

DENOSUMAB COMO TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL TUMOR DE CÉLULAS GIGANTES DEL HUESO. INDICACIONES, RESULTADOS Y EFECTOS ADVERSOS

MARCOS R. LATORRE¹, JOSÉ I. ALBERGO¹, GERMÁN L. FARFALLI¹, PABLO D. ROITMAN²,
LUISA PLANTALECH³, MIGUEL A. AYERZA¹, LUIS A. APONTE-TINAO¹

¹Instituto de Ortopedia y Traumatología, Carlos E. Ottolenghi, ²Servicio de Patología,

³Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Medicina, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen El tumor de células gigantes óseo es una neoplasia de agresividad local intermedia, que raramente metastatiza. En los últimos años el denosumab, anticuerpo monoclonal humano, surgió como una alternativa de tratamiento para esta enfermedad, al bloquear el comportamiento lítico tumoral. El objetivo de este trabajo fue determinar sus indicaciones y efectos adversos, analizando también los resultados oncológicos, y las tasas de recurrencia local en pacientes con diagnóstico de tumor de células gigantes óseo que recibieron denosumab como tratamiento neoadyuvante. Entre 2010 y 2018 se analizaron 80 pacientes con tumor de células gigantes, de los cuales 14 recibieron denosumab como tratamiento neoadyuvante. El seguimiento mínimo fue 12 meses. En 8 pacientes se trató de un tumor primario, mientras que 6 fueron pacientes con recidiva tumoral. En todos los casos se evidenció una mejoría clínica. Trece presentaron cambios radiográficos, y 11 respuesta histológica completa. En 6 de 14 pacientes se evidenció una recurrencia local y en 7 se identificó al menos un efecto adverso relacionado con el denosumab (incluyendo una malignización tumoral). A pesar de ser una herramienta útil para el tratamiento del tumor de células gigantes, el uso de denosumab está asociado a mayor tasa de recurrencias locales y no está exento de efectos adversos.

Palabras clave: tumor de células gigantes de hueso, denosumab, neoadyuvancia

Abstract *Denosumab as a neoadjuvant treatment for giant cell tumor of bone. Indications, results and side effects.* Giant cell tumor of bone is an intermediate, locally aggressive and rarely metastasizing, primary bone neoplasia. In recent years denosumab emerged as a treatment alternative for this pathology. The objective of this work was to analyze its indications as well as the clinical outcomes, side effects and local recurrence rates in patients diagnosed with giant cell tumor of bone, who received denosumab as neoadjuvant treatment. Between 2010 and 2018, 80 patients with giant cell tumor were analyzed, of whom 14 received denosumab as a neoadjuvant treatment. The minimum follow-up was 12 months. In 8 patients it was a primary tumor, while 6 showed tumor recurrence. In all cases, clinical improvement was evident. Thirteen patients presented radiographic changes, and 11 showed complete histological response. A local recurrence was evidenced in 6 of 14 patients, and at least one adverse effect related to denosumab (including tumor malignancy) was identified in 7. Despite being a useful tool for treating giant cell tumor, the use of denosumab is associated with a higher rate of local recurrences and is not free of adverse effects.

Key words: giant cell tumor of bone, denosumab, neoadjuvant

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento de elección del TCG sigue siendo quirúrgico, ya sea resección en bloque o curetaje intralesional.
- El denosumab tiene principalmente 2 indicaciones: terapia neoadyuvante o tratamiento definitivo en tumores irresecables.
- El denosumab produce estabilización del tamaño y regresión del estadio tumoral.
- El uso de denosumab, además de presentar algunos efectos adversos, se asocia a mayores tasas de recurrencia local.
- La transformación maligna del TCG luego de recibir denosumab está informada y no debe ser menospreciada a la hora de indicar esta droga.

