

TUMORI OSSEI MALIGNI PRIMITIVI PROSSIMI AL GINOCCHIO

M.A. ROSA*, D. LO VANO**, F. R. CAMPO*

*Dipartimento Specialità Chirurgiche - Sezione di Ortopedia e Traumatologia
U.O.S.D. di Ortopedia Oncologica - Università degli Studi di Messina

** U.O.C. di Ortopedia e Traumatologia
Presidio Ospedaliero San Paolo - Savona

INTRODUZIONE: PATOLOGIE NEOPLASTICHE PRIMITIVE DELL'OSSO

Il distretto articolare del ginocchio è sede anatomica di riscontro relativamente frequente di *patologie neoplastiche primitive dell'osso*. Nella maggior parte dei casi trattasi di lesioni benigne o di condizioni simil-tumorali, per le quali il trattamento intralesionale è di norma attuabile, con ampie garanzie per la preservazione della funzione articolare ed il soddisfacente recupero riabilitativo del paziente. Più rara, tuttavia statisticamente significativa, risulta invece l'osservazione a tal livello delle forme tumorali primitive con carattere istologico e clinico di malignità, tra le quali spiccano, secondo la casistica personale degli Autori riportata in *tabella 1*, il tumore a cellule giganti, il sarcoma osteogenico ed il condrosarcoma^(42,44,45).

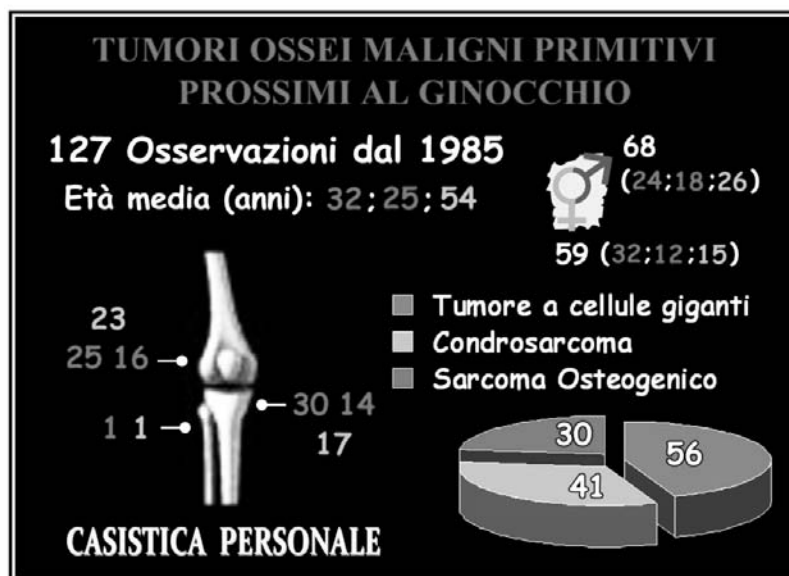


Tabella 1 : - Distribuzione per localizzazione scheletrica, età e sesso delle lesioni osservate e trattate dagli Autori. (per gentile concessione del Prof. Gianfranc Fineschi+).

MATERIALI E METODI

La conduzione di un appropriato iter diagnostico/terapeutico in pz affetti da neoplasie maligne primitive dell'osso non può prescindere da un approccio multidisciplinare che compendi la perfetta integrazione dell'atto chirurgico con le più moderne competenze nel campo della diagnostica per immagini, dell'oncologia medica, dell'anatomia patologica ed eventualmente della radioterapia.

Previa individuazione dell'istotipo coinvolto, mediante biopsia diagnostica e valutazione anatomopatologica dei preparati ottenuti, si pianifica la strategia di trattamento, tenendo in debita considerazione le caratteristiche "biologiche" della neoplasia e la stadiazione della malattia, la quale può richiedere l'attuazione di procedure più o meno ampie.

Il trattamento chirurgico attuato dagli Autori si è avvalso delle metodiche riassunte in *tabella 2*.

TERAPIA CHIRURGICA ATTUATA
<u>Tumore a cellule giganti</u> ~ curettage associato ad impiego di adiuvanti locali (crioterapia) e ricostituzione meccanica della continuità scheletrica con PMMA, eventualmente sostituito da tessuto osseo auto- e/o omoplastico, in assenza di recidiva, dopo un periodo di attesa di almeno 2 anni; ~ resezione e ricostruzione del piano articolare mediante impiego della rotula autologa omolaterale quale innesto osteocondrale, libero o pedunculato.
<u>Condrosarcoma di I-II grado</u> ~ escissione e/o resezione associata ad impiego di adiuvanti locali (crioterapia) e ricostituzione meccanica della continuità scheletrica con PMMA, eventualmente sostituito da tessuto osseo auto- e/o omoplastico, in assenza di recidiva, dopo un periodo di attesa di almeno 2 anni.
<u>Condrosarcoma di III grado</u> ~ resezione chirurgica ampia, "en-block", del tessuto patologico ed impianto di protesi per preservare la funzione articolare. Esecuzione di artrodesi quando ciò non sia risultato possibile.
<u>Sarcoma Osteogenico</u> ~ polichemioterapia neoadiuvante, resezione chirurgica ampia, "en-block", del tessuto patologico ed impianto di protesi modulare oncologica in grado di consentire l'allungamento progressivo dell'arto nei pazienti in accrescimento.

