



Kæmpecelletumor

– behandling med Denosumab

Version 1.0

GODKENDT

Faglig godkendelse

12. januar 2022 (DSG)

Administrativ godkendelse

11. februar 2022 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

REVISION

Planlagt: 31. januar 2024

INDEKSERING

Kæmpecelletumor, denosumab

Indholdsfortegnelse

1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Denosumab behandling neoadjuverende eller adjuverende.....	2
Denosumab behandling ved lokal avanceret eller metastatisk sygdom.....	2
2. Introduktion	3
3. Grundlag	4
Denosumab behandling neoadjuverende eller adjuverende.....	4
Denosumab behandling ved lokal avanceret eller metastatisk sygdom.....	6
4. Referencer	9
5. Metode	12
6. Monitorering	13
7. Bilag	14

1. Anbefalinger (Quick guide)

Denosumab behandling neoadjuverende eller adjuverende

1. Neoadjuverende denosumab behandling anbefales ikke forud for resektion eller curettage af kæmpecelletumorer (B).
2. Neoadjuverende denosumab kan dog anvendes til downstagning, såfremt kirurgiske behandling medfører betydelig morbiditet. Der er dog en øget risiko for lokalt recidiv (B).
3. Adjuverende denosumab anbefales ikke efter radikal operation af kæmpecelletumorer (D).

Denosumab behandling ved lokal avanceret eller metastatisk sygdom

4. Denosumab er standardbehandling af patienter med ikke-resektabel lokalavanceret eller metastatisk kæmpecelletumorer (B).
5. Denosumab doseringsinterval kan øges hos udvalgte patienter (C).
6. Denosumab behandling kan genoptages hos udvalgte patienter efter resolution af bivirkninger (B). Efter behandlingspause kan denosumab genoptages (D).
7. Patienter med malign transformation af kæmpecelletumorer skal behandles efter internationale retningslinier for osteosarkom (C).

2. Introduktion

Kæmpecelle tumor er en sjælden osteolytiske tumor, som opstår i knoglerne og udgør omkring 12% af alle primær knogle tumorer (rapport fra dansk sarkom gruppe: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/kvalitet/kliniske-kvalitetsdatabaser/kræft/sarkom/>). Den klassificeres som en benign tumor, men kan være lokal aggressiv og der er en betydelig risiko for lokalt tilbagefald efter kurativ intenderet kirurgisk behandling(1). Resektion eller intralæsionel curettage med cementering er standard behandling af resektable tumorer(2, 3). Neoadjuverende og Adjuverende behandling med Denosumab har været meget omdiskuteret.

I sjældne tilfælde (ca. 3%) sker der en malign transformation af kæmpecelletumor(4). Ligeledes kan der i sjældne tilfælde ske en spredning til lungerne, ca. 6% af patienterne udvikler lunge metastaser (5).

Ved lokal avanceret sygdom hvor kirurgisk behandling medfører betydelig morbiditet eller ikke er mulig, samt ved metastatiske sygdom er pallierende denosumab den primær behandlingsmodalitet.

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet på tværs af Danmark.

Da der ikke forekommer entydig evidens for anvendelse af neoadjuverende og adjuverende denosumab behandling ved kæmpecelletumorer ønskes dette undersøgt, for at understøtte kliniske beslutningstagningen ved denne sjælden sygdom.

Ligeledes ønskes en vurdering af behandlingen med denosumab til lokal avanceret non resektabel og metastatisk denosumab, herunder hvornår skal behandlingen påbegyndes, hvor lang tid skal behandlingen gives, kan der i et behandlingsforløb indgå pauser, intervallet mellem behandlinger og bivirkningerne til denosumab. Det er langt fra alle de ovenforstående spørgsmål der er belyst i litteraturen.

Patientgruppe

Retningslinjen dækker patienter med benigne kæmpecelletumorer som enten primært kan behandles med kirurgisk intervention eller patienter med lokal avanceret/metastatiske kæmpecelletumor hvor kirurgiske behandling ikke er muligt. Retningslinjen omfatter ikke maligne kæmpecelletumorer.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen. Retningslinjen er vejledende og da der er tale om en meget sjælden sygdom, må vejledningen aldrig træde i stedet for en individualiseret lægelig vurdering. Vejledningen er primært udarbejdet til læger og sygeplejersker på de to nationale sarkomcentre i Danmark.

3. Grundlag

Denosumab behandling neoadjuverende eller adjuverende

1. **Neoadjuverende denosumab behandling anbefales ikke forud for resektion eller curettage af kæmpecelletumorer (B).**
2. **Neoadjuverende denosumab kan dog anvendes til downstaging, såfremt kirurgiske behandling medfører betydelig morbiditet. Der er dog en øget risiko for lokalt recidiv (B).**
3. **Adjuverende denosumab anbefales ikke efter radikal operation af kæmpecelletumorer (D).**

Litteratur og evidensgennemgang

Ovenforstående anbefalinger om neoadjuverende og adjuverende denosumab behandling til benigne kæmpecelletumorer er baseret på gennemgang af 34 original studier og én metaanalyse (se evidensstabel bilag 7-9). Der er dog sparsom med evidens på området, hvilket fremgår af evidensstabelen. Nedenfor er de vigtigste fund fremhævet.

Kæmpecelletumorer består af osteoklastlignede kæmpeceller som udtrykker Receptor Activator of Nuclear factor-Kappa beta (RANK) på overfladen og neoplastiske stromale celler som udtrykker RANK ligand (RANKL). Denosumab er et antistof som binder til RANKL og dermed hæmmer interaktionen med RANK. Herved forhindres aktiveringen af RANK pathwayen som har betydning for kæmpecelletumor patogenesis(1).

Neoadjuverende behandling

For patienter med resektabel kæmpecelletumor er den primære behandling kirurgi enten i form af resektion eller curettage med efterfølgende cementering. Denosumab givet til patienter forud for operation, nedsætter risikoen for blødning under operation (6), og nedsætter patienternes smerter i forbindelse med kæmpecelletumoren(7-9). En række studier har undersøgt effekten af neoadjuverende denosumab for at undersøge hvorvidt dette nedsætter risikoen for tilbagefald.

Ved denosumab behandling er der flere patienter som kan konverteres fra resektion til curettage (10, 11), men risikoen for tilbagefald ved curettage øges(12).

I en stor meta-analyse foretaget af Zhao Y et al i 2020 fandt man at preoperativ denosumab efterfulgt af curettage versus curettage alene gav en øget risiko for lokalt recidiv. Denne analyse inkluderede 672 patienter hvoraf lokalt recidiv blev registreret hos 43% af patienter som modtog neoadjuverende denosumab mod 20% af patienter som blot fik foretaget curettage(12). Studier omhandlende kirurgi alene har vist færre tilbagefald efter resektion end ved curettage hos hhv. 12% og 48% af patienter med resektabel sygdom, (13). Samme tendens synes også at gælde for patienter der har fået præoperativ denosumab (14-16).. Således

indikerer data at præoperativ denosumab ikke bedrer resektionsmargen og dermed ikke kan anbefales til primært operable patienter. Evidensniveau B.

For patienter hvor primær operation ikke er mulig eller vil medføre betydelig morbiditet kan der præoperativt gives nogle få måneders behandling med denosumab hvor den optimale behandlingstid endnu ikke er afklaret. Der er rapporteret effekt fra 1-3 måneders behandling op til 6 måneder med præoperativ denosumab(2, 3, 17, 18). Tendensen peger mod kortere behandlingstid (< 4 mdr) om end seneste undersøgelser også kan være underlagt selektionsbias. En randomiseret undersøgelse er planlagt. Jvf anbefaling fra Tsukamoto et al. 2021 anbefales, at hvis der skal gives præoperativ denosumab skal der gives 1-3 doser herefter operation og dette kun hvis primær operation ikke er mulig eller vil medføre betydelig morbidite (19).

Perioperativ behandling.

Behandling med denosumab både før og efter operation er blevet undersøgt af Rutkowski i et fase II ikke randomiseret studie, hvor der blev givet behandling i 6 måneder før operationen og 8 måneder efter operationen (gennemsnitlig 15 måneders behandling). Dette viste at 17/116 patienter fik et tilbagefald, hvor den mediane tid til tilbagefaldet var 13.6 måneder (20). Muller et al. har ligeledes undersøgt patienter som både modtog denosumab før og efter operation. Her var der en gennemsnitlige opfølgningstid på 23 måneder. Her havde ingen af de 11 patienter der havde modtaget behandling før og efter operation tilbagefald, medens 1 havde tilbagefald ud af 7 patienter som fik præ-operativ denosumab (11).

Bivirkninger

I et større fase II studie af Chawla et al. Som inkluderende 532 patienter med kæmpecelletumorer fandt man at denosumab behandling var forbundet med følgende bivirkninger: osteonekrose af kæbeledet (3%), smerte i ekstremiteter (2%), anæmi (2%) hypophosphataemia (5%), atypiske fraktur (1%). Man fandt ligeledes at 1% undergik malign transformation(17). Evidensniveau B

Adjuverende behandling

Kun et studie har set på effekten af adjuverende behandling. I en retrospektiv opgørelse af Lim et al. 2020 modtog 9 patienter adjuverende denosuamb hvoraf 7 oplevede tilbagefald (6).

I et studie af Lipplaa A et al. fra 2019, hvor der blev randomiseret mellem operation og adjuverende zoledronsyre eller operation alene blev det vist at risikoen for tilbagefald var større for patienter behandlet med zoledronsyre (38%) sammenlignet med operation alene (17%). Studiet havde 2 års opfølgning(21). Der er således her tale om et meget sparsomt evidensniveau. I en meta-analyse fra 2021 inkluderende 6 studier som enten gave zoledronsyre præ eller post operativt viste en lille fordel ved denne anvendelse i forhold til patienter som ikke modtog denne behandling(22) C.

Patientværdier og – præferencer

En del patienter som behandles med denosumab neoadjuverende får en klinisk betydningsfuld reduktion i smerterne. Dette skal dog holdes op mod risikoen for tilbagefald og risikoen for bivirkninger til behandlingen. Der er ingen undersøgelser der viser noget om patienternes præferencer.

Rationale

Da der ikke foreligger evidens for anvendelse af adjuverende denosumab behandling kan dette ikke anbefales. Neoadjuverende denosumab behandling kan medføre en reduktion i tumor størrelse, øget sklerosering og lindre symptomer, men risikoen for lokalt recidiv efter curettage er større end ved curettage alene og derfor kan neoadjuverende denosumab ikke anbefales hvis kirurgisk behandling kan foretages. Patienter som skal have fortaget resektion har lav risiko for lokalt recidiv, om end resektion ofte er forbundet med mere morbiditet end ved curettage.

Såfremt kirurgi ikke umiddelbart kan tilbydes eller at en operation medfører uacceptabel morbiditet kan denosumab tilbydes før operationen.

Bemærkninger og overvejelser

Ved søgning på clinicaltrials.gov er der igangværende studier omhandlende patienter med kæmpecelletumorer. Et af disse undersøger den post operative effekt af denosumab.

