

Деносумаб. Опыт применения в качестве консервативной терапии гигантоклеточной опухоли кости

А.Н. Махсон, М.Ю. Щупак, А.В. Бондарев

Московская городская онкологическая больница № 62

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль, таргетная терапия, деносумаб

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО), или остеобластокластома, встречается в 15–20% всех случаев доброкачественных опухолей костей.

Современный взгляд на ГКО основан на открытии нового механизма остеокластогенеза в 1997 г. Стромальные клетки ГКО в настоящий момент широко известны как основной неопластический и пролиферирующий компонент опухоли и секретируют различные хемокины, включая белки-хемоаттрактанты моноцитов и SDF-1 фактор, которые привлекают моноциты из кровеносного русла и способствуют их миграции в опухолевую ткань. Эти моноциты в конечном счете превращаются в остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки и вызывают гиперэкспрессию RANK и RANKL, резорбируют кость, приводя к остеолузу.

Цель работы. Изучение возможности лекарственного лечения ГКО кости.

Материалы и методы. Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), тем самым препятствуя активации единственного рецептора RANKL. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

В исследование включены 18 пациентов в возрасте от 16 до 65 лет – 13 женщин и 5 мужчин. После установления диагноза начиналась консервативная терапия препаратом деносумаб в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций на 1-, 8-, 15-, 28-й дни первого месяца терапии с последующим переходом на введение 1 раз в 28 дней в той же дозе в течение 18 мес.

Результаты и обсуждение. На фоне терапии у всех пациентов отмечается положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома, восстановление опорной функции конечности. Рентгенологически через 1,5–2 мес лечения отмечалось уменьшение мягкотканного компонента опухоли, появление ободка склероза вокруг очага деструкции, консолидация патологического перелома при его наличии, уплотнение внутренней структуры опухоли.

Выводы. 1. Деносумаб является патогенетически обоснованным методом консервативного лечения ГКО кости. Данный вид терапии является методом выбора при лечении нерезектабельных или условно резектабельных опухолей с локализацией поражения в костях таза, крестце, позвонках. 2. Необходимо продолжение протокола для набора достаточного количества пациентов и оценки отдаленных результатов лечения.

Введение

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО), или остеобластокластома, – опухоль скелета, относящаяся к опухолям с неопределенным потенциалом злокачественности. Встречается в 15–20% всех случаев доброкачественных опухолей костей, при этом в возрасте до 12 лет практически не выявляется. Пик заболеваемости приходится на возрастную группу 18–40 лет, с примерно одинаковой частотой

поражает лиц обоего пола. Наиболее частая локализация – длинные трубчатые кости конечностей, при этом до 60–70% опухолей локализуются в эпифизах и эпиметафизах бедренной и большеберцовой костей. Впервые опухоль была описана Cooper и Travers в 1818 г. и отнесена к группе сарком. В середине XX века опухоль считалась доброкачественной, но, по данным ряда авторов, выделялись злокачественные варианты. В настоящее время в связи с применением иммуногистохимических (ИГХ) методов исследования из группы злокачественных гигантоклеточных опухолей стало возможным выделение злокачественных фиброзных гистиоцитом, которые имеют схожую микроскопическую картину

Адрес для корреспонденции

Махсон А.Н.
E-mail: machson@mail.ru

и, вероятнее всего, составляли группу злокачественных ГКО.

Клиническая картина при ГКО неспецифична. Чаще всего заболевание манифестирует дискомфортом в области развития опухоли, с течением времени присоединяется болевой синдром, связанный с нагрузкой и на первых этапах достаточно хорошо купирующийся приемом нестероидных противовоспалительных анальгетиков. Если обращению к врачу предшествовала травма, то пациентам часто диагностируют «ушибы» и «растяжения», не выполняя рентгенологического исследования. В отсутствие адекватного лечения клиническая симптоматика прогрессирует, присоединяются боли покоя и ночные боли. Контрактуры сустава при расположении опухоли возле суставного конца кости, как правило, не возникает, ограничение подвижности связано с болевым синдромом.

Рентгенологически, как правило, определяется эксцентрически расположенный очаг деструкции с некоторым вздутием кости, истончением кортикального слоя, местами он может прерываться или вообще не прослеживаться. При локализации в костях таза и позвонках контуры, как правило, нечеткие. Иногда в структуре очага можно выявить оссификацию и склероз фиброзных септ в виде крупноячеистой сети. Перифокального остеосклероза, как правило, не определяется.

