



Octubre-Diciembre 2023
Vol. 1, núm. 4 / pp. 232-236

Recibido: 03 de Noviembre de 2023
Aceptado: 05 de Noviembre de 2023

doi: 10.35366/113724

Manejo del cordoma espinal con denosumab

Management of spinal chordoma with denosumab

Pedro Luis Bazán,* Micaela Cinalli,† Ricardo Cepeda Jordan§

Palabras clave:
cordoma, tumor óseo,
recidiva, denosumab.

Keywords:
chordoma, bone tumor,
recurrence, denosumab.

RESUMEN

Introducción: el cordoma es un tumor maligno de muy baja frecuencia, el patrón oro del tratamiento es la resección en bloque, pero su manejo cuando ésta es imposible o en la recidiva no está aclarado. En los últimos años se ha ampliado el uso de denosumab en defectos óseos asociados a tumores óseos primarios o metastásicos. El denosumab, anticuerpo monoclonal humano con función antirresortiva, fue autorizado en 2013 para el tratamiento del tumor de células gigantes y está siendo evaluado para otros tumores óseos. Con el objetivo de evaluar la utilización de denosumab en el tratamiento farmacológico coadyuvante en cordomas sintomáticos, inoperables o recidivados. **Material y métodos:** revisión sistemática, utilizando término MeSH “cordoma” AND “drug therapy”, y el criterio de inclusión de justificación del uso de denosumab. **Resultados:** quince artículos seleccionados inicialmente con uno solo que cumple el criterio de inclusión, donde evalúan 12 cordomas de un total de 199 tumores óseos primarios, a quienes midieron sRANK, RANKL y OPG. El cordoma tiene alto niveles de RANK y bajos de RANKL. Esto hace posible el uso de denosumab. **Conclusiones:** por el número de receptores RANK/RANKL que presente el cordoma puede ser susceptible a la respuesta del uso de denosumab, faltando más estudios clínicos para su recomendación fuerte.

ABSTRACT

Introduction: chordoma is a malignant tumor of very low frequency, the gold standard of treatment is en bloc resection, but its management when this is impossible or in recurrence is not clear. In recent years, the use of denosumab in bone defects associated with primary or metastatic bone tumors has been expanded. Denosumab, a human monoclonal antibody with antiresorptive function, was licensed in 2013 for the treatment of giant cell tumor and is being evaluated for other bone tumors. The aim of this study was to evaluate the use of denosumab in the adjuvant pharmacological treatment of symptomatic, inoperable or recurrent chordomas. **Material and methods:** systematic review, using the MeSH term “chordoma” AND “drug therapy”, and the inclusion criterion of justification for the use of denosumab. **Results:** 15 articles were initially selected with only one that met the inclusion criteria, where 12 chordomas out of a total of 199 primary bone tumors were evaluated, which were measured for sRANK, RANKL and OPG. Chordoma has high RANK levels and low RANKL levels. This makes the use of denosumab possible. **Conclusions:** due to the number of RANK/RANKL receptors present in the chordoma, it may be susceptible to the response of the use of denosumab, lacking more clinical studies for its strong recommendation.

* Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) “General San Martín” de La Plata. Hospital Italiano La Plata e Instituto de Diagnóstico de La Plata. ORCID: 0000-0003-0060-6558

† Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) “General San Martín” de La Plata.

La Plata, Buenos Aires.
ORCID: 0000-0003-2057-4469

§ AO Spine Fellow. Clínica Chicamocha. Bucaramanga, Colombia.

ORCID: 0000-0002-4007-2610

Correspondencia:
Pedro Luis Bazán
E-mail: pedroluisbazan@gmail.com

Citar como: Bazán PL, Cinalli M, Cepeda JR. Manejo del cordoma espinal con denosumab. *Cir Columna*. 2023; 1 (4): 232-236. <https://dx.doi.org/10.35366/113724>



INTRODUCCIÓN

El cordoma es un tumor maligno de muy baja frecuencia, su incidencia es de $< 1/1'000,000$ y un bajo a intermedio grado de malignidad,¹ que se ubica casi exclusivamente en la línea media del esqueleto axial, afectando principalmente al sacro. Se origina en restos embrionarios de notocorda.²⁻⁵ La quimioterapia y radioterapia convencional no son efectivas. El patrón de oro del tratamiento sigue siendo la cirugía con la resección en bloque y márgenes amplios, la cual proporciona las mejores oportunidades de control a largo plazo o cura de esta patología.^{3,4,6-10} A pesar del tratamiento quirúrgico, la recidiva local ($p = 0.0001$) y metástasis ($p = 0.0001$) están asociados a pobres resecciones intralesionales ($p = 0.001$).¹¹