Denosumab behandling ved lokal avanceret eller metastatisk sygdom

- 4. Denosumab er standardbehandling af patienter med ikke-resektabel lokalavanceret eller metastatisk kæmpecelletumorer (B)**
- 5. Denosumab doseringsinterval kan øges hos udvalgte patienter (C)**
- 6. Denosumab behandling kan genoptages hos udvalgte patienter efter resolution af bivirkninger (B). Efter behandlingspause kan denosumab genoptages (D).**
- 7. Patienter med malign transformation af kæmpecelletumorer skal behandles efter internationale retningslinier for osteosarkom (C)**

Litteratur og evidensgennemgang

Gennemgangen af litteraturen for behandlingsgrundlaget for patienter med ikke-resektabel eller metastatisk benigne kæmpecelletumorer med denosumab er baseret på 12 primærstudier, 3 reviews og 2 internationale retningslinjer. Idet denne patientgruppe udgør mindretallet af patienter med benigne kæmpecelletumorer, er repræsentationen i litteraturen ofte begrænset til undergrupper i mindre fase 2 undersøgelser og oftest retrospektive opgørelser fra enkelte centre opgjort over en årrække. Selvom evidensniveauet er begrænset som resultat af denne sjældne forekomst er signalet meget stærkt for denosumab som effektiv behandling.

Effekt

I et tidligt fase 2 studie af Thomas DM et al fra 2009 kunne man påvise tegn på aktivitet omfattende patologisk og radiologisk respons samt klinisk bedring hos hhv. 86% og 84% af patienter behandlet med denosumab(23). Ved senere fase 2 studier med flere patienter og opdelt i kohorter med typisk resektabel sygdom og ikke-resektabel/metastatisk sygdom viste resultater herfra samstemmigt at denosumab er en særdeles effektiv

behandling med kontrol af sygdom hos op til 99,6% og smertelindring hos 84,5% af patienter med ikke-resektabel og metastatisk kæmpecelletumor(17, 24-26). Sideløbende hermed har en række opgørelser fra enkeltinstitutioner repræsenterende patienter udenfor studierne som dermed definatorisk nærmer sig den kliniske hverdag (real-world evidence) ligeledes kunne påvise en høj kontrol af sygdom og tilsvarende symptomlindring (27-30) som klinisk typisk indtræder efter 1 måned(17, 30). Erfaringen er at smerter og øvrige trykbetingede symptomer fra kæmpecelletumor fortsat aftager over nogle måneder og ofte reducerer analgetika forbruget markant(24) til brug af non-opioide analgetika eller intet behov. Sygdomskontrol bibeholdes ved vedvarende behandling med estimeret sandsynlighed for kontrol på 93,6% ved 5. år (26). For patienter med lungemetastaser som blot forekommer hos 3-6% af patienter med kæmpecelletumorer, indgår denne gruppe ofte som led i en større kohorte med patienter med ikke-resektabel kæmpecelletumorer og er sparsomt beskrevet som enkelt fænomen. Der foreligger ingen entydig risikovurdering for udvikling af lungemetastaser, men på det foreliggende synes der at være en association til patienter med lokalrecidiv uden korrelation til type af kirurgisk indgreb eller denosumab behandling(5, 31). Behandling med denosumab medfører også her en høj grad af sygdomskontrol jvf benævnte fase 2 studier og retrospektive opgørelser. Wang 2021J et al beskriver 18 cases med lungemetastaser hvoraf de 7 patienter behandlet med denosumab opnåede sygdomskontrol, medens der blandt de øvrige patienter som gennemgik anden behandling, døde 3 patienter af lungekomplikationer(5).

For patienter som ophører denosumab er der beskrevet progression hos ml 26%-40%(17, 25, 32).

Bivirkninger

Denosumab er overordnet tålt vel men der er nogle bivirkninger som er særlig relateret til denne behandling og derfor har særlig interesse omfattende hypocalciæmi, atypisk femur fraktur og nekrose af kæbeknoglen. Længere behandlingsvarighed synes at være associeret med større risiko for bivirkninger for hvilket gør sig mest gældende for nekrose af kæbeknoglen. Således ses der flere bivirkninger hos patienter under langtidsbehandling med denosumab som omfatter patienter med ikke-resektabel og metastatisk sygdom(17, 26, 32). Forekomsten af nekrose af kæbeknoglen er vist at forekomme hos 8,7% mod 4,2% ved hhv lang og kort tids behandling(26) og er i et tidligere studie af Palmerini et al 2017 påvist hos 9% og 2% behandlet i hhv 54 mdr og 12 mdr. Forekommer nekrose af kæbeknoglen kræver dette behandlingspause og specialiseret kæbekirurgisk behandling deraf. Idet der er en risiko for progression efter behandlingsophør, bør denne tilstræbes/vurderes som en behandlingspause mhp at genoptage denosumab, som beskrevet i en opgørelse af Raimondi et al 2020.

Doseringsinterval

Idet der kan være øget risiko for særlige bivirkninger herunder især nekrose af kæbeknoglen med flere doser denosumab, kan der være et rationale for at nedsætte antal kumulerede doser hos patienter i vedvarende denosumab behandling. Der er beskrevet mulighed for at øge doseringsintervaller til 6,8 eller 12 uger hos patienter som har opnået sygdomskontrol med vedvarende kontrol i 2 opgørelser(30, 32) Der foreligger endnu ingen prospektive data herfor, idet et planlagt studie via EORTC måtte lukke. Erfaringen fra klinikken er, at der kan opnås vedvarende effekt hos nogle patienter og kan således vurderes ud fra den enkelte patients situation.

Risiko for malign transformation

Malign transformation er sjældent forekommende(33, 34) (Murphy B et al 2020; Palmerini E et al 2021) og der savnes robuste data herfor. Der har været rejst spørgsmål om denne er relateret til længere tid sygdom og/eller behandling, men forekommer indtil videre at være ubesvaret udover en øget risiko efter strålebehandling. Iht internationale guidelines skal denne tilstand behandles efter principperne for high-grade osteosarkom(3) (ESMO guidelines 2021).

Patientværdier og – præferencer

For patienter med ikke-resektabel eller metastatisk kæmpecelletumor har denosumab en meget høj grad af sygdomskontrol og lindring af symptomer herunder smerter, hvilket positivt påvirker patientens livskvalitet og funktion. Der forefindes ingen studier som undersøger præferencer, men holdt op mod virkning vs mulige bivirkninger er erfaringen at denne behandling foretrækkes af patienterne fremfor risiko for tilbagefald ved behandlingsophør.

Rationale

Både retrospektive og prospektive studier viser samstemmigt at denosumabbehandling har særdeles god effekt hos patienter med ikke-resektabel eller metastatisk kæmpecelletumor. Flertallet af patienter opnår sygdomskontrol som er vedvarende med meget få bivirkninger, hvorfor denosumab bør tilbydes til behandling af denne patientgruppe. Patienter som er ophørt denosumab pga bivirkninger bør genoptage denosumab når disse er aftaget/velbehandlede idet der er risiko for progression. Denne anbefaling er øget fra C til B da der er god effekt og få bivirkninger til behandling med denosumab. For øvrige patienter som er ophørt denosumab af andre grunde som ikke er relateret til bivirkninger, kan denosumab genoptages.

For patienter med malign transformation bør behandlingen heraf tilrettes behandlingsmodaliteter for osteosarkom, hvilket følger konsensus iht internationale retningslinjer hvorfor denne anbefaling ændres fra D til C.

Bemærkninger og overvejelser

Der savnes endnu prospektive data som kan danne grundlag for optimale doseringsintervaller, behandlingsslængde, langtidseffekt og -bivirkninger for denosumab behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk kæmpecelletumor. Et internationalt, multicenter EORTC drevet fase 2 studie "REDUCE" som kunne belyse nogle af disse centrale spørgsmål måtte stoppe meget tidligt pga for lav patientrekruttering. Indtil nye studier om muligt gennemføres afventes akkumulering af "real-world" data, som trods lav evidensniveau kan bidrage til at konsolidere beslutningsgrundlaget for denosumabbehandling af denne patientgruppe.

4. Referencer

1. Dufresne A, Derbel O, Cassier P, Vaz G, Decouvelaere AV, Blay JY. Giant-cell tumor of bone, anti-RANKL therapy. *Bonekey Rep.* 2012;1:149.
2. Biermann JS, Chow W, Reed DR, Lucas D, Adkins DR, Agulnik M, et al. NCCN Guidelines Insights: Bone Cancer, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(2):155-67.
3. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021.
4. Tsukamoto S, Righi A, Mavrogenis AF, Akahane M, Honoki K, Tanaka Y, et al. Late Local Recurrence of Bone Giant Cell Tumors Associated with an Increased Risk for Malignant Transformation. *Cancers (Basel).* 2021;13(14).
5. Wang J, Liu X, Yang Y, Yang R, Tang X, Yan T, et al. Pulmonary metastasis of giant cell tumour: a retrospective study of three hundred and ten cases. *International Orthopaedics.* 2021;45(3):769-78.
6. Lim CY, Liu X, He F, Liang H, Yang Y, Ji T, et al. Retrospective cohort study of 68 sacral giant cell tumours treated with nerve-sparing surgery and evaluation on therapeutic benefits of denosumab therapy. *Bone Joint J.* 2020;102-b(2):177-85.
7. Chen Z, Yang Y, Guo W, Yang R, Tang X, Yan T, et al. Therapeutic benefits of neoadjuvant and post-operative denosumab on sacral giant cell tumor: a retrospective cohort study of 30 cases. *J buon.* 2018;23(2):453-9.
8. Traub F, Singh J, Dickson BC, Leung S, Mohankumar R, Blackstein ME, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. *Eur J Cancer.* 2016;59:1-12.
9. Zou C, Lin T, Wang B, Zhao Z, Li B, Xie X, et al. Managements of giant cell tumor within the distal radius: A retrospective study of 58 cases from a single center. *J Bone Oncol.* 2019;14:100211.
10. Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, Stalley PD, Dijkstra SP, Pienkowski A, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(9):2860-8.
11. Müller DA, Beltrami G, Scocianti 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(1):281.
12. Zhao Y, Cai Z, Tang X, Du Z, Yang Y, Guo W. Preoperative Denosumab may increase the Risk of Local Recurrence of Giant-cell Tumor of Bone Treated with Curettage: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cancer.* 2021;12(2):508-17.
13. Lans J, Oflazoglu K, Lee H, Harness NG, Castelein RM, Chen NC, et al. Giant Cell Tumors of the Upper Extremity: Predictors of Recurrence. *Journal of Hand Surgery.* 2020;45(8):738-45.
14. Agarwal A, Larsen BT, Buadu LD, Dunn J, Crawford R, Daniel J, et al. Denosumab chemotherapy for recurrent giant-cell tumor of bone: a case report of neoadjuvant use enabling complete surgical resection. *Case Rep Oncol Med.* 2013;2013:496351.
15. 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(6):496-504.

