

Denosumab kan være et supplement til den kirurgiske behandling af kæmpecelletumorer i knogler

Anna Lyng Sørensens¹, Rehne Lessmann Hansen¹ & Peter Holmberg Jørgensen²

STATUSARTIKEL

1) Ortopædkirurgisk Forskningsenhed, Aarhus Universitetshospital

2) Tumorsektoren, Ortopædkirurgisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2016;178;V03160204

Denosumab (Dmab) er et humant monoklonalt antistof, der via en blokering af *receptor activator of nuclear factor kappa- β -ligand* (RANKL) hæmmer osteoklastfunktionen og dermed knogledbrydningen.

Kæmpecelletumor i knogle (GCTB) er en aggressiv tumor med udtalt RANKL-afhængig knogledbrydende aktivitet, der kan føre til destruktion af knogler og led. GCTB er en borderline-malign tumor, der oftest er monoostotisk til stede (i > 99% af tilfældene) [1], og den er hyppigst lokaliseret i den meta-/epifyseale del af de lange rørknogler, især omkring knæet, men kan forekomme i hele skelettet. GCTB udgør op til 5% af de primære knogletumorer med en incidens på ~10/år i Danmark og ses overvejende hos personer i 20-40-årsalderen med en næsten ligelig kønsfordeling [1, 2].

De typiske debutsymptomer er smerte, hævelse, nedsat ledbevægelighed og eventuelt fraktur [3-5]. Radiologisk fremstår tumoren som en excentrisk lytisk læsion, uden tydelig afgrænsning, og der kan forekomme kortikalt gennembrud til led eller omgivende bløddele [6, 7].

Behandlingen af GCTB er overvejende kirurgisk med udskrabning af tumorvæv (*curettage*) og opfyldning af kaviteten med knogletransplantat eller cement. Ved sværere tilfælde foretages der resektion af tumoren eller amputation. Dmab har vist sig at være effektivt til hæmning af knogledbrydningen ved GCTB, hvilket har gjort stoffet særlig interessant i situationer, hvor ekstremitetsbevarende kirurgi ikke er mulig, eller hvor kirurgi vil være forbundet med betydelig morbiditet.

Formålet med denne artikel er at beskrive de hidtidige erfaringer med anvendelsen af Dmab i behandlingen af GCTB.

PATOFYSIOLOGI

Histologisk er tumorvævet ved GCTB domineret af multinukleære osteoklastlignende kæmpeceller, mononukleære stromaceller og mesenkymalt derivede osteoblaste [8]. Normalt reguleres osteoklasterne i et fint samspil med osteoblasterne, der aktiverer osteoklastfunktionen via membranproteinet RANKL og hæmmer den via osteoprotegerin (OPG). GCTB opstår ved, at der sker en overekspression af RANKL fra stromaceller, der sammen med påvirkning fra kemotaktiske faktorer og vækstfaktorer [4] stimulerer umodne osteoklastlignende celler til at differentiere sig til kæmpeceller (**Figur 1**). RANKL stimulerer herefter de *receptor activator of nuclear factor kappa- β* (RANK)-positive kæmpeceller til excessiv osteolytisk aktivitet, hvilket på røntgen og MR-skanning fremstår som store lacunae i knoglen [4, 6]. Ved lednær relation kan den progredierende osteolyse føre til leddestruktion og endvidere brede sig til omkringliggende bløddele med væsentlig morbiditet til følge. Metastaser er sjældne (1-4%) og forekommer hovedsageligt i lungerne [9]. Mediantiden fra diagnose af primærtumoren til en pulmonal metastase er to år. Man har identificeret fire risikofaktorer, som er associeret med øget risiko for metastaser: ung alder ved diagnosetidspunktet for primærtumoren (ca. 25 år), aksial lokalisering (columna) af primærtumoren, kortikalt gennembrud til bløddele og lokalrecidiv. Mortaliteten for metastatisk GCTB varierer fra 0 til 25% [10].

