



# Uso de denosumab en quiste óseo aneurismático: Revisión de la literatura

## *Use of Denosumab in Aneurysmatic Bone Cyst: Literature Review*

Francisco de Assis Serra Baima Filho<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Ortopedia y Traumatología, Subespecialidad en Ortopedia Oncológica, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís, MA, Brasil

<sup>2</sup> Hospital do Câncer Aldenora Bello, Fundação Antonio Dino, São Luís, MA, Brasil

Dirección para correspondencia Francisco de Assis Serra Baima Filho, Departamento de Ortopedia e Traumatología, Subespecialidade em Ortopedia Oncológica, Universidade Federal do Maranhão (UFMA); Hospital do Câncer Aldenora Bello, Fundação Antonio Dino, Rua Seroa da Mota 23–Apeadouro, São Luís, MA, 65031-630, Brasil (e-mail: assisbaima@gmail.com).

Rev Chil Ortop Traumatol 2022;63(1):e51–e54.

### Resumen

**Introducción** Los quistes óseos aneurismáticos (QOAs) son tumores benignos, localmente agresivos, y con importante potencial de recidiva, que representan aproximadamente el 1% de todos los tumores óseos. Se describen múltiples tratamientos, como: escisión intralesional, embolización arterial selectiva, inyección de agentes esclerosantes, y radiación. Estos tratamientos tienen una tasa variable de eficacia, ya que la recurrencia puede llegar al 20% y puede estar asociada a comorbidades graves como la pérdida funcional de la extremidad.

**Objetivo** Realizar una revisión integradora de la literatura sobre el uso de denosumab para el tratamiento de QOAs, describiendo el perfil epidemiológico, la dosis utilizada, y las complicaciones.

**Método** Se recopilaron artículos publicados en los últimos cinco años en la base de datos PubMed. La información recogida de los casos reportados fue la edad, el sexo, la ubicación del tumor, la realización de cirugía antes y/o después del tratamiento con denosumab, la dosis utilizada, las complicaciones, y la recurrencia.

**Resultados** Se analizaron 7 artículos, 4 reportes de casos y 3 series de casos, escritos en inglés, y publicados de 2014 a 2019. La mayoría de los pacientes eran del sexo femenino, con una edad promedio de 14 años, y el tumor localizado en la columna.

**Conclusión** El uso de denosumab en el tratamiento de QOAs ha tenido una buena respuesta, ya que tiene bajas tasas de recurrencia y complicaciones; sin embargo, hacen falta más estudios para definir el protocolo de tratamiento.

### Palabras Clave

- ▶ quiste óseo aneurismático (MeSH ID: D017824)
- ▶ denosumab (ID MeSH: 000069448)
- ▶ revisión de la literatura (MeSH ID: D003211)

recibido  
15 de octubre de 2020  
aceptado  
06 de agosto de 2021  
published online  
January 20, 2022

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1739542>  
ISSN 0716-4548.

© 2022. Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología. All rights reserved.

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

**Abstract****Keywords**

- ▶ aneurysmal bone cyst (MeSH ID: D017824)
- ▶ denosumab (MeSH ID: 000069448)
- ▶ literature review (MeSH ID: D003211)

**Introduction** Aneurysmal Bone Cysts (ABCs) are locally-aggressive benign tumors with relevant potential for recurrence, representing approximately 1% of all bone tumors. Multiple treatments are described for them, such as: intralesional excision, selective arterial embolization, injection of sclerosing agents, and radiation. These treatments have a variable efficacy rate, can reach 20% and may be associated with serious comorbidities such as functional loss of the limb.

**Objective** To perform an integrative review of the literature on the use of denosumab in the treatment of ABCs, describing the epidemiological profile, the dosage used, and the complications.

**Methodology** Articles published in the past five years were retrieved from the PubMed database. The information collected from the cases reported was age, gender, tumor location, the performance of surgery before and/or after the denosumab treatment, the dose used, the complications, and recurrence.

**Results** We analyzed 7 articles, 4 case reports and 3 case series, written in English, and published from 2014 to 2019. Most patients were female, with an average age of 14 years, with the tumor located in the spine.

**Conclusion** The use of denosumab in the treatment of ABCs yielded good results, with low rates of recurrence and complications. However, further studies are needed to define a treatment protocol.

