



# Kæmpecelletumor

– Kirurgisk behandling, samt behandling med Denosumab

## Version 2.0

### **GODKENDT**

#### **Faglig godkendelse**

11. januar 2023 (DSG)

#### **Administrativ godkendelse**

13. januar 2023 (Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer på Kræftområdet)

### **REVISION**

Planlagt: 1. januar 2026

### **INDEKSERING**

Kæmpecelletumor, kirurgi, denosumab

## Indholdsfortegnelse

Nyt siden sidst (ændringslog).....	2
1. Anbefalinger (Quick guide).....	2
Kirurgisk behandling.....	2
Denosumab behandling neoadjuverende eller adjuverende.....	2
Denosumab behandling ved lokal avanceret eller metastatisk sygdom.....	3
2. Introduktion.....	4
3. Grundlag.....	6
Kirurgisk behandling.....	6
Denosumab behandling neoadjuverende eller adjuverende.....	10
Denosumab behandling ved lokal avanceret eller metastatisk sygdom.....	12
4. Referencer.....	15
5. Metode.....	19
6. Monitorering.....	21
7. Bilag.....	22
Bilag 1.....	22
Bilag 2.....	27
8. Om denne kliniske retningslinje.....	36

## Nyt siden sidst (ændringslog)

Nyt siden version 1.0

Retningslinjeafsnit	Beskrivelse af ændring
Titel	Titlen er ændret fra "Kæmpecelletumor – behandling med Denosumab" til "Kæmpecelletumor – Kirurgisk behandling, samt behandling med Denosumab".
Anbefalinger	Suppleret med fire anbefalinger vedrørende kirurgisk behandling.

## 1. Anbefalinger (Quick guide)

### Kirurgisk behandling

1. Curettage kan anvendes ved intraossøs lokalisation uden gennemvækst af lednær knogle. Hvorvidt der skal suppleres med knogletransplantation eller cementering må afgøres i hver enkelt tilfælde (B).
2. Ved gennemvækst af lednær knogle anbefales vid resektion og rekonstruktion med ledalloplastik, hvor dette er muligt (B).
3. Ved gennemvækst af lednær knogle, hvor alloplastik ikke kan anvendes (fx radiokarpalletet), anbefales rekonstruktion med strukturel knogleautograft med eller uden leddese (B).
4. Ved lokalisation i proximale fibula og distale ulna med kortikal gennemvækst kan der foretages vid resektion uden rekonstruktion (B).

### Denosumab behandling neoadjuverende eller adjuverende

5. Neoadjuverende denosumab behandling anbefales ikke forud for resektion eller curettage af kæmpecelletumorer (B).
6. Neoadjuverende denosumab kan dog anvendes til downstaging, såfremt kirurgiske behandling medfører betydelig morbiditet. Der er dog en øget risiko for lokalt recidiv (B).

7. **Adjuverende denosumab anbefales ikke efter radikal operation af kæmpecelletumorer (D).**

## Denosumab behandling ved lokal avanceret eller metastatisk sygdom

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

## 2. Introduktion

Knogle kæmpecelle tumor (KKCT) er en sjælden osteolytisk 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 lokalt aggressiv, med risiko for lokalt tilbagefald efter kurativ intenderet kirurgisk behandling (1). Resektion eller intralæsionel curettage med knogletransplantation eller cementering er standard behandling af resektable tumorer (2, 3). Neoadjuverende og adjuverende behandling med Denosumab har været meget omdiskuteret.

Hos ca. 3% sker der en malign transformation af kæmpecelletumorer (4). Ligeledes kan der ske en spredning til lungerne og ca. 6% af patienterne udvikler lunge metastaser (5).

Kæmpecelletumorer gradueres på basis af knogleinvolveringen jf. Campanacci(6): Grad 1: intraossøs tumor, grad 2: kortikal affektion, grad 3: gennemvækst til bløddele

Kirurgisk behandling af kæmpecelletumor kan foretages som vid excision eller som intralæsionel excision med curettage af tumorkaviteten. Ved curettage skraber man tumorvævet ud af knoglen og nogle steder supplerer man med yderligere opfræsning af kavitets overflade med et high-speed bor (højhastighedsfræsning, HHF). Den efterladte kavitet kan efterfølgende fyldes op med knogletransplantat (KT), knoglesubstitut eller cement. Rationalet for at anvende cement er dels den hypertermiske effekt under hærdningen, som kan medføre nekrose af ikke fjernede tumorceller dels en egentlig cytotoxisk effekt (7, 8). Ved vid excision, der bl.a. foretages, hvis tumor vokser gennem en ledbærende overflade, fjerner man tumor med noget af den omgivende, sunde knogle. Efterfølgende må der foretages en form for rekonstruktion, enten med ledprotese eller strukturel knoglegraft, afhængigt af den anatomiske lokalisering.

Forekomsten af recidiver afhænger af den kirurgiske metode og er lavere ved vid excision (2-12%) end ved curettage d.v.s intralæsionel excision (20-60%) (9-12) . Ved vid excision derimod, som typisk foretages ved lednære tumorer, er det funktionelle resultat generelt dårligere, og da knoglekæmpecelletumorer er benigne omend aggressive tumorer, er der enighed om, at intralæsionel kirurgi er acceptabelt i det omfang, det lader sig gøre (13).

Ved lokal avanceret sygdom hvor kirurgisk behandling medfører betydelig morbiditet eller ikke er mulig, samt ved metastatisk 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.

At undersøge om der ved curettage er holdepunkt for at anbefale opfyldning af den udskrabte kavitet med enten knogletransplantat eller cement (PMMA=polymethylmetacrylat). Kirurgisk behandling af

kæmpecelletumorer foretages i Danmark på de ortopædkirurgiske afdelinger på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital, der leverer data til Dansk Sarkomdatabase, og det er vigtigt, at der foreligger konsensus om, hvilken behandling patienterne skal tilbydes.

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

Ligeledes ønskes en vurdering af behandlingen med denosumab til lokal avanceret ikke resektabel og metastatisk KKCT, herunder hvornår behandlingen skal påbegyndes, hvor lang tid behandlingen skal gives, om der i et behandlingsforløb kan indgå pauser, og hvor stort intervallet mellem behandlinger skal være set i relation til 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/metastatisk KKCT; hvor kirurgiske behandling ikke er mulig. 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 sjældne 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

### Kirurgisk behandling

1. **Curettagage kan anvendes ved intraossøs lokalisation uden gennemvækst af lednær knogle. Hvorvidt der skal suppleres med knogletransplantation eller cementering må afgøres i hver enkelt tilfælde (B).**
2. **Ved gennemvækst af lednær knogle anbefales vid resektion og rekonstruktion med ledalloplastik, hvor dette er muligt (B).**
3. **Ved gennemvækst af lednær knogle, hvor alloplastik ikke kan anvendes (fx radiokarpallemet), anbefales rekonstruktion med strukturel knogleautograft med eller uden leddese (B).**
4. **Ved lokalisation i proximale fibula og distale ulna med kortikal gennemvækst kan der foretages vid resektion uden rekonstruktion (B).**

### Litteratur og evidensgennemgang

Gennemgangen af litteraturen vedr. kirurgisk behandling omhandler kun resektion eller curettagage suppleret med opfyldning af kavitet med knogletransplantat eller cement m.h.p. dels det funktionelle resultat dels recidivhyppigheden. Kun fuldtekst artikler, der inddrager sammenlignelige grupper er medtaget. Kirurgisk behandling af maligne og metastatiske KKCT'er er ikke medtaget.

Da der er antydning af, at adjuverende zoledronsyre i forbindelse med curettagage kan bidrage til en nedsat recidivforekomst, er der medtaget enkelte artikler vedr. dette emne. Der er ikke søgt på andre adjuverende behandlinger.

Der foreligger ingen randomiserede undersøgelser af emnet.

I alt er der medtaget 31 fuldtekst artikler og 4 reviews.

#### *Curettagage*

For så vidt man har mulighed for at lave curettagage, er der ikke enighed om, hvorvidt man efter udskrabning skal fylde kaviteten op med cement eller knoglegraft. Det umiddelbare funktionelle resultat ved de to metoder synes ens, men det diskuteres om lednær cementering øger risikoen for udvikling af sekundær arthrose. Heijden et al (14) fandt i en retrospektiv undersøgelse af 53 patienter fulgt op til 10 år efter curettagage og cementering, at mindre end 3 mm subkondral knogle øgede risikoen for udvikling af radiologiske forandringer forenelige med artrose jf. Kellgren og Lawrence med 70 %. Ved MSTS-scoring kunne man dog ikke påvise ændringer i patienternes quality of life, og ingen patienter havde behov for kirurgiske indgreb p.g.a. artrose(14). Tilsvarende fund blev gjort af Baptiste et al (15). Både Araki et al (16) og Caubère et al. (17) fandt hos 19 patienter en patient, der udviklede Kellgren og Lawrence grad IV artrose, som medførte indsættelse af en knæalloplastik.

