

CAPITOLO 7

1) TRATTAMENTO ADIUVANTE LOCALE DEI TUMORI OSSEI

B) PROCEDURE COMPLESSE :TCG, CRIO E DENOSUMAB

Generalità. Il tumore a cellule giganti è un tumore benigno, usualmente dell'adulto, che si localizza preferibilmente nelle zone meta-epifisarie delle ossa lunghe, talora interessa la pelvi o le vertebre. Raramente può dare localizzazioni secondarie polmonari ed eccezionalmente essere multicentrico all'esordio. Questo tumore presenta una importante aggressività locale. Secondo Campanacci-Enneking esistono tre varianti clinico-radiografiche: stadio 1 (inattivo), stadio 2 (attivo) stadio 3 (aggressivo). L'incidenza delle recidive locali varia dal 27 al 65 % dopo semplice curettage, dal 12 al 27 % dopo curettage e adjuvanti locali, dallo 0 al 12 % dopo resezione in blocco [1-5].

Il TCG è costituito da cellule giganti simili a osteoclasti che esprimono il recettore attivatore del fattore nucleare-kappa β (RANK) e cellule stromali neoplastiche che esprimono il ligando RANK (RANKL); RANKL è una parte indispensabile nella patogenesi del TCG.

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano diretto contro il RANK ligando (RANKL) che quindi inibisce l'interazione RANK-RANKL, mediatore chiave dell'attività degli osteoclasti, con conseguente riduzione del riassorbimento dell'osso indotto dagli stessi.

L'individuazione di cellule giganti nel TCG che esprimono RANKL portò all'applicazione clinica del denosumab dapprima nel trattamento dei tumori non operabili. Un primo studio di fase II Thomas et al. [6], riportò una risposta al trattamento nell'86 % (30 / 35) , definita come eliminazione di almeno 90% delle cellule giganti alla valutazione istologica o mancanza di progressione radiologica della lesione: limiti dello studio erano la piccola dimensione del campione e il fatto che solo una piccola parte dei pazienti fu sottoposto a curettage dopo denosumab.

Un secondo studio di fase II (282 pazienti) confermò l'efficacia e la sicurezza del denosumab nel TCG [7]: 163 dei 169 pazienti non operabili (96%) non dimostrò progressione di malattia dopo il trattamento (coorte 1); su 100 pazienti candidati a chirurgia programmata (coorte 2), 16 pazienti su 26 furono sottoposti ad intervento meno invasivo rispetto a quello originariamente programmato e il 74% dei pazienti non ebbe alcun intervento chirurgico. Gli autori conclusero che il denosumab era efficace determinando un downstaging, quindi prevenendo o riducendo la morbilità della chirurgia. Tuttavia il follow-up (meno di 1 anno) era troppo breve per dimostrare in modo affidabile l'efficacia e la sicurezza della terapia (infatti dai dati storici le recidive locali nel TCG sono attese nei 12-18 mesi successivi all'intervento chirurgico).

Recentemente, Chawla et al. [8] hanno ripresentato i risultati del loro studio di fase 2 con un follow-up a lungo termine (oltre 65 mesi) e ampliando la casistica a 532

pazienti. Gli autori riportano che solo l'11% dei pazienti con malattia non resecabile ebbero una progressione di malattia ma anche che 31 su 90 pazienti (34%) operati ebbero una recidiva locale dopo curettage. Venne anche segnalato un 4 % di evoluzione maligna (anche se i tre quarti di questi casi vennero a posteriori esclusi per errore diagnostico iniziale)

Effetti del Trattamento. Il trattamento preoperatorio con Denosumab nel Tumore a cellule giganti (ma anche in altre lesioni ricche di cellule giganti come nelle cisti aneurismatiche e il granuloma centrale a cellule giganti)

[1] può determinare:

- 1) la deplezione (fino alla scomparsa) delle cellule giganti
- 2) un significativo calo dell'indice proliferativo delle fibre cellulari stromali tumorali (ma che peraltro continuano sempre a persistere all'interno della lesione)
- 3) una riduzione della vascolarizzazione della lesione con conseguente riduzione del sanguinamento
- 4) una crescita progressiva di tessuto fibroso, fibrocalcifico con comparsa di aree di metaplasia ossea.
- 5) talora una ricostituzione delle corticali ossee precedentemente erose, infiltrate e/o espanse dalla neoplasia ("neo-corticalizzazione" di spessore più o meno consistente) , ricostituzione dell'osso subcondrale articolare e/o più rapida consolidazione di infrazioni o fratture patologiche ("effetto di marginazione").

