

四肢关节Campanacci III期骨巨细胞瘤术前地舒单抗用药方法及停药时机研究探索

亚地坎·亚生江, 艾克拜尔·尤努斯*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年4月15日; 录用日期: 2024年5月11日; 发布日期: 2024年5月14日

摘 要

骨巨细胞瘤为常见原发性骨肿瘤, 该疾病具有局部侵袭性强, 复发率高等特征, 目前研究领域针对骨巨细胞瘤的治疗已经产生了相应的干预方案, 通过手术、放疗、药物干预等方案骨巨细胞瘤病情即可得到有效控制, 其中地舒单抗为骨巨细胞瘤认可度较高的药物干预方案, 目前地舒单抗在骨巨细胞瘤治疗中的短期安全性以及疗效已经得到了认可, 但是针对药物的长期疗效, 应用方式以及停药时机仍未产生明确定论, 本文将对骨巨细胞瘤的概念、地舒单抗在骨巨细胞瘤治疗中的应用方式以及停药时机等相关研究进行回顾性分析, 以期为故居细胞瘤术前地舒单抗的进一步应用提供参考依据。

关键词

骨巨细胞瘤, 术前地舒单抗, 用药方法, 停药时机

Study on the Method and Timing of Discontinuation of Denosumab before Operation for Campanacci Stage III Giant Cell Tumor of Bone in Limbs and Joints

Yadikan Yashengjiang, Aikebaier Younusi*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 15th, 2024; accepted: May 11th, 2024; published: May 14th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 亚地坎·亚生江, 艾克拜尔·尤努斯. 四肢关节 Campanacci III 期骨巨细胞瘤术前地舒单抗用药方法及停药时机研究探索[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 780-786. DOI: 10.12677/acm.2024.1451491

Abstract

Giant cell tumor of bone is a common primary bone tumor with strong local invasivity and high recurrence rate. Currently, appropriate intervention programs have been developed for the treatment of giant cell tumor of bone, which can be effectively controlled through surgery, radiotherapy and drug intervention, among which denosumab is a highly recognized drug intervention program for giant cell tumor of bone. At present, the short-term safety and efficacy of denosumab in the treatment of giant cell tumor of bone have been recognized, but there is still no clear conclusion on the long-term efficacy, application mode and withdrawal time of the drug. This paper will conduct a retrospective analysis on the concept of giant cell tumor of bone, the application mode of denosumab in the treatment of giant cell tumor of bone and the withdrawal time and other relevant studies, in order to provide reference for further application of denosumab before the operation of old residence cell tumor.

Keywords

Giant Cell Tumor of Bone, Denosumab before Operation, Medication Method, Withdrawal Time

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

骨巨细胞瘤为常见原发性骨肿瘤, 发病率在原发良性骨肿瘤中的占比约为 23.96%, 在原发性骨肿瘤中的占比为 11.61% [1]。骨巨细胞瘤具有局部侵袭性特征, 复发率较高, 相关报道指出, 骨巨细胞瘤刮除术后复发率为 10%~40% [2]。地舒单抗为新型人源化 RANKL 单克隆抗体, 早期主要用于绝经后女性骨质疏松症、肿瘤骨转移导致的骨量丢失以及骨相关事件预防治疗。Miller P 证实地舒单抗能够与核因子- κ B 受体激活因子受体(RANKL)结合, 阻断 RANK/RANKL 通路, 抑制破骨细胞的增殖分化, 减少骨质溶解, 阻断病理性骨折等相关事项的发生率[3]。对于骨巨细胞瘤治疗工作而言, 术前地舒单抗的应用能够减少肿瘤体积、硬化肿瘤周边, 为骨巨细胞瘤手术治疗工作的进一步展开提供支持[4]。目前地舒单抗在骨巨细胞瘤治疗中的短期安全性以及疗效已经得到了认可, 但是针对药物的长期安全性仍存在争议, 部分研究指出, 经地舒单抗治疗后, 骨巨细胞瘤会形成与其他成骨性肿瘤相似的形态, 骨巨细胞瘤可能会在地舒单抗停药后出现恶性转化[5]。为确保术前地舒单抗的应用能够产生其应有效果, 减少骨巨细胞瘤术后复发率, 优化骨巨细胞瘤综合治疗方案, 有必要对骨巨细胞瘤术前地舒单抗的用药方案以及停药时机进行探究。

