

Результаты неoadъювантной терапии гигантоклеточной опухоли кости деносуабом в зависимости от локализации заболевания и объема хирургического лечения

А.А. Тарарыкова¹, А.А. Феденко², Э.Р. Мусаев¹, Е.А. Сушенцов¹, Д.И. Софронов¹, А.К. Валиев¹, К.А. Борзов¹, Р.М. Кабардаев¹, А.В. Соколовский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Анастасия Алексеевна Тарарыкова anastasiatararykova@gmail.com

Введение. Стандартом лечения гигантоклеточной опухоли кости является хирургическое вмешательство, проведенное в радикальном объеме. Однако в связи с определенной локализацией и/или распространенностью новообразования операция не всегда выполнима или может привести к неудовлетворительным функциональным результатам. В настоящее время предпочтение отдается комбинированному подходу, предполагающему проведение предоперационной терапии деносуабом с последующим хирургическим лечением. Это позволяет сохранить и улучшить качество жизни пациентов. Снижение частоты местного рецидива при комбинированной терапии гигантоклеточной опухоли кости является предметом многих исследований.

Цель исследования – анализ результатов лечения пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, в том числе с применением комбинированного метода, включающего предоперационную терапию деносуабом и последующее хирургическое вмешательство.

Материалы и методы. В исследование включены 277 пациентов с гигантоклеточной опухолью, проходившие лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина в 2005–2020 гг. Средний срок наблюдения составил 56 мес. Были проанализированы 2 группы больных. В 1-ю группу вошли пациенты, которым проводилось только хирургическое лечение ($n = 212$), а во 2-ю – пациенты, получавшие комбинированную терапию ($n = 65$). Неoadъювантная терапия с использованием деносуаба проводилась по схеме: 120 мг подкожно в 1, 8, 15 и 28-й дни 1-го месяца и далее 1 раз в 28 дней до стабилизации эффекта. Хирургическое лечение выполнялось в 2 вариантах: радикальном (удаление единым блоком или сегментарная резекция с замещением дефекта, с фиксацией или без нее) и нерадикальном (экскохлеация или краевая резекция с замещением дефекта, с фиксацией или без нее).

Результаты. На фоне лечения во 2-й группе выявлено значительное снижение болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли и шкале Watkins ($p < 0,001$) по сравнению с 1-й группой. Частота местного рецидива при радикальном объеме операции в 1-й группе составила 12 %, во 2-й – 0 %. Снижение частоты местного рецидива во 2-й группе статистически значимо ($p < 0,05$). Большую роль в развитии рецидива заболевания играют локализация заболевания и объем оперативного вмешательства ($p < 0,05$). Частота осложнений после радикального хирургического лечения в 1-й группе составила 36,9 %, во 2-й – 12,5 %. Снижение частоты осложнений во 2-й группе статистически значимо ($p < 0,05$). Также неoadъювантная терапия с использованием деносуаба значительно влияет на сокращение времени операции и объема кровопотери при анатомически сложных локализациях опухоли ($p < 0,05$).

Заключение. Комбинированное лечение гигантоклеточной опухоли, включающее неoadъювантную терапию с использованием деносуаба, позволяет снизить риск рецидива заболевания, а также сократить время операции, объем кровопотери и уменьшить риск послеоперационных осложнений. Однако нужно учитывать локализацию новообразования и объем возможного хирургического вмешательства. В связи с редкостью заболевания необходимо дальнейшее изучение отдаленных результатов эффективности и безопасности комбинированных методов лечения гигантоклеточной опухоли, в том числе при редких и анатомически сложных ее локализациях.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль, деносуаб, опухоль кости, RANKL, RANK, местный рецидив, время операции, кровопотеря

Для цитирования: Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. и др. Результаты неoadъювантной терапии гигантоклеточной опухоли кости деносуабом в зависимости от локализации заболевания и объема хирургического лечения. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):28–48. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48.

RESULTS OF NEOADJUVANT DENOSUMAB IN GIANT CELL TUMOR OF THE BONE DEPENDING OF THE TUMOR LOCATION AND THE SURGICAL GRADE

A.A. Tararykova¹, A.A. Fedenko², E.R. Musaev¹, E.A. Sushentsov¹, D.I. Sofronov¹, A.K. Valiev¹, K.A. Borzov¹, R.M. Kabardaev¹, A.V. Sokolovskii¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Anastasia Alekseevna Tararykova anastasiatararykova@gmail.com

Background. The standard treatment for giant-cell tumors of the bone includes radical surgery. However, specific anatomical location of the tumor and/or its spread may hinder its complete excision or result in poor functional outcomes. Currently, combination treatment that includes preoperative denosumab and surgery is preferable. It saves patients' lives and improves their quality of life. Reduction of local recurrence rate by combination therapy for giant-cell tumors of the bone is being actively studied now.

Objective – to analyze treatment outcomes of patients with giant-cell tumors of the bone, including those who received combination treatment that included preoperative therapy with denosumab followed by surgery.

Materials and methods. This study included 277 patients with giant-cell tumors treated in N.N. Blokhin National Cancer Research Center between 2005 and 2020. The mean duration of follow-up was 56 months. Study participants were divided into two groups. Group 1 included patients who received surgical treatment alone ($n = 212$), whereas Group 2 comprised patients who received combination treatment ($n = 65$). Neoadjuvant therapy included subcutaneous denosumab 120 mg on days 1, 8, 15, and 28, then every 4 weeks until stable effect. There were two variants of surgical treatment: radical (removal by a single block or segmental resection with defect replacement, with or without fixation) and non-radical (excochleation or marginal resection with defect replacement, with or without fixation).

Results. During treatment, patients in Group 2 had a significantly milder pain syndrome (assessed both using the visual analog scale for pain and Watkins scale) compared to Group 1. In case of radical surgery, the incidence of local recurrence was 12 % and 0 % in Groups 1 and 2, respectively; the difference was significant ($p < 0.05$). Tumor location and volume of surgery played an important role in disease recurrence ($p < 0.05$). The incidence of complications after radical surgery was 36.9 % and 12.5 % in Groups 1 and 2, respectively; the difference was significant ($p < 0.05$). In addition to that, neoadjuvant therapy with denosumab substantially reduced the duration of surgery and blood loss in patients with challenging anatomical location of the tumor ($p < 0.05$).

Conclusion. Combination treatment for giant-cell tumors that includes neoadjuvant therapy with denosumab reduces the risk of recurrence, duration of surgery, blood loss, and the risk of postoperative complications. However, it is important to consider tumor location and the volume of surgery. Since the disease is quite rare, further study of long-term efficacy and safety of combination treatment for giant-cell tumors, including rare ones and those with challenging anatomical location, is necessary.

Key words: giant cell tumor, denosumab, bone tumor, RANKL, RANK, local recurrence, surgery time, blood loss

For citation: Tararykova A.A., Fedenko A.A., Musaev E.R. et al. Results of neoadjuvant denosumab in giant cell tumor of the bone depending of the tumor location and the surgical grade. *Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin* 2021;13(3):28–48. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48.

Введение

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) представляет собой доброкачественное новообразование, которое имеет местно-агрессивный характер и вызывает деструкцию костей. Поскольку данная опухоль чаще всего локализуется в эпифизарной/метафизарной области длинных трубчатых костей, могут возникать серьезные осложнения, связанные с вовлечением в процесс суставов. Однако ГКО способна поражать любую кость, включая кости таза и позвоночник, что иногда приводит к серьезным неврологическим нарушениям. Заболевание встречается относительно редко. В США на долю ГКО приходится примерно от 3 до 5 % всех первичных опухолей костей и от 15 до 20 % всех доброкачественных новообразований костей [1, 2].

Существуют разные подходы к лечению ГКО, при этом хирургическое вмешательство является предпочтительным. В связи с высоким риском развития местного рецидива, который может достигать 10–75 %, с переменным успехом применяются различные методы обработки участка поражения. Однако проблема снижения и контроля риска развития местного рецидива по-прежнему остается актуальной [3]. При выборе хирургического вмешательства необходимо учитывать, что при каждом последующем случае рецидива его объем становится все более ограниченным, а операция – все более травмирующей.

С появлением деносуаба, который блокирует открытый в 1997 г. RANKL от активации его единственного рецептора RANK на поверхности остеокластов

и их предшественников и таким образом ингибирует образование, функцию и выживаемость остеокластов, и, соответственно, процесс резорбции костной ткани, расширились возможности ведения пациентов с ГКО, особенно в случае неоперабельных вариантов поражения или при наличии отдаленных признаков заболевания [4]. Основой для регистрации показаний к применению этого лекарственного средства стали результаты 2 клинических исследований II фазы с участием 282 пациентов с неоперабельной ГКО, а также больных, у которых после операции могли возникнуть серьезные осложнения [5]. Использование деносуаба в неoadьювантном режиме основано на нескольких клинических исследованиях, в том числе II фазы, и других наблюдательных исследованиях, которые показали, что такое применение данного препарата приводит к уменьшению опухолевой массы и позволяет выполнять более точные и менее травмирующие хирургические вмешательства [5–9]. Открытыми остаются вопросы о том, приводит ли применение деносуаба в таком режиме к снижению частоты рецидива заболевания, и какие особенности необходимо учитывать при планировании комбинированного лечения ГКО кости.

В данном исследовании рассмотрены результаты сравнения использования хирургического и комбинированного методов лечения ГКО кости на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина в эпоху появления деносуаба.

Материалы и методы

В исследование включены 277 операбельных пациентов с ГКО кости, проходивших лечение в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина в 2005–2020 гг. Среднее время наблюдения составило $56,0 \pm 52,2$ мес (от 2 до 312 мес).

В 1-ю группу (набрана в основном ретроспективно в период с 2005 по 2020 г.) вошли 212 пациентов с операбельной ГКО кости, получавшие только хирургическое лечение. Во 2-ю группу (набрана проспективно в период с 2016 по 2020 г.) были включены 65 пациентов с операбельной ГКО кости, которым на 1-м этапе лечения назначали неoadьювантную терапию деносуабом, а на 2-м этапе выполняли хирургическое лечение. В данной работе мы проанализировали радикальный (удаление единым блоком, сегментарная резекция с замещением дефекта ауто- и аллотрансплантатами или эндопротезом, с фиксацией или без нее) и нерадикальный (экскохлеация или краевая резекция с замещением дефекта ауто- и аллотрансплантатами, с фиксацией или без нее) объемы хирургического вмешательства.