En una investigación del Instituto Rizzoli de 63 cordomas sacros con resección marginal o intralesional tienen una recurrencia de 63-67%, las resecciones con márgenes libres recurren entre 22 a 33%.¹¹ La supervivencia a 10 años es de 50-60%.¹²

El denosumab, un anticuerpo monoclonal humano (IgG2), dentro del grupo de los antirresortivos, se une con alta afinidad y especificidad al ligando del receptor activador del factor nuclear kB (RANKL). La interacción de este ligando con el receptor (RANK) promueve la activación, diferenciación y migración de los osteoclastos y los precursores de osteoclastos, favoreciendo la resorción ósea. El denosumab entonces, actúa inhibiendo esta interacción y así, la actividad de las células osteoclasticas.^{13,14}

El uso del denosumab se inició para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Tiempo después, al demostrarse la participación del RANKL en la patogénesis de algunos tumores osteolíticos,¹⁵ comenzó a tomar protagonismo en el tratamiento de éstos. Su acción inhibitoria se demostró efectiva tanto para células normales como tumorales, actuando sobre la destrucción y lisis ósea desproporcionada producto de la sobreexpresión del RANKL por estas células neoplásicas.¹⁶ Fue aprobado por la FDA en el 2013 para el tratamiento del tumor de células gigantes (TCG) avanzado irresecable.¹⁷

Existe consenso en el tratamiento del TCG y cada vez hay más artículos relacionados con el uso para el quiste óseo aneurismático (QOA). Se han demostrado buenos resultados con el uso de denosumab en pacientes con TCG,¹⁸⁻²¹ y dada la similitud de su patogenia a la del QOA,²² se comenzó a utilizar el mismo tratamiento como una opción terapéutica innovadora para estos últimos.²³⁻²⁵

En la bibliografía se encuentran varios estudios científicos reportando la dosis y tiempo ideal de tratamiento, siendo la utilizada de 120 mg por vía subcutánea una vez por mes, por 12 meses.²⁶ Las indicaciones de este tratamiento son las recidivas tumorales, en resecciones intralesionales como neoadjuvancia o en casos donde la resección completa se dificulta por la localización y las posibles consecuencias que puedan ocurrir. Con respecto a esto último, el tratamiento prolongado tiene el beneficio de detener la progresión tumoral y aliviar los síntomas.²⁷ Sin embargo, no existe aún consenso sobre la duración apropiada del tratamiento más allá de los 12 meses, el intervalo de dosis, la presencia de efectos adversos por toxicidad acumulativa y las consecuencias que pueden ocurrir al suspender el mismo luego de este periodo de tiempo.

El objetivo de este artículo es evaluar, a través de una revisión sistemática de la bibliografía, la evidencia actual en la literatura científica respecto a la utilización de denosumab en el tratamiento farmacológico coadyuvante en cordomas sintomáticos, inoperables o recidivados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica en la búsqueda de bases de datos referidas al cordoma y terapia farmacológica, habiéndose centrado esta búsqueda en la fuente de información de PubMed y LILACS, con proceso de análisis según PRISMA 2020 (*Figura 1*).

Se utilizaron los términos “*chordoma*” AND “*drug therapy*”, para los cuales se realizaron los siguientes filtros: disposición de resumen; humanos; idiomas inglés, español, italiano, portugués y francés.

Se seleccionaron los artículos que justificaran el uso del denosumab en el cordoma. Se excluyeron artículos no publicados o duplicados.

RESULTADOS

La selección primaria de la búsqueda mostró un resultado de 15 artículos. Realizando la selección por criterio de inclusión: se seleccionó un solo artículo donde Kushlinskii y colaboradores evalúan 12 cordomas de un total de 199 tumores óseos primarios, a quienes midieron sRANK, RANKL y OPG. El cordoma tiene altos niveles de RANK y bajos de RANKL. Esto hace posible el uso de denosumab.¹⁷

DISCUSIÓN

Una vez revisada la literatura, lo primero a destacar es la información escasa acerca del tema. En este caso, una de las finalidades fue contar con una revisión acerca del mismo para aumentar el acceso a la información, y como interés particular, valorar lo realizado para el diagnóstico y manejo quirúrgico del mismo.