16. 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-b(2):170-7.
17. 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(12):1719-29.
18. Hindiskere S, Errani C, Doddarangappa S, Ramaswamy V, Rai M, Chinder PS. Is a Short-course of Preoperative Denosumab as Effective as Prolonged Therapy for Giant Cell Tumor of Bone? *Clin Orthop Relat Res.* 2020;478(11):2522-33.
19. Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Kido A, Errani C. Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumors of Bone. *Cancers (Basel).* 2021;13(15).
20. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Baldi GG, Palmerini E, et al. Neoadjuvant denosumab treatment of locally advanced giant cell tumor of bone (GCTB). *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(15).
21. Lipplaa A, Kroep JR, van der Heijden L, Jutte PC, Hogendoorn PCW, Dijkstra S, et al. Adjuvant Zoledronic Acid in High-Risk Giant Cell Tumor of Bone: A Multicenter Randomized Phase II Trial. *Oncologist.* 2019;24(7):889-e421.
22. Kumar A, Sinha S, Haider Y, Jameel J, Kumar S. Role of Zoledronic Acid Supplementation in Reducing Post-Surgical Recurrence of Giant Cell Tumor of Bone: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Cureus.* 2021;13(7):e16742.
23. Thomas DM, Chawla S, Skubitz K, Staddon A, Henshaw R, Blay J, et al. Denosumab for the treatment of giant cell tumor (GCT) of bone: Final results from a proof-of-concept, phase II study. *Journal of Clinical Oncology.* 2009;27(15):10510.
24. Martin-Broto J, Cleeland CS, Glare PA, Engellau J, Skubitz KM, Blum RH, et al. Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: interim results from a phase II study. *Acta Oncol.* 2014;53(9):1173-9.
25. Palmerini E, Blay JY, Le Cesne A, Reichardt P, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Long-term efficacy of denosumab in giant cell tumor of bone: Results of an open-label phase 2 study. *Annals of Oncology.* 2017;28:v645-v6.
26. 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.
27. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(9):1384-90.
28. Luo Y, Tang F, Wang Y, Zhou Y, Min L, Zhang W, et al. Safety and efficacy of denosumab in the treatment of pulmonary metastatic giant cell tumor of bone. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1901-6.
29. Mohaidat ZM, Al-Jamal HZ, Bany-Khalaf AM, Radaideh AM, Audat ZA. Giant cell tumor of bone: Unusual features of a rare tumor. *Rare Tumors.* 2019;11:2036361319878894.
30. Sambri A, Medellin MR, Errani C, Campanacci L, Fujiwara T, Donati D, et al. Denosumab in giant cell tumour of bone in the pelvis and sacrum: Long-term therapy or bone resection? *J Orthop Sci.* 2020;25(3):513-9.
31. Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Leone G, Righi A, Akahane M, Tanzi P, et al. Denosumab does not decrease the risk of lung metastases from bone giant cell tumour. *Int Orthop.* 2019;43(2):483-9.

32. Raimondi A, Simeone N, Guzzo M, Maniezzo M, Collini P, Morosi C, et al. Rechallenge of denosumab in jaw osteonecrosis of patients with unresectable giant cell tumour of bone: a case series analysis and literature review. *ESMO Open*. 2020;5(4).
33. Murphy B, Vodanovich D, Spelman T, Gullifer J, Slavin J, Powell G, et al. Clinical, radiological and pathological outcomes following treatment of primary giant cell tumour of bone with Denosumab. *ANZ J Surg*. 2020;90(12):2553-8.
34. Palmerini E, Seeger LL, Gambarotti M, Righi A, Reichardt P, Bukata S, et al. Malignancy in giant cell tumor of bone: analysis of an open-label phase 2 study of denosumab. *BMC Cancer*. 2021;21(1):89.

5. Metode

Litteratursøgning

Denosumab behandlingen.

Retningslinjen er skrevet på basis af en systematiske litteratur gennemgang (se søgeprotokol bilag x – Denosumab). Medline (297 søgeresultater) og Embase (578 søgeresultater) blev søgt for primære studie herunder kliniske forsøg, retrospektiv opgørelse, case kontrol studier og Review. Herefter blev duplikater fjernet hvilket resulterede i 603 publikationer. Disse blev overført til programmet COVIDENCE, hvor overskrifter og abstrakt blev gennemgået af to uafhængige forfattere (NAP og NJ). Uoverensstemmelse vedr. inklusionen af et studie blev løst via dialog. Dette resulterede i at 153 artikler skulle gennemgås i forbindelse med retningslinjen.

Der blev primært taget udgangspunkt i original litteratur i forbindelse med retningslinjens afsnit om denosumab behandling. Selektion af artikler fremgår af bilag xx. Review artikler blev primært anvendt til at sikre at alt litteratur er inkluderet i retningslinjen.

Litteraturgennemgang

Denosumab behandling.

NAP har gennemgået litteraturen vedr. neoadjuverende og adjuverende denosumab behandling og NJ har gennemgået litteraturen vedr. behandlingen med denosumab ved lokal avanceret ikke resektable kæmpecelle tumorer og metastatiske sygdom.

Formulering af anbefalinger

Retningslinjen vedr. denosumab er formuleret af NAP og NJ og gennemlæst af alle forfattere til denne retningslinje. Anbefalingerne er forlagt og diskuteret ved DSG årsmøde primo januar 2022

Interessentinvolvering

Der har ikke være patient involvering i udarbejdelse af denne retningslinje. Ej heller har der være andre uden for DSG der har deltaget.

Høring og godkendelse

Retningslinjen er sendt til høring blandt DSG's medlemmer forud for DSG's årsmøde primo januar 2022. Retningslinjen blev fremlagt og diskuteret ved dette årsmøde og blev efterfølgende godkendt af DSG's medlemmer og bestyrelse.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Denne retningslinjes anbefalinger vil ikke medføre betydelige merudgifter, da de i væsentligt omfang følger hvad der allerede er standarden på de to nationale sarkomcentre.

Det vil dog være formålstjenligt at styrke det international samarbejde for at forbedre muligheder for at fremskaffe evidens i forbindelse med fremtidige behandlingsmuligheder. Dette vil kræve at vi deltager i internationale protokoller, hvilket medfører merudgifter til GCP-monitoring, støtte fra de kliniske forskningsenheder, juridisk bistand, medarbejderfrikøb til varetagelse af protokol arbejde, samt projekt sygeplejerske.

Behov for yderligere forskning

Der er i høj grad behov for yderlige forskning. Både hvad angår den kirurgiske behandling, hvordan undgår vi tilbagefald, denosumab behandling hvor lang tid og med hvilket tidsinterval skal behandlingen gives ved lokal avanceret sygdom/metastatisk sygdom. Forskning i nye behandlingsmuligheder når denosumab behandlingen ikke længere har effekt.

Forfattere og habiliter

- Ninna Aggerholm Pedersen, MD, PhD, Lektor, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital.
- Niels Junker, MD, PhD, overlæge, kræftafdelingen, Herlev.

Forfatterne til denosumab behandlingen har ingen relation til firmaet der sælger denosumab og firmaet har således ikke haft indflydelse på udarbejdelsen af retningslinjen

Version af retningslinjeskabelon

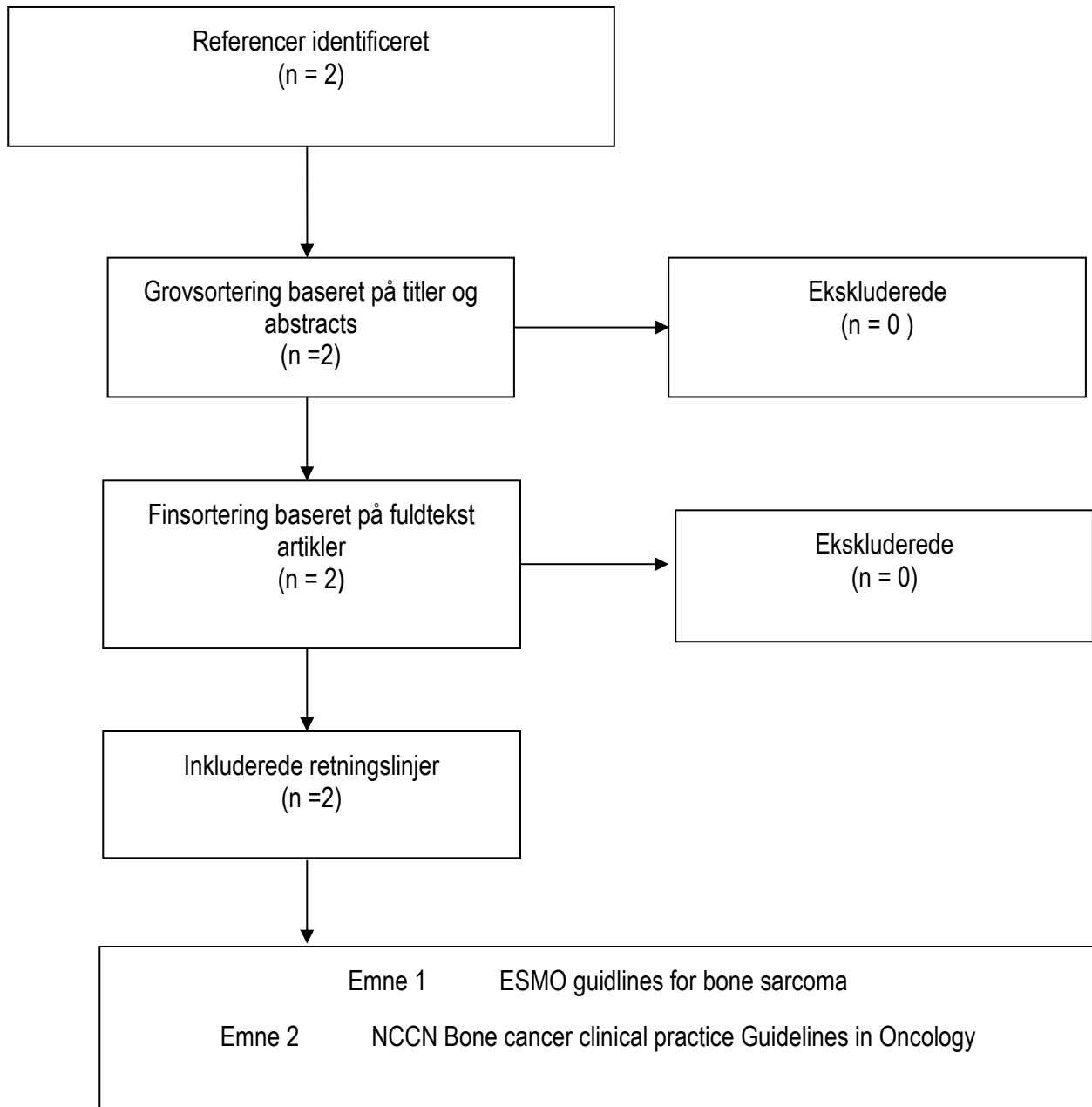
Retningslinjen er udarbejdet i version 9.2.1 af skabelonen.

