

# Cambios radiológicos inducidos por el tratamiento del tumor de células gigantes con Denosumab.

## Autores:

Santiago Bonilla Saborido

Jaume Llauger Roselló

Claudia Nuñez Peralta

Sandra Valverde Lavrigen

Jaume Palmer Sancho

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Barcelona



### **Objetivos docentes:**

Describir la epidemiología, histología y radiología del tumor de células gigantes (TCG) óseo.

Describir los cambios radiológicos observados en los pacientes con tumor de células gigantes (TCG) óseo tratados con denosumab y su correlación anatomo-patológica.

### **Revisión del tema:**

El TCG óseo es un tumor benigno pero localmente agresivo que corresponde a un 4% de todos los tumores óseos primarios.

Aproximadamente un 70% de los casos se diagnostican en pacientes jóvenes entre los 20 y 40 años y es muy inusual que ocurran antes de los 20 o después de los 55 años.

En la segunda década el TCG usualmente ocurre en mujeres con cartílago de crecimiento cerrados.

Se localiza con más frecuencia en epífisis de huesos largos, siendo la rodilla el lugar más frecuente. Es poco común en huesos cortos de manos y pies.

Es raro en cuerpos vertebrales. El sacro es el sitio más común en el esqueleto axial.

Es inusual en huesos planos y costillas y, en ausencia de una enfermedad de Paget, muy raramente afecta a huesos craneofaciales. Los implantes pulmonares suelen crecer lentamente y son tributarios de escisión quirúrgica.

Otras complicaciones a considerar son la recidiva local y la transformación maligna.

La sintomatología es variada, pudiendo ser asintomático, presentar fracturas de mecanismo patológico, dolor y disminución del rango de movilidad articular, tumoración y sintomatología por compresión.



La histopatología de TCG óseo está caracterizada macroscópicamente como una lesión excéntrica y bien delimitada. Suele ser de textura blanda, friable y de color rojo-marrón con áreas amarillentas. Puede tener extensión al cartílago articular y a la cortical con contorno óseo preservado o no (Fig. 1) (Fig. 2).

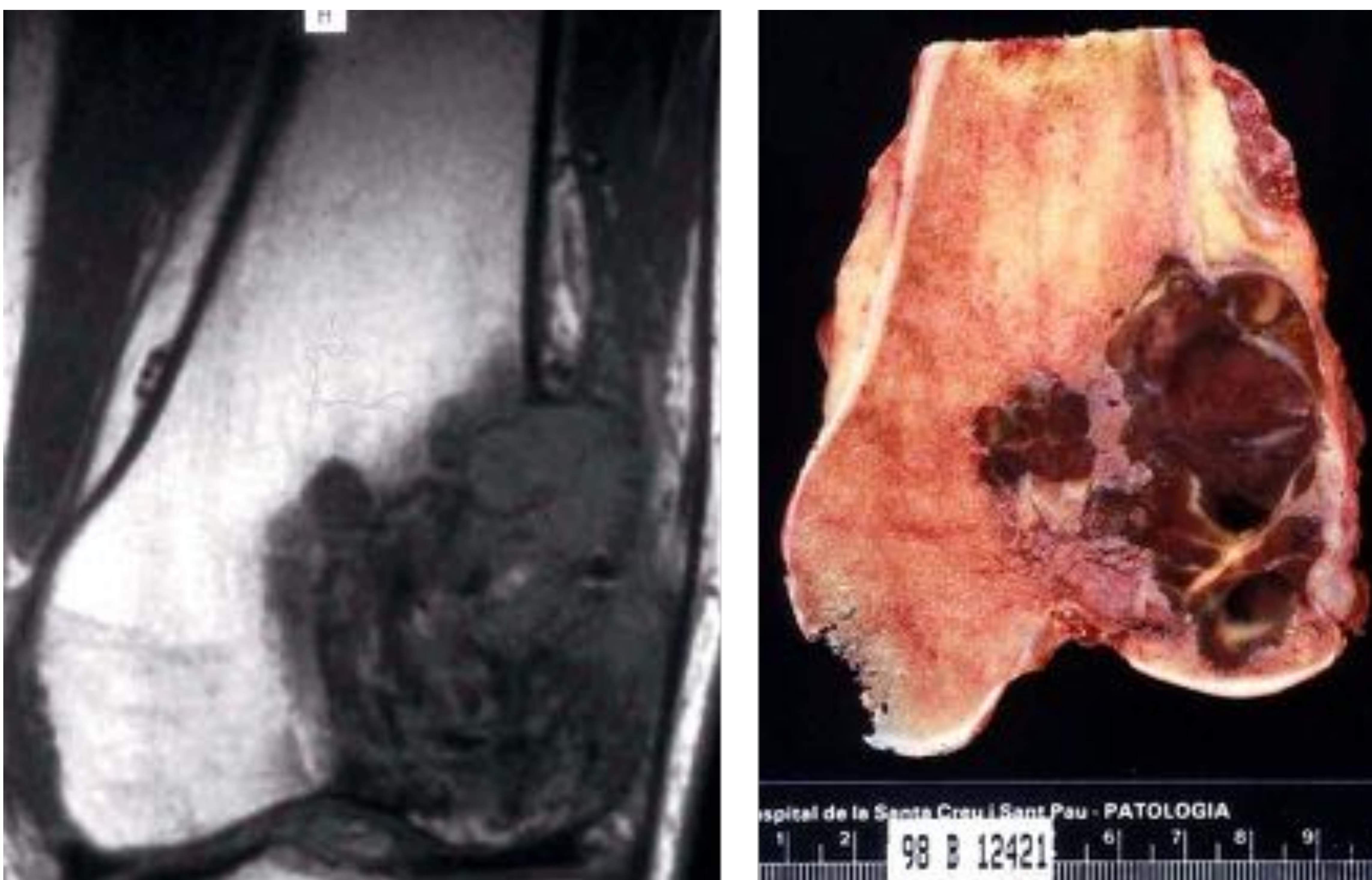


Figura 1. Correlación radio-patológica de un TCG óseo localizado en el cóndilo femoral que condiciona ligero adelgazamiento cortical.

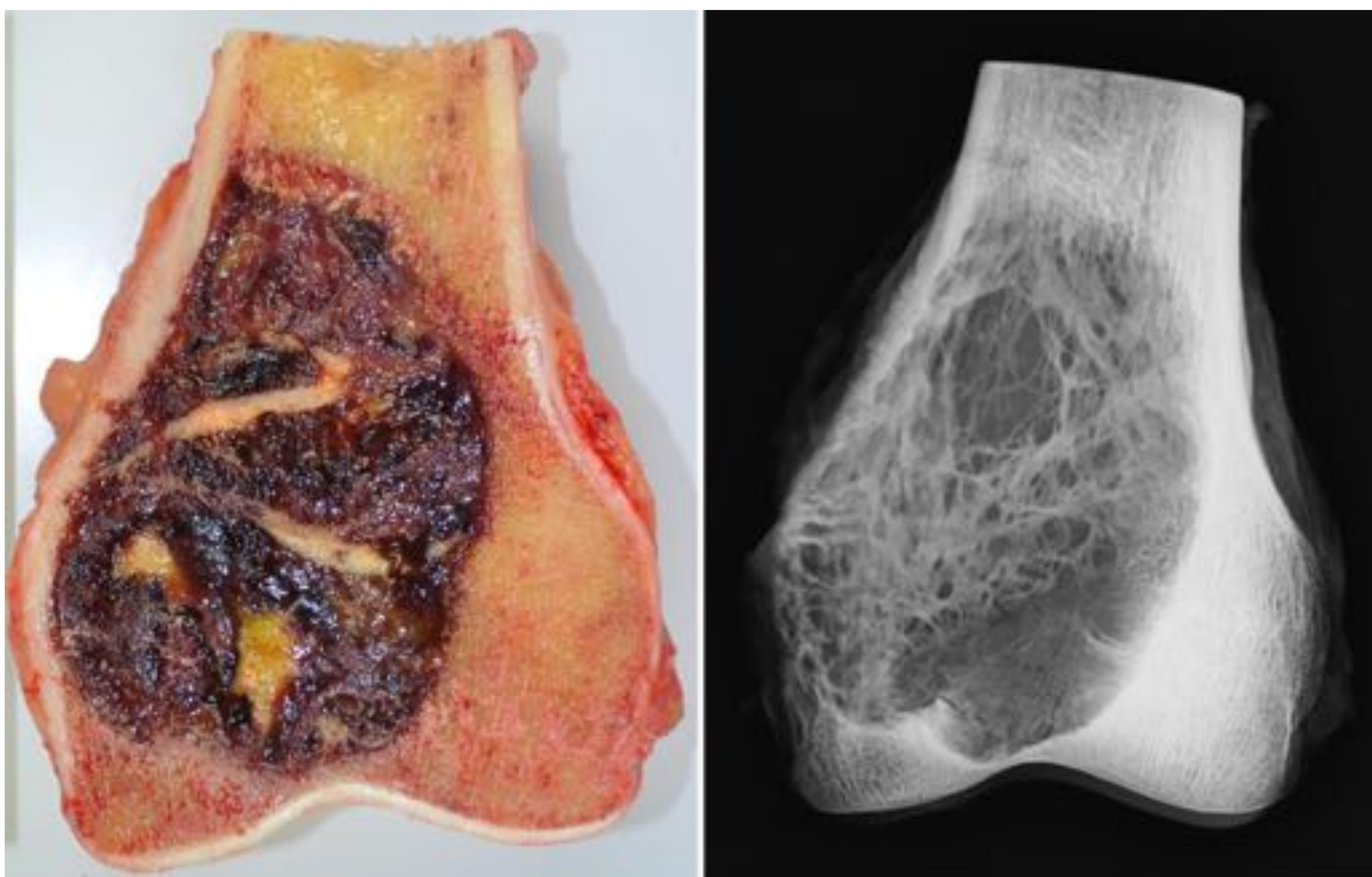


Figura 2. Correlación radio-patológica de un TCG óseo localizado en el cóndilo femoral y región metafisaria.



Microscópicamente el patrón clásico incluye la existencia de una doble población de células mononucleadas ovas y fusiformes entremezcladas con las células gigantes distribuidas de forma uniforme (Fig. 3). Los núcleos de las células estromales y de las células gigantes son similares. En algunos casos existe una población dominante de células mononucleadas ovas pequeñas y escasas células gigantes. Pueden verse ocasionales células bi- o trinucleadas, sugiriendo una transición gradual de algunas células mononucleadas a multinucleadas.

