

REPORTE DE CASO

Salvamento de función de la mano con imatinib en una recurrencia de tumor de células gigantes de la vaina sinovial del tendón/sinovitis pigmentada vellonodular



Jorge Manrique^{a,*}, María C. Rodríguez^b, Luis A. García^c y Francisco B. Linares^d

^a Residente de cuarto año de ortopedia y traumatología, Departamento de Ortopedia y Traumatología. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^b Ortopedista cirujana de mano. Departamento de Ortopedia y Traumatología. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^c Ortopedista, cirujano de mano y de miembro superior, Departamento de Ortopedia y Traumatología. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

^d Ortopedista oncólogo, Departamento de Ortopedia y Traumatología. Pontificia Universidad Javeriana, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

Recibido el 14 de mayo de 2016; aceptado el 11 de abril de 2017

Disponible en Internet el 12 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Tumor de células gigantes de la vaina sinovial;
Tumor de células gigantes tenosinovial;
Sinovitis vellonodular pigmentada;
Anticuerpos monoclonales;
Inhibidor del receptor del factor estimulante de colonias 1 (CSF1);
Imatinib

Resumen El tumor de células gigantes de la vaina sinovial del tendón (TCGVS) es la segunda lesión más frecuente de la mano y la muñeca, y el 85% de estos tumores se originan en los dedos. Su localización más frecuente es en los tres dígitos radiales, especialmente en las articulaciones interfalángicas distales. La sobreexpresión de factor estimulante de colonias 1 (CSF1) se ha visto en la sinovitis vellonodular pigmentada (SVP) y en los TCGVS. Se reporta hasta el 50% de tasa de recurrencia. Con frecuencia, las recurrencias se tratan principalmente con resecciones quirúrgicas amplias que pueden implicar la amputación y el compromiso funcional de la mano. Presentamos el caso de una recurrencia de un TCGVS en un paciente con una lesión invasiva ubicada en el tendón del flexor profundo del pulgar que infiltraba toda la región tenar tratada mediante resección quirúrgica e imatinib. El tumor de células gigantes puede responder a la terapia sistémica y esta opción de tratamiento puede ser considerada en pacientes con márgenes inadecuados o en zonas no accesibles. Adecuados resultados funcionales se pueden esperar con el tratamiento quirúrgico y farmacológico combinado.

Nivel de evidencia clínica: Nivel IV.

© 2017 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jorgemanriquemd@gmail.com (J. Manrique).

KEYWORDS

Giant cell tumour of the tendon sheath; Tenosynovial giant cell tumour; Pigmented villonodular synovitis; Monoclonal antibodies; Colony stimulating factor-1 receptor (CSF1R) inhibitor; Imatinib

Hand function salvage with imatinib in a recurrence of a giant cell tumour of the tendon sheath/local pigmented villonodular synovitis (PVNS)

Summary Giant cell tumour of the tendon sheath (GCTTS) is the second most common lesion of the hand and wrist, with 85% of these tumours occurring in the fingers. Its most frequent location is usually the three radial digits, especially in the distal interphalangeal joints. Overexpression of colony stimulating factor-1 (CSF1) has been seen in pigmented villonodular synovitis (PVNS) and tenosynovial giant cell tumours. The recurrence rate is reported as high as 50%. Recurrences are treated mainly with wide surgical resections that may involve amputation and functional compromise. The case is presented of a recurrent GCTTS in a female patient with a lesion arising from the flexor tendon sheath of her right thumb, invading and infiltrating the whole thenar region. Wide surgical excision was performed, and imatinib was administered as an adjuvant chemotherapeutic agent. Giant cell tumours may respond well to systemic therapy. This treatment option should be considered in patients in which adequate margins cannot be achieved, or in non-accessible areas. Adequate functional outcomes can be expected with combined surgical and pharmacological treatment.

Evidence level: IV.