До настоящего времени методом выбора в лечении ГКО считался хирургический. Различные варианты краевых и сегментарных резекций с замещением дефекта ауто- и аллотрансплантатами и эндопротезами широко применялись и применяются в клинической практике.

По данным ряда авторов, рецидивы составляют от 15 до 25% после хирургического лечения [2, 3]. При этом имеется достаточно четкая зависимость между вариантом оперативного лечения и частотой рецидива. Так, при экскохлеации опухоли частота рецидивов может достигать 46%, при краевой резекции — 30%, при сегментарной резекции — 6,6%. При этом частота осложнений, связанных с оперативным пособием при лечении первичных опухолей, составляет 13%, а для рецидивных опухолей превышает 38%. Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения дает до 22% рецидивов [1]. В настоящий момент хирургическое лечение, как правило, дополняется химическим или физическим воздействием на стенки сформированной полости после резекции. Ряд клиник использует фенол в различных концентрациях [4], жидкий азот [5], электрокоагуляцию [6]. С одной стороны, это позволяет уменьшить частоту рецидивов до 6–10%, однако приводит к росту числа осложнений со стороны раны.

Современный взгляд на ГКО основан на открытии нового механизма остеокластогенеза в 1997 г.

Это изменило понимание патофизиологии гигантоклеточной опухоли и привело к открытию нового, основанного на механизме опухолевой прогрессии лечения. Молекулярные патофизиологические аспекты ГКО характеризуются пролиферацией мезенхимальных стромальных клеток-предшественников кости, которые эффективно запускают и поддерживают преимущественный остеокластогенез вместо дифференциации на остеобласты и остециты. Основываясь на новых данных ГКО, это преимущественно остеокластогенная стромальная опухоль кости (*predominantly osteoclastogenic stromal tumor POST of bone*).

Начиная с открытия ключевых сигнальных молекул, управляющих формированием остеокластов, в 1997 г., последние исследования проливают свет на взаимодействие между клетками-предшественниками кости и моноцитами/макрофагами. Имя «гигантоклеточная» дано под ненамеренным впечатлением, что гигантские клетки являются основным новообразовавшимся компонентом опухоли. В соответствии с текущими клеточными и молекулярными представлениями — стромальные клетки основной компонент опухоли. Резорбирующие гигантские клетки — это продукт взаимодействия между стромальными клетками и привлеченными моноцитами, которые впоследствии трансформируются в опухолевые остеокласты.

ГКО хорошо изучены с точки зрения рентгенологической и гистологической картины. Многоядерные гигантские клетки, очевидно, являющиеся продуктом пролиферации одноядерных клеток, составляют постоянную и очевидную часть опухоли. Клеточные маркеры дают положительную реакцию с CD45 в многоядерных гигантских клетках, что выдает их принадлежность к моноцитам/макрофагам. Также выявляется гиперэкспрессия рецепторов к лиганду активаторов ядерного фактора-В (RANKL) и стромального фактора (SDF)-1.

Стромальные клетки ГКО в настоящий момент широко известны как основной неопластический и пролиферирующий компонент опухоли. Они часто формируют остеоид, что наводит на мысль об их способности дифференцироваться в остеобласты. Они также продуцируют большое количество хемоаттрактантов, которые привлекают моноциты и трансформируют их в резорбирующие гигантские клетки. Стромальные клетки секретируют различные хемокины, включая белки-хемоаттрактанты моноцитов и SDF-1 фактор, которые привлекают моноциты из кровеносного русла и способствуют их миграции в опухолевую ткань. Эти моноциты в конечном счете превращаются в остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки. Моноциты экспрессируют RANK и стромальные клетки ГКО экспрессируют RANKL, что в свою очередь является необходимым для дифференцировки зрелых остео-

кластов и их активации в присутствии ко-фактора макрофагального колониестимулирующего фактора M-CSF. Остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки резорбируют кость, приводя к остеолиту [7].

Цель работы

Изучение возможности использования новых лекарственных препаратов для консервативного лечения гигантоклеточной опухоли кости.

Материалы и методы

Деносумаб (Эксджива®) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL), тем самым препятствуя активации единственного рецептора RANKL – активатора ядерного фактора κВ (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости [8].