Ved cementering inducerer man en permanent svækkelse af knoglen i området omkring cementen, med risiko for, at patienten på et tidspunkt kan pådrage sig en fraktur, hvorfor man ofte vælger at stabilisere knoglen med en osteosynteseskinne, om end der ikke er lavet kliniske studier, der understøtter dette. Ved optransplantering, vil der induceres nydannelse af knogle, som vil erstatte transplantatet, og genskabe knoglens mekaniske styrke.

Derudover diskuteres det i litteraturen, om der skal anvendes anden adjuverende behandling lokalt i tumorkaviteten (phenol, hypertont saltvand, brintoverilte, embolisering, biphosponater m.m.) (se senere)

Antallet af observationelle studier, der berører anvendelsen af curettage er ganske omfattende, og der foreligger kun enkelte prospektive undersøgelser af de kirurgiske metoder, der kan anvendes ved behandling af kæmpecelletumorer, men de har ingen kontrolgruppe(18, 19). Der foreligger flere reviews, også systematiske, men de er oftest meget heterogene og ikke egentligt konklusive (20). Beskrivelsen af curettage er ofte meget inkonsistent med pooling af patienter, der foruden curettage har fået forskellige adjuverende behandlinger.

Der er ikke i nogen af de nævnte artikler incl. dem, der er citeret i oversigterne beskrevet overvejelser om valg af transplantat vs. cement.

Campanaccigradering beskrives i flere tilfælde, og selv om der synes at være en stigende forekomst af recidiver ved grad 2 og 3, er der ingen beskrivelser af, hvorvidt behandlingen har forskelligt udfald i de tre grupperinger. Prosser et al.(21) fandt i en retrospektiv undersøgelse af 137 patienter, som alle var behandlet med simpel curettage, at recidivhyppigheden ved Campanacci grad 1 og 2 tumorer var 7% mod 29% ved grad 3. Den samlede recidivrate var 19%. Der indgik ingen kontrolgruppe i arbejdet. Gaston et al. (22) fandt recidiv hos 30 % ved Campanacci gr. 2 og 60% ved gr. 3 efter curettage. Modsat kunne Li et al. (12) i en undersøgelse af 179 patienter ikke påvise forskel i recidivraten ved de tre typer.

Endelig er der ingen artikler, der beskriver betydningen af tumors størrelse eller aggressivitet (vurderet histologisk) i forhold til valg af behandling.

Zou et al.(23), har i en metaanalyse undersøgt betydningen af curettage suppleret med cement eller knoglegraft med og uden adjuvantia m.h.p. forekomst af radiologisk og histologisk verificeret lokalt recidiv efter en follow-up periode på  $\geq 3$  år. Analysen var baseret på 1690 referencer for perioden 1966 til 2012, og man fandt 6 brugbare studier, som alle var retrospektive kohorte studier, der i alt inkluderede 1293 patienter, og som var publiceret i perioden marts 2008 til december 2011 (inkluderede kun studier med en retrospektiv kontrolgruppe og studier med mere end 30 patienter i hver behandlingsgruppe). Imidlertid var der kun fire studier, hvor der ikke var givet adjuverende fenol. I alle de resterende fire studier var der en gruppe, der var behandlet med cement efter curettage. I et af disse var der foruden en gruppe, der havde fået foretaget curettage og cement også en gruppe, der angives kun at havde fået foretaget curettage (22). I to andre studier (9, 24) var der en gruppe, hvor curettage var suppleret med cement eller knogletransplantat. Samlet var der i disse 4 grupper 809 patienter. I metaanalysen anføres det, at der efter curettage med eller uden knogletransplantat var højere recidivrate (29-51%) end hvis der var suppleret med cement (13-30%). Ser man på delstudierne, fandt Jamshidi et al (25) imidlertid ikke, at der var statistisk signifikant forskel m.h.t. lokalrecidiv (LR), hvis der efter curettage anvendes cement eller knogletransplantat. I et nyere studie af



Jamshidi et al. (24) fra 2019 foretog man såkaldt extensiv curettage, d.v.s. man supplerede curettagen med højhastighedsfræsning (HHF). 44 patienter blev efterflg. behandlet med cement og 55 med KT. Hvis der var mindre end 10 mm intakt subkondral knogle ved de lednære tumorer, lagde man et 10 mm lag af KT hos de patienter, hvor man fyldte op med cement. Det fremgår ikke, hvordan man udmålte tykkelsen af den subkondrale knogle, eller hvor mange patienter, det drejede sig om. LR efter cementbehandling var på 6,8 % (3 patienter) og 14,5% (8 patienter) efter knogletransplantat. Forskellen var lige akkurat signifikant ( $p=0.05$ ). Som det fremgår, er der stor spredning m.h.t. LR i de omtalte studier, og i et af studierne af Kivioja et al (11), som er et registerstudie fra Scandinavian Sarcoma Group (SSG) med 5-års follow-up, indgår der resultater fra 13 skandinaviske hospitaler, og der er ikke taget højde for den interhospital variation. I alt 221 patienter fik foretaget curettage, men kun 27 blev efterflg. behandlet med knogletransplantat.

Kun i artiklen af Gaston et al. (22) er der taget højde for Campanaccigradering. Artiklen er en retrospektiv opgørelse af 330 patienter, hvoraf 75% blev behandlet med curettage og 25% med curettage og cement. Cement blev anvendt hos 20 % af patienter med Campanacci grad 2 og 34% ved grad 3. Alle grad 1 patienter blev behandlet kun med curettage. Der var øget forekomst af LR ved grad 3 sml. med grad 2 gr., og i begge grupper reducerede supplerende behandling med cement forekomsten af LR. I studiet var der en forekomst af patologiske frakturer på 18,8 %, der også blev behandlet med curettage (med eller uden cement), og der er ikke korrigeret for, hvilken betydning det måtte have for LR-forekomsten.

Klenke et al. (10) undersøgte i en retrospektiv opgørelse 118 patienter, hvoraf 95 var opereret med curettage. 22 patienter blev behandlet med knogletransplantat, 32 med fenol og knogletransplantat, 1 med cement, og 40 patienter med fenol og cement. 3 patienter med tumor i sacrum fik perioperativ strålebehandling. 17 patienter havde en patologisk fraktur på op-tidspkt., og det fremgår ikke, hvilken behandling, de fik. LR efter knogletransplantation var 30% og efter cementering og fenol 15%, men forskellen var ikke signifikant.

I 2019 publicerede Errani et al (26) et systematisk review vedr. evaluering af curettage af KKCT. I reviewet indgik i alt 26 artikler publiceret efter år 2000, som var baseret på en systematisk søgning i Medline, Embase og Scopus. Artiklerne var meget heterogene, og det var ikke et krav, at der skulle indgå sammenlignelige kohorter i de refererede artikler. Forekomsten af LR varierede fra 0 – 65%. Ved simpel curettage var LR-raten lavere, hvis der var suppleret med HHF af knoglekaviteten. I reviewet indgik både artikler, der konkluderede, at cement reducerede LR-forekomsten og artikler, der konkluderede, at det ikke gjorde nogen forskel. I delstudiet af Muramutsi(27), hvor man ikke fandt noget recidiv, indgik 23 patienter, hvor der efter curettage var behandlet med flydende kvælstof. Samlet konkluderede man, at der ikke var konsensus om den optimale måde at foretage curettage incl. brug af adjuverende behandling.

Zheng et al (28) 2017 har i en multicenteranalyse af 136 patienter fra 5 centre undersøgt betydningen af KT vs. cementering efter observationstid på 87 mdr. Alle tumorer var lokaliseret omkring knæet, og man fandt 33 % LR efter KT og 16 % efter cementering. Der var ingen forskel i komplikationsraten (infektion, fraktur, lækage af ledvæske) eller i funktionsscore (MSTS-score).

