

Antonio D'Arienzo¹ (foto)
Giovanni Beltrami²
Giacomo Giulio Baldi³
Guido Scoccianti²
Francesco Rosario Campo⁴
Filippo Frenos²
Alessandro Franchi⁵
Michele D'Arienzo¹
Rodolfo Capanna²

¹ Clinica Ortopedica, Università di Palermo; ² SOD Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva, AOU Careggi Firenze; ³ Oncologia Medica, Nuovo Ospedale "Santo Stefano", Prato; ⁴ Clinica Ortopedica, Università di Messina; ⁵ Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Anatomia Patologica, Università di Firenze

Indirizzo per la corrispondenza:

Antonio D'Arienzo
Clinica Ortopedica, Università di Palermo
via del Vespro, 129
90127 Palermo
Tel. +39 091 6554140
Fax +39 091 6554146
E-mail: antu84@gmail.com

L'utilizzo del denosumab nel tumore a cellule giganti e relativi effetti sul trattamento chirurgico

Denosumab in patients with resectable giant cell tumor of bone (GCTB): effect on surgical downstaging

Riassunto

Background. Dopo l'introduzione del denosumab nel trattamento del Tumore a Cellule Giganti (TCG) diversi autori ne hanno descritto l'utilizzo, mentre meno sono i lavori che correlano l'utilizzo del farmaco associato all'intervento chirurgico valutandone in particolare tempistica chirurgica, tipo di intervento e tasso complessivo di morbilità. Riportiamo l'esperienza dell'Ortopedia Oncologica dell'AOU Careggi Firenze agli effetti sul trattamento chirurgico nei pazienti trattati con denosumab pre- e postoperatorio.

Obiettivi. Scopo di questo studio è la valutazione della casistica di pazienti dell'Ortopedia Oncologica dell'AOU Careggi con TCG trattati con denosumab e il relativo effetto sul trattamento chirurgico.

Materiali e metodi. Dal 2010 al 2014 abbiamo trattato 91 pazienti con TCG, 25 di questi sono stati trattati con denosumab 120 mg. Lo schema di trattamento ha previsto denosumab 120 mg nel preoperatorio 1 fl sc ogni 4 settimane per una media di 3,9 mesi (con un minimo di 3 e un massimo di 6) e a seguire denosumab postoperatorio ogni 4 settimane per 6 mesi. 6 pazienti hanno effettuato un trattamento neoadiuvante, 6 adiuvante, 12 neoadiuvante e adiuvante, 1 paziente trattato alla recidiva. La tempistica dell'intervento chirurgico è stata decisa basandosi sulla clinica e valutando la diagnostica per immagini per la valutazione della risposta alla terapia (in accordo con i criteri RECIST).

Risultati. Tutti i pazienti erano valutabili, 12 donne e 13 uomini con età media di 35 anni (range 19-72); per la maggior parte la localizzazione del TCG era agli arti inferiori (n = 7 femori distali, n = 1 femori prossimali, n = 3 tibie distali, n = 3 tibie prossimali, n = 2 peroni prossimali, n = 1 rotula, n = 1 calcagno), 5 nell'arto superiore (n = 1 omero distale, n = 2 radio distale, n = 1 radio prossimale, n = 1 dito mano), 1 nel sacro e 1 nell'ala iliaca. 24 pazienti sono stati trattati per lesione primitiva ed un paziente alla recidiva. Tutti i pazienti sono stati trattati chirurgicamente, 19 con curettage (76%), 5 con la resezione (20%), 1 con escissione tessuti molli (4%).

Conclusioni. Il denosumab si è mostrato efficace nella pratica clinica riducendo le dimensioni delle lesioni, rendendo possibile una procedura chirurgica meno invasiva e una buona preservazione della funzionalità articolare. Nonostante i risultati incoraggianti c'è da tener presente che il farmaco cambia la tecnica chirurgica con la necessità di una chirurgia "paziente specifica" e che le indicazioni di utilizzo del farmaco sono ancora confuse rendendo necessari studi in cieco e a lungo termine per confermare i tempi del trattamento e le possibili complicazioni nel lungo periodo riguardo l'utilizzo del farmaco.

Parole chiave: tumore a cellule giganti, denosumab, downstaging chirurgico

Summary

Background. After the introduction of denosumab in the treatment of giant cell tumor (GCTB), several authors have described its use. However, only few papers correlate the use of denosumab with the surgical approach and its influence on timing, type of operation and overall morbidity. We report the experience of the Orthopedic Oncology Department of AOU Careggi of Florence on the surgical treatment of patients associated with pre- and postoperative administration of denosumab.

Materials and methods. Between 2010 and 2014, 91 patients underwent surgery for resectable GCTB. This study reports the outcome of 25 of these patients that were treated pre-operatively with denosumab 120 mg (day 1, 8, 15, 28 and every 4 weeks thereafter) for at least three months, and then post-operatively every 4 weeks for further 6 months. Six patients received neoadjuvant treatment, 6 adjuvant treatment, 12 both neoadjuvant and adjuvant treatment and one patient was treated for recurrence. The surgical timing was based on clinical and radiological findings. Histological diagnosis was centrally reviewed by an expert pathologist. The analysis of H3F3A mutation was performed in tumor specimens, which were available in 11 patients.

Results. All patients were evaluated. There were 12 women and 13 men with a mean age of 35 years (range 19-72). The location of GCTB was in the lower limbs in the majority of cases (7 in the distal femur, 1 in the proximal femur, 3 in the distal tibia, 3 in the proximal tibia, 2 in the proximal fibula, 1 in the patella and 1 in the heel). The upper limb was involved in 5 cases (1 in the distal humerus, 2 in the distal radius, 1 in the proximal radius and 1 in a finger). Further two cases were localized in the sacrum and in the iliac wing. Twenty-four patients were treated for a primary lesion, and one patient at recurrence. All patients were treated surgically: 19 with a curettage (76%), 5 with a resection (20%) and 1 with excision of soft tissue (4%).