© 2017 Sociedad Colombiana de Ortopedia y Traumatología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

De acuerdo con un comunicado de la Organización Mundial de la Salud en 2002, los tumores de células gigantes se han diferenciado en función de su origen tisular y se han renombrado en consecuencia. Sinovitis villonodular pigmentada (SVP) local fue el primer nombre que se dio a un tumor de células gigantes de la vaina tendinosa (TCGVS) que fue descrita por primera vez en 1941^{1,2}. EL TCGVS es la segunda lesión más frecuente de la mano y la muñeca, y representa el 85% de estos tumores que surgen en los dedos³. Su localización más frecuente es, por lo general, los tres dígitos radiales, especialmente en las articulaciones interfalángicas distales. Estas lesiones tienen un aspecto lobulado y su aspecto histológico suele ser una masa bien circunscrita cubierta por una cápsula fibrosa. Se compone de células mononucleares, células gigantes multinucleadas, macrófagos espumosos y hemosiderófagos⁴.

La sinovitis villonodular pigmentada y el tumor de células gigantes tenosinovial contienen una mezcla de células mononucleares, células gigantes multinucleadas y células inflamatorias, y son morfológicamente similares. Por técnicas de hibridación *in situ* por fluorescencia, West et al.⁵ demostraron la sobreexpresión del factor estimulante de colonias 1 (CSF1) en estos tumores y cómo esta sobreexpresión era causada en el 30-60% de los casos por una translocación equilibrada. Sin embargo, solo el 2-16% de las células de estos tumores presenta dicha traslocación y expresa el CSF1. La mayor proporción de células que componen el tumor corresponde a células inflamatorias que expresan el receptor del FEC-1 y que han sido atraídas por las células tumorales a través de quimiotaxis.

La estrategia de tratamiento, por lo general, consiste en la extirpación quirúrgica. El procedimiento debe ser meticuloso para asegurar la resección completa del tumor y reducir la tasa de recurrencia que se informó en un rango

tan alto como el 50%. Las recurrencias también son tratadas principalmente con resecciones quirúrgicas amplias. Por tanto, estas tienden a ser más invasivas.

La bibliografía reciente ha demostrado el efecto beneficioso del mesilato de imatinib en el control de esta enfermedad⁶⁻⁸. Este agente es un inhibidor de la tirosinasa que tiene actividad contra el receptor del CSF1⁹. Actualmente, el mesilato de imatinib es un agente clave en el manejo de pacientes con leucemia mieloide crónica y tumores del estroma gastrointestinal. Este agente bloquea el protooncogén de Abelson (ABL), el complejo de la región *breakpoint cluster*-Abl (Bcr-Abl), el c-kit protooncogén (KIT) y el factor de crecimiento del receptor derivado de plaquetas (PDGFR). Aunque al principio se creyó que no producía ningún efecto sobre la hematopoyesis de células normales, en 2005 se demostró un bloque de la proliferación *in vitro* de células hematopoyéticas no neoplásicas, como los macrófagos y monocitos a través de la inhibición del receptor del CSF1 y del factor estimulante de colonias de macrófagos (CSFM)^{10,11}. Este es el sustento teórico de la efectividad del imatinib en el tratamiento del TCGT y de la SVP, teniendo en cuenta que el componente principal de estos tumores corresponde a células inflamatorias reclutadas a través de la unión del ligando FEC-1 al receptor del CSF1. La inhibición del receptor del CSF1 y el bloqueo de la quimiotaxis de este tipo de células reduce el crecimiento del tumor.

Cassier et al. reportaron una serie de pacientes que tenía un TSGCT metastásico localmente avanzado con respuesta sintomática en el 73% a la terapia de imatinib. Inicialmente, Blay et al. lo habían reportado en un paciente que respondió positivamente a esta terapia.

Presentamos el caso de un TCGVS recurrente en un paciente con una lesión derivada de la vaina del tendón flexor del pulgar derecho que infiltraba toda la región tenar. Se realizó una escisión quirúrgica amplia y se administró imatinib como agente quimioterapéutico adyuvante. El paciente

