

Pérdida de stock óseo no osteoporótico en la columna. Denosumab como herramienta de tratamiento e implicancia

Pedro L. Bazán,^{*} Alfredo Godoy Adaro,^{**} Gilmar L. Hernández Molina,[#] Richard Á. Blanco Payano,^{##} Micaela Cinalli^{*}

^{*}Unidad de Patología Espinal, Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Interzonal General de Agudos "General San Martín", La Plata, Buenos Aires, Argentina

^{**}Sección Columna, Clínica Modelo S.A. Paraná, Entre Ríos, Argentina

[#]Unidad de Columna, Hospital Militar, Bogotá, Colombia

^{##}Servicio de Ortopedia y Traumatología, Hospital Regional de Loreto "Felipe Santiago Arriola Iglesias", Iquitos, Perú

RESUMEN

Introducción: El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa contra el RANKL, inhibiendo la destrucción ósea mediada por los osteoclastos, así evitando la pérdida de stock óseo; por este motivo, se lo utiliza en el tratamiento de la osteoporosis como agente antiresortivo y está autorizado para el tratamiento del tumor de células gigantes y el mieloma múltiple. Nuestro objetivo fue conocer las indicaciones y contraindicaciones para la pérdida de stock óseo de causa no osteoporótica. **Materiales y Métodos:** Revisión sistemática de artículos en inglés publicados en el período 2009-2023. Se incluyeron artículos que indicaran o contraindicaran el uso del denosumab. **Resultados:** De un total inicial de 4306 artículos, se analizaron 18 artículos que mostraban consenso en la dosis y los controles con tomografía e indicaban o contraindicaban el uso del denosumab. **Conclusiones:** El denosumab está indicado como una buena opción de tratamiento preferente de tumores vertebrales primarios inoperables, para evitar recidivas o demorar las metástasis de tumores primarios o de tumores sólidos, principalmente de mama, próstata y pulmón, y para el compromiso vertebral del mieloma múltiple. El denosumab está contraindicado, por el momento, para las lesiones infecciosas.

Palabras clave: Columna; pérdida ósea no osteoporótica; tumor; infección.

Nivel de Evidencia: III

Non-osteoporotic Loss of Spinal Bone. Denosumab as a Therapeutic Tool and its Implications

ABSTRACT

Background: Denosumab is a human monoclonal antibody that acts against RANKL, inhibiting bone destruction mediated by osteoclasts, thus avoiding bone loss. For this reason, it is used in the treatment of osteoporosis as an antiresorptive and is authorized for the treatment of giant cell tumor and multiple myeloma. Our objective is to understand its indications and contraindications for the treatment of non-osteoporotic bone loss. **Materials and Methods:** A systematic review of English-language articles published between 2009 and 2023, using PRISMA criteria. Articles indicating or contraindicating the use of denosumab were considered for inclusion. **Results:** From a total of 4306 articles, 18 articles were analyzed, which showed consensus on the dose and controls with tomography and indicated or contraindicated the use of denosumab. **Conclusions:** Denosumab is recommended as a primary therapeutic option for unresectable spinal tumors, to prevent recurrences or to delay the formation of metastases from primary tumors or solid tumors, primarily breast, prostate, and lung, as well as for multiple myeloma spinal involvement. Denosumab is currently contraindicated in infectious lesions.

Keywords: Spine; non-osteoporotic bone loss; tumor; infection.

Level of Evidence: III

Recibido el 1-8-2023. Aceptado luego de la evaluación el 24-11-2023 • Dr. PEDRO L. BAZÁN • pedroluisbazan@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0003-0060-6558>

Cómo citar este artículo: Bazán PL, Godoy Adaro A, Hernández Molina GL, Blanco Payano RA, Cinalli M. Pérdida de stock óseo no osteoporótico en la columna. Denosumab como herramienta de tratamiento e implicancia. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2024;89(1):83-89. <https://doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2024.89.1.1802>

