DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-23-28



Комбинированное лечение гигантоклеточной опухоли костей

И.Р. Сафин^{1, 2}, А.Ю. Родионова¹, Д.В. Рукавишников¹, Р.Ш. Хасанов², Р.Н. Сафин¹

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Минздрава Республики Татарстан»; Россия, 420029 Казань, Сибирский тракт, 29;

²Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 420012 Казань, ул. Муштари, 11

Контакты: Ильдар Рафаилевич Сафин safin74@bk.ru

Введение. Гигантоклеточная опухоль относится к новообразованиям с неопределенным потенциалом злокачественности и имеет локально агрессивное течение. Внутриочаговые резекции, выполняемые по поводу гигантоклеточной опухоли длинных трубчатых костей, сопровождаются развитием рецидива в 30–46 % случаев. Сочетание патогенетической терапии с оперативным вмешательством позволяет снизить частоту рецидивов при операбельных опухолях после краевых и внутриочаговых резекций, а при неоперабельных новообразованиях – обеспечить локальный контроль и купировать болевой синдром.

Цель исследования – проанализировать результаты комбинированного лечения пациентов с гигантоклеточной опухолью костей.

Материалы и методы. В Республиканском клиническом онкологическом диспансере Минздрава Республики Татарстан проходят комбинированное лечение 13 пациентов с гигантоклеточной опухолью в возрасте от 20 до 63 лет. На ноябрь 2021 г. 7 больных завершили лечение.

Результаты. Шести из 7 пациентов, завершивших лечение, выполнена операция (1 пациент отказался от хирургического вмешательства). Пяти пациентам проведена внутриочаговая резекция опухоли с пластикой остеоиндуктивным материалом BoneMedic-S, 1 пациентке с гигантоклеточной опухолью седалищной кости – резекция седалищной кости без реконструкции. Один больной с распространенной опухолью (поражение крестца) получает поддерживающее лечение.

Заключение. Использование комбинированного подхода в лечении гигантоклеточной опухоли костей позволяет выполнить функционально-сберегающее, органосохранное оперативное вмешательство, а также значительно уменьшить риск развития рецидива и злокачественной трансформации новообразования.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль кости, деносумаб, внутриочаговая резекция

Для цитирования: Сафин И.Р., Родионова А.Ю., Рукавишников Д.В. и др. Комбинированное лечение гигантоклеточной опухоли костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(4):23–8. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-23-28.

COMBINED TREATMENT OF GIANT CELL BONE TUMOR

I.R. Safin^{1, 2}, A.Yu. Rodionova¹, D.V. Rukavishnikov¹, R.Sh. Khasanov², R.N. Safin¹

¹Republican Clinical Oncological Dispensary, Ministry of Health of Republic of Tatarstan; 29 Siberian Tract, Kazan 420029, Russia;

²Kazan State Medical Academy — branch of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; 11 Mushtari St., Kazan 420012, Russia

Contacts: Ildar Rafailovich Safin safin74@bk.ru

Introduction. Giant cell tumor refers to tumors with an uncertain malignancy potential, has a locally aggressive course. Intra-focal resections performed for a giant cell tumor of long tubular bones are accompanied by the development of relapse in 30–46 % of cases. The combination of pathogenetic therapy with surgical intervention makes it possible to reduce the frequency of relapses in operable tumors after marginal and intra-focal resections, and in inoperable tumors to provide local control and relieve pain.

Objective – to analyze the results of combined treatment of patients with giant cell bone tumor.

Materials and methods. In the conditions of Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, 13 patients aged 20 to 63 years are in the process of combined treatment of a giant cell tumor. As of November 2021, 7 patients have completed treatment.

Results. Among the 7 patients who completed treatment, 6 people were operated on (1 patient refused surgery). In 5 patients, intra-focal resection of the tumor with osteoinductive material "BoneMedic-S" was performed, in 1 patient with a giant cell tumor of the sciatic bone, resection of the sciatic bone was performed without reconstruction. 1 patient with a widespread tumor (sacral lesion) receives supportive treatment.