6. Monitorering

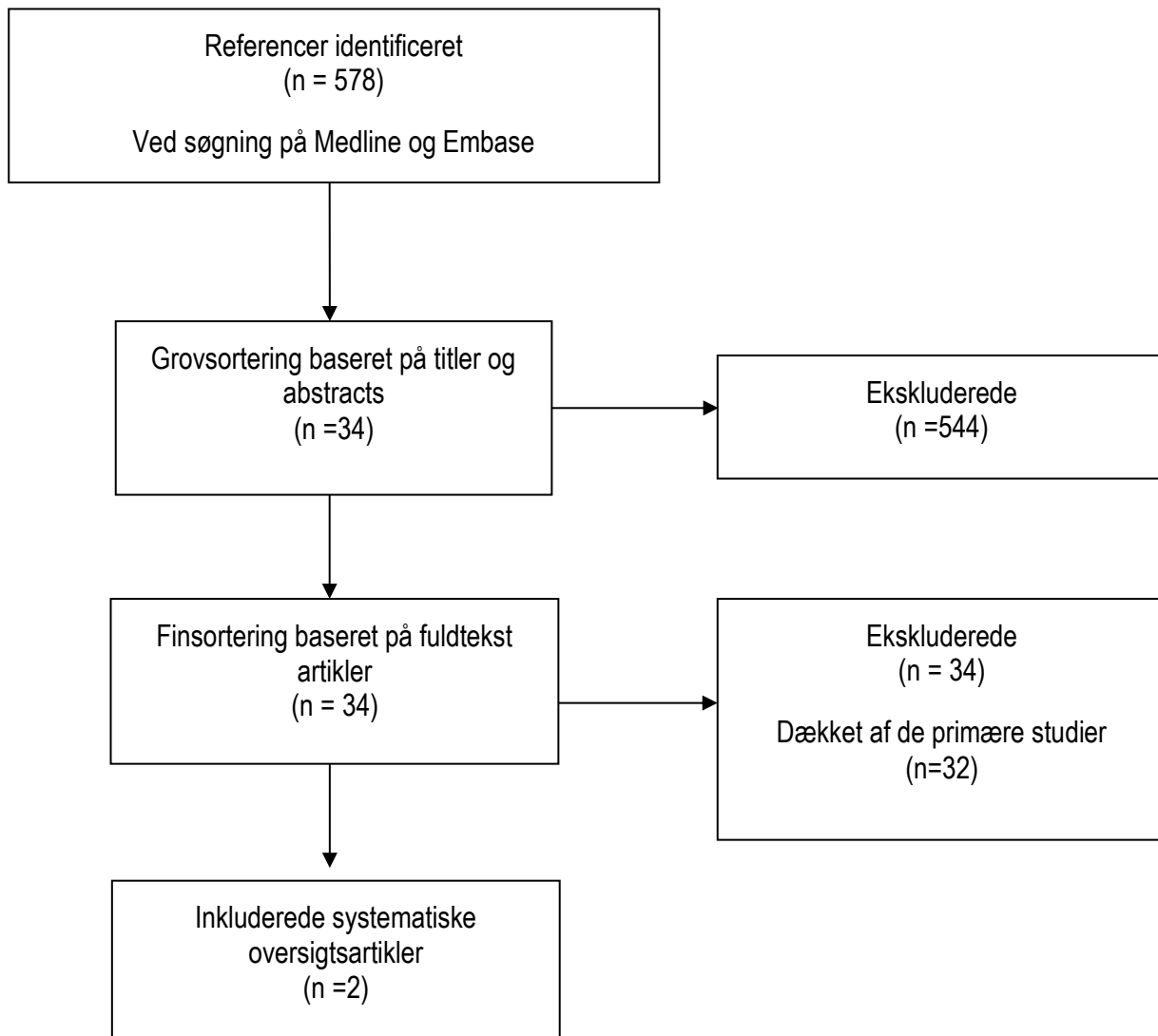
Kæmpecelletumorer er en sjælden cancerform, de indgår i den national sarkom kvalitets database. Her bliver der hver år gjort op hvor mange patienter der får sygdomme, hvor mange der modtager denosumab. Der er på nuværende tidspunkt ingen indikatoren som indgår i årsrapporten.

7. Bilag

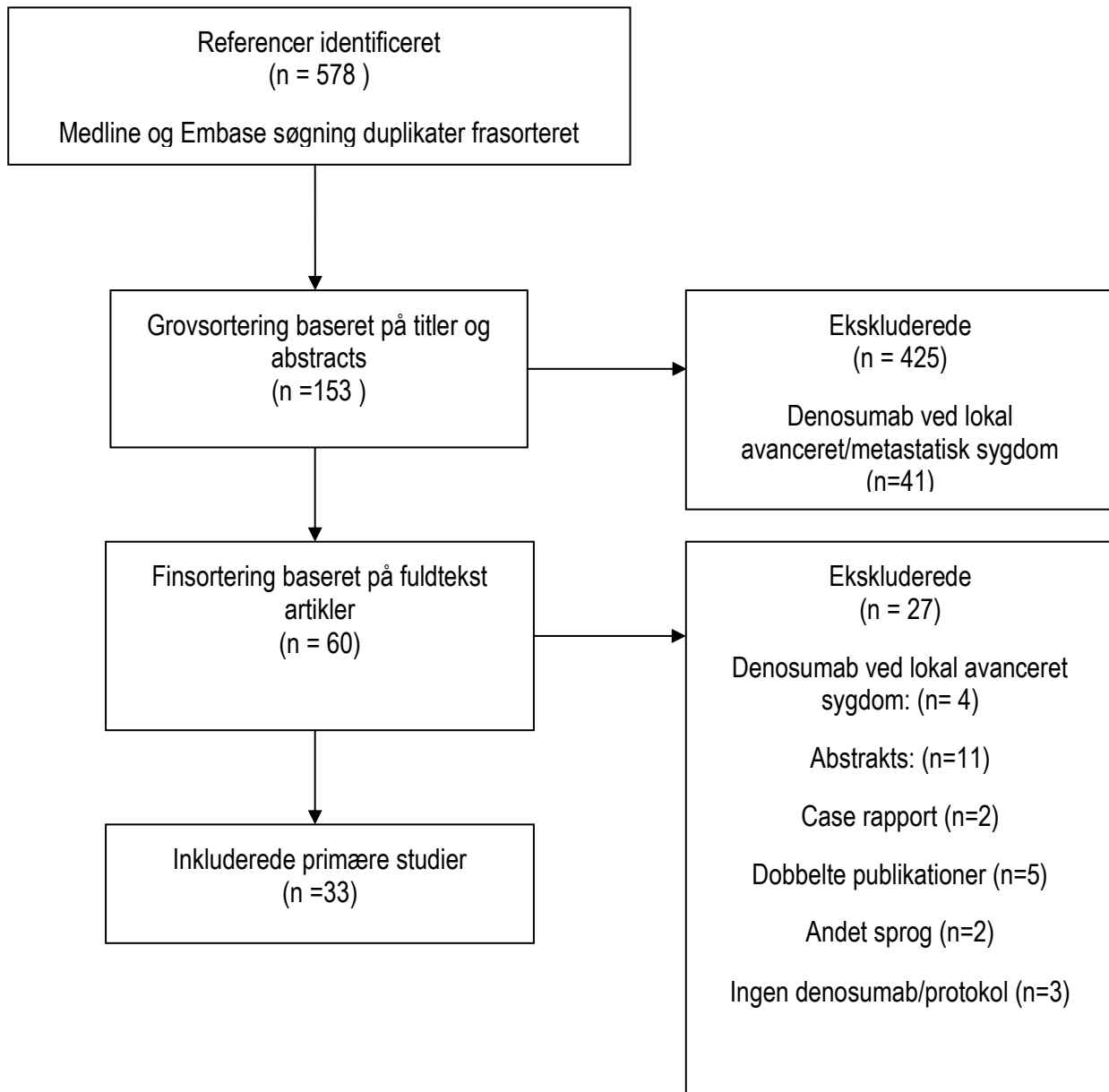
Bilag 1: Flowchart – Guidelines



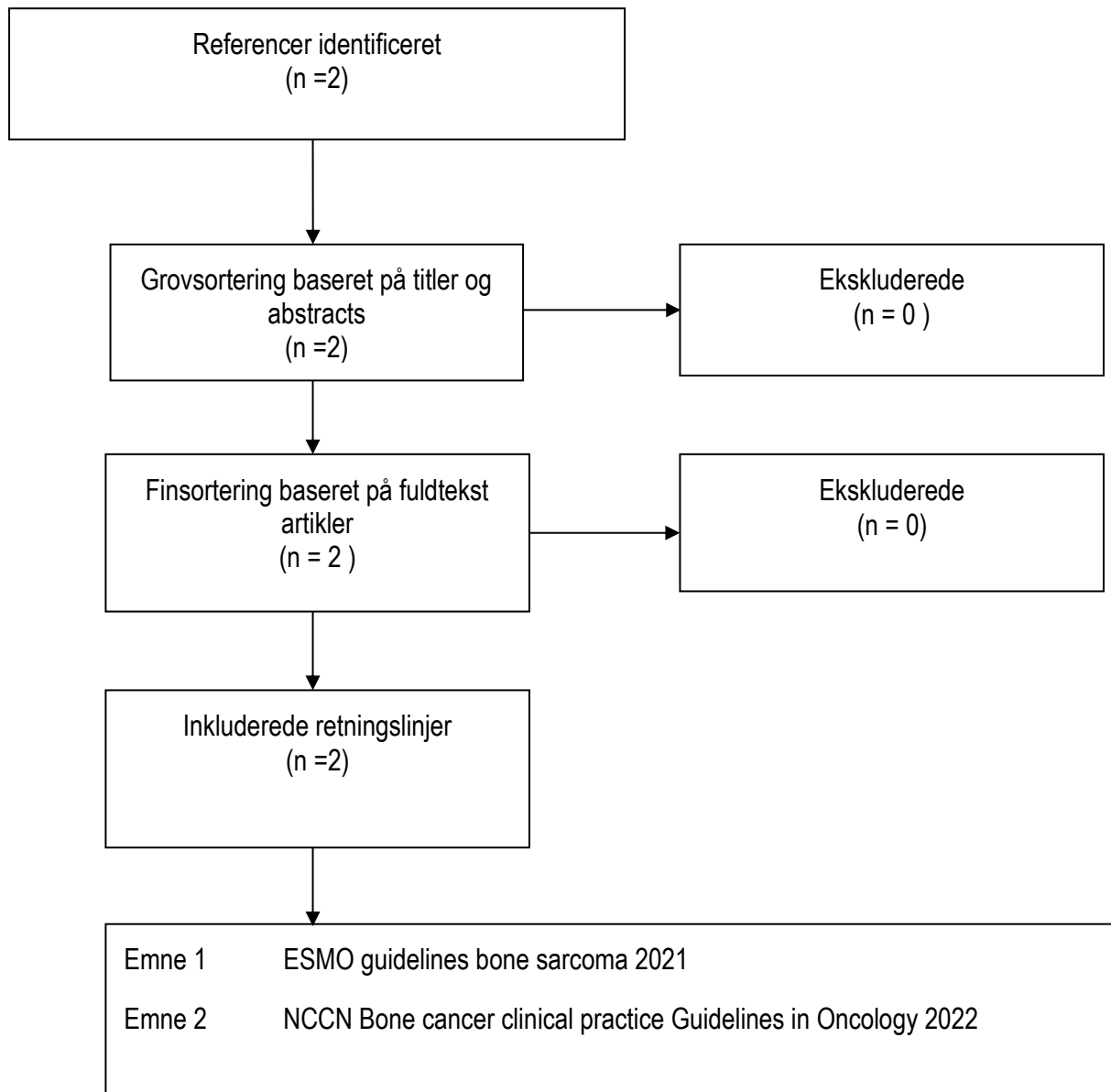
Bilag 2: Flowchart – Systematiske oversigtsartikler