Introducción

El tumor de células gigantes (TCG) de hueso es una neoplasia ósea primaria caracterizada fundamentalmente por su agresividad local. Representa aproximadamente el 5% de los tumores óseos primarios¹. Su localización más frecuente es la región epifisaria de huesos largos, especialmente el fémur distal, tibia proximal o radio distal, aunque también se puede encontrar en el esqueleto axial y dedos de las manos y pies². A partir de 2013 ha sido clasificado por la Organización Mundial de la Salud como un tumor de agresividad intermedia, localmente agresivo y raramente metastatizante. Es considerado uno de los tumores óseos más controversiales y menos predecibles en su comportamiento. En términos de afectación local se reconocen 3 grados, según la clasificación de Campanacci³: Grado 1: lesión intraósea con indemnidad de las corticales (latente); Grado 2: lesión ósea con erosión y afinamiento cortical, pero sin invasión de tejidos circundantes; Grado 3: lesión ósea con destrucción cortical y extensión a partes blandas. El tratamiento para los grados 1 y 2 está protocolizado y consiste en resecciones intralesionales y adyuvancia local, con el fin de resear el tumor, lograr su control y conservar la articulación adyacente. Sin embargo, en los tumores grado 3, debido a su comportamiento agresivo y destructivo, su tratamiento continúa en discusión⁴. Muchos autores sugieren abordar este subgrupo en particular como si fueran tumores malignos, planteando alternativas quirúrgicas tales como resección en bloque, amputación o artrodesis⁵. No obstante, en los últimos años el tratamiento farmacológico ha ganado terreno, particularmente el denosumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano que se une a un ligando expresado por las células mononucleares del TCG, llamado RANKL (del inglés *Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*), impidiendo su acoplamiento con el receptor RANK, presente en las células gigantes multinucleadas del tumor. La interacción entre RANK y RANKL resulta clave en el reclutamiento y actividad de

estas células, que son responsables del comportamiento lítico, localmente agresivo del tumor. La inhibición de dicha interacción por el denosumab resulta en una disminución de la osteólisis y, secundariamente, osificación progresiva de las lesiones líticas⁶. El denosumab se ha utilizado como terapia neoadyuvante en tumores localmente muy agresivos y como tratamiento definitivo en los casos en que, por su tamaño y localización anatómica, resultan irresecables (pelvis, sacro, columna vertebral)⁶.

El propósito de este estudio fue evaluar un grupo de pacientes con diagnóstico de TCG óseo tratados con denosumab previo a la cirugía, identificar las indicaciones de denosumab como terapia neoadyuvante, determinar los efectos del denosumab a nivel clínico, radiológico, e histológico y reconocer sus complicaciones y efectos adversos.

Materiales y métodos

El siguiente es un estudio de cohorte retrospectivo. Se realizó una búsqueda en nuestra base de datos oncológica entre 2010 y 2018 y se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de TCG óseo tratados en nuestra institución. Se incluyeron para el estudio aquellos con diagnóstico de TCG confirmado por histología, tratados con denosumab y posterior cirugía, con un seguimiento mínimo de 12 meses. Se excluyeron los que recibieron solo denosumab, sin cirugía posterior.

Tomamos como punto de inicio de seguimiento el momento del diagnóstico y como punto final la última consulta médica. La recopilación de los datos demográficos y clínicos de cada uno fue realizada a través de la historia clínica electrónica de nuestro hospital y estuvo a cargo de uno de los investigadores.

Todos los casos fueron discutidos en ateneo multidisciplinario y la decisión terapéutica consensuada entre los especialistas. La dosis de tratamiento neoadyuvante, siguiendo guías y recomendaciones internacionales, fue de 120 mg de denosumab subcutáneo, mensuales, con dos dosis de ataque en el primer mes⁷. La duración del tratamiento previo a la cirugía fue de 3 meses.

Todos los pacientes recibieron evaluación odontológica previa al tratamiento con denosumab por el riesgo de osteonecrosis de mandíbula⁸ y fueron seguidos mensualmente para advertir efectos indeseados. Además, se realizaron mediciones control de calcemia y fosfatemia y se indicó suplemento con calcio y vitamina D para evitar valores riesgosos de hipocalcemia.