Введение деносуаба выполнялось по месту жительства пациентов по схеме: 120 мг подкожно в 1-й, 8-й, 15-й и 28-й дни 1-го месяца, далее 1 раз в 28 дней. Минимальное количество введений составило 6 инъекций (3 мес терапии). Затем выполняли 1-е контрольное

обследование. Во всех случаях при положительной клинической и рентгенологической картинах лечение продолжалось до 2 контрольных исследований, подтверждающих стабилизацию эффекта. Также учитывался объем запланированного хирургического лечения, который определялся при первичном обращении пациента. При анатомически сложных локализациях опухоли выполняли как минимум 15 введений препарата, что составило 1 год неoadьювантной терапии. В случае продолжающегося эффекта лечение могло быть продолжено.

Во всех случаях была определена стадия заболевания по классификации M. Campanacci и соавт., в основе которой лежат данные компьютерной (КТ) и магнито-резонансной томографии (МРТ), полученные при первичном обращении, и результаты макроскопического описания послеоперационного материала [10]. В 2 случаях сведений для определения стадии заболевания было недостаточно. У 62,7 % пациентов было заболевание III стадии, у 34,6 % – II стадии и у 2 % – I стадии.

В 23,7 % случаев в анамнезе имелись предшествующее лечение, в основном хирургическое (91,4 %), а также лучевая и лекарственная терапия.

При первичном обращении и на этапе предоперационной подготовки проводились КТ и МРТ первичного очага. На этапе неoadьювантной терапии с использованием деносуаба их выполняли 1 раз в 3 мес. При последующем наблюдении рентгенологическое исследование, КТ и/или МРТ первичного очага проводили 1 раз в 3 мес в течение 1 года, далее – 1 раз в 6 мес в течение 2 лет и далее 1 раз в 12 мес до последнего визита.

Для подтверждения диагноза в обязательном порядке проводили трепанобиопсию опухоли под визуальным контролем/КТ-наведением или открытую биопсию. Биопсию могли выполнять по месту жительства пациента, но затем взятый материал пересматривали в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. В случае подозрения на рецидив опухоли, ее злокачественную трансформацию или появление метастазов проводили повторную биопсию.

Степень клинических проявлений заболевания и общее состояние пациентов при первичном осмотре и последующем наблюдении оценивали по шкале Карновского, дающей достаточно объективные сведения, визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) и шкале Watkins. Для определения безопасности лекарственной терапии использовали Систему оценки осложнений и побочных действий противоопухолевой химиотерапии версии 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Всем пациентам был назначен ежедневный профилактический прием препаратов кальция (1000 мг) и витамина D (400 МЕ).

Согласно поставленной в исследовании задаче было выделено несколько факторов, влияющих на появление рецидива заболевания.

- Пол пациентов.
- Возраст пациентов.
- Локализация опухоли: в верхних конечностях (длинные и короткие трубчатые кости, кости пояса верхних конечностей), нижних конечностях (длинные трубчатые и губчатые кости), осевом скелете (таз, позвоночник, крестец, кости черепа).
- Сложность анатомической локализации. В работе представлен широкий спектр анатомических локализаций, при которых выполнение радикальной операции не всегда возможно и может привести к ухудшению качества жизни. Поэтому был введен термин «анатомически сложная локализация». К анатомически сложным локализациям отнесены кости черепа, крестец, таз, позвоночник, дистальные отделы большеберцовой и плечевой костей, лучевая и локтевая кости, кости кисти и стопы, ключица, ребро, а к стандартным – бедренная и малоберцовая кости, проксимальные отделы большеберцовой и плечевой костей, лопатка, надколенник.
- Наличие и угроза патологического перелома.
- Первичное заболевание. Учитывалось, обратился пациент с рецидивом или продолженным ростом опухоли после лечения, выполненного по месту жительства.
- Радикальный или нерадикальный объем операций.
- Стадия заболевания по классификации M. Campanacci и соавт.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$. Расчет статистической значимости частоты развития рецидива заболевания и осложнений осуществлен с помощью таблицы сопряженности и методов непараметрической статистики (таблицы частот (2×2): статистики Хи/В/Фи-квадрат, Макнемара, точный критерий Фишера).

Результаты

Анализ результатов хирургического лечения в 1-й группе.

Были проанализированы ретроспективные данные о результатах хирургического лечения пациентов с операбельной ГКО кости. Клинический эффект проведенных операций определялся по шкале Карновского, а изменение степени болевого синдрома оценивалось по шкалам ВАШ и Watkins (табл. 1). Отмечается как снижение болевого синдрома, так и улучшение общего состояния пациентов. Различия в результатах до и после лечения по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins статистически значимо ($p < 0,001$).

В 1-й группе среднее время операции составило $174,74 \pm 79,3$ мин (от 40 до 480 мин), а средний объем кровопотери – $756,41 \pm 1051,01$ мл (от 0 до 7500 мл). Данные о наиболее частых локализациях заболевания и объеме операции пациентов этой группы представлены в табл. 2 и 3.

Хирургическое вмешательство выполнялось в радикальном и нерадикальном объемах. Частота местного рецидива в 1-й группе независимо от объема операции составила 18,1 % (35/193), а среднее время до развития рецидива – $31,4 \pm 36,6$ мес (от 1 до 144 мес). С учетом поставленных задач для оценки роли исследуемых факторов в возникновении рецидива заболевания мы использовали метод логистической регрессии. При этом было проанализировано влияние конкретного фактора и проведено сравнение его воздействия с воздействием других факторов.

При однофакторном анализе выявлено, что на возникновение рецидива заболевания при хирургическом лечении ГКО кости в 1-й группе влияют анатомически сложная локализация опухоли ($p = 0,0164$) и нерадикальный объем хирургического лечения ($p = 0,0001$). Многофакторный анализ показал, что сохраняется влияние только объема операции, тогда как анатомически сложная локализация является незначимой, но поскольку $p = 0,0567$, т.е. немного выше значения 0,05, то на воздействие этого фактора в развитии рецидива заболевания все-таки стоит обратить внимание.

Таблица 1. Результаты хирургического лечения пациентов 1-й группы

Table 1. Outcomes of surgical treatment in Group 1

Шкала Scale	До лечения, среднее значение \pm стандартное отклонение Pretreatment mean \pm standard deviation	После лечения, среднее значение \pm стандартное отклонение Posttreatment mean \pm standard deviation	<i>p</i>
Карновского Karnofsky	$68 \pm 8,8$	$92,8 \pm 9,4$	$<0,001$
Визуально-аналоговая шкала боли Visual analog scale for pain	$6,1 \pm 1,6$	$3,5 \pm 2,1$	$<0,001$
Watkins	$1,7 \pm 0,9$	$0,7 \pm 0,6$	$<0,001$

Таблица 2. Данные о времени операции и объеме кровопотери у пациентов 1-й группы при радикальном объеме операции**Table 2.** Duration of surgery and blood loss in patients form Group 1 who had radical surgery

Локализация Location	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
Осевой скелет (n = 3) Axial skeleton (n = 3)	192,0 ± 102,5	180	± 10,9	192,0 ± 102,5	180	± 1020,5
Верхние конечности (n = 9) Upper extremities (n = 9)	117,8 ± 22,8	120	± 14,9	117,8 ± 22,8	120	± 125,6
Бедренная кость (n = 62) Femur (n = 62)	160,2 ± 43,8	150	± 10,9	160,2 ± 43,8	150	± 165,2
Берцовые кости (n = 43) Shin bones (n = 43)	197,8 ± 71,1	180	± 21,2	197,8 ± 71,1	180	± 106,5

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 3. Данные о времени операции и объеме кровопотери у пациентов 1-й группы при нерадикальном объеме операции**Table 3.** Duration of surgery and blood loss in patients form Group 1 who had non-radical surgery

Локализация Location	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
Осевой скелет (n = 5) Axial skeleton (n = 5)	304,0 ± 125,2	360	± 109,8	2500,0 ± 2017,4	2000	± 1768,3
Верхние конечности (n = 2) Upper extremities (n = 2)	105,0 ± 7,1	105	± 9,8	125,0 ± 106,1	125	± 147,0
Бедренная кость (n = 3) Femur (n = 3)	80,0 ± 43,6	60	± 39,2	166,7 ± 288,7	0	± 70,0
Берцовые кости (n = 7) Shin bones (n = 7)	130,7 ± 116,7	70	± 86,5	161,4 ± 177,2	100	± 131,3

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Результаты однофакторного и многофакторного анализа возникновения рецидива в 1-й группе представлены в табл. 4.

Влияние факторов на время появления рецидива заболевания в 1-й группе оценивалось при помощи регрессии Кокса. Результаты однофакторного и многофакторного анализа этого показателя представлены в табл. 5. В ходе однофакторного анализа было выявлено, что на время развития рецидива заболевания при хирургическом лечении ГКО кости влияют анатомически

сложная локализация опухоли ($p = 0,0166$), локализация новообразования в верхних конечностях ($p = 0,0494823$) и нерадикальный объем хирургического лечения ($p = 0,00001$). Однако многофакторный анализ показал, что в возникновении рецидива играет роль только объем операции.

Частота развития метастазов заболевания после хирургического лечения в 1-й группе составила 6,2 % (12/193), а среднее время их возникновения – 24,6 ± 24,0 мес (от 4 до 84 мес).

Таблица 4. Результаты однофакторного и многофакторного анализа возникновения рецидива заболевания в 1-й группе**Table 4.** Univariate and multivariate analysis of the disease recurrence risk in Group 1

Фактор Factor	Результаты однофакторного анализа Results of univariate analysis		Результаты многофакторного анализа Results of multivariate analysis	
	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio
Анатомически сложная локализация опухоли Tumor located in a challenging anatomical region	0,0164	2,7356	0,0567	1,5181
Объем операции Surgery volume	0,0001	0,1352	0,0001	0,13906

Таблица 5. Результаты однофакторного и многофакторного анализа времени появления рецидива заболевания в 1-й группе**Table 5.** Univariate and multivariate analysis of time to relapse in Group 1

Фактор Factor	Результаты однофакторного анализа Results of univariate analysis		Результаты многофакторного анализа Results of multivariate analysis	
	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio
Анатомически сложная локализация опухоли Tumor located in a challenging anatomical region	0,0166	2,3116	0,6444	1,2076
Объем операции Surgery volume	0,00001	0,1715	0,00001	0,1742
Локализация опухоли в верхней конечности Tumor located in the upper extremity	0,0494823	1,9692	0,099735	1,9604

Важной частью нашей работы была оценка послеоперационных осложнений, особенно после радикального лечения. С учетом ретроспективных данных к ним были отнесены все случаи, требующие повторного хирургического вмешательства: нестабильность эндопротеза, инфицирование раны или 2-й этап реконструкции. Частота осложнений после хирургического лечения составила 32,1 % (62/193), среднее время до их появления в 1-й группе – $53,7 \pm 43,9$ мес (от 3 до 166 мес). Для оценки влияния различных факторов на развитие послеоперационных осложнений мы также использовали метод логистической регрессии.

