgico mostradas foram realizadas em microscópio Axioskop 2 plus[®], lentes Zeiss[®] e câmera AxionCam HrC[®] (Figuras 7,8,9 e 10).



Figura 6. Exemplo de lâminas de um caso para estudo do trajeto.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25.05.06 com protocolo nº 448/06.

4. RESULTADOS

Em 32% (n = 8) dos casos houve contaminação do trajeto com células neoplásicas (Gráfico e Quadro 4).

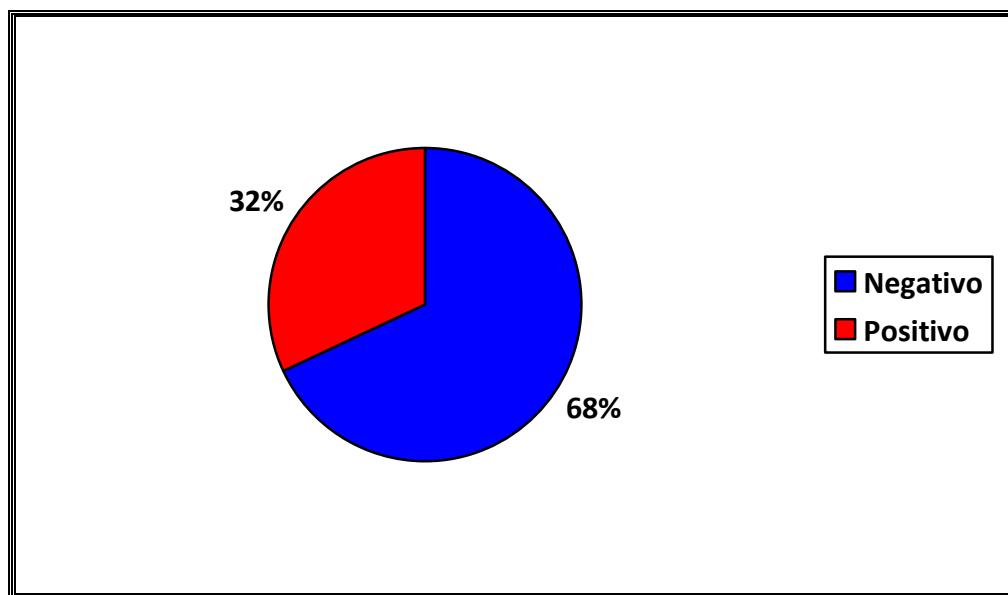


Gráfico 4. Resultado do estudo dos trajetos. Positivo = contaminados com células neoplásicas. Negativo = ausência de células tumorais.

Em relação às alterações histológicas, de maneira geral, a neovascularização foi acentuada em 56% dos casos, o componente inflamatório foi leve em 68% dos trajetos analisados e a fibrose foi acentuada em 68% (Gráfico e Quadro 5).

O granuloma de corpo estranho foi encontrado em dois casos.

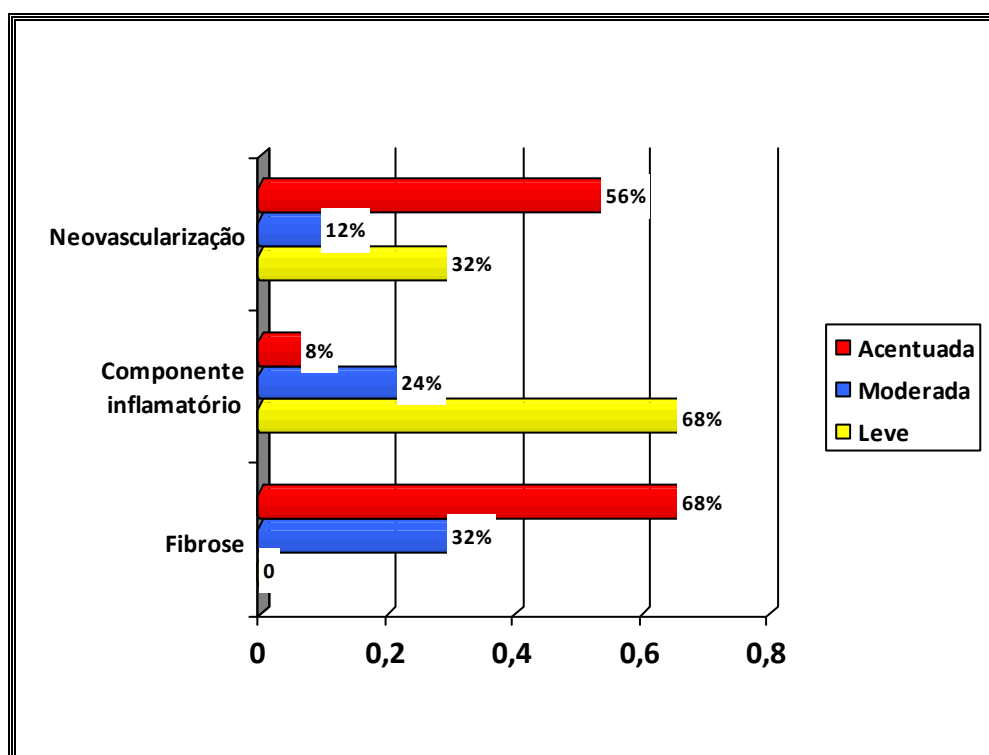


Gráfico 5. Alterações histológicas.