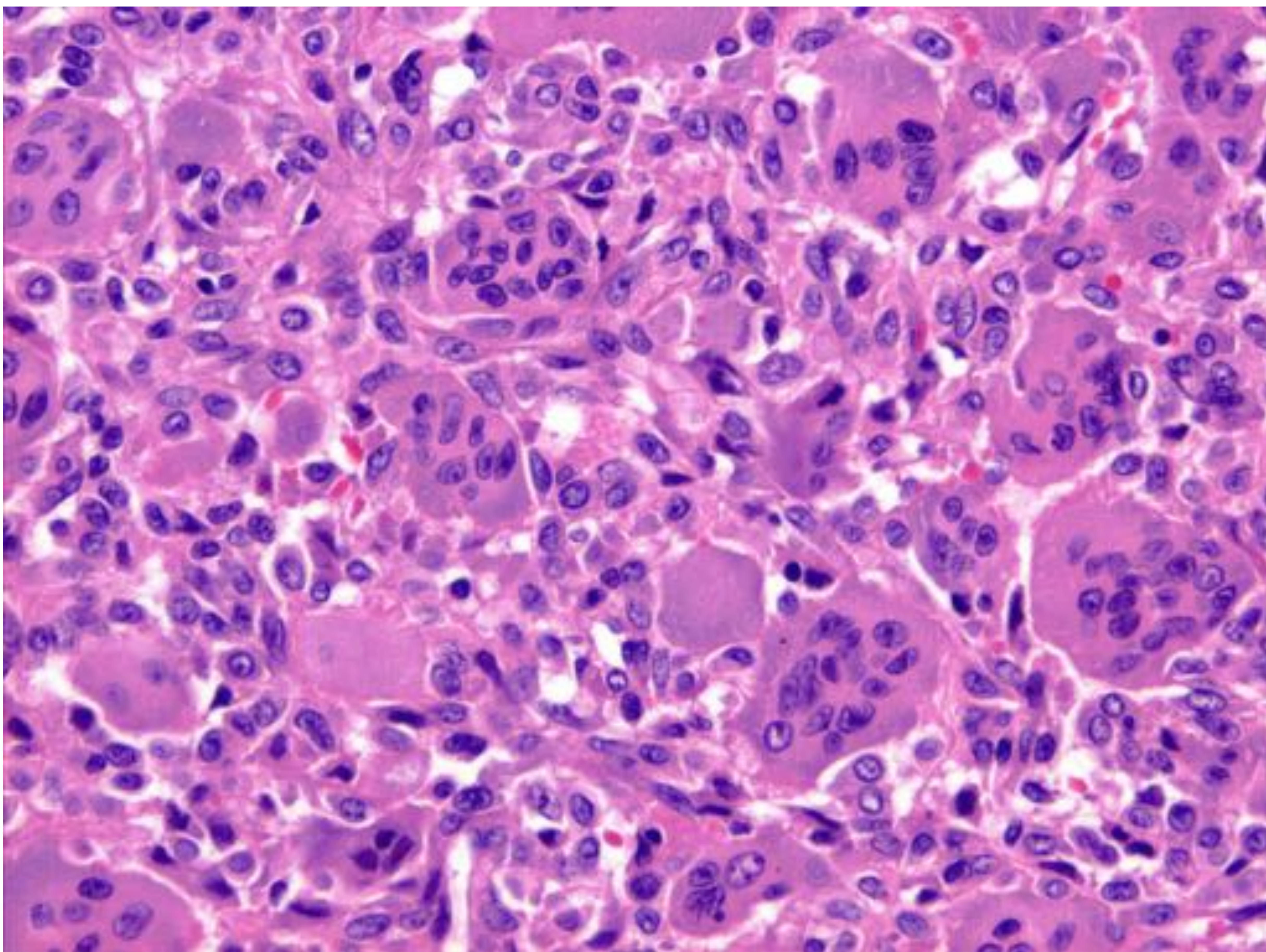


Figura 3. Tinción de hematoxilina-eosina de una lámina de un TCG óseo convencional donde se observa la presencia de dos poblaciones, coexistiendo células gigante multinucleadas y células estromales que muestran núcleos similares a los de las primeras.

Hasta en un 30% de los TCG puede observarse invasión vascular en los tejidos blandos circundantes (Fig.4). Este hallazgo incidental no se correlaciona con agresividad local ni con la aparición de implantes pulmonares.



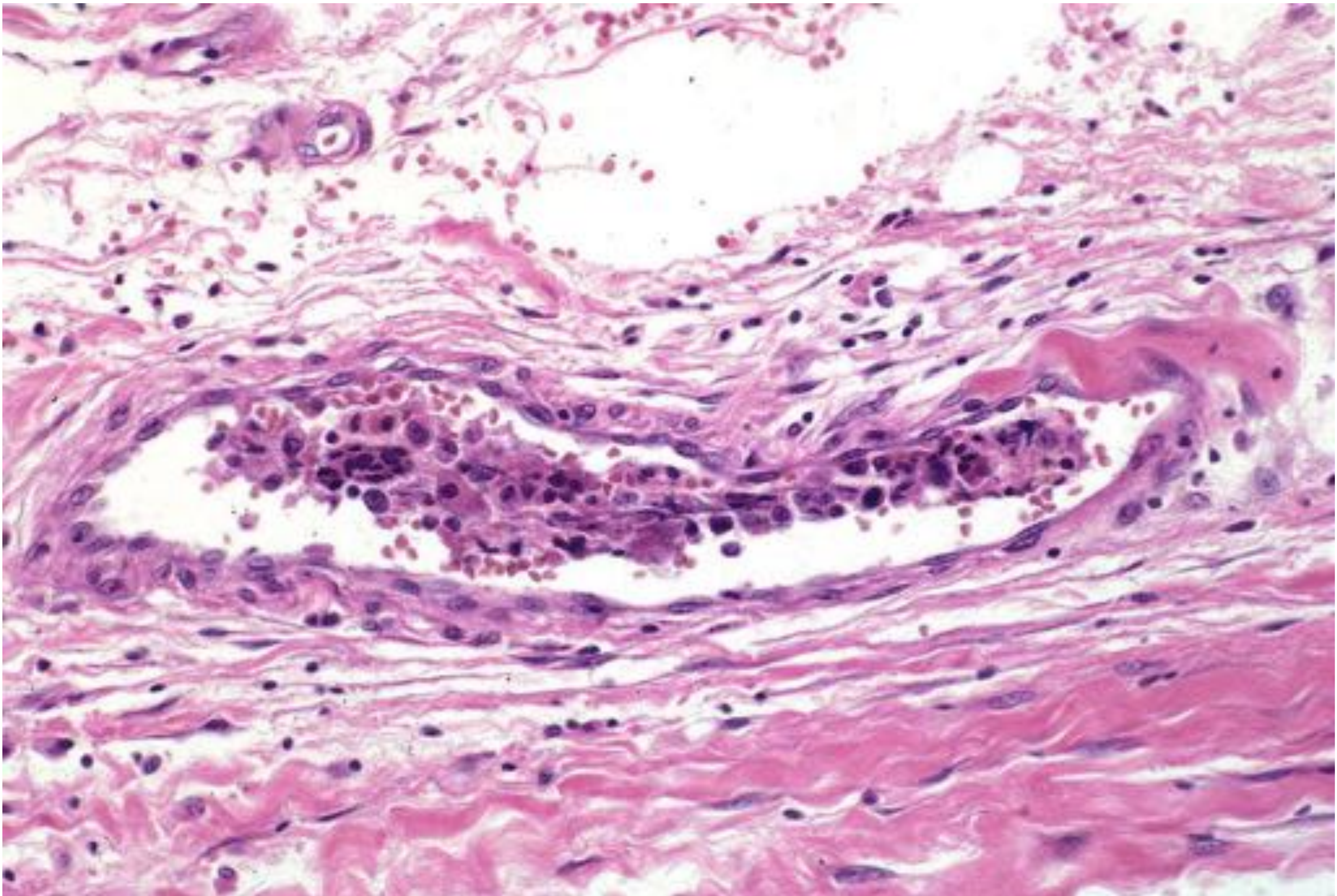


Figura 4. Tinción de hematoxilina eosina de una lámina de un TCG óseo convencional donde se observa la presencia de un vaso con presencia de células gigantes multinucleadas y estromales intravasculares.

El hueso es un órgano dinámico donde la activación de osteoblastos/osteoclastos depende de una numerosa y diversa cascada de factores. Es aquí donde se destaca la interacción RANK (receptor del activador del factor nuclear kappa-B) y su ligando RANKL (Fig. 5). Las células multinucleadas osteoclásticas gigantes (CMOG) y sus precursores expresan RANK. Las células estromales expresan RANKL en grandes cantidades.

Se plantea la posibilidad de que mediante esta interacción se recluten grandes cantidades de CMOG, lo que le otorgaría la característica osteolítica al TCG óseo (Fig 6).

Dados estos hallazgos se introdujo el tratamiento con denosumab como adyuvante terapéutico sistémico; es un anticuerpo humano monoclonal que actúa inhibiendo específicamente la actividad osteoclástica normal o tumoral, dado que interactúa con RANKL, lo que evita la migración y activación de células osteoclásticas y así un microambiente favorecedor de lisis ósea (Fig. 7).