Los tumores primarios extradurales constituyen 4% de todos los tumores espinales. Los cordomas ocurren 50% en el sacro, 35% clivus. Son 1-4% de los tumores primarios de la columna. Es de crecimiento lento, agresión local. La resección en bloque decórese la recurrencia total a 22% y la lesión intralesional muestra recurrencia de 78%.

La radioterapia convencional no da resultados, pero puede entretener la recurrencia. Actualmente se marca que la radioterapia con fotón incrementa la respuesta.¹¹

El cordoma es un raro tumor óseo primario con invasión local y posibilidad de metástasis. El diagnóstico se logra con resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía axial computarizada (TAC) donde las características imagenológicas son: afecta base de

cráneo, columna y sacro coxis (50%). Lesión lítica con calcificaciones partes blandas e intralesional. Puede extenderse a vértebras adyacentes y sacroiliacas. RMN: T1 hipo o normointenso con áreas hipertensa por hemorragias; T2 hiperintensidad heterogénea.

La biopsia por punción con aguja fina se encuentra en discusión y debe ser realizada con las medidas de seguridad por posibles siembras. Histológicamente se puede clasificar como un tumor intermedio, con arquitectura lobulada y caracterizada con cordones ínter conectados con vacuolas. Puede mostrar matriz similar cartilaginosa. La inmunohistoquímica muestra proteína S100 y marcadores epiteliales. El tratamiento propuesto es la: resección en bloque.

El uso de radioterapia con protón, ion carbón o fotón (radio cirugía), está indicada en: pacientes inoperables. Drogas como imatinib, lapatinib o sunitinib están en fase II.^{28,29}

Larrier y colaboradores basados en la alta tasa de recidiva local, proponen realizar como tratamiento la resección en bloque y radioterapia con fotón.⁵

Con el uso del denosumab se encontraron cambios significativos en el TCG, condrosarcoma y cordoma. Se consideran inhibidores de la interac-