Conclusions. In our experience, the use of preoperative denosumab in patients with resectable GCTB was safe and allowed a less invasive surgical approach and good preservation of function. In the present series, GCTB was frequently associated with H3F3A mutations. The mutation was detected in samples before and after the treatment with denosumab, supporting the hypothesis that this drug does not eliminate tumoral cells. The results are encouraging, even though this treatment requires a patient-specific surgical approach. The indications for the use of denosumab are still unclear. Further studies are needed to confirm the indications and identify possible long-term complications.

Key words: giant cell tumor, denosumab, surgical downstaging

Introduzione

Il tumore a cellule giganti (TCG) è una neoplasia primitiva dell'osso classificata come benigna¹, ma dotata di rilevante aggressività locale, dal momento che si presenta sempre con un comportamento spiccatamente osteolitico.

Il tumore è composto da due distinte popolazioni cellulari: la prima costituita da cellule giganti multinucleate, da cui deriva il nome, che si trovano diffuse nel contesto del tumore e che sono le principali responsabili del massivo riassorbimento osseo tipico della patologia² e la seconda da cellule stromali mononucleate di forma ovoidale o simil-fusiforme che non solo mostrano attività proliferativa e anomalie citogenetiche di natura neoplastica, ma promuovono anche la formazione e l'attivazione delle cellule giganti multinucleate a partire da precursori monociti-macrofagici².

Il denosumab (Prolia®, XGeva®), un anticorpo umano monoclonale IgG2, è un farmaco introdotto sul mercato nel 2010 inizialmente per il trattamento dell'osteoporosi severa e successivamente delle metastasi ossee, dell'artrite reumatoide, del mieloma multiplo e infine studiato per il trattamento del TCG³⁻⁷.

Esso agisce inibendo il RANK-L, una citochina che è essenziale per la formazione, funzione e sopravvivenza degli osteoclasti; legando RANK-L denosumab ne previene la interazione con il suo recettore, RANK, sugli osteoclasti e sui suoi precursori, inibendo così in maniera reversibile il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti (Fig. 1)⁷. Per il trattamento dell'osteoporosi severa è stato studiato e viene utilizzato in indicazione alla dose di 60 mg per via sottocutanea ogni 6 mesi per 36 mesi⁵ mentre nel tratta-

mento del TCG è stato studiato alla dose di 120 mg per via sottocutanea una volta ogni 4 settimane per 3-6 mesi; esso agisce, come già detto, bloccando specificamente il legame tra RANK-L e RANK, il cui eccesso è ritenuto importante nella patogenesi del TCG in quanto causa accrescimento del tumore e relativa distruzione ossea: il blocco del RANK-L inibisce la formazione delle cellule giganti simil-osteoclastiche agendo così direttamente sulla patogenesi dei TCG⁷.

Nonostante la sua introduzione nel trattamento del TCG pochi sono i lavori che correlano l'impiego del farmaco in relazione all'intervento chirurgico, per valutarne la tempistica migliore, il downstaging dopo trattamento e il tasso complessivo di morbilità^{8,9}.

Scopo di questo lavoro è presentare l'esperienza del Dipartimento di Ortopedia Oncologica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi-Firenze in collaborazione con l'Oncologia Medica del Nuovo Ospedale "Santo Stefano" di Prato.

Materiali e metodi

Dal 2010 al 2014 sono stati trattati 91 pazienti affetti da TCG; 25 di questi (13 maschi e 12 femmine con età media di 35 anni, range da 15 a 72 a.) sono stati trattati con denosumab 120 mg s.c.

Il trattamento è stato eseguito solo nei pazienti in cui l'estensione della lesione avrebbe richiesto una resezione chirurgica (i pazienti con lesione più limitata sono stati trattati con l'intervento standard di curettage e terapia locale) e per i pazienti che hanno accettato di essere trattati con terapia sperimentale.