INTRODUCCIÓN

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que actúa contra el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL), el cual promueve la actividad osteoclástica mediante la interacción Rank-RANKL, inhibiendo así la destrucción ósea mediada por osteoclastos;¹ por este motivo, se lo administra como tratamiento de la osteoporosis en dosis de 60 mg, por vía subcutánea, cada 6 meses, asociado con vitamina D y calcio. El aumento de la actividad osteoclástica es evidente en muchos trastornos osteopélicos, incluidas las infecciones, la enfermedad de Paget, las metástasis óseas o los tumores primarios osteolíticos y la artritis reumatoide, que provocan un aumento de la resorción y destrucción óseas.²

Desde la segunda década de este milenio, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos aprobó el uso del denosumab en pacientes con esqueleto maduro y tumor de células gigantes (TCG),³ el cual ha sido revalidado por las diferentes guías de manejo oncológico, con una dosis de 120 mg, por vía subcutánea, mensual, junto con vitamina D y calcio;⁴ así mismo, se está estudiando su uso para el manejo del quiste óseo aneurismático y el cordoma.

El objetivo de esta revisión fue determinar las indicaciones y contraindicaciones del uso del denosumab en los pacientes con pérdida de stock óseo de causa no osteoporótica, específicamente en aquellos con tumores espinales primarios o infecciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA 2020).

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática de artículos completos, en inglés, en las bases de datos PubMed, LILACS y SciELO, con los términos MeSH: Bone loss NOT osteoporotic AND Spine AND Denosumab AND Tumor OR Infection. Se excluyeron los estudios duplicados, no publicados, libros, cartas y otros documentos. Se incluyeron las publicaciones entre enero de 2009 y marzo de 2023.

Se seleccionaron los estudios analíticos, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, narrativas y reportes de casos que justificaran o contraindicaran el uso del denosumab para pacientes con pérdida de stock óseo relacionado con tumores o infecciones vertebrales.

Dentro de los criterios de inclusión se seleccionaron estudios pertinentes con el uso denosumab en el tratamiento del defecto óseo asociado a un tumor óseo o una infección vertebral en seres humanos, que justificaran o contraindicaran su uso, dosis y controles.

Se excluyeron los artículos relacionados con el manejo de la osteoporosis o fracturas traumáticas y defectos óseos posquirúrgicos.

RESULTADOS

La búsqueda inicial arrojó 4306 artículos en PubMed y tres en LILACS de 2009 a 2023.

Se realizó una segunda revisión luego de leer los títulos y los resúmenes de cada uno, tras la cual se seleccionaron 70 estudios y 18 de ellos fueron incluidos para el análisis final de los datos (Figura).

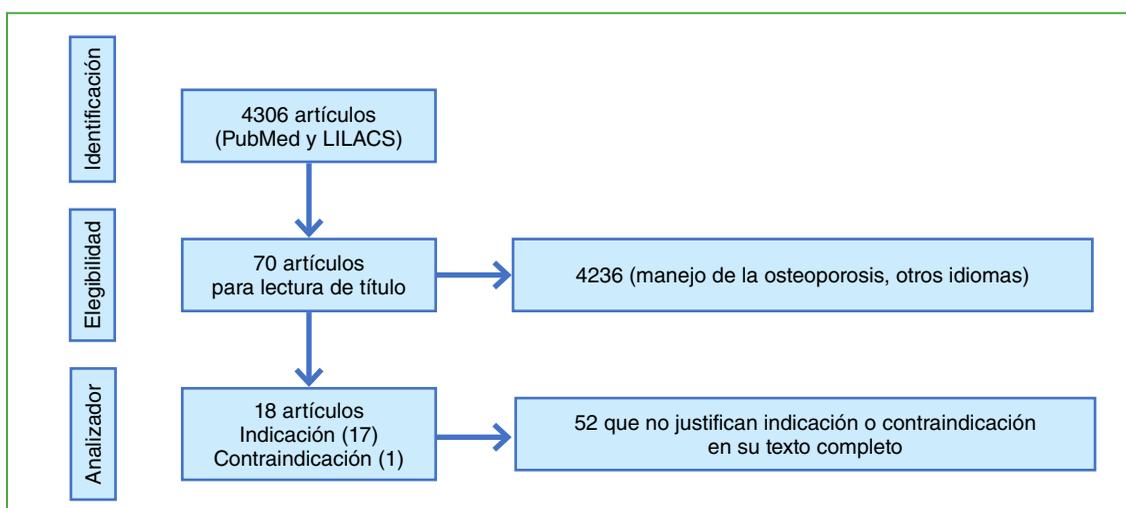


Figura. Diagrama de flujo de PRISMA 2020.

