

DENOSUMAB EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DE CELULAS GIGANTES óseos: RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y PATRÓN RADIOLÓGICO.

Tipo: Comunicación Oral

Autores: Mario Huete Naval, José Antonio Narváez García, Javier Hernández Gañán, Jaime Isern Keschull, Pablo Naval Baudín, Joana Valcarcel José

Objetivos

Evaluar la respuesta radiológica al tratamiento con Denosumab en pacientes con tumor de células gigantes (TCG) óseo.

Material y métodos

De los 36 casos de TCG óseo con diagnóstico histológico registrados en un hospital de tercer nivel desde 1995, se inició tratamiento con Denosumab en 5 casos.

De los 5 pacientes, 3 eran mujeres y 2 hombres, con edad media de 34 años (rango: 22-48a). Las indicaciones fueron tumor irreseccable (n=3) o recidivado (n=2). Las lesiones se localizaban en sacro (n=4) y radio distal (n=1).

El seguimiento y la valoración de la respuesta se realizaron con ecografía en 1, con TC y RM en 1 y exclusivamente con TC-MD en los 3 restantes

Se valoraron los hallazgos radiológicos más característicos así como la evaluación de respuesta al tratamiento utilizando criterios RECIST y de Choi.

Resultados

INTRODUCCIÓN:

El tumor de células gigantes óseo (TCG) es un tumor lítico de comportamiento localmente agresivo que afecta a pacientes jóvenes y tiene predilección por localizarse en la región epifisometafisaria de los huesos largos, aunque otras localizaciones menos frecuentes son la columna vertebral y la pelvis.

El tratamiento convencional es quirúrgico, siendo controvertida la elección de la técnica quirúrgica debido a su predilección a localizarse cerca de articulaciones, pacientes jóvenes, y la alta tasa de recidiva locorregional.

En los últimos tiempo y con la introducción del denosumab se han abierto nuevas posibilidades terapéuticas para el tratamiento de los TCG. Se trata de un anticuerpo monoclonar con alta afinidad al ligando RANK (encargada de la formación y activación de los osteoclastos) produciendo una inhibición de la destrucción ósea, una eliminación de las células gigantes y promoviendo la formación de tejido óseo diferenciado.([Fig. 1](#))

Actualmente se acepta su uso en TCG óseos irreseables (localización de difícil abordaje quirúrgico o alta morbilidad del paciente) y/o recurrentes.

RESULTADOS:

El tratamiento con denosumab ocasiona cambios tanto micro como macroscópicos que no están del todo descritos en la literatura debido a su reciente aplicación terapéutica en los TCG.

Histológicamente se caracteriza por la desaparición de las células gigantes con la formación de matriz osteoide y hueso trabecular. ([Fig. 2](#))

Para definir los hallazgos radiológicos y poder establecer una respuesta al tratamiento, realizamos el seguimiento de 5 pacientes con el diagnóstico de TCG y que reciben denosumab:

CASO 1

Mujer de 51 años diagnosticada en 2009 de TCG en radio distal ([Fig. 3](#)), que requirió múltiples cirugías de exéresis por recurrencia local ([Fig. 4](#)). La última cirugía se realizó en 2012 con injerto de peroné vascularizado con artrodesis instrumentada entre el injerto y carpo. A pesar de todas las intervenciones realizadas se diagnosticó de nueva recidiva a nivel volar de la muñeca ([Fig. 5](#)). En comité de tumores, se decidió comenzar el tratamiento con denosumab.

Seguimiento radiológico: Por su localización superficial se decidió seguimiento mediante ecografía. Se identifica **disminución del tamaño**, aparición de **calcificaciones intralesionales** y **desaparición del registro Power Doppler** visualizado en estudio basal ([Fig. 6.](#))

CASO 2

-Paciente de 35 años con TCG en sacro, inicialmente orientado como sarcoma de área ginecológica con invasión ósea. Se acuerda en comité de tumores la irreseabilidad del tumor, siendo candidato a tratamiento con denosumab.([Fig. 7](#))

-Seguimiento radiológico: Se controló mediante TC-MD, visualizándose **disminución de tamaño**, **disminución de densidad** ([Fig. 8](#)) así como **aumento de la remodelación ósea**.([Fig. 9](#))

CASO 3

Varón de 24 años con TCG de sacro irreseable, comenzando tratamiento con denosumab. Sin otros antecedentes de interés.([Fig. 10](#))

-Seguimiento radiológico: Mediante TC-MD se observó una clara **disminución en la densidad** del tumor ([Fig. 11](#)) así como **aumento de la remodelación ósea** ([Fig. 12](#)). No se objetivo variaciones en su tamaño.

CASO 4

Mujer de 23 años con TCG en región sacro-iliaca izquierda intervenida quirúrgicamente ([Fig. 13](#))([Fig. 14](#)). Un año más tarde se reinterviene por recidiva sacra mediante curetaje y cementación de la cavidad. La parte de la lesión localizada en S2 sólo se pudo tratar con curetaje, por la destrucción cortical de la pared superior del foramen sacro anterior S2-S3 izquierdo, siendo considerada como una cirugía “no oncológica” ([Fig. 15](#)). Dada la alta probabilidad de persistencia/ recidiva local se decide comenzar tratamiento con denosumab.