Tabella 2 :

Strategie terapeutiche adottate dagli Autori in base all'istotipo.

RISULTATI

Allorquando l'estensione massiva e multicompartimentale della lesione tumorale renda impossibile il ricorso alle più moderne procedure di "limb salvage"⁽⁴³⁻⁴⁶⁾, l'amputazione può rappresentare l'unica opzione praticabile, anche se oggi eseguita sempre più raramente. Nei restanti casi è auspicabile l'attuazione di una escissione e/o resezione del tessuto patologico, eventualmente preceduta (quando indicato) da appropriati cicli neoadiuvanti di polichemio- e/o radio-terapia, al fine di ridurre l'estensione originaria della lesione e limi-

tare il rischio di recidive locali. Nelle resezioni ampie, “en-block”, delle neoplasie si dimostrano discriminanti, ai fini della ripresa funzionale, il livello di resezione attuato e l’entità di apparato teno-muscolare che si è riusciti a preservare, il cui riancoraggio all’impianto protesico può avvenire in maniera diretta o mediata dall’interposizione di maglia tubulare in polietilentereftalato ⁽⁴⁷⁾ (fig. 3).

Nei pazienti in fase di accrescimento staturale, l’impiego di protesi modulari oncologiche appositamente progettate consente infine di perseguire l’allungamento progressivo dell’arto coinvolto, evitando l’instaurarsi di gravi eterometrie invalidanti ⁽³⁸⁻⁵⁰⁾ (fig. 4) .

DISCUSSIONE

Il **condrosarcoma**, tumore maligno che trae origine dalle cellule del tessuto cartilagineo, nel 90% dei casi è primitivo, mentre le restanti osservazioni interessano pazienti già affetti da un condroma o da una esostosi, soprattutto nel contesto di una malattia di Ollier .

Non responsivo all’irradiazione ed ai protocolli chemioterapici, predilige il sesso maschile e l’età adulta o avanzata. Può colpire tutte le ossa, ma con maggiore frequenza si osserva a carico del cingolo pelvico, di quello scapolo-omerale e delle metafisi prossimali delle ossa lunghe. La variante del condrosarcoma centrale è molto più frequente della variante del condrosarcoma periferico. Raro il condrosarcoma mesenchimale, caratterizzato da una spiccata tendenza alla metastatizzazione. L’aggressività locale e a distanza dipende dal grading istologico: limitata per le forme a basso grado di malignità (I-II grado), a lenta crescita e con buona prognosi, progressivamente più elevata per le forme ad alto grado di malignità (III grado), a più rapida crescita e gravate da una maggiore probabilità di dare origine a lesioni secondarie ⁽⁴⁸⁻⁵¹⁾.

L’**osteosarcoma** (OS), tumore maligno primitivo dell’apparato scheletrico più frequente in età pediatrica e giovanile adulta, in coincidenza con il periodo di massimo accrescimento osseo e di maggior attività osteoblastica ed osteogenica, risulta invece costituito da cellule mesenchimali maligne in grado di produrre matrice osteoide ed ossea. Colpisce più spesso soggetti di sesso maschile, con un secondo picco di incidenza negli anziani (distribuzione bimodale). Può localizzarsi in tutti i segmenti ossei, con una prevalenza per le porzioni metafisarie delle ossa lunghe ⁽³⁷⁻⁴⁶⁾.

Sulla scorta delle caratteristiche istologiche, del decorso clinico e della presentazione radiologica dell’osteosarcoma è possibile distinguerne differenti sottotipi o varietà: la classica intramidollare o centrale (osteo-, condro- o fibroblastica), la teleangectasica, la centrale a basso grado di malignità, la varietà di superficie (OS parostale, periosteale, di superficie ad alto grado), la multicentrica, la secondaria a lesioni preesistenti, quella ad insorgenza su malattia di Paget, in condrosarcoma dedifferenziato, post-irradiazione e della mandibola. La forma centrale ad alto grado di malignità ricorre con maggiore frequenza, costituendo circa l’80% di tutti i casi di osteosarcoma.