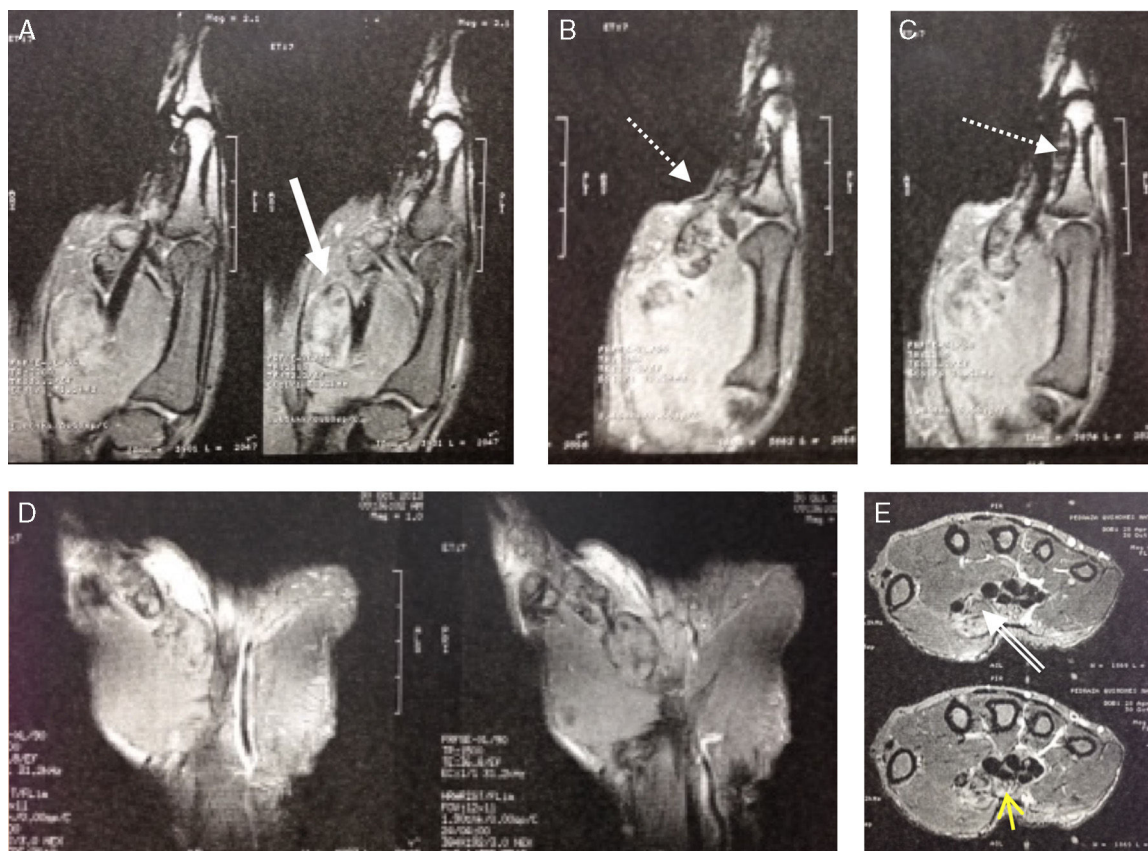


Figura 1 Resonancia nuclear de mano en T1 (A) y T2 (B-E). Se observa la extensión del tumor que infiltra la musculatura tenar (flecha gruesa) y sigue el trayecto del flexor pollicis longus, lo rodea y ocupa el espacio de las poleas del pulgar (flecha punteada). En los cortes axiales se pone de manifiesto la ubicación de la masa en relación con el túnel carpiano, que se localiza entre el flexor pollicis longus y los flexores de los dedos (flecha doble línea), en proximidad al nervio mediano (flecha amarilla).

ha sido objeto de seguimiento durante 24 meses después del tratamiento y se encuentra sin enfermedad con una excelente función al final del seguimiento.

Caso clínico

Presentamos el caso de un paciente de sexo femenino de 28 años, quien presentó un cuadro clínico de 15 años de evolución consistente en masa en el pulgar y región tenar izquierda. Durante este tiempo, se llevó a cuatro resecciones quirúrgicas con diagnóstico histopatológico de tumor de células gigantes de la vaina sinovial. Consultó a nuestro servicio por reaparición de la masa y el dolor. Clínicamente, mostraba secuelas de las intervenciones previas, cicatrices dolorosas y retracción del pliegue de flexión de la metacarpofalángica del pulgar. No presentaba compromiso neurovascular distal. Se solicitó resonancia magnética que puso de manifiesto masas múltiples, lobuladas, que se extienden desde la interfalángica del pulgar hasta el origen de la musculatura tenariana (fig. 1). Presentaba cambios asociados con las intervenciones previas.