-Seguimiento radiológico: Se realizaron controles mediante TC-MD sin identificarse signos de recidiva local. A nivel óseo se observó una **mayor remodelación ósea, e incluso la consolidación de una pequeña fractura por insuficiencia, caudal a los cambios post-quirúrgicos.** ([Fig. 16](#))

CASO 5

Varón de 48 año con diagnóstico de TCG irresecable a nivel de sacro. Se comenzó tratamiento con radioterapia y denosumab conjuntamente en octubre del 2013. Irregularidad en la adherencia terapéutica entre mayo- noviembre de 2014.([Fig. 17](#))

-Seguimiento radiológico: Se realizó principalmente mediante TC-MD, identificándose una clara **disminución tanto de tamaño como de densidad** ([Fig. 18](#)) así como un **aumento de la remodelación ósea** ([Fig. 20](#)). En el control mediante RM destaca una **marcada disminución de señal en secuencias T2** ([Fig. 21](#)), si bien estos hallazgos no son concluyentes al haber recibido radioterapia previa. En el TC de control posterior al periodo de abstinencia terapéutica se identifican algunos focos hipercaptantes (190UH) compatibles con áreas de viabilidad tumoral. Tras retomar el tratamiento no se visualizaron realces patológicos en controles posteriores.([Fig. 19](#))

ANALISIS DE DATOS:

Dado que el caso 4 no tuvo recidiva de TCG se excluirá tanto en los hallazgos radiológicos como en el análisis de la respuesta al tratamiento.

Los hallazgos radiológicos más frecuentes fueron:

-Remodelación ósea-calcificaciones intralesionales: 100% (4/4 casos)

-Disminución de la densidad: 100% (3/3 casos)

-Disminución leve-moderada del tamaño: 75% (3/4 casos).

-Como datos aislados destacar la ausencia de señal Power Doppler en el estudio ecográfico (1 caso) y la disminución de intensidad en secuencias t2 (1 caso)

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Revisamos la respuesta al tratamiento mediante criterios RECIST y CHOI.([Fig. 22](#))([Fig. 23](#))

El 75% de los casos estudiados mediante TC y ecografía tuvieron una respuesta parcial según criterios RECIST (3/4 casos)

El 100% de los casos estudiados por TC tuvieron una respuesta parcial según criterios de CHOI (3/3 casos)

Imágenes en esta sección:

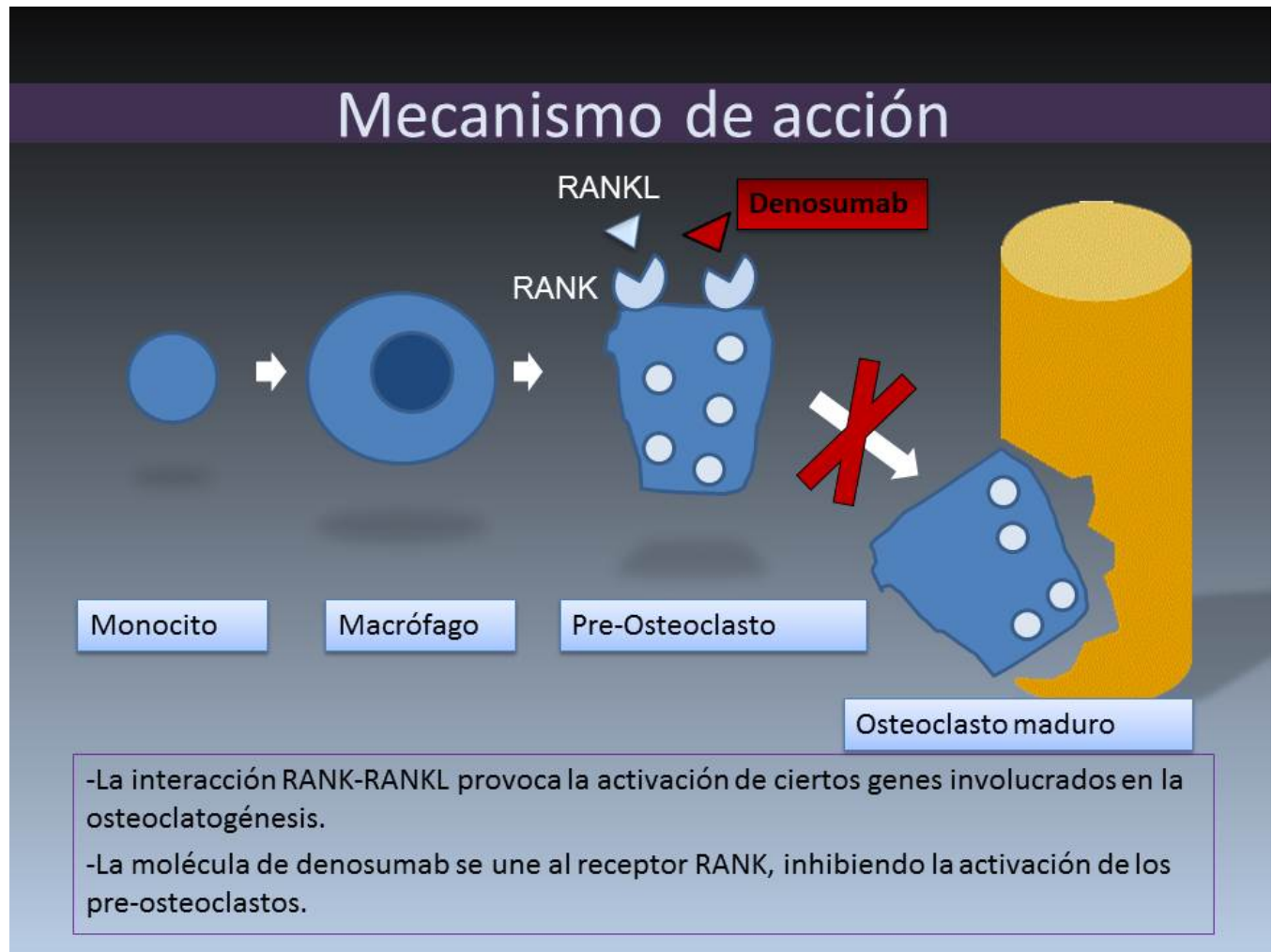
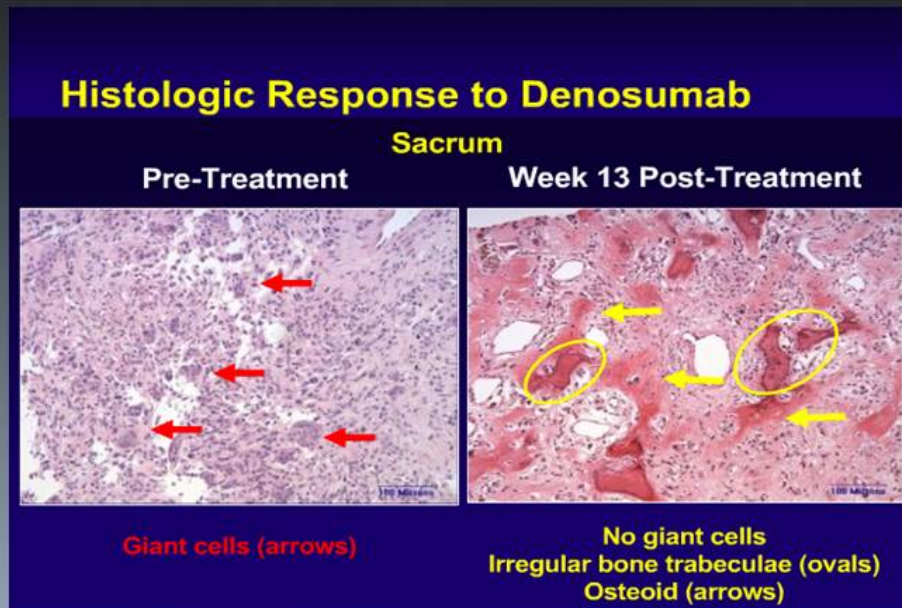