В ходе однофакторного анализа было выявлено, что на появление осложнений после хирургического лечения ГКО кости влияют анатомически сложная локализация опухоли ($p = 0,0202$), локализация новообразования в верхних ($p = 0,0008$) или нижних ($p = 0,0001$) конечностях и радикальный объем операции ($p = 0,00003$) (табл. 6).

Однако многофакторный анализ показал, что осложнения возникают чаще только после операций, выполненных в радикальном объеме, и при локализации опухоли в верхних или нижних конечностях (см. табл. 6).

Анатомически сложная локализация ГКО является незначимой, но поскольку $p = 0,0576$, т.е. немного больше значения 0,05, то на влияние этого фактора в развитии осложнений все-таки стоит обратить внимание. Таким образом, согласно полученным данным, выполнение операции в радикальном объеме при анатомически сложных локализациях новообразования (в верхних и нижних конечностях) сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений.

В 14,2 % (30/212) случаев с учетом локализации опухоли и объема поражения было выполнено хирургическое лечение в нерадикальном объеме. Потеряны из наблюдения 2 пациента. Среднее время операции составило $163,9 \pm 126,5$ мин (от 20 до 360 мин), средний объем кровопотери – $896,32 \pm 1421,9$ мл (от 0 до 6000 мл). Частота местного рецидива при нерадикальном хирургическом лечении в 1-й группе составила 53,6 % (15/28), медиана времени до развития местного рецидива при нерадикальном хирургическом лечении – 23 мес (95 % доверительный интервал 17,5–28,5) (рис. 1). Из 28 пациентов, которым была проведена операция в нерадикальном объеме, 5 (17,9 %) больным суммарно выполнено более 2 хирургических вмешательств.

Таблица 6. Результаты однофакторного и многофакторного анализа появления осложнений после хирургического лечения в 1-й группе**Table 6.** Univariate and multivariate analysis of the risk of postoperative complications in Group 1

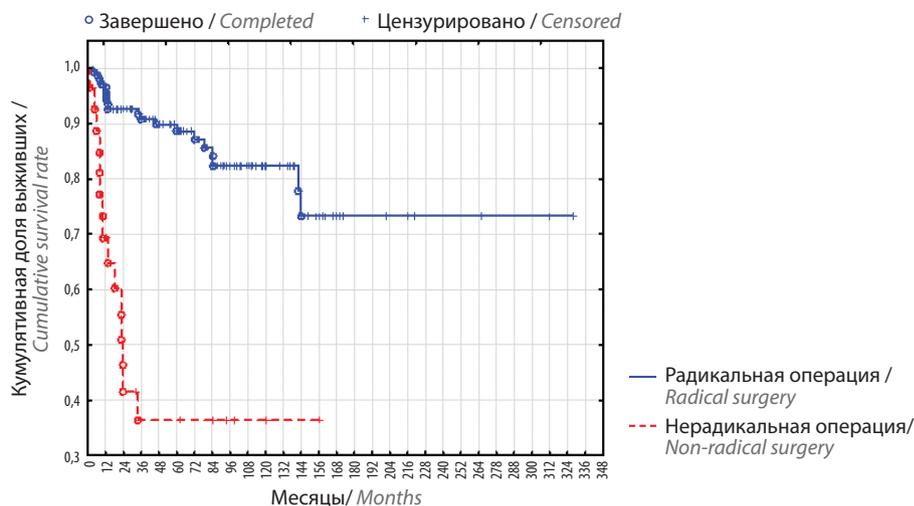
Фактор Factor	Результаты однофакторного анализа Results of univariate analysis		Результаты многофакторного анализа Results of multivariate analysis	
	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio
Анатомически сложная локализация опухоли Tumor located in a challenging anatomical region	0,0202	0,3762	0,0576	0,6090
Объем операции Surgery volume	0,00003	16,6868	0,00002	17,3206
Локализация опухоли в верхней конечности Tumor located in the upper extremity	0,0008	0,6621	0,00118	0,1357
Локализация опухоли в нижней конечности Tumor located in the lower extremity	0,0001	4,321	0,0035	2,03496

Частота развития метастазов в легкие при нерадикальном хирургическом лечении в 1-й группе составила 7,1 % (2/28). При этом местного рецидива заболевания выявлено не было. Среднее время до развития метастазов в легкие составило $14 \pm 2,8$ мес.

В 83,5 % (177/212) случаев с учетом локализации опухоли, объема поражения, наличия или угрозы патологического перелома было выполнено хирургическое лечение в радикальном объеме. Потеряны из наблюдения 17 пациентов. Среднее время операции составило $176,1 \pm 70,9$ мин (от 45 до 480 мин), средний объем кровопотери — $743,3 \pm 1009,8$ мл (от 0 до 7500 мл). Частота местного рецидива при радикальном хирургическом лечении составила 12,5 % (20/160). Медиана

времени до развития местного рецидива в 1-й группе не достигнута (см. рис. 1). Среднее время составило $44,2 \pm 43,9$ мес (от 4 до 144 мес). Полученные данные аналогичны результатам, представленным в мировой литературе. Чаще всего местные рецидивы при выполнении радикального хирургического лечения представляли собой мягкотканые отсевы опухоли в области послеоперационного рубца.

Частота развития осложнений после радикального хирургического лечения в 1-й группе составила 36,9 % (59/160), среднее время до развития осложнения — $56,3 \pm 44,1$ мес (от 3 до 166 мес). У 20,3 % (12/59) пациентов наблюдалось инфекционное осложнение, у 54,3 % (32/59) — асептическая нестабильность эндопротеза, у 5,1 %

**Рис. 1.** Сравнение показателей безрецидивной выживаемости в 1-й группе в зависимости от объема операции**Fig. 1.** Comparison of relapse-free survival in Group 1 depending on the volume of surgery

(3/59) – перелом большеберцовой ножки эндопротеза, у 20,3 % (12/59) – другое осложнение. При дальнейшем наблюдении в 93,2 % (55/59) случаев было выполнено очередное хирургическое вмешательство после предыдущей операции, частота развития осложнений после которого составила 36,4 % (20/55). В 7,3 % (4/55) случаев повторная операция была частью 2-го этапа реэндопротезирования. В 20 случаях при дальнейшем наблюдении частота очередного хирургического вмешательства в связи с послеоперационным осложнением составила 40 % (8/20). Таким образом, у 140 пациентов 1-й группы, не имеющих признаков рецидива заболевания, после радикального хирургического лечения в 14,2 % (20/140) случаев суммарно было выполнено более 2 операций, не связанных с рецидивом заболевания, что не может не повлиять на качество жизни.

Частота развития метастазов в легкие при радикальном хирургическом лечении в 1-й группе составила 6,25 % (10/160). При этом в 2 случаях выявление метастазов сопровождалось развитием местного рецидива заболевания. Среднее время до возникновения метастазов в легкие составило $26,4 \pm 25,6$ мес (от 4 до 84 мес).

Результаты комбинированного лечения во 2-й группе.

Среднее количество введений деносуаба в неoadьювантном режиме составило $14,7 \pm 7,8$ (от 6 до 50). Согласно рентгенологическим и клиническим данным стабилизация заболевания наступала в среднем на $10,7 \pm 5,3$ введения (от 6-го до 39-го введения). У 2 (3 %) из 65 пациентов выявлен остеонекроз нижней челюсти. Длительность терапии деносуабом в 1-м случае составила 21 введение, во 2-м случае – 50 введений. В обоих случаях лечение этим препаратом было приостановлено до разрешения осложнения. Пациенты получили консультации стоматологов и челюстно-лицевых хирургов и наблюдались в течение 1 мес после возобновления терапии. Других осложнений или жалоб на фоне лечения не отмечалось. На 2-м этапе лечения выполняли операцию в радикальном или нерадикальном объеме.

Так же как и у пациентов 1-й группы при первичном осмотре до начала неoadьювантной терапии с использованием деносуаба, состояние всех больных было оценено по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins. Повторно его анализировали при выписке пациентов из стационара после хирургического лечения. Клиническая эффективность комбинированного лечения во 2-й группе представлена в табл. 7. Отмечается как значительное снижение болевого синдрома, так и улучшение общего состояния пациентов по шкале Карновского. Различия в результатах до и после лечения по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins статистически значимо ($p < 0,001$).

Во 2-й группе наблюдались лучшие результаты по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins по сравнению с 1-й группой (табл. 8). Однако статистически значимое различие выявлено только при сравнении показателей по шкалам ВАШ и Watkins.

Во 2-й группе среднее время операции составило $148,3 \pm 115,1$ мин (от 35 до 600 мин), средний объем кровопотери – $420,8 \pm 895,8$ мл (от 0 до 5000 мл). Данные о времени операции и объеме кровопотери при различных локализациях опухоли у пациентов 2-й группы представлены в табл. 9 и 10. В целом отмечается снижение как времени операции, так и объема кровопотери, особенно при хирургическом лечении в нерадикальном объеме.

Различия во времени операции и объеме кровопотери при анатомически сложной локализации опухоли статистически значимы при сравнении результатов в 1-й группе (только хирургическое лечение) и во 2-й группе (комбинированное лечение) ($p < 0,05$) (рис. 2, 3). Это свидетельствует о том, что применение деносуаба способствует сокращению времени операции и уменьшению объема кровопотери при анатомически сложных локализациях опухоли. При стандартных локализациях ГКО статистически значимо различие только в объеме кровопотери ($p < 0,05$) (рис. 4), что также может говорить о положительном влиянии деносуаба.