Desde 2013, la *Food and Drug Administration* autorizó su uso en pacientes con tumores, como el TCG irreseca- ble, recidivados o con metástasis y, por ello, hoy es una herramienta consensuada.⁴ La dosis es de 120 mg/mes, por vía subcutánea, asociada con vitamina D (400 UI/mes) y calcio (500 mg/día), para una dosis de carga se sugieren 120 mg/semana durante el primer mes.³⁻⁸ No existe consenso sobre el tiempo de uso, aunque, como mínimo, son 12 meses.⁴ En pacientes con tumores grandes,¹ se puede administrar durante seis meses para reducir el tamaño y facilitar la resección, y posteriormente para disminuir la recidiva;^{3,9} y también cuando la morbilidad de la resección no justifica la cirugía.⁹

En casos de quiste óseo aneurismático, se administra igual que para el TCG, para casos irreseca- bles o con recidivas.¹⁰⁻¹³

En 2017, Kushlinskii y cols.¹⁴ señalan la posibilidad de uso para las recidivas de cordomas.

La administración de denosumab a pacientes con metástasis de tumores de sólidos, principalmente de mama, próstata y pulmón,¹⁵⁻²² como las lesiones de mieloma múltiple, es segura y eficaz en cuanto al costo y al benefi- cio.^{23,24}

Se ha investigado su administración a pacientes con pérdida de stock óseo por un proceso infeccioso. En una revisión bibliográfica, Ohnishi y cols.² contraindican el denosumab para este cuadro (Tabla).

Tabla. Indicación o contraindicación del denosumab en pacientes con defectos óseos no osteoporóticos

Autores (año)	Uso	Enfermedad	Control	Evidencia
Chawla y cols. (2013)	Sí	TCG	TC	III
Ford y cols. (2013)	Sí	Metástasis de cualquier tipo de tumor	TC	III
Sun y Yu (2013)	Sí	Metástasis de cualquier tipo de tumor	TC	III
Sohn y cols. (2014)	Sí	Metástasis de cualquier tipo de tumor	TC	III
Ng y cols. (2014)	Sí	TCG	TC	II
Skubitz y cols. (2015)	Sí	QOA	TC	III
Dubory y cols. (2016)	Sí	TCG y QOA	TC	II
Kumar y cols. (2017)	Sí	TCG	TC	III
Roitman (2017)	Sí	TCG	TC	II
van der Heijden y cols. (2017)	Sí	TCG	TC	III
Kurucu y cols. (2018)	Sí	QOA	TC	IV
Kushlinskii y cols. (2017)	Sí	Cordoma	TC	II
Way (2018)	Sí	TCG	TC	III
Raje y cols. (2018)	Sí	MM	TC	III
Rusin (2019)	Sí	TCG	TC	IV
Bukata y cols. (2021)	Sí	TCG	TC	IV
Bazán y cols. (2020)	Sí	TCG	TC	III
Diel y cols. (2020)	Sí	Metástasis de mama, próstata y pulmón	TC	II
Stopek (2020)	Sí	Metástasis de cualquier tipo de tumor	TC	III
Lanari y cols. (2021)	Sí	QOA	TC	IV
Ohnishi y cols. (2021)	No	Infección	TC	II
Chen y cols. (2021)	Sí	Metástasis de cualquier tipo de tumor y MM	TC	II
Cadieux y cols. (2022)	Sí	MM	TC	III
Li y cols. (2022)	Sí	Metástasis de células pequeñas de cáncer de pulmón	TC	III
Li y cols. (2022)	Sí	Metástasis de cualquier tipo de tumor	TC	II

Uso: Sí = indicado, No = contraindicado; TCG = tumor de células gigantes; QOA = quiste óseo aneurismático; MM = mieloma múltiple; TC = tomografía computarizada.