Conociendo el alto riesgo de recidiva, se decidió manejo escisional por la importancia funcional del pulgar y se descartó compromiso metastásico. La paciente se llevó nuevamente a resección quirúrgica de la lesión y se encontró

masa en la región tenar superficial y profunda con extensión al aspecto distal del túnel carpiano, adherida a los músculos tenarianos y al tendón del flexor *pollicis longus* (FPL), con invasión de las poleas T1 y oblicua (fig. 2). Se extrajo la masa con una porción profunda del FPL y las poleas del pulgar, por lo que se hizo necesario una reconstrucción de estas últimas con injerto de PL. Como complicación se seccionó la rama tenariana del mediano que se reparó con una sutura epineural.

La anatomía patológica reportó tumor tenosinovial de células gigantes con márgenes de resección en contacto con el tumor (fig. 3). Dado el extenso compromiso del tumor, la limitación de obtener márgenes oncológicos en la mano y la morbilidad de la amputación del pulgar de la mano dominante, se decidió la administración de terapia sistémica con anticuerpos monoclonales con imatinib. Se inició manejo sistémico en enero de 2014 que finalizó en agosto de 2014. Durante el manejo farmacológico, la paciente presentó náuseas, episodios eméticos diarios y cefaleas ocasionales sin que fuera necesario detener el tratamiento. La paciente se encontraba en remisión con un seguimiento clínico y radiológico con resonancia magnética a los 18 meses. Se obtuvo reinervación completa de la musculatura tenar.

Actualmente, la paciente presenta un puntaje de DASH de 93/190 (ninguna dificultad: 38-incapaz: 190). Clínicamente, presenta flexión de metacarpo-falángica de 40°,

