

Эффективность и безопасность длительной и непрерывной терапии деносумабом при неоперабельной или распространенной гигантоклеточной опухоли кости

А.А. Тарарыкова¹, А.А. Феденко², Э.Р. Мусаев³, А.К. Валиев¹, К.А. Борзов¹, Е.А. Сушенцов¹, Д.И. Софронов¹, А.В. Соколовский¹, К.А. Дзампаев⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

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

³ГБУЗ «Московская государственная онкологическая больница № 62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143423 Московская обл., Красногорский р-н, п/о Степановское, пос. Истра, 27;

⁴ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Контакты: Анастасия Алексеевна Тарарыкова anastasiatararykova@gmail.com

Введение. Гигантоклеточная опухоль кости является относительно редким местно-агрессивным остеолитическим образованием костей скелета неопределенного характера течения: частота рецидивов достигает 70 %, а отдаленные метастазы развиваются в 2–6 % случаев. В настоящее время применение деносумаба является терапией выбора для пациентов с нерезектабельным или распространенным заболеванием. Однако эффективность, продолжительность, схема введения и прежде всего безопасность непрерывного введения этого препарата до сих пор не установлены.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности непрерывной терапии деносумабом при неоперабельной гигантоклеточной опухоли кости или метастатическом поражении, в том числе с переходом на терапию 1 раз в 3 мес.

Материалы и методы. В исследование в период с 2005 по 2020 г. включены 40 пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, наблюдавшихся в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Средний возраст больных составил $33,6 \pm 13,1$ года (18–64 года), соотношение женщин и мужчин – около 2,1 : 1. Наиболее часто опухоль локализовалась в длинных костях нижних конечностей (22,5 %), крестце (22,5 %), длинных костях верхних конечностей (17,5 %), позвоночнике (17,5 %), тазе (10%) и других областях. Анатомически сложные локализации встречались в 70 % случаев, из них первичные опухоли – в 27,5 %. У 37,5 % пациентов наблюдались метастазы в легкие. Для оценки эффекта лечения каждые 3 мес в течение первых 2–3 лет, а затем 1 раз в 6 мес выполняли компьютерную томографию/магнитно-резонансную томографию контрольной зоны. Терапия деносумабом проводилась по схеме: 120 мг подкожно в 1-й, 8-й, 15-й и 28-й дни 1-го месяца и далее 1 раз в 28 дней. После 2 лет ежемесячного лечения и подтвержденной стабилизации заболевания назначалась поддерживающая терапия 1 раз в 3 мес. Все пациенты ежедневно дополнительно получали кальций и витамин D.

Результаты. Средний срок наблюдения составил $52,8 \pm 41,3$ мес (3–219 мес). Среднее количество инъекций деносумаба было равно 25 ± 16 (4–85). Стабилизация эффекта на основании клинко-рентгенологических данных наступала в среднем через 12 ± 8 (4–32) инъекций. Гипокальциемия зарегистрирована в 1 (2,5 %) случае. Отмечалось значительное улучшение состояния по шкале Карновского, визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и Watkins ($p < 0,001$). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 70,1 % (95 % доверительный интервал 55,7–88,0), медиана не достигнута. Прогрессирование заболевания наблюдалось только в подгруппах нарушения введения деносумаба или его отмены (32,5 %). Трехлетняя выживаемость без прогрессирования в этих подгруппах составила 10 % (95 % доверительный интервал 15,5–64,1). В подгруппе непрерывного введения деносумаба, в том числе с переходом на поддерживающую терапию, признаков прогрессирования не выявлено.