Una prolungata esposizione a radiazioni ionizzanti, come a seguito di trattamenti radio-terapici condotti per altre forme tumorali, e specifiche anomalie genetiche quali mutazioni o delezioni che alterino la corretta espressione di geni oncosoppressori, tra cui il gene P53 (localizzato nella regione cromosomica 17p13) coinvolto nel determinismo della sindrome di Li-Fraumeni ed il gene RB1 del retinoblastoma (localizzato nella regione cromosomica 13q14), giocano un ruolo di primo piano nella genesi dell’osteosarcoma. Quest’ultimo rien-

tra senza dubbio tra le neoplasie che hanno maggiormente beneficiato della più recente attuazione di trattamenti multidisciplinari integrati, grazie ai quali è stato possibile documentare un netto miglioramento dei tassi di sopravvivenza a medio e lungo termine. Nelle forme ad alto grado di malignità l'associazione dell'approccio chirurgico con specifici protocolli chemioterapici, variabili a seconda dell'età di presentazione e dello stadio della malattia, viene in atto considerata una procedura standard, con indubbi vantaggi in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS: disease-free survival) ⁽³⁷⁻⁴⁶⁾.

Il metotrexate ad alte dosi (HDMTX), il cisplatino (CDDP), l'adriamicina (ADM) e l'ifosfamide (IFO) rappresentano i farmaci di maggiore efficacia e dunque di più frequente impiego, in vari protocolli d'associazione. Il confronto dei numerosi studi randomizzati eseguiti nei centri ultraspecialistici di riferimento non ha ad oggi tuttavia consentito di definire un trattamento chemioterapico standard. Anche l'impiego dell'immunoterapia associata, proposto da vari Autori, non appare ad oggi suffragato da chiare evidenze scientifiche.

La possibilità di valutare direttamente sul pezzo anatomico di resezione l'effetto necrotico indotto sulla massa tumorale dai chemioterapici impiegati prima dell'intervento fornisce inoltre preziose informazioni circa la reale sensibilità delle cellule neoplastiche agli stessi, consentendo di mirarne la prosecuzione di infusione anche nel post-operatorio ⁽³⁷⁻⁴⁶⁾.

Il **tumore a cellule giganti dello scheletro** (t.g.c.), comunemente annoverato tra i tumori benigni dell'osso per la sua scarsa tendenza alla metastatizzazione (eccezion fatta per il polmone ^(24,29), evenienza più frequente nel caso di localizzazioni primitive all'epifisi distale del radio⁽²⁵⁾, presenta peculiarità di comportamento biologico meritevoli di una più "attenta considerazione", per il tasso relativamente elevato di recidive locali dopo asportazione chirurgica, stimato tra il 10% ed il 70% ^(18,23), e l'attitudine ad impiantarsi e riprodursi nei tessuti molli o in altre sedi qualora dei frammenti della neoplasia vengano accidentalmente disseminati durante l'atto chirurgico.

Erroneamente definito in passato "osteoclastoma" per via delle cellule giganti osteoclasto-simili, anche dette "mieloplasi", che lo caratterizzano dal punto di vista istologico, il t.g.c. si localizza elettivamente nelle regioni epifisarie, meno in quelle metafisarie, delle ossa lunghe, con particolare predilezione per il femore distale, la tibia prossimale ed il radio distale, con un picco massimo di incidenza tra la seconda e la quarta decade di vita ed una prevalenza del sesso femminile. Molto rare le localizzazioni al di fuori delle ossa lunghe (15-20% secondo Jaffe) ⁽⁶⁾, con sporadiche segnalazioni di casi ad interessamento del sacro, del bacino e delle falangi. Il t.g.c. è di eccezionale riscontro nel periodo dell'accrescimento scheletrico, durante il quale l'evenienza di lesioni interpretate in tal senso è da sottoporre ad accurato vaglio critico per la seria possibilità di essere incorsi in un errore diagnostico, potendosi più probabilmente trattare di una lesione di tipo differente, quale una cisti aneurismatica, un fibroma, un granuloma riparativo a cellule giganti, un condroblastoma o un tumore bruno.

Il quadro istologico delle lesioni si caratterizza per la presenza, al fianco di cellule giganti multinucleate, di elementi stromali strettamente commisti gli uni agli altri e rappresentati da cellule mesenchimali indifferenziate, fibroblasti ed istiociti, costituenti la matrice specifica del tumore. L'istogenesi del t.g.c. è tuttora contro-versa: nel corso degli anni esso è stato classificato fra i tumori della serie osteogenica, fra quelli della serie fibrosa, finanche fra i tumori ad istogenesi indefinita. Secondo l'interpretazione istogenetica attualmente più accreditata il t.g.c. sarebbe da annoverare fra i tumori della serie stromale (fibrosa ed istiocitaria): dalle cellule mesenchimali immature dello stroma originerebbero sia istiociti che

fibroblasti, con possibilità di trasformazione di un tipo cellulare nell'altro; le *cellule giganti*, multinucleate, sarebbero da interpretare come un particolare stadio evolutivo delle cellule stromali, da cui deriverebbero per associazione sinciziale, come dimostrato in approfondite ricerche condotte al microscopio elettronico⁽¹⁹⁾.