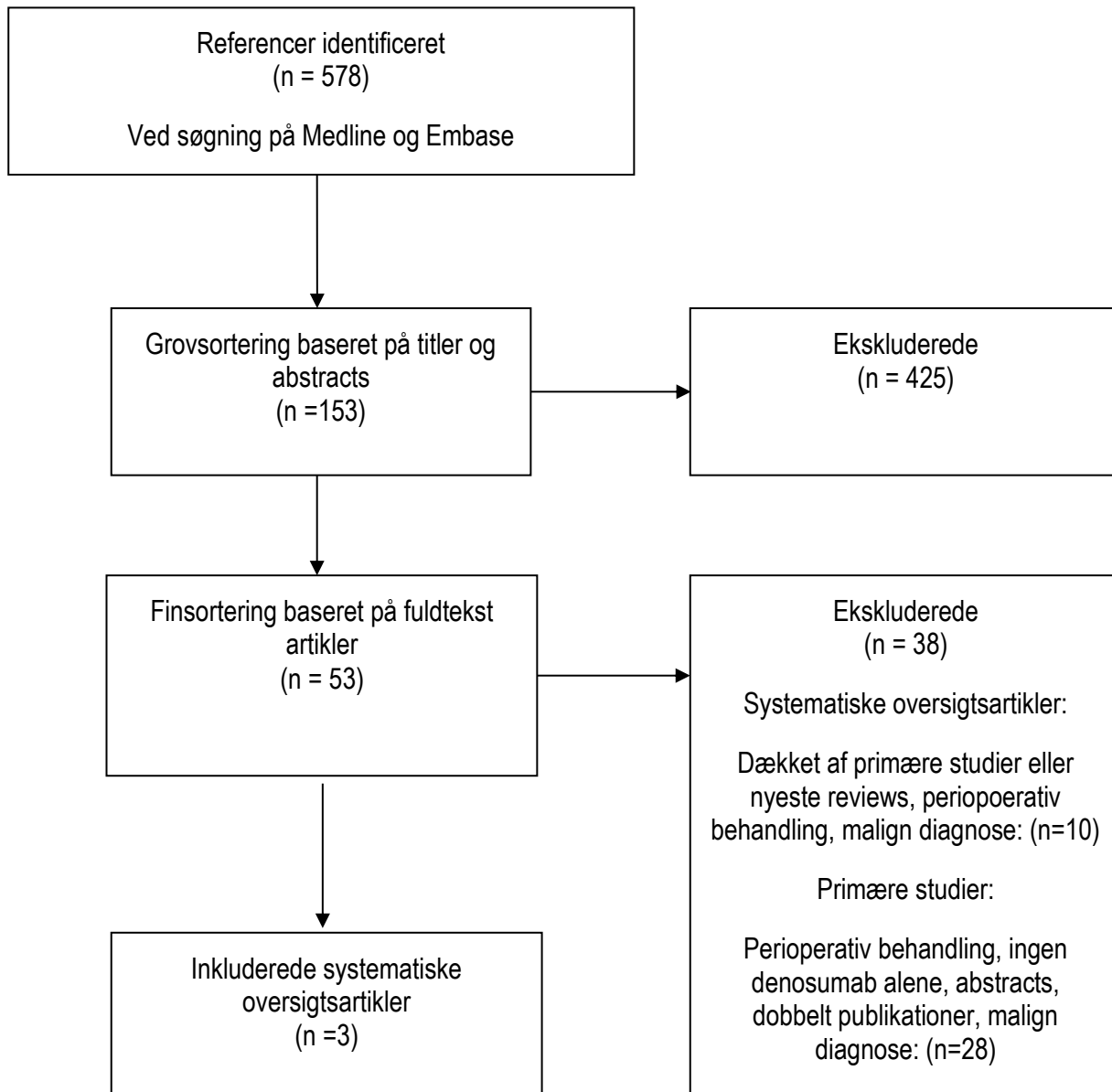
Bilag 3: Flowchart – Primære studier



Bilag 4: Flowchart – Guidelines



Bilag 5: Flowchart – Systematiske oversigtsartikler og primære studier



Bilag 6: Arbejdsdokument - Søgeprotokol

Emne

Titel (på retningslinje)	<i>Behandling af kæmpecelletumorer</i>
DMCG	<i>DSG</i>
Kontakt med metodespecialist	<i>Nej</i>
Senest udfyldt	<i>23/10/2021</i>

<i>Afgrænsning af emne</i>	
Baggrund	<i>Anvendelse af Denosumab i behandlingen af kæmpecelle tumorer neoadjuverende, adjuverende eller palliative. Hvad er der evidens for.</i>
Inklusions- og eksklusionskriterier	<p>Publikationsdato (periode): fra 2005 til dags dato Sprog: <i>engelsk, dansk, svensk norsk</i></p> <p>Publikationstype(-r): <i>primærlitteratur, herunder kliniske forsøg, kohortestudier, retrospektive opgørelser.</i></p>

Emneord	Populationen	Intervention	Sammenlignings intervention	Outcomes
Engelsk	<i>Giant cell tumour of bone</i>	<i>Denosumab</i> <i>Prolia</i> <i>Adjuverende</i> <i>Neoadjuverende</i> <i>pallierende</i>	<i>Best supportive care</i> <i>Placebo</i> <i>Watchful waiting</i>	<i>Effect objective response rate</i> <i>Outcome, local recurrent rate</i> <i>Side effect</i> <i>Risk</i>

Søgning efter guidelines

Databaser (Guidelines)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
G-I-N International http://www.g-i-n.net/library/international-guidelines-library	(23/10/2021)	NAP
NICE (UK) https://www.nice.org.uk/guidance/published?type=apg,csg,cg,mpg,ph,sq,sc	(23/10/2021)	NAP
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) http://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html	(23/10/2021)	NAP
NCCN guidelines ESMO guidelines	(25/10/2021)	NAP

Søgning efter systematiske reviews

Databaser (systematiske reviews)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(15/09/2021)	NAP
EMBASE	(15/09/2021)	NAP

Søgning efter primærlitteratur (fx randomiserede kontrollerede forsøg)

Databaser (primær litteratur)	Dato for søgning	Ansvarlig for søgningen
Medline	(15/09/2021)	NAP
EMBASE	(15/09/2021)	NAP
THE COCHRANE LIBRARY	(23/10/2021)	NAP

Søgestrategier

Medline (antal hits 297)

((Giant cell tumor of bone) OR (Giant cell tumor of bone[MeSH Terms])) AND ((Denosumab) OR (prolia) AND ((ft[Filter]) AND (danish[Filter] OR english[Filter] OR norwegian[Filter] OR swedish[Filter])))

Embase (antal hits 578)

Query

#3('giant cell of bone' OR (giant AND ('cell'/exp OR cell) AND of AND ('bone'/exp OR bone))) AND 'denosumab' 578 15 Sep 2021

Cochrane Library (9 hits)

Denosumab and Giant cell tumour of the bone

Bilag 7: Arbejdsdokument – Evidenstabel primære studier

DMCG: DSG	Retningslinjens emne/titel: Kæmpecelletumorer							
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses-type/design	Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Thomas, D. M. et al.	2009	Fase 2, ikke randomiseret	2b, B	Denosumab		37 pts inkl. pts med ikke-resektabel GTB	Respons hos 30/35 pts (86%. 95% CI 70%-95%)	Primære endpoint: >90% patol respons eller radiolog respons Aftagende smerter: 84%
Martin-Broto, J. et al.	2014	Fase 2, ikke randomiseret Interimanalyse	2b, B	Denosumab Cohorte 1: ikke resektabel lokalavanceret eller metastatisk GTB Cohorte 2: resektabel men forventet høj morbiditet		Cohorte 1: 170 pts Cohorte 2: 101 pts	Smertelindring median tid Cohorte 1: 30 dage Cohorte 2: 15 dage	Smerte intensitet Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) ved hvert besøg sammenlignet med baseline Begrænset analgetika forbrug under behandling
Palmerini, E. et al.	2017	Fase 2, ikke randomiseret + off-label	2b*, B	Denosumab		Cohorte 2: 54 pts med ikke-	Denosumab beh. median 54 mdr (9-115 mdr).	93 Pts indgår i fase 2 studie AMG20032006 4 pts off-label

				<p>Cohorte 1: 43 pts resektabel GTB</p> <p>Cohorte 2: 54 pts ikke- resektabel/metast atisk GTB</p>		<p>resektabel/meta statisk GTB</p>	<p>100% DCR og klinisk gavn under denosumab beh..</p>	<p>Ved ophør denosumab progression hos 40% af patienter efter mediant 8 mdr (range 7-15 mdr).</p> <p>Længere tid denosumab beh associeret med øget risiko for ONJ (9% vs 2% hhv 54 mdr og 12 mdr denosumab)</p>
Rutkowski, P. et al.	2018	Retrospektiv opgørelse	4, C	Denosumab		112 pts hvoraf 26 pt med ikke- resektabel/meta statisk GTB	92,3% DCR	Sparsomme data for pts med ikke- resektabel/metastati sk GTB
Luo, Y. et al.	2018	Retrospektiv opgørelse	4, C	Denosumab		7 pts med lungemets.	100 % DCR (30% PR + 70% SD) Follow up: 28,6 mdr.	Beretter desuden om klinisk bedring med aftagende brystsmerter i løbet af første mdr. 5 pts beh med bisfosfonater i tidligere linie.
Tsakamoto, S. et al	2019	Retrospektiv opgørelse	4, C	381 pts kirurgi 30 pts kirurgi + denosumab		411 pts total	Lungemets 4,7% vs 3,3% af pts	Ikke significant Denosumab nedsætter ikke risiko for lungemets. Lokalrecidiv risikofaktor for lungemets.