2. 骨巨细胞瘤概述

骨巨细胞瘤通常是交界性肿瘤, 由单核间质细胞和具有破骨活性的特征性多核巨细胞组成。它通常发展于长骨, 但也可发生在不寻常的位置。典型表现为溶骨性病变, 边界清晰但无硬化边缘, 位置偏心, 靠近关节面, 出现在闭合骺板的患者中。然而, 骨巨细胞瘤可能具有侵袭性特征, 包括皮质扩张或破坏伴有软组织成分。14%的病例中可见到液-液平面, 与动脉瘤样骨囊肿的次生形成一致。骨巨细胞瘤可以在放射学评估和组织学分析中模仿或被其他良性或恶性病变模仿。极少数情况下, 骨巨细胞瘤可能与

组织学良性的肺转移相关或经历恶性变化。该肿瘤常发生在长骨的表浅位置, 尤其是在骨髓内的骨骼区域[6]。骨巨细胞瘤发病率未见明显性别特征, 但研究表明妊娠期女性骨巨细胞瘤生长具有加快倾向[7]。20~40 为骨巨细胞瘤的发病高峰期。故居细胞瘤常发生于长骨骨端, 主要为单发, 主要病变位置为膝关节周围、脊柱椎体以及盆骨髌臼。骨巨细胞瘤主要由巨噬细胞和间变性滋养细胞组成[8]。其中, 巨噬细胞是多核的, 并表达巨噬细胞相关的标记物, 如 CD68 和 CD51 [9]。间变性滋养细胞则是单核细胞, 具有增殖活性, 该疾病的出现会引起骨组织的破坏和吸收。肿瘤细胞分泌一些溶骨酶和其他骨蛋白酶, 可以降解骨基质并刺激骨吸收。此外, 肿瘤细胞还会形成富血管的富含多核巨噬细胞的泡腔结构, 称为肿瘤巨细胞。目前研究领域针对骨巨细胞瘤的发病机制并未产生明确定论, 现有研究推测骨巨细胞瘤的发生与染色体异常、遗传突变、细胞因子和信号通路的异常表达有关[10]。患有骨巨细胞瘤后, 个体将会表现出明显的局部疼痛、肿块、活动受限等表现, 部分患者可能会出现骨折症状。根据骨巨细胞瘤的病理表现[11], 该疾病科分为 I、II、III 期, 其中 I 期为骨巨细胞瘤的潜伏期, 该阶段并不具有明显临床症状, 部分患者可能会出现病变部位骨皮质变薄表现。II 期为骨巨细胞瘤的活跃期, 该阶段骨巨细胞瘤生长速度加快, 病变部位将会出现明显骨皮质变薄以及膨胀症状, 且患骨边界模糊。III 期为骨巨细胞瘤的侵蚀期, 该阶段骨巨细胞瘤的生长速度达到最快, 病变部位骨皮质被肿瘤穿破, 虽然 III 期骨巨细胞瘤仍属于良性肿瘤的, 单已具备侵蚀性特征, 因此临床方面更易将 III 期骨巨细胞瘤视为恶性肿瘤。目前骨巨细胞瘤的治疗方案主要包括手术治疗、放疗以及药物治疗[12], 手术方案包括病损内切除术、节段性切除术、关节融合术、大段异体骨移植术以及人工关节置换术等, 其中病损内切除术主要适用于 I~II 期患者, 节段性切除术主要应用于 III 期患者。放疗主要用于无法进行手术、肿瘤组织切除不完全或者病情存在复发倾向患者。药物治疗方案主要包括双磷酸盐、地舒单抗, 目前地舒单抗药物治疗方案为骨巨细胞瘤主要药物治疗方案。