Таблица 7. Результаты комбинированного лечения пациентов 2-й группы

Table 7. Outcomes of combination treatment in Group 2

Шкала Scale	До лечения, среднее значение \pm стандартное отклонение Pretreatment mean \pm standard deviation	После лечения, среднее значение \pm стандартное отклонение Posttreatment mean \pm standard deviation	<i>p</i>
Карновского Karnofsky	$70,5 \pm 6,2$	$95,7 \pm 6,2$	$<0,001$
Визуально-аналоговая шкала боли Visual analog scale for pain	$5,6 \pm 1,5$	$1,5 \pm 1,7$	$<0,001$
Watkins	$1,9 \pm 0,7$	$0,2 \pm 0,4$	$<0,001$

Таблица 8. Результаты лечения пациентов 1-й и 2-й групп**Table 8.** Outcomes of treatment in Group 1 and 2

Шкала Scale	После лечения в 1-й группе, среднее значение \pm стандартное отклонение Posttreatment mean \pm standard deviation in Group 1	После лечения во 2-й группе, среднее значение \pm стандартное отклонение Posttreatment mean \pm standard deviation in Group 2	<i>p</i>
Карновского Karnofsky	92,8 \pm 9,4	95,7 \pm 6,2	0,241334
Визуально-аналоговая шкала боли Visual analog scale for pain	3,5 \pm 2,1	1,5 \pm 1,7	<0,001
Watkins	0,7 \pm 0,6	0,2 \pm 0,4	<0,001

Таблица 9. Данные о времени операции и объеме кровопотери у пациентов 2-й группы при радикальном объеме операции**Table 9.** Duration of surgery and blood loss in patients form Group 2 who had radical surgery

Локализация Location	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение \pm стандартное отклонение Mean \pm standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение \pm стандартное отклонение Mean \pm standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
Осевой скелет (<i>n</i> = 2) Axial skeleton (<i>n</i> = 2)	445,00 \pm 219,20	445	\pm 303,79	2000,00 \pm 707,11	2000	\pm 979,98
Верхние конечности (<i>n</i> = 9) Upper extremities (<i>n</i> = 9)	120,00 \pm 45,48	120	\pm 29,72	83,33 \pm 132,29	0	\pm 86,43
Бедренная кость (<i>n</i> = 3) Femur (<i>n</i> = 3)	174,00 \pm 51,26	180	\pm 58,01	400,00 \pm 100,00	400	\pm 113,16
Берцовые кости (<i>n</i> = 8) Shin bones (<i>n</i> = 8)	191,50 \pm 56,39	180	\pm 39,07	362,50 \pm 226,38	300	\pm 156,87

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 10. Данные о времени операции и объеме кровопотери у пациентов 2-й группы при нерадикальном объеме операции**Table 10.** Duration of surgery and blood loss in patients form Group 2 who had non-radical surgery

Локализация Location	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение \pm стандартное отклонение Mean \pm standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение \pm стандартное отклонение Mean \pm standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
Осевой скелет (<i>n</i> = 9) Axial skeleton (<i>n</i> = 9)	207,78 \pm 163,54	150	\pm 106,84	1177,78 \pm 1288,44	400	\pm 841,76
Верхние конечности (<i>n</i> = 7) Upper extremities (<i>n</i> = 7)	74,86 \pm 31,15	60	\pm 23,07	0,00 \pm 0,00	0	0,00
Бедренная кость (<i>n</i> = 6) Femur (<i>n</i> = 6)	116,67 \pm 42,74	120	\pm 34,20	150,00 \pm 197,48	50	\pm 158,02
Берцовые кости (<i>n</i> = 7) Shin bones (<i>n</i> = 7)	69,29 \pm 21,30	60	\pm 15,78	0,00 \pm 0,00	0	0,00

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

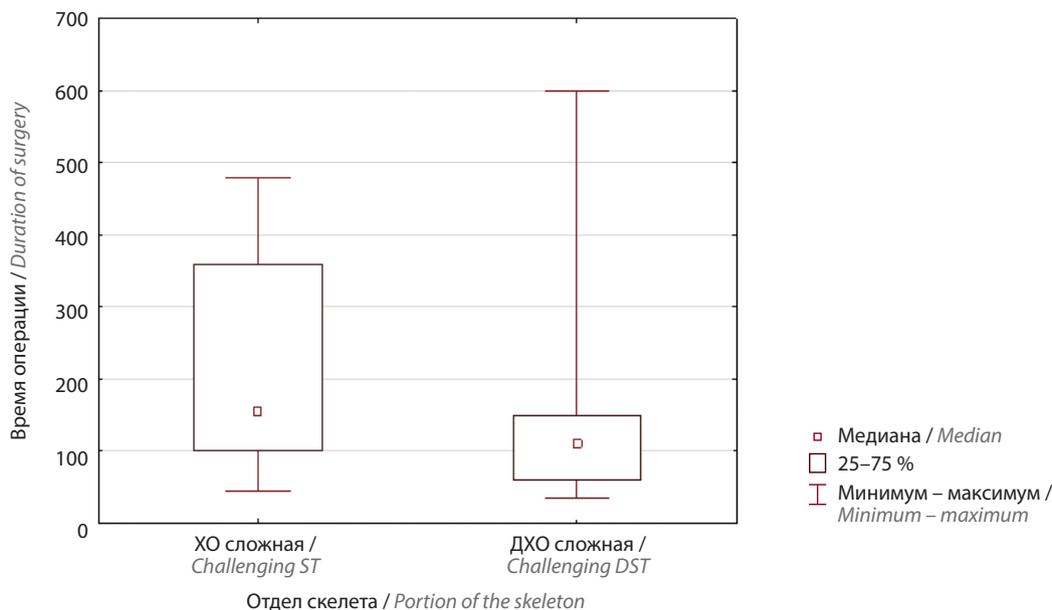


Рис. 2. Сравнение времени операции в 1-й и 2-й группах при анатомически сложной локализации опухоли; $p = 0,01353$. ХО сложная – хирургическая операция при сложной локализации опухоли, ДХО сложная – применение деносумаба и хирургическая операция при сложной локализации опухоли

Fig. 2. Comparison of the duration of surgery between Groups 1 and 2 in case of challenging tumor location; $p = 0.01353$. Challenging ST – challenging tumor location/surgical treatment alone; challenging DST – challenging tumor location/surgical treatment + denosumab

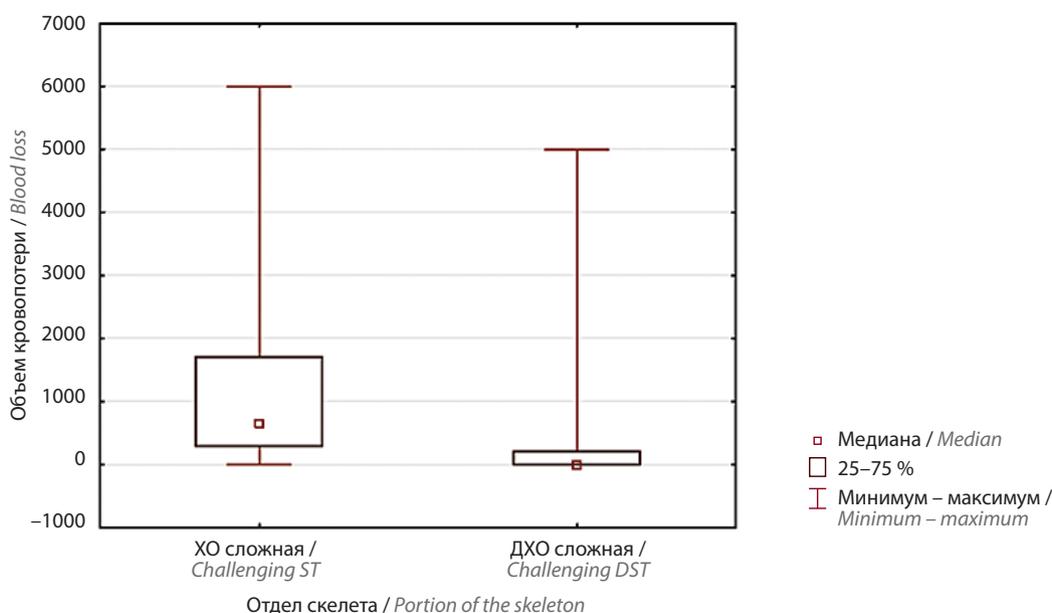


Рис. 3. Сравнение объема кровопотери в 1-й и 2-й группах при анатомически сложной локализации опухоли; $p = 0,0085$. ХО сложная – хирургическая операция при сложной локализации опухоли, ДХО сложная – применение деносумаба и хирургическая операция при сложной локализации опухоли

Fig. 3. Comparison of blood loss between Groups 1 and 2 in case of challenging tumor location; $p = 0.0085$. Challenging ST – challenging tumor location/surgical treatment alone; challenging DST – challenging tumor location/surgical treatment + denosumab

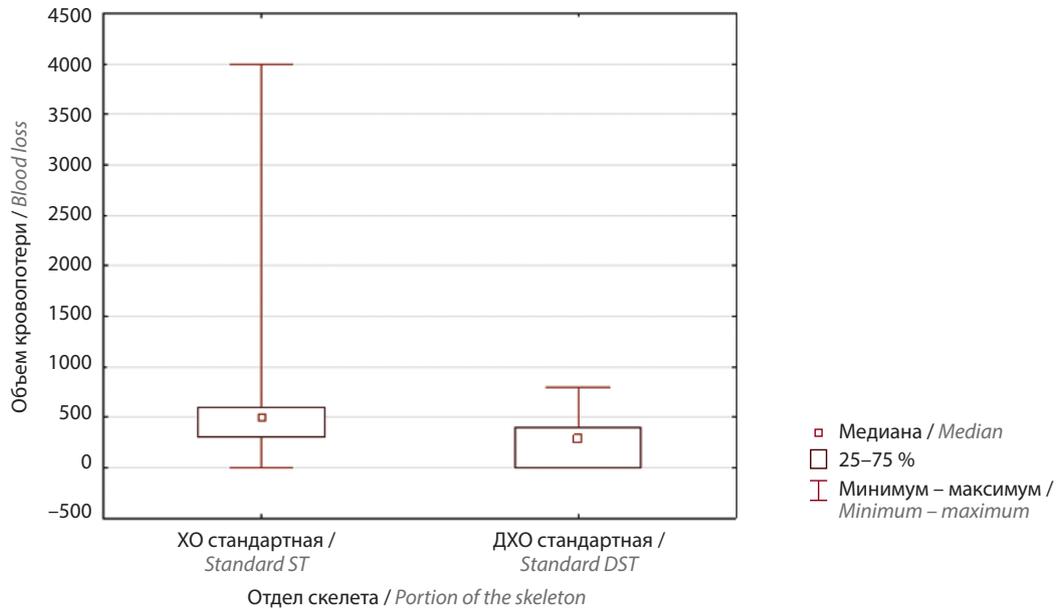


Рис. 4. Сравнение объема кровопотери в 1-й и 2-й группах при стандартной локализации опухоли; $p = 0,0001$. ХО стандартная – хирургическая операция, ДХО стандартная – применение деносумаба и хирургическая операция при стандартной локализации опухоли
Fig. 4. Comparison of blood loss between Groups 1 and 2 in case of standard tumor location; $p = 0.0001$. Standard ST – standard tumor location/surgical treatment alone; standard DST – standard tumor location/surgical treatment + denosumab

Частота местного рецидива при комбинированной терапии независимо от объема операции составила 29,2 % (19/65), что при сравнении с результатами хирургического лечения больше (18,1 %). Среднее время до развития местного рецидива во 2-й группе составило $10,3 \pm 2,6$ мес (от 2 до 53 мес), тогда как в 1-й группе – $31,4 \pm 36,6$ мес (от 1 до 144 мес).