Заключение. В исследовании впервые продемонстрированы безопасность и эффективность непрерывного применения деносумаба при нерезектабельной или распространенной гигантоклеточной опухоли, в том числе при поддерживающей терапии 1 раз в 3 мес. Однако необходимы дальнейшие исследования с целью наблюдения за долгосрочной эффективностью и безопасностью данного препарата.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль, деносумаб, опухоль кости, непрерывная терапия, поддерживающая терапия, гипокальциемия, нерезектабельная опухоль кости

Для цитирования: Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. и др. Эффективность и безопасность длительной и непрерывной терапии деносумабом при неоперабельной или распространенной гигантоклеточной опухоли кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2023;15(1):57–65. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-57-65

SAFETY AND EFFECTIVENESS OF CONTINUOUS DENOSUMAB FOR UNRESECTABLE OR ADVANCED GIANT CELL TUMOR

A.A. Tararykova¹, A.A. Fedenko², E.R. Musaev³, A.K. Valiev¹, K.A. Borzov¹, E.A. Sushentcov¹, D.I. Sofronov¹, A.V. Sokolovskii¹, K.A. Dzampayev⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

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

³Moscow Oncological Hospital No. 62 of the Moscow Department of Health, 27, Istra, p/o Stepanovskoe, Krasnogorskiy Region, Moskovskaya oblast', 143423, Russia;

⁴People's Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia

Contacts: Anastasia Alekseevna Tararykova anastasiatararykova@gmail.com

Introduction. Giant cell tumor of bone is a relatively rare, locally aggressive osteolytic skeletal neoplasm with uncertain behavior: recurrence rates up to 70 % and distant metastases occur 2–6 % of cases. Nowadays denosumab is the choice of therapy for patients with unresectable or advanced disease. However, the efficiency, duration or administration and most of all safety of continuous denosumab are not established.

Materials and methods. Forty advanced or unresectable giant cell tumor cases were observed from 2005 till 2020 in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology. The average age of pts was $33,6 \pm 13,1$ years (18–64), and the women and men ratio was about 2,1 : 1. The most commonly affected sites were long bones of the lower extremities (22,5 %), sacrum (22,5 %), long bones of the upper extremities (17,5 %), spine (17,5 %), pelvis (10 %) and others. 70 % of cases were anatomically compounded due to tumor localization and 27,5 % of cases were primary disease. 37,5 % of cases were with pulmonary metastases. Patients underwent computed tomography / magnetic resonance imaging every 3 months during the first three years and then once every six months. Patient received subcutaneous denosumab 120 mg every 4 weeks with a loading dose of 120 mg subcutaneous on study days 8 and 15. After 2 years monthly therapy and confirmed stabilization effect patient then received maintenance therapy: once in three months injection. All patients received daily calcium and vitamin D supplement.

Results. Median follow-up was $52,8 \pm 41,3$ months (3–219 months). The average denosumab injections were 25 ± 16 (4–85). Clinical and radiographically stabilization of the effect occurred on average at 12 ± 8 (4–32) injections. Hypocalcemia was registered in one case (2,5 %). There was significant improvement of Karnofsky scale, Visual analogue scale (VAS) and Watkins scale ($p < 0.001$). 5-year progression-free survival for was 70.1 % (95 % confidence interval 55.7–88.0), the median was not reached. Progression of disease was observed only in subgroup with violations in denosumab administration or its cancellation (32,5 %). 3-year progression-free survival in subgroup with violations in denosumab administration or its cancellation was 10 % (95 % confidence interval 15.5–64.1). In subgroup with continuous denosumab and once in three months injection after 2 years monthly therapy there was no signs of progression.

Conclusions. In this study we showed evidence of safety and effectiveness of continuous denosumab for unresectable or advanced giant cell tumor even with once in three months injection therapy. Denosumab for advanced giant cell tumor of bone became a choice of treatment, but we need further investigation for observation long term denosumab effectiveness and complications.