Turcotte et al (29) publicerede i 2002 en multicenterundersøgelse fra The Canadian Sarcoma Group, der involverede 5 centre. Det fremgår ikke, om der var tale om et retro- eller prospektivt studie. 186 patienter var inkluderet, incl. 28 der blev behandlet for recidiv. I alt 147 patienter blev behandlet med curettage og hos 131 ptt.ér blev der suppleret med HHF (det fremgår ikke, hvorledes HHF fordeler sig på de forskellige grupper). 52

patienter blev desuden behandlet med cement og 61 med knogletransplantat. De øvrige med enten fenol, nitrogen eller graft og cement. 39 patienter fik foretaget vid resektion. LR efter curettage var 18%, og der var ingen forskel på hvorvidt der var brugt fenol, cement eller knogletransplantat. Reicidivforekomsten efter resektion var i dette studie iøvrigt det samme som efter curettage (16 vs 18%).

I et retrospektivt multicenterstudie fra The French Sarcoma and Bone Tumor Study Group af Gouin et al. (30) så man på recidivforekomsten hos 193 patienter (171 primære tumorer, 22 recidiver) behandlet med curettage. Derudover er der enten ikke behandlet yderligere eller fyldt op med transplantat eller cement. Desuden er der givet div. adjuvantia (fenol, alkohol, kryoterapi) og/eller systemisk bifosfonat eller calcitonin, Det fremgår ikke, hvordan den adjuverende behandling er fordelt på de forskellige curettagetyper (ingen opfyldning, cement eller knogletransplantat), men ved multivariat analyse konkluderer man, at ingen opfyldning og autograft (men ikke allograft) øger risikoen for lokalt recidiv (ingen forklaring på dette umiddelbart påfaldende udfald). Der var ikke nogen effekt af den lokale adjuverende behandling, og der kunne heller ikke påvises nogen effekt af den systemiske behandling med bifosfonat eller calcitonin.

Li et al (12) sammenlignede 35 patienter, der var behandlet med curettage og HHF samt knogletransplantat med 49 patienter, der i stedet for transplantat var behandlet med cement og fandt en recidivfri overlevelse efter 60 måneder på 77 henh. 84% (forskul ikke signifikant).

Liu et al(31) har i en systematisk metaanalyse af 6 studier af behandling af KKCT i distale radius bl.a. set på forekomsten af LR efter curettage suppleret med knogletransplantat eller cement efter en follow-up periode på 24 til 408 mdr. 75 patienter indgik i undersøgelsen, og der var ingen i forskel i LR i de to grupper (32.7 henh. 30.8%).

*Supplerende højhastighedsfræsning ved curettage:* Den selvstændige betydning af HHF fræsning fremgår ikke af litteraturen, men i et af studierne (25) der er omtalt i Zou et al's metaanalyse (23), var der også inkluderet 2 grupper, der yderligere var behandlet med højhastighedsfræsning, og her fandt man en recidivforekomst på 22 henh. 17 % efter knogletransplantering henh. cementering mod 43 henh. 30%, hvis der ikke var suppleret med fræsning.

#### *Supplerende adjuverende og neo-adjuverende behandling ved kirurgi*

Andre adjuverende tiltag (foruden cement og denosumab) har været anvendt, og er i visse lande standardbehandling bl.a. fenolbehandling af kaviteten, cryobehandling, hypertont saltvand og brintoverilte. Spørgsmålet om adjuverende behandling ved curettage har været undersøgt af Algawahmed et al. (32), i et systematisk review og meta-analyse fra 2010. Udgangspunktet var 2557 artikler, hvor man efter div. eksklusioner endte med 6 artikler, der kunne indgå i analysen. Heri undersøgte man, hvorvidt adjuverende behandling med cement, fenol eller flydende kvælstof kunne nedsætte recidivforekomsten efter udskrabning og fræsning af kaviteten med high speed bor. I alt 387 patienter med mindst to års follow up indgik i analysen, og man kunne ikke påvise nogen yderligere effekt af adjuverende behandling. Samlet set er der ikke holdepunkt for anvendelse af nogen af de nævnte adjuverende behandlinger (26).

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(33). Der er

således her tale om et meget sparsom evidensniveau. I en meta-analyse fra 2021 inkluderende 6 studier som enten zoledronsyre enten præ- eller postoperativt, fandt man en lille fordel ved denne anvendelse i forhold til patienter, som ikke modtog denne behandling(34). Kundu et al. lavede i 2018 et komparativt prospektivt studie, hvor de undersøgte effekten af tre præoperative injektioner af zoledronsyre hos patienter, der fik lavet curettage. Der var 18 patienter i behandlingsgruppen, 19 i kontrolgruppen. Grupperne var sammenlignelige, hvad angår tumorstørrelse, stadietinddeling, anatomisk lokalisering og alder. Alle patienter blev behandlet ens rent kirurgisk, og der var færre recidiver i zoledronatgruppen end i kontrolgruppen(35). Selv om der kan være noget, der tyder på en positiv effekt af zoledronsyre, må man sige, at det for nuværende er for tidligt, at udtale sig om, hvorvidt det kan anbefales præoperativt ved kirurgisk behandling af KKCT.

### Patientværdier og – præferencer

Den kliniske erfaring er at patienterne foretrækker curettage fremfor ledalloplastik, primært p.g.a. det klinisk bedre funktionelle resultat, men der er ikke lavet egl. tilfredshedsundersøgelser.

### Rationale

Der findes et meget stort antal publikationer, der diskuterer den kirurgiske behandling af KKCT. Da det er en benign omend aggressiv tumor, accepterer man curettage fremfor vid excision, hvor dette er muligt, selv om det er forbundet med en højere risiko for lokal recidiv. Der er i litteraturen ingen diskussioner om, hvorvidt man ved valg af kirurgisk metode bør inddrage overvejelser om, hvor aggressiv tumor vurderes at være rent histologisk. Overvejelserne går udelukkende på, hvilket funktionelt resultat, man vil kunne opnå. I forhold til curettage er der ikke entydigt holdepunkt for, at der er færre recidiver ved supplerende behandling med cement sml. med knogletransplantat.

## Denosumab behandling neoadjuverende eller adjuverende

- 5. Neoadjuverende denosumab behandling anbefales ikke forud for resektion eller curettage af kæmpecelletumorer (B).**
- 6. Neoadjuverende denosumab kan dog anvendes til downstaging, såfremt kirurgiske behandling medfører betydelig morbiditet. Der er dog en øget risiko for lokalt recidiv (B).**
- 7. 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 evidens tabel bilag 7-9). Der er dog sparsom med evidens på området, hvilket fremgår af evidens tabellen. 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 patogenesen(1).

### **Neoadjuverende behandling**

Denosumab givet til patienter forud for operation, nedsætter risikoen for blødning under operation (36), og nedsætter patienternes smerter i forbindelse med kæmpecelletumoren(37-39). 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 curretage (40, 41), men risikoen for tilbagefald ved curretage øges(42).

I en stor meta-analyse foretaget af Zhao Y et al i 2020 fandt man, at preoperativ denosumab efterfulgt af curretage versus curretage 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 curretage(42). Studier omhandlende kirurgi alene har vist færre tilbagefald efter resektion end ved curretage hos hhv. 2-12% og 48% af patienter med resektabel sygdom, (43). Samme tendens synes også at gælde for patienter der har fået præoperativ denosumab (44-46). 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, 47, 48). Tendensen peger mod kortere behandlingstid (< 4 mdr), omend 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 morbiditet (13).

### **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 (49). Muller et al. har ligeledes undersøgt patienter, som modtog denosumab både før og efter operation. Her var der en gennemsnitlige opfølgningstid på 23 måneder. Ingen af de 11 patienter, der havde modtaget behandling før og efter operation fik tilbagefald, medens 1 ud af 7 patienter som fik præ-operativ denosumab havde tilbagefald (41).

### **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(47). Evidensniveau B.

### 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, omend resektion ofte er forbundet med mere morbiditet end ved curettage. Såfremt kirurgi ikke umiddelbart kan tilbydes eller en operation medfører uacceptabel morbiditet kan denosumab tilbydes før operationen.