Расчет статистической значимости частоты возникновения рецидива при хирургическом и комбинированном лечении был проведен с помощью таблицы сопряженности и методов непараметрической статистики (таблицы частот (2×2): статистики Хи/V/Фи-квадрат, Макнемара, точный критерий Фишера). Сравнение частоты рецидива заболевания при хирургическом и комбинированном лечении вне зависимости от объема операции представлено в табл. 11.

Различие частоты возникновения рецидива ГКО при хирургическом и комбинированном лечении по критерию Хи-квадрат ($p > 0,05$) и двустороннему критерию Фишера ($p > 0,05$) статистически незначимо, хотя при одностороннем критерии Фишера такое различие есть. Поскольку значения p очень близки к 0,05, следует признать, что при увеличении объема выборок оно, скорее всего, будет наблюдаться. Другая причина отсутствия различия может скрываться в сдвиге соотношения пациентов в сторону анатомически сложных локализаций во 2-й группе (например, отмечается большее количество случаев хирургического лечения ГКО крестца: 2 случая за 15 лет в 1-й группе и 5 случаев за 4 года во 2-й группе) и, соответственно, в сторону нерадикального хирургического лечения. Для подтверждения данной гипотезы был проведен анализ

Таблица 11. Сравнение частоты рецидива заболевания при хирургическом и комбинированном лечении вне зависимости от объема операции
Table 11. Comparison of recurrence rates between patients who had surgery alone and those who had combination treatment regardless of surgery volume

Группа Group	Наличие рецидива Recurrence	Отсутствие рецидива No recurrence	Всего Total
1-я	19	46	65
2-я	35	158	193

статистической значимости частоты возникновения рецидива заболевания в зависимости от объема операции в обеих группах.

Расчет статистической значимости частоты возникновения рецидива при операции в радикальном объеме в 1-й и 2-й группах был проведен также с помощью таблицы сопряженности и методов непараметрической статистики (таблицы частот (2×2): статистики Хи/В/Фи-квадрат, Макнемара, точный критерий Фишера). Сравнение частоты рецидива заболевания после радикального объема операции при хирургическом и комбинированном лечении представлено в табл. 12.

Различие частоты развития рецидива ГКО после радикального объема операции при хирургическом и комбинированном лечении по критерию Хи-квадрат ($p < 0,05$) и двустороннему критерию Фишера ($p < 0,05$) статистически значимо. Расчет статистической значимости частоты развития рецидива опухоли при нерадикальном объеме операции в 1-й и 2-й группах также был выполнен с помощью таблицы сопряженности и методов непараметрической статистики (таблицы частот (2×2): статистики Хи/В/Фи-квадрат, Макнемара, точный критерий Фишера). Сравнение частоты рецидива заболевания после нерадикального объема операции при хирургическом и комбинированном лечении представлено в табл. 13.

Статистически значимого различия частоты развития рецидива ГКО после нерадикального объема операции по критерию Хи-квадрат ($p > 0,1$) и двустороннему/одностороннему критерию Фишера ($p > 0,1$) в 1-й и 2-й группах не наблюдается.

Также мы проанализировали роль объема операции в развитии рецидива во 2-й группе и значимость других факторов при помощи логистической регрессии. В ходе однофакторного и многофакторного анализа выявлено, что на развитие рецидива заболевания при комбинированном лечении ГКО кости влияет хирургическое лечение в нерадикальном объеме ($p < 0,01$).

Такие же результаты выявлены в ходе анализа влияния факторов, представленных в материалах и методах, на время развития рецидива при комбинированном лечении, где нерадикальный объем операции является достоверно значимым фактором ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о необходимости более детального анализа результатов комбинированной терапии ГКО с использованием различного объема хирургического лечения.

В 50,8 % (33/65) случаев в связи с анатомической локализацией опухоли, объемом поражения и необходимостью щадящего хирургического лечения с соблюдением принципов абластики после неoadьювантной терапии деносумабом были выполнены хирургические вмешательства в нерадикальном объеме. Среднее время операции составило $99,1 \pm 50,8$ мин (от 35 до 270 мин), средний объем кровопотери – $193,8 \pm 528,7$ мл (от 0 до 2700 мл).

В случае выполнения нерадикальных операций в 1-й и 2-й группах выявлено статистически значимое снижение объема кровопотери во 2-й группе ($p < 0,05$). Это свидетельствует о том, что деносумаб способствует уменьшению объема кровопотери при хирургическом лечении ГКО кости в нерадикальном объеме (рис. 5).

Таблица 12. Сравнение частоты рецидива заболевания после радикального хирургического вмешательства при хирургическом и комбинированном лечении

Table 12. Comparison of recurrence rates after radical surgery between patients who had surgery alone and those who had combination treatment

Группа Group	Наличие рецидива Recurrence	Отсутствие рецидива No recurrence	Всего Total
1-я	20	140	160
2-я	0	32	32

Таблица 13. Сравнение частоты рецидива заболевания после нерадикального хирургического вмешательства при хирургическом и комбинированном лечении

Table 13. Comparison of recurrence rates after non-radical surgery between patients who had surgery alone and those who had combination treatment

Группа Group	Наличие рецидива Recurrence	Отсутствие рецидива No recurrence	Всего Total
1-я	15	13	28
2-я	19	14	33

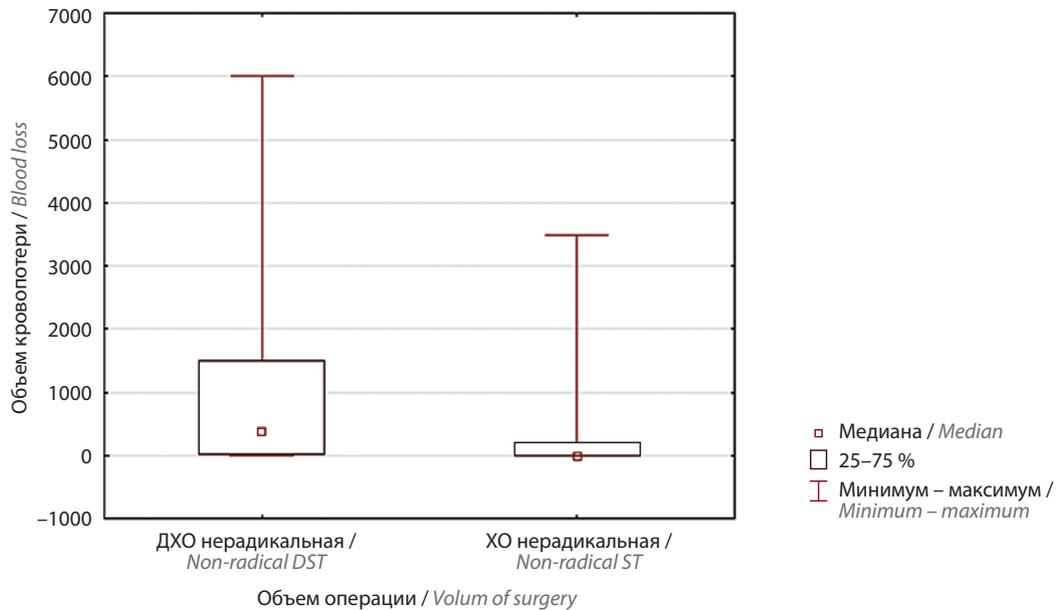


Рис. 5. Сравнение объема кровопотери в 1-й и 2-й группах при выполнении не радикального хирургического лечения; $p = 0,006537$. ХО не радикальная – хирургическая операция в не радикальном объеме; ДХО не радикальная – применение деносумага и хирургическая операция в не радикальном объеме

Fig. 5. Comparison of blood loss between Groups 1 and 2 in case of non-radical surgery; $p = 0.006537$. Non-radical ST – non-radical surgical treatment alone; non-radical DST – non-radical surgical treatment + denosumab

Частота местного рецидива при не радикальном хирургическом лечении во 2-й группе составила 57,6 % (19/33), медиана времени до развития местного рецидива при данном лечении – 12 мес (95 % доверительный интервал 7,5–16,5) (рис. 6).

При не радикальном хирургическом лечении повторных хирургических вмешательств по поводу осложнения операции не выявлено. Случаев развития метастазов в легкие при не радикальном хирургическом лечении во второй группе также не выявлено.

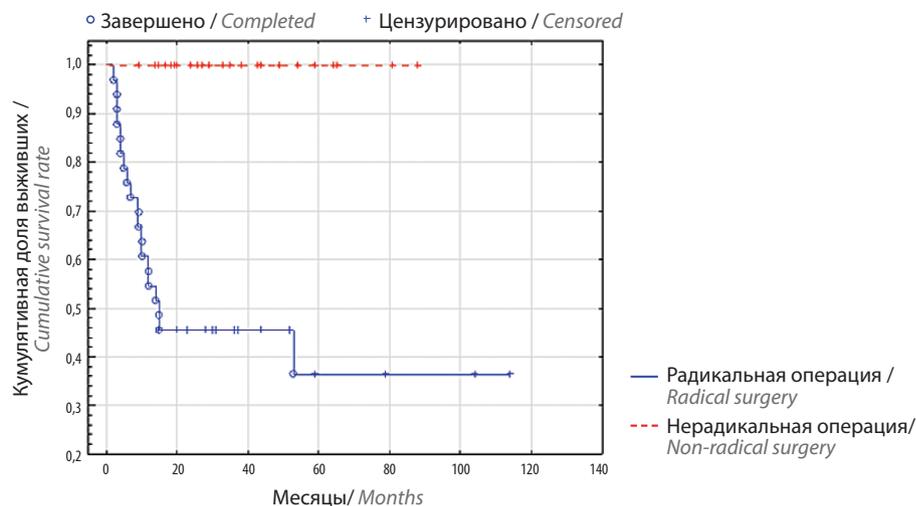


Рис. 6. Сравнение показателей безрецидивной выживаемости во 2-й группе в зависимости от объема операции

Fig. 6. Comparison of relapse-free survival in Group 2 depending on the volume of surgery