Keywords: giant cell tumor, denosumab, bone tumor, continuous therapy, maintenance therapy, hypocalcemia, unresectable bone tumor

For citation: Tararykova A.A., Fedenko A.A., Musaev E.R. et al. Safety and effectiveness of continuous denosumab for unresectable or advanced giant cell tumor. Sarkomy kostei miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2023;15(1):57–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-57-65

Введение

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) представляет собой доброкачественное новообразование, которое имеет местно-агрессивный характер и вызывает деструкцию костей. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 г., это заболевание относится к опухолям неопределенного характера, однако ввиду его характерного течения применяется тактика

лечения, использующаяся при доброкачественном процессе, т. е. не требующая, например, применения высокодозной химиотерапии, как при остеосаркомах [1]. Тем не менее ГКО обладает низким метастатическим потенциалом (до 3–5 %), но в 5–10 % случаев происходит ее злокачественная трансформация в остеосаркому, злокачественную фиброгистиоцитому или фибросаркому, что значительно ухудшает прогноз заболевания [1].

Существуют разные подходы в лечении ГКО, но хирургическое вмешательство является предпочтительным [2]. В 50 % случаев, а по некоторым литературным источникам — в 50–70 % случаев, после оперативного лечения наблюдается рецидив заболевания, а частые и более обширные операции по поводу очередного рецидива могут значительно ухудшить качество жизни пациентов и даже привести к инвалидизации [3].

Деносумаб, первоначально использовавшийся для лечения и профилактики остеопороза, оказался высокоэффективным при ГКО и в настоящее время является единственным препаратом, рекомендованным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) для лечения ГКО кости [4]. Основой для регистрации нового показания к применению этого лекарственного средства стали результаты 2 клинических исследований II фазы с участием 282 пациентов с неоперабельной ГКО, а также тех, у кого в результате операции могли возникнуть серьезные осложнения [5]. Согласно представленным данным, у 25,1 % больных опухоль уменьшилась в среднем через 3 мес после начала лечения. Однако до сих пор остаются открытыми вопросы о долгосрочном наблюдении эффективности данного препарата в случае неоперабельного рецидива заболевания, графика введения препарата и

его безопасности при непрерывной терапии. В данном исследовании представлены результаты длительного лечения и наблюдения пациентов с неоперабельной и/или распространенной ГКО кости деносумабом на базе Национального медицинского исследовательского центра онкологии им. Н.Н. Блохина.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности непрерывной терапии деносумабом при неоперабельной гигантоклеточной опухоли кости или метастатическом поражении, в том числе с переходом на терапию 1 раз в 3 мес.

Материалы и методы

В исследование включены пациенты, которым в связи с распространенностью заболевания назначалась длительная терапия деносумабом. Группа больных набрана в основном проспективно в период с 2013 по 2020 г. Всего в нее вошли 40 пациентов с нерезектабельной ГКО кости или метастазами заболевания. Средний возраст больных составил $33,6 \pm 13,1$ года (от 18 до 64 лет), соотношение мужчин и женщин — 1 : 2,1 (13 мужчин, 27 женщин). Распределение пациентов в зависимости от локализации заболевания представлено в табл. 1.

В основном (70 % случаев, 28/40) в исследовательскую группу вошли пациенты с анатомически сложными локализациями заболевания, например, с расположением в крестце, костях таза или позвоночнике. Патологические переломы наблюдались в 17,5 % (7/40) случаев.

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от локализации заболевания

Table 1. Distribution of patients depending on the disease localization

Локализация Localization	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Длинные трубчатые кости нижних конечностей Long tubular bones of the lower extremities	9 (22,5)
Крестец Sacrum	9 (22,5)
Длинные трубчатые кости верхних конечностей Long tubular bones of the upper limbs	7 (17,5)
Позвоночник Spine	7 (17,5)
Кости таза Pelvic	4 (10,0)
Губчатые кости нижних конечностей Spongy bones of the lower extremities	2 (5,0)
Короткие трубчатые кости верхних конечностей Short tubular bones of the upper limbs	1 (2,5)
Кости черепа Skull	1 (2,5)
<i>Всего</i>	<i>40 (100)</i>

Первичная ГКО кости наблюдалась у 27,5 % (11/40) пациентов. У оставшейся части больных в основном было предшествующее хирургическое лечение (96,6 % случаев, 28/29), из них в 50 % (14/28) случаев по месту жительства было выполнено >1 операции. В основном (60,7 % случаев, 17/28) объем 1-й операции был нерадикальным. Медиана времени до развития рецидива заболевания после хирургического лечения, выполненного не в профильном центре, составила 6 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 3,9–8,1).