В исследование включены 18 пациентов в возрасте от 16 до 65 лет – 13 женщин и 5 мужчин. У трех пациентов установлен диагноз рецидива гигантоклеточной опухоли кости, у остальных имелся первичный опухолевый процесс. Всем пациентам выполнялась морфологическая верификация диагноза на основании исследования операционного материала после различных вариантов резекции или по данным трепан-биоптата. После установления диагноза начиналась консервативная терапия препаратом деносумаб (Эксджива®) в дозе 120 мг в виде подкожных инъекций на 1-, 8-, 15-, 28-й дни первого месяца терапии с последующим переходом на введение 1 раз в 28 дней в той же дозе. На старте лечения, после первого месяца и по окончании лечения обязательный рентгенологический контроль эффективности. В течение всего срока терапии пациенты в обязательном порядке получают препараты кальция в дозе 500 мг в сут и витамина D₃ в дозе 500 МЕ в сут. Терапия препаратом проводится в течение 18 мес, после чего пациент остается под динамическим наблюдением. Оценивается рентгенологическая картина и клинические проявления. Старт протокола 16.05.12 г.

Наиболее часто опухолевое поражение наблюдалось в бедренных костях (7 пациентов – 38,9%), у 4 (22,2%) были поражены кости таза, у 4 (22,2%) – большеберцовая, у 1 (5,5%) – кости стопы, у одного лучевая кость и у одного пациента кости кисти.

Результаты и обсуждение

Намеченный план терапии выполняется полностью. Мотивация пациентов на лечение высокая. На фоне терапии у всех пациентов отмечается положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома, восстановление опорной функции конечности, увеличение объема движений в рядом расположенном суставе. Рентгенологически через 1,5–2 мес лечения отмечалось уменьшение мягкотканного компонента опухоли, появление ободка склероза вокруг очага деструкции, консолидация патологического перелома при его наличии, восстановление целостности и непрерывности кортикального слоя, уплотнение внутренней структуры опухоли. Нарастающее склерозирование и фиброзирование очага при сохранении исходных размеров отмечалось и при последующих рентгенологических исследованиях, спустя год от начала лечения картина стабилизировалась. За время наблюдения наиболее частым осложнением (у 2 пациентов) отмечены судороги мышц нижних конечностей, связанные с периодической гипокальциемией, что потребовало увеличения дозы препаратов кальция для ежедневного приема. Других осложнений не задокументировано.

На момент публикации 6 пациентов закончили терапию. 5 пациентов выполнили весь план лечения (18 мес), у одного пациента выполнена корригирующая операция на костях стопы после года терапии из-за невозможности носить обувь. При этом во время операции отмечалось практически полное отсутствие кровоточивости из ткани опухоли, восстановление кортикального слоя на всей окружности поражения, склерозирование и фиброзирование ткани опухоли. Это позволило выполнить краевую резекцию опухоли с электрокоагуляцией ложа опухоли и аллопластикой замороженным кортикальным трансплантатом. При плановом морфологическом исследовании во всем объеме препарата выявлено 4 многоядерные гигантские клетки, что свидетельствует о практически полном патоморфозе опухоли. Спустя 6 мес с момента операции рентгенологически установлена консолидация трансплантата, полное восстановление функции, данных за рецидив опухоли не получено.

У одного пациента с ГКО левой седалищной кости через 3 мес после окончания лечения отмечено возобновление болевого синдрома, по данным контрольного КТ диагностирован продолженный рост опухоли. Пациентке возобновлена терапия деносумабом, болевой синдром купирован, отмечается уменьшение мягкотканного компонента опухоли, обсуждается вопрос о дальнейшей тактике.

Четверо пациентов наблюдаются от 1 до 6 мес без признаков прогрессирования заболевания.



С ПРЕПАРАТОМ ЭКСДЖИВА ВЫ МОЖЕТЕ ЛУЧШЕ ЗАЩИТИТЬ ПАЦИЕНТОВ ОТ КОСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ^{1*}

ПРИЦЕЛЬНО. ЭФФЕКТИВНО. НАДЕЖНО.

Литература: 1. Lipton A, et al. Eur J Cancer; 2012; 48: 3082–3092.