- 6) la metaplasia fibro ossea interna della lesione (più o meno estesa) e che può assumere talvolta una morfologia “a nido d’ape” con un effetto di “indurimento” della massa neoplastica
- 7) netto calo delle alterazioni cistiche intralesionali
- 8) quasi mai visibile una diminuzione di volume della lesione.

In caso di risposta, gli effetti diventano sempre più pronunciati quanto più viene prolungato il trattamento preoperatorio

Seguendo la classificazione di Enneking, il trattamento può indurre il passaggio del tumore da uno stadio radiografico 3 (aggressivo) a uno stadio 2 (attivo) o addirittura 1 (latente) determinando un “down staging” chirurgico. Tale effetto è sicuramente importante, quasi essenziale, nel controllo dei casi inoperabili situati in sedi critiche (base cranica) o di dimensioni estese (sacro totale) e/o nel trattamento di eventuali metastasi multiple bilaterali polmonari. In tale esperienza con intento “curativo”, sono state peraltro registrate varie riprese di malattia alla sospensione del farmaco. Restano inoltre varie questioni ancora aperte e da definire (trattamento prolungato ad vitam? continuativo o intervallato? dosi di attacco e di mantenimento? effetti collaterali a lungo termine particolarmente in pazienti giovani? rischio di degenerazione maligna?)[9]

Risultati. In maniera utilitaristica, il trattamento preoperatorio con Denosumab è risultato anche utile nel caso di tumori operabili permettendo una minore aggressività chirurgica locale. Un chiaro effetto di downstaging fu evidenziato da Rutkowski et al. su 85 pazienti candidati inizialmente ad intervento di resezione in blocco, nel 46% (n = 39) divenne possibile un intervento di curettage e nel 36.5% (n = 31) non fu eseguito alcun intervento. [10] Ferrari e coll. su 90 casi candidati ad intervento (di 222 pazienti di cui 132 non giudicati chirurgici) il 70 % passò dalla preventivata resezione a un curettage, che la resezione fu facilitata dal trattamento nel 19 % dei pazienti e che il curettage fu agevolato nell'8 % dei casi.

Gli effetti combinati di marginazione e indurimento possono rendere resecabile in blocco una lesione di stadio 3 aggressiva, usualmente di consistenza molle e friabile, racchiusa dal solo periostio, con grave rischio di contaminazione del campo operatorio o del cavo articolare durante le manovre chirurgiche (talora candidate in passato ad amputazione). In tale evenienza è consigliabile prolungare il trattamento preoperatorio per alcuni mesi (almeno 6 ma anche oltre) fino ad ottenere una risposta massima, con plateau evolutivo densitometrico stabile valutato tramite TC ed RNM.

Contrariamente alle esperienze iniziali, risultati contrastanti sono stati invece ottenuti nei tumori di stadio 1, 2 (o 3) con effetto di marginazione e downstaging tale da rendere possibile un curettage in pazienti altrimenti

candidati alla resezione. Infatti paradossalmente la percentuale di recidive locali dopo curettage risultò alquanto superiore nei pazienti trattati con Denosumab preoperatorio (48% ,64/133) rispetto a quelli operati classicamente d'ambliè (18%;68/369). [11-19] . Il dato è stato confermato essere statisticamente significativo in una recente metaanalisi su 672 casi (odd ratio =3.04) [18] Questo fatto solo in parte può essere spiegato con il bias dovuto a un reclutamento «forzato» di interventi conservativi. Un altro motivo, da noi evidenziato [13,17] è proprio dovuto al cambiamento di consistenza del tumore sotto terapia. Il TCG «naive» infatti è di consistenza molle (tipo creme caramelle) facilmente aspirabile o estraibile con cucchiaio e grattabile dalla superficie interna dell'osso e la sua asportazione richiede una manualità gentile. Dopo terapia, (particolarmente se vi è una buona risposta o il trattamento viene prolungato a lungo) il tessuto può diventare duro, quasi gommoso, presentare aree interne calcifiche e/o ossee, con vari tralci e sepimenti (talora a nido d'ape) e aderire sempre più alla superficie interna dell'osso. Chirurgicamente si ha l'impressione di intervenire infatti su un'area di displasia fibrosa o un fibroma desmoplastico dell'osso. L'asportazione di tale tessuto richiede di conseguenza uno strumentario più invasivo (bisturi, scolla periostio, frese ad alta velocità) e una manualità più aggressiva. Per tale motivo talora il chirurgo è condizionato ad asportare la parte interna della lesione ma a lasciare in situ un guscio periferico, più o meno spesso, per non interrompere la continuità dell'osso

e a rimuovere con meno efficacia il tessuto tumorale dagli anfratti ossei. Tale zona anche se sottile può contenere residui di cellule neoplastiche che al finire dell'effetto inibente del farmaco possono riproliferare dando origine alla recidiva locale