3. 地舒单抗在骨巨细胞瘤治疗中的作用

地舒单抗为人源性单克隆抗体药物, 该药物对 RANKL 具有亲和力, 且对 RANKL 通路具有抑制作用。早期地舒单抗主要应用于绝经后骨质疏松症、肿瘤骨转移造成的骨量丢失以及骨相关事件的预防工作, 随着医疗技术水平的进一步发展, 相关研究发现, 与双磷酸盐类药物相比, 地舒单抗的抗肿瘤效用更加明显, 且地舒单抗能够有效降低晚期癌症骨转移患者骨相关事件的发生率[13]。地舒单抗治疗骨巨细胞瘤始于 2010 年, Thomas D 等学者在骨巨细胞瘤的研究中报道了地舒单抗在 37 例 II 期骨巨细胞瘤患者中的治疗效果, 研究指出, 地舒单抗治疗骨巨细胞瘤的疗效满意度高达 86%, 经治疗后 26 例患者的疼痛症状以及相关功能得到改善[14]。2013 年地舒单抗证实被 FDA 批准为成人以及骨骼成熟青少年骨巨细胞瘤无法手术或者存在手术禁忌症患者的治疗工作, 后地舒单抗正式在骨巨细胞瘤的治疗中得到应用。目前研究领域针对地舒单抗在骨巨细胞瘤治疗工作中的安全性以及耐受性等已经产生大量研究结果[15]-[20]。Ferrari S 等学者在研究中指出, 相对于手术方案, 地舒单抗治疗方案的安全性更高, 能够减少相关并发症的发生率[21]。Deveci M A 等在骨巨细胞瘤治疗的前瞻性研究中指出, 在骨巨细胞瘤手术治疗之前, 应用地舒单抗进行治疗可取得较好临床效果, 且不良反应的发生率较低, 建议将地舒单抗作为骨巨细胞瘤的新辅助治疗方案[22]。虽然大量研究证实地舒单抗在骨巨细胞瘤治疗中的安全性以及有效性, 但是仍有部分研究人认为, 地舒单抗的应用可能会导致骨巨细胞瘤的复发率升高[23] [24]。Gaston C L 等学者在研究中指出, 虽然地舒单抗已被批准为骨巨细胞瘤的有效治疗方案, 但是现有研究表明, 单一使用地舒单抗无法缓解骨巨细胞瘤病情, 且地舒单抗仅会对骨巨细胞瘤的基质细胞产生抑制作用, 并不能消除肿瘤细胞, 因此一旦停止地舒单抗治疗, 骨巨细胞瘤的复发将不可避免, 除此之外, 地舒单抗的长期使用影响并不清楚, 随着药物使用时间的增长, 患者可能会出现非典型应力性骨折、严重高钙血症等

风险, 为提升地舒单抗的应用安全性, 建议将骨转换标志物作为地舒单抗的应用评价指标, 预防进行性疾病复发[25]。Errani C 等在骨巨细胞瘤的回顾性研究中指出, 现有研究无法证实地舒单抗的应用与骨巨细胞瘤的高复发率有关, 停药后的较高局部复发率可能与多种因素有关, 需进一步进行研究[26]。Chawla S 等学者于 2019 年对地舒单抗的长期疗效进行了评估, 研究指出, 地舒单抗可以实现不可切除以及可切除骨巨细胞瘤患者的长期疾病控制, 但是在地舒单抗长期应用过程中, 应当颌骨坏死以及分典型股骨骨折等风险, 加强检测与管理, 避免相关并发症的出现[27]。