DISCUSIÓN

Los tumores vertebrales tienen una frecuencia muy baja y constituyen un 4% de todos los tumores espinales.²⁵ En la actualidad, se discute el uso del denosumab para el tratamiento inicial y las recidivas de cuadros tumorales, además de las enfermedades infecciosas, pero sería una posibilidad terapéutica para tumores ubicados en áreas de difícil acceso quirúrgico.¹⁰

En 2013, la *Food and Drug Administration* aprobó el denosumab para el tratamiento de adultos y adolescentes esqueléticamente maduros con TCG irresecable o ante la posibilidad de que la resección provoque una morbilidad grave. En 2017, las guías de prácticas clínicas en oncología (NCCN Guidelines®) también recomendaron la administración del denosumab en casos de lesiones axiales (columna vertebral, pelvis y sacro) y lesiones metastásicas.³ La administración preoperatoria a corto plazo (6 dosis) del denosumab a pacientes con TCG irresecable o recidivante mejoró los síntomas clínicos, disminuyó el tamaño del tumor y aumentó su densidad. Los cambios en los tumores, a su vez, simplificaron la manipulación del tumor para su extirpación y posteriormente redujeron la recidiva local de la cirugía de resección.³ En una serie prospectiva multicéntrica de cinco pacientes con TCG de columna, se observaron los siguientes hallazgos radiográficos después del tratamiento con denosumab: el tamaño de los tumores disminuyó, al menos, un 10% y la calcificación tumoral fue un hallazgo constante en todos los pacientes; además, durante la cirugía, se observó una pseudocápsula más fuerte.²⁶ En una revisión sistemática, se llegó a la conclusión de que el denosumab está indicado para pacientes con TCG avanzados en el sacro. Los objetivos son lograr el control local y crear una situación quirúrgica óptima. Se recomienda administrar una dosis de 120 mg, por vía subcutánea, cada 7 días, durante el primer mes y luego se mantiene cada 4 semanas, de 2.5 a 13 meses. Después del uso del denosumab, la cirugía de resección debe implicar la extensión de todo el tumor original para reducir el riesgo de recurrencia.⁴ Cuando la resección es sin márgenes libres de tumor, el riesgo de recidiva es mucho mayor, aunque hacen falta estudios que confirmen la siguiente teoría, en los pacientes con TCG que no reciben neoadyuvancia, este riesgo de recidiva después de la cirugía de resección es mayor cuando se disminuye o se suspende la dosis de denosumab como coadyuvante, el cual se controla una vez que se reinicia la dosis de 120 mg/mes.⁹ El denosumab se puede administrar como tratamiento independiente a pacientes con TCG.²⁷ En un caso publicado de una mujer de 18 años, se logró la remisión histológica completa después del tratamiento con denosumab, el análisis histopatológico de la pieza quirúrgica reveló ausencia de células de TCG.²⁸ En los últimos cinco años, el desarrollo del denosumab como terapia adyuvante en pacientes con TCG ha tenido un profundo impacto en la resección quirúrgica de este tumor. La capacidad de reducir la carga tumoral e inducir la consolidación a través de la formación de hueso cortical ha facilitado la espondilectomía tanto intralesional como total en bloque de las vértebras afectadas y mejorado su eficacia.²⁹ Se requerirá más investigación para determinar la eficacia y seguridad del denosumab como tratamiento independiente a largo plazo para el TCG, ya que no existe consenso sobre la duración adecuada de la terapia con denosumab en este momento.^{29,30} La terapia con denosumab ha tenido efectos en el hueso y en los tejidos circundantes, incluso en un reporte de caso de una paciente de 58 años con TCG en la columna lumbar, los hallazgos histopatológicos de las secciones reseadas después de 10 cursos de denosumab revelaron la presencia de células positivas para RANK alrededor del tejido óseo.³¹

El denosumab es una opción terapéutica disponible para las recidivas o los quistes óseos aneurismáticos inoperables o con resección intralesional; se han observado resultados clínicos y radiológicos de calcificación y remisión de la lesión tumoral.¹⁰