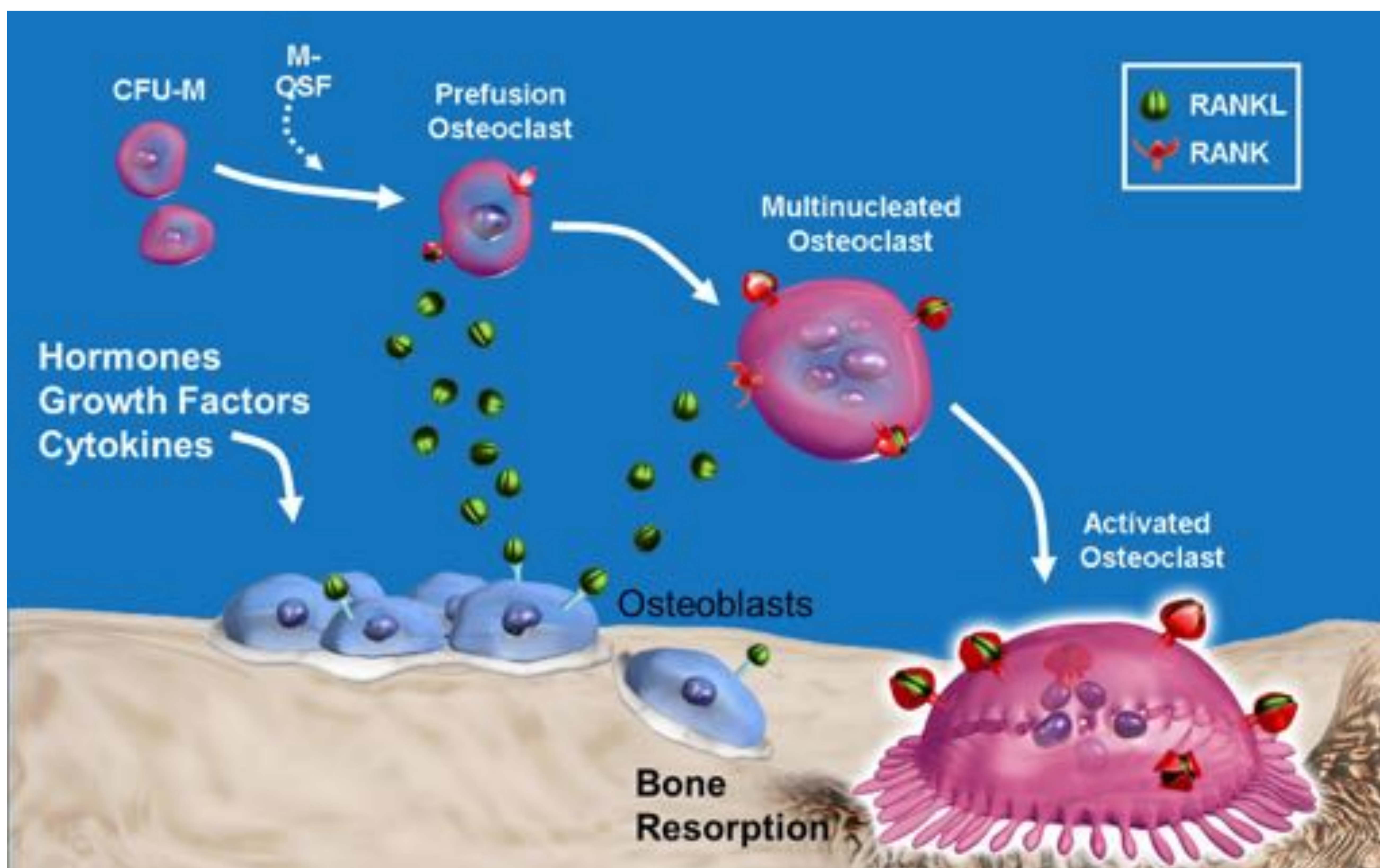


Figura 5. Imagen donde se realiza un esquema normal de la activación de los osteoclastos a través de la secreción de RANK por los osteoblastos.

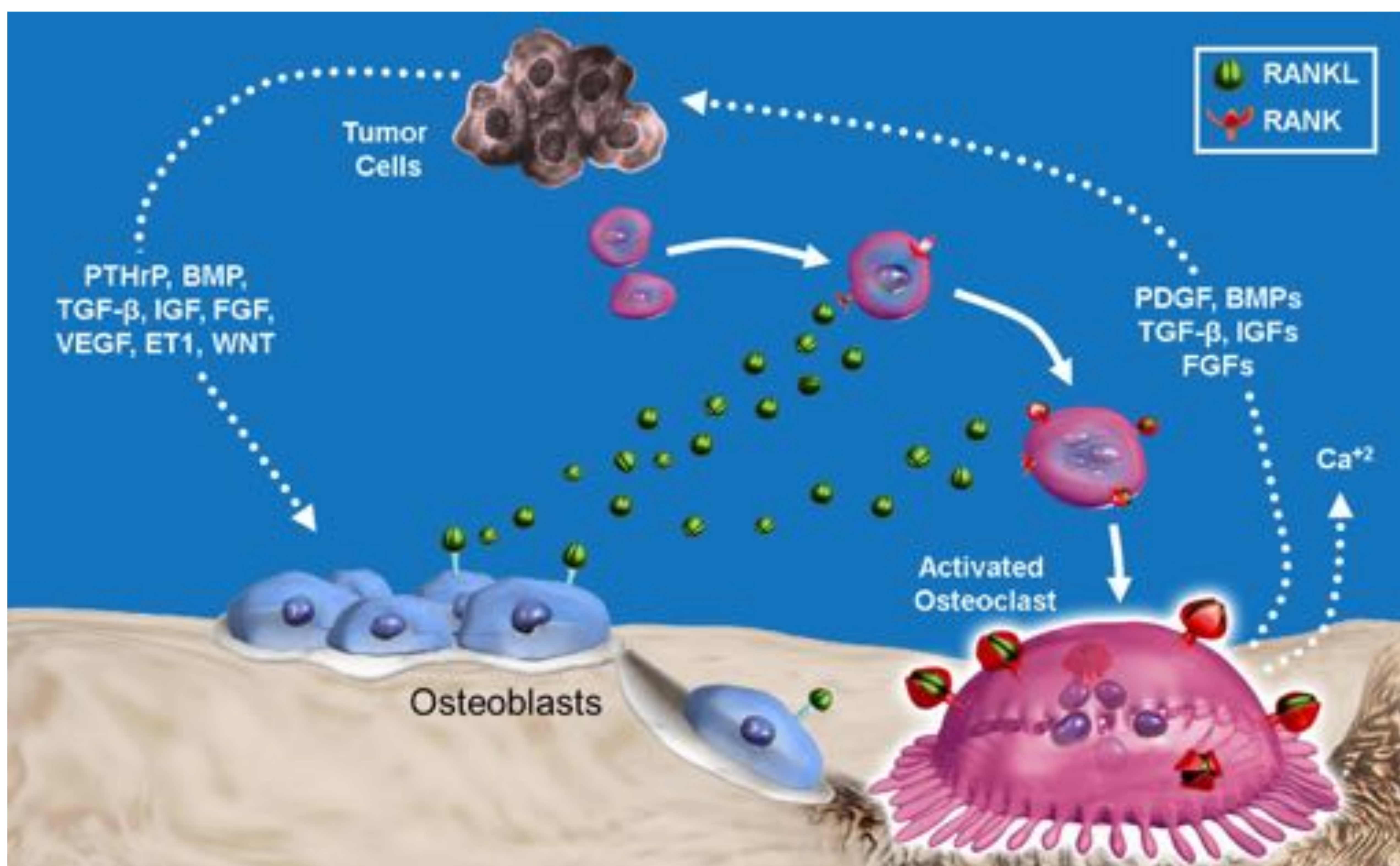


Figura 6. Imagen donde se realiza un esquema que intenta explicar la destrucción ósea tras la interacción de las células tumorales con los osteoclastos y los osteoblastos de la matriz ósea.



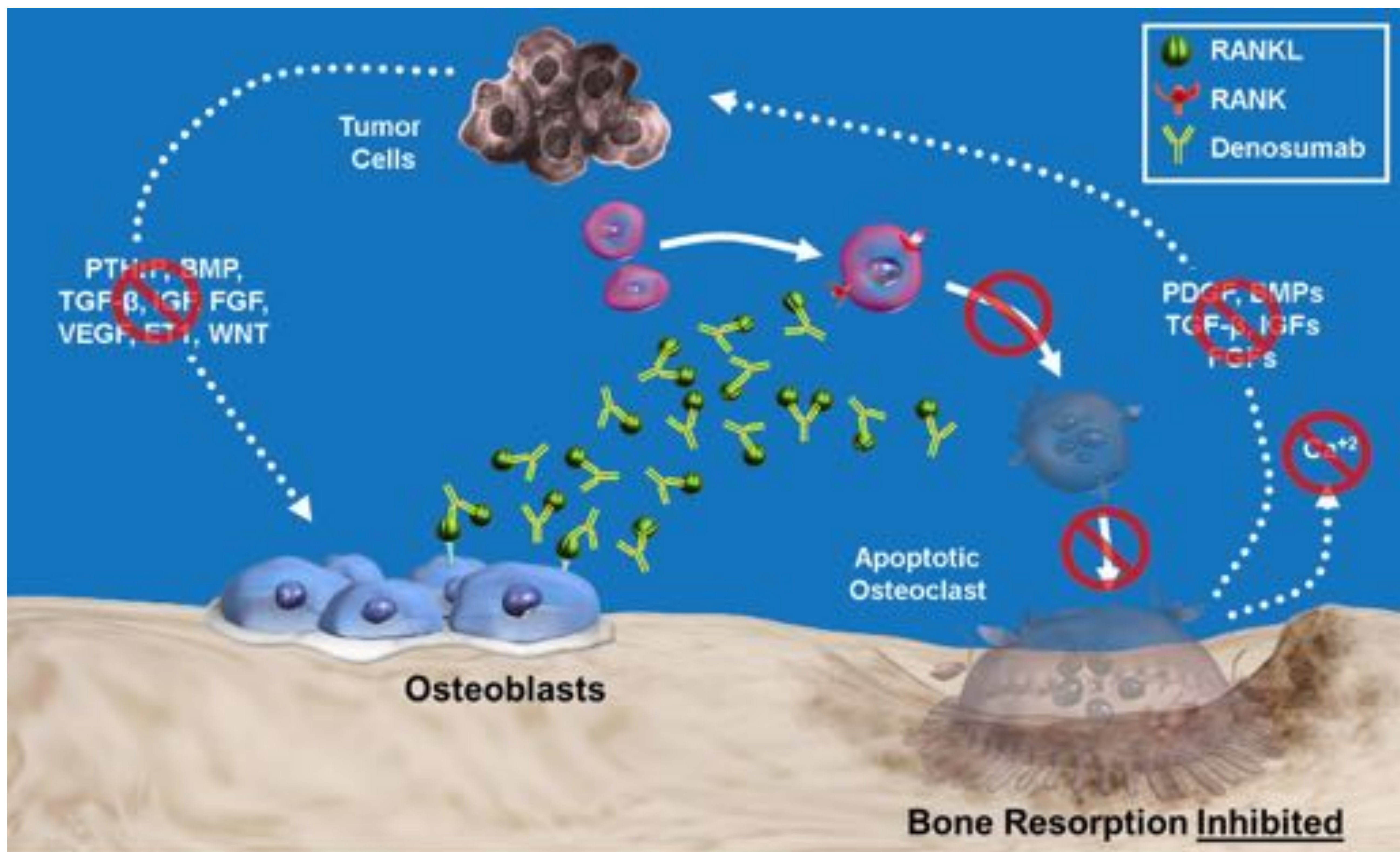


Figura 7. Imagen donde se realiza un esquema del mecanismo de acción de denosumab en el caso de los TCG óseos.

En la bibliografía publicada sobre el uso de denosumab en TCG óseo se evidenció una marcada respuesta clínica (reducción del dolor o mejoría de la función articular). Se destacan cambios histopatológicos como son la sustitución de tejido tumoral por óseo; dichos cambios fueron evidenciados en los estudios de imagen.