As alterações histológicas mais comuns nos casos positivos foram classificadas como: fibrose acentuada, componente inflamatório leve e neovascularização acentuada.

Quadro 4. Resultados dos estudos histopatológicos dos trajetos.

| Caso | Diagnóstico | Lâmina N° | Trajeto |
|-------------|----------------------------------|------------------|-----------------|
| 1. | Osteossarcoma | 114193-7 | Negativo |
| 2. | Osteossarcoma | 114289-5 | Negativo |
| 3. | Osteossarcoma | 114187-2 | Negativo |
| 4. | Sarcoma sinovial | 114228-3 | Positivo |
| 5. | Ewing | 114242-9 | Negativo |
| 6. | Osteossarcoma | 114309-3 | Negativo |
| 7. | Lipossarcoma | 114339-5 | Negativo |
| 8. | Osteossarcoma | 114445-6 | Negativo |
| 9. | Osteossarcoma | 114476-6 | Positivo |
| 10. | Fibroistiocitoma Maligno | 114557-6 | Negativo |
| 11. | Leiomiossarcoma | 114599-1 | Positivo |
| 12. | Ewing | 114638-6 | Negativo |
| 13. | Osteossarcoma | 114651-3 | Negativo |
| 14. | Osteossarcoma | 114656-4 | Negativo |
| 15. | Condrossarcoma | 114665-3 | Negativo |
| 16. | Osteossarcoma Parosteal | 114687-4 | Negativo |
| 17. | Sarcoma sinovial | 114732-3 | Negativo |
| 18. | Lipossarcoma | 07-25 | Negativo |
| 19. | Osteossarcoma | 07-38 | Negativo |
| 20. | Osteossarcoma | 07-497 | Positivo |
| 21. | Condrossarcoma | 07-508 | Positivo |
| 22. | Osteossarcoma | 07-529 | Positivo |
| 23. | Sarcoma sinovial | 07-549 | Positivo |
| 24. | Osteossarcoma | 07-622 | Negativo |
| 25. | Sarcoma de células claras | 07-640 | Positivo |

Quadro 5. Alterações histológicas encontradas nos trajetos, com graduação em ausente, leve, moderada e acentuada.

| Caso | Resultado Estudo Trajeto | Alterações Histológicas | | |
|------|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|
| | | Fibrose | Componente Inflamatório | Neovascularização |
| 1. | Negativo | Acentuada | Leve | Leve |
| 2. | Negativo | Acentuada | Leve | Leve |
| 3. | Negativo | Acentuada | Leve | Leve |
| 4. | Positivo | Moderada | Leve | Acentuada |
| 5. | Negativo | Moderada | Leve | Leve |
| 6. | Negativo | Acentuada | Leve | Moderada |
| 7. | Negativo | Acentuada | Moderada | Moderada |
| 8. | Negativo | Acentuada | Leve | Moderada |
| 9. | Positivo | Moderada | Leve | Acentuada |
| 10. | Negativo | Acentuada | Leve | Acentuada |
| 11. | Positivo | Moderada | Leve | Acentuada |
| 12. | Negativo | Acentuada | Leve | Acentuada |
| 13. | Negativo | Acentuada | Leve | Acentuada |
| 14. | Negativo | Acentuada | Leve | Acentuada |
| 15. | Negativo | Acentuada | Acentuada | Acentuada |
| 16. | Negativo | Acentuada | Moderada | Leve |
| 17. | Negativo | Acentuada | Moderada | Leve |
| 18. | Negativo | Moderada | Moderada | Leve |
| 19. | Negativo | Acentuada | Acentuada | Acentuada |
| 20. | Positivo | Moderada | Leve | Leve |
| 21. | Positivo | Moderada | Leve | Leve |
| 22. | Positivo | Acentuada | Moderada | Acentuada |
| 23. | Positivo | Moderada | Leve | Acentuada |
| 24. | Negativo | Acentuada | Moderada | Acentuada |
| 25. | Positivo | Moderada | Leve | Acentuada |

Na maioria dos casos positivos o nível de infiltração foi no subcutâneo e derme (Quadro 6).