El denosumab es útil en el manejo de tumores óseos, como los cordomas. En un estudio, se evaluaron 12 cordomas de un total de 199 tumores óseos primarios, con determinación del RANK y RANKL. El cordoma tiene niveles altos de RANK y bajos de RANKL, lo que hace posible el uso de denosumab.¹⁴

Algunos fármacos para tratar la osteoporosis se consideran potencialmente terapéuticos para la pérdida ósea secundaria a una infección, ya que se administran para la pérdida ósea en otras enfermedades. Los agentes para la osteoporosis comprenden anabolizantes (teriparatida, romosozumab) y antiresortivos (bifosfonatos, denosumab y romosozumab).² El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano contra el RANKL que inhibe la diferenciación de los precursores de osteoclastos en osteoclastos maduros. Sin embargo, dado que su receptor, RANK, también es expresado por monocitos/macrófagos y células dendríticas, pone de manifiesto la importancia de esta vía en el desarrollo y la maduración del sistema inmune; esto determina que no exista evidencia para la administración del denosumab a pacientes con infección activa, ya que se ha demostrado que podría aumentar las deficiencias del sistema inmune para combatir estos procesos infecciosos; por lo tanto, el denosumab puede empeorar la infección cuando se administra a pacientes con osteomielitis piógena, aunque sea eficaz para la supresión de la osteólisis.² Asimismo, son necesarios más estudios para aclarar la eficacia del denosumab en el tratamiento de este cuadro infeccioso.

El denosumab administrado a largo plazo no es inocuo y se han publicado complicaciones o eventos adversos, como osteonecrosis de mandíbula (6%), hipocalcemia (5%), fracturas atípicas de fémur (4%). Se recomienda el suplemento de calcio y vitamina D, además del control radiológico de la mandíbula.^{30,32} La osteonecrosis es más frecuente en el maxilar inferior que en el superior y no en otros huesos, esto se debe a su origen embrionario (origen ectomesenquimático), su irrigación vascular y la remodelación ósea, alteradas por distintos fármacos, como el denosumab a altas dosis, pero principalmente en aquellos pacientes que reciben bifosfonatos.³³ Se debe realizar el diagnóstico odontológico que logre diferenciar los procesos infecciosos de la necrosis ósea por radioterapia de cabeza y cuello, principalmente en aquellos pacientes con trauma odontológicos por prácticas o prótesis dentales flojas.³³

Se ha comunicado la recurrencia o recidiva tumoral luego de interrumpir este medicamento. Se publicó el caso de un hombre de 25 años con TCG en C2 sometido a resección quirúrgica y tratado con denosumab a largo plazo que suspendió el fármaco. La interrupción del denosumab produjo la rápida recurrencia del tumor. Aún no hay consenso en cuanto a la dosificación y duración del tratamiento con denosumab tras la resección del TCG.³⁴ En conclusión, los perfiles de eficacia y seguridad del denosumab en pacientes con TCG de la columna vertebral, incluido el sacro, parecen coincidir con los del denosumab en la población general con TCG y en otras neoplasias óseas avanzadas, como quiste óseo aneurismático, cordoma y metástasis óseas. Los resultados del análisis sugieren que el tratamiento con denosumab es potencialmente útil para pacientes con TCG de la columna vertebral, incluido el sacro.^{5,35}

CONCLUSIONES

El denosumab está indicado por ser una buena opción de tratamiento preferente de tumores vertebrales primarios inoperables, es una buena opción para evitar recidivas o demorar las metástasis de tumores primarios o de tumores sólidos, principalmente de mama, próstata y pulmón, y para el compromiso vertebral del mieloma múltiple. El denosumab estaría contraindicado, por el momento, en pacientes con lesiones infecciosas.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflictos de intereses.