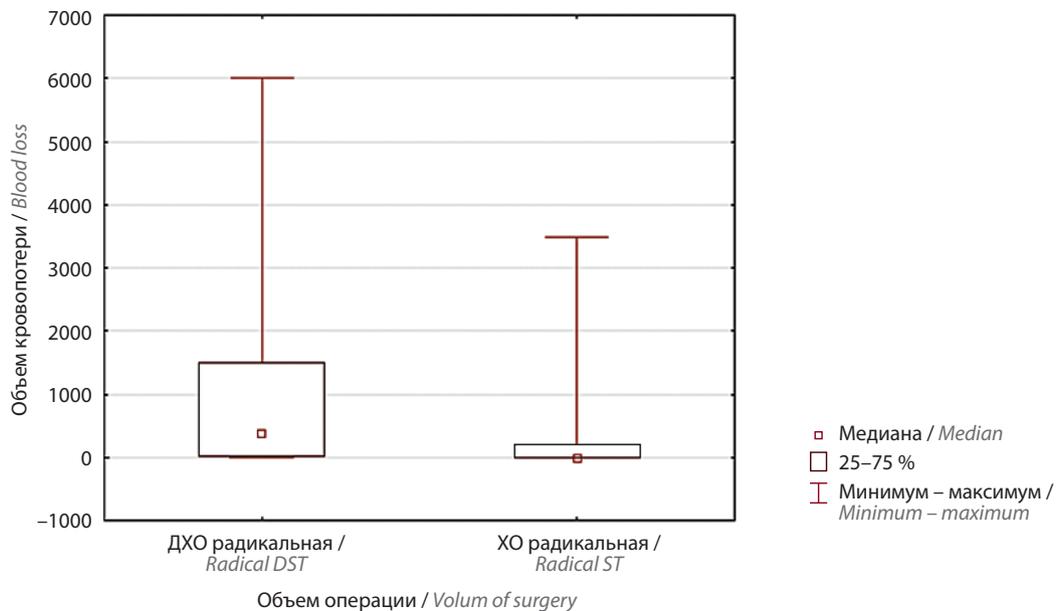


Рис. 7. Сравнение объема кровопотери в 1-й и 2-й группах при выполнении радикального хирургического лечения; $p = 0,00034$. ХО радикальная – хирургическая операция в радикальном объеме; ДХО радикальная – применение деносуаба и хирургическая операция в радикальном объеме

Fig. 7. Comparison of blood loss between Groups 1 and 2 in case of radical surgery; $p = 0.00034$. Radical ST – radical surgical treatment alone; radical DST – radical surgical treatment + denosumab

В 49,2 % (32/65) случаев в связи с анатомической локализацией опухоли, объемом поражения, наличием или угрозой патологического перелома было выполнено хирургическое лечение в радикальном объеме. Среднее время операции составило $195,9 \pm 138,6$ мин (от 40 до 600 мин), средний объем кровопотери – $640,9 \pm 1110,3$ мл (от 0 до 5000 мл).

При сравнении объема кровопотери в 1-й и 2-й группах в случае выполнения радикального хирургического лечения, так же как и при нерадикальной операции, выявлено статистически значимое снижение объема кровопотери во 2-й группе ($p < 0,05$). Это свидетельствует о положительном влиянии деносуаба на уменьшение объема кровопотери при проведении хирургического вмешательства в радикальном объеме (рис. 7).

Случаев возникновения рецидива заболевания при радикальном хирургическом лечении во 2-й группе не выявлено, как и случаев развития метастазов заболевания.

Стоит отметить результаты лечения тех пациентов, у которых после радикальной операции не было признаков заболевания, но которым выполнено хирургическое лечение осложнения предыдущего вмешательства. Частота развития осложнений после радикального хирургического лечения во 2-й группе составила 12,5 % (4/32), среднее время до развития осложнений после операции в радикальном объеме – $23,3 \pm 4,8$ мес (от 17 до 27 мес). В 3 случаях повторное хирургическое вмешательство проведено по поводу нестабильности эндопротеза. В 1 случае выполнена отсроченная реконструкция с пластикой дефекта аутотрансплантатом. Частота возникновения осложнений после хирургического вмешательства при комбинированном лечении составила 6,2 % (4/65).

При оценке влияния факторов, представленных в материалах и методах, на развитие осложнения в группе комбинированного лечения был использован метод логистической регрессии. При однофакторном

Таблица 14. Сравнение частоты осложнений после радикальной операции при хирургическом и комбинированном лечении

Table 14. Comparison of the incidence of complications after radical surgery between patients who had surgery alone and those who had combination treatment

Группа Group	Наличие рецидива Recurrence	Отсутствие рецидива No recurrence	Всего Total
1-я	59	101	160
2-я	4	28	32

и многофакторном анализе выявлено, что на развитие осложнения после хирургического лечения ГКО кости во 2-й группе влияет объем операции ($p < 0,05$). С учетом значительной разницы в частоте хирургических осложнений после радикального хирургического лечения в 1-й и 2-й группах (36,9 и 12,5 % соответственно) был проведен расчет статистической значимости этого показателя (табл. 14).

По всем критериям (Фишера, Хи-квадрат) отмечается статистически значимое различие частоты возникновения осложнений при хирургическом и комбинированном лечении ($p < 0,05$).

Обсуждение

Согласно рекомендациям, в том числе Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) и Европейского общества медицинской онкологии (European Society for Medical Oncology, ESMO), радикальное хирургическое вмешательство является предпочтительным методом лечения пациентов с ГКО с поражением костей [11, 12]. Около 80 % больных с первичной ГКО можно выполнять операции [13]. Однако в ряде случаев хирургическое лечение оказывает негативное влияние на функциональные результаты. При поражении костей таза и позвоночника выполнить радикальное хирургическое вмешательство технически сложнее. Нередко такие операции приводят к ухудшению качества жизни и необратимым неврологическим нарушениям. Также при выборе хирургического вмешательства необходимо учитывать высокий риск возникновения рецидива и то, что при каждом последующем случае рецидива возможности хирургического лечения значительно ограничиваются. Частота развития рецидивов колеблется от 10 до 75 % в зависимости от объема, локализации поражения и типа операции. Наиболее часто рецидивы возникают в осевом скелете [13].

С учетом общей тенденции к улучшению функциональных результатов после операции в настоящее время при планировании хирургического лечения предпочтение отдается менее обширным вмешательствам. Однако такой выбор связан с риском местного рецидива. По данным ретроспективных исследований, местные рецидивы при эксскохлеации опухоли возникают чаще, чем при более обширных операциях. Это подтверждают и результаты исследований с долгосрочным наблюдением [10, 14–16]. Согласно многочисленным данным, даже при применении местного адьюванта и выполнении расширенной эксскохлеации риск возникновения рецидива выше, чем при использовании агрессивных методов резекции [14]. В настоящее время в связи с появлением деносумаба объектом изучения многих исследований, в том числе нашего, является определение эффективности использования этого препарата в предоперационном режиме при лечении резектабельной ГКО кости.

По мнению ряда авторов, в большинстве случаев первичных или рецидивных внутрикостных поражений (например, I и II степени по классификации М. Сампанасси и соавт.) предпочтительнее выполнять расширенную внутриочаговую эксскохлеацию, при которой хирургические границы расширяются при применении местного адьюванта. Таким образом, осуществляется контроль за микроскопическими локальными отсевами заболевания на несколько миллиметров за пределами области эксскохлеации [17]. Применение расширенной эксскохлеации внутри очага поражения может привести к большому дефекту кости в зависимости от размера опухоли, что вызовет необходимость дополнительной фиксации. Выполнение только эксскохлеации приводит к частому возникновению местных рецидивов, поэтому использования одного этого подхода обычно недостаточно для локального контроля заболевания.

Резекция единым блоком или сегментарная резекция с реконструкцией или без нее обычно выполняются в случаях внекостного распространения опухоли и наличия патологического перелома (III стадия по классификации М. Сампанасси). Частота возникновения рецидивов при их использовании составляет менее 20 % [18]. Для пациентов с поражением проксимального отдела бедренной кости предпочтительно проводить резекцию единым блоком из-за высокого риска перелома после эксскохлеации и развития асептического некроза. Тем не менее в индивидуальном порядке можно выполнять эксскохлеацию опухоли с применением местного адьюванта, если такой подход может улучшить послеоперационные функциональные результаты и пациенты будут проинформированы о потенциально более высоком риске развития рецидива.

Патологический перелом сам по себе не является противопоказанием к эксскохлеации опухоли. Например в ходе метаанализа, проведенного в 2015 г., были проанализированы результаты лечения 3215 пациентов с ГКО, из которых у 580 (18 %) больных на момент постановки диагноза был патологический перелом. Исследование не показало различий в частоте возникновения рецидивов при резекции и эксскохлеации [19].

При поражениях проксимального отдела малоберцовой кости или дистального отдела локтевой кости, резекция которых не влияет на функциональные результаты, традиционно выполняют удаление единым блоком, поскольку после него если и требуется реконструктивный этап, то только в виде пластики мягких тканей.

В одном ретроспективном исследовании показано, что частота возникновения рецидивов при выполнении только эксскохлеации у пациентов с интракорткальным поражением низкая, но этот показатель выше у пациентов с внекостным распространением новообразования (7 и 29 % соответственно) [19]. По данным ряда авторов, при проведении эксскохлеации частота

развития рецидивов у больных с внекостным распространением достигала 36 % и могла быть выше при определенных локализациях поражения (например, дистальный отдел лучевой кости и проксимальный отдел бедренной кости) [10, 16, 20–23]. Однако с учетом доброкачественного характера ГКО выполнение эксскохлеации с применением местного адьюванта в отдельных случаях возможно, например при внекостном поражении, если данным объемом хирургического лечения способен улучшить послеоперационные функциональные результаты и пациент информирован о потенциально более высоком риске возникновения рецидива [14, 21, 22, 24–26].

Три четверти всех местных рецидивов развиваются в течение 2 лет, а остальные – в течение 5 лет [13, 15, 27, 28]. При каждом последующем хирургическом лечении объем операции увеличивается, а тактика лечения может стать более агрессивной.

В данной работе при анализе результатов только хирургического лечения в нерадикальном объеме в 1-й группе отмечается значительное уменьшение медианы времени до развития рецидива по сравнению с данным показателем после нерадикального хирургического лечения, выполненного по месту жительства. Она составляет 8 мес. Это может говорить о важности лечения редких нозологий в специализированных центрах. Частота возникновения рецидива после нерадикального хирургического лечения в 1-й группе составляет 53,6 %. Аналогичные данные представлены в мировой литературе. В этой группе были проведены эксскохлеации и краевые резекции с различным замещением дефекта и наблюдались разные локализации заболевания.