Quadro 6. Nível de infiltração tecidual nos casos onde houve contaminação do trajeto com células neoplásicas.

| Caso | Lâmina N° | Tipo de tumor | Nível de infiltração | | |
|------|--------------|------------------------------|----------------------|------------|----------------------------|
| | | | Dérmica | Subcutâneo | Dérmica + subcutâneo |
| 4 | 114228-3 | Sarcoma sinovial | --- | --- | sim |
| 9 | 114476-6 | Osteossarcoma | --- | sim | --- |
| 11 | 114599-1 | Leiomiossarcoma | --- | --- | sim |
| 20 | 07-497 | Osteossarcoma | --- | --- | sim |
| 21 | 07-508 | Condrossarcoma | --- | --- | sim |
| 22 | 07-529 | Osteossarcoma | --- | sim | --- |
| 23 | 07-549 | Sarcoma sinovial | --- | --- | sim |
| 25 | 07-640 | Sarcoma de células claras | --- | sim | --- |

Nos sarcomas de partes moles houve contaminação em 57,1% dos casos, já nas neoplasias ósseas e cartilaginosas houve contaminação em 22,2% conforme mostrado na tabela 1.

Tabela 1. Correlação entre resultado do estudo do trajeto e tipo de tumor.

| Tipo de tumor | Resultado do estudo do trajeto | | |
|----------------------------------|--------------------------------|----------------|------------------|
| | Negativo | Positivo | Total |
| Sarcomas de partes moles | 3 (12%) | 4 (16%) | 7 (28%) |
| Sarcomas ósseos e cartilaginosos | 14 (56%) | 4 (16%) | 18 (72%) |
| Total | 17 (68%) | 8 (32%) | 25 (100%) |
| Teste exato de Fisher | p = 0,12. | | |

Dos trajetos positivos a quimioterapia neo-adjuvante foi realizada 50% dos casos, os outros quatro casos (50%) não haviam recebido esse tratamento previamente à cirurgia (Tabela 2).

Tabela 2. Correlação entre o resultado do estudo do trajeto e realização de quimioterapia neo-adjuvante.

| Estudo do trajeto | Quimioterapia Neo-adjuvante | | |
|-------------------|-----------------------------|----------|-----------|
| | Não | Sim | Total |
| Negativo | 4 (16%) | 13 (52%) | 17 (68%) |
| Positivo | 4 (16%) | 4 (16%) | 8 (32%) |
| Total | 8 (32%) | 17 (68%) | 25 (100%) |

Teste exato de Fisher **p = 0,19.**

O componente inflamatório foi leve em 87,5% dos casos positivos (Tabela 3).

Tabela 3. Correlação entre o resultado do estudo do trajeto e presença de componente inflamatório.

| Estudo do Trajeto | Componente Inflamatório | | | |
|---------------------|-------------------------|----------|----------|-----------|
| | Acentuado | Leve | Moderado | Total |
| Negativo | 2 (8%) | 10 (40%) | 5 (20%) | 17 (68%) |
| Positivo | --- | 7 (28%) | 1 (4%) | 8 (32%) |
| Total | 2 (8%) | 17 (68%) | 6 (24%) | 25 (100%) |
| Qui Quadrado | p = 0,32 | | | |

A neovascularização foi acentuada em 75% dos casos positivos (Tabela 4).

Tabela 4. Correlação entre o resultado do estudo do trajeto e a neovascularização formada.

| Estudo do Trajeto | Neovascularização | | | Total |
|----------------------|-------------------|---------|----------|-----------|
| | Acentuada | Leve | Moderada | |
| Negativo | 7 (28%) | 7 (28%) | 3 (12%) | 17 (68%) |
| Positivo | 6 (24%) | 2 (8%) | --- | 8 (32%) |
| Total | 13 (52%) | 9 (36%) | 3 (12%) | 25 (100%) |
| Qui Quadrado | p = 0,22. | | | |

A fibrose foi acentuada em 83,3% dos sarcomas ósseos e 28,6% dos de partes moles (Tabela 5).

Tabela 5. Correlação entre tipo de tumor e fibrose.

| Tipo de Tumor | Gradação da Fibrose | | |
|-----------------------|---------------------|----------|-----------|
| | Acentuada | Moderada | Total |
| Partes moles | 2 (8%) | 5 (20%) | 7 (28%) |
| Ósseos | 15 (60%) | 3 (12%) | 18 (72%) |
| Total | 17 (68%) | 8 (32%) | 25 (100%) |
| Teste exato de Fisher | P = 0,01 | | |

Em 94,1% dos trajetos negativos a fibrose foi acentuada e em 5,9% dos casos positivos (Tabela 6).