Fig. 1: Mecanismo de acción

Cambios histológicos



Estudio histológico que demuestra los cambios secundarios al tratamiento a las 13 semanas: desaparición de las células gigantes tumorales, y formación de trabéculas óseas irregulares y de matriz osteoide.
(Cortesía de D. Thomas, presentado en el Symposium GEIS de 2010)

Fig. 2: Cambios histológicos

CASO 1



-TC-MD con contraste: cortes axiales (A y B), y reconstrucciones coronales (C) y sagitales (D).

-Se visualiza una tumoración radial osteolítica con destrucción cortical y componente de partes blandas. Los componentes óseo y de partes blandas muestran una ávida captación de contraste.

Fig. 3: Caso 1

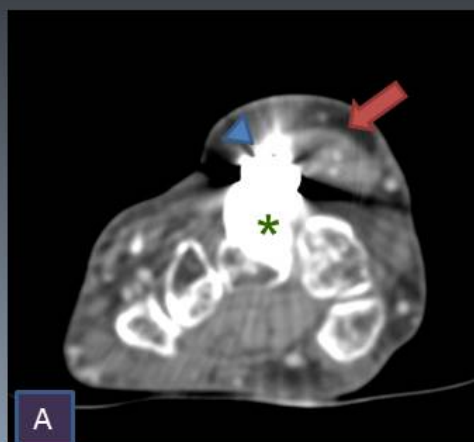
CASO 1: 1ª recidiva TCG



- TC-MD con contraste: cortes axiales (A y B), coronales (C) y sagitales (D)
- Tumoración de partes blandas en tercio distal de región dorsal del antebrazo y muñeca, hipervascular, polilobulada, compatible con recidiva local de TCG.
- Cambios postquirúrgicos secundarios a legrado y cementoplastia (←)