Se categorizaron las complicaciones como menores y mayores, considerando mayores solo a aquellas que demandaron la suspensión del tratamiento. Además, se dividieron según su tiempo de evolución en complicaciones de corto plazo, si ocurrieron intra-tratamiento con denosumab, o de largo plazo, cuando se presentaron una vez finalizado el mismo.

Las piezas de resección fueron procesadas y examinadas según protocolos y recomendaciones del Colegio Americano de Patólogos⁹. El análisis histológico estuvo a cargo de un patólogo especializado en tumores musculoesqueléticos. La respuesta histológica fue considerada completa cuando se evidenció una reducción mayor del 90% en el número de células gigantes multinucleadas. Cuando se observó una pérdida de entre el 10% y 90% la respuesta fue considerada

parcial y, por último, si la reducción fue menor del 10%, la respuesta fue considerada ausente⁷.

Los pacientes fueron seguidos clínica y radiográficamente para valorar la respuesta al tratamiento, utilizando la clasificación de Campanacci³. El control postoperatorio se realizó a los 15, 30, 90 días y luego cada 3 meses, con radiografías de frente y perfil.

El presente trabajo fue previamente aprobado por el comité de ética del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Resultados

Sobre un total de 80 pacientes con diagnóstico de TCG tratados en nuestra institución, 17 fueron tratados con denosumab, en 3 de los cuales se indicó como único tratamiento porque no tenían indicación quirúrgica. De los 14 incluidos finalmente para el análisis, tratados con denosumab neoadyuvante y cirugía, 8 eran de sexo femenino y 6 masculino. El promedio de edad fue de 35 años (rango de 23 a 46). La localización más frecuente fue el radio distal (n = 4). El tiempo de seguimiento promedio fue de 51 meses (rango 12 a 120) (Tabla 1).

En 8 pacientes la lesión fue presentación inicial de TCG, mientras que en 6 se trató de una recidiva de una lesión previamente tratada con cirugía. Los 8 TCGs de presentación inicial fueron clasificados como Grado 3 de Campanacci. En 5 de ellos se realizó resección en bloque, mientras que en 3 el tratamiento quirúrgico fue curetaje intralesional. De los 6 pacientes con recidiva de TCG, 4 fueron tratados con resección en bloque y 2 con curetaje. El tratamiento preoperatorio incluyó denosumab según protocolo en todos los casos. En todos se evidenció una mejoría clínica (manifestada por disminución del dolor), luego de haber recibido 3 meses de tratamiento preoperatorio, siguiendo las guías internacionales⁷, de 120 mg de denosumab. También se observaron en 13 pacientes cambios radiográficos significativos, incluyendo calcificación del tumor, estabilización del tamaño y mejor delimitación de los márgenes (Figs. 1 y 2).

A nivel histológico, luego de la resección tumoral, 11 pacientes presentaron una respuesta completa, 2 respuesta parcial y 1 ausencia de respuesta. En la figura 3 se muestran los hallazgos histológicos del TCG antes del tratamiento con denosumab (Fig. 3 A), con respuesta parcial (Fig. 3 B), y con respuesta completa (Fig. C, D, E y F).

En términos de recurrencia local, en 6 de los 14 pacientes se documentó una recidiva tumoral. El tiempo promedio para la aparición de la recurrencia fue de 21.3 meses (rango 6 a 57 meses). Éstas se localizaron en hueso (n = 4) y partes blandas (n = 2). En 3 casos, 2 tratados con curetaje y 1 con resección en bloque, se trató de la primera recidiva tumoral. Los otros 3 fueron pacientes con recidivas previas, todos tratados en esta última instancia con resección en bloque.

En 7 pacientes se registraron efectos adversos o complicaciones asociadas a la utilización de denosumab.

