



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS POST TRATAMIENTO CON
DENOSUMAB EN PACIENTES CON TUMOR DE CÉLULAS
GIGANTES DE UN HOSPITAL ONCOLÓGICO EN PERÚ.

RADIOLOGICAL CHARACTERISTICS AFTER TREATMENT
WITH DENOSUMAB IN PATIENTS WITH GIANT CELL TUMOR
FROM AN ONCOLOGY HOSPITAL IN PERU.

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO
DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN RADIOLOGÍA.

AUTORA

RUTH PAREJA MALDONADO

ASESOR

DR. RAYMUNDO SERNAQUE QUINTANA

LIMA – PERÚ

2024

CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS POST TRATAMIENTO CON DENOSUMAB EN PACIENTES CON TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DE UN HOSPITAL ONCOLÓGICO EN PERÚ.

INFORME DE ORIGINALIDAD

11%

INDICE DE SIMILITUD

9%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

2%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	2%
2	Comité Editorial, Walther Pavón, Guillermo Ramos. "Tumor de Células Gigantes: Tratamiento Ortopédico Quirúrgico en el Hospital Escuela experiencia de 10 años.", Revista Medica de los Postgrados de Medicina, 1970 Publicación	2%
3	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
4	www.jove.com Fuente de Internet	1%
5	Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia Trabajo del estudiante	1%
6	multimedia.elsevier.es Fuente de Internet	1%

7	proyectoscti.concytec.gob.pe Fuente de Internet	1 %
8	Irene García-Morales, Sandra Cases-Mérida, Amalia Pérez-Gil. "Tumor en un dedo de la mano", Piel, 2017 Publicación	<1 %
9	eprints.ucm.es Fuente de Internet	<1 %
10	upc.aws.openrepository.com Fuente de Internet	<1 %
11	Fabio Carboni, Mario Valle, Renato Covello. "Schwannoma híbrido gástrico/perineurioma", Cirugía Española, 2019 Publicación	<1 %
12	Jhulia Farinha Maffini, Maria Eduarda Turczyn De Lucca, Leonardo Cesar Ferreira Antunes, Felipe Antonio Torres Mazzo et al. "Tumor de Células Gigantes do Arco Zigomático em um Paciente Pediátrico: Relato de Caso Raro", Revista Brasileira de Cancerologia, 2022 Publicación	<1 %
13	kennafamily.org Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas Apagado

Excluir bibliografía Apagado

Excluir coincidencias Apagado

2. RESUMEN

El tumor de células gigantes (TCG) es un tumor localmente agresivo y que excepcionalmente puede metastatizar. EL TCG convencional comprende células estromales mononucleares (principal componente neoplásico) que expresan un activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL) que se asocia al receptor RANK en los precedentes de los osteoclastos, que estimulan la formación de osteoclastos, por medio de la señalización RANK-RANKL, lo que le da el aspecto osteolítico clásico del tumor.

El principal tratamiento curativo es quirúrgico, sin embargo, en ubicaciones inaccesibles se ha usado como terapia definitiva el Denosumab a largo plazo, neoadyuvante que es un anticuerpo monoclonal, activa el receptor que inhibe el ligando del factor nuclear Kappa-B (RANK), trabaja para neutralizar la resorción ósea, reduce el tumor, entre otros cambios mejor evidenciados en los estudios de imágenes como radiografía, tomografía y resonancia magnética.

Por ello, mediante un estudio observacional y retrospectivo el objetivo es describir las características radiológicas en el tumor de células gigantes post tratado con el anticuerpo monoclonal Denosumab en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) en el periodo de 2018 - 2023. Al contar con una cantidad de pacientes reducida, se tomará como población de estudio a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y mediante un instrumento de recolección de datos se procederá a completar una base de datos que se usará posteriormente para el análisis estadístico de medidas de resumen como frecuencia, entre otras.

Palabras claves: tumor, células, gigantes, radiológicas, Denosumab, neoadyuvancia

3. INTRODUCCIÓN

El tumor de células gigantes (TCG) simboliza un pequeño porcentaje de los tumores primarios óseos (alrededor del 5%), y cerca del 20% de los tumores benignos de hueso. Por lo general se presenta en adultos jóvenes que oscilan entre la edad de 20 a 40 años, es decir, posterior al cierre de la fisis. Su localización más frecuente en el esqueleto apendicular suele ser el radio y fémur distal y la tibia proximal, apareciendo a nivel epifiso-metafisario y extendiéndose hacia la placa ósea subcondral; y en el esqueleto axial se ubican asiduamente en la columna y sacro. (1, 2)

Entre los años 2013 y 2017, el INEN se reportaron 182 casos de TCG, con un rango de edad de entre 13 a 85 años, con un registro de 6 casos con una edad mayor a 50 años, no habiendo diferencias en la proporción entre el sexo femenino y masculino (90 mujeres y 92 varones); según el Departamento de Estadística y Epidemiología del Cáncer en el INEN.