Per limitare tale rischio nei casi operabili in cui si sceglie di eseguire il curettage vi possono essere tre diversi modi di procedere:

- 1) limitare la durata preoperatoria del trattamento al fine di avere solo un effetto parziale limitato alla sola migliore marginazione periferica della lesione "neocorticalizzazione" [23,24]
- 2) ricorrere sempre a un adjuvante locale che abbia un effetto in profondità e spessore, con effetto "transparente" (come la crioterapia) e non solo un effetto sterilizzante superficiale di contatto (come l'alcool, il fenolo, o l'argon)
- 3) negli stadi 1 e 2 continuare ad eseguire come sempre in passato il curettage tradizionale con adjuvanti locali e utilizzare il Denosumab solo nel postoperatorio nei casi a rischio o di dubbia recidiva iniziale (per non oltre 2 anni)
- 4) Alcuni AA riportano gli stessi risultati utilizzando l'Acido Zolendronico, con effetti di miglior marginazione (anche se non statisticamente significativi) ma costi molto più contenuti. [20-21 22]

Bibliografia

1) Astrid Lipplaa, Sander Dijkstra, and Hans Gelderblom
Challenges of denosumab in giant cell tumor of
bone, and other giant cell-rich tumors of bone
Curr Opin Oncol 2019, 31:329–335

2) Arbeitsgemeinschaft K, Becker WT, Dohle J, Bernd L,
Braun A,
Cserhati M, et al. Local recurrence of giant cell tumor of
bone
after intralesional treatment with and without adjuvant
therapy.
J Bone Joint Surg Am. (2008) 90:1060–7. doi:
10.2106/JBJS.D.
02771

3) Algawahmed H, Turcotte R, Farrokhyar F, Ghert M. High-
speed burring with
and without the use of surgical adjuvants in the
intralesional management
of giant cell tumor of bone: a systematic review and meta-
analysis. Sarcoma.
(2010) 2010:586090. doi: 10.1155/2010/586090

4). Balke M, Schremper L, Gebert C, Ahrens H,
Streitbuerger A, Koehler G,

et al. Giant cell tumor of bone: treatment and outcome of 214 cases.

J Cancer Res Clin Oncol. (2008) 134:969–78. doi: 10.1007/s00432-008-0370-x

5). Errani C, Ruggieri P, Asenzio MA, Toscano A, Colangeli S, Rimondi E,

et al. Giant cell tumor of the extremity: a review of 349 cases from a

single institution. Cancer Treat Rev. (2010) 36:1–7. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.

09.00

6) Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with

giant cell tumour of bone.: an open-label phase 2 study. Lancet Oncol.

2010;11:275–80.

7) Chawla S, Henshaw R, Seeger L, 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;14:901–8.

8). 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) 20:1719–29.
doi: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1

9)Czar Louie Gaston1*, Robert J. Grimer1 , Michael Parry1, Silvia Stacchiotti2, Angelo Paolo Dei Tos3, Hans Gelderblom4, Stefano Ferrari5, Giacomo G. Baldi6, Robin L. Jones7,8, Sant Chawla9, Paolo Casali2,

Axel LeCesne10, Jean-Yves Blay11, Sander P. D. Dijkstra4,

David M. Thomas12 and Piotr Rutkowski13
Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant cell tumor of bone
Clin Sarcoma Res (2016) 6:15

10)Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, Stalley PD, Dijkstra SPD, Pienkowski A, Vaz G, Wunder JS, Seeger LL, Feng A, Roberts ZJ, Bach BA: Surgical Downstaging in an Open-Label Phase II Trial of Denosumab in Patients

with Giant Cell Tumor of Bone. *Annals of Surgical Oncology*. 2015; 22(9):2860-2868.

11) Errani C, Tsukamoto S, Leone G, Righi A, Akahane M, Tanaka Y, et al.