Dado los datos anteriores realizamos un estudio retrospectivo de 20 pacientes con TCG óseo con confirmación histología previa al tratamiento con denosumab entre los años 2009 y 2016. De los veinte pacientes 13 eran mujeres y 7 hombres con una media de 39 años (rango de 18 – 67 años) .

Las indicaciones del tratamiento en nuestro estudio fueron pacientes con enfermedad diseminada pulmonar (n:2), recidiva tumoral( n:6), enfermedad inicialmente no resecable ( n:4) o para permitir el tratamiento mediante curetaje e injerto en pacientes inicialmente candidatos a cirugía de resección (lesiones tipo III en la escala de Campanacci) ( n:8 ).



El 50% de los pacientes mostraron cambios radiológicos visibles tras el tratamiento con denosumab, mientras el resto mostró estabilidad radiológica sin signos de progresión.

El seguimiento se realizó mediante RX, TC o RM según las características del paciente, y posterior correlación con los hallazgos patológicos. Según la prueba de imagen se analizaron diferentes características tumorales.

El TCG se presenta como una lesión lítica, pseudotrabeculada, excéntrica, con estrecha zona de transición. No tiene un borde esclerótico (aparece en menos del 1%), aunque en ocasiones puede observarse un fino borde. Causa, en casi todos los casos, expansión ósea y adelgazamiento de la cortical y tampoco es infrecuente observar interrupción de la misma con irrupción del tumor a las partes blandas. Presenta una matriz tumoral con ausencia de mineralización.

La RX simple se usó para el estudio del tamaño, del grosor cortical y de la densidad del tumor. En los pacientes que mostraron respuesta al tratamiento se pudo observar una reconstitución y engrosamiento cortical y aumento de la densidad de la matriz tumoral (Fig 8).

El TC mostró con más detalle de los hallazgos observados por la RX, sobre todo los cambios en la mineralización de la matriz tumoral, predominantemente de forma periférica, y un progresivo engrosamiento de la cortical (Fig 9).

Las ventajas sobre la radiología convencional son la mejor delineación del tumor, la valoración de las partes blandas y la estadificación de los TCG pudiendo valorar la diseminación pulmonar.

La TC también se usó en el diagnóstico y seguimiento de las metástasis pulmonares. En dos casos se observó reducción del volumen de las lesiones e incluso en uno de ellos se mostró desaparición de las múltiples metástasis pulmonares (Fig. 10).





Figura 8. Caso 1: Paciente mujer de 40 años con TCG humeral distal. A) Radiografía anteroposterior que muestra una lesión lítica humeral distal con disminución del grosor cortical. B) Radiografía anteroposterior de control tras tratamiento con denosumab y deformidad humeral distal tras fractura consolidada. Se observa reconstitución cortical, engrosamiento cortical y aumento de la densidad ósea.

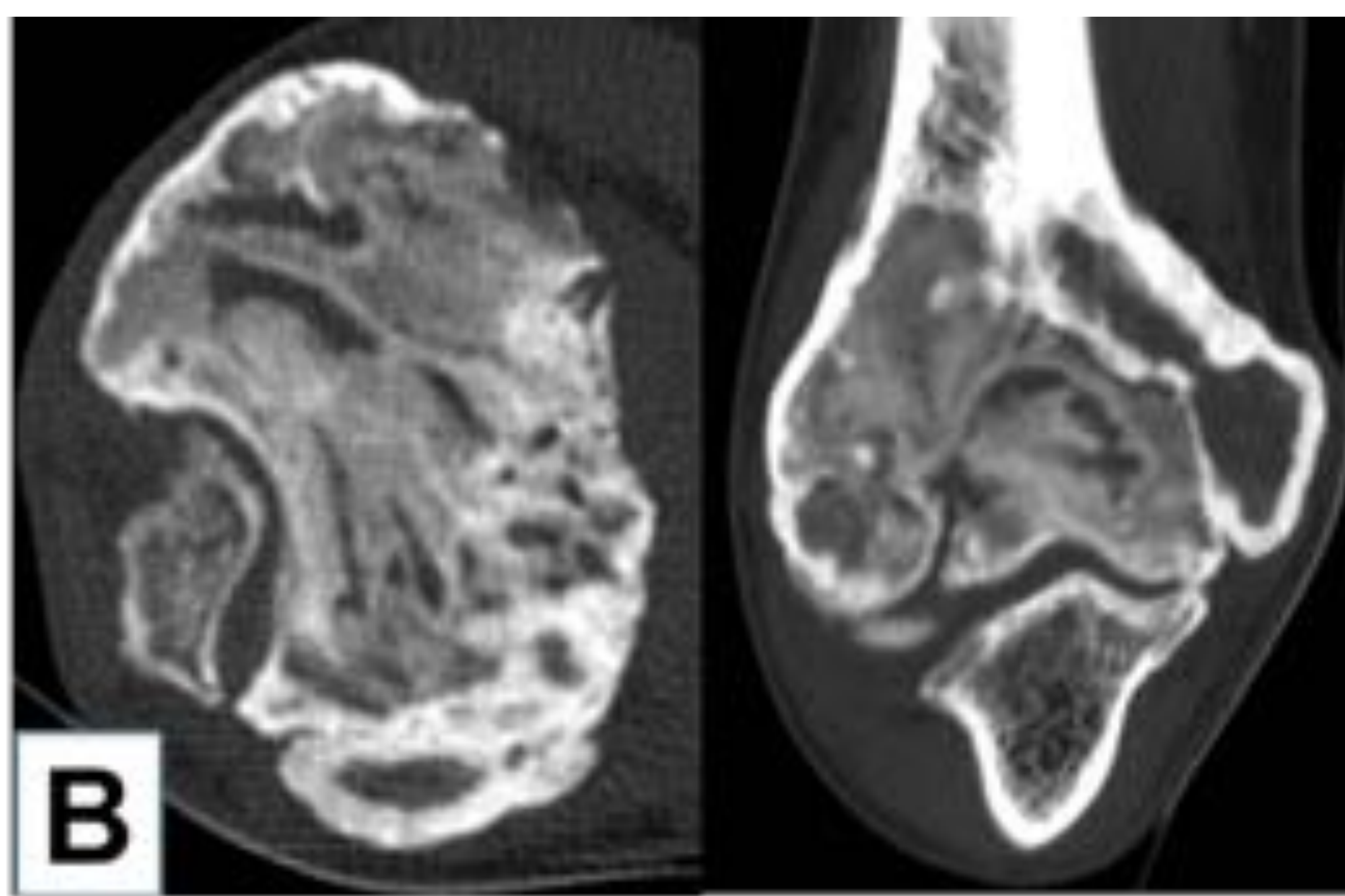
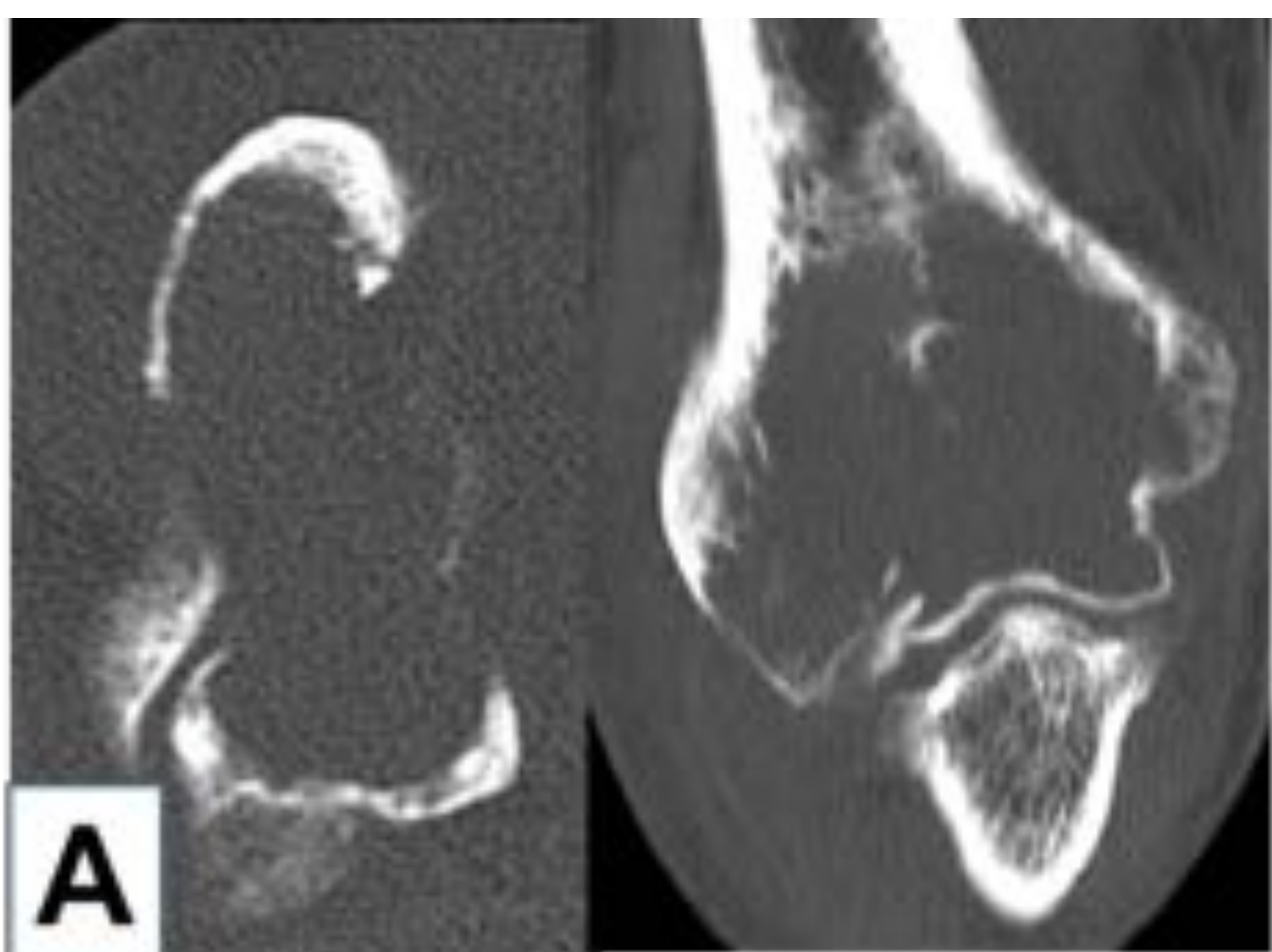


Figura 9. Caso 1: Estudio mediante TC de la lesión lítica humeral distal. A) Corte axial y reconstrucción coronal humero distal que muestran una extensa lesión lítica con erosión y adelgazamiento cortical. B) Corte axial y coronal tras tratamiento con denosumab que muestra reconstitución cortical, engrosamiento cortical y mineralización de la matriz tumoral.