Tabela 6. Correlação entre resultado do estudo do trajeto e fibrose.

| Estudo do trajeto | Graduação da Fibrose | | |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------|------------------|
| | Acentuada | Moderada | Total |
| Negativo | 16 (64%) | 1 (4%) | 17 (68%) |
| Positivo | 1 (4%) | 7 (28%) | 8 (32%) |
| Total | 17 (68%) | 8 (32%) | 25 (100%) |

Teste exato de Fisher P = 0,001

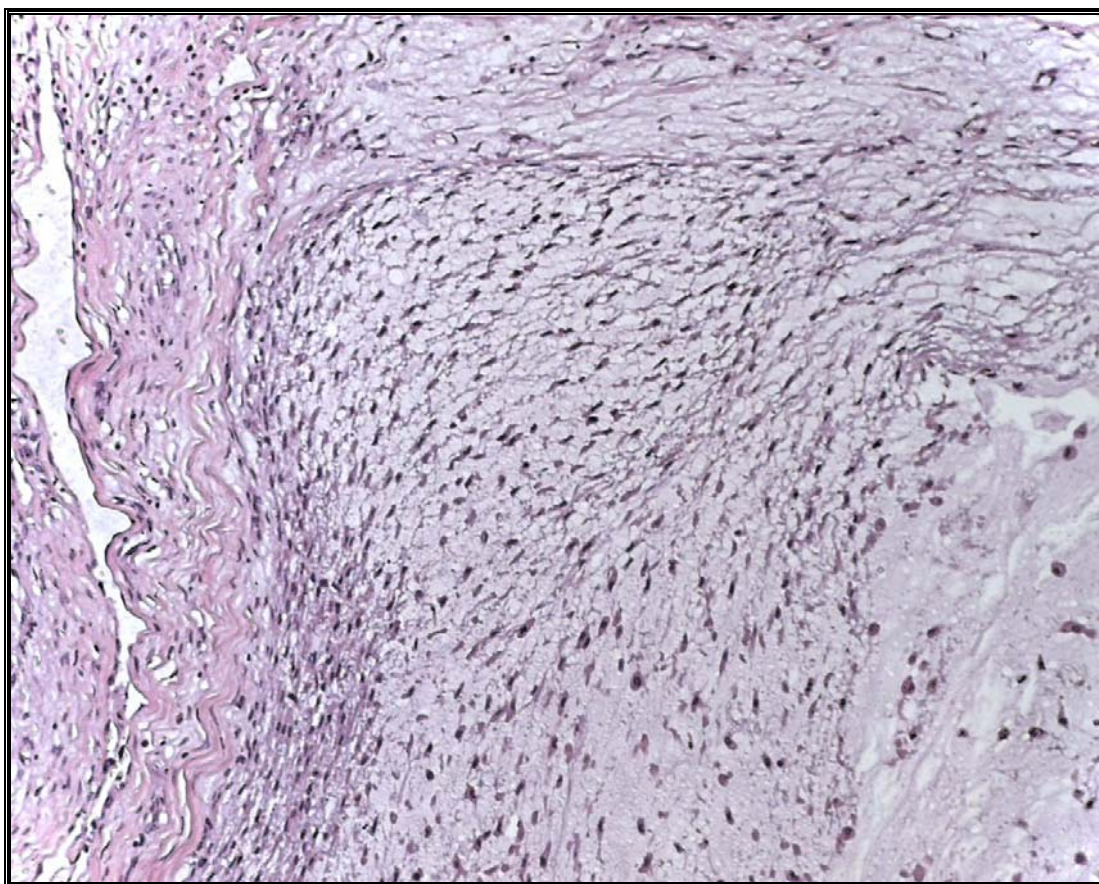


Figura 7. Fotomicrografia Hematoxilina-Eosina (HE) 400X – Condrossarcoma. Estudo de trajeto mostrando presença de células neoplásicas no subcutâneo. Caso nº 21, lâmina nº 07 – 508.