ORCID de A. Godoy Adaro: <https://orcid.org/0000-0001-8018-9197>

ORCID de G. L. Hernández Molina: <https://orcid.org/0009-0008-0078-7890>

ORCID de R. Á. Blanco Payano: <https://orcid.org/0009-0000-4717-9392>

ORCID de M. Cinalli: <https://orcid.org/0000-0003-2057-4469>

BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar R, Meis JM, Amini B, McEnery KW, Madewell JE, Rhines LD, et al. Giant cell tumor of cervical spine presenting as acute asphyxia: Successful surgical resection after down-staging with denosumab. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017;42(10):E629-E632. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001951>
2. Ohnishi T, Ogawa Y, Suda K, Komatsu M, Harmon SM, Asukai M, et al. Molecular targeted therapy for the bone loss secondary to pyogenic spondylodiscitis using medications for osteoporosis: A literature review. *Int J Mol Sci* 2021;22(9):4453. <https://doi.org/10.3390/ijms22094453>
3. Zhang RZ, Ma TX, Qi DW, Zhao M, Hu T, Zhang GC. Short-term preoperative denosumab with surgery in unresectable or recurrent giant cell tumor of bone. *Orthop Surg* 2019;11(6):1101-8. <https://doi.org/10.1111/os.12561>
4. Bazán PL, Di Falco R, Borri A, Medina M, Ciccioli N. The use of denosumab in giant cell tumors in the sacrum. *Coluna/Columna* 2020;19(2). <https://doi.org/10.1590/S1808-185120201902228839>
5. 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):783-90. <https://doi.org/10.1586/14737140.2014.901891>
6. van der Heijden L, Dijkstra PDS, Blay JY, Gelderblom H. Giant cell tumour of bone in the denosumab era. *Eur J Cancer* 2017;77:75-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.021A22>
7. 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):901-8. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70277-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70277-8)

8. 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):275-80. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70010-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70010-3)
9. Law GW, Yeo NEM, Howe TS, Tan YZ, Tan SB, Siddiqui MMA. Recommencement of denosumab for unresectable giant cell tumor of the cervical spine: A case report. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018;43(9):E551-E556. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002440>
10. Lanari F, Godoy AO, Bazán PL. Uso de denosumab para el quiste óseo aneurismático de columna. Reporte de un caso y revisión bibliográfica. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2021;86(6):821-8. <https://doi.org/10.15417/issn.1852-7434.2021.86.6.1121>
11. Kurucu N, Akyuz C, Ergen FB, Yalcin B, Kosemehmetoglu K, Ayvaz M, et al. Denosumab treatment in aneurysmal bone cyst: Evaluation of nine cases. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(4):10.1002/psc.26926. <https://doi.org/10.1002/psc.26926>
12. Skubitz KM, Peltola JC, Santos ER, Cheng EY. Response of aneurysmal bone cyst to denosumab. *Spine (Phila Pa 1976)* 2015;40(22):E1201-E1204. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001027>
13. Dubory A, Missenard G, Domont J, Court C. Interest of denosumab for the treatment of giant-cells tumors and aneurysmal bone cysts of the spine. About nine cases. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;41(11):E654-E660. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001350>
14. Kushlinskii NE, Gershtein ES, Solov'ev YN, Timofeev YS, Babkina IV, Dolinkin AO, et al. Receptor activator of nuclear transcription factor NF- κ B (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(4):478-81. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3832-9>
15. Sohn W, Simiens MA, Jaeger K, Hutton S, Jang G. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of denosumab in patients with advanced solid tumours and bone metastases: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2014;78(3):477-87. <https://doi.org/10.1111/bcp.12355>
16. Ford J, Cummins E, Sharma P, Elders A, Stewart F, Johnston R, et al. Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. *Health Technol Assess* 2013;17(29):1-386. <https://doi.org/10.3310/hta17290>
17. Sun L, Yu S. Efficacy and safety of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Oncol* 2013;36(4):399-403. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31824be20e>
18. Li HS, Lei SY, Li JL, Xing PY, Hao XZ, Xu F, et al. Efficacy and safety of concomitant immunotherapy and denosumab in patients with advanced non-small cell lung cancer carrying bone metastases: A retrospective chart review. *Front Immunol* 2022;13:908436. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908436>
19. Diel I, Ansorge S, Hohmann D, Giannopoulou C, Niepel D, Intorcchia M. Real-world use of denosumab and bisphosphonates in patients with solid tumours and bone metastases in Germany. *Support Care Cancer* 2020;28(11):5223-33. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05357-5>
20. Li B, Wang P, Jiao J, Wei H, Xu W, Zhou P. Roles of the RANKL-RANK axis in immunity-implications for pathogenesis and treatment of bone metastasis. *Front Immunol* 2022;13:824117. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.824117>
21. Stopeck A, Brufsky A, Kennedy L, Bhatta S, Bhowmik D, Buchanan J, et al. Cost-effectiveness of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *J Medical Econ* 2020;23(1):37-47. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1651122>
22. Chen J, Zhou L, Liu X, Wen X, Li H, Li W. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. *Int J Clin Pharm* 2021;43(1):2-10. <https://doi.org/10.1007/s11096-020-01105-1>
23. Cadieux B, Coleman R, Jafarinasabian P, Lipton A, Orlowski RZ, Saad F, et al. Experience with denosumab (XGEVA®) for prevention of skeletal-related events in the 10 years after approval. *J Bone Oncol* 2022;33:100416. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2022.100416>
24. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19(3):370-81. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30072-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30072-X)
25. 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(Suppl 7):S373-5. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.139673>