Conclusion. The combined approach in the treatment of giant-cell bone tumor allows performing a functional-saving, organ-preserving surgical intervention, significantly reducing the risk of tumor recurrence and its malignant transformation.

Key words: giant cell tumor of bone, denosumab, intra-focal resection

For citation: Safin I.R., Rodionova A.Yu., Rukavishnikov D.V. et al. Combined treatment of giant cell bone tumor. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2021;13(4):23–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-4-23-28.

Введение

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) относится к новообразованиям с неопределенным потенциалом злокачественности и имеет локально агрессивное течение. В настоящее время, по классификациям Всемирной организации здравоохранения (2013) и Т.П. Виноградовой (1960), выделяют доброкачественные (61 % случаев), первично злокачественные (32,7 % случаев) и вторично злокачественные ГКО (6,3 % случаев) [1]. Во многих классификациях опухолей фигурирует отдельная клинико-морфологическая форма – доброкачественная метастазирующая ГКО, которая в структуре заболеваемости гигантоклеточной опухолью составляет около 2 %. Злокачественная ГКО представляет собой саркому низкой степени злокачественности (G₁). Ее доля среди всех ГКО равна 5–10 % [2]. Согласно концепции P.J. McGrath (1972) [3] злокачественная ГКО в зависимости от механизма канцерогенеза может быть первично злокачественной (синхронной), вторично злокачественной (метахронной) и эволюционно злокачественной (метахронной).

До настоящего времени основным методом лечения ГКО было хирургическое вмешательство [4]. Частота развития рецидивов заболевания после оперативного лечения, по данным различных авторов, составляет 15—30 %. В подавляющем большинстве случаев хирургические вмешательства выполнялись в объеме краевых и сегментарных резекций различных вариантов с пластикой послеоперационного дефекта ауто- и аллотрансплантатами, а также эндопротезами (модульными и индивидуальными) [5]. Реже выполняли экскохлеацию опухоли.

Частота развития рецидива зависела от радикальности хирургического вмешательства [6]. При экскохлеации опухоли она достигала 46 %, при краевой резекции — 30 %, при сегментарной резекции — 6,6 % [7]. После лучевой терапии рецидивы ГКО возникали в 22 % случаев. С целью уменьшения вероятности развития рецидива после экскохлеации опухоли в ряде клиник используют фенол, жидкий азот, электрокоагуляцию и ультразвуковую обработку ложа опухоли [8]. Это позволяет снизить частоту рецидивирования

заболевания до 6-10%, но приводит к увеличению числа осложнений со стороны послеоперационной раны.

Изменение подходов к лечению ГКО произошло в 1997 г., когда был открыт новый механизм остеокластогенеза и определен патогенез развития этой опухоли (рис. 1). Для ГКО характерна пролиферация мезенхимальных стромальных клеток-предшественников кости, которые эффективно запускают и поддерживают остеокластогенез. Открытия ключевых сигнальных молекул, управляющих формированием остеокластов в 1997 г., а также дальнейшие исследования сформировали представление о взаимодействии клеток-предшественников кости и моноцитов/макрофагов.

В соответствии с текущими клеточными и молекулярными представлениями стромальные клетки являются основным компонентом ГКО. Резорбирующие гигантские клетки — это продукт взаимодействия стромальных клеток и моноцитов, которые впоследствии трансформируются в опухолевые остеокласты. Многоядерные гигантские клетки составляют основную массу опухоли. Клеточные маркеры дают положительную реакцию с CD45 в многоядерных гигантских клетках, что свидетельствует об их принадлежности к моноцитам/макрофагам. Также выявляется гиперэкспрессия рецепторов к лиганду активаторов ядерного фактора-В (RANKL) и стромального фактора (SDF-1). Стромальные клетки ГКО часто формируют остеоид. Они также секретируют различные хемокины, включая белки-хемоаттрактанты моноцитов и SDF-1, которые способствуют миграции моноцитов из кровеносного русла в опухолевую ткань [12]. Моноциты экспрессируют рецептор-активатор ядерного транскрипционного фактора NF-kB (RANK), стромальные клетки ГКО экспрессируют RANKL, что, в свою очередь, является необходимым для дифференцировки зрелых остеокластов и их активации в присутствии кофактора колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF). Остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки резорбируют кость, что приводит к деструкции костной ткани.