В исследование вошли 37,5 % (15/40) пациентов с метастазами в легкие; во всех случаях ранее было проведено хирургическое лечение. Медиана времени до развития метастазов заболевания у этих больных составила 10 мес (95 % ДИ 1,5–18,5). При этом диагноз «злокачественная ГКО» не был поставлен ни в одном случае. У оставшихся 62,5 % (25/40) пациентов опухоль была местно-распространенной и нерезектабельной, и в большинстве случаев (56 %, 14/25) предшествующее лечение не проводилось. Распределение больных по стадиям заболевания, согласно классификации Campanacci, было следующим: ГКО II стадии наблюдалась в 12,5 % (5/40) случаев, III стадии – в 87,5 % (35/40). Заболевание I стадии выявлено не было.

Для подтверждения диагноза проводили биопсию опухоли. Материал мог быть получен по месту жительства пациента, но обязательно пересматривался в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии им. Н.Н. Блохина. Всем больным при первичном обращении и последующем наблюдении на фоне терапии деносумабом выполняли компьютерную (КТ) и/или магнитно-резонансную (МРТ) томографию области первичного/контрольного очага и КТ и/или рентгенологическое исследование органов грудной клетки в зависимости от причины назначения терапии. Исследование проводили 1 раз в 3 мес в течение первых 2–3 лет, далее – 1 раз в 6 мес.

Во всех случаях стадия заболевания была определена по классификации Campanacci, в основе которой лежат данные КТ и МРТ, полученные при первичном обращении пациента, и результаты макроскопического описания послеоперационного материала, если в анамнезе было хирургическое лечение. У 62,7 % больных выявлено заболевание III стадии, у 34,6 % – II стадии и у 2 % – I стадии. В 23,7 % случаев в анамнезе было предшествующее лечение, в основном хирургическое (91,4 %), а также лучевая и лекарственная терапия.

Лечение включало назначение терапии деносумабом в дозе 120 мг подкожно в 1-й, 8-й, 15-й и 28-й дни первого месяца, далее – 1 раз в 28 дней. При продолжительности терапии >2 лет и стабилизации эффекта по данным клинического осмотра и результатам инструментальных исследований в связи с большим риском развития осложнений, ассоциированных с длительной

терапией, пациентам назначалась поддерживающая терапия деносумабом в дозе 120 мг подкожно 1 раз в 3 мес.

Степень клинических проявлений заболевания и общее состояние пациентов при первичном осмотре и последующем наблюдении оценивали по шкале Карновского, визуально-аналоговой шкале боли (ВАШ) и шкале Watkins. Для определения безопасности лекарственной терапии использовали «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» версии 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). При биохимическом анализе крови оценивали уровень кальция. Согласно рекомендациям Международного общества по поддерживающей терапии (The Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC), Международного сообщества по опухолям полости рта (International Society of Oral Oncology, ISOO), Американского сообщества клинических онкологов (The American Society of Clinical Oncology, ASCO), до назначения терапии деносумабом с пациентами проводили беседу о важности гигиены полости рта и регулярных стоматологических осмотров. Больным были настоятельно рекомендованы систематический ежедневный уход за полостью рта во время приема деносумаба и профилактическое стоматологическое лечение перед началом терапии. Пациенты были проинструктированы о необходимости незамедлительного сообщения о любой боли в полости рта, отеке или обнажении кости. В случае подтверждения развития остеонекроза челюсти по данным клинического осмотра, заключения стоматолога или рентгенологического исследования челюстно-лицевого аппарата терапия деносумабом откладывалась до разрешения осложнения, в среднем на 21–28 дней. Всем пациентам был назначен ежедневный профилактический прием препаратов кальция (1000 мг) и витамина D (400 МЕ).