Controversa per molti aspetti la valutazione del quadro istologico e di quello radiografico⁽²⁶⁾, che non sempre forniscono elementi certi per una sicura tipizzazione o per prevedere con ragionevole certezza l'evenienza di una recidiva locale o di una riproduzione a distanza della lesione primitiva.

Di significato prettamente storico sono le classificazioni in "varianti" teleangectasica, xantomatosa, mixomatosa, cartilaginea, così come proposto da Ewing⁽³⁾. La variante cartilaginea corrisponde in effetti al condroblastoma. Di scarsa utilità pratica si è rivelata inoltre la distinzione istologica in gradi proposta da Lichtenstein nel 1965⁽⁹⁾, non consentendo di prevedere la recidiva o l'evoluzione maligna dei t.g.c., tanto più che l'estrema variabilità dei campi microscopici rende spesso ardua una precisa catalogazione istologica. Più valida, seppur con dei punti controversi, si è dimostrata una distinzione del t.g.c. in due sole entità: il t.g.c. *benigno*, che può presentare un quadro istologico assai variabile quanto a rappresentatività e morfologia cellulare, senza peraltro comportare un corrispettivo prognostico, ed il t.g.c. *maligno*. L'esperienza testimonia come lesioni con i caratteri istologici della benignità possano tuttavia dare luogo a lesioni secondarie il cui studio microscopico riveli ugualmente un tumore a cellule giganti del tutto benigno.

Nei t.g.c. maligni, accanto alle cellule giganti dalle caratteristiche sopra enunciate, fanno la loro comparsa aree abitate da elementi gigantocellulari multinucleati, di dimensioni solitamente inferiori alle prime, con tutti i caratteri della malignità: nuclei mostruosi, dismetrie e dismorfismi, sia nucleari che citoplasmatici. Anche le cellule stromali subiscono notevoli mutamenti nella variante maligna del t.g.c.⁽³⁰⁾, assumendo un aspetto francamente fibrosarcomatoso se risulta prevalere la componente fibroblastica, riproducendo invece la morfologia dell'istiocitoma fibroso maligno se accanto ai fibroblasti maligni fanno la loro comparsa elementi istiocitari atipici.

La presenza di osteoide fra queste cellule stromali, come si verifica soprattutto nei casi di t.g.c. maligni in via secondaria, consente di porre la diagnosi di sarcoma osteogenico.

Occasionalmente possono riscontrarsi caratteristiche localizzazioni satelliti, sincrone o metacrone. Svariati Autori, quali Jaffe⁽⁶⁾, Sybrandy e De La Fuente⁽¹²⁾, Madhuri⁽²⁵⁾, descrivono in letteratura casi di t.g.c. multicentrici.

Per quanto concerne le lesioni al polmone, trattasi usualmente di formazioni nodulari solitarie, a carattere autolimitante, per le quali l'escissione non è d'obbligo. Esse meritano tuttavia un costante controllo, al fine di intervenire tempestivamente nel caso di una loro crescita con conseguente compressione del circostante parenchima polmonare sano. Fanno generalmente la loro comparsa da 3 a 5 anni dopo l'iniziale diagnosi di t.g.c. dello scheletro, approssimativamente nel 3%^(24,29) dei pazienti affetti da tale entità neoplastica. Al pari delle lesioni primitive, la loro evolutività non è prognosticabile, potendo esse andare incontro a regressione spontanea, rimanere stabili o accrescersi progressivamente, in maniera lenta o rapida^(24,29).

La spiccata aggressività locale del t.g.c. impone un trattamento intralesionale altrettanto aggressivo, finalizzato a salvare le articolazioni prossime alle localizzazioni tumorali, soprattutto nel caso delle ginocchia, in considerazione della elettiva sede epifisaria e della natura della neoplasia, che solo raramente metastatizza e per di più riproducendo lesioni

secondarie di dubbia importanza biologica.

Versatile si è dimostrata l'opportunità di impiegare la rotula quale innesto osteocondrale, pedunculato secondo le tecniche proposte da Merle D'Aubigné⁽¹⁰⁾ o libero secondo quanto suggerito da Fineschi⁽¹⁵⁾. L'adozione di quest'ultima metodica (*fig. 1*), attuabile sia in prima istanza che in seconda battuta, per recidiva locale dopo escissione semplice o resezione parziale, ha consentito di estendere significativamente le indicazioni riguardo l'impiego di quest'osso sesamoide nelle varie sedi, facilitando l'esecuzione tecnica degli interventi ricostruttivi^(21,22).