**Introducción**

Los quistes óseos aneurismáticos (QOAs) son tumores benignos, agresivos en forma local, y con potencial relevante de recurrencia.<sup>1,2</sup>

Representan aproximadamente el 1% de todos los tumores óseos, con una incidencia de 0.14 por 100 mil habitantes. Entre el 75% y el 90% de los casos, ocurren antes de los 20 años. Los sitios más comúnmente comprometidos son los huesos largos (67%), la columna vertebral (15%), y la pelvis (9%).<sup>3,4</sup>

En cuanto a la fisiopatología, las evidencias muestran una alteración genética, específicamente una regulación positiva inducida por la translocación del gen peptidasa 6 específica de la ubiquitina (*ubiquitin-specific peptidase 6*, *USP6*, en inglés), ubicado en el cromosoma 17p13, que favorece un proceso neoplásico primario. Esta translocación particular aumenta la producción de *TRE17*, una proteasa que conduce a un aumento de metaloproteinasa en la matriz y una mayor actividad de la metaloproteinasa-10 de la matriz (*matrix metalloproteinase-10*, *MMP-10*, en inglés). Esto se asocia con el bloqueo de la maduración de los osteoblastos a través de un mecanismo autocrino y una mayor liberación de factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, *VEGF*, en inglés), lo que aumenta la vascularización.<sup>1,4</sup>

Clínicamente, suele presentarse como una simple lesión asociada a una masa que aumenta de volumen con el tiempo, edema y dolor. Histopatológicamente, el tumor se caracteriza por la formación de una cavidad que contiene sangre no coagulada, y está separada por tabiques de tejido conectivo fibroso que comprende una mezcla de componentes, que

incluyen células gigantes multinucleadas, osteoclastos, y células estromales similares a fibroblastos.<sup>3</sup>

Se describen múltiples tipos de tratamiento, como: escisión intralesional, embolización arterial selectiva, inyección de agentes esclerosantes, y radiación. Estos tratamientos tienen una tasa variable de eficacia, ya que la recurrencia puede llegar al 20% y puede estar asociada a comorbidades graves como la pérdida funcional de la extremidad.<sup>3,5</sup>

Un estudio<sup>6</sup> reciente sugiere que la fisiopatología del QOA es similar a la del tumor de células gigantes (TCG) del hueso. En el TCG, las células malignas secretan el ligando de receptor activador del factor nuclear kappa-B (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*, *RANKL*, en inglés).

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une específicamente al RANKL. Esto evita la activación del receptor activador del factor nuclear kappa-B (*receptor activator of nuclear factor kappa-B*, *RANK*, en inglés) de los osteoclastos, al inhibir su función. Este fármaco es muy eficaz en TCG de hueso y, en principio, se pueden esperar efectos similares en QOA. Es importante saber que a día de hoy no existe un protocolo de tratamiento o recomendación para el uso de denosumab en QOA.<sup>1</sup>

Este artículo tiene como objetivo revisar la literatura sobre el uso de denosumab para el tratamiento del QOA, y describir el perfil epidemiológico, la dosis utilizada, y las complicaciones.

**Metodología**

En la base de datos PubMed, se recopilaron artículos publicados en los últimos cinco años con las siguientes palabras clave: *ANEURYSMAL BONE CYST AND DENOSUMAB*.

Se utilizaron informes de casos, series de casos, y ensayos clínicos, relacionados a cualquier segmento de hueso, y con pacientes de cualquier edad, como factores de inclusión.

Se excluyeron los artículos que trataban de otros tumores.

La información recogida de los casos reportados fue la edad, el sexo, la ubicación del tumor, la realización de cirugía antes y/o después del tratamiento con denosumab, la dosis utilizada, las complicaciones, y la recurrencia.

## Resultados

Utilizando las palabras clave y un periodo de 5 años, se encontraron 31 artículos. Al utilizar los factores de inclusión y exclusión, quedaron ocho artículos. Como un artículo presentó resultados preliminares, fue excluido de la investigación. Al final, quedaron 7 artículos: 4 informes de casos y 3 series de casos, todos escritos en inglés y publicados entre 2014 y 2019.

Hubo un total de 24 pacientes (11 hombres y 13 mujeres), con una edad promedio de 14 (rango: 5–35) años.

La localización más frecuente fue la columna (45,8%) seguida de los huesos largos (20,8%) y la pelvis (20,8%). En un caso, el artículo no informó la ubicación.