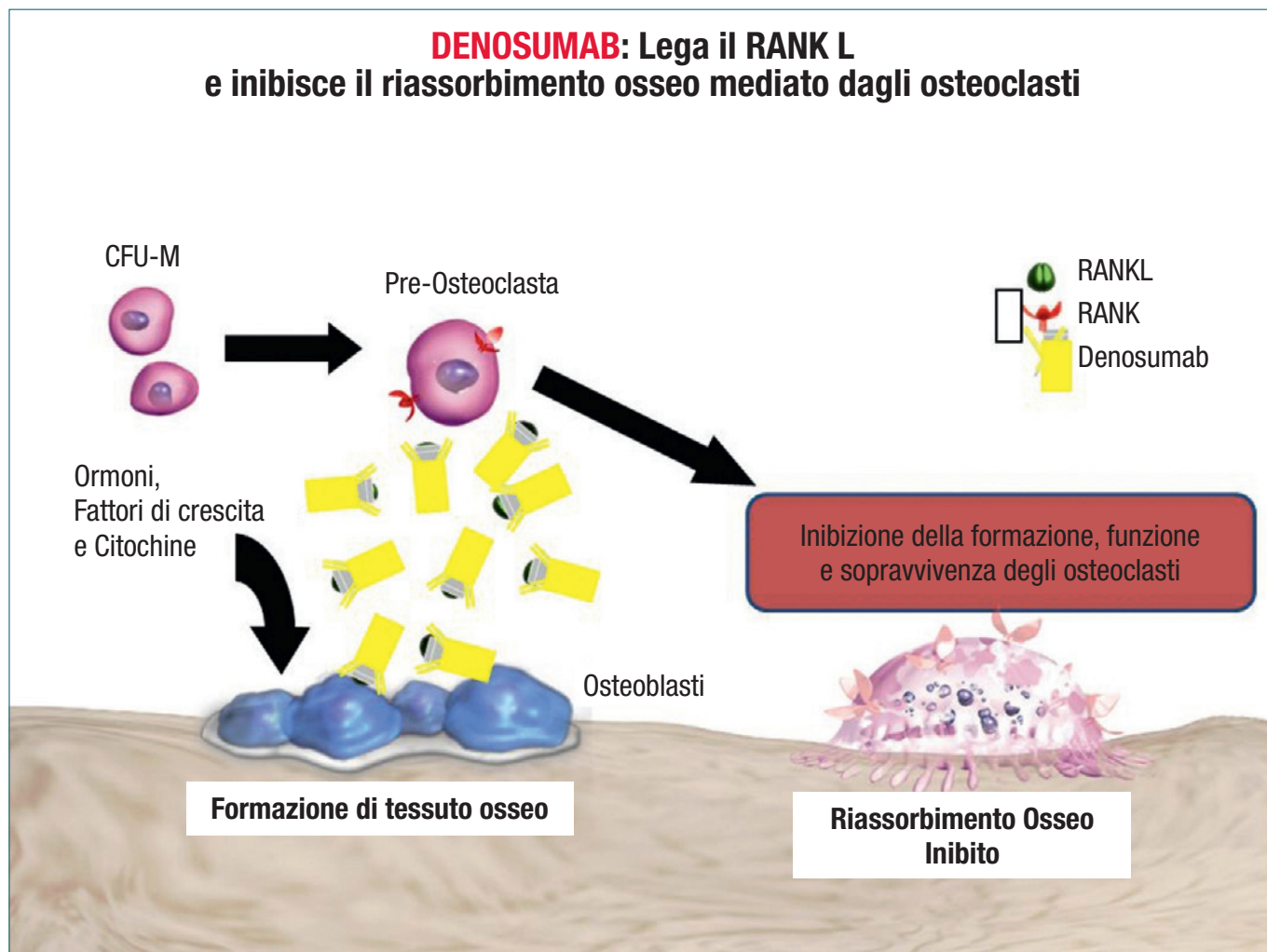


Figura 1. Meccanismo di azione denosumab.

Lo schema di trattamento prevedeva l'impiego nel pre-operatorio di una fiala una volta alla settimana per tre settimane e poi una volta ogni quattro settimane per una media di 3,9 mesi (range 3-6 mesi); a seguire nel post-operatorio una fiala ogni quattro settimane per un massimo di sei mesi.

In collaborazione con i colleghi anatomopatologi dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi-Firenze, è stato effettuato lo screening per la mutazione G34W nel gene H3F3A¹⁰, che codifica per la proteina Histone 3,3 assieme al gene H3F3B. Recenti studi hanno messo in luce che questa mutazione possa essere considerata tumore specifica per il TCG. La proteina Histone 3,3 è codificata da due geni, H3F3A e H3F3B, situati su cromosomi diversi e con sequenze nucleotidiche diverse ma uguale sequenza aminoacidica finale, le cui mutazioni sembrano

essere mutuamente esclusive e specifiche per due diverse neoplasie, rispettivamente il tumore a cellule giganti e il condroblastoma, oltre che pressoché sempre assenti in altre neoplasie ossee primitive maligne, suggerendo così un loro possibile ruolo come elemento necessario allo sviluppo della neoplasia nella sua specificità. Su 15 pazienti, di cui avevamo a disposizione il materiale istologico pre e post-trattamento con denosumab, è stato possibile testare la mutazione; in sei casi non è stato possibile amplificare il DNA per problemi legati al fissativo, 9 casi presentavano invece la mutazione ed in 2 pazienti in cui è stata valutata anche nel campione post trattamento con denosumab, la mutazione continuava ad essere presente (Tab. I).

Per quanto riguarda il timing chirurgico, esso è stato deciso, dopo discussione multidisciplinare, sulla base del beneficio clinico dalla terapia e sulla base delle modifiche

Tabella I. Screening per la mutazione G34W per il gene H3F3A.

Paziente	Sesso	Età (aa)	Localizzazione	Tipo di chirurgia	Recidiva locale	Precedente chirurgia	H3F3A	H3F3B
1	F	30	Omero distale	Curettaggio	Si	No	NA	NA
2	F	65	Tibia prossimale	Curettaggio	No	No	NA	NA
3	M	32	Parti molli	Resezione	No	Si	NA	NA
4	F	16	Rotula	Curettaggio	Si	No	p.G35W	WT
5	F	19	Tibia distale	Curettaggio	No	No	p.G35W	WT
6	F	21	Falange mano	Resezione	No	No	p.G35W	WT
7	M	62	Radio distale	Curettaggio	No	No	p.G35W	WT
8	M	29	Femore distale	Curettaggio	No	No	NP	NP
9	F	40	Sacro	Curettaggio	No	No	NP	NP
10	F	27	Perone pross.	Resezione	No	No	p.G35V	WT
11	M	26	Radio pross.	Resezione	No	No	p.G35W	WT
12	F	43	Perone pross.	Resezione	No	No	NA	NA
13	F	30	Femore distale	Resezione	No	No	p.G35W	WT
14	M	31	Femore distale	Curettaggio	No	No	p.G35W*	WT
15	M	25	Tibia distale	Curettaggio	No	No	p.G35W*	WT

delle immagini radiologiche (RX,TC,RMN) utilizzando prevalentemente criteri dimensionali di risposta ai trattamenti nei tumori solidi (RECIST) (Fig. 2).

La maggior parte delle lesioni era localizzata agli arti inferiori (7 al femore distale ed 1 prossimale, 3 tibia prossimale e 3 tibia distale, 2 perone prossimale, 1 rotula ed un calcagno) mentre 5 erano agli arti superiori (1 omero distale, 2 radio distale, 1 radio prossimale e 1 alla mano), una al sacro ed una all'ala iliaca. 24 pazienti sono stati trattati per lesione primitiva ed uno per recidiva. Il trattamento eseguito è stato curettaggio in 19 casi (76%), resezione in 5 (20%) (2 di perone prossimale, 1 di femore distale, 1 di tibia prossimale e 1 di radio prossimale) e l'escissione ampia nel caso del paziente con recidiva delle parti molli (4%) dopo una precedente resezione. Riguardo lo schema di trattamento 12 pazienti hanno effettuato denosumab sia neoadiuvante che adiuvante e relativa chirurgia, 6 trattamento neoadiuvante e chirurgia, 6 chirurgia e trattamento adiuvante. Un caso come detto prima è stato trattato alla recidiva (Fig. 3).