Статистическую обработку данных выполняли с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Среднее время наблюдения в исследовании составило $52,8 \pm 41,3$ мес (от 3 до 219 мес), среднее количество введений деносумаба – 25 ± 16 (от 4 до 85). Стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным наступала в среднем на $12\text{-м} \pm 8$ введении (от 4 до 32 введений). Стабилизация заболевания по критериям ответа солидных опухолей на лечение 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumours 1.1, RECIST 1.1) в среднем достигнута на $7\text{-м} \pm 1$ введении. Среднее время наблюдения составило $30,6 \pm 22,6$ мес (от 3 до 84 мес), а 5-летняя выживаемость без прогрессирования – 70,1 % (95 % ДИ 55,7–88,0), медиана не достигнута (рис. 1). Среднее время до прогрессирования заболевания оказалось равным 21 ± 8 мес (от 11 до 41 мес).

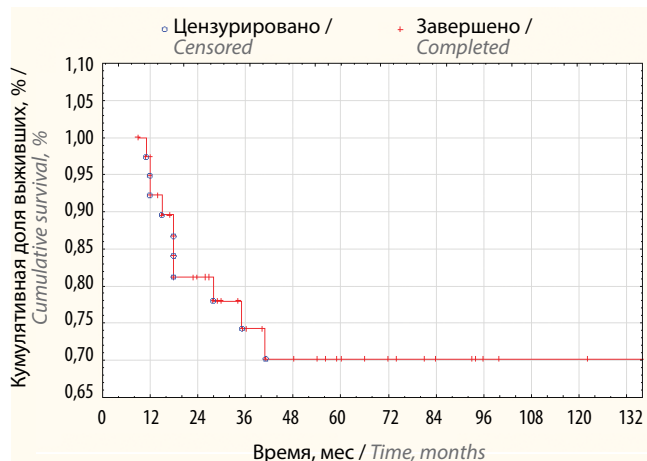


Рис. 1. Выживаемость без прогрессирования пациентов с гигантоклеточной опухолью кости

Fig. 1. Progression-free survival in patients with giant cell tumor of bone

В 32,5 % (13/40) случаев наблюдалось нарушение в протоколе введения препарата или его отмена, из них в 69,2 % (9/13) случаев в интервале >6 мес выявлена отрицательная клиническая и рентгенологическая динамика, в связи с чем терапия деносумабом была возобновлена. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) в подгруппе нарушений введения деносумаба или отмены составила 10 % (95 % ДИ 15,5–64,1) (рис. 2), медиана выживаемости до прогрессирования — 18 мес.

На фоне продолжающегося лечения деносумабом в течение всего периода наблюдения не было обнаружено признаков прогрессирования заболевания в виде продолженного роста или появления новых очагов. Согласно критериям RECIST 1.1, во всех случаях наблюдалась положительная динамика в рамках стабилизации заболевания, уменьшение размеров опухоли не превышало 30 %. Таким образом, контроль за ростом опухоли при непрерывной терапии деносумабом неоперабельной ГКО кости и/или метастазов заболевания, в том числе при поддерживающей терапии, составил 100 %.

В 22,5 % (9/40) случаев пациентам, получавшим терапию >2 лет, далее назначалась поддерживающая терапия по схеме: 1 раз в 3 мес. Отрицательной динамики на фоне такой терапии выявлено не было. При этом данное лечение в основном (в 77,7 % случаев, 7/9) получали пациенты с анатомически сложной локализацией заболевания (в основном с поражением

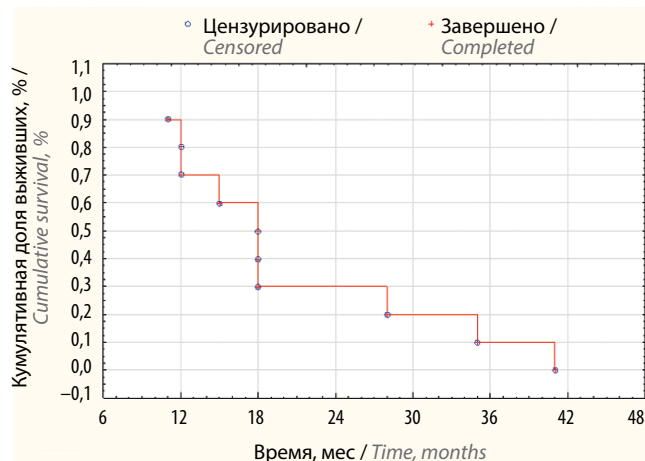


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в подгруппах нарушения введения и отмены деносумаба