### Bemærkninger og overvejelser

Ved søgning på [clinicaltrials.gov](http://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

8. **Denosumab er standardbehandling af patienter med ikke-resektabel lokalavanceret eller metastatisk kæmpecelletumorer (B)**
9. **Denosumab doseringsinterval kan øges hos udvalgte patienter (C)**
10. **Denosumab behandling kan genoptages hos udvalgte patienter efter resolution af bivirkninger (B). Efter behandlingspause kan denosumab genoptages (D).**
11. **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(50). 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(47, 51-53). 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 (54-57) som klinisk typisk indtræder efter 1 måned(47, 57). Erfaringen er at smerter og øvrige trykbetingede symptomer fra kæmpecelletumor fortsat aftager over nogle måneder og ofte reducerer analgetika forbruget markant(51) 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 (53). For patienter med lungemetastaser, som 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, 58). Behandling med denosumab medfører også her en høj grad af sygdomskontrol jvf. benævnte fase 2 studier og retrospektive opgørelser. Wang 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 mellem 26%-40%(47, 52, 59).

### **Bivirkninger**

Denosumab er overordnet tålt vel, men der er nogle bivirkninger, som er særlig relateret til denne behandling og derfor har særlig interesse omfattende hypocalcæmi, atypisk femur fraktur og nekrose af kæbeknoglen. Længere behandlingsvarighed synes at være associeret med større risiko for bivirkninger, 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(47, 53, 59). Forekomsten af nekrose af kæbeknoglen er vist at forekomme hos 8,7% mod 4,2% ved hhv. lang og kort tids behandling(53) 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 m.h.p. 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 opfølgninger(57, 59) 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(60, 61) (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 med denosumab p.g.a. 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 med 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, behandlingens længde, 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 p.g.a. for lav patientrekruttering. Indtil nye studier om muligt gennemføres, afventes akkumulering af "real-world" data, som trods lavt evidensniveau kan bidrage til at konsolidere beslutningsgrundlaget for denosumabbehandling af denne patientgruppe.

## 4. Referencer

1. Dufresne A, Derbel O, Cassier P, Vaz G, Decouvellaere 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. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am.* 1987;69(1):106-14.
7. Radev BR, Kase JA, Askew MJ, Weiner SD. Potential for thermal damage to articular cartilage by PMMA reconstruction of a bone cavity following tumor excision: A finite element study. *J Biomech.* 2009;42(8):1120-6.
8. Nelson DA, Barker ME, Hamlin BH. Thermal effects of acrylic cementation at bone tumour sites. *Int J Hyperthermia.* 1997;13(3):287-306.
9. Becker WT, Dohle J, Bernd L, Braun A, Cserhati M, Enderle A, 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(5):1060-7.
10. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, Rose PS, Sim FH. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res.* 2011;469(2):591-9.
11. Kivioja AH, Blomqvist C, Hietaniemi K, Trovik C, Walloe A, Bauer HC, et al. Cement is recommended in intralesional surgery of giant cell tumors: a Scandinavian Sarcoma Group study of 294 patients followed for a median time of 5 years. *Acta Orthop.* 2008;79(1):86-93.
12. Li D, Zhang J, Li Y, Xia J, Yang Y, Ren M, et al. Surgery methods and soft tissue extension are the potential risk factors of local recurrence in giant cell tumor of bone. *World J Surg Oncol.* 2016;14:114.
13. Tsukamoto S, Mavrogenis AF, Kido A, Errani C. Current Concepts in the Treatment of Giant Cell Tumors of Bone. *Cancers (Basel).* 2021;13(15).
14. van der Heijden L, van de Sande MA, Heineken AC, Fiocco M, Nelissen RG, Dijkstra PD. Mid-term outcome after curettage with polymethylmethacrylate for giant cell tumor around the knee: higher risk of radiographic osteoarthritis? *J Bone Joint Surg Am.* 2013;95(21):e159.
15. Baptista AM, Camargo AF, Caiero MT, Rebolledo DC, Correia LF, de Camargo OP. GCT: What happened after 10 years of curettage and cement? Retrospective study of 46 cases. *Acta Ortop Bras.* 2014;22(6):308-11.
16. Araki Y, Yamamoto N, Hayashi K, Takeuchi A, Miwa S, Igarashi K, et al. Secondary Osteoarthritis After Curettage and Calcium Phosphate Cementing for Giant-Cell Tumor of Bone Around the Knee Joint: Long-Term Follow-up. *JB JS Open Access.* 2020;5(3).
17. Caubère A, Harrosch S, Fioravanti M, Curvale G, Rochwerger A, Mattei JC. Does curettage-cement packing for treating giant cell tumors at the knee lead to osteoarthritis? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2017;103(7):1075-9.
18. Blackley HR, Wunder JS, Davis AM, White LM, Kandel R, Bell RS. Treatment of giant-cell tumors of long bones with curettage and bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am.* 1999;81(6):811-20.



19. Saiz P, Virkus W, Piasecki P, Templeton A, Shott S, Gitelis S. Results of giant cell tumor of bone treated with intralesional excision. *Clin Orthop Relat Res.* 2004(424):221-6.
20. Vaishya R, Pokhrel A, Agarwal AK, Vijay V. Current status of bone cementing and bone grafting for giant cell tumour of bone: a systemic review. *Ann R Coll Surg Engl.* 2019;101(2):79-85.
21. Prosser GH, Baloch KG, Tillman RM, Carter SR, Grimer RJ. Does curettage without adjuvant therapy provide low recurrence rates in giant-cell tumors of bone? *Clin Orthop Relat Res.* 2005(435):211-8.
22. Gaston CL, Bhumbra R, Watanuki M, Abudu AT, Carter SR, Jeys LM, et al. Does the addition of cement improve the rate of local recurrence after curettage of giant cell tumours in bone? *J Bone Joint Surg Br.* 2011;93(12):1665-9.
23. Zuo D, Zheng L, Sun W, Fu D, Hua Y, Cai Z. Contemporary adjuvant polymethyl methacrylate cementation optimally limits recurrence in primary giant cell tumor of bone patients compared to bone grafting: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2013;11:156.
24. Jamshidi K, Karimi A, Mirzaei A. Epidemiologic Characteristics, Clinical Behavior, and Outcome of the Giant Cell Tumor of the Bone: A Retrospective Single-center Study. *Arch Bone Jt Surg.* 2019;7(6):538-44.
25. Jamshidi K, Sami S, Modares-Nejad HR, Jahansoz A. Local recurrence in giant cell tumor of bone: Comparative study of two methods of surgical approach. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2008;13(5):223-9.
26. Errani C, Tsukamoto S, Ciani G, Donati DM. Present day controversies and consensus in curettage for giant cell tumor of bone. *J Clin Orthop Trauma.* 2019;10(6):1015-20.
27. Muramatsu K, Ihara K, Taguchi T. Treatment of giant cell tumor of long bones: clinical outcome and reconstructive strategy for lower and upper limbs. *Orthopedics.* 2009;32(7):491.
28. Zheng K, Yu XC, Hu YC, Wang Z, Wu SJ, Ye ZM. How to Fill the Cavity after Curettage of Giant Cell Tumors around the Knee? A Multicenter Analysis. *Chin Med J (Engl).* 2017;130(21):2541-6.
29. Turcotte RE, Wunder JS, Isler MH, Bell RS, Schachar N, Masri BA, et al. Giant cell tumor of long bone: a Canadian Sarcoma Group study. *Clin Orthop Relat Res.* 2002(397):248-58.
30. Gouin F, Dumaine V. Local recurrence after curettage treatment of giant cell tumors in peripheral bones: retrospective study by the GSF-GETO (French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups). *Orthop Traumatol Surg Res.* 2013;99(6 Suppl):S313-8.
31. Liu YP, Li KH, Sun BH. Which treatment is the best for giant cell tumors of the distal radius? A meta-analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2012;470(10):2886-94.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. Kundu ZS, Sen R, Dhiman A, Sharma P, Siwach R, Rana P. Effect of Intravenous Zoledronic Acid on Histopathology and Recurrence after Extended Curettage in Giant Cell Tumors of Bone: A Comparative Prospective Study. *Indian J Orthop.* 2018;52(1):45-50.
36. 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.

37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Muller 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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).
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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).
60. 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.
61. 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

#### Kirurgisk behandling

Der er søgt systematisk i PubMed og Embase på Giant Cell Tumor of Bone og kirurgisk behandling, der gav ialt 2.454 publikationer. Herefter er der selekteret for malignitet, metastaser, denosumab og case reports, og kun fuld-tekst artikler er medtaget. I reviews er der fundet enkelte artikler, der ikke kom frem ved den primære søgning, og en enkelt artikel skulle findes i Research Gate. Der blev desuden søgt på zoledronsyre som adjuverende behandling, da det er et potentielt relevant supplement til kirurgi. I alt blev der i gennemgangen inkluderet 31 artikler.

#### 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. 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.

PHJ har gennemgået litteraturen vedr. kirurgisk behandling af kæmpecelletumorer.