Riguardo alla tecnica chirurgica nei casi in cui è stato effettuato il curettaggio, la cavità è stata riempita in 7 casi con solo osso, in 10 casi con solo cemento antibiotato ed in 2 casi con l'applicazione di osso e di cemento antibiotato. Ricordiamo la capacità del cemento, utilizzato come adiuvante locale, di avere un effetto necrotico di circa 2-3 mm di spessore nella profondità del tessuto dove appli-

cato rispetto alla sola azione di "superficie" del fenolo o dell'alcool. In merito a questo c'è da sottolineare come dopo qualsiasi curettaggio rimanga presente un muro osseo periferico nel quale, anche se le cellule giganti sono sparite, possono persistere delle cellule di natura stromale fibrosa, le vere cellule tumorali, che rappresentano un potenziale pericolo per una ripresa di malattia; per ovviare a questo in 8 dei nostri pazienti abbiamo eseguito un trattamento adiuvante locale con crioterapia che consiste nell'introdurre nella cavità residua dal curettaggio, un gel termoconduttore viscoso sterile, come quelli comunemente usati in urologia o ginecologia, e successivamente delle criosonde che utilizzano sistemi a base di Argon a -190 °C come mezzo refrigerante per il congelamento ed elio a 35°C come disgelante per il riscaldamento attivo, sfruttando rispettivamente l'effetto di Joule-Thompson e Joule-Thompson inverso di questi gas con l'aiuto di sistemi computerizzati. L'inserimento di queste sonde nella cavità riempita dal gel termoconduttore grazie alla rapida espansione dell'Argon entro l'estremità distale delle sonde porta ad un rapido congelamento, con il raggiungimento di una temperatura di circa -100°C entro pochi secondi e con la generazione di un'area di tessuto congelato, che viene chiamata "iceball". Successivamente l'espansione del gas elio, che passa per la stessa sonda, genera calore e riscalda il tessuto. Si procede a ripetuti cicli di congelamento/riscaldamento facendo attenzione a non

Criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST)

Malattia misurabile	<p>Lesioni misurabili in almeno 1 dimensione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La misura minima della lesione non deve essere inferiore al doppio dello spessore di slice della TAC • Viene misurato soltanto il massimo diametro
CR	Scomparsa completa di tutte le lesioni in target, confermata a ≥ 4 settimane
PR	Riduzione $\geq 30\%$ rispetto al basale della somma delle singole misurazioni, confermata a ≥ 4 settimane
SD	Nessuna PR e nessuna PD
PD	Aumento $\geq 20\%$ rispetto alla più piccola somma osservata, o comparsa di nuove lesioni

Figura 2. Criteri RECIST.

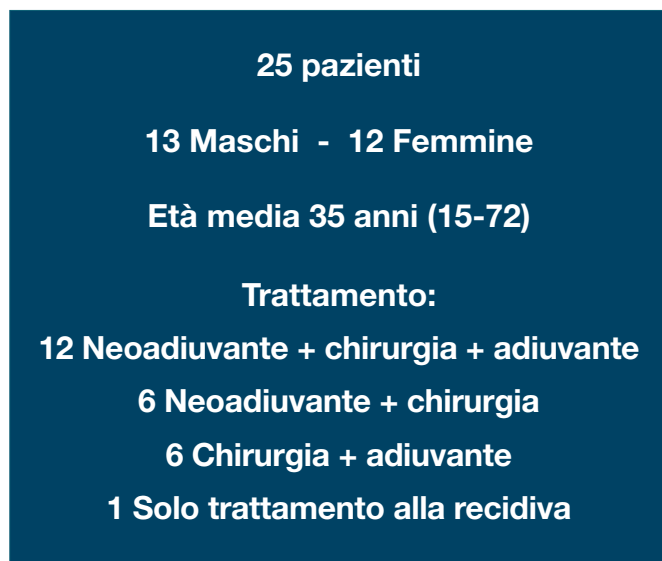


Figura 3. Schema trattamento della nostra serie di pazienti.

recare danno termico ai tessuti molli circostanti irrigandoli con soluzione fisiologica. Il nostro schema di trattamento ha previsto due cicli da circa 5-7 minuti ciascuno, a tem-

peratura tra i $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ e i $-140\text{ }^{\circ}\text{C}$, con cambiamento di direzione delle sonde tra il primo e secondo ciclo. Con questo sistema si ottiene il congelamento di tutta la cavità ossea nella sua tridimensionalità ottenendo così un'azione necrotizzante sulle cellule residue che arriva fino a 2 cm di spessore in profondità. Per questa alta capacità di penetrare in profondità nel tessuto la crioterapia rappresenta attualmente la nostra scelta tra i vari adiuvanti locali, in quei casi in cui si ritenga necessaria un'azione adiuvante locale più in profondità rispetto a quella ottenibile con cemento o fenolo (Fig. 4).

Risultati

Il follow-up mediano è di 21 mesi (range 9-40 mesi), il tempo medio del trattamento pre-operatorio con Denosumab è stato di 3,9 mesi (range 3-6 mesi).

Abbiamo osservato il downstaging chirurgico da resezione a curettage nel 41% dei casi, nel 29% dei casi è stato possibile effettuare un curettage facilitato e nel 12% dei casi resezioni facilitate mentre il 18% dei pazienti è risultato "non responder" al trattamento (Tab. II).

Abbiamo riscontrato una recidiva accertata in un caso di



Figura 4. Crioterapia e borraggio con osso.