Результаты нашего исследования, как и данные других авторов, показывают, что важным фактором возникновения рецидива является анатомически сложная локализация опухоли вне зависимости от отдела скелета (это относится и к локализации новообразования в осевом скелете). Данный факт можно объяснить редкой встречаемостью сложной локализации опухоли и предпочтением других методов лечения. С развитием новых методик по замещению дефекта у пациентов, например, с поражением верхних конечностей (дистального отдела лучевой кости) стало возможным хирургическое лечение. Однако его использование как самостоятельного метода является недостаточным и неэффективным.

Применение деносумаба в неoadьювантном режиме основано на нескольких клинических исследованиях II фазы и других наблюдательных исследованиях, которые показали, что использование этого препарата в данном режиме приводит к уменьшению опухолевой массы и позволяет выполнять более точные и менее травмирующие хирургические вмешательства [5–9].

К недостаткам применения деносумаба в неoadьювантном режиме относится сложность определения

границ резекции, что очень важно при выборе хирургического доступа и тактики лечения, а также осложняет этот выбор [29]. По данным серии исследований С. Егган и соавт., неoadьювантное лечение деносумабом было фактором риска возникновения местного рецидива ($p < 0,0001$) на основании оценки результатов лечения 25 пациентов, которым были назначены предоперационное введение этого препарата и эксскохлеация опухоли [30]. Медиана наблюдения составила 42,1 мес, частота рецидивов – 60 % (15/25 пациентов) по сравнению с контрольной группой (16 % (36/222)), не получавшей деносумаба. В группе деносумаба были зарегистрированы большее число рецидивов заболевания ($p < 0,0001$) и более высокая стадия заболевания по классификации М. Сампранасси и соавт. ($p = 0,053$). Также ложе опухоли меньшее количество раз обрабатывалось фенолом ($p < 0,0001$). Вышесказанное могло повлиять на результаты исследования в пользу группы хирургического лечения.

С одной стороны, новый костный матрикс опухоли и утолщение кортикального слоя, которые развиваются на фоне лечения деносумабом, не позволяют хирургам определить истинный размер новообразования и могут увеличить риск возникновения местного рецидива при выполнении эксскохлеации (в пределах ложа опухоли) [31, 32]. С другой стороны, резекция единым блоком после применения деносумаба, по видимому, не приводит к увеличению риска местного рецидива. Таким образом, комбинированная терапия, включающая деносумаб и хирургическое вмешательство в расширенном объеме, скорее всего, приводит к лучшим онкологическим результатам [32, 33].

При анализе результатов лечения во 2-й группе (комбинированной терапии ГКО), предполагающего использование деносумаба в неoadьювантном режиме, отмечаются статистически лучшие результаты по шкалам ВАШ и Watkins по сравнению с результатами лечения в 1-й группе. Эти данные подтверждают эффективность комбинированного метода в снижении болевого синдрома.

Частота возникновения местного рецидива при комбинированном лечении вне зависимости от объема операции составила 29,2 %. Этот показатель выше, чем в 1-й группе. В ходе анализа было выявлено, что различие показателей частоты развития рецидива ГКО в 1-й и 2-й группах статистически незначимо. Это может быть связано с тем, что во 2-й группе было больше пациентов с анатомически сложной локализацией опухоли и чаще применялось хирургическое лечение в нерадикальном объеме. Поэтому был проведен дополнительный анализ статистической значимости рецидива в обеих группах в соответствии с объемом операции. Мы выявили, что при нерадикальном хирургическом лечении увеличение частоты возникновения местного рецидива во 2-й группе на 4 % статистически незначимо,

а снижение этого показателя при радикальном хирургическом вмешательстве во 2-й группе статистически значимо и составляет 0 %. Таким образом, можно предположить, что применение комбинированного метода лечения ГКО кости способствует снижению риска развития местного рецидива заболевания с учетом объема операции. В дальнейшем мы планируем проанализировать влияние длительности неoadьювантной терапии деносумабом на риск развития рецидива ГКО.

В ходе исследования было выявлено, что на возникновение рецидива заболевания при использовании только хирургического лечения ГКО кости влияют анатомически сложная локализация опухоли и нерадикальный объем операции. Также обнаружено, что на развитие рецидива во 2-й группе влияет только объем хирургического лечения ($p < 0,05$). Это подтверждает предположение о том, что во 2-й группе было больше пациентов с анатомически сложной локализацией опухоли. Во 2-й группе, в отличие от 1-й, не наблюдалось развития метастазов в легкие, что является хорошим результатом.

Важной частью нашей работы была оценка осложнений после хирургического лечения, в частности радикального. Выявлено статистически значимое снижение частоты осложнений (практически в 3 раза) после радикальной операции во 2-й группе по сравнению с 1-й группой. Было определено, что на развитие осложнений в 1-й группе влияют анатомически сложная локализация ГКО (в верхних или нижних конечностях) и хирургическое лечение в радикальном объеме. Согласно представленным данным, выполнение только хирургического вмешательства в радикальном объеме при анатомически сложных локализациях опухоли сопряжено с высоким риском послеоперационных осложнений. В ходе анализа результатов во 2-й группе выявлено, что на развитие осложнений после комбинированного лечения ГКО кости влияет только объем операции ($p < 0,05$). Полученные результаты заставляют задуматься о предпочтительности не только выбора комбинированной терапии при анатомически сложных локализациях опухоли (в том числе в верхних и нижних конечностях), но и более щадящего объема операции. Стоит отметить, что осложнений после нерадикального хирургического лечения во 2-й группе не выявлено, что может косвенно свидетельствовать о лучших функциональных результатах комбинированного метода лечения, а также сохранении качества жизни пациентов. К сожалению, в связи с недостаточностью ретроспективных данных об осложнениях после нерадикального хирургического вмешательства в 1-й группе сравнить показатели частоты возникновения осложнений после нерадикальной операции в 1-й и во 2-й группах не представляется возможным.

Стоит отметить, что время до развития рецидива или осложнения в 1-й группе больше, чем во 2-й группе.

Эти результаты связаны не только с выбором более щадящего объема хирургического лечения во 2-й группе ($p < 0,05$), но и с особенностями ретро- и проспективного сбора данных. Иными словами, во 2-й группе, набранной проспективно, проведение контрольных обследований после завершения лечения соблюдалось строго согласно дизайну исследования, тогда как в 1-й группе, набранной ретроспективно, отмечалось некоторое несоблюдение графика обследований (более редкие визиты пациентов).

Мы также проанализировали влияние комбинированного лечения на продолжительность операции и объем кровопотери. При локализации ГКО в осевом скелете выполнение как радикальной, так и нерадикальной операции связано с большей кровопотерей, чем при других локализациях. В 1-й группе в случае расположения опухоли в осевом скелете при нерадикальном хирургическом лечении кровопотеря была в 2 раза больше, чем при радикальном хирургическом вмешательстве. Такие результаты могут быть объяснены тем, что ГКО представляет собой богато васкуляризированное новообразование и состоит из кист с геморрагическим содержанием, поэтому при выполнении экскохлеации или краевой резекции опухоли, локализованной в осевом скелете, кровопотеря может быть больше, чем при удалении опухоли единым блоком. Во 2-й группе, напротив, при данной локализации ГКО и нерадикальном хирургическом лечении кровопотеря была меньше. Это может быть связано с терапией деносумабом, которая снижает кровоснабжение опухоли и, соответственно, уменьшает кровопотерю.

Мы проанализировали данное предположение следующим образом. В соответствии с наиболее часто используемым количеством введений деносумаба в неoadьювантном режиме все пациенты 2-й группы были разделены на 3 основные подгруппы: использование до 9 введений деносумаба, от 9 до 15 введений и более 15 введений. Также все больные были распределены в зависимости от сложности анатомической локализации и объема операции. Согласно данным, представленным в табл. 15–18, в случае анатомически сложной локализации ГКО при увеличении количества введений деносумаба отмечается уменьшение времени и объема кровопотери, при этом количество выполненных операций значительно больше по сравнению с 1-й группой (12 и 5 соответственно при более 15 введений деносумаба).

Наименьшие время операции и объем кровопотери представлены при применении от 9 до 15 введений деносумаба. Увеличение данных показателей при большем количестве введений препарата может быть объяснено двумя сложными случаями с самыми максимальными во 2-й группе временем операции и объемом кровопотери. Обе локализации связаны с поражением позвонков. При этом максимальная кровопотеря

Таблица 15. Время операции и объем кровопотери в зависимости от количества введенных деносуаба при стандартной анатомической локализации опухоли и радикальном объеме операции

Table 15. Duration of surgery and blood loss depending on the number of denosumab injections and standart anatomical tumor location in case of radical surgery

Количество введенных деносуаба Number of denosumab injections	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
<9 (n = 7)	194,2 ± 70,3	180	±52,0	528,6 ± 205,9	300	152,5
9–15 (n = 4)	186,8 ± 45,9	180	±44,9	300,0 ± 216,1	225	211,7
>15 (n = 3)	200,0 ± 62,5	180	±70,7	333,3 ± 57,7	285	65,3

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 16. Время операции и объем кровопотери в зависимости от количества введенных деносуаба при сложной анатомической локализации опухоли и радикальном объеме операции

Table 16. Duration of surgery and blood loss depending on the number of denosumab injections and challenging anatomical tumor location in case of radical surgery

Количество введенных деносуаба Number of denosumab injections	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
<9 (n = 4)	131,3 ± 108,9	87,5	±106,8	400,0 ± 734,9	80	720,1
9–15 (n = 8)	118,8 ± 51,0	117,5	±35,4	68,8 ± 143,8	90	99,6
>15 (n = 5)	283,2 ± 247,9	120	±217,3	1520,0 ± 2219,7	111	1945,6

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 17. Время операции и объем кровопотери в зависимости от количества введенных деносуаба при стандартной анатомической локализации опухоли и нерадикальном объеме операции

Table 17. Duration of surgery and blood loss depending on the number of denosumab injections and standart anatomical tumor location in case of non-radical surgery

Количество введенных деносуаба Number of denosumab injections	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
<9 (n = 2)	75,0 ± 21,2	75	±29,4	0,0 ± 0,0	30	–
9–15 (n = 4)	98,0 ± 17,2	96	±16,9	50,0 ± 57,74	95	56,6
>15 (n = 7)	118,3 ± 47,1	120	±34,9	128,6 ± 188,9	95	140,0

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

Таблица 18. Время операции и объем кровопотери в зависимости от количества введенных деносуаба при анатомически сложной локализации опухоли и нерадикальном объеме операции**Table 18.** Duration of surgery and blood loss depending on the number of denosumab injections and challenging anatomical tumor location in case of non-radical surgery

Количество введенных деносуаба Number of denosumab injections	Время операции, мин Duration of surgery, min			Объем кровопотери, мл Blood loss, mL		
	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI	Среднее значение ± среднее отклонение Mean ± standard deviation	Медиана Median	ДИ CI
<9 (n = 3)	131,7 ± 122,9	90	±139,1	916,7 ± 1544,6	70	1747,9
9–15 (n = 6)	175,0 ± 211,6	90	±169,3	641,7 ± 1403,0	90	1122,6
>15 (n = 12)	102,0 ± 71,2	60	±40,3	333,3 ± 666,7	60	377,2

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

во 2-й группе составила 5000 мл, тогда как в 1-й группе – 7500 мл при такой же локализации ГКО.