### 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 vedr. Denosumab 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.

Afsnittet om kirurgisk behandling er tilkommet siden og vil blive sendt til høring forud for årsmødet i 2023.

### 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 internationale 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 yderligere 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 habilitet

- Ninna Aggerholm Pedersen, MD, PhD, Lektor, Kræftafdelingen, Aarhus Universitetshospital.
- Niels Junker, MD, PhD, overlæge, kræftafdelingen, Herlev.
- Peter Holmberg Jørgensen, MD, DmSc, Overlæge, Ortopædkirurgisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.

Forfatter til den kirurgiske behandling har ingen relation til producenter af kirurgisk udstyr eller adjuverende materiale. 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.

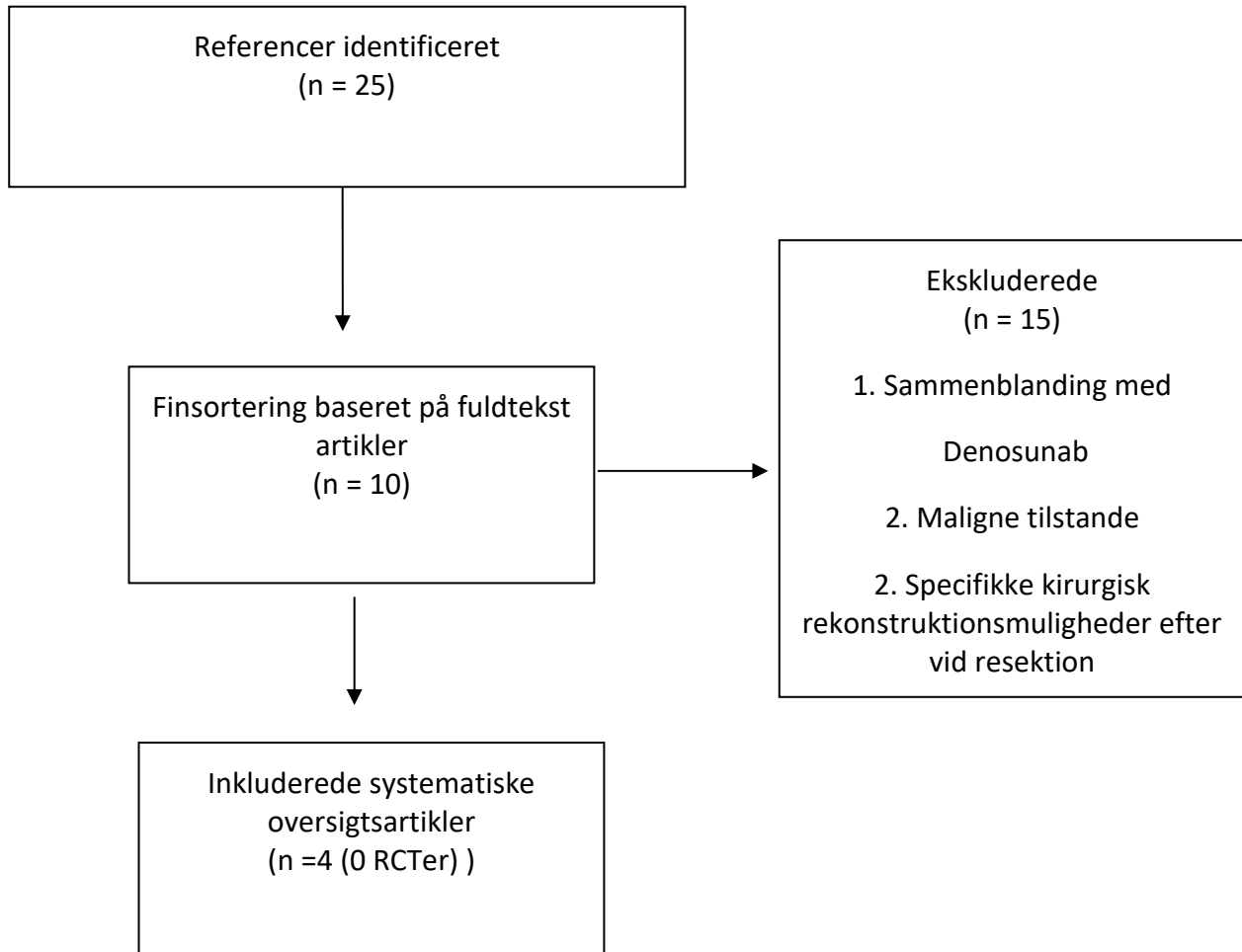
## 6. Monitorering

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 indikatorer som indgår i årsrapporten.