Fig. 4: Caso 1: 1ª recidiva TCG

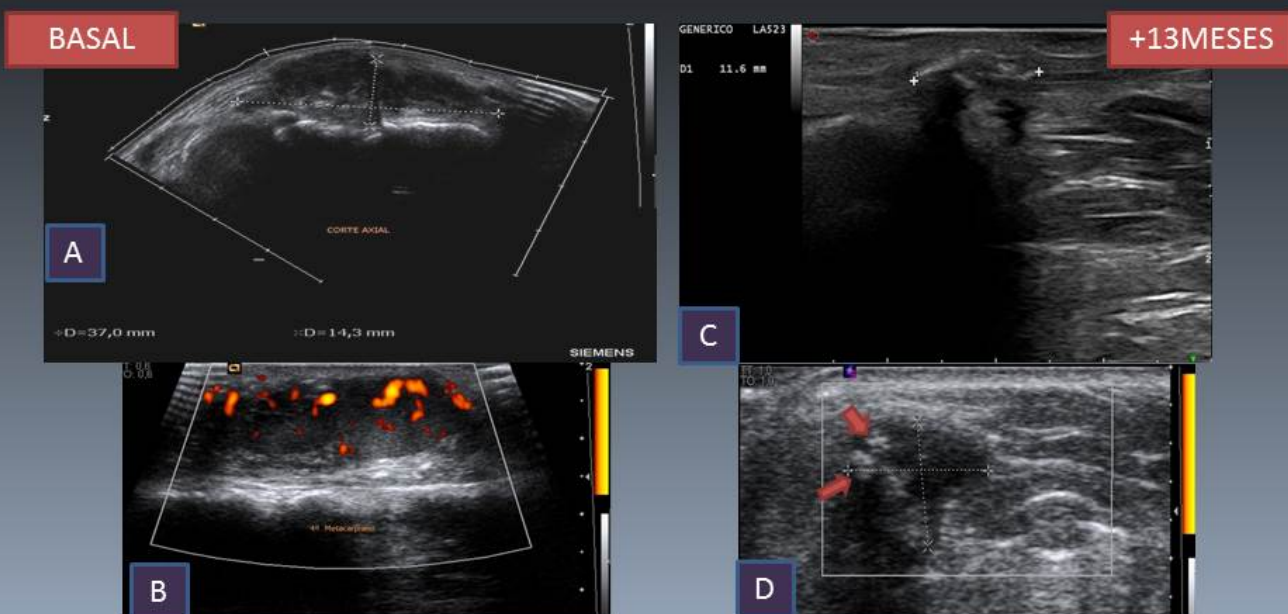
CASO 1: 2ª recidiva TCG



- TC-MD con contraste: cortes axial (A) y reconstrucción sagital (B)
- Lesión ovoidea hipervascular en región volar de la muñeca en relación con recidiva local de TCG (←)
- Artefacto por sobretiro secundario a osteosíntesis (*) de artrodesis radio-carpiana (◄)

Fig. 5: Caso 1: 2ª recidiva TCG

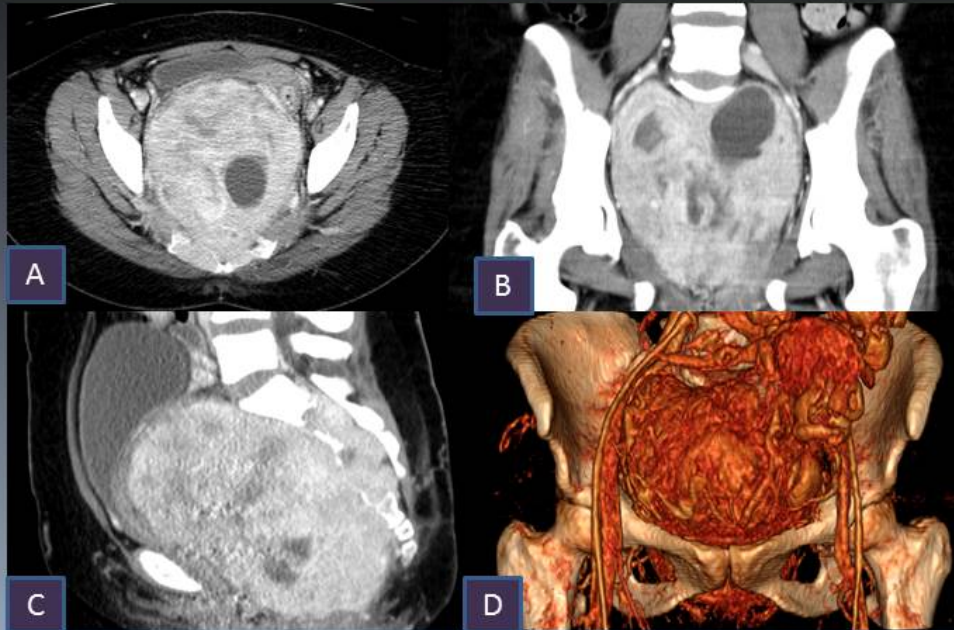
CASO 1: Seguimiento ecográfico tras tratamiento con denosumab.



- Marcada disminución de tamaño de la lesión (A y C).
- La señal en el registro Power Doppler estaba muy aumentada en ecografía basal (B), con desaparición de la misma tras el tratamiento (D)
- Aparición de calcificaciones intralesionales(←)

Fig. 6: Caso 1: Seguimiento ecográfico tras tratamiento con denosumab.

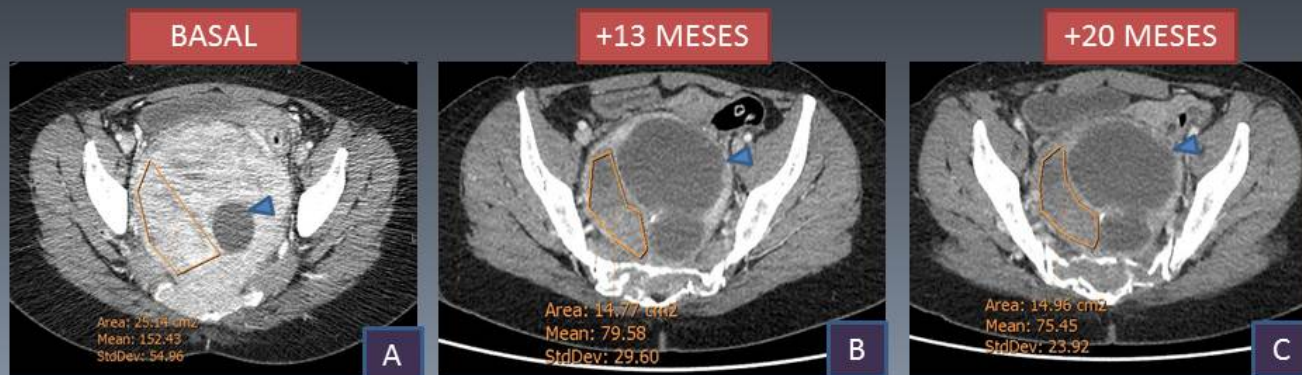
CASO 2



-TC-MD con contraste: cortes axiales (A) y reconstrucciones coronales (B), sagitales (C) y volumen rendering(D)
-Voluminosa tumoración pélvica con presencia de marcado realce de contraste con algun quiste intralesional. El margen cortical anterior sacro está destruido de forma amplia, invadiendo el canal raquídeo sacro.