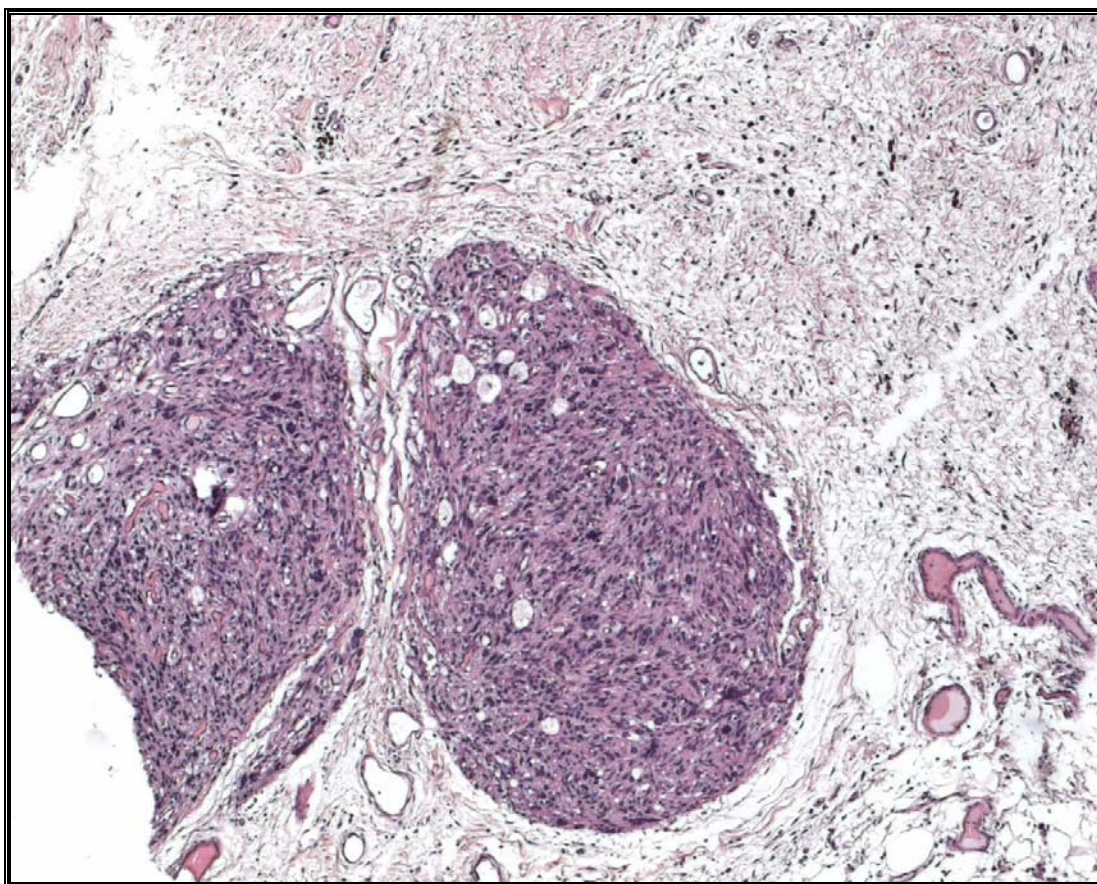


Figura 8. Fotomicrografia Hematoxilina-Eosina (HE) 50X – Leiomiossarcoma. Estudo do trajeto mostrando presença de células neoplásicas. Caso nº 11, lâmina nº 114599-1.

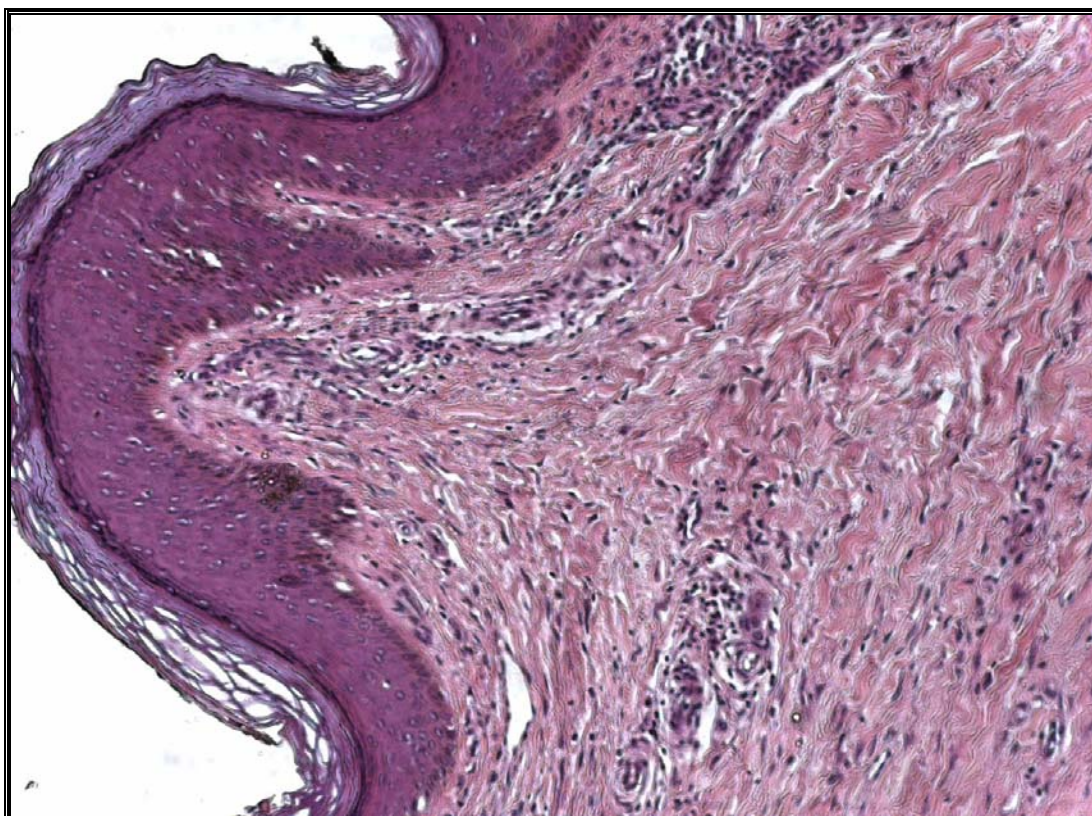


Figura 9. Fotomicrografia Hematoxilina-Eosina (HE) 50X – Lipossarcoma. Estudo do trajeto livre de tumor. Caso nº 18, lâmina nº 114699-8.