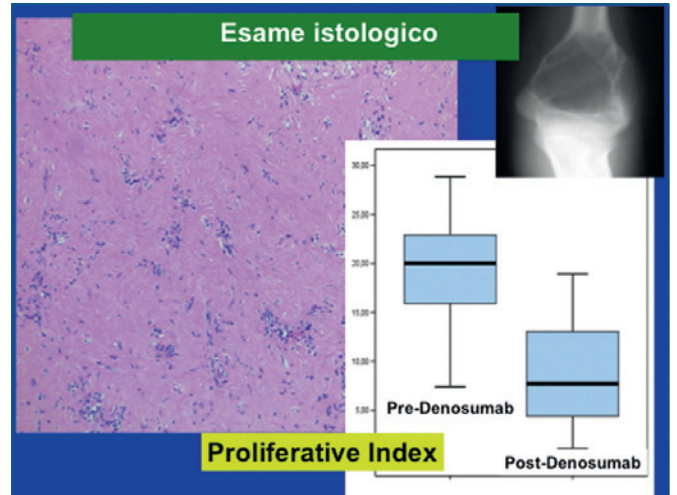


Figura 5. Proliferative index.

TCG di rotula dopo il primo trattamento con curettage ed in cui è stato eseguito poi un altro intervento di curettage, ed una recidiva dubbia nel caso di omero distale in trattamento solo con denosumab; il paziente è attualmente sotto stretto follow-up. Non sono stati osservati casi di tossicità severa di grado 3-4 (CTC vers 3,1).

Nelle Figure 5 e 6 sono riportati il “proliferative index” e la “densità micro vascolare” entrambi nettamente diminuiti dopo il trattamento con denosumab.

Istologicamente, nella quasi totalità dei campioni post-trattamento, la neoplasia si presentava nettamente diversa sotto il profilo morfologico con scomparsa completa delle cellule giganti, presenza di aree cellulate costituite da elementi rotondeggianti disposti in plaghe solide, aree di architettura storiforme costituite da cellule allungate separate da scarsa matrice collagene ed aree con una cellularità simile alle precedenti ma caratterizzate dalla presenza di abbondante matrice ialina e fibrillare disposta in trabecole (Fig. 7).

Le cellule stromali sono inferiori di numero e con ridotto indice proliferativo (indice di uno stato di quiescenza), ma sempre presenti e possibile causa di recidive future. Macroscopicamente il tessuto appare differente, più simile ad un fibroma desmoplastico che ad un classico TCG e si assiste ad apposizione ossea che porta ad una ricostruzione

Tabella II. Risultati del downstaging chirurgico.

	Resezione-> Curettage	Resezione facilitata	Curettage facilitato	Non responder
Puri (17 casi trattati)	46%	18%	18%	18%
Ferrari (90 casi trattati)	70%	19%	8%	3%
Nostra esperienza (19 casi trattati)	41%	12%	29%	18%

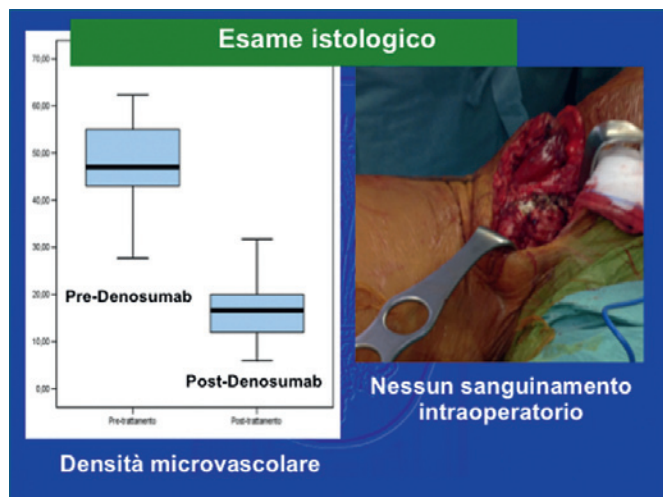


Figura 6. Densità microvascolare.

delle pareti periferiche e delle trabecole ossee interne favorendo il downstaging chirurgico. Da tener presente, proprio in merito a quest'ultima considerazione, come il trattamento con Denosumab cambi la tecnica chirurgica del curettage da gentile a molto aggressiva con l'utilizzo di frese ad alta velocità e strumentario chirurgico dedicato.

Discussione

Dall'analisi della nostra casistica si conferma come l'uso di denosumab permetta una minore invasività chirurgica rispetto agli interventi resettivi tradizionali, dal momento che abbiamo osservato il downstaging da resezione a curettage nel 41% dei casi, 29% di curettage facilitato e 12% di resezioni facilitate mentre il 18% dei pazienti è risultato "non responder".