Fig. 7: Caso 2

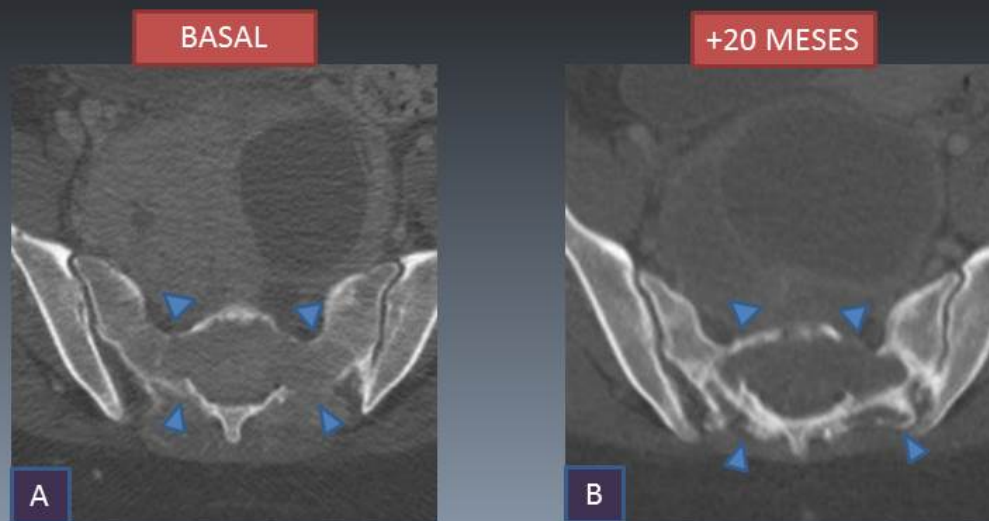
CASO 2: Patrón de captación



-TC-MD con contraste (cortes axiales obtenidos a los 60'').
-Marcada disminución de la captación de contraste del componente de partes blandas (ROI poligonal) así como aumento de tamaño de los quistes intralesionales (◄)

Fig. 8: Caso 2: Patrón de captación

CASO 2: Remodelación ósea

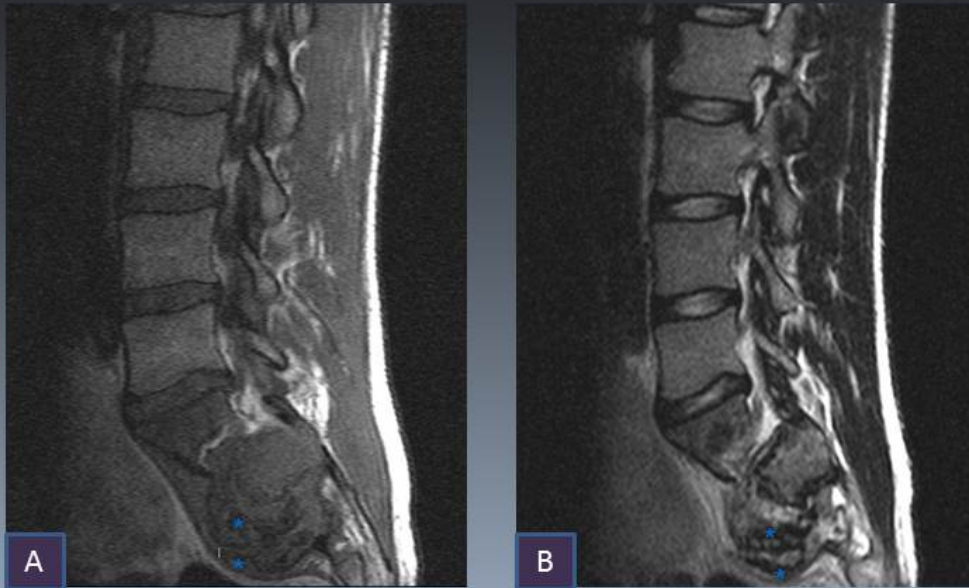


-TC-MD con contraste, cortes axiales, ventana ósea.

-Se identifican zonas de reparación de la lisis cortical (◄) en los márgenes anterior y posterior del sacro como respuesta al tratamiento.

Fig. 9: Caso 2: Remodelación ósea

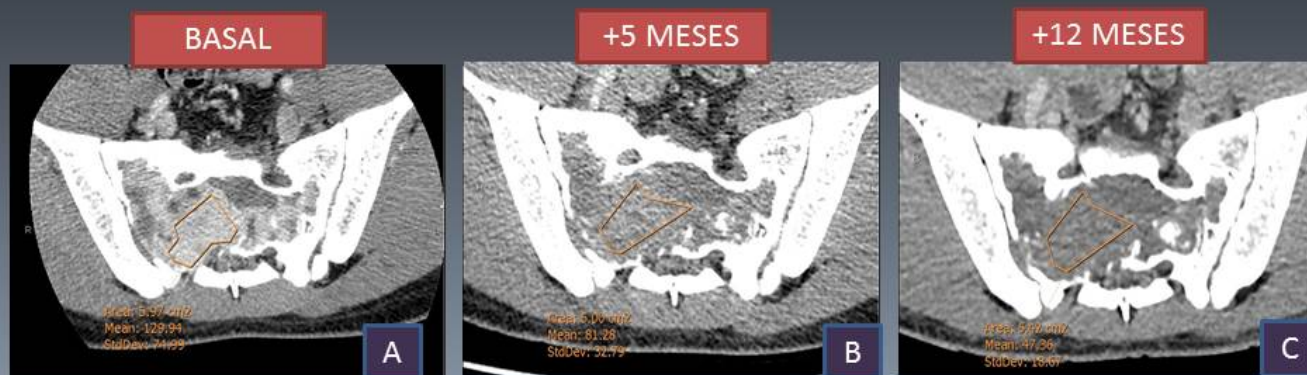
CASO 3



Cortes sagitales de RM en T1 y T2: lesión sacra, a nivel de S2 y S3, insuflante, con componente de partes blandas presacro y posterior. La señal es heterogénea, intermedia y con zonas de muy baja señal (*) en ambas secuencias.

