

**USO DE DENOSUMAB EN TUMOR DE CELULAS GIGANTES DE
LOCALIZACIÓN SACRA.
REVISION SISTEMATICA.**

PSEUDONIMO: LA BAHIANA

Resumen

El Tumor de Celulas Gigantes (TCG), un tumor benigno con agresión local corresponde al 5% de los tumores primarios. El 15% se localiza en el sacro. La resección en bloque es un tratamiento efectivo, pero cuando no es posible el Denosumab puede ser tenido en cuenta.

Objetivo: justificar la indicación; conocer la dosis y el tiempo de utilización; reconocer la necesidad de cirugía postratamiento; y relacionar el tiempo con complicaciones.

Material y Método: búsqueda sistemática, de ensayos clínicos. Venticinco artículos seleccionados, con 10 que cumplían los criterios de inclusión.

Resultados: Uso justificado en estadios avanzados, con dosis de 120 mg por vía subcutánea, cada 7 días el primer mes y luego puede mantenerse cada 4 semanas, por 2,5 a 13 meses. Los eventos adversos son leves y pueden observarse en el 84% de los pacientes. Con Denosumab la cirugía puede ser menos agresiva o no ser necesaria.

Conclusiones: La bibliografía justifica la indicación del Denosuman en TCG en estadio avanzado, con una dosis de 120 mg por vía subcutanea, no hay consenso en el mantenimiento, siendo una dosis semanal en el primer mes y luego cada cuatro semanas por 2,5 a 13 meses. Las complicaciones son frecuentes pero leves.

Palabras claves: Tumor de Células Gigantes, Sacro, Resección en bloque, denosumab, complicaciones, necrosis de mandibula.

Introducción

El tumor de células gigantes (TCG) representa el 5% de los tumores primarios. Con una incidencia de 1,3 millones por año, mayor en pacientes de 20 a 50 años. Los sitios donde se presenta con mayor frecuencia son epífisis de fémur distal, tibia proximal y radio distal. Su localización en columna, sacro o pelvis corresponde al 15%. Es un tumor benigno con comportamiento localmente agresivo, formando depósitos pulmonares en el 2-5%, menos del 1% sufre transformación maligna y menos del 1% ocurre de manera multicéntrica.¹

En algunos casos se puede observar fracturas subcondrales o destrucción cortical franca y extensión a partes blandas. Rara vez se presenta en pacientes esqueléticamente inmaduros. El riesgo de recurrencia local varía dependiendo de la modalidad de tratamiento. El 10% de los pacientes con TCG recurrente desarrolla metástasis pulmonar. La transformación maligna se ha reportado de manera espontánea, en contexto de una irradiación previa o menos frecuentemente luego de la resección quirúrgica del tumor.

En los TCG al igual que ocurre en la osteoporosis, mieloma múltiple y carcinomas metastásicos, la homeostasis ósea se ve alterada.^{1,2} En el caso del TCG, se genera una osteólisis mediada por células gigantes.

El Denosumab, un anticuerpo monoclonal humano, dentro del grupo de los antirresortivos, se reserva su uso en el caso de los TCG que se encuentran en un estadio avanzado, previniendo la osteólisis típica observada en este tipo de tumores y creando una situación operable de los mismos.

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía actual sobre la utilización del Denosumab en el TCG, con el objetivo de: justificar la indicación; conocer la dosis y el tiempo de utilización; reconocer la necesidad de cirugía postratamiento; y relacionar el tiempo con complicaciones.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos Pubmed y Lilacs utilizando los términos: tumor de células gigantes, Denosumab, complicaciones y osteonecrosis de mandíbula. La búsqueda fue restringida a ensayos clínicos y artículos publicados en inglés, se seleccionaron 25 artículos de los cuales 10 cumplían los criterios de inclusión (justificación de la indicación, dosis, duración del tratamiento y complicaciones del Denosumab).

Resultados

En cuanto a la indicación del antirresortivo Denosumab, para el tumor de células gigantes, Lizz van der Heijden et al² y Sant Chawla et al³, justifican su uso en aquellos tumores que se encuentran en un estadio avanzado en los cuales la resección en bloque o incluso la amputación son las únicas opciones terapéuticas.

Existe consenso sobre la dosis (120 mg) y la vía de administración que debe ser subcutánea, pero no sobre el intervalo y el tiempo, variando si es un TCG primario o recurrente (Tabla 1)^{1,3,9}.