Figura 1: Esempio di trattamento di un t.g.c. mediante resezione e ricostruzione del piano articolare con impiego della rotula autologa omolaterale quale innesto osteocondrale libero. (per gentile concessione del Prof. Gianfranc Fineschi+).

L'intervento di resezione in blocco ed impianto di protesi o artrodesi mediante impiego di innesti ossei autoplastici armati si è reso necessario in quei casi in cui, in prima istanza o a seguito di recidiva, la vasta estensione e la particolare aggressività della lesione tumorale hanno richiesto un trattamento chirurgico più ampio (*fig. 3*).

È noto come la crioterapia⁽²⁸⁾, ottimo adiuvante locale, espliciti sui tessuti biologici, sia sani che neoplastici, un importante effetto citolitico, i cui principali meccanismi d'azione comprendono la disidratazione cellulare, la denaturazione delle proteine di membrana, la cristallizzazione dell'acqua e la conseguente espansione del ghiaccio intracellulare, con rottura delle membrane cellulari. A ciò si aggiunge lo shock termico e la successiva stasi vascolare.

L'impiego dell'azoto liquido quale trattamento adiuvante l'escissione o la resezione parziale delle lesioni (*fig. 2*), adottato di routine dagli Autori a far data dal 1985, ha condotto ad una significativa riduzione nel numero delle recidive locali registrate nei pazienti trattati.

Il ricorso ad innesti ossei autoplastici prelevati dalle sedi donatrici tradizionali (cresta iliaca, tibia, fibula) è ovviamente tappa importantissima nell'opera ricostruttiva. L'eventuale insuccesso di tali metodiche, che purtroppo può verificarsi, apre la strada a due possibilità di trattamento: la ricostruzione protesica e la resezione-artrodesi. Al fine di preservare l'osso autoplastico delle sedi donatrici (bone stock), appare tuttavia razionale prediligere la ricostruzione transitoria con PMMA.

Nell'esperienza degli Autori il cemento acrilico, impiegato in prima battuta per la rico-

stituzione meccanica della continuità scheletrica, in assenza di recidiva (dopo un periodo di attesa di almeno 2 anni) può essere sostituito con tessuto osseo auto- e/o omoplastico.

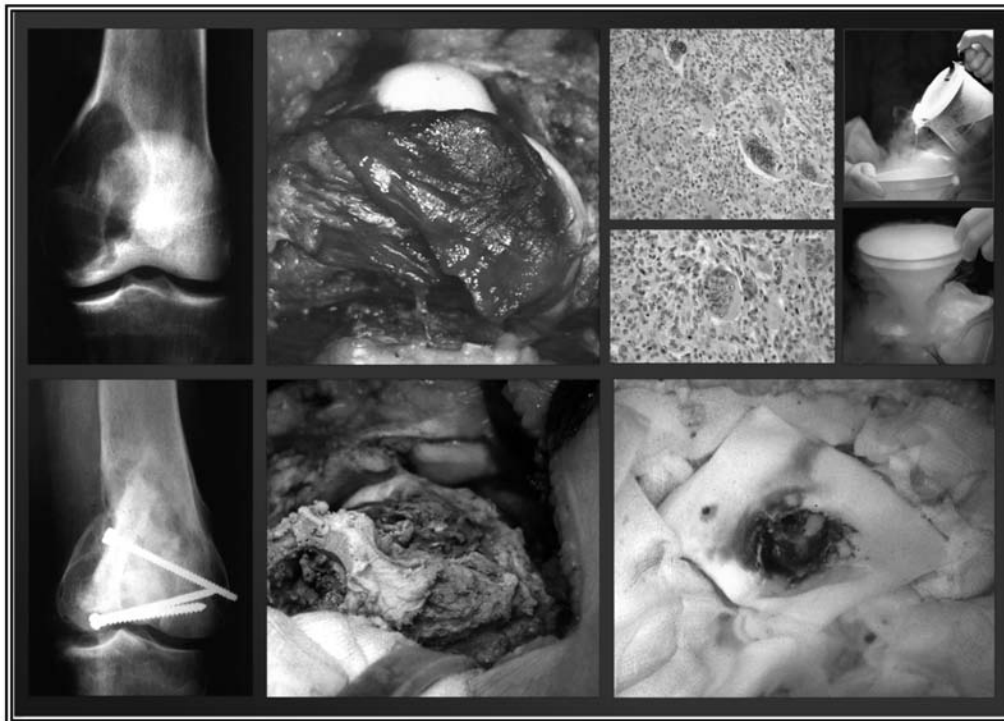


Figura 2: Esempio di trattamento di t.g.c. mediante curettage, crioterapia adiuvante ed innesto osseo.