Fig. 10: Caso 3

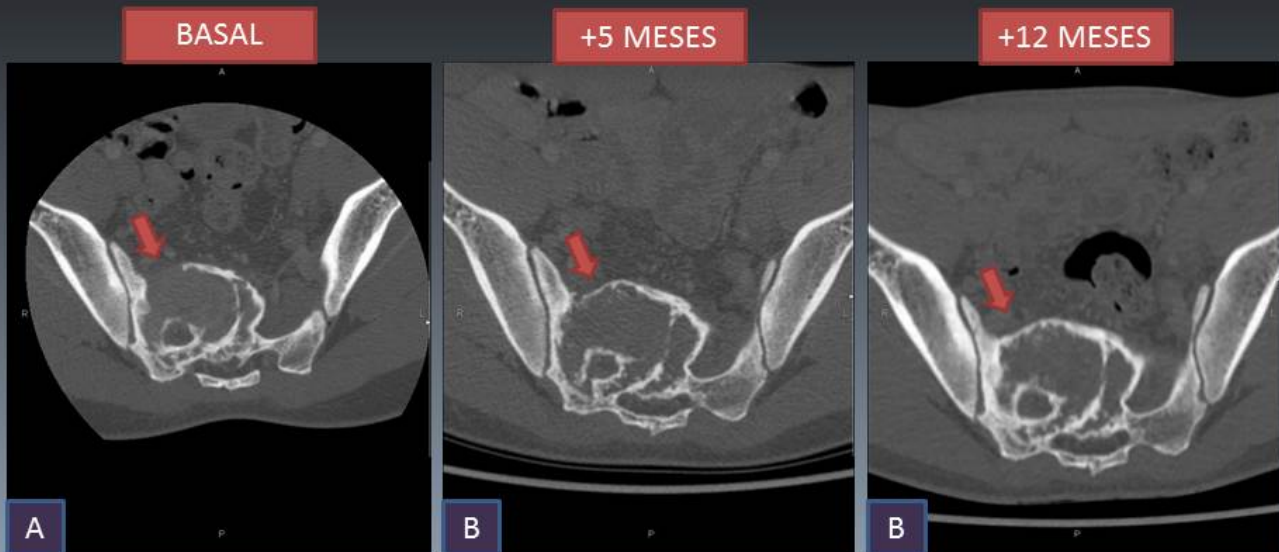
CASO 3: Patrón de captación



-TC-MD con contraste ev: cortes axiales,
-Disminución progresiva de la densidad tumoral (ROI poligonal), sin identificarse cambios morfométricos significativos.

Fig. 11: Caso 3: Patrón de captación

CASO 3: Remodelación ósea



-TC-MD con contraste, cortes axiales, ventana ósea. (A, B y C)
-Mayor grado de recortificación especialmente en sus bordes anterior (←) y alguna zona de mayor calcificación trabecular intralesional.

Fig. 12: Caso 3: Remodelación ósea

Caso 4



-Placa simple de pelvis.

-Lesión osteolítica con zona de transición amplia en región súpero-medial del ala ilíaca izquierda, con destrucción amplia del margen cortical (←)

Fig. 13: Caso 4

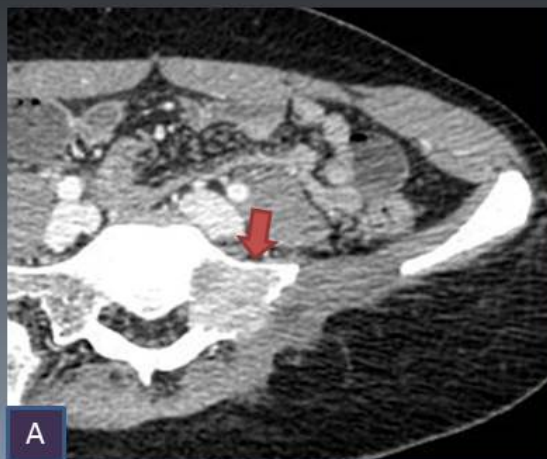
CASO 4



- TC-MD con contraste: cortes axiales (A) y reconstrucción 3D -*volume rendering*- (B)
- Lesión de carácter osteolítico con marcada captación y algún quiste intralesional, con extensión a partes blandas y región posterior de la artic. sacro ilíaca izquierda. (A)
- En la reconstrucción 3D, se observa la marcada hipervascularidad de la lesión (B)