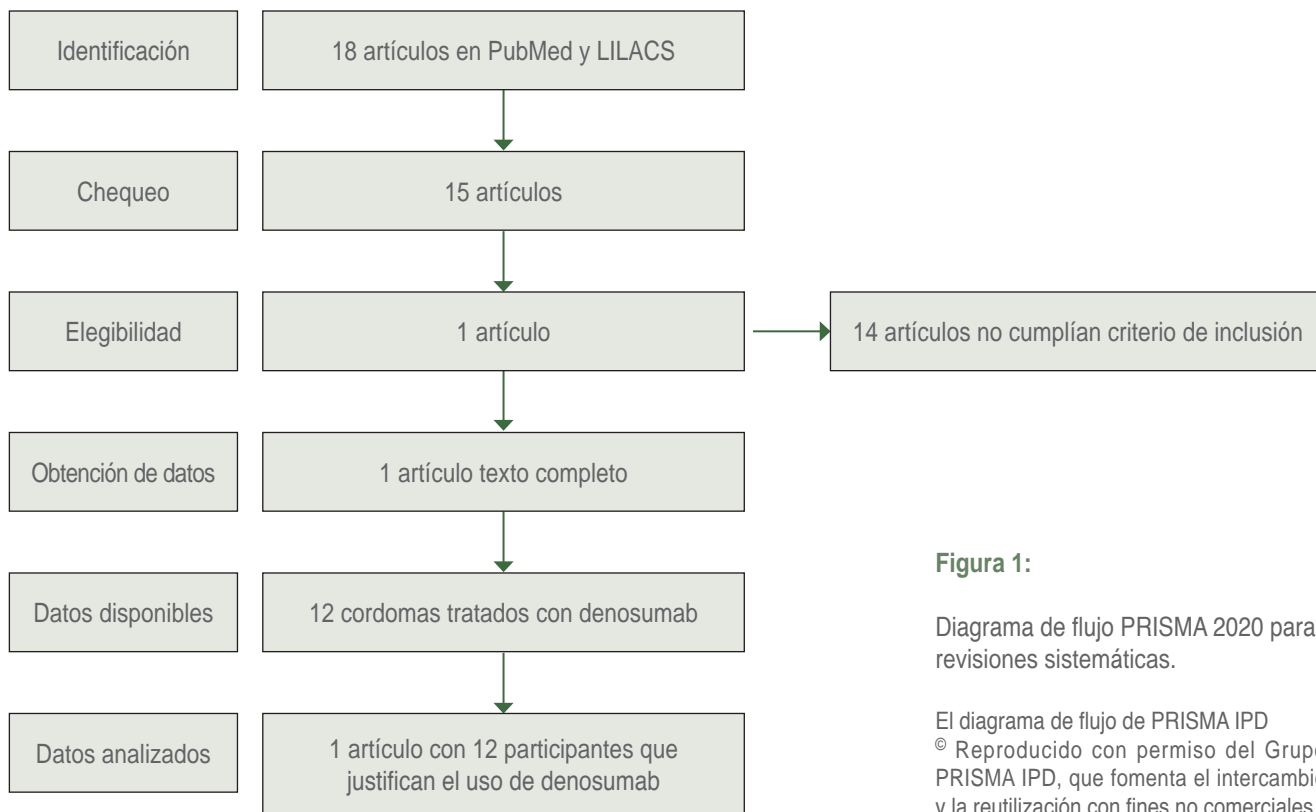


Figura 1:

Diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas.

El diagrama de flujo de PRISMA IPD © Reproducido con permiso del Grupo PRISMA IPD, que fomenta el intercambio y la reutilización con fines no comerciales.

ción RANK/RANKL como un nuevo enfoque para el tratamiento del cordoma y algunas lesiones benignas del hueso.¹⁷

CONCLUSIONES

Por el número de receptores RANK/RANKL que presente el cordoma puede ser susceptible a la respuesta del uso de denosumab. Faltan mayores estudios sobre el tema.

REFERENCIAS

- Martínez Tello FJ, Conde Gallego E, Manjón Luengo P, Rico y Campo JR, Pérez Barrios A. Cordoma. Sus variantes y diagnóstico diferencial. *Rev Esp Patol.* 2007; 40: 135-145.
- Salisbury JR. Embryology and pathology of the human notochord. *Ann Pathol.* 2001; 21: 479-488.
- Kayani B, Hanna SA, Sewell MD, Saifuddin A, Molloy S, Briggs TW. A review of the surgical management of sacral chordoma. *Eur J Surg Oncol.* 2014; 40: 1412-1420. doi: 10.1016/j.ejso.2014.04.008.
- Kayani B, Sewell MD, Tan KA, Hanna SA, Williams R, Pollock R, et al. Prognostic factors in the operative management of sacral chordomas. *World Neurosurg.* 2015; 84: 1354-1361. doi: 10.1016/j.wneu.2015.06.030.
- Larrier N, Eward WC, Riedel RF. Bone sarcomas. In: *Cancer consult: expertise for clinical practice.* New York: John Wiley and Sons, Inc; 2014. pp. 687-695.
- Chandawarkar RY. Sacrococcygeal chordoma: review of 50 consecutive patients. *World J Surg.* 1996; 20: 717-719. doi: 10.1007/s002689900110.
- Stephens GC, Schwartz HS. Lumbosacral chordoma resection: image integration and surgical planning. *J Surg Oncol.* 1993; 54: 226-232. doi: 10.1002/jso.2930540408.
- Ozaki T, Hillmann A, Winkelmann W. Surgical treatment of sacrococcygeal chordoma. *J Surg Oncol.* 1997; 64: 274-279.
- Bazán PL, Terraza S, Borri AR, Medina M. Sacrectomía parcial por abordaje posterior único. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol.* 2017; 82: 109-115.
- Germesheid NM, Fisher CG. Focus issue II in spine oncology: compendium of spine oncology recommendations. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016; 41 Suppl 20: S163-S170.
- Lam FC, Arle JE, Glazer PA, Kasper EM. Primary extradural tumors of the spine - case review with evidence-guided management. *Surg Neurol Int.* 2014; 5: S373-S375.
- Frezza AM, Botta L, Trama A, Dei Tos AP, Stacchiotti S. Chordoma: update on disease, epidemiology, biology and medical therapies. *Curr Opin Oncol.* 2019; 31: 114-120. doi: 10.1097/CCO.0000000000000502.
- Rodríguez M, Casales N, Silveri C, Cardozo J, Filomeno P, Francescoli L. Denosumab, tratamiento alternativo en tumor óseo de células gigantes. *Rev Med Urug.* 2017; 33:152-155.
- Gossai N, Hilgers MV, Polgreen LE, Greengard EG. Critical hypercalcemia following discontinuation of denosumab therapy for metastatic giant cell tumor of bone. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62: 1078-1080. doi: 10.1002/pbc.25393.
- Patel RS, Dhamne CA, Gopinathan A, Kumar N, Kumar N. Denosumab: a potential treatment option for aneurysmal bone cyst of the atlas. *Eur Spine J.* 2018; 27: 494-500. doi: 10.1007/s00586-018-5528-x.
- Chawla S, Blay JY, Rutkowski P, Le Cesne A, Reichardt P, Gelderblom H, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 1719-1729. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1.
- Kushlinskii NE, Gershtein ES, Solov'ev YN, Timofeev YS, Babkina IV, Dolinkin AO, et al. Receptor activator of nuclear transcription factor NF-κB (RANK), its ligand RANKL, and natural inhibitor of RANKL osteoprotegerin (OPG) in the blood serum of patients with primary bone tumors. *Bull Exp Biol Med.* 2017; 163: 478-481. doi: 10.1007/s10517-017-3832-9.
- Bazán PL, Di Falco R, Borri AE, Medina M, Ciccioli NM, Danielle S. The use of denosumab in giant cell tumors in sacrum. *Coluna/Columna.* 2020; 19: 147-149. doi: 10.1590/S1808-18512020190228839.
- Yonezawa N, Murakami H, Demura S, Kato S, Yoshioka K, Takeuchi A, et al. Morphologic changes after denosumab therapy in patients with giant cell tumor of the spine: report of four cases and a review of the literature. *World Neurosurg.* 2019; 127: 38-46. doi: 10.1016/j.wneu.2019.03.185.
- Gilani A, Kleinschmidt-DeMasters BK. Denosumab therapy obscures histological features of giant cell tumor of bone. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2019; 78: 1171-1173. doi: 10.1093/jnen/nlz100.
- Urakawa H, Mizusawa J, Tanaka K, Eba J, Hiraga H, Kawai A, et al. A randomized phase III trial of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1610. *Jpn J Clin Oncol.* 2019; 49: 379-382. doi: 10.1093/jjco/hyz004.
- Dürr HR, Grahneis F, Baur-Melnyk A, Knosel T, Birkenmaier C, Jansson V, et al. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with denosumab. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019; 20: 456. doi: 10.1186/s12891-019-2855-y.
- Lanari Zubiatur F, Godoy A, Bazán PL. Use of denosumab in vertebral giant cell tumor. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol.* 2021; 86: 821-828. doi: 10.15417/issn.1852-7434.2021.86.6.1121.
- Barbanti-Brodano G, Girolami M, Ghermandi R, Terzi S, Gasbarrini A, Bandiera S, et al. Aneurysmal bone cyst of the spine treated by concentrated bone marrow:

- clinical cases and review of the literature. *Eur Spine J.* 2017; 26: 158-166. doi: 10.1007/s00586-017-4978-x.
25. Ntalos D, Priemel M, Schlickewei C, Thiesen DM, Rueger JM, Spiro AS. Therapeutic management of a substantial pelvic aneurismatic bone cyst including the off-label use of denosumab in a 35-year-old female patient. *Case Rep Orthop.* 2017; 2017: 9125493. doi: 10.1155/2017/9125493.
 26. Deveci MA, Paydas S, Gonlügen G, Ozkan C, Bicer OS, Tekin M. Clinical and pathological results of denosumab treatment for giant cell tumors of bone: prospective study of 14 cases. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2017; 51: 1-6. doi: 10.1016/j.aott.2016.03.004.
 27. Bazán PL, Cinalli M, Zabiatur FL, Castelli R, Silveri C, Monayer JL, et al. Uso prolongado de denosumab en tumor de células gigantes y quistes óseos aneurismáticos vertebrales. *Coluna/Columna.* 2022; 21: e253789. doi: 10.1590/S1808-185120201902228839.
 28. Redondo A, Bagué S, Bernabeu D, Ortiz-Cruz E, Valverde C, Alvarez R, et al. Malignant bone tumors (other than Ewing's): clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up by Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017; 80: 1113-1131. doi: 10.1007/s00280-017-3436-0.
 29. Colia V, Stacchiotti S. Medical treatment of advanced chordomas. *Eur J Cancer.* 2017; 83: 220-228. doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.038.

Conflicto de intereses: los autores declaran inexistencia de conflicto de intereses en la realización de este trabajo.