Dmab er et humant monoklonalt antistof, som inaktiverer RANKL, og derved blokeres RANKL-interaktionen med osteoklaste, umodne osteoklastlignende celler og kæmpeceller [11]. Dette fører til nedsat formation og inaktivering af alle tre cellelinjer, og derved hæmmes både rekrutteringen af cellerne og knogleresorptionen i GCTB [4] (**Figur 2**).

Dmab administreres subkutant med en dosis på 120 mg dag 1, 8 og 15 og derefter hver fjerde uge. En dosis Dmab koster 3.200-4.500 kr. [12, 13].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kæmpecelletumorer vokser aggressivt og kan føre til udtalt knogle- og leddestruktion. Behandlingen kræver kirurgisk fjernelse med udskrabning, resektion eller amputation.
- ▶ Denosumab er en ny medicinsk behandlingsstrategi, som nedsætter aktiviteten af kæmpeceller og reducerer tumormængden.
- ▶ Hos patienter, hvor kirurgisk behandling af en kæmpecelletumor vil være forbundet med væsentlig morbiditet, vil denosumabbehandling kunne reducere omfanget af operationen og dermed nedsætte det postoperative funktionstab.

DENOSUMABS EFFEKT PÅ KÆMPECELLETUMORER

For at undersøge effekten af Dmab på GCTB har man anvendt forskellige effektparametre. I nogle studier har man vurderet tumorresponsen radiologisk og/eller histologisk [14-16]. I andre har man opgjort behandlingseffekten af Dmab som et fravalg af planlagt operation eller reduktion af operationens omfang som følge af et positivt tumorrespons [15, 17]. Endvidere har man undersøgt Dmabs bivirkninger [15], symptomlindrende effekt [14, 18, 19] og påvirkning af knoglemineralitet (BMD) [19]. For samlet overblik se Tabel 1.

Radiologisk tumorrespons efter behandling med denosumab

I tre fase 2-studier [14-16] undersøgte man effekten af Dmab radiologisk vha. CT og MR-skanning. Et positivt tumorrespons var defineret som »ingen progression af væksten«.

Thomas *et al* [14] undersøgte 37 patienter med GCTB og fandt, at 67% af dem havde et positivt tumorrespons, i form af hæmmet progression af tumorvæksten efter seks måneders Dmab-behandling.

I et større studie af Chawla *et al* [15] opgjorde man behandlingsresultater på 281 patienter fra 29 centre i Nordamerika, Europa og Australien (fra 2008 til 2011) og inddelte dem i tre kohorter. Kohorte I udgjordes af 169 inoperable patienter (patienter med sakral eller spinal GCTB eller patienter med multiple læsioner inkl. lungemetastaser). Efter 13 måneders Dmab-behandling havde 96% et positivt tumorrespons. Kohorte II og III vil blive gennemgået senere.

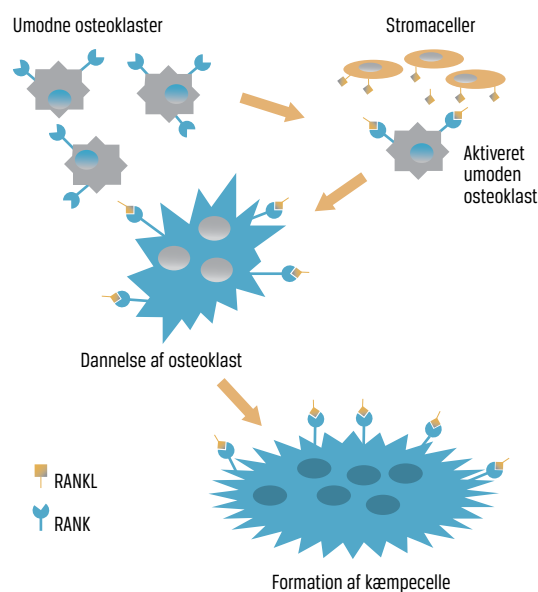
Ueda *et al* [16] fandt tilsvarende i en kohorte på 17 patienter, at 88% havde et positivt tumorrespons efter 13 måneders behandling med Dmab.