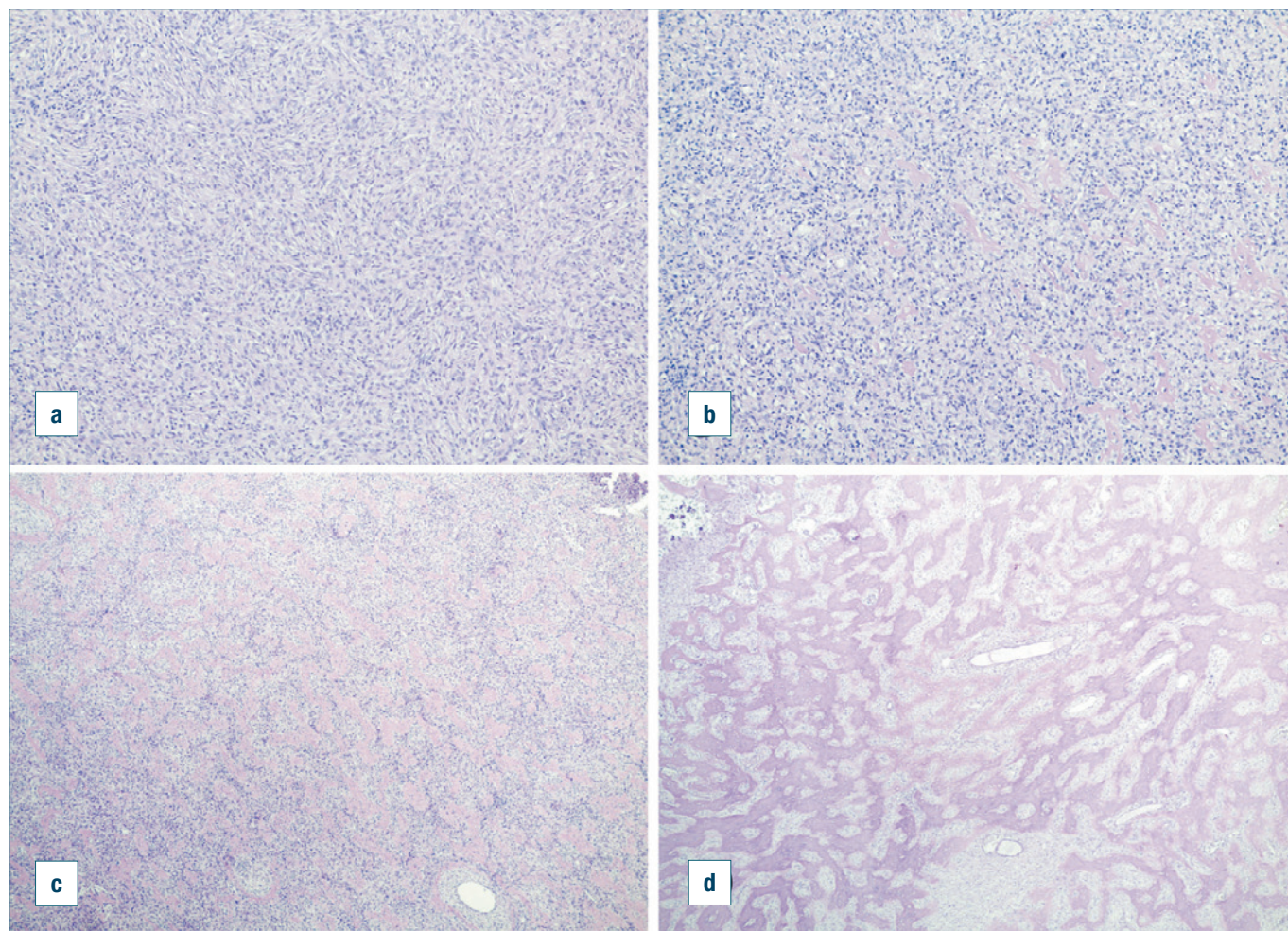


Figura 7. Aspetto istologico dopo somministrazione di denosumab. Si noti la scomparsa completa delle cellule giganti e il progressivo incremento di matrice collagena, a partire da aree riccamente cellulate ad architettura storiforme.

Questi risultati sono in accordo con quanto riportato da analisi non pianificate dei principali studi clinici pubblicati^{8,9} e con quanto segnalato da diversi case report in cui denosumab è stato impiegato in modalità neoadiuvante¹¹⁻¹³. Anche dal punto di vista delle reazioni avverse i risultati ottenuti sono in linea con quanto riportato in letteratura.

Dal punto di vista istopatologico, le modificazioni indotte dal trattamento con denosumab sono risultate confrontabili, benché non sovrapponibili, con quanto evidenziato negli studi precedenti. Infatti, abbiamo osservato una pressoché totale scomparsa delle cellule giganti, che può spiegare il beneficio clinico in termini di riduzione del dolore dato dalla attenuazione o cessazione dell'attività osteolitica delle cellule giganti. Tuttavia non abbiamo osservato la medesima ed estesa tendenza alla formazione di matrice osteoide *de novo* o di foci di osso immaturo, quanto piuttosto un pattern comune che suggerisce una tendenza globale ma graduale verso la scomparsa della componente cellulata e la deposizione di matrice collagenica. Notiamo come vi sia in effetti la scomparsa delle aree densamente cellulate di cellule stromali, e come la neoplasia assuma un aspetto che può ricordare il fibroma desmoplastico¹³; probabilmente questo è legato anche al fatto che i pazienti analizzati hanno effettuato denosumab pre-operatorio per un tempo mediano di circa 3,9 mesi, inferiore rispetto a quanto riportato in letteratura negli studi pubblicati.

Infine, la comparsa di aree caratterizzate da abbondante deposizione di matrice ialina e fibrillare disposta in trabecole può dare conto delle modificazioni radiografiche in senso addensante e non più osteolitico (Figg. 8, 9).

Nell'insieme, questi dati mostrano come denosumab induca una riduzione della positività del sistema RANK-RANKL e presumibilmente delle cellule neoplastiche, ma non con un effetto citolitico.

Questo è anche confermato dal fatto che la mutazione G34W per il gene H3F3A sia stata evidenziata anche nei campioni di 2 pazienti esaminati dopo il trattamento con denosumab; avvalorando così l'ipotesi che il farmaco non agisca eliminando del tutto le cellule neoplastiche.

Lo studio con Ki67 mostra come si abbia una riduzione statisticamente significativa dell'indice proliferativo dopo trattamento con denosumab, in accordo anche con recenti dati di letteratura, supportando così l'idea già nota che denosumab possa avere un effetto antiproliferativo indiretto e mediato dalle modificazioni indotte sul microambiente tumorale dopo la scomparsa delle cellule giganti, interpretazione questa in accordo anche con Mak et al.¹⁴ che nel loro lavoro mostrano in vitro come denosumab riduca l'indice proliferativo di cellule stromali in coltura, ma non ne modifichi stabilmente le caratteristi-