Según la clasificación de tumores óseos y tejidos blandos de la OMS del 2020, el TCG es un tumor localmente agresivo y que excepcionalmente puede metastatizar. Adicionalmente presenta una división en dos subtipos, el convencional y el maligno. EL TCG convencional comprende tres células: las estromales mononucleares (las reveladas como el principal componente neoplásico), las gigantes similares a los osteoclastos y los macrófagos; las primeras expresan un activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa-B (RANKL) que se asocia al receptor RANK en los precedentes de los osteoclastos, es así que estas

células estimulan la formación de osteoclastos, por medio de la señalización RANK-RANKL, lo que le da el aspecto osteolítico clásico del tumor. (2, 3, 4)

En la presentación clínica, al ser una lesión ósea significativa, condiciona dolor, se asocia a fracturas y finalmente desgaste y desfuncionalización de las articulaciones. El tratamiento curativo es quirúrgico. Un tratamiento seguro resulta ineficaz en aquellos pacientes con lesiones de ubicación irresecable o de difícil abordaje quirúrgico. Las recurrencias locales se incrementan en años posteriores en más del 50% de pacientes que recibieron tratamiento directamente en la lesión y en un menor porcentaje (5%) en pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente con amplia resección del tumor. (5)

El abordaje quirúrgico incluye curetaje, resección de la lesión en bloque. En caso de que la lesión se encuentra en las extremidades, se opta como primera opción terapéutica el curetaje local extenso con adyuvantes intralesionales. En casos en que el TCG se localice en la columna móvil, se escoge la extracción en bloque más amplios márgenes para disminuir el riesgo de recurrencia local, a pesar de que no siempre se logra bordes libres de tumor y las complicaciones asociadas como sangrado, infecciones e incluso daño neurológico. (6)

En ubicaciones del TCG donde no es posible la cirugía o podría causar mayor morbimortalidad, se ha usado como terapia definitiva el Denosumab a largo plazo. El Denosumab es un anticuerpo monoclonal, activa el receptor que inhibe el ligando del factor nuclear Kappa-B (RANK), trabaja para neutralizar la resorción ósea, y puede aplicarse como neoadyuvante para favorecer el curetaje o resección quirúrgica al definir mejor el tumor. Al usar este anticuerpo monoclonal se produce

una nueva cortical y en caso de compromiso de partes blandas, se ve reducido y de esta manera se delimita mejor el tumor, asimismo, dentro de la lesión se conforma una nueva matriz fibro ósea e incrementa la consistencia del tumor, lo que se interpreta mejor en los estudios de imágenes radiográficos y tomográficos; en el caso de la resonancia magnética se prefiere para evaluar los reparos anatómicos adyacentes del tumor y para valorar respuesta al tratamiento, por lo general en conjunto con un estudio tomográfico sin el uso de contraste. (7)

La resonancia magnética es importante para detallar los cambios de respuesta al tratamiento al evaluar con mayor detalle los cambios anatómicos y metabólicos, a pesar de que la nueva formación ósea podría ser visto en una radiografía o tomografía. Otros estudios indicaron que los valores de ADC en la resonancia magnética (coeficiente de difusión aparente) podría revelar características inmunohistóquímicas propias del tumor, lo que podría precisar su agresividad y respuesta al tratamiento antes de empezar el tratamiento neoadyuvante. (8, 9)

Estudios han reportado que los estudios de imágenes utilizados para el seguimiento de los TCG con terapia de Denosumab han sido las radiografías, tomografías, resonancia magnéticas y PET con 18-FDG, no obstante los datos sobre la valoración de las imágenes y el estudio de elección para evaluar apropiadamente la respuesta al tratamiento no esta aún definida. Por ejemplo, Engellau et al. reportaron que la densidad/tamaño de Choi inverso (ICDS) y las pautas de seguimiento con PET sugieren ser el método más sensible y preciso para seguimiento de respuesta al tratamiento en los TCG. (10)