26. Goldschlager T, Dea N, Boyd M, Reynolds J, Patel S, Rhines LD, et al. Giant cell tumors of the spine: has denosumab changed the treatment paradigm? *J Neurosurg Spine* 2015;22(5):526-33. <https://doi.org/10.3171/2014.10.SPINE13937>
27. Boriani S, Cecchinato R, Cuzzocrea F, Bandiera S, Gambarotti M, Gasbarrini A. Denosumab in the treatment of giant cell tumor of the spine. Preliminary report, review of the literature and protocol proposal. *Eur Spine J* 2019;29(2):257-71. <https://doi.org/10.1007/s00586-019-05997-0>
28. Xará-Leite F, Coutinho L, Fleming C, Magalhães M, Oliveira V, Rodrigues-Pinto R, et al. Can denosumab cure giant cell tumors of the spine? A case report and literature review. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2020;30(1):19-23. <https://doi.org/10.1007/s00590-019-02554-9>
29. Leggett A, Berg A, Hullinger H, Benevenia J. Diagnosis and treatment of lumbar giant cell tumor of the spine: Update on current management strategies. *Diagnostics (Basel)* 2022;12(4):857. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040857>
30. Bazán PL, Cinalli M, Lanari Zabaiur, F, Castelli R, Silveri C, Monayer JL, et al. Long-term use of denosumab in giant cell tumors and vertebral aneurysmal bone cysts. *Coluna/Columna* 2022;21(1). <https://doi.org/10.1590/S1808-18512022101253789>
31. Yayama T, Mori K, Nakamura A, Mimura T, Imai S. Denosumab therapy for giant-cell tumor of the lumbar spine: A case report and immunohistochemical examination. *J Orthop Case Rep* 2020;10(2):76-9. <https://doi.org/10.13107/jocr.2020.v10.i02.1706>
32. Kajiwara D, Kamoda H, Yonemoto T, Iwata S, Ishii T, Tsukanishi T, et al. Denosumab for treatment of a recurrent cervical giant-cell tumor. *Asian Spine J* 2016;10(3):553-7. <https://doi.org/10.4184/asj.2016.10.3.553>
33. Guelman R, Larroude MS, Mansur JL, Sánchez A, Vega E, Zanchetta MB, et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos (ONMM). Guía redactada por expertos invitados de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral y por la Sociedad Argentina de Osteoporosis. *Actual Osteol* 2020;16(3):232-52. Disponible en: <http://www.osteologia.org.ar>
34. Bansal K, Singh S, Mallepally AR, Shahi P. Rapid recurrence of giant cell tumour of C2 vertebra after long-term denosumab following surgical resection. *Cureus* 2022;14(2):e22000. <https://doi.org/10.7759/cureus.22000>
35. Bukata SV, Blay JY, Rutkowski P, Skubitz K, Henshaw R, Seeger L, et al. Denosumab treatment for giant cell tumor of the spine including the sacrum. *Spine (Phila Pa 1976)* 2021;46(5):277-84. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000003728>