TABLA 1.— Características demográficas y oncológicas de la serie. Total 14 pacientes

Características	N (%)
Pacientes	14
Sexo	Femenino: 8 (57) Masculino: 6 (43)
Edad	35 (rango 23 - 46)
Seguimiento (meses)	51 (rango 12 - 120)
Indicaciones	TCG Primario: 8 Recidiva TCG: 6
Localización	4 radio distal 2 fémur distal 2 tibia proximal 2 peroné 2 cúbito distal 1 húmero proximal 1 pelvis
Grado Campanacci	G3: 14
Tratamiento quirúrgico	Curetaje: 5 Resección en bloque: 9
Respuesta histológica	Completa: 11 (78) Parcial: 2 (14) Nula: 1 (7)
Complicaciones	Tempranas: 6 Tardías: 1

TCG: tumor de células gigantes del hueso.

En 6 casos fueron complicaciones tempranas: fatiga y astenia (n = 2), náuseas y vómitos (n = 1), gingivitis (n = 1) y alteraciones del laboratorio (n = 2). Estas últimas se evidenciaron como descenso de la calcemia, la cual fue contrarrestada con suplementos de calcio y Vitamina D como parte del protocolo. En ninguno de los casos fue necesaria la interrupción del esquema terapéutico.

Un paciente presentó una complicación tardía (recidiva tumoral a los 12 meses), que resultó ser un sarcoma indiferenciado y se interpretó como una malignización secundaria del TCG. En este caso debió realizarse una amputación suprapatelar de su miembro inferior como tratamiento oncológico. El caso fue previamente publicado por nuestro grupo¹⁰.

Discusión

Una de las características sobresalientes del TCG óseo es su agresividad local. Esto representa un desafío para

Fig. 1.— Radiografía antero posterior de rodilla izquierda en un paciente operado previamente de un tumor de células gigantes del hueso (TCG) grado 3 de peroné proximal. Actualmente presenta recurrencia local. A: Imagen previa al tratamiento con denosumab. B: Osificación y delimitación de la recurrencia luego de los 3 meses de tratamiento neoadyuvante con denosumab (4 dosis de 120 mg).



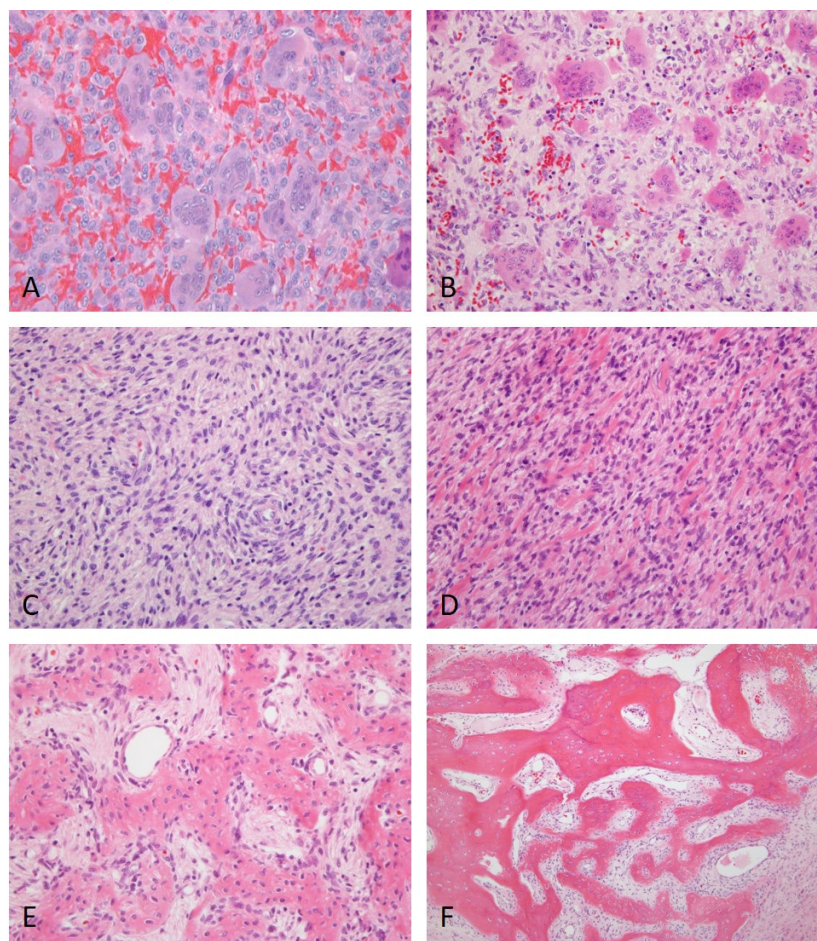
Fig. 2.— A: Radiografía anteroposterior de radio distal izquierdo en la cual se evidencia una lesión lítica epifisaria correspondiente a un TCG. B: Osificación de la lesión luego de 3 meses de tratamiento neoadyuvante con denosumab. C: Radiografía postoperatoria inmediata. Reconstrucción de radio distal con trasplante osteoarticular. D: Signos de consolidación en el control anual postoperatorio