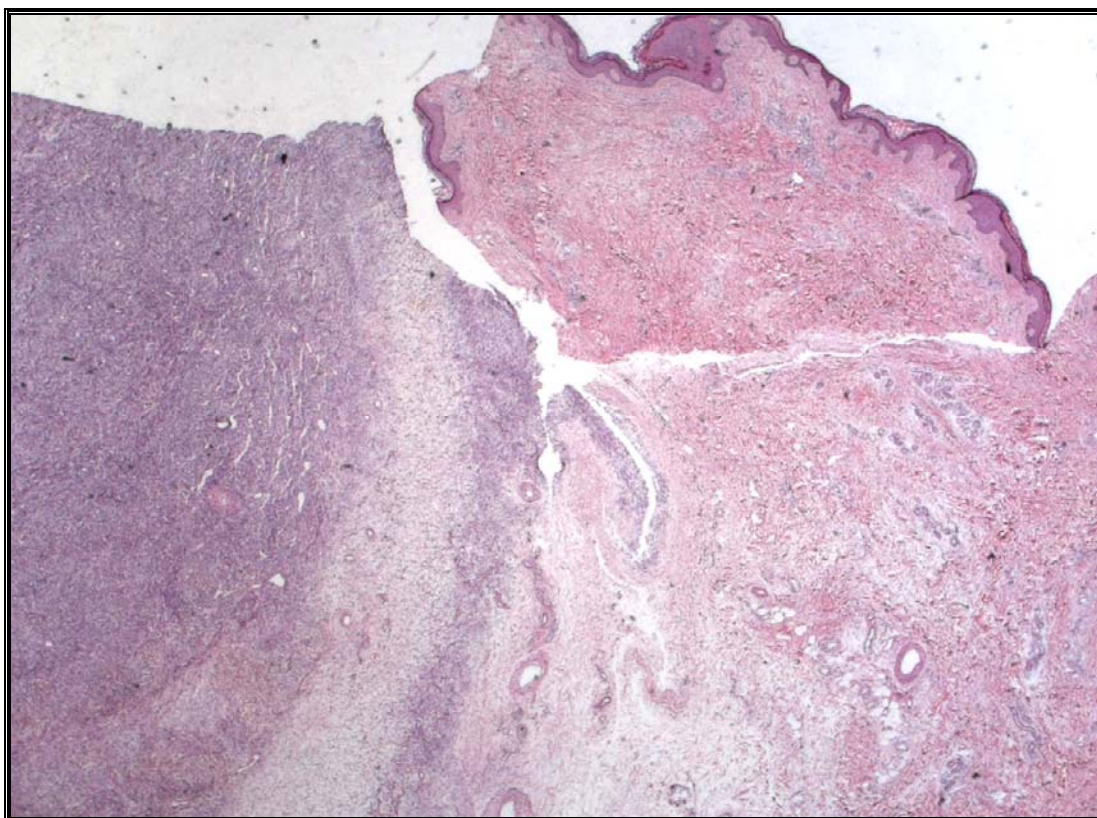


Figura 10. Fotomicrografia Hematoxilina-Eosina (HE) 50X – Sarcoma Sinovial. Estudo do trajeto com presença de células neoplásicas. Caso nº 23, lâmina 07-549.

5. DISCUSSÃO

Foram estudados por histopatologia e prospectivamente 25 trajetos de biópsias (Quadro 1). Em se tratando de neoplasias musculoesqueléticas malignas que representam cerca de 1% dos cânceres em geral, 25 casos em um ano de estudo é uma casuística significativa.

Quanto à distribuição do sexo, gênero, grupo etário e localização corpórea dos tumores (Quadros 1 e 2. Gráficos 1 e 2), os dados desse trabalho estão de acordo com os da literatura (**Camargo, 2002; Jesus-Garcia, 2005**).

No estudo de trajetos de biópsia um dos principais questionamentos de vários estudiosos no assunto é se seria possível localizar no meio do subcutâneo o local por onde previamente passou o instrumento realizador de biópsia. Para isso usamos as alterações histológicas locais (Quadro 5), já que se trata de uma agressão ao tecido. Sendo portanto factível de ser realizado. Sem estas alterações seria mais trabalhoso localizarmos o local exato para estudo.

O estudo do nível de infiltração tumoral foi necessário para confirmar se os casos positivos tratavam-se de implante pela realização da biópsia ou se poderiam ser tumores que infiltraram pelo pertuito formado na fáscia muscular resultando em falso-positivos (Quadro 6). Como nos casos positivos não havia contigüidade do implante tumoral com o tumor, bem como também apresentavam localização em derme e/ou subcutâneo, isso nos permitiu concluir tratavam-se de células deixadas pela realização da biópsia e não invasão do tumor pelo pertuito formado na fáscia muscular.