Por todo lo antes mencionado, este estudio tiene como propósito comparar los hallazgos por imágenes (en radiografía, tomografía y/o resonancia magnética) de la respuesta al tratamiento neoadyuvante en el TCG con Denosumab, según las variables mencionadas en los siguientes acápites. Lo cual se espera que repercuta en el futuro en la selección de los estudios de imágenes para evaluar el seguimiento terapéutico tras la administración de este anticuerpo monoclonal y mejorar la precisión de evaluación a la respuesta al tratamiento y, de ser posible, complicaciones asociadas, que se esperaría sea adaptado a los protocolos de manejo del tratamiento neoadyuvante del TCG.

4. OBJETIVOS

a) Objetivo principal

Describir las características radiológicas del tumor de células gigantes posterior al tratamiento con el anticuerpo monoclonal Denosumab en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), en el periodo de 2018 – 2023.

b) Objetivos secundarios

- b.1) Concluir las características radiológicas más frecuentes de presentación en los cambios post tratamiento posterior el uso de Denosumab.
- b.2) Delimitar el estudio radiológico mayormente usado para el seguimiento post tratamiento tras el uso de Denosumab.
- b.3) Precisar el porcentaje de respuesta al tratamiento, por imágenes, consecutivo al uso de Denosumab.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño de estudio:

Estudio observacional descriptivo, serie de casos.

b) Población:

Todos los pacientes diagnosticados con Tumor de células gigantes en el esqueleto axial o extraaxial que hayan recibido tratamiento con Denosumab en el periodo de 2018 – 2023.

b.1) Criterios de inclusión:

Pacientes diagnosticados con Tumor de Células Gigantes que fueron medicados con Denosumab, como terapia neoadyuvante.

b.2) Criterios de exclusión:

Pacientes con el diagnóstico de Tumor de Células Gigantes que no hayan recibido tratamiento con Denosumab.

Pacientes con el diagnóstico de Tumor de Células Gigantes que no cuenten con imágenes de seguimiento posterior al tratamiento con Denosumab.

Pacientes con el diagnóstico de Tumor de Células Gigantes que hayan sido intervenidos quirúrgicamente o que hayan recibido otro tratamiento previo al uso de Denosumab.

c) Muestra:

Se realizará mediante un muestreo no aleatorio por conveniencia.

d) Definición operacional de variables:

1. Ubicación de la lesión: Variable cualitativa

La variable hace referencia al hueso comprometido. En este caso se especificará el hueso comprometido.

2. Edad del paciente: variable cuantitativa continua

La variable hace referencia a la edad cronológica del paciente al momento del diagnóstico. Será medida en años.

3. Sexo del paciente: variable cualitativa

La variable hace referencia al género del paciente. Será registrada como Femenino o Masculino.

4. Tipo de estudio empleado previo al tratamiento con Denosumab: Variable cualitativa

La variable se refiere al estudio radiológico empleado previo al uso de Denosumab. Se usarán como opciones Radiografía, Tomografía o Resonancia

5. Tipo de estudio empleado posterior al tratamiento con Denosumab: Variable cualitativa

La variable se refiere al estudio radiológico empleado posterior al uso de Denosumab. Se usarán como opciones Radiografía, Tomografía o Resonancia

6. Cambios en el tamaño de la lesión posterior al tratamiento con Denosumab: variable cualitativa.

La variable hace referencia al cambio en el tamaño de la lesión, tras el tratamiento con Denosumab. Será registrada como INCREMENTO o DISMINUCIÓN, en caso haya habido aumento de la medida o disminución de la medida, respectivamente.

7. Característica Lítica previo al tratamiento: variable cualitativa

La variable hace referencia a la característica lítica de la lesión previo al inicio del tratamiento, pues es la característica radiológica más común del tumor de células gigantes. Se registrará como SI o NO, según su presentación.

8. Característica Esclerosis post tratamiento: variable cualitativa.

La variable hace referencia a la característica de esclerosis de la lesión posterior al tratamiento con Denosumab, pues es una de las características radiológicas más frecuentes post tratamiento. Se registrará como SI o NO, según su presentación.

9. Invasión Extraósea: variable cualitativa

La variable hace referencia a la invasión extraósea de la lesión previo al tratamiento con Denosumab, pues es una forma de presentación del tumor de células gigantes. Se registrará como SI o NO, según su presentación.