Mohaidat, Z. M. et al.	2019	Retrospektiv opgørelse	4, C	Denosumab		23 pts hvoraf 4 pts med lungemets.	2 pts med CR under OBSERVATION 2 pts med SD under denosumab beh.	Den ene af 2 denosumab beh pts modtog også serielle emboliseringer mod primær tumor, hvilket påvirker værdien af artiklen.
Chawla, S. et al	2019	Fase 2, ikke randomiseret	2b, B	Denosumab 120 mg hver 4 uge, loading dose dag 8 og 15. (minus loading dose kohorte 3). Cohorte 1: ikke-resektabel lokalavanceret/metastatisk GTB Cohorte 2: planlagt kirurgi med forventelig betydelig morbiditet Cohorte 3: tidligere Denosumab behandling (follow up fra tidl fase 2 studie)		532 pts total Cohorte 1: 264 beh. pts	Endpoints kohorte 1: Primære: (safety) ONJ 8% (blot 3% i kohorte 2) Sekundære: (time to PD) 99,6% DCR 80% Clinical benefit	For kohorte 1: ikke-resektabel lokalavanceret/metastatisk GTB: sacral, columna, multiple læsioner og lungemets. Median FU: 65,1 mdr (IQR 40,9-82,4) Median behandlingstid: 44.4 mdr (IQR 23,8-69,3) Let højere forekomst af AE i kohorte 1 end i kohorte 2 (længere beh tid). Symptomlindring: smertereduktion

								<p>median tid 1,0 mdr (95% CI 0,6 – 1,9).</p> <p>34/132 (26%) pts som ophørte denosumab oplevede recidiv/PD med median tid 39,0 mdr (95% CI 21,0 – ikke estimerbar)</p>
Raimondi, A. et al.	2020	Retrospektiv opgørelse	4, C	Denosumab		29 pts med ikke-resektabel/meta statisk GTB	4 pts udvikler ONJ	<p>Efter 125, 119, 85 og 41 mdr beh med denosumab. Efter ophør med denosumab og ozonbeh. må 2 pts genoptage denosumab pga PD, hvoraf den ene fortsat er i beh.</p> <p>Rechallenge kan lade sig gøre hos nogle pts.</p>
Sambri, A. et al	2020	Retrospektiv opgørelse	4, C	<p>Denosumab</p> <p>Gruppe A: perioperativ</p> <p>Gruppe B: ikke-resektabel GTB denosumab kontin.</p>		<p>26 pts total</p> <p>Gruppe B: 15 pts</p>	<p>24/26 (92%) pts med CBR</p> <p>Symptomlindring hos 24/26 (92%) ved 4-5 dosis.</p>	<p>GTB pelvis og sacrum</p> <p>Gruppe B:</p> <p>Median behandlingstid: 261 uger (range 34-427)</p> <p>PD: 2/6 pts som ophørte denosumab, men 0/9 som fortsatte denosumab.</p>

								Mulighed for længere doseringsintervaller ONJ: 1 pt
Wang, J. et al.	2021	Retrospektiv opgørelse	4, C			310 pts total	18/310 (5,8% med lungemets.)	7 pts behandlet med Denosumab og beskriver SD Øvrige pts med andre behandlingsmodaliteter, hvoraf tre døde med lungekomplikationer/progression.
Bukata, S. V et al.	2021	Fase 2, ikke randomiseret subgruppeanalyse*	2b, B	Denosumab 120 mg hver 4 uge, loading dose dag 8 og 15. (minus loading dose cohorte 3). Cohorte 1: ikke-resektabel lokalavanceret/metastatisk GTB Cohorte 2: planlagt kirurgi med forventelig betydelig morbiditet		132 pts total Cohorte 1: 103 beh. pts	Primære: (safety) >grad 3 TEAE 49,5% cohorte 1 33,3% cohorte 2 ONJ 9/11 pts (8,7%) mod blot 1/24 pts (4,2%) i cohorte 2.	*Udspringer af Chawla et al 2019 med subgruppen af pt med GTB lok til column og sacrum. Median FU: 69,1 mdr IIQR 40,9-86,4) Mediane antal behandlinger: 48,0 doser (34-743) Genfinder fortsat lidt flere bivirkninger i cohorte 1 svt flere

				<p><i>Cohorte 3: tidligere Denosumab behandling (follow up fra tidl fase 2 studie)</i></p>			<p><i>Sekundære: (time to PD)</i></p> <p><i>99 % DCR</i></p> <p><i>84,5% Clinical benefit</i></p>	<p><i>doser/længere beh tid.</i></p>
--	--	--	--	--	--	--	---	--

Forkortelser: DCR: disease Control Rate; GTB: Giant Celle Tumor = kæmpecelletumor; mdr: måneder; PD: Progressive Disease; SD: Stable Disease. TEAE: Treatment Emergent Adverse Evenets

1. Thomas, D. M. et al. Denosumab for the treatment of giant cell tumor (GCT) of bone: Final results from a proof-of-concept, phase II study. *J. Clin. Oncol.* 27, 10510 (2009).
2. Martin-Broto, J. et al. Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: interim results from a phase II study. *Acta Oncol* 53, 1173–1179 (2014).
3. Palmerini, E. et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? *Eur. J. Cancer* 76, 118–124 (2017).
4. Rutkowski, P. et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone – Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur. J. Surg. Oncol.* 44, 1384–1390 (2018).
5. Luo, Y. et al. Safety and efficacy of denosumab in the treatment of pulmonary metastatic giant cell tumor of bone. *Cancer Manag Res* 10, 1901–1906 (2018).
6. Tsukamoto, S. et al. Denosumab does not decrease the risk of lung metastases from bone giant cell tumour. *Int Orthop* 43, 483–489 (2019).
7. Mohaidat, Z. M., Al-Jamal, H. Z., Bany-Khalaf, A. M., Radaideh, A. M. & Audat, Z. A. Giant cell tumor of bone: Unusual features of a rare tumor. *Rare Tumors* 11, 2036361319878894 (2019).
8. Chawla, S. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 20, 1719–1729 (2019).
9. Sambri, A. et al. Denosumab in giant cell tumour of bone in the pelvis and sacrum: Long-term therapy or bone resection? *J Orthop Sci* 25, 513–519 (2020).
10. Raimondi, A. et al. Rechallenge of denosumab in jaw osteonecrosis of patients with unresectable giant cell tumour of bone: a case series analysis and literature review. *ESMO Open* 5, (2020).
11. Wang, J. et al. Pulmonary metastasis of giant cell tumour: a retrospective study of three hundred and ten cases. *Int. Orthop.* 45, 769–778 (2021).
12. Bukata, S. V et al. Denosumab Treatment for Giant Cell Tumor of the Spine Including the Sacrum. *Spine (Phila Pa 1976)* 46, 277–284 (2021).

Bilag 8: Arbejdsdokument – Evidenstabel systematiske reviews

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: Kæmpecelletumorer						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses-type/design	Undersøgelsens kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Choy, E. et al.	2013	Review		Denosumab 120 mg sc hver 4. uge inkl. loading dose dag 8 + 15.		54 pts med lungemets	DCR 98%	To fase 2 studier + en interim analyse Denosumab doseringer: median (range) of 20 (4-33) Response eval: modified RECIST, EORTC (18F-FDG), and inverse Choi criteria
Luengo-Alonso, G et al.	2019	Systematisk review		Denosumab indgår		1095 pts i 19 studier	Metastase rate 3%	Gælder alle pts med GTB og ikke begrænset til ikke-resektabel/metastatisk GTB. Ikke øget risiko for metastatisk sygdom ved Denosumab beh.
van der Heijden, L et al.	2020	Review		Denosumab indgår			Denosumab effektiv behandling af ikke-resektabel/metastatisk GTB	Konsensusartikel med god baggrundsviden for GTB med perioperativ behandling og ved ikke-resektabel/metastatisk sygdom.

Forkortelser: DCR: Disease Control Rate; PFS: progression Free Survival;

1. Choy, E. et al. Denosumab treatment for giant cell tumor metastatic to the lung. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 187, (2013).
2. Luengo-Alonso, G., Mellado-Romero, M., Shemesh, S., Ramos-Pascua, L. & Pretell-Mazzini, J. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 139, 1339–1349 (2019).
3. van der Heijden, L., Dijkstra, S., van de Sande, M. & Gelderblom, H. Current concepts in the treatment of giant cell tumour of bone. *Curr Opin Oncol* 32, 332–338 (2020).

Bilag 9: Arbejdsdokument – Evidenstabel

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: <i>Behandling af kæmpecelle tumorer.</i>						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses type/design	kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
<i>Gouin F et al. (35)</i>	2014	<i>Fase II Ikke-randomiseret</i>		<i>Zoledronsyre (5 serier a 4 mg) efter curettage af GCT</i>		24 pt	<i>LRR: 15% LRR (ved 60 mdr.): 18%</i>	
<i>Rutkowski P et al. (10)</i>	2015	<i>Fase II Ikke-randomiseret</i>	II	<i>Denosumab 120 mg hver 4 uge. (initialt også ved dag 8 og 15) Efterfulgt af operation</i>		222 pt	<i>106 pt fortsatte Denosumab uden kirurgi 116 pt blev opereret Radiologisk fandt man reduceret længde af læsionen (længste diameter) LRR 15% (n=17/116) Tid til tilbagefald 13.6 mdr. (10.5-15.7 mdr.)</i>	<i>Behandlingsvarigheden 15.3 mdr. (12.1-23.6 mdr.) 6 mdr. før op og 8 mdr. efter op.</i>
<i>Muller DA et al. (11)</i>	2016	<i>Retrospektiv opgørelse</i>	IV	<i>Denosumab enten præ- eller post operativ eller begge dele.</i>		91 pt 25 pt modtog Denosumab	<i>16% lokal progression af sygdommen under Denosumab behandling. For præ-op Denosumab 10/16 patienter fik ændre deres operation fra resektion til curettage efter Denosumab</i>	<i>3.9 mdr. præ op behandling 6 mdr. post op behandling</i>

						11 pt præ-og post op 7 pt præ-op 7 pt post-op	behandling. For de 6 patienter blev der udført resektion LRR: 4% (n=1)	
Traub F et al.(8)	2016	Prospektiv Non-randomiseret kohorte studie	III	Denosuamb præoperativ		20 pt	Alle oplevede reduktion i smerter LRR (ved 30 mdr.): 3/20	6-11 mdr. behandling
Rekhi B et al.(36)	2017	Retrospektiv opgørelse		Denosumab 120 mg dag 1, 8, 15 og 30 og herefter hver 4 uge. Givet før operation (n=15) eller curattage (n=12)		27 pt	Tilbagefald af tumor 20%	
Rutkowski P et al.(20)	2017	Retrospektiv opgørelse		Neoadjuverende Denosumab		138 GCTB-pt 89 fik neoadjuverende Denosumab	39 pt resektion og 50 pt curettage. Progression efter op 19/89 patienter. 2-year event fri overlevelse (fra op) 93% efter resektion og 55% efter curettage.	
Agarwal M et al.(37)	2018	Case-kontrol Retrospektiv opgørelse	III	Neoadjuverende Denosumab 6 mdr. behandling	Ingen Denosumab	34 pt modtog ikke Denosumab 25 pt behandlet med Denosumab	Lokalt tilbagefald efter curattage. Denosumab behandlet: 11/25 (44%) Ikke behandlet: 7/34	Der skete en matching på gad, størrelse, lokalisation og om der var tale om primær