En cuanto a los efectos adversos, Chawla et al³, encontraron que el 84% de 282 pacientes incluidos en su ensayo, desarrollaron algún tipo de efecto adverso, el 20% desarrollo artralgias, 18% cefaleas, 17% náuseas, 5% hipocalcemia, 9 % efectos adversos severos que no causaron la muerte, y el 1% dolor de espalda. Rasquin et al¹⁰, menciona como efectos adversos más frecuentes los dolores esqueléticos. La osteonecrosis de mandíbula es un evento raro en los pacientes que usan Denosumab con una incidencia del 1-1,7% de los pacientes^{2,3,6,7}

El Denosumab logra crear un entorno operable, en TCG previamente avanzados en los cuales la cirugía se encuentra contraindicada o la cual generaría una gran morbilidad (hemipelvectomia, amputaciones, trastornos neurológicos) o incapacidad de resear la totalidad del tumor con el riesgo aumentado de recurrencia que esto conlleva. Algunos de los TCG no demuestran progresión con el uso del Denosumab, incluso eliminando la necesidad de cirugía o logrando una intervención con menor morbilidad.^{2,3,6}

Discusión

En diagnóstico del TCG se puede utilizar radiografías y tomografías, observando una lesión lítica, bien circunscripta, no esclerótica, excéntrica.^{1,2} La resonancia magnética (RM) es útil para estadificar y predecir el comportamiento clínico.²

Histopatológicamente contiene tres poblaciones celulares: las células gigantes multinucleadas que expresan el receptor activador de factor nuclear kappa (RANK), monocitos y células estromales neoplásicas que expresan el ligando RANK (RANKL). Se cree que la fisiopatología está impulsada por la proliferación de células estromales mesenquimales con un fenotipo osteoblástico inmaduro. Estas células secretan altos niveles de quimiocinas que atraen monocitos circulantes hacia la lesión, luego son iniciados para formar células osteoclasticas positivas dando como resultado la osteólisis mediada por células gigantes.^{1,2,5,8,9}

El tratamiento quirúrgico en el sacro está sujeto a múltiples dificultades asociadas a la anatomía y la dificultad del uso de coadyuvancia local.¹ La resección en bloque y la radioterapia deben reservarse para pacientes en quienes la cirugía intralesional y la terapia sistémica son imposibles, ya que se traduce en un mayor riesgo de complicaciones, como el desarrollo de un sarcoma (3-11%) y peor resultado funcional en el caso de las resecciones en bloque.^{1,2} La embolización seriada se utiliza como terapia neoadyuvante para facilitar el curetaje quirúrgico o resección. Pacientes con TCG en sacro demuestran una respuesta inicial favorable, el 50% experimenta control local.¹

La mayoría de las recurrencias ocurren dentro de los 2 años de tratamiento, las tasas varían del 27 al 65% para los tratados con curetaje aislado, 12-27% si al curetaje se le agregan adyuvantes como fenol, PMMC, nitrógeno líquido, y 0-12% para los que son reseados en bloque. La resección intralesional en sacro o pelvis tiene una tasa de recurrencia del 50%.¹ Los parámetros individuales que incrementan fuertemente la recurrencia local incluyen: extensión a partes blandas y localización en columna o sacro.

El Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano inhibidor del RANKL recientemente registrado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos como tratamiento farmacológico neoadyuvante para TCG.^{2,6,9} Indicado en pacientes con TCG avanzado. Los objetivos son lograr control local y crear una situación operable, inhibiendo el reclutamiento de células gigantes multinucleadas por parte de las células estromales neoplásicas, por lo tanto, previene la osteólisis típicamente observada en los TCG. Si el tumor responde al Denosumab, se observa una maduración parcial de las células estromales neoplásicas con formación de tejido fibroso y osteoide. Luego de 3-4 meses de utilización en las radiografías se puede evidenciar un borde calcificado que rodea el tejido blando y/o una disminución en el tamaño de la lesión, facilitando el curetaje con adyuvantes locales en un TCG previamente no cureteable.^{1,2} Con un tratamiento más prolongado, es probable observar una sustancia en forma de goma durante la cirugía, la cual altera la apariencia macroscópica típica de TCG, y complica la extirpación completa del tumor por legrado intralesional.^{2,9}

En un estudio abierto de fase II (NCT00396279), el 86% de los pacientes tuvo una respuesta objetiva, definida como más del 90% de eliminación de células gigantes en la

evaluación histológica o sin progresión radiográfica de la lesión.⁴ Un segundo, ensayo abierto, también en fase II, evaluó 282 pacientes confirmando la eficacia alta del Denosumab en TCG. Se reportó enfermedad estable en 96% de los TCG previamente no cureteables luego de un seguimiento medio de 13 meses. La mayoría de los pacientes tenían planificada una cirugía con severa morbilidad, y en una media de seguimiento de 9,2 meses, el 74% no requirió cirugía y el 16% se sometió a cirugía resultando en una baja morbilidad.³