Sørensen *et al* [19] undersøgte fem patienter og fandt en kraftig og relativt uregelmæssig knogledannelse af tumorvævet efter 3-8 måneders Dmab-behandling (Figur 3). Hos tre af patienterne fandt man ved DXA-skanning en 37-44% stigning i BMD i tumorområdet 3-8 måneder efter påbegyndelse af Dmab-behandling.

Histologisk tumorrespons efter behandling med denosumab

Det histologiske tumorrespons er vurderet ud fra vævsprøver taget før og efter behandling med Dmab. Thomas *et al* [14] fandt efter 3-7 måneders Dmab-behandling 100% positiv tumorrespons i 20 vævsprøver, defineret som reduktion på > 90% i forekomst af kæmpecellerne. De samme vævsprøver blev nærmere analyseret af Branstetter *et al* [20] med henblik på celledannelse og knogleformation. Før Dmab-behandlingen bestod vævsprøverne af en celledæt blanding af RANKL-positive stromaceller, et højt niveau af

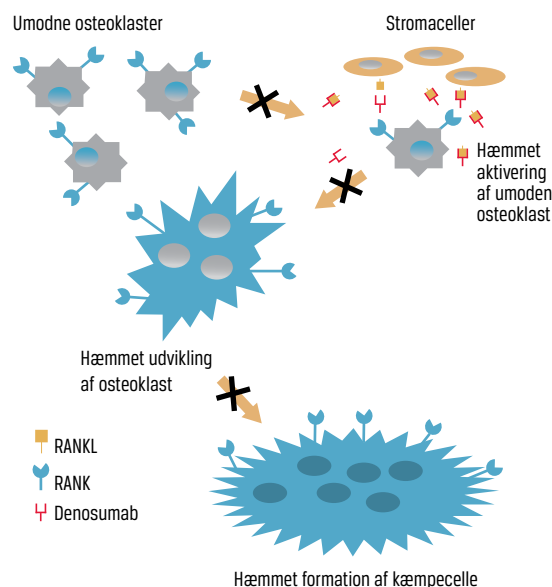
FIGUR 1



RANK = receptor activator of nuclear factor kappa β ; RANKL = RANK-ligand.

Stromacellerne frigiver RANKL, som binder med høj affinitet til RANK på umodne osteoklaster, og initierer differentieringen til aktive osteoklaster. Høj ekspresion af RANKL øger aktiviteten af osteoklasterne og dermed knoglesorptionen. I samspil med kemotaktiske stoffer og vækstfaktorer fra neoplastiske stromaceller påvirker det høje niveau af RANKL osteoklasterne til transformering til osteoklast-kæmpeceller.

FIGUR 2



RANK = receptor activator of nuclear factor kappa β ; RANKL = RANK-ligand.

Denosumab inaktiverer RANKL, som er frigivet fra stromacellerne. Dermed forhindres RANK-RANKL-interaktionen, som er nødvendig, for at den umodne osteoklast kan differentiere til en aktiv osteoklast. Samlet set sker der en nedsat formation og inaktivering af alle tre cellelinjer.

RANK-positive kæmpeceller og sparsomme fokale områder med nydannet knogle. Efter Dmab-behandlingen var mængden af kæmpeceller som anført reduceret > 90%, og man observerede også en reduktion i mængden af stromaceller. I 65% af prøverne blev stromacellerne erstattet af fibroøst væv og/eller nydannet knogle. Tilsvarende fandt Sørensen *et al* [19], at tumor-

vævet var erstattet af cellefattigt fibrøst væv uden påviselige kæmpeceller (Figur 4).