						14 pt ikke matched som fik resektion	Ikke signifikant forskel. 14 pt fik resektion, ingen fik recidiver – her var der ingen kontrolgruppe.	tumor eller tilbagefald.
Chen Z et al.(7)	2018	Retrospektiv kohorte studie		Neoadj og post op Denosumab	Ingen Denosumab	30 pt med Sakral GCTB Gruppe 1: n=10 ingen Denosumab Gruppe 2: n=9 Post op Denosumab Gruppe 3: n=11 Neoadj Denosumab.	Lokalt tilbagefald. Gruppe 1: 30% Gruppe 2: 0% Gruppe 3: 27% ORR for Denosumab: 7/11 resten havde stabil sygdom. Signifikant reduceret smerte	
Errani et al. (15)	2018	Retrospektiv kohorte studie		Neoadj Denosumab 120 mg /uge i en måned herefter 1 gang hver md i 6-12 mdr..		408 pt GCTB 247 Curetage 161 resektion. 30 modtog denosumab. 25 curettage 5 resektion.	LRR (Denosumab) var 60% LRR(ikke Denosumab) var 16%	

Rutkowski et al.(38)	2018	Retrospektiv kohorte studie	III	Neoadj Denosumab for lokal avanceret GCTB		89 pt.	98% havde kliniske effekt af behandlingen. 39 resektion 50 curettage 19/89 havde tilbagefald/progression efter op	Median behandlingstid var 8 mdr. (11 behandlinger) 6 mdr. før og 6 mdr efter kirurgisk behandling.
Scoccianti et al.(39)	2018	Retrospektiv kohorte studie		Neoadj Denosumab forud for curettage og cryotherapi	Curettage og cyrotherapi	97 pt 21 pt blev evalueret.	12 neoadj denosumab LRR: 5/12 9 kirurgi behandling LRR:1/9 Ikke statistisk forskel	
Medellin et al.(40)	2018	Retrospektiv kohorte studie		Neoadjuvant Denosumab efterfulgt af resektion (n=3) eller curettage (n=4).	Resektion (n=45) Currettage (n=55)	107 pt	Alle patienter beh med denosumab og som fik curettage fik lokal tilbagefald.	
Urakawa et al.(41)	2018	Retrospektiv studie		Perioperativ Denosumab + curettage	Curettage	Gruppe 1: 158 GCTB-pt (2008-2010) ingen Denosumab Gruppe 2: 40 patienter perioperativ Denosumab.	Gruppe 1: LRR 80% Gruppe 2: 28,6% ved præ-op behandling 22.2% post operativ behandling 0% ved præ og post-operativ Denosumab.	

Yang Y et al.(42)	2018	Retrospektiv opgørelse Case-kontrol		Præoperativ Denosumab ved sakral GCTB + curettage	Operation	Gruppe 1: præ-op Denosumab: n=6 Gruppe 2: ingen Denosumab: n=10	Gruppe 1: LRR:66.7% Gruppe 2: LRR 0%	Matched for alder, køn, lokalisation, stadie og størrelse
Fedenko A et al.(43)	2018	Retrospektiv Kohorte studie		Denosumab forud for operation		112 pt inkluderet 71 blev evalueret. 54 modtog Denosumab og 16 blev opereret. 25 blev kun opereret.	LRR: 37.5% for patienter i neo-adj Denosumab som blev opereret.	Kun abstrakt data.
Chawla S et al.(17)	2019	Fase II, open-label	II	Kohorte 1 kirurgi ikke mulig Kohorte 2: kirurgi med betydelig morbiditet Kohorte 3: tidligere Denosumab behandlet Denosumab 120 mg hver 4 uge, loading dose dag 8 og 15. (kohorte 3 modtog ikke lloading dose).		Total 532 GCTB-pt Kohorte 2 n=253, 250 modtog mindst en beh. 157 fik fortaget operation.	Blandt dem der fik operation var LRR (ved 2 år) 27% Bivirkninger var hypophosphataemia (5%), osteonekrose af kæben (3%) smerter i ekstremiteter (2%) og anæmi 2%) 1% (4/526) fik malign transformation.	
Campanacci L et al.(44)	2019	Retrospektiv kohorte studie		Præoperativ Denosumab + operation/curettage		36 pt	Radiologiske respons 89% Curettage 29 pt LRR 55.1% Opreation: 7 pt LRR. 0%	Behandlingen ofte givet i 21 uger.
Chinder PS et al.(45)	2019	Retrospektiv kohorte studie	III	Preoperativ Denosumab + curettage	curettage	123 pt	Gruppe 1: LRR 42.8% Gruppe 2: LRR 18.5%	

						<p>Gruppe 1. modtog Denosumab forud for curettage n=42</p> <p>Gruppe 2 ingen Denosumab forud for curettage n=81</p>		
Jia Q et al.(46)	2019	Retrospektiv kohorte studie		Præ operativ bisphosphanater.		31 pt med spinal GCTB	<p>LRR 38.7%,</p> <p>16 fik bisphosphanater hvilket var en dårlig prognostiske faktor i forhold til lokalt recidiv</p> <p>+ bisphosphanater: LRR 18.7%</p> <p>Ingen bisphosphanater LRR 60%</p>	3 mdr. præ op behandling
Lipplaa A et al. (21)	2019	Fase II Randomiseret Adjuverende Zoledron syre		Operation + adj zoledronsyre	Operation	<p>14 pt</p> <p>Gruppe 1: op + bis, n=8</p> <p>Gruppe 2: op n=6</p>	<p>Gruppe 1 LRR (ved 2 år)=38%</p> <p>Gruppe 2 LRR(ved 2 år)=17%</p>	Rekrutteringen stoppede pga. introduktion af Denosumab og lav inklusionsrate
Puri A et al.(16)	2019	Retrospektiv kohorte studie	III	Præoperativ Denosumab forud for enten curettage eller resektion		44 pt	<p>LRR 29%, 11/25 som fik curettage og 1/16 som fik resektion.</p> <p>Gennemsnitlige tid til lokalt tilbagefald var 16 måneder (8-25)</p> <p>2 års LRR var 46% for curettage behandlet patienter og 6% for patienter der fik fortaget resektion.</p>	Gennemsnitlige antal behandlinger 5 (2-7).
Tsakamoto S et al.(31)	2019	Retrospektiv kohorte studie		Denosumab og operation N=381	Operation N=30	411 pt med GCTB.	<p>Risiko for lunge metastaser</p> <p>Gruppe 1 (deno + op): 3.3%</p>	.

				Denosumab blev givet præoperativt 120 mg 1 gang om ugen i en måned og herefter 1 gang om måneder i 6-9 måneder.			<p>Gruppe 2 (op): 4.7%</p> <p>LRR</p> <p>Gruppe 1: 50%</p> <p>Gruppe 2: 15.2%</p>	
Zou C et al.(9)	2019	Retrospektiv kohorte		<p>Præ operativ Denosuamb forud for curettage eller operation + adjuverende lokal behandling</p> <p>Denosumab 120 mg dag 1, 8, 15 og 29 herefter hver 4 uge.</p>		58 pt	<p>LRR: 25.9% mean tid til LR var 23.8 måneder.</p> <p>Ingen forskel mellem de patienter der havde modtaget Denosumab.</p>	Smerte score og funktionalitets score blev anvendt
Hindiskere S et al.(18)	2020	Retrospektiv kohorte		<p>3 eller færre behandlinger med Denosumab før operation</p> <p>N=98</p>	<p>Mere end 3 behandlinger Denosumab før op.</p> <p>N=63</p>	161 GCTB som modtog præ operativ/curettage Denosumab	<p><3 beh:</p> <p>LRR (5 år): 27%</p> <p>>3 beh:</p> <p>LRR (5 år): 36%</p>	
Lans J et al.(13)	2020	Retrospektiv Kohorte				82 pt	LRR efter intralesional resektion var 48% og efter vid resektion eller amputation 12%	Der blev ikke givet Denosumab.
Lim CY et al.(6)	2020	Retrospektiv Kohorte		Denosumab behandling forud for kirurgi		<p>Gruppe 1: kontrol (n=36)</p> <p>Gruppe 2: adj Denosumab (n=9)</p>	<p>LRR</p> <p>Gruppe 1: 24/36</p> <p>Gruppe 2: 7/9</p>	

						Gruppe 3: neo og adj Denosumab (n=17)	Gruppe 3: 14/16 Præoperativ Denosumab reduceret blødningen.	
Murphy B et al.(33)	2020	Retrospektiv Kohorte		Denosumab + kirurgi	kirurgi	154 pt	LRR Gruppe 1: 4/21 Gruppe 2:16/133	
Sano K et al.(47)	2020	Retrospektiv kohorte		Denosumab + curettage/resektion	Curettage/resektion	87 pt	Ingen tilbagefald efter resektion. Curettage Kun 3 patienter modtog Denosumab før curettage og 1	
Zhao Y et al.(48)	2020	Systematiske review og meta-analyse 9 studier		Præoperativ Denosumab + curettage	Curettage	672 pt	LRR(denosumab): 43% LRR (curettage): 96/500=20%	
Kanwat H et al.(49)	2021	Retrospektiv kohorte studie		Præoperativ Denosumab + kirurgiske behandling N=20	Præoperativ zoledronsyre + kirurgiske behandling N=19	39 pt	LRR (zoledronsyre): 2/19 LRR (Denosumab): 5/20	
Konishi et al. (50)	2021	Retrospektiv kohorte		Denosumab blev givet præoperativ/curettage og eller adjuvant.		213 GCTB- pt 145 pt fik ikke Denosumab	LRR: 58/145 ingen Denosumab LRR: 4/6 med Denosumab.	

						6 fik Denosumab		
Perrin D et al.(51)	2021	Retrospektiv kohorte studie		Neoadjuverende Denosumab		25 GCTB	LRR: 11/25(44%) efter en gennemsnitlig follow-up på 32.5 mdr.	6 behandlinger med Denosumab før kirurgi
Sahito B et al.(52)	2021	Retrospektiv kohorte studie		Neoadjuverende Denosumab 120 en gang om ugen i 4 uger før resektion n=29	Ingen Denosumab N=41	70 GCTB-pt	Efter 12 månedr LRR (Denosumab) 3.45% LRR (ingen Denosumab): 4.88%	
Tsukamoto S et al(19)	2021	Retrospektiv kohorte studie				461 pt som ikke har modtaget stråler er Denosumab behandling	Malign tranformation 15/461 =3.3 %	Ingen Denosumab data
Wang et al.(5)	2021	Retrospektiv kohorte studie				310 pt	18/310 udviklede lunge metastaser gennemsnitlige tid 15 måneder fra kirurgiske behandling	Ingen Denosumab data.

LRR: local recurrence rate – lokal recidiv rate

LR: lokal recidiv

Pt: Patienter

Adj: adjuverende

Mdr: Måneder

RFS: relaps free survival.