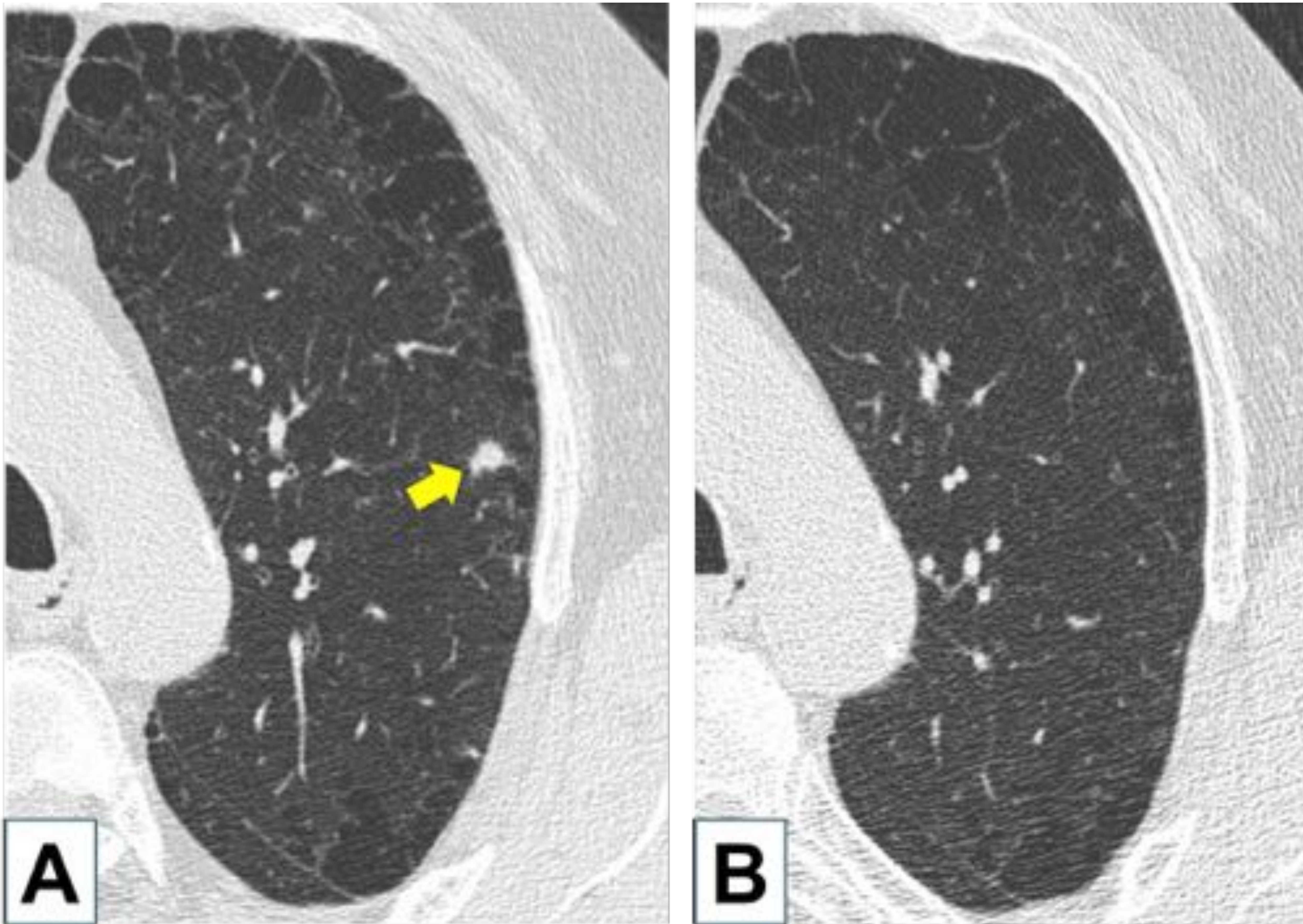


Figura 10. Paciente de 67 años con TCG rodilla con diseminación pulmonar. A) Corte axial TC torácico que muestra imagen nodular (flecha amarilla) en LSI sugestiva de corresponder a M1 asociado a enfisema paraseptal. B) Corte axial TC torácico que tras el tratamiento con denosumab muestra desaparición de la M1 pulmonar.

El estudio de las características radiológicas con RM del TCG óseo muestra una señal homogénea hipointensa/ isointensa en secuencias T1 e hiperintensa en T2. Tras la administración de contraste endovenoso se puede observar una importante captación homogénea. Las ventajas sobre la TC es la mejor delimitación de los tejidos blandos afectados.

Tras el tratamiento con denosumab la RM mostró cambios en la señal en las diferentes secuencias (Fig 11). Se observó un aumento de la heterogeneidad de la lesión en las secuencias T1 y T2, con aparición de áreas hipointensas y disminución de la hiperintensidad observada en el T2. En todos los casos se evidenció una disminución de la captación de contraste endovenoso y en algunos la reducción del componente sólido con cambios de la matriz compatibles con necrosis y quistificación.