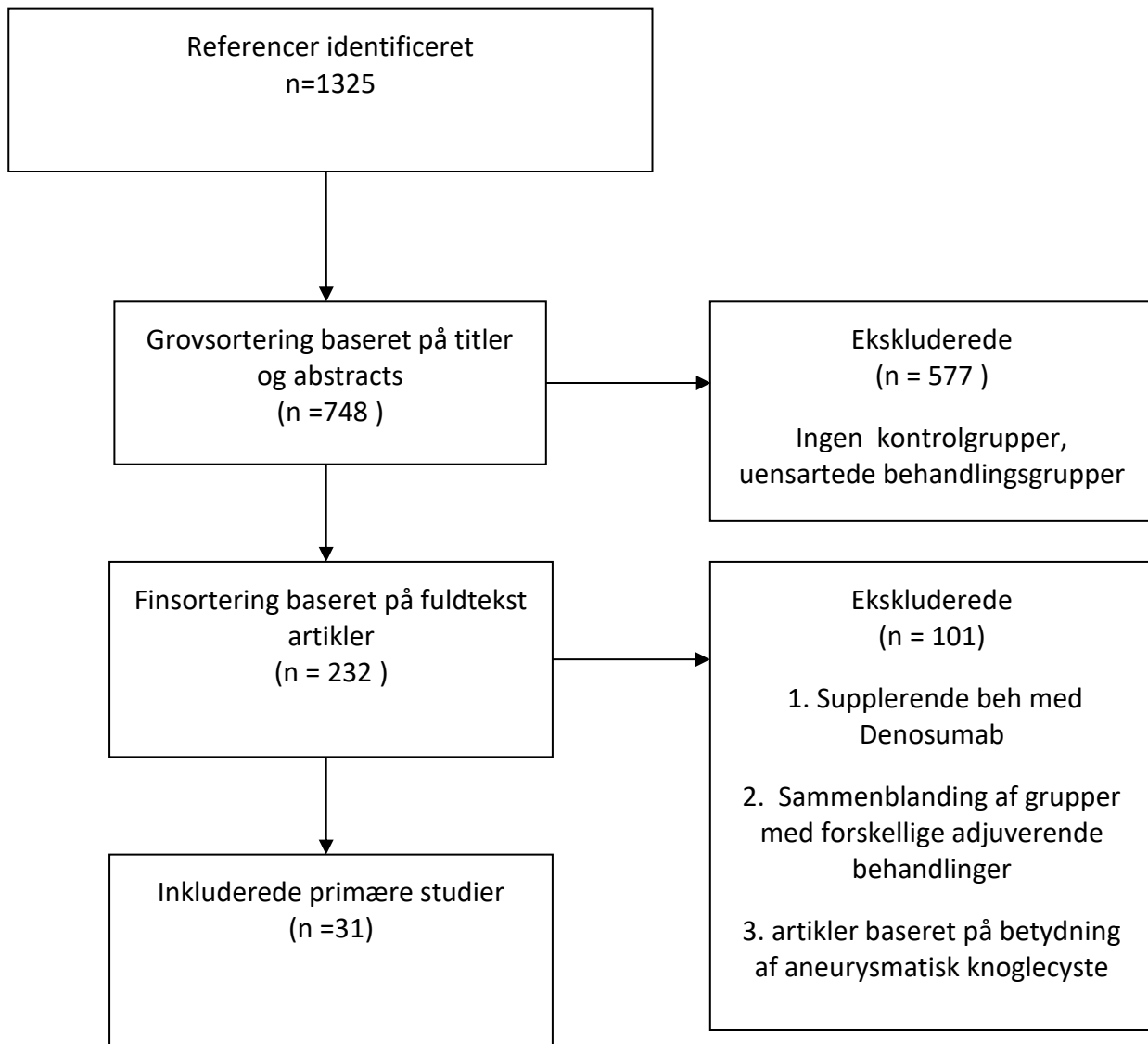
## 7. Bilag

### Bilag 1

#### Kirurgisk behandling af knoglekæmpecelletumorer – Systematiske oversigtsartikler

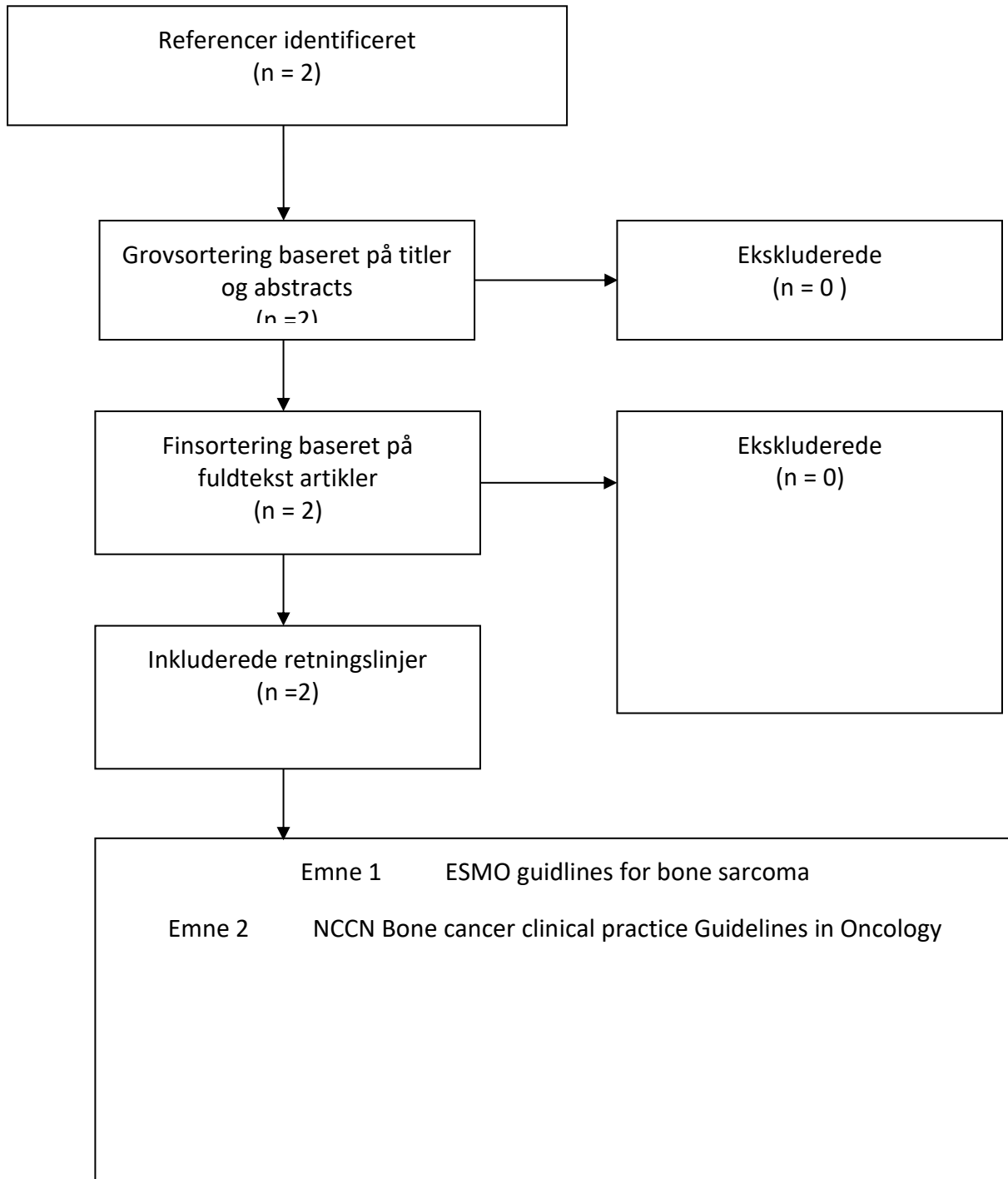


## Flowchart kirurgisk behandling af knoglekæmpecelletumorer – Primære studier

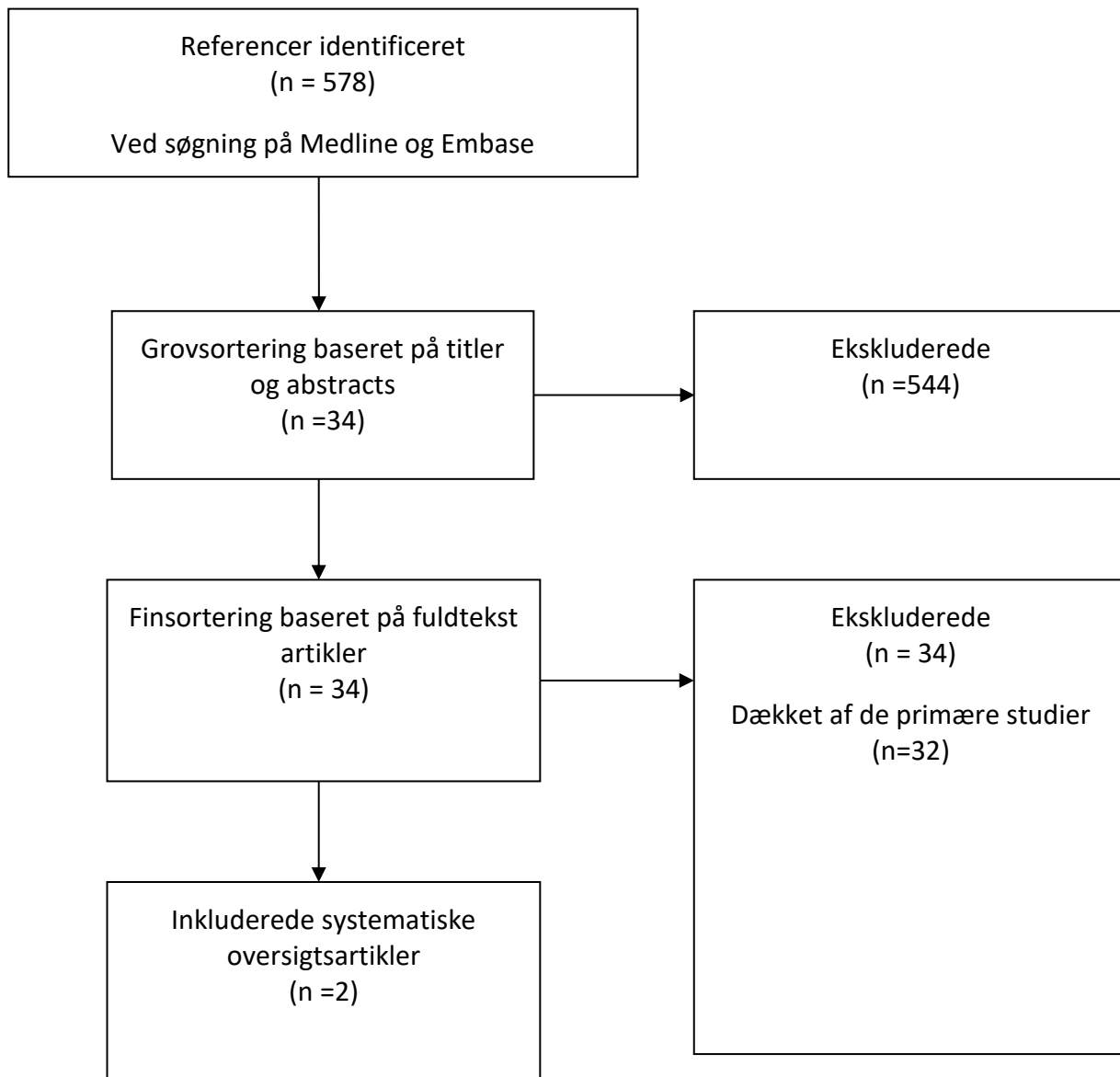




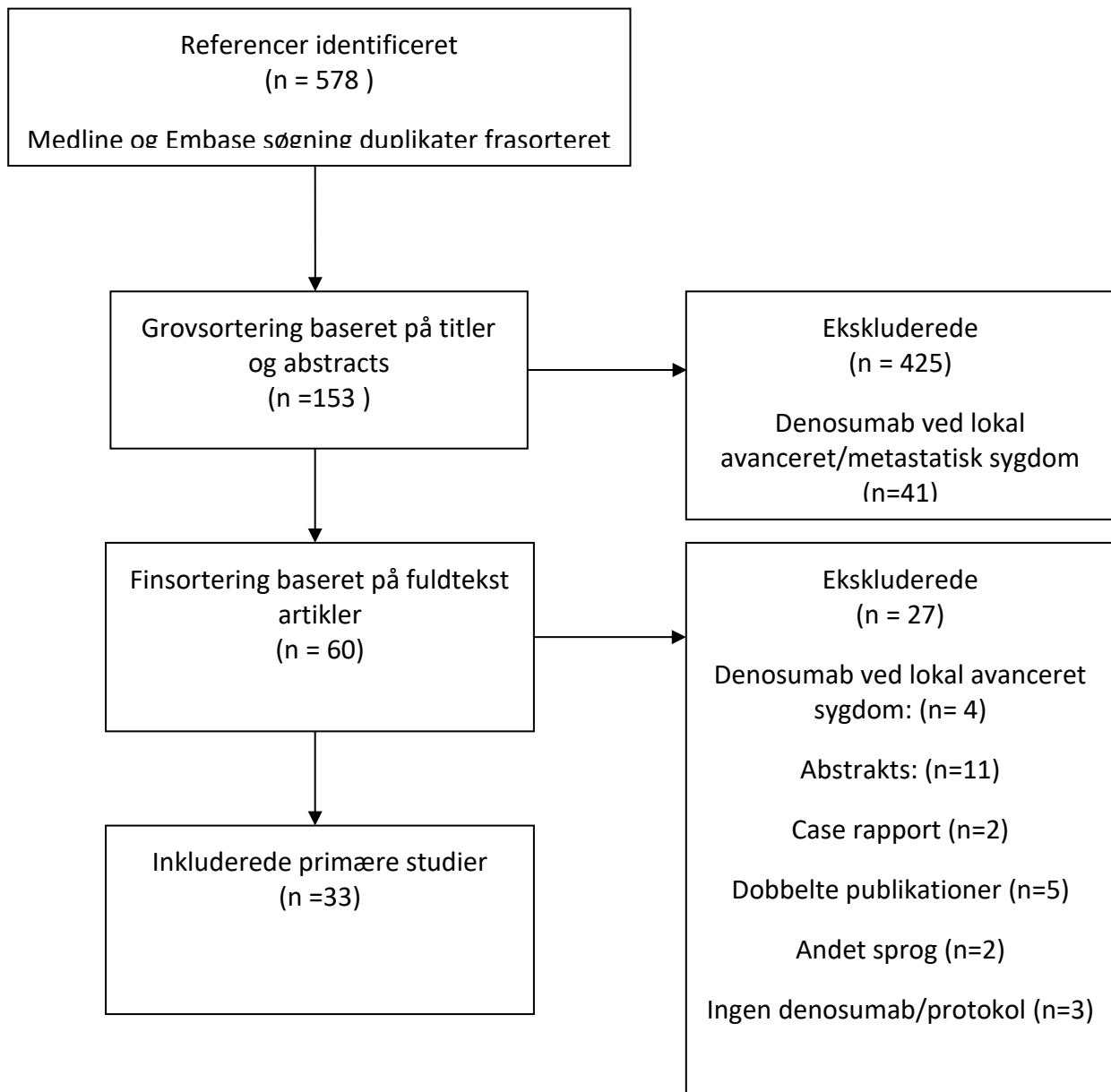
Flowchart denosumabbehandling af knoglekæmpecelletumorer – Guidelines



**Flowchart denosumabbehandling af knoglekæmpecelletumorer– Systematiske oversigtsartikler**



Flowchart denosumabbehandling af knoglekæmpecelletumorer – Primære studier



## Bilag 2

Tabel 1. Evidenstabel kirurgisk behandling af knoglekæmpecelletumorer – Primære studier

Dette arbejdsrapport kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: <i>Behandling af kæmpecelle tumorer.</i>						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelsestype/ design	kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Prosser et al	2003	Retrospektiv	4	Curettage	Sml. af recidiv ved de tre Campanacci graderinger efter simpel curettage	n=137	LR ved Gr. 1 og 2: 7% Gr. 2: 19%	
Becker et al.	2008	Retrospektiv	2b	Curettage	1. Vid excision 2. curettage (med og uden cement henh. cement med og uden fenol)	n= 384 (256 primære tumorer, 128 recidiver)	Recidiv efter Vid excision	
Klenke et al.	2011	Retrospektiv	2b	Vid excision eller curettage	LR efter suppleret med cement eller KT	n=118 heraf 97, der blev beh. med curettage. I alt 5 grupper	Efter curettage med cement- og fenolbehandling var der ikke signifikant flere recidiver end efter behandling med KT	17 ptt.'er havde patologisk fraktur. Behandlingen fremgår ikke
Jamshidi et al.	2008	Retrospektiv	2b	Curettage	LR ved curettage suppleret med cement, KT eller HHF.	n=168 (fordelt på fire grupper)	Ingen signifikant forskel på LR ved curettage og KT sml. med cement (43 vs 30%). Supplerende HHF reducerede LR både ved KT og cement (29 vs. 30%), og der var ingen signifikant forskel på de to grupper	
Jamshidi et al	2019	Retrospektiv	2b	Curettage med HHF og brintovertilte. Ved subkondral knogletykkelse under 10 mm, blev der lagt 10 mm lag af KT hvis der skulle cementeres	LR ved curettage suppleret med cement eller KT	n=99	LR efter cement 6,8 % (3 ptt.) og efter KT 14,5% (8 ptt.)	Forskellen kun lige akkurat signifikant p=0,05.