Las complicaciones y efectos secundarios, incluye dolor, fatiga, cefalea, náuseas (18-25%), hipocalcemia e hipofosfatemia (3%), osteonecrosis de mandíbula (1-2%), con una transformación maligna del 1,8%.^{2,3,4,9} Se desconoce el efecto sobre el feto, por lo tanto, se recomienda utilizar anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Denosumab. No se encuentra experiencia clínica publicada que sugiera recurrencia luego de 6-12 meses de interrupción del tratamiento.^{2,3} La causa del desarrollo de la osteonecrosis de mandíbula relacionada con el Denosumab sugiere que al bloquear la interacción RANK-RANKL, se vería afectada la función y supervivencia de monocitos y macrófagos, inhibiendo la reparación normal del hueso ante microdaños locales. El trauma dentoalveolar es el riesgo más prevalente y consistente para desarrollarla (extracciones dentales). Se sugiere que los pacientes que van a ser tratados con Denosumab deben recibir una evaluación dental antes de comenzar.^{6,7} Un metanálisis, con un total de 8963 pacientes, comparó el papel sobre la osteonecrosis de mandíbula del Denosumab y los bifosfonatos, con una duración media del tratamiento con Denosumab que varió de 7-20 meses. El uso de este fármaco aumentó significativamente el riesgo de desarrollar la enfermedad (RR 1.613) con una incidencia de 1,7%.^{6,5}

La dosis recomendada de Denosumab es de 120 mg sc en el día 1, 8, 15, 29 y luego cada 4 semanas¹ Otra de los esquemas recomendados sería la administración de 120 mg sc, cada 4 semanas, con un adicional de 120 mg en el día 8 y 15 el primer mes de tratamiento. Por un periodo de 2,5 a 13 meses. Debería ser corto, 3,5 meses, en pacientes con TCG primario, y en pacientes con TCG recurrente, de 6-13 meses⁹.

Los pacientes deben recibir suplemento con 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D por día.

Conclusión

En pacientes con TCG avanzado irresecable, la radioterapia y la embolización seriada proveen paliación de los síntomas, pero la respuesta a largo plazo es infrecuente, y puede ocurrir transformación maligna luego de la radiación, es aquí donde la terapia sistémica con Denosumab cobra importancia.

El objetivo de esta terapia neoadyuvante es facilitar la cirugía en una etapa posterior, haciendo que la resección intralesional sea técnicamente más fácil y, por lo tanto, apunte al control tumoral local inmediato.

Se necesitan más estudios prospectivos sobre el uso del Denosumab para lograr consenso en cuanto a su dosificación, tiempo estimado de duración de la terapia y perfiles de seguridad.

Resta definir el riesgo de recurrencia que presentan los TCG tratados con Denosumab y luego cirugía. Para el TCG con contraindicación quirúrgica, incluso se puede necesitar una terapia de Denosumab de por vida.

Bibliografía

1. Ng, VY; Davidson, DJ; Kim, EY; Pollack, SM; Conrad, III EU; Jones, RL: The multidisciplinary management of giant cell tumor of bone- Expert Rev. Anticancer Ther 2014; 14(7), 783e790
2. van der Heijden, L; Dijkstra, S; Blay, JY; Gelderblom, H: Giant cell tumour of bone in the denosumab era. European Journal of Cancer 2017; 77 75e83
3. Chawla, S; Henshaw, R; Seeger, L; Choy, E; Blay, JY; Ferrari, S; et al: Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. Lancet Oncol 2013;14(9):901e8.
4. Thomas, D; Henshaw, R; Skubitz, K; Chawla, S; Staddon, A; Blay, JY; et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 2010;11(3): 275e80.
5. Hanley, DA; Adachi, JD; Bell, A; Brown, V: Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes- Ahmed. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1129e31.
6. Wei-Xiang Qi, Li-Na Tang, Ai-Na He, Yang Yao, Zan Shen: Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2013 DOI 10.1007/s10147-013-0561-6.
7. Ruggiero, S: Osteonecrosis of the jaw: BRONJ and ARONJ. Faculty dental journal 2014; 5 (2).
8. Turner, B; Ali, S; Drudge-Coates, L; Pati, J; Nargund, V; Wells, P: Skeletal Health Part 1: Overview Of Bone Health and Management In the Cancer Setting. *Urologic nursing* 2016; 36 (1).
9. Roitman, PD; Jauk, D; Farfalli, GL; Albergo, JL; Aponte, LA: Denosumab-treated giant cell tumor of bone. Its histologic spectrum and potential diagnostic pitfalls. *Human Pathology* 2017; 63: 89e97.
10. Raskin, RA; Schwab, JH; Mankin, HJ; Springfield, DF; Hornicek, FJ: Giant Cell Tumor Bone. *J Am Acad Orthop Surg* 2013; 21: 118-126