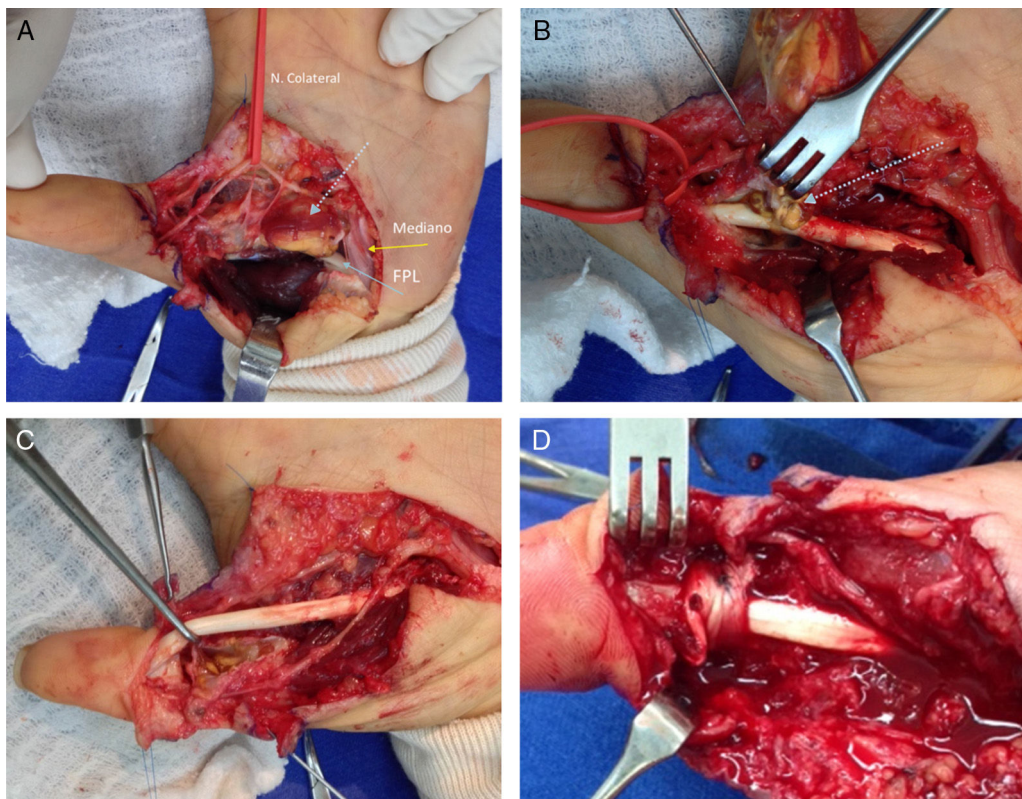


Figura 2 A. Se observa la relación de la masa con el nervio mediano y el flexor pollicis longus. B y C. Compromiso de la polea oblicua del pulgar que contenía parte del tumor. D. Reconstrucción de la polea oblicua con injerto de palmaris longus.

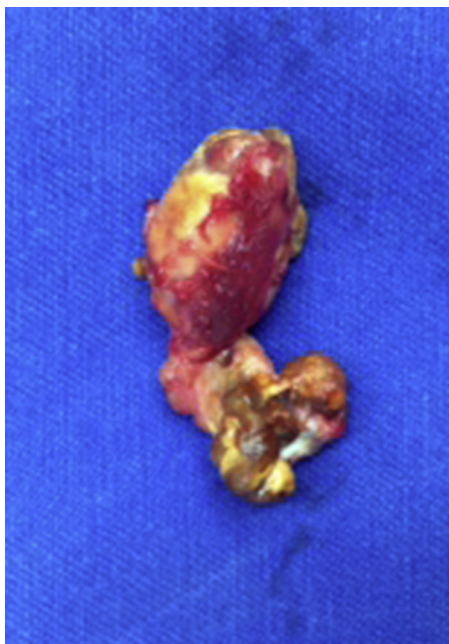


Figura 3 Muestra resecada.

extensión de -10° , oposición de Eaton 7/8 (dificultad: 1-completa: 8), flexión activa de la interfalángica de 20° , extensión de 0° y abducción del pulgar de 45° (fig. 4).

Discusión y conclusión

Los TSGCT o SVN extraarticulares se presentan frecuentemente en la cuarta década de la vida con preponderancia femenina ligera (F:M relación de 1,27:1). La afectación de la extremidad superior es frecuente, sobre todo en la muñeca (18%), seguida de las rodillas (16%), el muslo y el pie (12% cada uno)¹². El tratamiento del TSGCT consiste principalmente en la extirpación quirúrgica abierta. La localización de estos tumores, debido a su proximidad con las articulaciones y a las unidades funcionales del aparato locomotor, hace que una resección amplia sea potencialmente perjudicial.

Se han descrito diferentes modalidades de tratamiento para las recurrencias. al ser esta una entidad benigna, pero agresiva, surge la necesidad de obtener márgenes oncológicos adecuados y esto a su vez ha fomentado la creación de terapias dirigidas para lograr con éxito el control local. El tratamiento quirúrgico con sinovectomía completa continúa siendo el método de referencia¹³. La radioterapia también se ha empleado en el manejo. El tratamiento que ha sido propuesto para resecciones marginales subóptimas es con una dosis de 35 Gy. Las recaídas se han reportado, con esta modalidad, hasta en el 25% de los casos¹⁴.



Figura 4 Obsérvese la movilidad del pulgar y la recuperación de la función de la rama tenariana en su totalidad.

La investigación reciente demostró elementos biomoleculares interesantes que han ayudado a encontrar un proceso fisiopatológico objeto de orientación. West et al. identificaron el gen *CSF1*, que codifica para el ligando de *CSF1R*, en el cromosoma 1p13 y se evidenció su translocación en el 63-77% de los pacientes con TGCT/SVP. También mostraron, mediante hibridación *in situ*, altos niveles de *CSF1R* en estos tumores. Esto abrió el campo de la investigación para desarrollar moléculas para bloquear el crecimiento de TCGVS.

La función de la mano se basa en gran parte en su aspecto tenar. Este caso mostró a un paciente tratado con éxito con inhibidor de *CSF1R*. Esta opción de tratamiento puede ser empleada en los pacientes que presentaron márgenes inadecuados o en áreas de difícil acceso quirúrgico.