El 54% de los pacientes no se sometió a cirugía antes del tratamiento con denosumab. En el caso de los pacientes intervenidos, la mayoría (36%) se sometió a legrado más injerto óseo.

En 5 artículos, el protocolo de tratamiento fue igual al utilizado para los TCG de hueso, es decir, la administración de denosumab por vía subcutánea (SC) a una dosis de 120 mg los días 1, 8, 15 y 28 del primer mes, seguida de la administración mensual de 120 mg hasta la resolución clínica y radiológica. En el artículo de Kurucu et al.<sup>3</sup> (2018), el protocolo utilizado fue la administración SC semanal de Denosumab a una dosis de 70 mg/m<sup>2</sup> durante el primer mes, y luego mensualmente hasta su resolución clínica y radiológica. En el artículo de Ntalos et al.<sup>7</sup> (2017), el protocolo utilizado fue la administración SC mensual de denosumab a una dosis de 60 mg hasta la resolución clínica y radiológica, pues disminuiría el riesgo de efectos secundarios como hipocalcemia. En todos los estudios, excepto el de Ntalos et al.,<sup>7</sup> se realizó suplementación con calcio y vitamina D para evitar la hipocalcemia.

La mayoría de los pacientes (66,7%) no requirió tratamiento quirúrgico después de usar denosumab. La mayoría de los casos de cirugía (62,5%) fueron sometidos a legrado.

En cuanto a la recidiva, la mayoría (66,7%) no presentó esta complicación. En los casos que tuvieron la complicación, el 50% fueron tratados con otro período de denosumab. Es digno de mención que en 2 pacientes se mantuvo la administración mensual de 120 mg de la medicación hasta el final del estudio.

Otra complicación informada fue la hipercalcemia como efecto de rebote después de la interrupción de denosumab, que ocurrió en 3 (12,5%) pacientes.

## Discusión

Los QOAs son tumores benignos, pero localmente agresivos. Las resecciones amplias con margen oncológico pueden dar

lugar a defectos importantes, complicaciones graves y, en algunos pacientes, están contraindicadas por la localización del tumor. El legrado intralesional con o sin injerto óseo es la terapia predominantemente utilizada, pero conlleva un riesgo de recidiva local del 20%.<sup>1</sup> Algunos autores<sup>4</sup> aconsejan utilizar fenol como adyuvante, pues la tasa de recidiva baja al 7%.

Para reducir estas complicaciones con resecciones extensas, se han desarrollado métodos menos invasivos, como: crioterapia, escleroterapia, inyecciones de doxiciclina, ablación con radionucleótidos, embolización arterial, y radioterapia. Se han reportado buenos resultados, pero la tasa de recurrencia sigue siendo un problema.<sup>7</sup>

En los TCGs de hueso, la interacción entre el RANK y el RANKL es un factor importante que regula la formación de células gigantes y la progresión del tumor. El denosumab realiza un bloqueo eficaz de la interacción RANK–RANKL, y ha sido aprobado para el tratamiento de la osteoporosis, de las metástasis óseas, del mieloma múltiple, y del TCG de hueso. El QOA tiene una fisiopatología similar a la de los TCGs de hueso, y el uso de denosumab en QOA se informó por primera vez en 2013 en el estudio de Lange et al.<sup>8</sup>

Esta investigación mostró un ligero predominio de mujeres con edad promedio en la adolescencia. La localización más común fue la columna, que es diferente a lo descrito en la literatura, probablemente porque los artículos utilizados en esta revisión no mostraron una indicación de resección con margen oncológico, y el QOA localizado en la columna constituye un desafío en términos de tratamiento, pues requiere tratamiento con bajas tasas de secuelas y recurrencias.

La investigación mostró que poco más de la mitad de los pacientes se sometieron a tratamiento quirúrgico antes de la administración de denosumab, por lo que una de las indicaciones para su uso es la recidiva del tumor.