Fig. 14: Caso 4

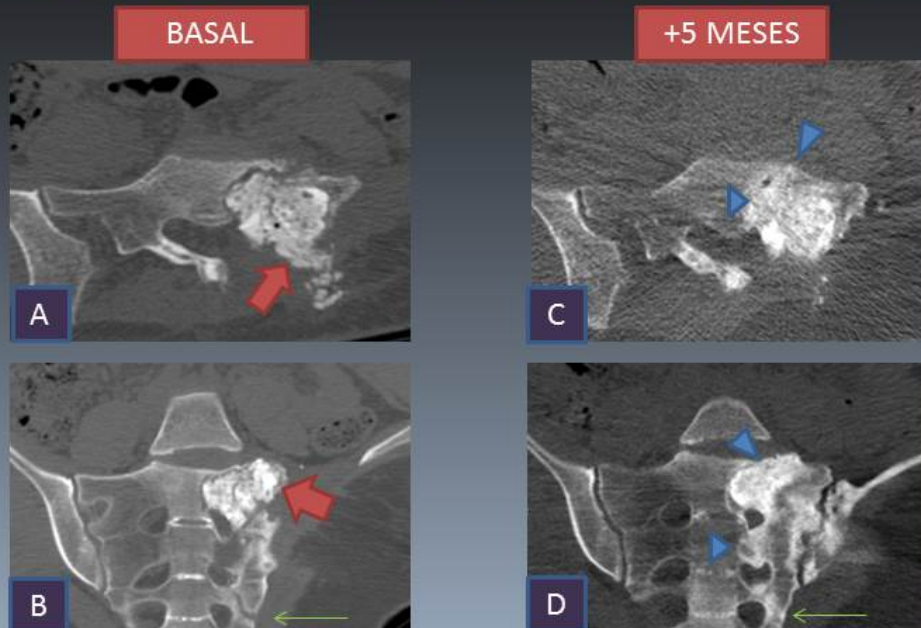
CASO 4: Recidiva TCG



-TC-MD con contraste, cortes axiales (A) y corte coronal (B).
-Lesión tumoral lítica centrada a nivel de S1 y S2 izquierda compatible con recidiva de TCG (←). Se observan cambios post-quirúrgicos con resección parcial del ala ilíaca izquierda.

Fig. 15: Caso 4: Recidiva TCG

CASO 4: Remodelación ósea



-TC-MD sin contraste: cortes axiales (A y C) y coronales (B y D)

-Cambios postquirúrgicos en relación a curetaje, con cemento y sustitutos óseos (↔) en S1. La parte de la lesión localizada en S2 sólo se pudo tratar con curetaje, por la destrucción cortical de la pared superior del foramen sacro anterior S2-S3 izquierdo.

-Formación ósea reparativa a nivel de S1 y S2 izquierda (◄)

-Fractura por fatiga (↖) que posteriormente consolida.

Fig. 16: Caso 4: Remodelación ósea

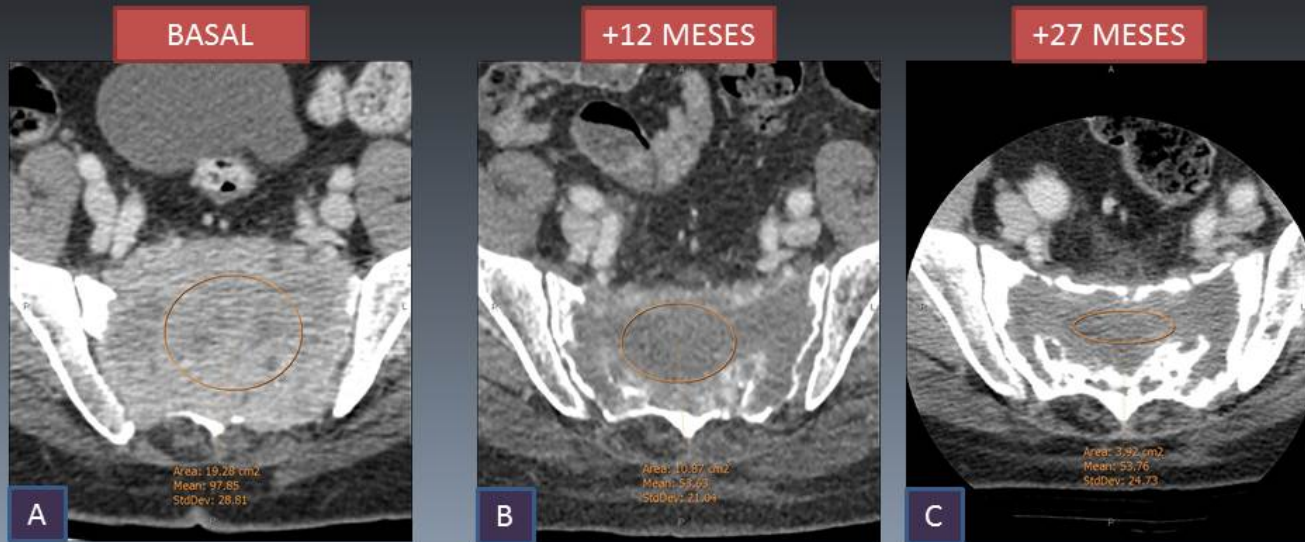
CASO 5



- Cortes sagitales de RM con secuencias potencias en T1(A) T2(B) y T2 con SG(C)
- Lesión insuflante en S2 y S3, que destruye los márgenes corticales anterior y posterior, y se extiende al espacio presacro y canal raquídeo sacro. La señal tumoral es intermedia, homogénea en T1, y algo más heterogénea, intermedia-baja en T2. No se detectan quistes o áreas de necrosis tumoral.

Fig. 17: Caso 5

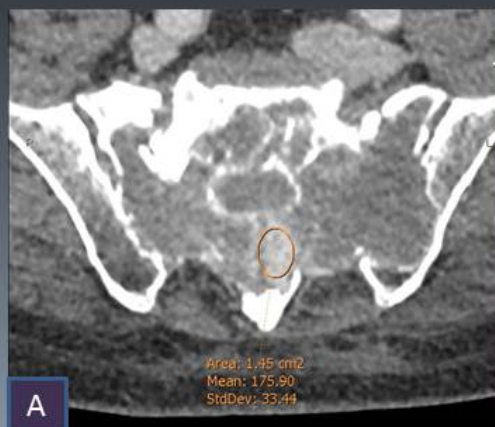
CASO 5: Patrón de captación



- TC-MD con contraste, cortes axiales (A, B y C)
- Marcada disminución tanto del tamaño como de la atenuación de la lesión sacra.