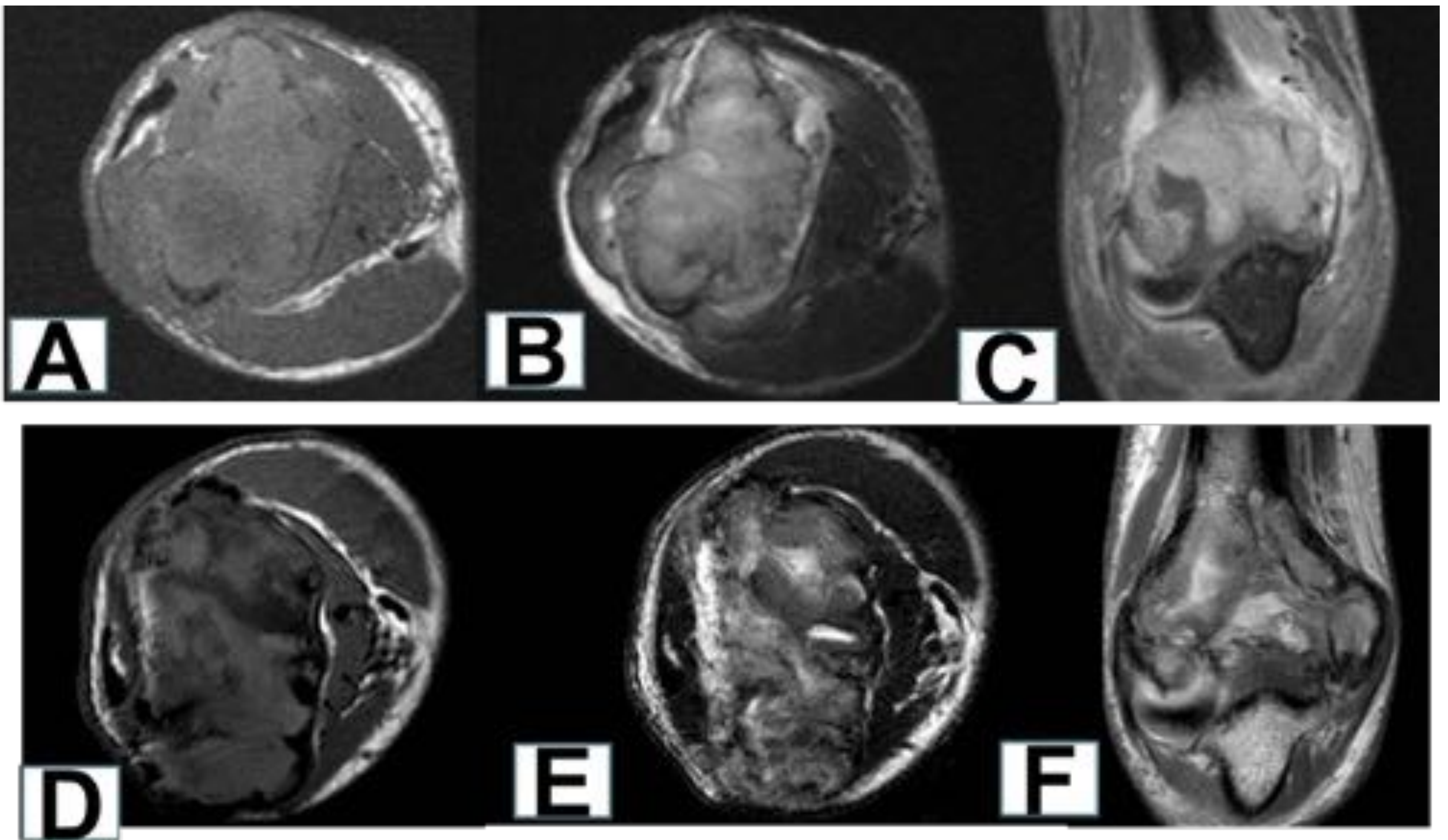


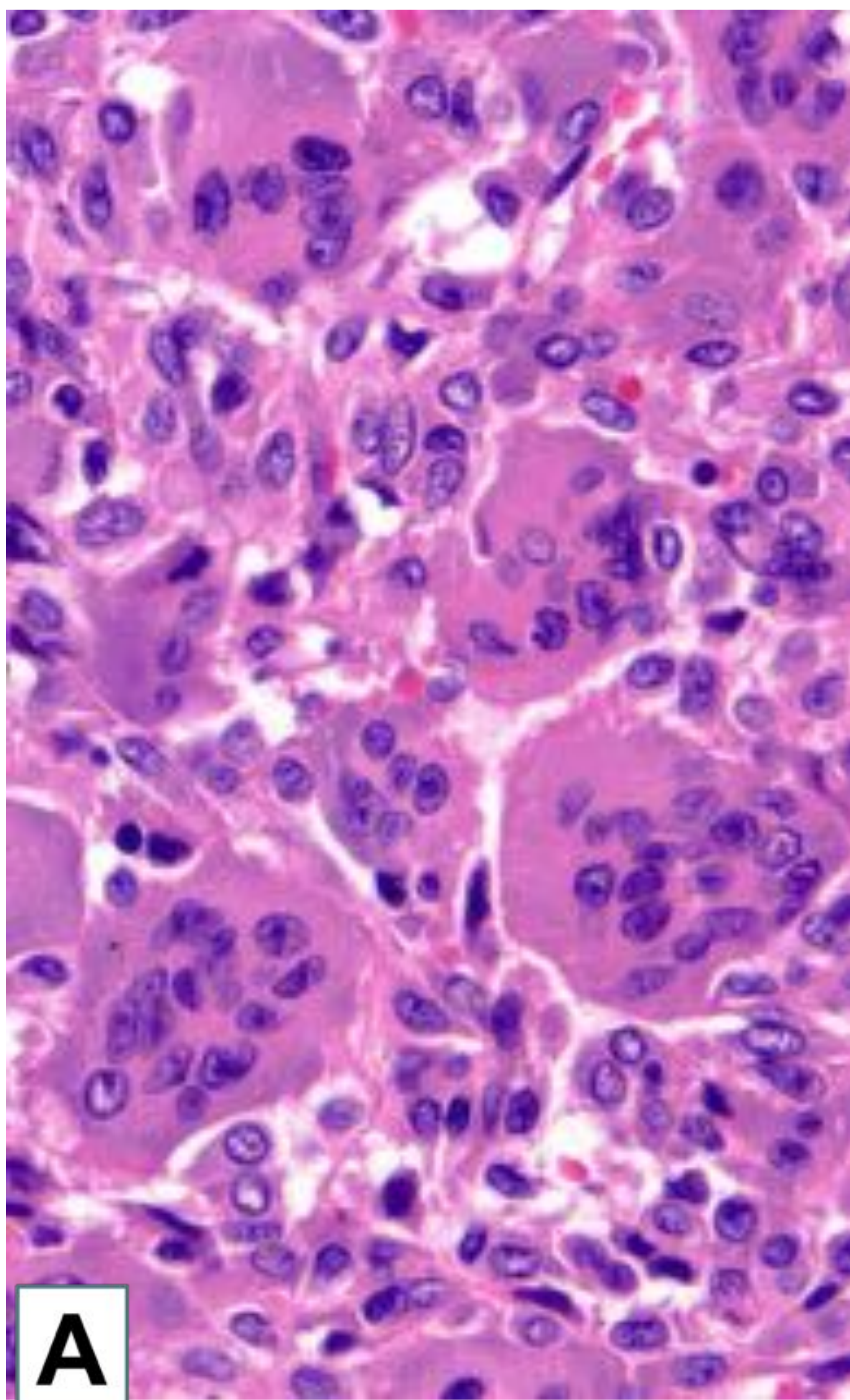
Figura 11. Caso 1: A), B) y C) RM de la lesión humeral distal que muestra una señal intermedia y homogénea en T1 y ligeramente hiperintensa en T2 con importante captación del contraste endovenoso. D), E) y F) RM tras el tratamiento con denosumab que muestra cambio de la señal de predominio periférico secundario a mineralización y con disminución importante de la captación de contraste endovenoso.

Tras el tratamiento con desonumab se practicó cirugía en todos los casos y se realizó reevaluación patológica para el estudio de los cambios histológicos.

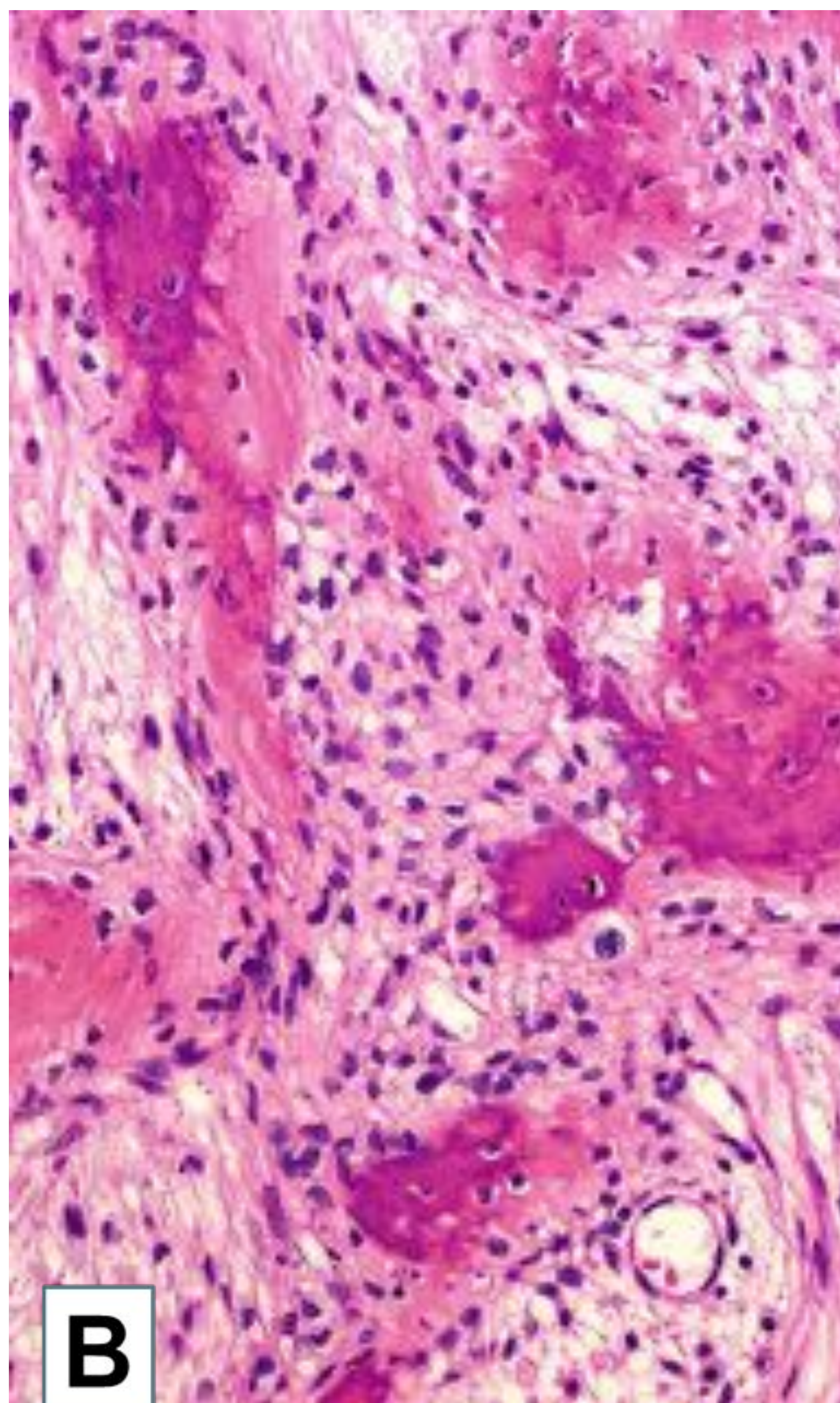
Los cambios predominantes fueron la reducción en el número de células gigantes multinucleadas con neoformación de hueso y también presencia de necrosis tumoral (Fig. 12).

A continuación presentaremos imágenes de otros casos representativos (Fig. 13, 14, 15,16,17,18 y 19).





**A**



**B**

Figura 12. Caso 1: A) Tinción de hematoxilina eosina donde se observa la presencia dos poblaciones, existiendo células gigante multinucleadas con células estromales que muestran núcleos similares. B) Tinción de H-E tras el tratamiento con denosumab donde se observa la presencia de remineralización de la matriz tumoral con disminución del número de células gigantes multinucleadas.



**A**



**B**

Figura 13. Caso 2: Paciente mujer de 23 años con TCG óseo tibial proximal. A) Radiografía anteroposterior que muestra extensa lesión lítica con disminución del grosor cortical. B) Radiografía anteroposterior de control tras tratamiento con denosumab que muestra reconstitución y engrosamiento cortical y aumento de la densidad ósea.



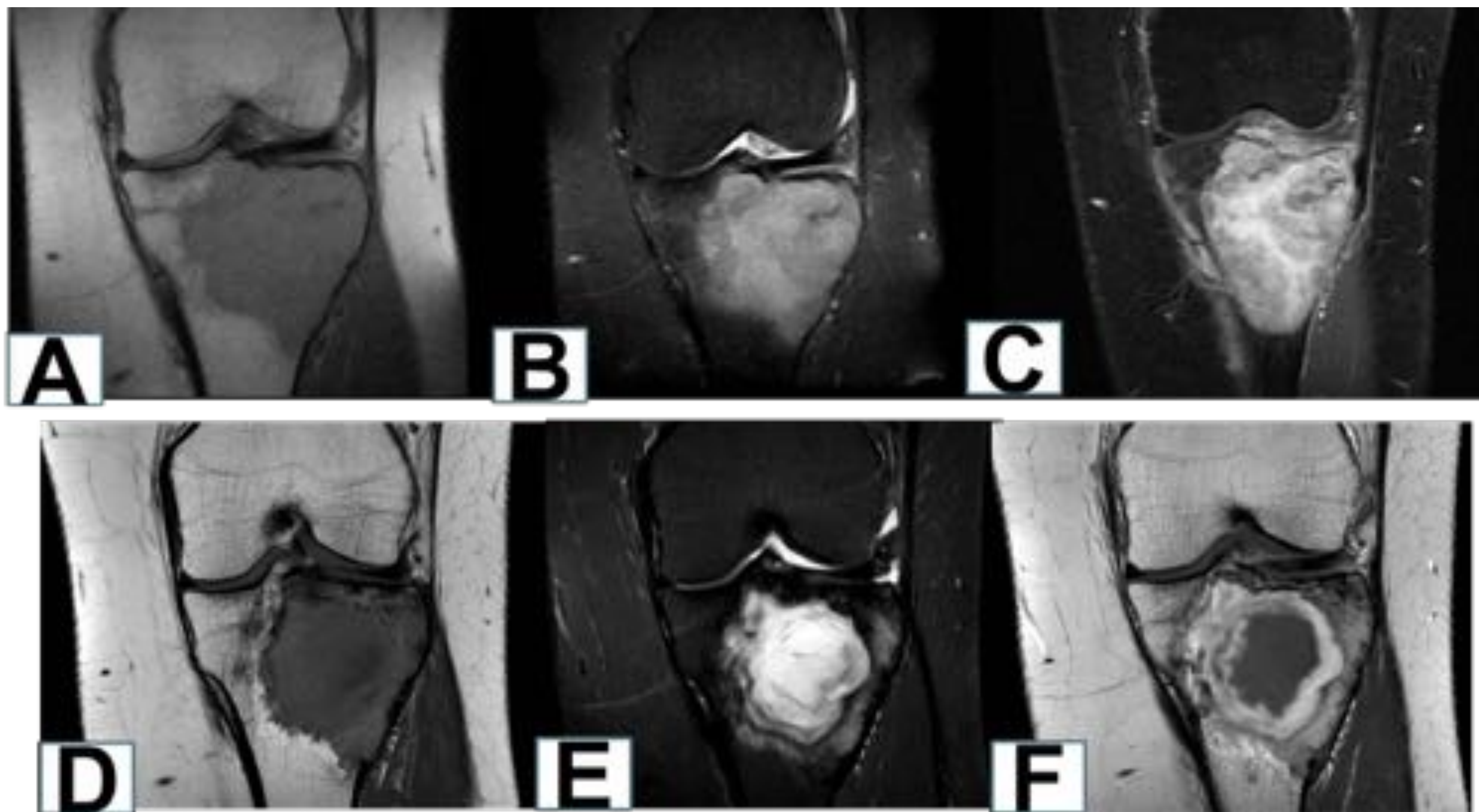


Figura 14. Caso 2: A), B) y C) RM de una lesión en la meseta tibial que muestra una señal intermedia y homogénea en T1 y ligeramente hiperintensa en T2 con importante captación del contraste endovenoso. D), E) y F) RM tras el tratamiento con denosumab que muestra cambio de la señal de predominio periférico secundario a mineralización y con disminución importante de la captación de contraste endovenoso y quistificación central.