Ændring af det operative indgreb efter behandling med denosumab

Dmab-behandling af GCTB er blevet interessant, da det tyder på, at man i tilfælde, hvor kirurgi vil medføre væsentlig morbiditet, vil kunne reducere omfanget af det kirurgiske indgreb eller evt. helt undgå kirurgi.

Chawla et al [15] fandt i kohorte II 101 patienter, som havde høj risiko for at få postoperativ funktionel morbiditet, og som fik gennemsnitlig ni måneders behandling med Dmab. Efterfølgende blev kun 26% opereret, hvoraf to tredjedele gennemgik en mindre omfangsrig kirurgisk procedure end initialt planlagt, hvilket betød, at 17 patienter, hos hvem der var planlagt amputation, kunne bevare deres ekstremitet.

Rutkowski et al [17] opgjorde ændringerne i den planlagte operation efter behandling med Dmab blandt 222 patienter (inklusive kohorte II fra studiet af *Chawla et al*) med GCTB. 15% havde GCTB i det aksiale skelet, mens de resterende 85% havde GCTB i ekstremiteterne. Efter 14 måneders opfølgning var 106 (52%) patienter ikke opereret og fortsatte med Dmab-behand-

lingen. Ud af 116 opererede patienter gennemgik 84 (72%) en mindre radikal operation, 26 (23%) fik foretaget den planlagte operation, og seks (5%) gennemgik en mere radikal operation end planlagt. Ingen af de oprindeligt 40 planlagte amputationer blev udført. Alle fortsatte med Dmab-behandling efter operationen. De, som fik komplet tumorresektion, fik yderligere seks doser Dmab. De resterende opererede patienter fortsatte med Dmab-behandlingen, indtil det blev anbefalet at stoppe, for eksempel ved sygdomsprogression, graviditet eller mangel på klinisk effekt. Ud af 116 opererede fik 17 (15%) recidiv, men det er uklart, hvordan de fordeles sig på de forskellige operationsgrupper.

Ved behandling med Dmab erstattes tumorvævet af meget hårde (skleroserede) knogletrabekler, som kan vanskeliggøre den efterfølgende operation, der ofte foretages ved lokal udskrabning af vævet (*curettage*). Dette kan muligvis øge risikoen for recidiv [22].

Klinisk effekt

De kliniske fordele ved Dmab-behandling var færre smerter og forbedret fysisk funktionsniveau. Allerede en uge efter første behandling angav en tredjedel fra kohorte I og II i studiet af *Chawla et al* [15], at de havde

TABEL 1

Overblik over denosumabs effekt på kæmpecelletumor i knogle.