el cirujano oncológico, sobre todo en los tumores grado 3 de Campanacci que presentan un gran compromiso óseo y articular. El tratamiento de elección clásico para el TCG incluye el curetaje intralesional con adyuvancia intraope-

ratoria y la resección en bloque. Distintos agentes (nitrógeno líquido, argón, fenol) se utilizan como tratamiento adyuvante junto con el curetaje para disminuir el riesgo de recurrencia local¹. La introducción del denosumab

Fig. 3.— Hallazgos histológicos en casos de TCG tratados con denosumab. A: TCG antes del tratamiento con denosumab. Se observan numerosas células gigantes multinucleadas y células mononucleadas con núcleos de similares características (hematoxilina-eosina, 40X). B: Respuesta parcial a denosumab. Leve disminución en el número de células gigantes (hematoxilina-eosina, 40X). C: Respuesta completa a denosumab. Área con pérdida total de las células gigantes multinucleadas (hematoxilina-eosina, 40X). D, E y F: Respuesta completa a denosumab. Ausencia de células gigantes y reemplazo por tejido óseo, en diferentes estadios de maduración, desde delgadas láminas de osteoide (D, hematoxilina-eosina, 40X) hasta trabéculas menos (E, hematoxilina-eosina, 40X) y más maduras (F, hematoxilina-eosina, 10X).



como alternativa de tratamiento para el TCG ha cambiado el panorama de la terapéutica de esta enfermedad y se puede utilizar como terapia neoadyuvante, con el objetivo de detener el crecimiento tumoral y delimitar la lesión. También se ha descrito su utilidad como tratamiento definitivo o paliativo, enlenteciendo la progresión del tamaño tumoral y disminuyendo los síntomas asociados¹¹. En nuestra serie de pacientes tratados con denosumab y posterior resección tumoral se evidenció, a nivel histológico, respuesta parcial o total (definida como una reducción mayor del 10% del número de células gigantes multinucleadas, generalmente acompañada de fibrosis y osificación), en 13 de 14 pacientes. En concordancia, en

estos 13 pacientes los estudios radiológicos mostraron estabilización del tamaño y calcificación del TCG. Estos hallazgos, que se hallan en línea con lo descrito en la literatura^{12, 13}, redundan en una mejor delimitación del tumor y, por ende, facilitan la planificación preoperatoria posibilitando cirugías con menor morbilidad. Cabe mencionar que los cambios histológicos en estos TCGs tratados con denosumab pueden generar dificultades diagnósticas simulando, al microscopio, otras lesiones óseas primarias como displasia fibrosa, fibroma no osificante, osteoblastoma y, en algunos casos, osteosarcoma¹³.