10. Márgenes de la lesión: variable cualitativa

La variable se refiere a los bordes de la lesión previo al tratamiento con Denosumab. Se registrará como Borde bien definido, Cortez delgada sin fractura, Corteza fina

con fractura, Lesiones extraóseas, según su presentación en los estudios por imagen empleados.

11. Calcificaciones: variable cualitativa

La variable hace referencia a la característica de calcificaciones en la lesión posterior al tratamiento con Denosumab, pues es una de las características radiológicas más frecuentes post tratamiento. Se registrará como SI o NO, según su presentación.

12. Unidades Hounsfield (UH) posterior al tratamiento

La variable hace referencia a las UH posterior al tratamiento en aquellos pacientes en los que se realizó un estudio tomográfico. Se empleará Disminuidas o Aumentadas, según se caracterice en el estudio tomográfico previo y posterior al tratamiento.

e) Procedimientos y técnicas

Se revisará las historias clínicas registradas con el diagnóstico de Tumor de células gigantes en el Departamento de Estadística y Epidemiología del INEN, que se confirmará con los reportes del servicio de Anatomía Patológica y se corroborará que hayan recibido tratamiento neoadyuvante con Denosumab; así podrán ser recabada la información requerida según el instrumento de recolección.

f) Aspectos éticos de estudio

Este proyecto se presentará a la aprobación del comité institucional de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el comité de ética del INEN; y una vez

aprobada se procederá a la recolección de datos, que serán utilizados exclusivamente para fines académicos, no se usará de forma ajena a ese propósito.

g) Plan de análisis

La información clínica y epidemiológica será recolectada mediante una tabla de datos que posteriormente será analizada mediante estadísticas de resumen como medidas de frecuencia, medidas de tendencia central y de variabilidad.

Se empleará el programa SPSS para el análisis estadístico de las variables estudiadas y posterior obtención de gráficos.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hakozaki M et al. Radiological and pathological characteristics of giant cell tumor of bone treated with denosumab. *Diagn Pathol* [Internet]. 2014 [Consultado 03 Mar 2024]; 9:111. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4057823/>
2. Van Langevelde K, McCarthy C. Radiological findings of denosumab treatment for giant cell tumours of bone. *Skeletal Radiol* [Internet]. 2020 [Consultado 03 Mar 2024]; 49(9):1345-1358. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7360539/>
3. Van Langevelde K, Cleven A, Navas C, Van der Heijden, et al. Malignant Transformation of Giant Cell Tumor of Bone and the Association with Denosumab Treatment: A Radiology and Pathology Perspective. *Sarcoma* [Internet]. 2022 [Consultado 03 Mar 2024]; 2022: 11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9262566/>
4. Verschoor A, et al. Incidence and demographics of giant cell tumor of bone in The Netherlands: First nationwide Pathology Registry Study. *Acta Orthop* [Internet] 2018 [Consultado 03 Mar 2024]; 89(5): 570-574. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6202770/>
5. Engellau J, Seeger L, Grimer R, Henshaw R, Gelderblom H, et al. Assessment of denosumab treatment effects and imaging response in patients with giant cell tumor of bone. *World J. Surg. Oncol.*[Internet] 2018 [Consultado 03 Mar 2024]; 16: 191. Disponible en: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-018-1478-3>

6. Yuan B, Han S, Yang S, Zhang L, Jiang L, et al. Radiologic and clinical changes after denosumab treatment for giant cell tumors of the mobile spine: a quantitative study. Insights into Imaging [Internet] 2022 [Consultado 03 Mar 2024]; 13:93 Disponible en: <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-022-01226-3>
7. Kalisvaart G, Heijden L, Cañete A, et al. Characterization of denosumab treatment response in giant cell tumors of bone with dynamic contrast-enhanced MRI. Eur. J. Radiol.[Internet] 2023 [Consultado 03 Mar 2024]; 167:111070. Disponible en: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(23\)00384-4/fulltext#secst040](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(23)00384-4/fulltext#secst040)
8. Oguro S, Okuda S, Sugiura H, Matsumoto S, Sasaki A, et al. Giant Cell Tumors of the Bone: Changes in Image Features after Denosumab Administration. Magn Reson Med Sci. [Internet] 2018 [Consultado 03 Mar 2024]; 17(4): 325-330. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6196302/>
9. Lejoly M, et al. Diagnosis and monitoring denosumab therapy of giant cell tumors of bone: radiologic-pathologic correlation Skeletal Radiology [Internet] 2023 [Consultado 03 Mar 2024]; 53: 353-364. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00256-023-04403-7>
10. Alothman M, Althobaity W, Asiri Y, Alreshoodi S, Alismail K, et al. Giant cell tumor of bone following denosumab treatment: assessment of tumor response using various imaging modalities. Insights Imaging [Internet] 2020 [Consultado 03 Mar 2024]; 11: 41. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7046877/#:~:text=Inverse%20Choi%20density%2Fsize%20\(ICDS\)%20is%20a%20suitable%20and,objective%20tumor%20response%20to%20denosumab.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7046877/#:~:text=Inverse%20Choi%20density%2Fsize%20(ICDS)%20is%20a%20suitable%20and,objective%20tumor%20response%20to%20denosumab.)

PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

PRESUPUESTO: el estudio de investigación será autofinanciado.

Requerimiento	Costo
Útiles de escritorio	S/. 100.00
Laptop/Internet	S/. 2 000.00
Llamadas telefónicas/Coordinación	S/. 100.00
Estudio estadístico	S/. 250.00
TOTAL	S/. 2 450.00

CRONOGRAMA:

	2024					
	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Organización del trabajo de investigación, presentación al SIDISI y levantamiento de observaciones	X	X	X	X		
Presentación al comité de ética del INEN y de la UPCH			X	X		
Aprobación de los comités de ética y Recolección de datos/revisión de historias clínicas				X	X	
Procesamiento/análisis e interpretación de datos				X	X	
Elaboración del informe final					X	
Comunicación de los resultados/informe final					X	X

ANEXOS

TABLA DE VARIABLES.

Variable	Definición de variable	Tipo de variable	Escala	Forma de registro
Ubicación de lesión	Hueso comprometido	Cualitativa	Nominal	Húmero Radio Fémur Tibia Peroné

				Columna vertebral Huesos de la pelvis Huesos de la mano y muñeca Huesos del pie
Edad	Edad al diagnóstico en años	Cuantitativa continua	Razón	0-09 años 10-19 años 20-29 años 30-39 años 40-49 años 50 a más
Sexo	Sexo del paciente	Cualitativa	Nominal	Varón Mujer
Estudio radiológico inicial	Tipo de estudio radiológico empleado	Cualitativa	Nominal	Radiografía Tomografía Resonancia magnética
Estudio radiológico post tratamiento	Tipo de estudio radiológico empleado	Cualitativa	Nominal	Radiografía Tomografía Resonancia magnética
Tamaño de la lesión	Variación de la medida de la lesión tumoral antes y después del tratamiento	Cualitativa	Nominal	Incrementó Disminuyó
Lítica	Característica radiológica de la lesión en el estudio radiográfico o tomográfico	Cualitativa	Nominal	Si No
Esclerosis	Característica radiológica de la lesión en el estudio radiográfico o tomográfico	Cualitativa	Nominal	Si No

Invasión extraósea	Característica radiológica de la lesión en el estudio radiográfico, tomográfico o de resonancia magnética	Cualitativa	Nominal	Si No
Márgenes de la lesión	Característica radiológica de la lesión en el estudio radiográfico, tomográfico o de resonancia magnética	Cualitativa	Nominal	Si No
Calcificaciones	Característica radiológica de la lesión en el estudio radiográfico o tomográfico.	Cualitativa	Nominal	Si No
Unidades Hounsfield	Característica radiológica de la lesión en el estudio tomográfico, se evaluará su cambio antes y después del tratamiento.	Cualitativa	Nominal	Incrementó Disminuyó

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad del paciente		Sexo del paciente	
Ubicación de la lesión	a) Húmero b) Radio c) Fémur		

	<ul style="list-style-type: none"> d) Tibia e) Peroné f) Comuna vertebral g) Huesos de la pelvis h) Huesos de la mano y muñeca i) Huesos del pie
Estudio radiológico inicial	<ul style="list-style-type: none"> a) Radiografía b) Tomografía c) Resonancia magnética
Estudio radiológico post tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> a) Radiografía b) Tomografía c) Resonancia magnética
Tamaño de la lesión	<ul style="list-style-type: none"> a) Incrementó b) Disminuyó
Lítica	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No
Esclerosis	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No
Invasión extraósea	<ul style="list-style-type: none"> a) Si b) No