Reference	Studietype	Effektmål	Resultat
<i>Thomas et al</i> , 2010 [14]	Prospektiv kohorte <i>Open-label</i> -, fase 2-studie n = 37	Histologisk eliminering af kæmpeceller eller ingen progression på CT/MR-skanning efter uge 25	30 patienter responderede på Dmab-behandling 5 responderede ikke 2 ekskluderet fra studiet
<i>Chawla et al</i> , 2013 [15]	Prospektiv kohorte Internationalt <i>open-label</i> -, <i>parallel-group</i> -, fase 2-studie n = 281	Kohorte I: tumorvækstprogression Kohorte II: andelen der ikke fik kirurgi Kohorte I-III ^a : bivirkninger	Kohorte I: 96% havde ingen vækstprogression Kohorte II: 74% fik ingen kirurgi Bivirkningsprofil stemte overens med den allerede kendte
<i>Ueda et al</i> , 2015 [16]	<i>Open-label</i> -, fase 2-studie n = 17	Ingen progression på CT/PET-CT eller MR	88% responderede på Dmab-behandling
<i>Branstetter et al</i> , 2012 [20]	<i>Open-label</i> -, fase 2-studie n = 20 (vævsprøver)	Cellekomposition, knogleformation og ekspresionen af RANK og RANKL	> 90% reduktion af kæmpeceller 65% af prøverne blev RANKL-positive stromale celler erstattet med fibroossøst væv
<i>Rutkowski et al</i> , 2015 [17]	Prospektiv kohorte Internationalt <i>open-label</i> -, fase 2-studie n = 222	Undersøgelse om den planlagte operation stemte overens med den udførte operation	Ved <i>cut-off</i> : 106 blev ikke opereret 116 blev opereret, heraf: 84 (72%) fik foretaget en mindre radikal operation end planlagt, 26 (23%) fik foretaget den planlagte operation, 6 (5%) fik foretaget en mere radikal operation end planlagt
<i>Martin-Broto et al</i> , 2014 [18]	Prospektiv kohorte Internationalt <i>open-label</i> -, <i>parallel-group</i> -, fase 2-studie n = 281	Smertelindring	Efter 1 uge angav 30%, at smerterne var reduceret med ≥ 2 point på en 11-trinsskala Efter 2 mdr. angav 48% i kohorte I og 80% i kohorte II, at smerterne var reduceret fra moderat/svær til ingen/milde smerter
<i>Sørensen et al</i> , 2015 [19]	Pilotstudie n = 5	Ingen progression af tumorstørrelse på røntgen/CT Histologisk eliminering af kæmpeceller Kliniske forbedringer BMD-stigning	3 havde reduktion i tumorstørrelse Tumorvæv blev reduceret og erstattet af benignt fibrøst væv 100% havde smerterreduktion efter 5 ugers behandling BMD steg med 37-44%
<i>Yamagishi et al</i> , 2016 [21]	Casestudie n = 1	Reduceret størrelse af pulmonal metastase på CT	1 pulmonal metastase responderede på Dmab-behandling

BMD = knoglemineraltæthed; Dmab = denosumab; RANK = *receptor activator of nuclear factor kappa- β* ; RANKL = RANK-*ligand*.

a) Kohorte III bestod af 11 patienter, som også indgik i studiepopulationen i [14].

færre smerter (smerterne var reduceret med ≥ 2 point på en 11-trinsskala). Efter to måneder oplevede 48% i kohorte I og 80% i kohorte II, at smerterne var reduceret fra moderate/svære til ingen/milde. Kun få patienter oplevede forværring [18]. *Thomas et al* [14] fandt, at 84% af patienterne havde færre smerter eller forbedret funktionel status, og *Sørensen et al* [19] fandt smertelindring hos alle fem patienter samt normalisering af gangfunktionen hos de patienter, hvor tumoren var lokaliseret i en underekstremitet (fire patienter).

Denosumabs effekt på metastaser

Eftersom metastaser er sjældne, er forskningen på dette område meget begrænset. Dog har man beskrevet et eksempel på, at adjuverende Dmab-behandling har reduceret størrelsen af en lungemetastase [22].

Bivirkninger

Chawla et al [15] undersøgte bivirkninger af Dmab-behandling i alle tre kohorter (281 patienter). Kohorte III bestod af 11 patienter, som var inkluderet fra et tidligere studie [14]. Patienterne blev fulgt i ti måneder, og de havde gennemsnitligt fået 13 doser Dmab. De hyppigste bivirkninger ($> 10\%$) var ledsmerter, hovedpine og kvalme. Almindelige bivirkninger (1-10%) var bl.a. hypofosfatæmi, anæmi og knogle- og ekstremitets-smerter. Hypokalcæmi forekom hos 5%, og kæbeosteonekrose forekom hos 1%. Bivirkningsprofilen stemte overens med den allerede kendte for Dmab. Ingen af patienterne i studiet af *Sørensen et al* [19] havde bivirkninger.