En estudios multicéntricos se evidenció buena respuesta al denosumab, con una tasa de respuesta mayor

al 80%^{7, 14}; sin embargo, las recurrencias locales han planteado controversia. Luengo-Alonso y col. en su revisión bibliográfica (1095 pacientes) informaron que la recurrencia local en aquellos que recibieron denosumab neoadyuvante fue, en promedio, de un 9%⁸. Sin embargo, y a pesar de los resultados promisorios iniciales, los últimos trabajos proponen que el denosumab se comporta como un factor de riesgo importante para la recurrencia local¹⁵. Scoccianti y col. evidenciaron en su serie tener más riesgo de recurrencia local en pacientes tratados con denosumab, curetaje y crioterapia que en aquellos con curetaje y crioterapia solamente. Atribuyeron esta complicación a la formación de un anillo óseo periférico alrededor de la lesión, que no pudo ser reseado con el curetaje¹⁶. En 2020, una revisión sistemática con 1082 pacientes reportó que la administración de denosumab se asocia con un mayor riesgo de recurrencia debido a una variedad de razones, aunque se ha demostrado que es eficaz para aliviar el dolor¹⁷.

El tipo de cirugía utilizada luego del tratamiento con denosumab también puede ser un factor de riesgo para la recurrencia local. Agarwal y col. encontraron una mayor tasa de recurrencia local en aquellos tratados con curetaje que en los tratados con resección completa¹⁸. En un estudio más reciente, Perrin y col. mostraron una tasa de recurrencia local del 44% en pacientes que previamente recibieron cirugía de conservación articular¹⁹. De los 14 pacientes de nuestra serie, 6 presentaron recidiva local. Dentro de este último grupo, 4 habían sido reseados en bloque y 2 habían sido tratados con curetaje. El tiempo promedio de aparición de la recurrencia fue de 21.3 meses (rango 6 a 57 meses).

Como cualquier terapéutica farmacológica, el denosumab no está exento de efectos adversos⁸. La osteonecrosis de mandíbula es una complicación infrecuente pero característica⁸. Al inhibir la función osteoclástica el denosumab puede generar disminución de los niveles séricos de calcio, por lo que es de vital importancia el monitoreo de la calcemia²⁰. Es importante destacar también que se han comunicado varios casos de malignización en TCGs tratados con denosumab, uno de ellos incluido en esta serie^{10,21}. Aunque los mecanismos de esta transformación maligna son poco claros, una relación causa-efecto no pudo ser demostrada y se trata de un hallazgo poco frecuente, esta posibilidad debe tenerse en cuenta. Se recomienda un monitoreo estricto en aquellos pacientes con signos radiográficos de pobre mineralización o falta de respuesta al denosumab²².

Del total de nuestra serie, 6 pacientes tuvieron por lo menos un efecto adverso temprano durante el tratamiento, aunque la mayoría de ellos fueron considerados menores (fatiga, dolores musculares, astenia, náuseas, constipación e hipocalcemia) y no requirieron la suspensión del tratamiento.

Este trabajo presenta algunas limitaciones. Teniendo en cuenta que la introducción del denosumab al mercado para la utilización en TCG es reciente, el número de pacientes es escaso. La población tratada es además heterogénea, e incluye casos con presentación inicial de TCG y otros con una o varias recidivas previas, además de tumores en diferentes localizaciones anatómicas.