Fig. 2. Progression-free survival in the subgroup with violation of the introduction and withdrawal of denosumab

осевого скелета и крестца) и в 22,2 % (2/9) — при метастазах в легкие.

В исследовании зарегистрированы 2 (5 %, 2/40) случая смерти. В 1 случае был местно-распространенный рецидив опухоли в крестце, в другом — метастазы в легкие. Пятилетняя общая выживаемость составила $98,9 \pm 0,7$ %, медиана не достигнута.

Ни у кого из 40 пациентов не выявлен остеонекроз нижней челюсти. Гипокальциемия зарегистрирована в 1 (2,5 %, 1/40) случае, а длительность терапии деносумабом составила 36 введений. Других осложнений или жалоб на фоне лечения не отмечалось.

При первичном осмотре до начала терапии деносумабом статус пациентов был оценен по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins. Следующая оценка состояния больных проводилась при контрольных обследованиях и визите, лучшие результаты фиксировались. Клинические результаты лечения (оценка состояния по шкалам Карновского, ВАШ и Watkins) представлены в табл. 2. На фоне лечения у пациентов отмечены значительное снижение болевого синдрома и улучшение общего состояния по шкале Карновского ($p < 0,001$).

Как при однофакторном, так и при многофакторном анализе выявлено, что на факт появления метастазов ГКО кости влияют анатомически сложная локализация заболевания (в верхних, нижних конечностях и осевом скелете), а также нерадикальный объем операции в анамнезе ($p < 0,05$). Однофакторный и многофакторный анализы факта развития метастазов ГКО кости представлены в табл. 3.

Таблица 3. Однофакторный и многофакторный анализы факта появления метастазов заболевания**Table 3.** Univariate and multivariate analysis of the metastasis's occurrence

Фактор Factor	Однофакторный анализ Univariate analysis		Многофакторный анализ Multivariate analysis	
	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio	<i>p</i>	Отношение шансов Odds ratio
Анатомически сложная локализация Anatomically complicated location	0,00007	23,0	0,0002	16,093
Первичное заболевание Primary disease	0,00036	12,49	0,00074	28,651
Возраст Age	0,4128	1,7142	0,8567	10,4366
Стадия заболевания (по классификации Campanacci) Disease stage (per Campanacci)	0,5852	0,6153	0,7124	0,2881
Патологический перелом Pathological fracture	0,19045	0,24444	0,2781	0,333334
Пол Sex	0,10567	0,18519	0,25886	0,636463
Локализация: Location:				
верхняя конечность upper limb	0,0537	0,481482	0,00132	3,66678
нижняя конечность lower limb	0,003912	28,123	0,00156	16,541
осевой скелет axial skeleton	0,00536	0,06667	0,001489	0,4265
Объем первой операции в анамнезе Volume of the first operation in the anamnesis	0,003954	27,896	0,00286	5,78932

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. Statistically significant differences are highlighted in bold.

Обсуждение

Гигантоклеточная опухоль кости обладает низким метастатическим потенциалом, в редких случаях (у 2–3 % пациентов) выявляются метастазы, в основном в легкие [6]. Метастатическое поражение чаще возникает при ГКО позвонков, что, скорее всего, связано с более высокой частотой развития местного рецидива. В целом метастазы в легкие при ГКО по своей сути неравнозначны метастазам при других солидных опухолях, таких как, например, саркома. Для большинства пациентов с метастазами ГКО в легкие клиническое течение заболевания соответствует доброкачественному характеру опухоли; такое метастатическое поражение рассматривают как доброкачественную имплантацию опухоли в легкие [6–9]. Однако в небольшом числе случаев метастазы в легкие приводят к смерти [3, 10]. По данным последних работ, общая выживаемость больных с метастазами ГКО в легкие в течение 6,9 года составила 86,9 % (95 % ДИ 78,0–94,2) [8, 11].