Kivioja et al.	2008	Multicenter registerstudie af prospektivt registrerede patienter	2b	Vid excision eller curettage	LR ved curettage suppl. med KT eller cement	n=294, (Curettage 194, heraf cement hos 147),	LR ved vid excision: 12 %, curettage 27% (+cement: 22%, + KT: 52 %)	Interhospitalvariationerne ikke omtalt
Zheng et al.	2017	Multicenterstudie. Retrospektiv	2b	Vid excision eller curettage	LR ved curettage suppl. med KT eller cement	n=136	Øget forekomst af LR ved curettage og KT sml. med cement (32 vs 15%).	Lang follow-up (86,5 ±33.3 mdr)
Gaston et al	2011	Retrospektiv	2b	Curettage	LR ved curettage med og uden cement.	n=330	LR hyppigere ved Campanacci gr. 3 end gr. 2 (og 1). Cement reducerede forekomsten af LR ved både gr.2 og 3	18.8 % af patienterne havde en patologisk fraktur i tumor, men indgik i opgørelsen. Ved Campanacci gr 1 blev der ikke anvendt cement
Turcotte et al.	2002	Multicenterstudie. Retrospektiv	2b	Vid excision eller curettage	LR ved curettage suppleret HHF og fenol/nitrogen, cement eller KT	n=186. 148 pt'er fik gjort curettage og 131 suppleret med HHF	Ingen forskel på LR efter curettage og resektion. LR var den samme i alle grupper beh med curettage	I studiet indgik 28 patienter som havde et lokalrecidiv.
Gouin et al	2013	Multicenter studie Retrospektiv	2b	Curettage	LR efter curettage suppl. med cement, KT (al henh. au), knoglesubstitut eller et adjuvans (fenol, alkohol, cryoterapi) samt systemisk bifosfonat eller calcitonin	n=193 (incl. 22 recidiver).	Ved multivariat analyse var der øget risiko for LR ved ingen supplerende behandling og ved opfyldning med autograft, men ikke allograft. Heller ikke signifikant effekt af bifosfonat eller calcitonin	Det fremgår ikke hvordan de lokalt adjuverende og systemiske behandlinger fordeler sig på de forskellige kirurgiske behandlinger af tumorkaviteten.
Li et al	2016	Retrospektiv	2b	Vid excision eller curettage	LR ved curettage suppleret kemisk adjuvans (alkohol, iodtinctur eller brintoverilte) eller curettage suppleret med HHF og cement eller KT	n= 179. Vid excision: 52 Curettage + HHF: 84, curettage + kemisk adjuvans: 43	Ingen forskel i recidivforekomst efter curettage og HHF suppleret med KT eller cement	Recidivfri overlevelse efter curettage og kemi var 58%, men kan ikke sammenlignes med de to øvrige grupper

LR: lokalrecidiv

KT: knogletransplantat (al: allogen, au: autogen)