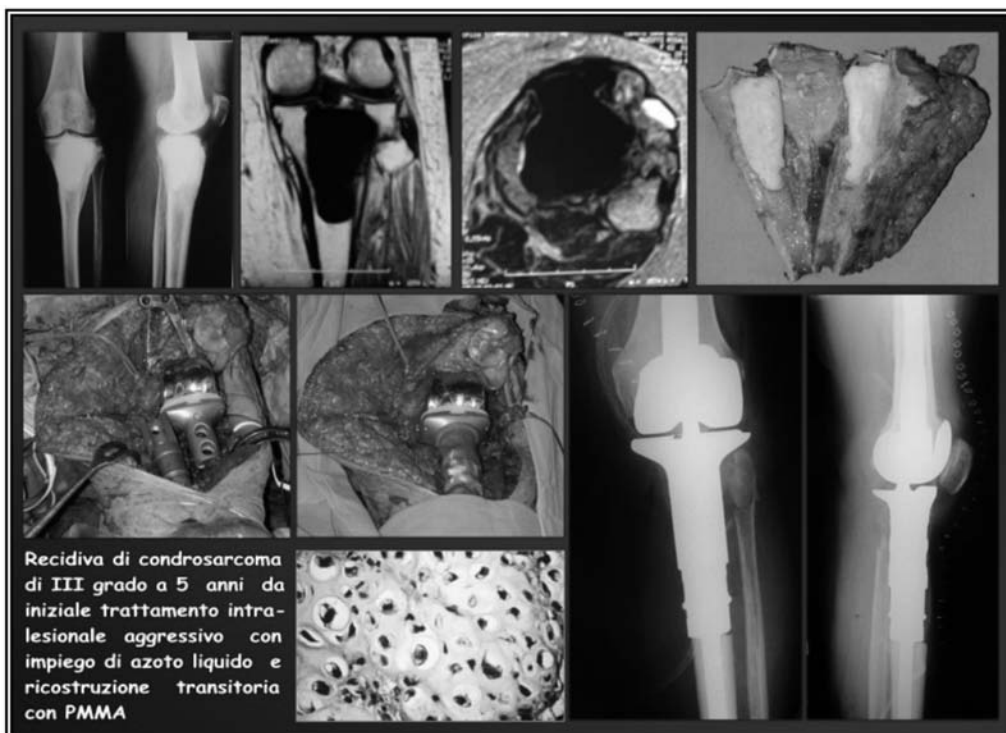


Figura 3: Esempio di trattamento di resezione in blocco ed impianto di protesi in recidiva di condrosarcoma di III grado. Impiego di maglia tubulare per il riancoraggio teno/muscolare alle componenti protesiche.

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Sulla scorta dei risultati emersi dallo studio della propria casistica, gli Autori ritengono che la chirurgia attuata secondo le metodiche sopra esposte rappresenti un elemento su cui sia possibile basare una previsione prognostica attendibile.

L'indicazione al tipo di trattamento più idoneo dipende, oltre che dall'istotipo, dal grading istologico e dalla stadiazione della neoplasia, dalla localizzazione e dall'estensione della massa tumorale, dal valore funzionale del segmento osseo interessato e dall'interessamento o meno dell'osso subcondrale.

L'impiego della crioterapia, o in alternativa del coagulatore a fascio laser-Argon⁽³¹⁾, rappresenta una valida tecnica adiuvante, al fine di ridurre il numero delle recidive locali, nel trattamento delle lesioni tumorali a basso grado di malignità, quali il t.g.c. ed il condrosarcoma di I-II grado. L'applicazione del PMMA ne potenzia l'attività antiblastica locale, oltre ad assicurare una validità meccanica efficace.

Il ricorso alla terapia radiante andrebbe invece riservato, quale metodica terapeutica complementare, alle localizzazioni non suscettibili di trattamento chirurgico radicale, in considerazione dell'elevato rischio di trasformazione maligna ad essa associato^(5,16,17,30) che ne sconsiglia l'impiego quale trattamento di prima scelta.

Risultati clinici promettenti si attendono infine dalla sperimentazione di innovativi farmaci chemioterapici. Tra questi spicca, ad esempio, il *denosumab*, impiegato nell'ambito del trattamento di pazienti affetti da TCG metastatico o localmente avanzato⁽³²⁻³⁶⁾. Trattasi di un farmaco biologico, un anticorpo monoclonale (Ab anti-RANKL) diretto ad interferire con il RANK Ligando, un regolatore essenziale dell'attività metabolica degli osteoclasti, al fine di inibirne le varie fasi di sviluppo e di replicazione. Si rimane a tal proposito in attesa delle evidenze scientifiche definitive di un importante studio clinico prospettico multicentrico di fase 2, avviato nel 2009.



Figura 4: Esempio di trattamento di resezione in blocco ed impianto di speciale protesi modulare in grado di consentire l'allungamento progressivo dell'arto protesizzato nel corso dell'accrescimento staturale di un giovane pz. affetto da osteosarcoma.