4. 术前地舒单抗用药方法研究

目前研究领域针对骨巨细胞瘤术前地舒单抗的用药方法并未产生明确定论, 不同研究所使用的用药方案存在差异, 但是现有规定中地舒单抗标准术前用药时间为六个月[28] [29]。Traub F 等学者在骨巨细胞瘤前瞻性研究中所使用的地舒单抗术前用药方案为常规从第一个治疗周期开始第 8 d 以及第 15 d 给予患者皮下注射地舒单抗 120 mg, 所有患者接受至少六个周期的药物干预, 术后并不进行治疗, 接受治疗一月后, 20 例骨巨细胞瘤患者的疼痛感均得到有效缓解, 6 个月后 16.80% 的患者疼痛感得到完全缓解, 因此建议骨巨细胞瘤地舒单抗术前用药周期应当为 6 个周期[30]。Campanacci L 等学者在研究中指出, 地舒单抗术前应用时间应当为 3~6 个月, 由于第五个月为地舒单抗并发症高发时间, 因此针对存在关节面损害的患者, 应当给予其术前 3 个月地舒单抗治疗后进行刮除术治疗, 除此之外, 在刮除治疗结束后, 还需要至少两年内进行密切随访, 预防疾病复发[31]。Chawla S 等学者在骨巨细胞瘤地舒单抗应用研究中采用两种用药方案对骨巨细胞瘤患者提供了药物干预, 一种用药方案为每四周皮下注射 120 mg 地舒单抗, 第一周期的第 8 天以及第 15 天给予额外剂量, 切除术后接受 6 个剂量的药物干预, 另一种用药方案为每四周皮下注射 120 mg 地舒单抗, 切除术后接受 6 个剂量药物干预。两种用药方案干预过程中均给予患者 500 mg 以上钙以及 400 国际单位以上维生素 D 干预。经治疗后, 未见患者出现明显药物不良事件, 上述两种方案均可作为骨巨细胞瘤治疗工作中地舒单抗用药方案[32]。Niu X 等在地舒单抗治疗骨巨细胞瘤研究中指出, 术前每 4 周给予患者 120 mg 地舒单抗皮下注射, 且在治疗第一个月的第 5 天与 15 天追加剂量, 进行为期 12 周的初始治疗后, 增强 CT 判断肿瘤状况, 满足病变切除以及重要结构保留要求者停止用药, 未满足者继续接受药物治疗, 接受约为 5 个月的术前药物干预后, 骨巨细胞瘤患者即可满足手术治疗要求, 术前地舒单抗用药可有效减少肿瘤供血以及术中失血量, 实现手术计划的降期, 虽然地舒单抗停药后局部肿瘤复发迅速且严重, 但是该问题与药物安全性并不存在直接联系, 地舒单抗治疗后所引起的新骨形成不属于恶性转化[33]。Yang Y 等学者同样在研究中指出, 术前进行为期 5 个月的每 4 周一次皮下注射 120 地舒单抗, 且在第一个月的第 8 天与第 15 天增强剂量后进行手术干预, 可有效提升骨巨细胞瘤手术干预效果, 术前地舒单抗的应用能够有效减少骨巨细胞瘤患者的血供与术中出血倾向, 但是硬化与骨分离会增加肿瘤刮除的难度, 导致停药后复发率升高, 因此需要进一步精确判断肿瘤范围, 确定最佳手术时机[34]。Schreuder W H 等学者在研究中指出, 在颌骨巨细胞瘤干预工作中, 基于患者每月 1 次 120 皮下注射地舒单抗治疗, 经为期一年治疗后, 肿瘤客观缓解率可达到 100%, 高剂量地舒单抗在 12 个月内干预骨巨细胞瘤安全有效, 但是需要关注停药后的复发率问题[35]。Urakawa H 等学者在研究中指出, 术前第 1、8、15、29、57 天给予患者 5 次 120 mg 地舒单抗皮下注射, 此后根据骨形成状况给予骨形成不足患者额外 3 次 120 mg 地舒单抗皮下注射治疗并不能够对手术治疗效果造成影响, 但是该问题的出现可能与样本量较少以及研究提前终止有关, 研究仅有的数据表明, 术前 5 次地舒单抗所产生的辅助效用并不显著[36]。根据上述研究结果可以发现, 在骨巨细胞瘤治疗术前 6 个月采用四周一次皮下注射 120 mg, 且第一个月的第 8 天与第 15 天给予额外剂量这一用药方案是骨巨细胞瘤地舒单抗术前用药相对较为合理的方案, 值得注意的是, 为确保术前用药的合理性, 需要加强属于肿瘤状况的评估与检