No hay ninguna terapia sistémica aprobada para el tratamiento de estos tumores como monoterapia e incluso como adyuvancia, y el uso de anticuerpos monoclonales e inhibidores de tirosina-cinasa solo ha sido aplicado en pacientes con masas inoperables o en recidivas, reportado por algunos autores. No hay un consenso aún sobre la molécula más específica para tratar el tumor de células gigantes o la sinovitis villonodular, así como una dosis y tiempo de tratamiento estandarizados. Además, no se conocen los efectos secundarios a largo plazo del uso de estos medicamentos. Se requieren estudios controlados que permitan despejar estas dudas para descifrar la manera más adecuada de incluir estos medicamentos con resultados hasta ahora prometedores, en el arsenal terapéutico con mayor seguridad para el paciente.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o individuos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fletcher CDM, Unni KK MF. Diffuse-type giant cell tumour. Lyon: Fletcher CDM, Unni KK MF; 2002. p. 112-4.
2. Jaffe HL, Lichtenstein LSC. Pigmented villonodular synovitis, bursitis, tenosynovitis. Arch Pathol. 1941;31: 731-65.
3. van der Heijden L, Gibbons CL, Dijkstra PD, Kroep JR, van Rijswijk CS, Nout RA, et al. The management of diffuse-type giant cell tumour (pigmented villonodular synovitis) and giant cell tumour of tendon sheath (nodular tenosynovitis). J Bone Joint Surg Br. 2012;94:882-8.
4. Cupp JS, Miller MA, Montgomery KD, Nielsen TO, O'Connell JX, Huntsman D, et al. Translocation and expression of *CSF1* in pigmented villonodular synovitis, tenosynovial giant cell tumor, rheumatoid arthritis and other reactive synovitides. Am J Surg Pathol. 2007;31:970-6.
5. West RB, Rubin BP, Miller MA, Subramanian S, Kaygusuz G, Montgomery K, et al. A landscape effect in tenosynovial giant-cell tumor from activation of *CSF1* expression by a translocation in a minority of tumor cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103:690-5.
6. Blay JY, El Sayadi H, Thiesse P, Garret J, Ray-Coquard I. Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). Ann Oncol. 2008;19:821-2.
7. Cassier PA, Gelderblom H, Stacchiotti S, Thomas D, Maki RG, Kroep JR, et al. Efficacy of imatinib mesylate for the treatment of locally advanced and/or metastatic tenosynovial giant cell tumor/pigmented villonodular synovitis. Cancer. 2012;118:1649-55.
8. van der Heijden L, Gibbons CL, Hassan AB, Kroep JR, Gelderblom H, van Rijswijk CS, et al. A multidisciplinary approach to giant cell tumors of tendon sheath and synovium — A critical appraisal of literature and treatment proposal. J Surg Oncol. 2013;107:433-45.
9. Dewar AL, Cambareri AC, Zannettino ACW, Miller BL, Doherty KV, Hughes TP, et al. Macrophage colony-stimulating factor receptor C-FMS is a novel target of imatinib. Blood. 2005;105:3127-32.
10. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. Blood. 2005;105:2640-53.
11. Taylor JR, Brownlow N, Domin J, Dibb NJ. FMS receptor for M-CSF (*CSF-1*) is sensitive to the kinase inhibitor imatinib

- and mutation of Asp-802 to Val confers resistance. *Oncogene*. 2006;25:147–51.
12. Somerhausen NS, Fletcher CD. Diffuse-type giant cell tumor: clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 50 cases with extraarticular disease. *Am J Surg Pathol*. 2000;24:479–92.
 13. Chin KR, Barr SJ, Winalski C, Zurakowski D, Brick GW. Treatment of advanced primary and recurrent diffuse pigmented villonodular synovitis of the knee. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;2192–202, 84-A.
 14. Horoschak M, Tran PT, Bachireddy P, West RB, Mohler D, Beaulieu CF, et al. External beam radiation therapy enhances local control in pigmented villonodular synovitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75:183–7.