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper AS, Travers B: "*Surgical Essays*". London, England: Cox Longman & Co; 1818: 178-9
2. Bloodgood JC: "*A conservative treatment of giant cell sarcoma with the study of bone transplantation*". Ann Surg 56:210-239, 1912.
3. Ewing J.: "*A review and classification of bone sarcomas*". Arch. Surg., 4, 485-583, 1922.
4. Jaffe H.L., Lichtenstein Louis, Portis R.B.: "*Giant Cell Tumor of Bone. Its Pathologic Appearance, Grading, Supposed Variants and Treatment*". Arch. Pathol., 30: 993-1031, 1940
5. Fineschi G., Stringa G.: "*I tumori giganto-cellulari del-lo scheletro*". Arch. Putti 4, 501, 1954.
6. Jaffe H. L.: "*Tumors and tumorous conditions of the bones and joints*" Lea and Febiger, Philadelphia, 1958.
7. Hutter R.V.P., Worchester J.N., Francis K.C., Foote F.W. Jr., Stewart F.W.: "*Benign and malignant giant cells tumors of bone*" Cancer, 15, 653-690, 1962.
8. Tate R.G.: "*Giant cell tumor of bone*". Can. J. Surg., 7, 25-42, 1964.
9. Lichtenstein L.: "*Bone tumors*". C.V. Mosby Co., Saint Louis, 1965.
10. Merle D'Aubigné R.: "*Reconstruction condyliène fémorale par greffe rotulienne pédiculée*". Rev. Chir. Ortop. Rep. App. Mot. 52, 611, 1966.
11. Riley R.H.Jr. Hartmann W.H., Robinson R.A.: "*Soft-tissue recurrence of giant-cell tumor of bone after irradiation and excision*". J. Bone Joint Surg., 49-A, 365-368, 1967.
12. Sybrandy S., De La Fuente A.A.: "*Multiple giant-cell tumor of bone*". J. Bone Joint Surg., 55-B, 350-356, 1973
13. Erens A.C.: "*Giant cell tumor of bone. Radiological characteristics*". Radiol. Clin. Biol., 42, 385-394, 1973.
14. Campanacci M., Giunti A, Olmi R.: "*Tumore a cellule giganti dello scheletro (studio di 209 osservazioni, 130 controllate a distanza)*". Giorn. Ital. Ortop. Traumatol., 1, 249-277, 1975.
15. Fineschi G.: "*Resezione di neoplasia meta-epifisaria. Possibilità di impiego della rotula per la ricostruzione osteoarticolare*". Giorn. Ital. Ortop. Traum. 1, 23, 1975.
16. Dahlin D.C.: "*Bone Tumours*". Charles C. Thomas ed., Springfield, Illinois, U.S.A., 1978.
17. Huvos A.G.: "*Bone Tumors-Diagnosis, Treatment and Prognosis*". W.B. Saunders

Co., Philadelphia, London-Toronto, 1979.

18. Mirra J.M.: *Bone tumors. Diagnosis and treatment*. J.B. Lippincott Co., Philadelphia-Toronto, 1980

19. De Santis E., Porfiri B., Simoni C., Guzzanti V.: “*L'ultrastruttura del tumore a cellule giganti dell'osso*”. Arch. Putti, 32, 333-344, 1982.

20. De Santis E., Gasparini G., Rosa M.A.: “*Il tumore a cellule giganti dello scheletro. Aspetti clinico-patologici, principali indicazioni al trattamento chirurgico*”. Arch. Putti, Vol. XXXIV – 1984

21. Fineschi G., Rosa M.A.: “*La reconstruction biologique par autogreffe ostéoarticulaire*”. Atti Riunione G.E.T.O., 20-21 Aprile, Angers, France 1990.

22. Fineschi G., Schiavone Panni A.: “*Free patellar graft for the reconstruction of juxta-articular defects in the treatment of giant cell tumors*”. Clin. Orthop. 256, 197, 1990.

23. Rosa M.A., Laudati A., De Santis E.: “*Prevenzione e cura delle recidive nel tumore gigante-cellulare dello scheletro*”. Argomenti di Oncologia, 11:487-492,1990

24. Tubbs W. S., Brown L.R., Beabout J.W., Rock, M. G., Unni K.K.: “*Benign giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases: clinical findings and radiologic appearance of metastases in 13 cases*”. AJR: Am. J. Roentgenol., 158: 331-334, 1992

25. Madhuri V, Sundararaj G.D., Babu N.V. et al.: “*Multicentric giant cell tumour of bone - A report of two cases*”. Indian J Cancer. Sep., 30(3):135-9, 1993.