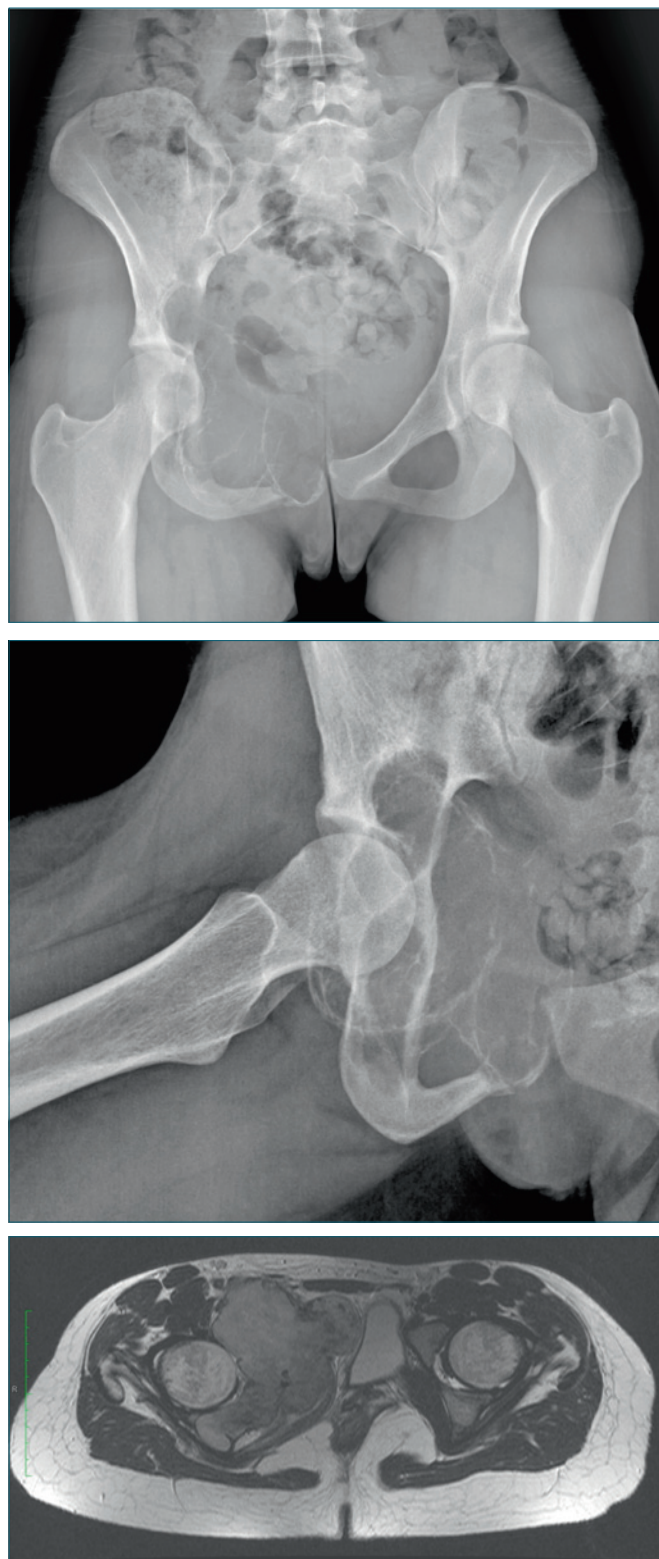


Figura 8. Quadro Rx e RMN pre trattamento con denosumab che mostra una estesa area osteolitica dell'acetabolo e della pelvi risultato essere un TCG alla biopsia.

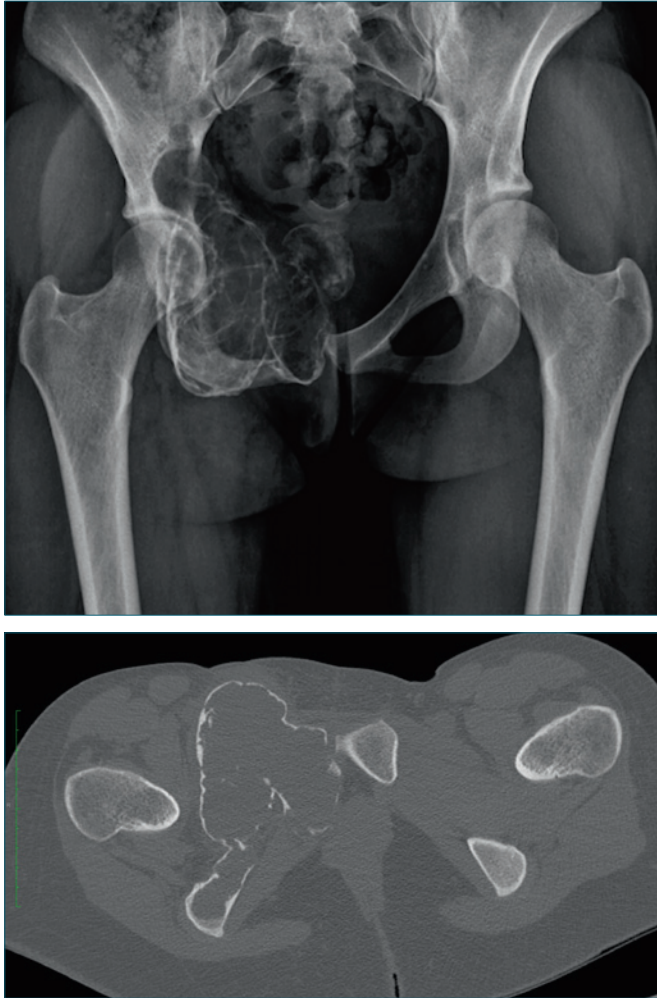


Figura 9. Immagini post trattamento con denosumab dove si apprezza la formazione di una sottile parete ossea periferica ed anche modificazioni in senso osteoaddensante.

che fenotipiche, sottolineando ancora una volta l'importanza del microambiente.

Lo studio dell'angiogenesi tumorale col marcatore endoteliale CD31 mostra dati ancora più interessanti, in quanto emerge una riduzione statisticamente significativa della densità microvascolare dopo trattamento con denosumab. Resta però da chiarire come il blocco del sistema RANK-RANKL possa portare a tale riduzione.

Già in alcuni studi¹⁵ si è ipotizzato un modello secondo cui è il VEGF, il più noto e potente fattore angiogenetico, a indurre nelle cellule endoteliali l'iperespressione di RANK, che dunque sarebbe maggiormente disponibile al legame con RANKL; pertanto, l'attività proangiogenetica di RANKL sarebbe modulata dallo stesso VEGF attraverso l'iperespressione di RANK.