Понимание вышеописанных механизмов патогенеза позволило синтезировать и применить таргетный препарат, который ингибирует образование, активацию

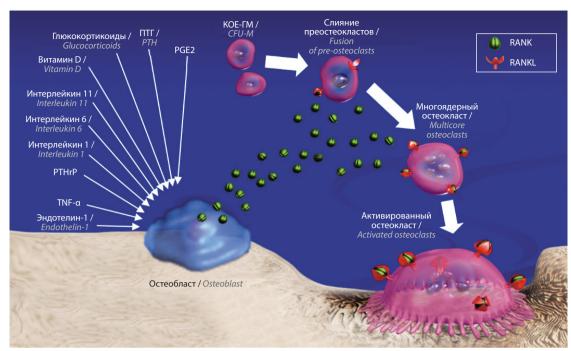


Рис. 1. Остеокластогенез. TNF- α – фактор некроза опухоли α ; PTHrP - белок, связанный с паратиреоидным гормоном; ПТГ – паратиреоидный гормон; PGE $_2$ – простагландин E_2 ; RANK – рецептор-активатор ядерного фактора каппа-B; RANKL – лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B (адаптировано из [9–11])

Fig. 1. Osteoclastogenesis. TNF- α – tumor necrosis factor α ; PTH – parathyroid hormone; PTHrP - parathyroid hormonerelated protein; PGE₂ – prostaglandin E₂; RANK – Receptor activator of nuclear factor kappa-B; RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (adapted from [9–11])

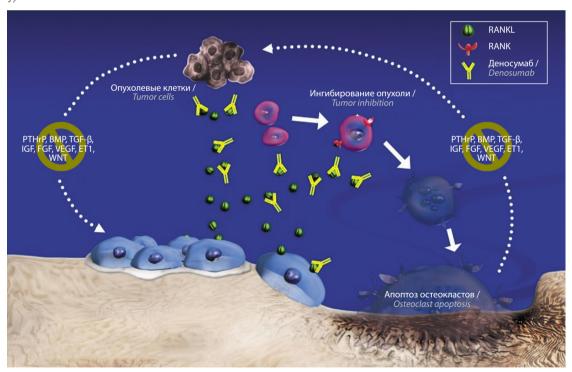


Рис. 2. Механизм действия деносумаба. PTHrP — белок, связанный с паратиреоидным гормоном; BMP — костные морфогенетические протеины; TGF-β — трансформирующий фактор роста β; IGF — инсулиноподобный фактор роста, FGF — фактор роста фибробластов; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов; ET1 — эндотелин-1; RANK — рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В; RANKL — лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В (адаптировано из [14])

Fig. 2. Mechanism of action of denosumab. TGF- β – transforming growth factor β ; IGF – insulin-like growth factor; PTHrP – parathyroid hormone-related protein; BMP – bone morphogenetic proteins; FGF – fibroblast growth factor; VEGF – vascular endothelial growth factor; ET1 – endothelin-1; RANK – Receptor activator of nuclear factor kappa-B; RANKL – Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (adapted from [14])

и снижает продолжительность существования остеокластов. В 2010 г., после проведения клинических исследований, был зарегистрирован деносумаб, представляющий собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANKL и препятствующее активации единственного рецептора RANKL - RANK, расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK подавляет процесс созревания, функционирования и выживания остеокластов (рис. 2). В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию, увеличивает массу и прочность кости. По данным Р. Rutkowski [13], использование этого препарата в неоадъювантном режиме позволяет снизить частоту развития местных рецидивов до 18 %.