测, 根据肿瘤状况及时调整用药方案, 适当减少或者增加用药剂量。

5. 地舒单抗停药时机研究

目前研究领域针对骨巨细胞瘤术前地舒单抗停药时机并未产生明确定论, Xiang F 等学者在地舒单抗的用药剂量与持续时间研究综述中指出, 目前地舒单抗术前用药停药时机存在争议, 大多数情况下, 地舒单抗的硬要实际为患者出现严重并发症或者疾病得到控制后, 但是这一停药方式并不利于骨巨细胞瘤的干预, 停药后骨巨细胞瘤复发率处于较高水平, 为了减少骨毒性事件的发生率, 提升肿瘤控制效果, 需要进行全面评估, 确定何时停止用药[37]。van der Heijden L 等学者指出, 目前已有大量研究指出, 术前五个月为地舒单抗药物反应的关键时期, 因此在术前地舒单抗用药五个月之后, 需要进行详细检测, 根据患者的具体状况判断是否需需要停用药物[38]。Rhou Y J J 指出, 虽然现有研究针对地舒单抗的停药时间并未给出明确定论, 但是大部分研究建议持续治疗周期为 3~4 个月, 该事件为整个肿瘤和软组织成分周围形成皮质边缘所需要的时间, 因此肿瘤和软组织成分周围形成皮质边缘可以作为地舒单抗停药时机的判定标准[39]。Boye K 指出, 在骨巨细胞瘤治疗过程中, 地舒单抗的安全性以及有效性已经得到了证实, 在骨巨细胞瘤术前地舒单抗用药过程中 18F-FDG PET/CT 可作为早期反应的评估工具, 为停药时机提供参考依据[40]。停药时机对于地舒单抗的应用效果非常重要, 虽然目前研究领域针对地舒单抗的停药时机并未产生明确建议, 但是根据现有文献推测, 在术前地舒单抗的用药过程中, 应当结合患者的具体情况、肿瘤特点、影像学评估以及生化结果等选择停药时机, 提升用药安全性与合理性。

6. 讨论

骨巨细胞瘤术前地舒单抗的应用可以减少肿瘤体积、硬化肿瘤周边, 为手术治疗提供支持, 并且可以减少术后并发症的发生率。研究显示, 术前地舒单抗的治疗时长一般为 3~6 个月, 每 4 周给予一次皮下注射, 而具体停药时机仍然有争议。建议在地舒单抗应用期间定期评估肿瘤的反应和 MRI 结果, 并根据患者病情来确定停药时机。目前并未有研究证实, 停药后骨巨细胞瘤复发与地舒单抗长期应用存在直接联系, 在后续研究中需要进一步探索最佳的停药时机, 并且加强对停药后的复发风险的研究, 以优化骨巨细胞瘤的综合治疗方案。

参考文献

- [1] 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组. 中国骨巨细胞瘤临床诊疗指南[J]. 中华骨科杂志, 2018, 38(14): 833-840.
- [2] Balke, M., Schremper, L., Gebert, C., et al. (2008) Giant Cell Tumor of Bone: Treatment and Outcome of 214 Cases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **134**, 969-978. <https://doi.org/10.1007/s00432-008-0370-x>
- [3] Dempster, D., Lmbing, C., Kostenuik, P. and Grauer, A. (2012) Role of RANK Ligand and Denosumab, a Targeted RANK Ligand Inhibitor, in Bone Health and Osteoporosis: A Review of Preclinical and Clinical Data. *Clinical Therapeutics*, **34**, 521-536. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.02.002>
- [4] 孙梓威, 吴哲宇, 张罗晟, 等. 地舒单抗在骨巨细胞瘤新辅助治疗中的应用研究进展[J]. 脊柱外科杂志, 2023, 21(3): 196-202.
- [5] 沈艳, 杨通, 陈贵东, 等. 地舒单抗(Denosumab)治疗后骨巨细胞瘤假肉瘤样变伴有高核分裂活性的罕见组织形态特征分析[J]. 中国癌症防治杂志, 2023, 15(4): 406-410.
- [6] Basu Mallick, A. and Chawla, S.P. (2021) Giant Cell Tumor of Bone: An Update. *Current Oncology Reports*, **23**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1007/s11912-021-01047-5>
- [7] Campanacci, M., Baldini, N., Boriani, S., et al. (1987) Giant-Cell Tumor of Bone. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **69**, 106-114. <https://doi.org/10.2106/00004623-198769010-00018>
- [8] Li, B., Qian, M., Cao, H., et al. (2017) TGF- β 2-Induced ANGPTL4 Expression Promotes Tumor Progression and Osteoclast Differentiation in Giant Cell Tumor of Bone. *Oncotarget*, **8**, 54966-54977. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18629>