26. Manaster B.J., Doyle A.J.: “*Giant cell tumors of bone*”. Radiol. Clin. North. Am., 31: 299–323, 1993.

27. O'Donnell R.J., Springfield D.S., Motwani H.K., Ready J.E., Gebhardt M.C., Mankin H.J.: “*Recurrence of giant-cell tumors of the long bones after curettage and packing with cement*”. J. Bone Joint Surg. Am. 76:1827–1833, 1994.

28. Richardson M.L., Lough L.R., Shuman W.P., Lazerte G.D., Conrad E.U. : “*MR appearance of skeletal neoplasms following cryotherapy*”. Skeletal Radiol. 23: 121–125, 1994.

29. Kitano K., Shiraishi T., Iwasaki A., Kawahara K., Shirakusa T.: “*A lung metastasis from cell tumor of bone at eight years after primary resection*”. Jpn J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 47:617–620, 1999.

30. Mori Y., Tsuchiya H., Karita M.: “*Malignant transformation of a giant cell tumor 25 years after initial treatment*”. Clin. Orthop. (381):185-91, Dec 2000.

31. Lewis V.O., Wei A., Mendoza T. et al.: “*Argon beam coagulation as an adjuvant for local control of giant cell tumor*”. Clin. Orthop. Relat. Res. 454:192-197, Jan 2007.

32. 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: 275-280.
33. Thomas D, Carriere P, Jacobs I.: “*Safety of denosumab in giant-cell tumour of bone*”. *Lancet Oncol.* 2010 Sep;11(9):815.
34. Balke M, Hardses J.: “*Denosumab: a breakthrough in treatment of giant-cell tumour of bone?*”. *Lancet Oncol.* 2010 Mar;11(3):218-9. Epub 2010 Feb 10.
35. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, Chawla S, Staddon A, Blay JY, Roudier M, Smith J, Ye Z, Sohn W, Dansey R, Jun S: “*Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study*”. *Lancet Oncol.* 2010 Mar;11(3):275-80. Epub 2010 Feb 10.
36. Thomas DM, Skubitz KM: “*Giant cell tumour of bone*” *Curr Opin Oncol.* 2009 Jul; 21(4):338-44.
37. O'Day K, Gorlick R: “*Novel Therapeutic Agents for Osteosarcoma*” *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9(4):511-523.
38. Gorlick R, Meyers PA: “*Osteosarcoma necrosis following chemotherapy: innate biology versus treatment-specific*” *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 25(11), 840-841 (2003).
39. Chou AJ, Geller DS, Gorlick R: “*Therapy for osteosarcoma: where do we go from here?*” *Paediatr. Drugs*10(5), 315-327 (2008).
40. Siegel H J; Pressey J G: “*Current concepts on the surgical and medical management of osteosarcoma*” *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008; 8(8):1257-1269.
41. Marulanda G A, Henderson E R, Johnson D A, Letson D, Cheong D: “*Orthopedic Surgery Options for the Treatment of Primary Osteosarcoma*” *Cancer Control.* 2008; 15(1):13-20.
42. Biermann JS, Adkins D, Benjamin R, et al.: “*Bone cancer*” *J Natl Compr Canc Netw.* 2007; 5:420-437.
43. Ebeid W, Amin S, Abdelmegid A: “*Limb salvage management of pathologic fractures of primary malignant bone tumors*” *Cancer Control.* 2005;12:57-61.
44. Lewis VO: “*What's new in musculoskeletal oncology*” *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89:1399-1407.
45. Babin SR, Simon P, Babin-Boilletot A, et al.: “*Can amputation be avoided in local recurrence after limb salvage for high grade osteosarcoma? A case report and a review of the literature*” *Int Orthop.* 1995;19:374-376.
46. Bacci G, Ferrari S, Lari S, et al.: “*Osteosarcoma of the limb: amputation or limb sal-*

vage in patients treated by neoadjuvant chemotherapy?” J Bone Joint Surg Br. 2002;84:88-92.

47. Rosa M A, Maccauro G, Falcone G, De Santis V, Ardito R, Sgambato A: “*The use of a TREVIRA tube for soft tissue reattachment after wide excision of bone tumors of the proximal humerus*” Journal of Bone and Joint Surgery - British Volume, Vol 86-B, Issue SUPP IV, 415.

48. Bovee J V, Cleton-Jansen A M, Taminiau A H, Hogendoorn PC: “*Emerging pathways in the development of chondrosarcoma of bone and implications for targeted treatment*” Lancet Oncol 6 2005;599-607.

49. Terek R M “*Recent advances in the basic science of chondrosarcoma*” Orthop Clin North Am 37, 9-14 2006.

50. Sandberg A A, Bridge JA: “*Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: chondrosarcoma and other cartilaginous neoplasms*” Cancer Genet Cytogenet 2003;143: 1-31.

51. Sandberg A A: “*Genetics of chondrosarcoma and related tumors*” Curr Opin Oncol 2004; 16: 342-54.