Материалы и методы

В Республиканском клиническом онкологическом диспансере Минздрава Республики Татарстан проходят комбинированное лечение 13 пациентов с ГКО (7 женщин и 6 мужчин в возрасте от 20 до 63 лет). Таргетная терапия гигантоклеточной опухоли начата в 2017 г. На ноябрь 2021 г. 7 пациентов завершили лечение. У 1 пациентки после нерадикального оперативного вмешательства в условиях травматологического отделения возник рецидив. Во всех случаях диагноз был верифицирован в ходе выполнения открытой биопсии опухоли, кроме пациентки с рецидивом заболевания, диагноз которой был подтвержден при пересмотре гистологического материала, полученного в ходе первичной операции.

Наиболее часто встречались поражения дистальных эпиметафизов костей предплечья (6 случаев) и проксимального эпиметафиза большеберцовой кости (2 случая). Также выявлены поражения седалищной кости, проксимального эпиметафиза плечевой кости, дистального эпиметафиза бедренной кости, латеральной лодыжки малоберцовой кости, крестца (по 1 пациенту). У 1 больного с ГКО эпиметафиза большеберцовой кости имелся состоявшийся патологический перелом без смещения костных отломков.

После верификации диагноза в ходе консилиума с участием хирурга-онколога, химиотерапевта и радиотерапевта для каждого пациента был разработан план лечения. Перед началом терапии проводились рентгенография и компьютерная томография (КТ) пораженного сегмента конечности. Из данной схемы лечения исключены пациенты с ГКО длинных трубчатых костей с выраженным экстраоссальным компонентом, вовлекающим большой объем мягких тканей, а также пациенты с состоявшимся патологическим переломом кости со смещением отломков. Им проводили резекционные вмешательства с реконструктивным этапом.

Результаты

Всем 13 пациентам после постановки диагноза была начата терапия деносумабом в дозе $120\,\mathrm{Mr}$ в виде подкожных инъекций на 1-й, 8-й, 15-й и 28-й дни 1-го месяца терапии с последующим переходом на введение 1 раз в 28 дней в той же дозе. В течение всего срока лечения больные в обязательном порядке получали препараты кальция в дозе $500\,\mathrm{Mr/cyr}$ и витамина D3 в дозе $500\,\mathrm{ME/cyr}$ (под контролем уровня Ca^{2+} в крови). Всего проводилось от 10 до 22 введений препарата.

Эффективность лечения оценивали по данным рентгенографии пораженного сегмента конечности, которую проводили 1 раз в 3 мес, и КТ, которую выполняли 1 раз в 6 мес. При анализе результативности терапии учитывали степень формирования ободка склероза вокруг очага деструкции кости, наличие изменения структуры опухоли (уплотнение) и восстановления целостности кортикального слоя (при его разрушении). Из 7 пациентов, завершивших лечение, были прооперированы 6 человек (1 пациент отказался от хирургического вмешательства). Пяти больным выполнена внутриочаговая резекция опухоли с пластикой остеоиндуктивным материалом BoneMedic-S, 1 пациентке с ГКО седалищной кости проведена резекция седалищной кости без реконструкции.

В ходе оперативного вмешательства у 4 пациентов, получивших 18 введений деносумаба, выявлено формирование плотных септ, а у 1 пациента, получившего 10 инъекций препарата, данное явление не наблюдалось. Гипокальциемии и других осложнений не было обнаружено ни у одного больного. При гистологическом исследовании удаленного препарата у всех прооперированных пациентов отмечен полный лечебный патоморфоз с элиминацией гигантских клеток. Больные находятся под динамическим наблюдением согласно приказу Минздрава России № 116н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при онкологических заболеваниях».

Сроки наблюдения составили от 2 до 16 мес. У всех прооперированных пациентов не было отмечено признаков прогрессирования заболевания. Один больной с ГКО крестца (поражение S1—S3) находится на поддерживающей терапии (введение деносумаба 1 раз в 3 мес). У него не наблюдаются признаки прогрессирования заболевания, и при этом отмечается полное отсутствие болевого синдрома.