OP: operation

GCTB: Giant cell tumour og bone

1. Dufresne A, Derbel O, Cassier P, Vaz G, Decouvlaere AV, Blay JY. Giant-cell tumor of bone, anti-RANKL therapy. Bonekey Rep. 2012;1:149.
2. Biermann JS, Chow W, Reed DR, Lucas D, Adkins DR, Agulnik M, et al. NCCN Guidelines Insights: Bone Cancer, Version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(2):155-67.

3. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021.
4. Tsukamoto S, Righi A, Mavrogenis AF, Akahane M, Honoki K, Tanaka Y, et al. Late Local Recurrence of Bone Giant Cell Tumors Associated with an Increased Risk for Malignant Transformation. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14).
5. Wang J, Liu X, Yang Y, Yang R, Tang X, Yan T, et al. Pulmonary metastasis of giant cell tumour: a retrospective study of three hundred and ten cases. *International Orthopaedics*. 2021;45(3):769-78.
6. Lim CY, Liu X, He F, Liang H, Yang Y, Ji T, et al. Retrospective cohort study of 68 sacral giant cell tumours treated with nerve-sparing surgery and evaluation on therapeutic benefits of denosumab therapy. *Bone Joint J*. 2020;102-b(2):177-85.
7. Chen Z, Yang Y, Guo W, Yang R, Tang X, Yan T, et al. Therapeutic benefits of neoadjuvant and post-operative denosumab on sacral giant cell tumor: a retrospective cohort study of 30 cases. *J buon*. 2018;23(2):453-9.
8. Traub F, Singh J, Dickson BC, Leung S, Mohankumar R, Blackstein ME, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. *Eur J Cancer*. 2016;59:1-12.
9. Zou C, Lin T, Wang B, Zhao Z, Li B, Xie X, et al. Managements of giant cell tumor within the distal radius: A retrospective study of 58 cases from a single center. *J Bone Oncol*. 2019;14:100211.
10. Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, Stalley PD, Dijkstra SP, Pienkowski A, et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):2860-8.
11. Müller DA, Beltrami G, Scoccianti 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(1):281.
12. Zhao Y, Cai Z, Tang X, Du Z, Yang Y, Guo W. Preoperative Denosumab may increase the Risk of Local Recurrence of Giant-cell Tumor of Bone Treated with Curettage: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cancer*. 2021;12(2):508-17.
13. Lans J, Oflazoglu K, Lee H, Harness NG, Castelein RM, Chen NC, et al. Giant Cell Tumors of the Upper Extremity: Predictors of Recurrence. *Journal of Hand Surgery*. 2020;45(8):738-45.
14. Agarwal A, Larsen BT, Buadu LD, Dunn J, Crawford R, Daniel J, et al. Denosumab chemotherapy for recurrent giant-cell tumor of bone: a case report of neoadjuvant use enabling complete surgical resection. *Case Rep Oncol Med*. 2013;2013:496351.
15. 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(6):496-504.
16. 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-b(2):170-7.
17. 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(12):1719-29.

18. Hindiskere S, Errani C, Doddarangappa S, Ramaswamy V, Rai M, Chinder PS. Is a Short-course of Preoperative Denosumab as Effective as Prolonged Therapy for Giant Cell Tumor of Bone? *Clin Orthop Relat Res*. 2020;478(11):2522-33.
19. Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Kido A, Errani C. Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumors of Bone. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15).
20. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Baldi GG, Palmerini E, et al. Neoadjuvant denosumab treatment of locally advanced giant cell tumor of bone (GCTB). *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(15).
21. Lipplaa A, Kroep JR, van der Heijden L, Jutte PC, Hogendoorn PCW, Dijkstra S, et al. Adjuvant Zoledronic Acid in High-Risk Giant Cell Tumor of Bone: A Multicenter Randomized Phase II Trial. *Oncologist*. 2019;24(7):889-e421.
22. Kumar A, Sinha S, Haider Y, Jameel J, Kumar S. Role of Zoledronic Acid Supplementation in Reducing Post-Surgical Recurrence of Giant Cell Tumor of Bone: A Meta-Analysis of Comparative Studies. *Cureus*. 2021;13(7):e16742.
23. Thomas DM, Chawla S, Skubitz K, Staddon A, Henshaw R, Blay J, et al. Denosumab for the treatment of giant cell tumor (GCT) of bone: Final results from a proof-of-concept, phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(15):10510.
24. Martin-Broto J, Cleeland CS, Glare PA, Engellau J, Skubitz KM, Blum RH, et al. Effects of denosumab on pain and analgesic use in giant cell tumor of bone: interim results from a phase II study. *Acta Oncol*. 2014;53(9):1173-9.
25. Palmerini E, Blay JY, Le Cesne A, Reichardt P, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Long-term efficacy of denosumab in giant cell tumor of bone: Results of an open-label phase 2 study. *Annals of Oncology*. 2017;28:v645-v6.
26. 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.
27. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone - Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1384-90.
28. Luo Y, Tang F, Wang Y, Zhou Y, Min L, Zhang W, et al. Safety and efficacy of denosumab in the treatment of pulmonary metastatic giant cell tumor of bone. *Cancer Manag Res*. 2018;10:1901-6.
29. Mohaidat ZM, Al-Jamal HZ, Bany-Khalaf AM, Radaideh AM, Audat ZA. Giant cell tumor of bone: Unusual features of a rare tumor. *Rare Tumors*. 2019;11:2036361319878894.
30. Sambri A, Medellin MR, Errani C, Campanacci L, Fujiwara T, Donati D, et al. Denosumab in giant cell tumour of bone in the pelvis and sacrum: Long-term therapy or bone resection? *J Orthop Sci*. 2020;25(3):513-9.
31. Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Leone G, Righi A, Akahane M, Tanzi P, et al. Denosumab does not decrease the risk of lung metastases from bone giant cell tumour. *Int Orthop*. 2019;43(2):483-9.
32. Raimondi A, Simeone N, Guzzo M, Maniezzo M, Collini P, Morosi C, et al. Rechallenge of denosumab in jaw osteonecrosis of patients with unresectable giant cell tumour of bone: a case series analysis and literature review. *ESMO Open*. 2020;5(4).

33. Murphy B, Vodanovich D, Spelman T, Gullifer J, Slavin J, Powell G, et al. Clinical, radiological and pathological outcomes following treatment of primary giant cell tumour of bone with Denosumab. *ANZ J Surg.* 2020;90(12):2553-8.
34. Palmerini E, Seeger LL, Gambarotti M, Righi A, Reichardt P, Bukata S, et al. Malignancy in giant cell tumor of bone: analysis of an open-label phase 2 study of denosumab. *BMC Cancer.* 2021;21(1):89.
35. Gouin F, Rochwerger AR, Marco AD, Rosset P, Bonneville P, Fiorenza F, et al. Adjuvant treatment with zoledronic acid after extensive curettage for giant cell tumours of bone. *European Journal of Cancer.* 2014;50(14):2425-31.
36. Rekhi B, Verma V, Gulia A, Jambhekar NA, Desai S, Juvekar SL, et al. Clinicopathological Features of a Series of 27 Cases of Post-Denosumab Treated Giant Cell Tumors of Bones: A Single Institutional Experience at a Tertiary Cancer Referral Centre, India. *Pathol Oncol Res.* 2017;23(1):157-64.
37. Agarwal MG, Gundavdad MK, Gupta R, Reddy R. Does denosumab change the giant cell tumor treatment strategy? Lessons learned from early experience. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2018;476(9):1773-82.
38. Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, Stacchiotti S, Gelderblom H, Baldi GG, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone – Multicenter analysis outside clinical trial. *European Journal of Surgical Oncology.* 2018;44(9):1384-90.
39. 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(9):1783-90.
40. 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(12):1626-32.
41. Urakawa H, Mizusawa J, Tanaka K, Eba J, Hiraga H, Hosaka M, et al. A randomized phase III study of denosumab before curettage for giant cell tumor of bone: Japan Clinical Oncology Group study JCOG1610. *Annals of Oncology.* 2018;29:viii594-viii5.
42. Yang Y, Li Y, Liu W, Xu H, Niu X. A nonrandomized controlled study of sacral giant cell tumors with preoperative treatment of denosumab. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(46):e13139.
43. Fedenko AA, Tararykova A. Neoadjuvant denosumab for the treatment of resectable giant cell tumor of bone: First results of Russian multicenter study. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15).
44. Campanacci L, Sambri A, Medellin MR, Cimatti P, Errani C, Donati DM. A new computerized tomography classification to evaluate response to Denosumab in giant cell tumors in the extremities. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019;53(5):376-80.
45. 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(3):352-60.
46. Jia Q, Chen G, Cao J, Yang X, Zhou Z, Wei H, et al. Clinical features and prognostic factors of pediatric spine giant cell tumors: report of 31 clinical cases in a single center. *Spine J.* 2019;19(7):1232-41.

47. Sano K, Suehara Y, Okubo T, Sasa K, Kurihara T, Akaike K, et al. Preoperative denosumab treatment with curettage may be a risk factor for recurrence of giant cell tumor of bone. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020;28(2):2309499020929786.
48. Zhao Y, Cai Z, Tang X, Du Z, Yang Y, Guo W. 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*. 2020;12(2):508-17.
49. Kanwat H, Banjara R, Kumar VS, Majeed A, Gamnagatti S, Khan SA. Comparison of Denosumab and Zoledronic acid as neoadjuvant therapy in patients with giant cell tumor of bone. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2021;29(2):23094990211007565.
50. Konishi E, Outani H, Mano M, Nagata S, Shirai T, Naka N, et al. Giant cell tumor of bone - Analysis of 213 cases involving extra-craniofacial bones. *Pathol Int*. 2021;71(8):500-11.
51. Perrin DL, Visgauss JD, Wilson DA, Griffin AM, Abdul Razak AR, Ferguson PC, et al. The role of Denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of bone. *Bone Joint J*. 2021;103-b(1):184-91.
52. Sahito B, Ali SME, Kumar D, Kumar J, Hussain N, Lakho T. Role of denosumab before resection and reconstruction in giant cell tumors of bone: a single-centered retrospective cohort study. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2021.

8. Om denne kliniske retningslinje

Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Cancer Grupper (DMCG.dk) og Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). Indsatsen med retningslinjer er forstærket i forbindelse med Kræftplan IV og har til formål at understøtte en evidensbaseret kræftindsats af høj og ensartet kvalitet i Danmark. Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMCG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet. Yderligere information om kliniske retningslinjer på kræftområdet kan findes på:

www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på kræftområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, udover de centrale anbefalinger (kapitel 1), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3+4). Anbefalinger mærket A er stærkest, Anbefalinger mærket D er svagest. Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations", findes her: http://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer--skabeloner-og-vejledninger/oxford-levels-of-evidence-2009_dansk.pdf

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvielse til de ønskede kapitler.

For information om Sundhedsstyrelsens kræftpakker – beskrivelse af hele standardpatientforløbet med angivelse af krav til tidspunkter og indhold – se for det relevante sygdomsområde: <https://www.sst.dk/>

Denne retningslinje er udarbejdet med økonomisk støtte fra Sundhedsstyrelsen (Kræftplan IV) og RKKP.