*Эксджива достоверно увеличивает время до возникновения первого костного осложнения: на 8,2 месяца и достоверно уменьшает риск возникновения первого костного осложнения на 17% (HR, 0.83 [95% CI, 0.76–0.90]; $p < 0.001$) по сравнению с золедроновой кислотой.

Данные комплексного анализа исследований 3 фазы, включающих пациентов с раком молочной железы, раком предстательной железы, другими солидными опухолями и множественной миеломой.¹

Эксджива (деносумаб)

Активное вещество: 120 мг деносумаба в 1,7 мл раствора (70 мг/мл). Код АТХ: M05BX04

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Профилактика осложнений со стороны костной ткани (патологические переломы, облучение кости, компрессия спинного мозга или хирургическое вмешательство на кости) у взрослых с солидными опухолями, метастазирующими в кость. Лечение гигантоклеточной опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со сформировавшимся скелетом. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Тяжелая нелеченная гипонатальцемия. Беременность и период кормления грудью. Детский возраст до 18 лет (по показанию – профилактика осложнений со стороны костной ткани). Дети до 12 лет и с несформировавшимся скелетом (по показанию – лечение гигантоклеточной опухоли кости).

ООО «Амджен» 123317, Россия, г. Москва, Пресненская наб., 8, стр.1
Тел.: +7(495)745-0478. Факс: +7(499)995-1965.

www.amgen.com

www.amgen.ru DMO-RUS-AMG-189-2014-June-P

ЭКСДЖИВА
(деносумаб)

AMGEN
Oncology



Выводы

Деносумаб является патогенетически обоснованным методом консервативного лечения гигантоклеточной опухоли кости. Данный вид терапии является методом выбора при лечении нерезектабельных или условно резектабельных опухолей с локализацией поражения в костях таза, крестце, позвонках.

Клиническая эффективность лечения высокая, на фоне терапии отмечается быстрое восстановление функции конечности, регресс болевого синдрома.

Побочные эффекты имеют низкую частоту и не носят угрожающего характера.

Необходимость хирургического пособия, его объем и сроки дискутабельны.

Необходимо продолжение протокола для набора достаточного количества пациентов и оценки отдаленных результатов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трапезников Н.Н. и др. Опухоли костей (Библиотека практического врача. Злокачественные новообразования). М., «Медицина», 1986.
2. Чаклин В.Д. Опухоли костей и суставов. М., «Медицина», 1974.
3. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых: Руководство для врачей. М., «Медицина», 2001.
4. Dürr H.R. et al. Phenol as an adjuvant for local control in the treatment of giant cell tumour of the bone. *Europ. Journal. Surgery Oncology*. 1999, v. 25 (6), p. 610-618.
5. Malawer M.M. et al. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term followup study. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1999.
6. Ward W.G. et al. Customized treatment algorithm for giant cell tumor of bone: report of a series. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2002.
7. Yuhree Kim et al. Modern Interpretation of Giant Cell Tumor of Bone: Predominantly Osteoclastogenic Stromal Tumor. *Clin. Orthop. Surg. J.* 2012.
8. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России. М., АстраФармСервис. 2013.

Статья поступила 09.08.2014 г., принята к печати 23.10.2014 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

DENOSUMAB. EXPERIENCE OF CONSERVATIVE TREATMENT GIANT CELL BONE TUMOR

Mahson A.N., Schupak M.U., Bondarev A.V.

Moscow City Cancer Hospital No 62

Key words: Giant-cell tumor, target therapy, denosumab

Giant-cell bone tumor (GCT) make up 15–20% all cases non-malignant bone tumor. Treatment opportunities based on new understanding mechanism of osteoclastogenesis. Denosumab – fully humanized monoclonal antibody (IgG2) to RANK ligand. Blocking of RANK ligand prevent bone resorption and increasing bone mass 18 patients conclude in study. From 16 to 65 y.o. 13 female and 5 male. Histological verification in all case. 120mg Denosumab per cutaneous injection in 1,8,15,28 days of first month and after that 1 injection per 28days. Treatment duration – 18 month.

In all cases we have good and quick response – reduce pain, function recovery. X-ray picture after 2 month therapy show osteosclerosis of bone lesion and cortical layer recovery.

Conclusion Denosumab is a good treatment fore GCT. In case of unresected lesion and difficult localization may be is the single. More patients and time is need to further research