Ниже представлен клинический случай комбинированного лечения ГКО большеберцовой кости.

Клиническое наблюдение

Пациентка П., 1970 года рождения. После травмы коленного сустава в декабре 2018 г. у больной появились периодические боли в области правого коленного сустава. Обследована у травматолога: выявлено очаговое поражение правой большеберцовой кости. Данные рентгенографии



Рис. 3. Рентгенограмма пациентки П. после 18 курсов терапии деносумабом

Fig. 3. Radiograph of patient P. after 18 courses of denosumab therapy

коленного сустава при поступлении: справа в верхней трети большеберцовой кости определяется участок деструкции ячеистого характера с небольшим вздутием, довольно четкими неровными контурами размерами $\sim 6.3 \times 7.7$ см (рис. 3). 15 апреля 2019 г. в условиях Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан выполнена открытая биопсия опухоли правой большеберцовой кости. Результат планового гистологического исследования (№ 12928/2019): гигантоклеточная опухоль кости. При иммуногистохимическом исследовании (№2381) отмечается негативная реакция с S100 и MDM2, а также СD68-очаговая позитивная реакция в гигантских многоядерных клетках. Гистологическая картина гигантоклеточной опухоли правой большеберцовой кости. Пациентка получила 16 курсов таргетной терапии деносумабом. Каждые 3 мес проводился рентгенологический контроль.

По данным рентгенографии в динамике наблюдается нарастание ободка склероза. Клинически наблюдается отсутствие болевого синдрома. Решено продолжить терапию (до 22 курсов) с последующим КТ-контролем. По результатам серии КТ правого коленного сустава после 22 введений деносумаба: контуры костей ровные и четкие, их структура неоднородна за счет наличия в проксимальном эпиметафизе правой большеберцовой кости участка литической деструкции размерами 55 × 65 × 66 мм с костными трабекулами; кость вздута, заполнена мягкотканным компонентом, распространяющимся по длиннику кости; мягкие ткани без видимых изменений, периостальные наслоения не выражены.

Пациентке выполнена внутриочаговая резекция (экскохлеация) опухоли верхней трети правой большеберцо-



Рис. 4. Рентгенограмма пациентки П. после оперативного лечения

Fig. 4. Radiograph of patient P. after surgical treatment

вой кости с пластикой остеоиндуктивным материалом. По результатам планового гистологического исследования удаленного препарата: полная элиминация гигантских многоядерных клеток, наличие фокусов формирования костного матрикса, обширных очагов некроза и кровоизлияний, воспалительной инфильтрации. Послеоперационный период без осложнений. Функция коленного сустава удовлетворительная. Период наблюдения—5 мес. По данным рентгенографии (рис. 4) и КТ признаков продолженного роста опухоли не выявлено.

Заключение

Использование комбинированного подхода в лечении ГКО костей позволяет выполнить функционально-сберегающее, органосохранное оперативное вмешательство, а также значительно уменьшить риск развития рецидива и злокачественной трансформации новообразования. Побочные эффекты возникают редко и не угрожают жизни пациентов. Патологический перелом без смещения отломков при ГКО длинных трубчатых костей не является противопоказанием к терапии деносумабом в неоадъювантном режиме. Однако в случае ГКО проксимального отдела бедренной кости, осложненной патологическим переломом, вопрос о назначении неоадъювантного лечения становится дискуссионным в связи со значительным ухудшением соматического статуса пациентов данной группы из-за выраженного ограничения подвижности. В связи с вышесказанным при выборе ГКО данной локализации приоритет следует отдавать хирургическому лечению.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1. Виноградова Т.П. Опухоли костей. М.: Медицина, 1973. 336 с. [Vinogradova T.P. Bone tumors. Moscow: Medicine, 1973. 336 p. (In Russ.)].
- 2. Блудов А.Б., Неред А.С., Замогильная Я.А., Кочергина Н.В. Гигантоклеточная опухоль кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2014;1: 16—34. [Bludov A.B., Nered A.S., Zamogilnaya Ya.A., Kochergina N.V. Giant cell tumor of the bone. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2014;1:16—34. (In Russ.)].
- 3. McGrath P.J. Giant-cell tumour of bone: an analysis of fifty-two cases. J Bone Joint Surg Br 1972;54(2):216–29.
- 4. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 640 с. [Zatsepin S.T. Bone pathology of adults: a guide for doctors. Moscow: Medicine, 2001. 640 р. (In Russ.)].
- 5. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2012;4: 3—10. [Aliev M.D., Sushentsov E.A. Oncoorthopedics today. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone

- and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2012;4:3–10. (In Russ.)].
- 6. Махсон А.Н., Щупак М.Ю., Бондарев А.В. Деносумаб. Опыт применения в качестве консервативной терапии гигантоклеточной опухоли кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2014;2:31—8. [Mahson A.N., Schupak M.U., Bondarev A.V. Denosumab. Experience of conservative treatment giant cell bone tumor. Sarkomy kostej, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2014;2:31—8. (In Russ.)].
- Gao Z., Yin J.-Q., Xie X.-B. et al. Local control of giant cell tumors of the long bone after aggressive curettage with and without bone cement BMC Musculoskeletal Disorders 2014;15(1):330.
 DOI: 10.1186/1471-2474-15-330.
- Malawer M.M., Bickels J., Meller I. et al. Cryosurgery in the treatment of giant cell tumor. A long-term followup study. Clin Orthop Relat Res 1999;359:176–88.
 DOI: 10.1097/00003086-199902000-00019.
- Boyle W.J., Simonet W.S., Lacey D.L. et al. Osteoclast differentiation and activation.

- Nature 2003;423(6937):337–42. DOI: 10.1038/nature01658.
- Clines G.A., Mohammad K.S., Bao Y. et al. Dickkopf Homolog 1 Mediates Endothelin-1-Stimulated New Bone Formation. Mol Endocrinol 2007;21(2):486–98.
 DOI: 10.1210/me.2006-0346.
- Hofbauer L.C., Schoppet M. Create a file for external citation management software. JAMA 2004;292(4):490–5. DOI: 10.1001/jama.292.4.490.
- 12. Atkins G.J., Haynes D.R., Graves S.E. et al. Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors J Bone Miner Res 2000;15(4):640–9. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.4.640.
- 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.
- Roodman D. Mechanisms of bone metastasis. N Engj J Med 2004;350:1655–64.
 DOI: 10.1056/NEJMra030831.

Вклад авторов

И.Р. Сафин: сбор и обработка данных, написание первоначального варианта статьи;

А.Ю. Родионова, Д.В. Рукавишников: сбор и обработка данных, анализ научной работы;

Р.Ш. Хасанов: разработка концепции исследования;

Р.Н. Сафин: сбор и обработка материала.

Author's contributions

I.R. Safin: data collection and processing, writing the initial version of the article;

A.Yu. Rodionova, D.V. Rukavishnikov: data collection and processing, analysis of scientific work;

R.Sh. Khasanov: developing the concept desing;

R.N. Safin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Р. Сафин / I.R. Safin: https://orcid.org/0000-0001-7728-4863

Д.В. Рукавишников / D.V. Rukavishnikov: https://orcid.org/0000-0002-0564-3270

Р.Н. Сафин / R.N. Safin: https://orcid.org/0000-0003-0585-7727

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

 $\label{lem:conflict} \textbf{Conflict of interest.} \ \ \text{The authors declare no conflict of interest.}$

Соблюдение прав пациентов. Все пациенты дали письменное информированное согласие на публикацию результатов и своих данных. **Compliance with patient rights.** All patients signed a written informed agreement for publication results and personal information.

Статья поступила: 08.11.2021. Принята к публикации: 09.12.2021. Article submitted: 08.11.2021. Accepted for publication: 09.12.2021.