Denosumab may increase the risk of local recurrence in patients with giant cell

tumor of bone treated with curettage. *J Bone Joint Surg Am*. (2018)

100:496–504. doi: 10.2106/JBJS.17.00057

12) Agarwal MG, Gundavda MK, Gupta R, Reddy R. Does denosumab

change the giant cell tumor treatment strategy? Lessons learned

from early experience. *Clin Orthop Relat Res*. (2018)

476:1773–82.

doi: 10.1007/s11999.00000000000000243

13) Scoccianti G, Totti F, Scorianz M, Baldi G, Roselli G, Beltrami G, et al.

Preoperative denosumab with curettage and cryotherapy in giant cell tumor

of bone: is there an increased risk of local recurrence? *Clin Orthop Relat Res*.

(2018) 476:1783–90. doi:

10.1007/s11999.00000000000000104

14). Puri A, Gulia A, Hegde P, Verma V, Rekhi B. Neoadjuvant denosumab: its role and results in operable cases of giant cell tumour of bone. Bone Joint J. (2019) 101:170–7. doi: 10.1302/0301-620X.101B2.BJJ-2018-0907.R2

15). Medellin MR, Fujiwara T, Tillman RM, Jeys LM, Gregory J, Stevenson JD, et al. Prognostic factors for local recurrence in extremity-located giant cell tumours of bone with pathological fracture. Bone Joint J. (2018) 100-B:1626–32. doi: 10.1302/0301-620X.100B12.BJJ-2018-0189.R2

16) Chinder PS, Hindiskere S, Doddarangappa S, Pal U. Evaluation of local recurrence in giant-cell tumor of bone treated by neoadjuvant denosumab. Clin Orthop Surg. (2019) 11:352–60. doi: 10.4055/cios.2019.11.3.352

17). Muller DA, Beltrami G, Scocciati G, Campanacci DA, Franchi A, Capanna R. Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone-a case series. World J Surg Oncol. (2016) 14:281.

doi: 10.1186/s12957-016-1034-y Curr Opin Oncol 2019,
31:329–335

18)Yongzhao Zhao, Zhenyu Cai, Xiaodong Tang, Zhiye Du, Yi Yang, Wei Guo

Preoperative Denosumab may increase the Risk of Local Recurrence of Giant-cell

Tumor of Bone Treated with Curettage: A Systematic Review and Meta-analysis

Journal of Cancer 2021, 12(2): 508-517.

19)Pramod Shekarappa Chinder, MBBS, Suraj Hindiskere, MBBS, Srinath Doddarangappa, MBBS, Utkarsh Pal, MBBS
Evaluation of Local Recurrence in Giant-Cell Tumor of Bone Treated by Neoadjuvant Denosumab
Clinics in Orthopedic Surgery 2019;11:352-360

20)Gouin F, Rochwerger AR, Di Marco A,et al
Adjuvant treatment with zoledronic acid after extensive curettage for giant cell tumours of bone
Eur J Cancer.2014;50(14):2425–2431.

21)Himanshu Kanwat, Roshan Banjara ,Venkatesan Sampath Kumar¹, Abdul Majeed, Shivanand Gamnagatti and Shah Alam Khan
Comparison of Denosumab and Zoledronic acid as neoadjuvant therapy
in patients with giant cell tumor of bone

Journal of Orthopaedic Surgery 29(2) 1–6

22)Isao Shibuya & Masamichi Takami & Arei Miyamoto & Akiko Karakawa &

Akira Dezawa & Shigeru Nakamura & Ryutaro Kamijo

In Vitro Study of the Effects of Denosumab on Giant Cell Tumor

of Bone: Comparison with Zoledronic Acid

Pathol. Oncol. Res. (2019) 25:409–419

23)Suraj Hindiskere MBBS, MS (Ortho), DNB (Ortho), Costantino Errani MD, PhD,

Srinath Doddarangappa MBBS, MS (Ortho), Veena

Ramaswamy MBBS, MD (Pathology),

Mayur Rai MBBS, MS (Ortho), Pramod S. Chinder MBBS, MS (Ortho)

Is a Short-course of Preoperative Denosumab as Effective as

Prolonged Therapy for Giant Cell Tumor of Bone?

Clin Orthop Relat Res (2020) 478:2522-2533

24)Run-zi Zhang, MS1 , Tian-xiao Ma, MS2, Dian-wen Qi, MD2, Ming Zhao, MD2, Tongyu Hu, MD2, Guo-chuan Zhang, MD2

Short-term Preoperative Denosumab With Surgery in Unresectable or Recurrent Giant Cell Tumor of Bone

Orthopaedic Surgery 2019;11:1101–1108