- [9] Wu, P.F., Tang, J. and Li, K. (2015) RANK Pathway in Giant Cell Tumor of Bone: Pathogenesis and Therapeutic Aspects. *Tumor Biology*, **36**, 495-501. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3094-y>
- [10] Forsyth, R., De Boeck, G., Bockx, E. and Samson, I. (2009) CD33+ CD14- Phenotype Is Characteristic of Multinuclear Osteoclast-Like Cells in Giant Cell Tumor of Bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, **24**, 70-77. <https://doi.org/10.1359/jbmr.080905>
- [11] Parmeggiani, A., Miceli, M., Errani, C., et al. (2021) State of the Art and New Concepts in Giant Cell Tumor of Bone: Imaging Features and Tumor Characteristics. *Cancers*, **13**, Article 6298. <https://doi.org/10.3390/cancers13246298>
- [12] Montgomery, C., Couch, C., Emory, C.L., et al. (2019) Giant Cell Tumor of Bone: Review of Current Literature, Evaluation, and Treatment Options. *The Journal of Knee Surgery*, **32**, 331-336. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675815>
- [13] Thomas, D.M. (2012) RANKL, Denosumab, and Giant Cell Tumor of Bone. *Current Opinion in Oncology*, **24**, 397-403. <https://doi.org/10.1097/CCO.0b013e328354c129>
- [14] Thomas, D., Henshaw, R., Skubitz, K., et al. (2010) Denosumab in Patients with Giant-Cell Tumour of Bone: An Open-Label, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **11**, 275-280. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70010-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70010-3)
- [15] Martin-Broto, J., Cleeland, C.S., Glare, P.A., et al. (2014) Effects of Denosumab on Pain and Analgesic Use in Giant Cell Tumor of Bone: Interim Results from a Phase II Study. *Acta Oncologica*, **53**, 1173-1179. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2014.910313>
- [16] Ueda, T., Morioka, H., Nishida, Y., et al. (2015) Objective Tumor Response to Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor of Bone: A Multicenter Phase II Trial. *Annals of Oncology*, **26**, 2149-2154. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv307>
- [17] Enqellau, J., Chawla, S., Grimer, R., et al. (2011) Denosumab Treatment for Giant Cell Tumor of Bone (GCTB) in Adolescent Patients: Interim Results from a Phase II Study. *European Journal of Cancer*, **47**, 15-16. [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(11\)70131-9](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(11)70131-9)
- [18] Kato, I., Furuya, M., Matsuo, K., et al. (2018) Giant Cell Tumours of Bone Treated with Denosumab: Histological, Immunohistochemical and H3F3A Mutation Analyses. *Histopathology*, **72**, 914-922. <https://doi.org/10.1111/his.13448>
- [19] Sahito, B., Ali, S.M.E., Kumar, D., et al. (2022) Role of Denosumab before Resection and Reconstruction in Giant Cell Tumors of Bone: A Single-Centered Retrospective Cohort Study. *European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology*, **32**, 567-574. <https://doi.org/10.1007/s00590-021-03012-1>
- [20] Lim, C.Y., Liu, X., He, F., et al. (2020) Retrospective Cohort Study of 68 Sacral Giant Cell Tumours Treated with Nerve-Sparing Surgery and Evaluation on Therapeutic Benefits of Denosumab Therapy. *The Bone & Joint Journal*, **102**, 177-185. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.102B2.BJJ-2019-0813.R1>
- [21] Ferrari, S., Rutkowski, P., Grimer, R.J., et al. (2014) Assessment of Surgical Downstaging in an Open-Label Phase 2 Trial of Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor of Bone. *Annals of Oncology*, **25**, iv494-iv510. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu354.8>
- [22] Deveci, M.A., Paydaş, S., Gönülşen, G., et al. (2017) Clinical and Pathological Results of Denosumab Treatment for Giant Cell Tumors of Bone: Prospective Study of 14 Cases. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, **51**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.aott.2016.03.004>
- [23] Asano, N., Saito, M., Kobayashi, E., et al. (2022) Preoperative Denosumab Therapy against Giant Cell Tumor of Bone Is Associated with an Increased Risk of Local Recurrence after Curettage Surgery. *Annals of Surgical Oncology*, **29**, 3992-4000. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11411-9>
- [24] Asano, N. and Horiuchi, K. (2022) ASO Author Reflections: Preoperative Denosumab May Increase the Risk of Local Recurrence of Giant Cell Tumor of Bone after Curettage Surgery. *Annals of Surgical Oncology*, **29**, 4001. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11430-6>
- [25] Gaston, C.L., Grimer, R.J., Parry, M., et al. (2016) Current Status and Unanswered Questions on the Use of Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone. *Clinical Sarcoma Research*, **6**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s13569-016-0056-0>
- [26] Errani, C., Tsukamoto, S., Leone, G., et al. (2018) Denosumab May Increase the Risk of Local Recurrence in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone Treated with Curettage. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **100**, 496-504. <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00057>
- [27] Chawla, S., Blay, J.Y., Rutkowski, P., et al. (2019) Denosumab in Patients with Giant-Cell Tumour of Bone: A Multi-centre, Open-Label, Phase 2 Study. *The Lancet Oncology*, **20**, 1719-1729. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30663-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30663-1)
- [28] Palmerini, E., Staals, E.L., Jones, L.B., et al. (2020) Role of (Neo) Adjuvant Denosumab for Giant Cell Tumor of Bone. *Current Treatment Options in Oncology*, **21**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1007/s11864-020-00766-4>
- [29] Mak, I.W.Y., Evaniew, N., Popovic, S., et al. (2014) A translational study of the neoplastic cells of giant cell tumor of