Figura 15. Caso 3: Paciente mujer de 20 años con TCG femoral distal. A) Radiografía lateral que muestra una lesión osteolítica femoral distal con disminución del grosor cortical. B) Radiografía lateral de control tras tratamiento con denosumab donde se observa la presencia de un margen escleroso.

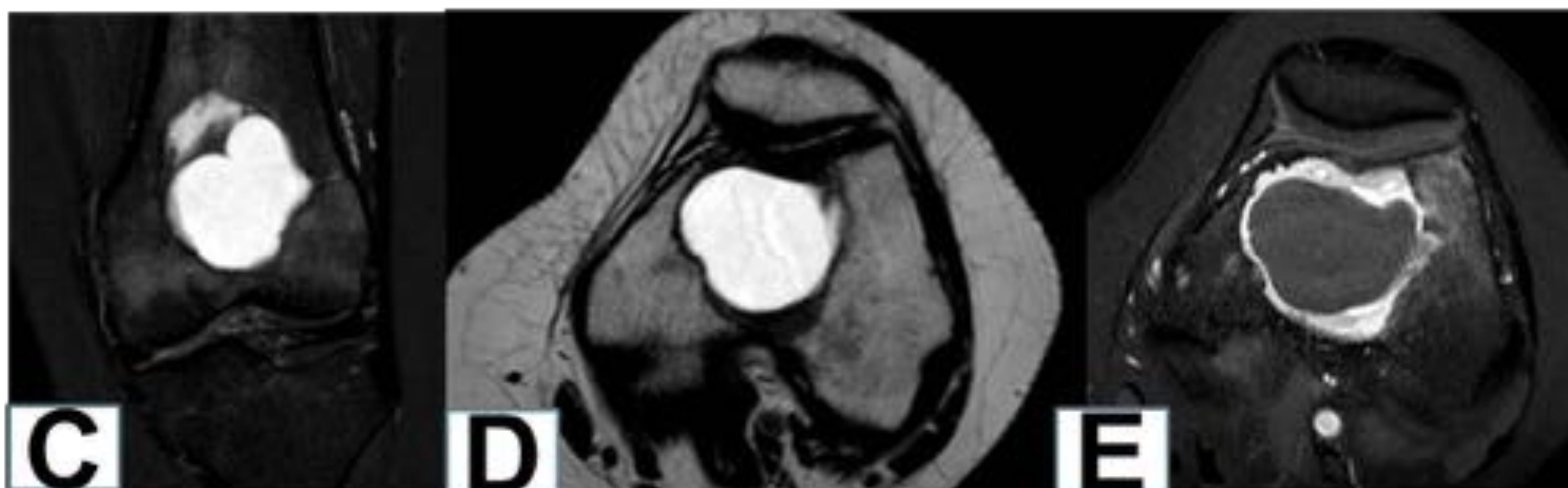


Figura 16. Caso 3: A), B) RM de la lesión femoral distal que muestra una señal ligeramente hiperintensa y heterogénea en T2. C), D) y E) RM tras el tratamiento con denosumab que muestra quistificación central con cambio de la señal de predominio periférico secundario a mineralización y con disminución importante de la captación de contraste endovenoso.



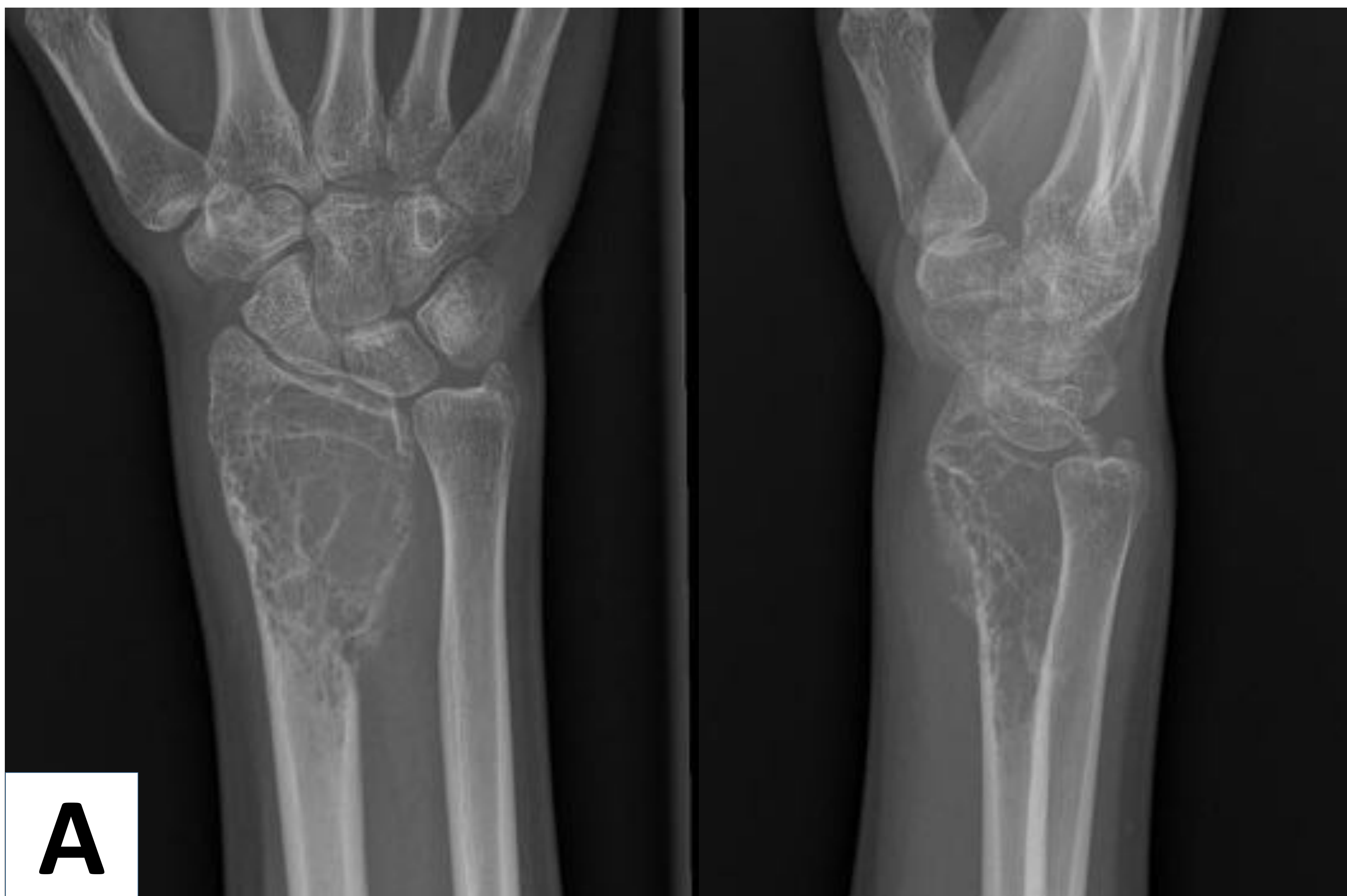


Figura 17. Caso 4: Paciente mujer con TCG óseo radial distal. A) Radiografía anteroposterior y lateral que muestra una lesión lítica epifisaria, excéntrica y expansiva, con disminución del grosor cortical. B) Radiografía anteroposterior y lateral de control tras tratamiento con denosumab que muestra reconstitución y engrosamiento cortical y aumento de la densidad ósea.



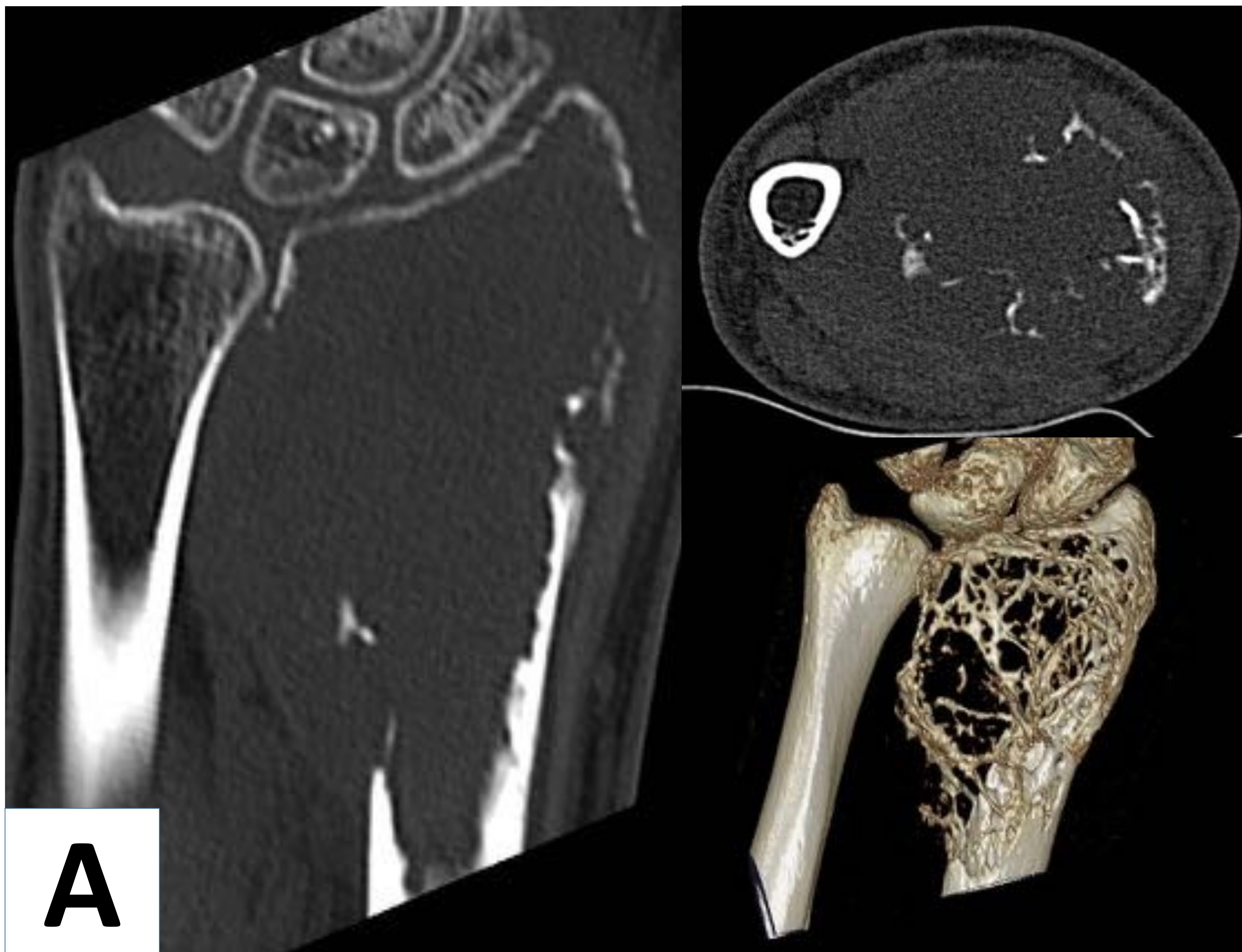


Figura 18. Caso 4: Estudio mediante TC de la lesión lítica radial distal. A) Corte axial y reconstrucción coronal y 3D que muestra una extensa lesión lítica con erosión y adelgazamiento cortical. B) Corte axial y coronal tras tratamiento con denosumab que muestra reconstitución y engrosamiento cortical con mineralización periférica de la matriz tumoral.