Foi verificado que dos oito casos considerados positivos o implante ocorreu principalmente na derme e subcutâneo sem continuidade e/ou proximidade com a fáscia. O que poderiam resultar em falso-positivos (Quadro 6).

Em análise isolada dos dados, quando houve presença de células neoplásicas no trajeto da biópsia ($n = 8$) o componente inflamatório foi classificado como leve em 87,5% e a neovascularização acentuada em 75% dos casos. Nos trajetos livres o componente inflamatório foi leve em 58,8% e a neovascularização acentuada em 41,2% dos casos. Observou-se que nos trajetos positivos houve uma frequência maior do componente inflamatório leve e da neovascularização acentuada, isso permite sugerir que a resposta imune (inflamatória) e a angiogênese possam ter um papel importante na disseminação neoplásica. Quando se correlacionaram os dados (Tabelas 3 e 4) não houve significância estatística, o componente inflamatório foi leve em 40% dos casos negativos e 28% dos positivos e a neovascularização foi acentuada em 24% dos positivos e 28% dos negativos.

Não se comprovou diferença na probabilidade de ocorrência de resultados positivos segundo o tipo de tumor, tabela 1 ($p = 0,12$), apesar do número maior de sarcomas ósseos ($n = 18$) em relação aos de partes moles ($n = 7$). Na análise isolada verificou-se que nos sarcomas de partes moles 57,2% foram positivos e nos ósseos 22,2% (Tabela 1). Pode-se sugerir que a maior celularidade e a menor quantidade de matriz, características próprias dos sarcomas de partes moles, estariam relacionadas à disseminação das células. Ocorrendo o contrário nos tumores ósseos, onde

a matriz em maior quantidade permitiria uma diluição das células e menor contaminação.

Quando se compararam os resultados do uso de quimioterapia neoadjuvante e o estudo do trajeto (Tabela 2) não houve significância estatística ($p = 0,19$) sugerindo que mesmo com esse tratamento a possibilidade de implante existe.

A correlação entre a fibrose e o tipo de tumor foi estatisticamente significativa ($p = 0,01$): acentuada em 83,3% dos sarcomas ósseos e 28,6% dos de partes moles (Tabela 5). Na realização das biópsias de tecido ósseo há uma maior agressão local para obtenção da amostra o que pode estar relacionado à maior resposta tecidual de fibrose.

Também foi estatisticamente significativa ($p=0,00$) a correlação entre o resultado do estudo do trajeto e a quantidade de fibrose formada (Tabela 6): em 94,1% dos trajetos negativos a fibrose foi acentuada e em 5,9% dos casos positivos. Observamos que na maioria dos casos onde a fibrose era acentuada, não havia infiltração neoplásica, possivelmente devido ao fato de que a fibrose poderia representar uma resposta local que funcionaria como uma barreira a penetração de células neoplásicas.

Schwartz e Spengler (1997) ao relatarem o implante tumoral em trajeto de biópsias de três pacientes concluem seu artigo afirmando que se deve retirar o trajeto sempre mesmo que a biópsia tenha sido realizada de maneira percutânea. Também fazem críticas a pobre literatura a respeito do tema. Concordamos que há poucos artigos sobre estudos de trajetos e que a ressecção ampla junto à peça cirúrgica deve ser feita.

Na literatura, dentre os tumores musculoesqueléticos malignos, o condrossarcoma é relatado com de alto risco para recidiva local e no trajeto da biópsia. Em nossa casuística foram estudados dois trajetos de condrossarcomas sendo um deles positivo (50%), confirmando o que diz **Schajowicz (2000)**.

Pollock e Stalley (2004) chamaram atenção para os riscos da não retirada do trajeto de biópsias em pacientes biopsiados por agulhas finas, onde não se encontra a cicatriz da biópsia no momento da cirurgia. Concordamos com os autores, visto os resultados do presente estudo, apesar de não ter sido realizado com agulhas finas.

Gonçalves et al (2007) estudaram 17 trajetos de biópsia de pacientes portadores de osteossarcoma e correlacionaram com o grau de necrose tumoral após a quimioterapia neo-adjuvante. Em todos os casos não houve implante de células tumorais independente do grau de necrose. Em nosso estudo os resultados foram divergentes, apesar de termos uma amostra mais variada.

O estudo histológico do trajeto de biópsia é factível de ser realizado com critérios histológicos definidos podendo ser reproduzido em futuros estudos.

6. CONCLUSÕES

O estudo histopatológico do trajeto de biópsias mostrou alto percentual (32%) de contaminação por células neoplásicas indicando que há necessidade de se ressecar o trajeto junto à peça cirúrgica.