Conclusioni

Il TCG è una neoplasia rara con caratteristiche epidemiologiche e cliniche ben definite, gravata da rilevante aggressività locale, per la quale negli ultimi trent'anni l'unico intervento terapeutico valido è stato la chirurgia resettiva per i casi operabili, senza avere una reale alternativa terapeutica nei casi localmente avanzati, non suscettibili di chirurgia o metastatici, con la possibile eccezione dei bisfosfonati. La recente introduzione di denosumab ha radicalmente cambiato l'approccio e la storia naturale di questa neoplasia. Con un buon profilo di tollerabilità ed un'ottima attività, denosumab ha permesso l'arresto della progressione delle lesioni e conseguentemente la realizzazione di interventi chirurgici sempre più limitati e meno invasivi, con grande beneficio per la qualità della vita dei pazienti. Tutti gli studi e i case report concordano sulla validità di denosumab come nuovo e promettente strumento nella gestione di questa neoplasia, indicando come modalità di impiego più opportuna quella di terapia neoadiuvante, con l'obiettivo di ridurre al minimo le aree di osteolisi e permettere il downstaging chirurgico, coniugando al contempo la maggiore radicalità e il minore impatto funzionale del trattamento chirurgico. Naturalmente restano da approfondire i possibili effetti avversi e da stabilire un protocollo condiviso di somministrazione ed eventuale interruzione, tenendo presente che, nonostante le modificazioni indotte sul comportamento clinico e sull'aspetto radiologico e morfologico della neoplasia, l'attività di denosumab non può essere assimilabile a quella di un chemioterapico classico e anche gli effetti più spiccatamente antiproliferativi sono da ricondursi a meccanismi diversi, molteplici, che necessitano di ulteriori studi, come suggerito da osservazioni preliminari in cui alla sospensione del farmaco si evidenzia una ripresa dell'attività osteolitica, anche nelle aree degli impianti polmonari. Tuttavia è innegabile che l'introduzione di questo anticorpo monoclonale rappresenta il principale progresso raggiunto nella terapia del tumore a cellule giganti dell'osso.

Oltre al beneficio clinico, l'introduzione di denosumab è stata fondamentale anche per lo studio e la caratterizzazione della biologia di questa neoplasia. Infatti, disponendo della possibilità di bloccare un componente fondamentale per la generazione delle cellule giganti responsabili dell'osteolisi, l'impiego di denosumab ha aperto la strada a nuove indagini e speculazioni sul comportamento delle varie popolazioni cellulari nel contesto della neoplasia, confermando la natura essenzialmente reattiva delle cellule giganti osteoclasto-simili, confermando l'importanza di fattori di secrezione presenti nel microambiente osseo e sull'effetto di tale microambiente sulla crescita della neoplasia, e aprendo nuove prospettive di studio sul reale fenotipo delle cellule stromali neoplastiche, che appaiono confermare la propria natura

di elementi neoplastici mesenchimali, ma pongono nuovi quesiti riguardo alla esatta caratterizzazione della loro natura osteoblastica e alle loro possibili capacità differenziali. Inoltre, l'uso di denosumab permette nello stesso tempo di esplorare altri aspetti della neoplasia non ancora indagati, come il ruolo dell'angiogenesi tumorale, che, come appare dai nostri risultati, sembra risentire in maniera rilevante dell'effetto del farmaco.

Sicuramente rimane aperto il quesito se utilizzando denosumab, vista l'aumentata possibilità di effettuare interventi di curettage e visto che non sempre è facile distinguere l'interfaccia tra tessuto sano e tessuto patologico, non si corra il rischio di attuare procedure chirurgiche con un più alto tasso di recidiva a causa della possibile persistenza di cellule tumorali nelle pareti ossee della cavità curettata, in altre parole si potrebbero osservare tassi di recidiva più alti nel follow-up a medio e lungo termine. Con questo tipo di trattamento quindi, a nostro avviso, per ottenere risultati incoraggianti è necessario attuare una chirurgia che si potrebbe definire "su misura" per ogni paziente. Tali risultati, retrospettivi e su casistica chirurgicamente selezionata, non possono essere che parziali e necessitano di ulteriori conferme prospettiche su casistiche sempre più ampie ed omogenee di pazienti.

Bibliografia

- 1 Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. World Health Organization classification of tumours*. Lyon: IARC Press 2013.
- 2 Cowan RW, Singh G. *Giant cell tumour of bone: a basic science perspective*. Bone 2013;52:238-46.
- 3 McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. *Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density*. N Engl J Med 2006;354:821-31.
- 4 Khosla S. *Increasing options for the treatment of osteoporosis*. N Engl J Med 2009;361:818-20.
- 5 Ellis GK1, Bone HG, Chlebowski R, et al. *Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer*. J Clin Oncol 2008;26:4875-82.
- 6 Russell S. *Denosumab: a review of its pharmacology and clinical implications*. Contemporary Oncolog 2011;43:87-92.
- 7 Kim Y, Nizami S, Goto H. *Modern interpretation of giant cell tumor of bone: predominantly osteoclastogenic stromal tumor*. Clin Orthop Surg 2012;4:107-16.
- 8 Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. *Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study*. Lancet Oncol 2013;14:901-8.
- 9 Bansal A, Gail S, Edward C, et al. *Giant cell tumor of bone and denosumab - review of 324 cases*. AAOS 2015.
- 10 Behjati S, Tarpey PS, Presneau N, et al. *Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone*. Nature Genetics 2013;45:1479-82.
- 11 Agarwal A, Larsen BT, Buadu LD, 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.
- 12 Goldschlager T, Dea N, Boyd M, et al. *Giant cell tumors of the spine: has denosumab changed the treatment paradigm?* J Neurosurg Spine 2015;22:526-33.
- 13 Hakozaki M, Tajino T, Yamada H, et al. *Radiological and pathological characteristics of giant cell tumor of bone treated with denosumab*. Diagn Pathol 2014;9:111.
- 14 Mak IW, Evaniew N, Popovic S, et al. *A translational study of the neoplastic cells of giant cell tumor of bone following neoadjuvant denosumab*. J Bone Joint Surg Am 2014;96-9.
- 15 Min JK, Kim YM, Kim EC, et al. *Vascular endothelial growth factor up-regulates expression of receptor activator of NF-kappa B (RANK) in endothelial cells. Concomitant increase of angiogenic responses to RANK ligand*. J Biol Chem 2003;278:39548-57.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.