Fig. 18: Caso 5: Patrón de captación

CASO 5: Foco de viabilidad tumoral



-TC-MD con contraste, cortes axiales (A y B)
-Área hipervascular intralesional compatible con foco de viabilidad tumoral (A). Estos hallazgos podrían estar en relación con la mala adherencia terapéutica del paciente. Tras retomar el tratamiento desaparecieron dichos focos hipercaptantes (B).

Fig. 19: Caso 5: Foco de viabilidad tumoral

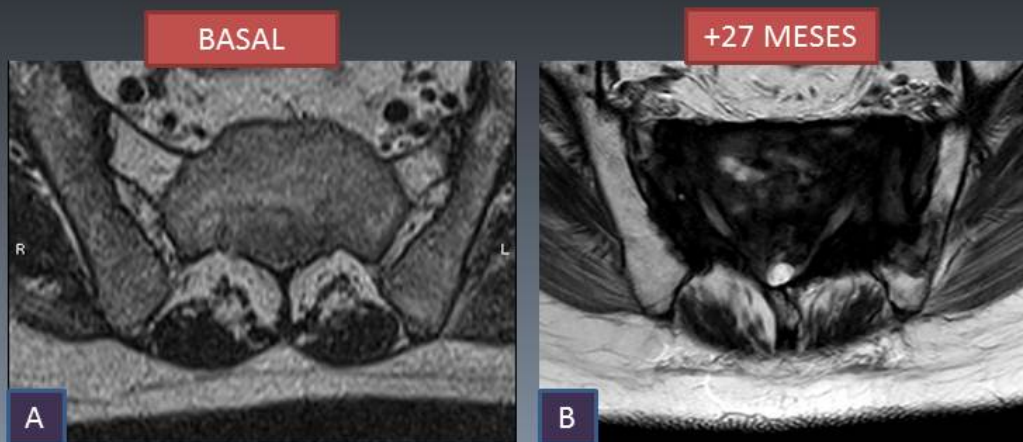
CASO 5: Remodelación ósea



-TC-MD con contraste, cortes axiales, ventana ósea (A, B y C)
-Marcado aumento de la recortización ósea, predominantemente en la porción anterior (◄) y en menor medida en la posterior.

Fig. 20: Caso 5: Remodelación ósea

CASO 5: Cambios en RM



-Resonancia magnética, cortes axiales en secuencia T2, basal y a los 27 meses del inicio del tratamiento.

-Se objetiva una gran disminución de señal de la lesión sacra. En el estudio post-tratamiento se delimita mejor el canal raquídeo sacro, con señal de líquido, que estaba completamente comprimido por el tumor en el examen basal.

Fig. 21: Caso 5: Cambios en RM

CRITERIOS RECIST

Respuesta	Definición
RC (respuesta completa)	Desaparición de todas las lesiones diana.
RP (respuesta parcial)	Disminución tamaño $\geq 30\%$ en la suma de los diámetros mayores de las lesiones dianas respecto estudio basal.
EE (enfermedad estable)	No se encuentran criterios de RC, RP o PE
PE (progresión enfermedad)	Aumento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana tomando como referencia la menor suma obtenida registrada durante el seguimiento. Aparición de nuevas lesiones.

Fig. 22: Criterios RECIST

CRITERIOS CHOI

Respuesta	Definición
RC (respuesta completa)	Desaparición de todas lesiones Sin aparición de nuevas lesiones
RP (respuesta parcial)	Disminución tamaño $\geq 10\%$ o disminución densidad UH $\geq 15\%$ Sin nuevas lesiones, sin progresión obvia de enfermedad no medible
EE (enfermedad estable)	No se encuentran criterios de RC, RP o PE
PE (progresión enfermedad)	Aumento del tamaño $\geq 10\%$ sin criterios de RP por densidad tumoral Nuevas lesiones o nuevos nódulos intratumorales

Fig. 23: Criterios Choi

Conclusiones

Es importante reconocer los diferentes patrones de respuesta radiológica al tratamiento con denosumab ya que puede ser la única alternativa terapéutica en TCG irreseccables o recidivantes.

En nuestra experiencia los hallazgos más frecuentes fueron el aumento de la remodelación ósea-calcificaciones intralesionales (100%), la disminución en su densidad (100%) y la disminución en su tamaño (75%).

La disminución de la señal en T2 es poco valorable, ya que sólo se constató en un caso, que además había recibido RDT con intención curativa

Para valoración de la respuesta al tratamiento se recomienda utilizar los criterios de CHOI si el seguimiento se realiza mediante TC-MD y los criterios RECIST para seguimiento ecográfico o por RM.

Bibliografía / Referencias

-The Clinical Approach Toward Giant Cell Tumor of Bone

LIZZ VAN DER HEIJDEN, P.D. SANDER DIJKSTRA, MICHIEL A.J. VAN DE SANDE, JUDITH R. KROEP, REMI A. NOUT, CARLA S.P. VAN RIJSWIJK, JUDITH V.M.G. BOV'EE, PANCRAS C.W. HOGENDOORN, HANS GELDERBLOM

-Radiological and pathological characteristics of giant cell tumor of bone treated with denosumab

Michiyuki Hakozaiki, Takahiro Tajino, Hitoshi Yamada, Osamu Hasegawa, Kazuhiro Tasaki, Kazuo Watanabe and Shinichi Konno

-Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial

T. Ueda, H. Morioka, Y. Nishida, S. Kakunaga, H. Tsuchiya⁴, Y. Matsumoto, Y. Asami, T. Inoue & T. Yoneda

-Giant-cell tumor of bone, anti-RANKL therapy

Armelle Dufresne, Olfa Derbel², Philippe Cassier, Gualter Vaz, Anne-Val é rie Decouvelaere and Jean-Yves Blay

-Giant-cell tumor of bone: treatment options and role of denosumab

Arun S Singh, Neal S Chawla, Sant P Chawla