En conclusión, según nuestra experiencia el denosumab es una herramienta útil para el tratamiento del TCG, que genera cambios evidentes a nivel histológico, radiológico y clínico que se resumen en estabilización del tamaño tumoral, calcificación y mejor delimitación. Esto permite, en casos seleccionados, realizar cirugías con menor morbilidad. Debe tenerse en cuenta que el uso de denosumab está asociado a mayor tasa de recurrencias locales⁷, y no está exento de efectos adversos. Su utilización debe estar monitorizada por un equipo médico multidisciplinario.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Mendenhall WM, Zlotecki RA, Scarborough MT, Gibbs CP, Mendenhall NP. Giant cell tumor of bone. *Am J Clin Oncol* 2006; 29: 96-9.
2. Palmerini E, Picci P, Reichardt P, Downey G. Malignancy in giant cell tumor of bone: A review of the literature. *Technol Cancer Res Treat* 2019; 18:1533033819840000.
3. Campanacci M, Baldini N, Boriani S, Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am* 1987; 69: 106-14.
4. Turcotte RE. Giant cell tumor of bone. *Orthop Clin North Am* 2006; 37: 35-51.
5. Szabo RM, Anderson KA, Chen JL. Functional outcome of in bloc excision and osteoarticular allograft replacement with the Sauve-Kapandji procedure for Campanacci grade 3 giant-cell tumor of the distal radius. *J Hand Surg Am* 2006; 31: 1340-8.
6. Luengo-Alonso G, Mellado-Romero M, Shemesh S, Ramos-Pascua L, Pretell-Mazzini J. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2019; 139: 1339-49.
7. 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.
8. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res* 2016; 27: 367-75.
9. Rubin BP, Antonescu CR, Gannon FH, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with tumors of bone. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: e1-7.
10. Aponte-Tinay LA, Piuze NS, Roitman P, Farfalli GL. A High-grade sarcoma arising in a patient with recurrent benign giant cell tumor of the proximal tibia while receiving treatment with denosumab. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473: 3050-5.
11. Lipplaa A, Dijkstra S, Gelderblom H. Challenges of denosumab in giant cell tumor of bone, and other giant cell-tumors of bone. *Curr Opin Oncol* 2019; 31: 329-35.

12. 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.
13. Roitman PD, Jauk F, Farfalli GL, Albergo JI, Aponte-Tinao LA. Denosumab-treated giant cell tumor of bone. Its histologic spectrum and potential diagnostic pitfalls. *Hum Pathol* 2017; 63: 89-97.
14. Ueda T, Morioka H, Nishida Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 2149-54.
15. Chinder PS, Hindiskere S, Doddarangappa S, Pal U. Evaluation of local recurrence in giant-cell tumor of bone treated by neoadjuvant denosumab. *Clin Orthop Surg* 2019; 11: 352-60.
16. Scoccianti G, Totti F, Scorianz M, et al. Preoperative denosumab with curettage and cryotherapy in giant cell tumor of bone: is there an increased risk of local recurrence? *Clin Orthop Relat Res* 2018; 476: 1783-90.
17. Chen X, Li H, Zhu S, Wang Y, Qian W. Pre-operative denosumab is associated with higher risk of local recurrence in giant cell tumor of bone: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2020; 21: 256.
18. Agarwal MG, Gundavda MK, Gupta R, Reddy R. Does denosumab change the giant cell tumor treatment strategy? lessons learned from early experience. *Clin Orthop Relat Res* 2018; 476: 1773-82.
19. Perrin DL, Visgauss JD, Wilson DA, et al. The role of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of bone. *Bone Joint J* 2021; 103-B: 184-91.
20. Pittman K, Antill YC, Goldrick A, Goh J, de Boer RH. Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia Pac J Clin Oncol* 2017; 13: 266-76.
21. Alaqaili SI, Abduljabbar AM, Altaho AJ, Khan AA, Alherabi JA. Malignant sarcomatous transformation of benign giant cell tumor of bone after treatment with denosumab therapy: a literature review of reported cases. *Cureus* 2018; 10: e3792.
22. Palmerini E, Seeger LL, Gambarotti M, et al. Malignancy in giant cell tumor of bone: analysis of an open-label phase 2 study of denosumab. *BMC Cancer* 2021; 21: 89.

Quand on écrit pour satisfaire à l'inspiration intérieure dont l'âme est saisie, on fait connaître par ses écrits, même sans le vouloir, jusqu'aux moindres nuances de sa manière d'être et de penser.

Cuando uno escribe para satisfacer la inspiración interior del alma, uno da a conocer por lo escrito, aun sin quererlo, hasta la más mínima fibra de su ser y de su pensamiento.

Germaine de Staël (1766-1817)