При анатомически стандартных локализациях ГКО и проведении радикальных операций меньшие время и объем кровопотери отмечались при использовании от 9 до 15 введенных деносуаба. При этом больше пролеченных случаев наблюдалось в подгруппе с использованием до 9 введенных препарата. Это объясняется тем, что при поражении дистального отдела бедренной кости и планировании радикального хирургического вмешательства при первых признаках стабилизации эффекта пациентам выполнялся 2-й этап лечения – операция.

При нерадикальном хирургическом лечении, несмотря на то что средние значения времени и объема кровопотери при длительности терапии деносуабом более 15 введенных больше, чем при меньшем введении препарата, стандартное отклонение каждого среднего значения говорит о значительной вариабельности этих значений. Таким образом, тенденцию к снижению объема кровопотери при большем количестве введенных деносуаба можно проследить в каждой из подгрупп.

Заключение

Гигантоклеточная опухоль – агрессивное доброкачественное новообразование кости, которое обычно возникает в 3-й и 4-й декадах жизни и встречается чаще у женщин. Для этого заболевания характерны высокая частота развития рецидивов и потенциальная инвалидность в связи с деструкцией кости и поражением крупных суставов. Таким образом, ГКО часто встречается у молодых пациентов, в том числе у женщин репродуктивного возраста. Этим больным

проводится неоднократное хирургическое вмешательство, снижающее качество жизни и нередко приводящее к инвалидизации.

Появление и использование деносуаба расширяют возможности ведения пациентов с ГКО. В группе комбинированного лечения отмечаются статистически значимо лучшие результаты терапии. Особенно это характерно при выполнении операций в радикальном объеме, который нередко требует замещения дефекта и приводит к функциональным нарушениям и осложнениям. При комбинированном лечении риск их возникновения снижается. Такие результаты могут косвенно свидетельствовать о лучшем качестве жизни пациентов с операбельной ГКО кости. Однако необходимо учитывать локализацию опухоли. Даже при комбинированном лечении операция в радикальном объеме в случае анатомически сложной локализации ГКО не всегда возможна. При этом риск развития осложнений или ухудшения качества жизни пациентов сохраняется.

Таким образом, необходимо продолжать изучение влияния длительности неoadьювантной терапии деносуабом на снижение риска развития рецидива ГКО. С учетом редкости поражения анатомически сложных отделов костей скелета нужно продолжать набор пациентов для исследования эффективности хирургического метода лечения как в сочетании с деносуабом, так и без него, а также проводить долгосрочное наблюдение в случаях длительного или пожизненного применения деносуаба при невозможности выполнения операции. Увеличить число наблюдений можно за счет создания единой информационной базы и анализа данных крупных онкологических, ортопедических и нейрохирургических клиник.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Rockberg J., Bach V.A., Amelio J. et al. Incidence trends in the diagnosis of giant cell. *J Bone Jt Surg* 2015;97(21):1756–66. DOI: 10.2106/JBJS.O.00156.
- Amelio J.M., Rockberg J., Hernandez R.K. et al. Population-based study of giant cell tumor of bone in Sweden (1983–2011). *Cancer Epidemiol* 2016;42:82–9. DOI: 10.1016/j.canep.2016.03.014.
- Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;4:3–10. [Aliyev M.D., Sushentsov E.A. Modern oncoortopedia. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2012;4:3–10. (In Russ.)].
- Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R. et al. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89(2):309–19. DOI: 10.1016/s0092-8674(00)80209-3.
- 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(9):901–8. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8.
- Rutkowski P., Gaston L., Borkowska A. et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone – multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(9):1384–90. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.03.020.
- 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(3):275–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3.
- 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(10):2149–54. DOI: 10.1093/annonc/mdv307.
- Chawla S., Blay J.-Y., Rutkowski P. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(12):1719–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1.
- Casali P.G., Bielack S., Abecassis N. et al. Bone sarcomas: ESMO–PaedCan–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:79–95. DOI: 10.1093/annonc/mdy310.
- Bone Cancer. Version 1. 2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Bone Cancer* 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf.
- Balke M., Ahrens H., Streitbuenger A. et al. Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135(1):149–58. DOI: 10.1007/s00432-008-0427-x.
- Campanacci M., Baldini N., Boriani S., Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Jt Surg Am* 1987;69(1):106–14.
- Klenke F.M., Wenger D.E., Inwards C.Y. et al. Giant cell tumor of bone: Risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(2):591–9. DOI: 10.1007/s11999-010-1501-7.
- Kivioja A.H., 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(1):86–93. DOI: 10.1080/17453670710014815.
- Becker W.T., Dohle J., Bernd L. et al. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy. *J Bone Jt Surg* 2008;90(5):1060–7. DOI: 10.2106/JBJS.D.02771.
- Mankin H.J., Hornicek F.J. Treatment of giant cell tumors with allograft transplants: a 30-year study. *Clin Orthop Relat Res* 2005;439:144–50. DOI: 10.1097/01.blo.0000174684.85250.b5.
- Labs K., Perka C., Schmidt R.G. Treatment of stages 2 and 3 giant-cell tumor. *Arch Orthop Trauma Surg* 2001;121(1–2):83–6. DOI: 10.1007/s004020000158.
- Salunke A.A., Chen Y., Chen X. et al. Does pathological fracture affect the rate of local recurrence in patients with a giant cell tumour of bone? A meta-analysis. *Bone Jt J* 2015;97–B(11):1566–71. DOI: 10.1302/0301-620X.97B11.35326.
- Oliveira V.C., Heijden L. van der, Geestl I. C.M. van der et al. Giant cell tumours of the small bones of the hands and feet: Long-term results of 30 patients and a systematic literature review. *Bone Jt J* 2013;95–B(6):838–45. DOI: 10.1302/0301-620X.95B6.30876.
- Tsakamoto S., Mavrogenis A.F., Tanzi P. et al. Similar local recurrence but better function with curettage versus resection for bone giant cell tumor and pathological fracture at presentation. *J Surg Oncol* 2019;119(7):864–72. DOI: 10.1002/jso.25391.
- Klenke F.M., Wenger D.E., Inwards C.Y. et al. Recurrent giant cell tumor of long bones: Analysis of surgical management. *Clin Orthop Relat Res* 2011;469(4):1181–7. DOI: 10.1007/s11999-010-1560-9.
- Errani C., Ruggieri P., Asenzio M.A.N. et al. Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution. *Cancer Treat Rev* 2010;36(1):1–7. DOI: 10.1016/j.ctrv.2009.09.002.
- Wang H.C., Chien S.H., Lin G.T. Management of grade III giant cell tumors of bones. *J Surg Oncol* 2005;92(1):46–51. DOI: 10.1002/jso.20338.
- Lackman R.D., Hosalkar H.S., Ogilvie C.M. et al. Intralesional curettage for grades II and III giant cell tumors of bone. *Clin Orthop Relat Res* 2005;438:123–7. DOI: 10.1097/01.blo.0000180051.27961.c3.
- Lackman R.D., Crawford E.A., King J.J., Ogilvie C.M. Conservative treatment of campanacci grade III proximal humerus giant cell tumors. *Clin Orthop Relat Res* 2009;467(5):1355–9. DOI: 10.1007/s11999-008-0583-y.
- Haskell A., Wodowoz O., Johnston J.O. Metachronous multicentric giant cell tumor: A case report and literature review. *Clin Orthop Relat Res* 2003;412:162–8. DOI: 10.1097/01.blo.0000068770.86536.e1.
- Ghert M.A., Rizzo M., Harrelson J.M., Scully S.P. Giant-cell tumor of the appendicular skeleton. *Clin Orthop Relat Res* 2002;400:201–10. DOI: 10.1097/00003086-200207000-00025.
- Errani C., Tsukamoto S., Mavrogenis A.F. How safe and effective is denosumab for bone giant cell tumour? *Int Orthop* 2017;41(11):2397–400. DOI: 10.1007/s00264-017-3536-9.
- Errani C., Tsukamoto S., Leone G. et al. Denosumab may increase the risk of local. *J Bone Jt Surg Am* 2018;100(6):496–504. DOI: 10.2106/JBJS.17.00057.
- Traub F., Singh J., Dickson B.C. et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. *Eur J Cancer* 2016;59:1–12. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.006.
- Müller D.A., Beltrami G., Scoccianti G. et al. Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone—a case series. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):1–7. DOI: 10.1186/s12957-016-1034-y.
- 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(5):526–33. DOI: 10.3171/2014.10.SPINE13937.

Вклад авторов

А.А. Тарарыкова: разработка концепции и дизайна исследования, сбор и обработка материала, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.А. Феденко: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;

Э.Р. Мусаев, А.К. Валиев: проведение операций, разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;

Е.А. Сушенцов, Д.И. Софронов: проведение операций, сбор и обработка материала;

Р.М. Кабардаев, А.В. Соколовский: проведение операций, сбор и обработка материала.

Authors' contributions

A.A. Tararykova: research concept and design, material collection and processing, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.A. Fedenko: research concept and design, editing;

E.R. Musaev, A.K. Valiev: performing operations, research concept and design, editing;

E.A. Sushentsov, D.I. Sofronov: performing operations, material collection and processing;

R.M. Kabardaev, A.V. Sokolovskii: performing operations, material collection and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Тарарыкова / A.A. Tararykova: <https://orcid.org/0000-0002-5548-3295>

А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>

Э.Р. Мусаев / E.R. Musaev: <https://orcid.org/0000-0002-1241-3019>

Д.И. Софронов / D.I. Sofronov: <https://orcid.org/0000-0001-9557-3685>

А.К. Валиев / A.K. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-2038-3729>

Р.М. Кабардаев / R.M. Kabardaev: <https://orcid.org/0000-0001-9482-2504>

А.В. Соколовский / A.V. Sokolovskii: <https://orcid.org/0000-0002-8181-019X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 14.08.2021. **Принята к публикации:** 15.09.2021.

Article submitted: 14.08.2021. **Accepted for publication:** 15.09.2021.