Como el estudio de Dürr et al.<sup>1</sup> (2019) informa, hasta el momento no existe un protocolo o recomendación de tratamiento para el uso de denosumab en QOA, por lo que el esquema utilizado es el mismo para los TCGs de hueso, es decir, la administración SC de 120 mg (o 70 mg/m<sup>2</sup>) de denosumab en los días 1, 8, 15 y 28 en el primer mes, y, después, 120 mg (o 70 mg/m<sup>2</sup>) SC mensuales. Se prescribieron calcio a una dosis de 500mg y vitamina D a una dosis de 1000UI para uso diario. Este esquema se utilizó en 6 artículos, excepto en el de Ntalos et al.<sup>7</sup> (2017), quienes administraron 60 mg SC mensualmente, y no mencionaron la suplementación con calcio y vitamina D. Los autores informaron que decidieron evaluar el efecto terapéutico y reducir el potencial efecto secundario. El paciente fue sometido a la administración de denosumab y luego a la cirugía de legrado más injerto óseo; evolucionó con recidiva, y se reinició la medicación en el mismo horario durante un período de 17 meses antes de la cirugía. Entonces, el paciente evolucionó sin signos de recidiva tumoral, pero mostró signos de osteoporosis y niveles bajos de calcio, fosfato, y 25-hidroxivitamina D3 combinados con niveles altos de hormona paratiroidea (HPT).<sup>7</sup>

La principal complicación encontrada fue la recurrencia en el 80% de los casos. La mitad de los casos se sometieron a

un nuevo régimen de denosumab. Sólo dos pacientes mantuvieron el uso de denosumab hasta el final del estudio, debido a un historial de varias recurrencias.<sup>1</sup> La conclusión de todos los artículos de esta investigación es que ninguno de los pacientes mostró signos de recurrencia del QOA.

Otra complicación informada fue la hipercalcemia como efecto de rebote después de la interrupción de denosumab, que ocurrió en 3 (12.5%) pacientes. A diferencia de los adultos y aparentemente bastante común en pacientes menores de 10 años, la hipercalcemia de rebote se ha reportado 3 a 4 meses después de la última dosis de denosumab.<sup>4</sup> Los 3 casos en el estudio tenían menos de 10 años.

Otras complicaciones descritas en la literatura son hipocalcemia, necrosis de la mandíbula, fatiga, dolor muscular, y fractura femoral atípica.<sup>1</sup>

Con esta investigación, se ha notado que los puntos negativos son el bajo número de pacientes y la falta de protocolo de tratamiento en cuanto a dosis, tiempo de tratamiento, y cuándo usar un neoadyuvante, un adyuvante, o ambos.

## Conclusión

La investigación ha demostrado que el uso de denosumab para el tratamiento de QOA ha tenido buenas respuestas porque tiene tasas bajas de recurrencia y complicaciones. Sin embargo, se necesitan más estudios para definir el protocolo de tratamiento.

## Conflicto de intereses

El autor no tiene conflicto de intereses que declarar.

## Referencias

- 1 Dürr HR, Grahneis F, Baur-Melnyk A, et al. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20(01):456
- 2 Raux S, Bouhamama A, Gaspar N, et al. Denosumab for treating aneurysmal bone cysts in children. *Orthop Traumatol Surg Res* 2019;105(06):1181–1185
- 3 Kurucu N, Akyuz C, Ergen FB, et al. Denosumab treatment in aneurysmal bone cyst: Evaluation of nine cases. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(04):1–7
- 4 Fontenot PB, Jesurajan J, Bui M, Reed D, Binitie O. Recurrent Aneurysmal Bone Cyst of the Distal Fibula Treated with Denosumab and Curettage. *Case Rep Oncol Med* 2018;2018:1574343
- 5 Kulkarni AG, Patel A. Denosumab: A potential new treatment option for recurrent Aneurysmal Bone Cyst of the spine. *SICOT J* 2019;5:10
- 6 Martin-Broto J, Cleeland CS, Glare PA, et al. Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: interim results from a phase II study. *Acta Oncol* 2014;53(09):1173–1179
- 7 Ntalos D, Priemel M, Schlickewei C, Thiesen DM, Rueger JM, Spiro AS. Therapeutic Management of a Substantial Pelvic Aneurysmatic Bone Cyst Including the Off-Label Use of Denosumab in a 35-Year-Old Female Patient. *Case Rep Orthop* 2017;2017:9125493
- 8 Lange T, Stehling C, Fröhlich B, Klingenhöfer M, Kunkel P, Schneppenheimer Ret al. Denosumab: A potential new and innovative treatment option for aneurysmal bone cysts. *Eur Spine J* 2013;22(06):1417–1422