Figura 19. Caso 5: Paciente mujer con TCG óseo femoral distal. A) Radiografía anteroposterior y lateral que muestra una lesión lítica epifisaria, excéntrica y expansiva, con disminución del grosor cortical. B) Radiografía anteroposterior y lateral de control tras tratamiento con denosumab que muestra reconstitución y engrosamiento cortical y aumento de la densidad ósea.



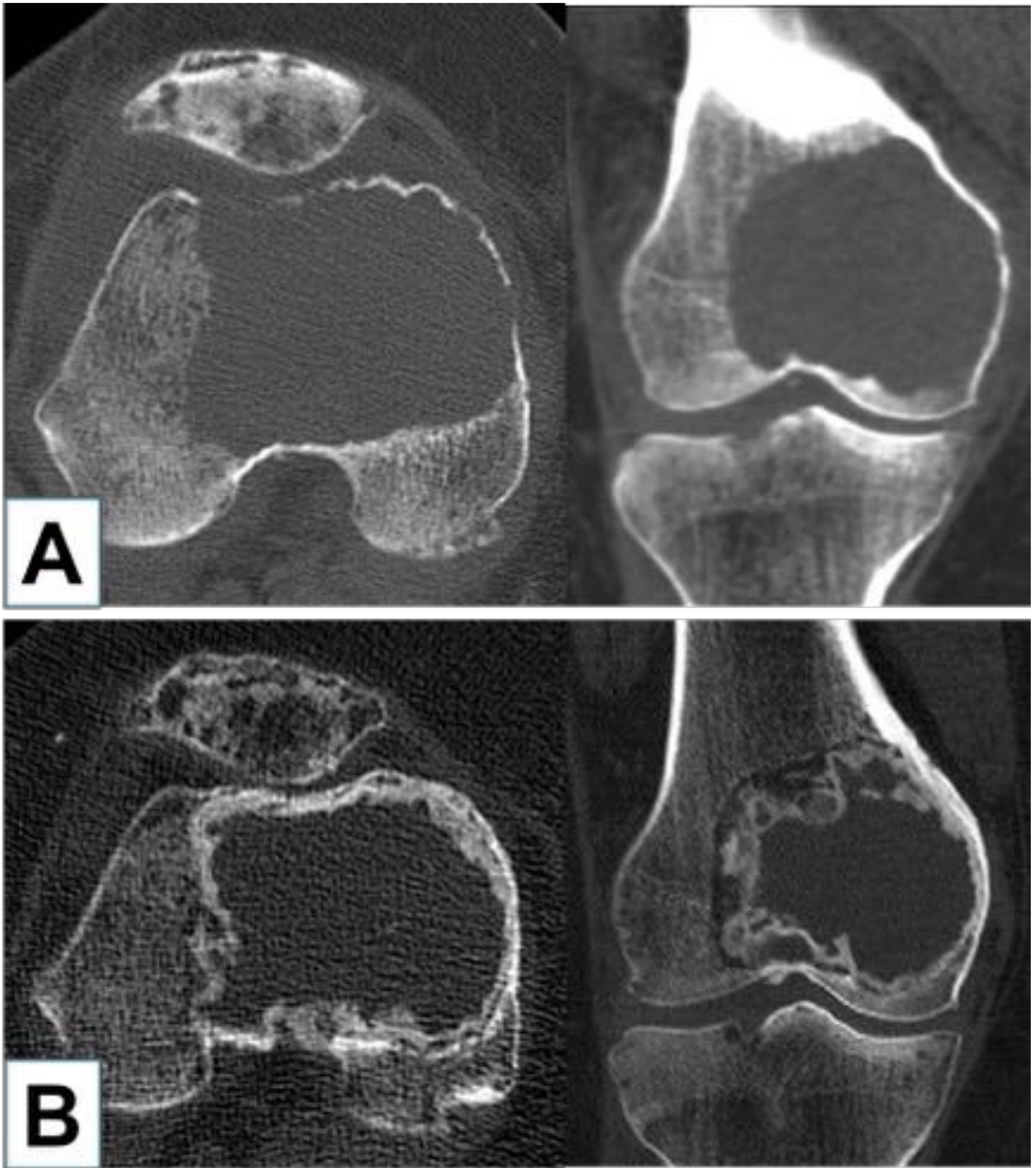


Figura 20. Caso 5: Estudio mediante TC de la lesión lítica femoral distal. A) Corte axial y reconstrucción coronal que muestra una extensa lesión lítica con erosión y adelgazamiento cortical. B) Corte axial y coronal tras tratamiento con denosumab que muestra reconstitución y engrosamiento cortical con mineralización periférica de la matriz tumoral.



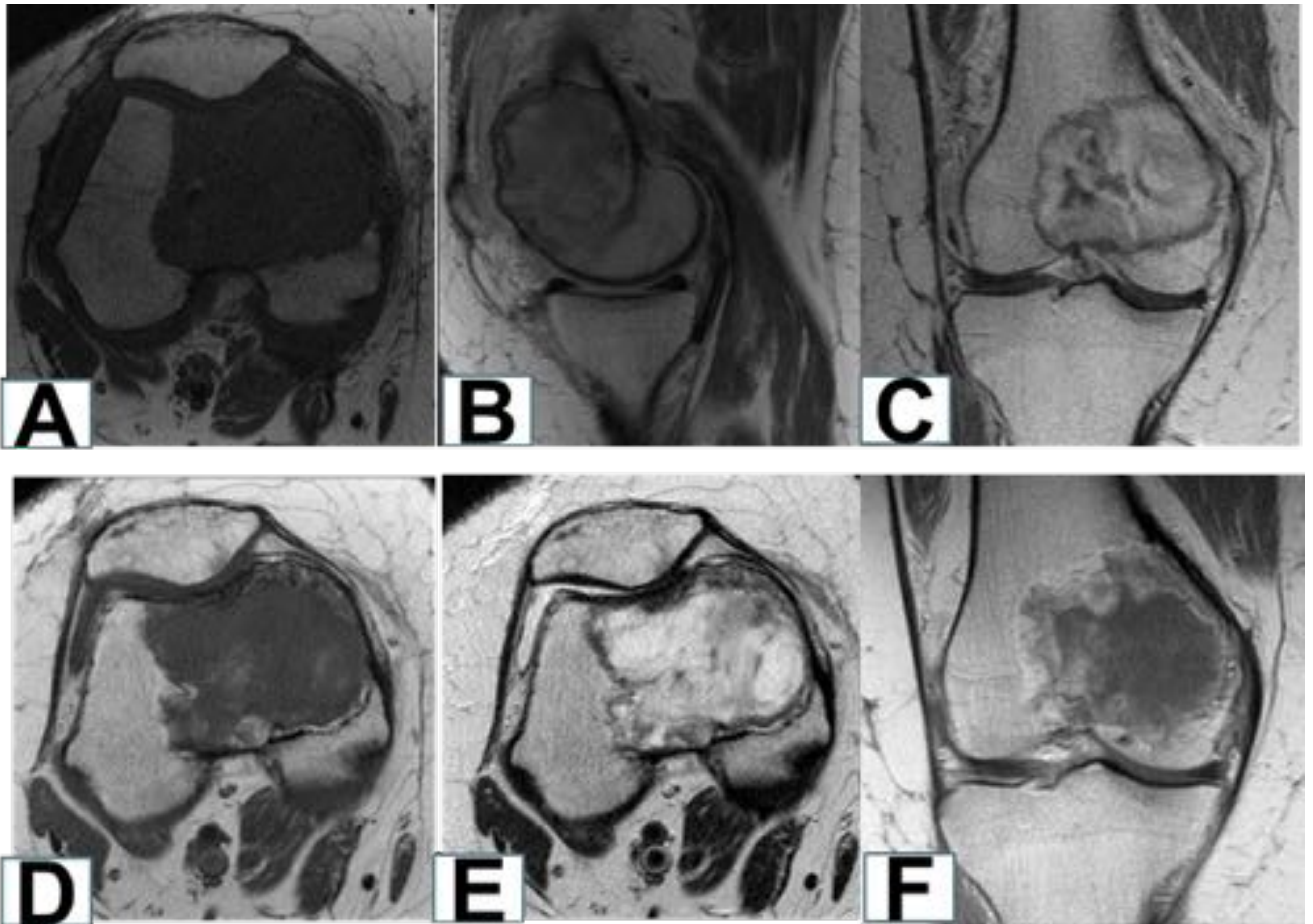


Figura 21. Caso 5: A), B) y C) RM de la lesión femoral distal que muestra una señal intermedia y homogénea en T1 y ligeramente hiperintensa en T2 con importante captación del contraste endovenoso. D), E) y F) RM tras el tratamiento con denosumab que muestra cambio de la señal periférica secundario a mineralización y con disminución importante de la captación de contraste endovenoso.

## Conclusiones:

Tras el tratamiento con denosumab del TCG óseo mostró estabilidad de la lesión en cuanto a su tamaño. En más de la mitad de nuestros pacientes se observaron cambios radiológicos secundarios al tratamiento.

La RX y la TC mostraron engrosamiento cortical y mineralización de la matriz tumoral.

La RM mostró cambios de señal en las diferentes secuencias, disminución de la captación del contraste endovenoso y zonas de necrosis y quistificación.