As alterações histológicas encontradas são importantes para localizar no subcutâneo do trajeto o provável local por onde previamente havia passado o instrumental da biópsia, bem como o nível de infiltração tumoral serviu para afirmar que os casos positivos não se tratavam de resultados falso-positivos.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bevilacqua RG. Biópsia dos sarcomas de partes moles. In: Lopes A. *Sarcomas de Partes Moles*. Rio de Janeiro: Medsi; 1999. p.103-105

Bickles J, Jelinek JS, Shmookler BM, Malawer MM. Biopsy of musculoskeletal tumors. In: Malawer MM, Sugarbaker PH. *Musculoskeletal cancer surgery: treatment of sarcomas and allied diseases*. Washington, DC: Kluwer Academic Publishers; 2001. p.37-46.

Bickles J, Jelinek JS, Shmookler BM, Neff RS, Malawer MM. Biopsy of musculoskeletal tumors. *Clinical orthopaedics and related research*. 1999; 368: 212-19.

Camargo OP. *Tumores do Sistema Musculoesquelético*. Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p.839-841.

Cassone AE, Barbi-Gonçalves JC, Aguiar S. Eficácia da biópsia com agulha nos tumores ósseos. *Rev Bras Ortop*. 1996; 31(11): 891-94.

Chojniak R, Isberner RK, Viana LM, Biópsia dirigida por tomografia computadorizada: experiência em 1.300 procedimentos. *Sao Paulo Med. J*. 2006; 124(1). p.10-14.

David A, Rios AR, Tarrago RP, Dalmina W. Biópsia com agulha nos tumores ósseos. *Rev Bras Ortop.* 1996; 31(1): 89-92.

Davies NM, Livesley PJ, Cannon SR. Recurrence of an osteosarcoma in a needle biopsy tract. *J Bone Joint Surg [Br].* 1993; 75B:977-8.

De Santos LA, Lukeman JM, Wallace S, Murray JA, Ayala AG. Percutaneous needle biopsy of bone in cancer patients. *Am J Roentegenol.* 1978; 130:641-49.

Enneking WF. The issue of the biopsy. *J Bone Joint Surg.* 1982; 64(A): 1119-20.

Ginaldi S, Willians CD. Seeding of malignant lymphoma along the tract after marrow biopsy. *Southern Med J.* 1985; 78:1007-8.

Gonçalves JC, Cassone AE, Aguiar SS, Gimenes A, Tonussi M. Observational analysis of the osteogenic sarcoma scar biopsy: preliminary report in 17 cases. In: 2007 Annual Meeting Podium Presentations. San Diego: American Academy of Orthopedic Surgeons; 2007. [Podium no. 302].

Jesus-Garcia, R. Biópsia dos tumores musculoesqueléticos. In: Camargo OP. *Tumores do Sistema Musculoesquelético.* Rio de Janeiro: Medsi; 2002. p.667-674.

Jesus-Garcia R. Biópsia percutânea do esqueleto [tese]. São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo;1988.

Jesus-Garcia R. Biópsia percutânea nas lesões neoplásicas do esqueleto. *Rev Bras Câncer*. 1978; 33(2):185.

Jesus-Garcia R. *Diagnóstico e Tratamento de Tumores ósseos*. São Paulo: Elseveir; 2005. p.83-98

Lewis VO. What's New in Musculoskeletal Oncology. *J Bone Joint Surg Am*. 2007; 89: 1399-1407.

Mankin HJ, Lange TA, Spanier SS. The hazards of biopsy in patients with malignant primary bone and soft-tissue tumors. *J. Bone Joint Surg*. 1982; 64(8): 1121-27.

Pollock RC, Stalley PD. Biopsy of musculoskeletal tumours: beware. *ANZ J. Surg*. 2004; 74: 516-19.

Próspero JD. *Tumores ósseos*. São Paulo: Roca; 2001. p.74-91.

Scarborough MT. The biopsy. *Instr Course Lect*. 2004; 53:639-44.

Schajowicz F. *Neoplasias ósseas e lesões pseudotumorais*. Rio de Janeiro: Revinter: 2000. p.01-27.

Schwartz HS, Spengler DM. Needle tract recurrences after closed biopsy for sarcoma: three cases and review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 1997; 4(3):228-36.

Shives TC. Biopsy of the Soft-tissue tumors. *Clin Orthop Relat Res*. 1983; 289: 32-35.

Simon MA, Bierman JS. Biopsy of bone and soft-tissue lesions. *J. Bone Joint Surg*. 1993; 75(4):616-21.

Simon MA. Biopsy of musculoskeletal tumors. *J. Bone Joint Surg*. 1982; 64(8): 1253-57.

Stoker DJ, Cobb JP, Pringle JA. Needle biopsy of musculoskeletal lesions – a review of 208 procedures. *J Bone Joint Surg*. 1991; 73-B: 498-500.

Toomayan GA, Robertson F, Major NM. Lower extremity compartmental anatomy: clinical relevance to radiologists. *Skeletal Radiol*. 2005; 34(6):307-13.