KONKLUSION

I den inddragede litteratur er der beskrevet > 450 patienter, som havde GCTB og blev behandlet med Dmab. Ud af de 223 patienter, hos hvem man undersøgte radiologisk eller histologisk tumorrespons, fik 205 (92%) et positivt respons. Hos 222 vurderede man omfanget af det kirurgiske indgreb efter Dmab-behandling. I alt 106 (72%) undgik operation, 84 (23%) fik et mindre kirurgisk indgreb end planlagt, og seks (5%) fik et større indgreb. Af de 116 opererede fik 17 (15%) recidiv. I studiet af *Sørensen et al* fandt man 37-44% øget BMD hos patienter, der var behandlet med Dmab [19].

Dmab synes således at have en markant indvirkning på GCTB med reduktion af tumorvævet, som erstattes af nydannet knoglevæv og medfører lindring af patientens smerter. Dette kan bidrage til at reducere omfanget af det kirurgiske indgreb og dermed reducere den postoperative morbiditet.

Risikoen for recidiv ved operation uden forudgående Dmab-behandling er relativt stor (22-65%) specielt ved udskrabning af tumoren og efterfølgende opfyldning af kaviteten med knogletransplantat eller knoglecement [9, 23, 24]. Dmab hæmmer tumorvæk-

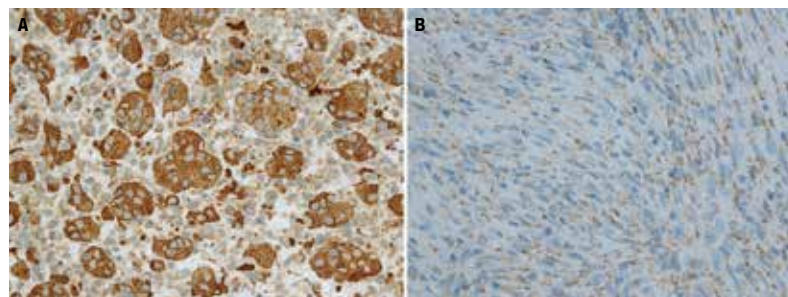
FIGUR 3



Kæmpecelletumor med svær osteolytisk forandring i distale ulna, før (A) og efter (B) tre måneders behandling med denosumab. Efter behandlingen er tumorvævet erstattet af nydannet knogle.

FIGUR 4

A. Histologisk snit af kæmpecelletumor, som er domineret af multinukleare kæmpeceller og mindre stromaceller. B. Snit fra samme patient efter behandling med denosumab. Kæmpecellerne er nu reduceret markant. Præparaterne er mærket med CD68.



sten, men har ingen cytotoxisk effekt, og man ved ikke, hvordan Dmab-behandling påvirker recidivraten. I ingen af studierne [15, 17] har man opgjort recidivraten hos de patienter, som man undlod at operere.

Hos patienter, som ikke opereres, er det uklart, hvor længe Dmab-behandlingen skal fortsætte, og om den evt. skal være livslang. Den aktuelle behandlingsvarighed er en vurderingssag i det enkelte tilfælde, baseret på den radiologiske og kliniske effekt. Selv om behandling med Dmab stort set eliminerer kæmpecellerne, er en tilsvarende effekt på stromacellerne mere usikker, hvilket kan være en medvirkende årsag til recidiv.

I litteraturen foreligger der ingen randomiserede kliniske studier, som omhandler recidivraten efter neoadjuverende Dmab-behandling af GCTB eller behandlingsvarigheden/recidivraten i situationer, hvor man undlader operation.

Der mangler veludførte studier af høj evidensmæssig kvalitet på området for at klarlægge den optimale behandlingsvarighed med Dmab, og recidivraten i de tilfælde hvor man undlader operation. Hvis man kan få

klarlagt disse områder, kan Dmab potentielt blive et væsentligt supplement til den kirurgiske behandling af GCTB. Det vil i så fald medføre nedsat postoperativ morbiditet og evt. medføre, at man helt kan undgå operation.