HHF: højhastighedsfræsning

**Tabel 2. Evidenstabel kirurgisk behandling af knogle kæmpecelletumorer -systematiske reviews**

Dette arbejdsrapport kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

DMCG: DSG		Retningslinjens emne/titel: <i>Behandling af kæmpecelle tumorer.</i>						
Forfatter/ kilde	År	Undersøgelsestype/ design	kvalitet jf. Oxford	Intervention	Sammenlignings intervention	Patient-population	Resultater (outcome)	Kommentarer
Zou et al	2013	Systematisk review og metaanalyse af ikke-randomiserede grupper	2a	Curettage	supplerende cement eller al-KT.	6 studier med i alt 1.293 patienter, men kun i 4 studier (809 patienter) blev der ikke givet adjuverende fenol	Færre LR ved anvendelse af cement (15-30%), sml. med KT (29-51%)	Stor spredning i udfald. Ikke taget højde for CG, TV eller HA
Algawahmed et al.	2010	Systematisk review og metaanalyse		Curettage	lokal adjuverende behandling: fenol, cement henh. flydende nitrogen	n=387	Ingen supplerende effekt ad adjuverende beh. på LR	
Errani et al.	2019	Systematisk review	2a	Curettage	simpel curettage evt. suppl. med HHF, KT, cemen, phenol, alkohol, argon koagulation eller brintoverilte	26 artikler	Kunne ikke konkludere, hvilken behandling, der var bedst	

KT: knogletransplantat (al: allogen, au: autogen)

HHF: højhastighedsfræsning

LR: lokalrecidiv

CG: Campanaccigradering

TV: tumorvolumen

HA: histologisk aggressivitet

**Tabel 3. Evidenstabel denosumabbehandling af knoglekæmpecelletumorer -primære studier**

Dette arbejdspapir kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

<i>Forfatter/ kilde</i>	<i>År</i>	<i>Undersøgelses- type/design</i>	<i>Under- søgel-sens kvalitet jf. Oxford</i>	<i>Intervention</i>	<i>Sammenlignings intervention</i>	<i>Patient-population</i>	<i>Resultater (outcome)</i>	<i>Kommentarer</i>
<i>Thomas, D. M. et al.</i>	<i>2009</i>	<i>Fase 2, ikke randomiseret</i>	<i>2b, B</i>	<i>Denosumab</i>		<i>37 pts inkl. pts med ikke-resektabel GTB</i>	<i>Respons hos 30/35 pts (86%. 95% CI 70%- 95%)</i>	<i>Primære endpoint: &gt;90% patol respons eller radiolog respons</i>  <i>Aftagende smerter: 84%</i>
<i>Martin-Broto, J. et al.</i>	<i>2014</i>	<i>Fase 2, ikke randomiseret</i>  <i>Interimanalyse</i>	<i>2b, B</i>	<i>Denosumab</i>  <i>Cohorte 1: ikke resektabel lokalavanceret eller metastatisk GTB</i>  <i>Cohorte 2: resektabel men forventet høj morbiditet</i>		<i>Cohorte 1: 170 pts</i>  <i>Cohorte 2: 101 pts</i>	<i>Smertelindring median tid</i>  <i>Kohorte 1: 30 dage</i>  <i>Kohorte 2. 15 dage</i>	<i>Smerte intensitet</i>  <i>Brief Pain Inventory – Short Form (BPI-SF) ved hvert besøg sammenlignet med baseline</i>  <i>Begrænset analgetika forbrug under behandling</i>
<i>Palmerini, E. et al.</i>	<i>2017</i>	<i>Fase 2, ikke randomiseret</i>  <i>+ off-label</i>	<i>2b*, B</i>	<i>Denosumab</i>  <i>Cohorte 1: 43 pts resektabel GTB</i>		<i>Cohorte 2: 54 pts med ikke- resektabel/metastati sk GTB</i>	<i>Denosumab beh. median 54 mdr (9-115 mdr).</i>	<i>93 Pts indgår i fase 2 studie AMG20032006</i>  <i>4 pts off-label</i>

				Cohorte 2: 54 pts ikke-resektabel/metastatisk GTB			100% DCR og klinisk gavn under denosumab beh..	Ved ophør denosumab progression hos 40% af patienter efter mediant 8 mdr (range 7-15 mdr).  Længere tid denosumab beh associeret med øget risiko for ONJ (9% vs 2% hhv 54 mdr og 12 mdr denosumab)
Rutkowski, P. et al.	2018	Retrospektiv opgørelse	4, C	Denosumab		112 pts hvoraf 26 pt med ikke-resektabel/metastatisk GTB	92,3% DCR	Sparsomme data for pts med ikke-resektabel/metastatisk 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 brystsmarter i løbet af første mdr.  5 pts beh med bisfosfonater i tidligere linie.
Tsukamoto, 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.		532 pts total	Endpoints kohorte 1:	For kohorte 1:



				<p>(minus loading dose cohorte 3).</p> <p>Cohorte 1: ikke-resektabel lokalavanceret/metastatisk GTB</p> <p>Cohorte 2: planlagt kirurgi med forventelig betydelig morbiditet</p> <p>Cohorte 3: tidligere Denosumab behandling (follow up fra tidl fase 2 studie)</p>		<p>Cohorte 1: 264 beh. pts</p>	<p>Primære: (safety)</p> <p>ONJ 8% (blot 3% i cohorte 2)</p> <p>Sekundære:</p> <p>(time to PD)</p> <p>99,6% DCR</p> <p>80% Clinical benefit</p>	<p>ikke-resektabel lokalavanceret/metastatisk GTB: sacral, columna, multiple læsioner og lungemets.</p> <p>Median FU: 65,1 mdr IQR 40,9-82,4)</p> <p>Median behandlingstid: 44.4 mdr (IQR 23,8-69,3)</p> <p>Let højere forekomst af AE i cohorte 1 end i cohorte 2 (længere beh tid).</p> <p>Symptomlindring: smertereduktion 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		<p>29 pts med ikke-resektabel/metastatisk GTB</p>	<p>4 pts udvikler ONJ</p>	<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: smertereduktion 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> <p>Mulighed for længere doseringsintervaller</p> <p>ONJ: 1 pt</p>
Wang, J. et al.	2021	Retrospektiv opgørelse	4, C			310 pts total	18/310 (5,8% med lungemets.)	<p>7 pts behandlet med Denosumab og beskriver SD</p> <p>Øvrige pts med andre behandlingsmodaliteter, hvoraf tre døde med lungekomplikationer/progression.</p>
Bukata, S. V et al.	2021	Fase 2, ikke randomiseret subgruppeanalyse*	2b, B	<p>Denosumab 120 mg hver 4 uge, loading dose dag 8 og 15. (minus loading dose kohorte 3).</p> <p>Cohorte 1: ikke-resektabel lokalavanceret/metastatisk GTB</p>		<p>132 pts total</p> <p>Cohorte 1: 103 beh. pts</p>	<p>Primære: (safety)</p> <p>&gt;grad 3 TEAE</p> <p>49,5% kohorte 1</p> <p>33,3% kohorte 2</p> <p>ONJ 9/11 pts (8,7%) mod blot</p>	<p>*Udspringer af Chawla et al 2019 med subgruppen af pt med GTB lok til columna og sacrum.</p> <p>Median FU: 69,1 mdr IQR 40,9-86,4)</p> <p>Mediane antal behandlinger: 48,0 doser (34-743)</p>

				<p>Cohorte 2: planlagt kirurgi med forventelig betydelig morbiditet</p> <p>Cohorte 3: tidligere Denosumab behandling (follow up fra tidl fase 2 studie)</p>		<p>1/24 pts (4,2%) i cohorte 2.</p> <p>Sekundære: (time to PD)</p> <p>99 % DCR</p> <p>84,5% Clinical benefit</p>	<p>Genfinder fortsat lidt flere bivirkninger i cohorte 1 svt flere doser/længere beh tid.</p>
--	--	--	--	---	--	--	---

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

**Tabel 4. Evidenstabel denosumabbehandling af knoglekæmpecelletumorer -systematiske reviews**

Dette arbejdsrapport kan anvendes til kritisk gennemgang af den litteratur, der skal danne grundlag for retningslinjens anbefalinger.

Forfatter/ kilde	År	Undersøgelses-type/design	Under-søgel-sens 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%	<p>To fase 2 studier + en interim analyse</p> <p><b>Denosumab doseringer:</b> median (range) of 20 (4-33)</p>

								<i>Response eval:</i> 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.

## 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](http://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](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 sidehenvisning 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.