- bone following neoadjuvant denosumab. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **96**, e127. <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.01332>
- [30] Traub, F., Singh, J., Dickson, B.C., *et al.* (2016) Efficacy of Denosumab in Joint Preservation for Patients with Giant Cell Tumour of the Bone. *European Journal of Cancer*, **59**, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.006>
- [31] Campanacci, L., Sambri, A., Medellin, M.R., *et al.* (2019) A New Computerized Tomography Classification to Evaluate Response to Denosumab in Giant Cell Tumors in the Extremities. *Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica*, **53**, 376-380. <https://doi.org/10.1016/j.aott.2019.05.005>
- [32] Chawla, S., Henshaw, R., Seeger, L., *et al.* (2013) 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. *The Lancet Oncology*, **14**, 901-908. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70277-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70277-8)
- [33] Niu, X., Yang, Y., Wong, K.C., *et al.* (2019) Giant Cell Tumour of the Bone Treated with Denosumab: How Has the Blood Supply and Oncological Prognosis of the Tumour Changed? *Journal of Orthopaedic Translation*, **18**, 100-108. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.10.003>
- [34] Yang, Y., Li, Y., Liu, W., *et al.* (2018) A Nonrandomized Controlled Study of Sacral Giant Cell Tumors with Preoperative Treatment of Denosumab. *Medicine*, **97**, e13139. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013139>
- [35] Schreuder, W.H., Lippa, A., Cleven, A.H.G., *et al.* (2022) RANKL Inhibition for Giant Cell Lesions of the Jaw: A Retrospective Cohort Analysis. *European Journal of Cancer*, **175**, 263-273. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.08.011>
- [36] Urakawa, H., Nagano, A., Machida, R., *et al.* (2022) A Randomized Phase III Trial of Denosumab before Curettage for Giant Cell Tumor of Bone. JCOG1610. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, **52**, 1021-1028. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyac071>
- [37] Xiang, F., Liu, H., Deng, J., *et al.* (2022) Progress on Denosumab Use in Giant Cell Tumor of Bone: Dose and Duration of Therapy. *Cancers*, **14**, Article 5758. <https://doi.org/10.3390/cancers14235758>
- [38] van der Heijden, L., Dijkstra, P.D.S., Blay, J.Y., *et al.* (2017) Giant Cell Tumour of Bone in the Denosumab Era. *European Journal of Cancer*, **77**, 75-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.02.021>
- [39] Rhou, Y.J.J., Wang, C.J., Nguyen, M., *et al.* (2022) Clinical and Radiologic Response of Central Giant Cell Granuloma to Denosumab: A 6-Year Prospective Observational Study. *Calcified Tissue International*, **110**, 464-474. <https://doi.org/10.1007/s00223-021-00935-z>
- [40] Boye, K., Jebsen, N.L., Zaikova, O., *et al.* (2017) Denosumab in Patients with Giant-Cell Tumor of Bone in Norway: Results from a Nationwide Cohort. *Acta Oncologica*, **56**, 479-483. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1278305>