SUMMARY

Anna Lynge Sørensen, Rehne Lessmann Hansen & Peter Holmberg Jørgensen:

Denosumab may be a supplement to the surgical treatment of giant cell tumours of bone

Ugeskr Læger 2016;178;V03160204

Giant cell tumour of bone (GCTB) is an aggressive bone tumour causing bone destruction. GCTB requires surgical treatment, and severe cases have a high risk of functional morbidity. GCTB consists of receptor activator of nuclear factor kappa-B (RANK)-positive osteoclast-like giant cells. The formation and activity of these cells are mediated by the interaction with RANK ligand (RANKL) released from neoplastic stromal cells. Denosumab is a human monoclonal antibody which inhibits RANKL and impairs the growth of the GCTB. Several studies have described the ability of denosumab to downgrade the extent of surgical treatment and improve the functional outcome.

KORRESPONDANCE: Anna Lynge Sørensen. E-mail: anlyso@rm.dk

ANTAGET: 28. juni 2016

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. september 2016

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Billederne i Figur 4 er venligst stillet til rådighed af Steen Bærentzen.

LITTERATUR

1. Raskin KA, Schwab JH, Mankin HJ et al. Giant cell tumor of bone. *J Am Acad Orthop Surg* 2013;21:118-26.
2. Kivioja AH, Blomqvist C, Hietaniemi K 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;79:86-93.
3. Brodowicz T, Hemetsberger M, Windhager R. Denosumab for the treatment of giant cell tumor of the bone. *Future Oncol* 2015;11:1881-94.
4. López-Pousa A, Martin Broto J, Garrido T et al. Giant cell tumour of bone: new treatments in development. *Clin Transl Oncol* 2015;17:419-30.
5. 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.
6. van der Heijden L, Dijkstra PDS, van de Sande MAJ et al. The clinical approach toward giant cell tumor of bone. *Oncologist* 2014;19:550-61.
7. Chakarun CJ, Forrester DM, Gottsegen CJ et al. Giant cell tumor of bone: review, mimics, and new developments in treatment. *RadioGraphics* 2013;33:197-211.
8. Dufresne A, Derbel O, Cassier P et al. Giant-cell tumor of bone, anti-RANKL therapy. *Bonekey Rep* 2012;1:149.
9. Szendrői M. Giant-cell tumour of bone. *J Bone Joint Surg Br* 2004;86:5-12.
10. Chan CM, Adler Z, Reith JD et al. Risk factors for pulmonary metastases from giant cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97:420-8.
11. Goldenberg MM. Pharmaceutical approval update. *P T* 2013;38:443-5.
12. Prolia. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4985> (9. maj 2016).
13. Xgeva. <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/6490> (9. maj 2016).
14. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010;11:275-80.
15. 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.
16. Ueda T, Morioka H, Nishida Y et al. Objective tumor response to deno-

- sumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26:2149-54.
17. Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ 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;22:2860-8.
18. Martin-Broto J, Cleeland CJ, Glare PA 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;53:1173-9.
19. Sørensen AL, Hansen RL, Krog-Mikkelsen I. Preoperative treatment of giant-cell tumors of bone with denosumab. www.ortopaedi.dk/k15/session14.html (7. mar 2016).
20. Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin Cancer Res* 2012;18:4415-24.
21. Yamagishi T, Kawashima H, Ogoose A et al. Disappearance of giant cells and presence of newly formed bone in the pulmonary metastasis of a sacral giant-cell tumor following denosumab treatment: a case report. *Oncol Lett* 2016;11:243-6.
22. Leung KH, Lam AYL, Ho KKY et al. Giant cell tumor of the humeral head treated by denosumab: implication to shoulder surgeons. *Int J Shoulder Surg* 2015;9:135-8.
23. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY et al. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469:591-9.
24. Jurik AG, Nielsen OS, Jensen OM. Kirurgisk behandling af kæmpecelle-tumorer i knogler. *Ugeskr Læger* 2003;165:3238.