В представленном исследовании показаны результаты длительного контроля роста опухоли, который, согласно критериям RECIST 1.1, при непрерывной терапии и среднем времени наблюдения $30,6 \pm 22,6$ мес составил 100 %. Подтверждается клиническая эффективность деносумаба: наблюдаются снижение болевого синдрома по шкалам ВАШ и Watkins и улучшение общего состояния пациентов по шкале Карновского ($p < 0,001$). Выявлено, что 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 70,1 % (95 % ДИ 55,7–88,0), однако прогрессирование выявлено только в случаях нарушения протокола введения препарата или отмены терапии.

В исследовании II фазы (D. Thomas и соавт.) с участием 37 пациентов с рецидивом неоперабельной ГКО кости (в том числе 9 пациентов с метастазами в легкие) в 86 % случаев (95 % ДИ 70–95 %) отмечен объективный ответ на терапию, который определялся как элиминация ≥ 90 % гигантских клеток при гистологической

оценке материала биопсии (или операционного материала, если хирургическое вмешательство все же было выполнено) или отсутствие признаков рентгенологического прогрессирования контрольного очага до 25 нед наблюдения [4]. Результаты исследования D. Thomas и соавт. несколько лучше, что может быть связано с выбранной оценкой эффективности, без учета степени элиминации гигантских клеток. В своей работе авторы, помимо анализа эффекта по критериям RECIST 1.1. и Choi, также оценивали снижение метаболической активности опухоли на основе данных позитронной эмиссионной томографии, не исключая, что существующих в настоящее время методов оценки может быть недостаточно.

В настоящем исследовании выявлено, что при интервалах в терапии деносумабом >6 мес или отмене лечения в 69,2 % случаев наблюдалось прогрессирование заболевания в виде продолженного роста опухоли. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования в подгруппе нарушения введения или отмены препарата составила 10 % (95 % ДИ 15,5–64,1), медиана выживаемости без прогрессирования — 18 мес. Поэтому в данной работе для пациентов с нерезектабельной ГКО кости и/или метастазами заболевания рекомендована непрерывная терапия деносумабом с переходом на поддерживающую терапию.

В работе E. Palmerini и соавт. было показано, что в среднем через 8 мес (от 7 до 15 мес) после прекращения введения деносумаба у 40 % пациентов с ГКО наблюдалось прогрессирование заболевания [12]. Согласно данным S. Chawla и соавт., у 26 % неоперабельных больных после отмены лечения отмечались рецидив или прогрессирование заболевания [13]. Авторы рекомендовали использовать сниженную дозу или менее частое введение деносумаба для контроля роста опухоли у пациентов с нерезектабельными ГКО. В настоящей работе отрицательной клинической или рентгенологической картины на поддерживающей терапии 1 раз в 3 мес отмечено не было.

В ходе проведения исследования стало явным несоответствие между стабилизацией заболевания и продолжающимся положительным рентгенологическим эффектом, который в среднем после стабилизации заболевания по RECIST 1.1 наблюдался еще в 2 контрольных обследованиях. Стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным наступала в среднем на 12-м \pm 8 (от 4 до 32) введении. Стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1 в среднем достигнута на 7-м \pm 1 введении. Такие результаты подтверждают необходимость создания или модификации критериев оценки эффективности остеомодулирующей терапии для костных опухолей.

Поскольку в 77,7 % случаев поддерживающую терапию деносумабом 1 раз в 3 мес получали пациенты с нерезектабельной опухолью и анатомически сложной локализацией заболевания (в осевом скелете, крестце), а в 22,2 % случаев — с метастазами в легкие, результа-

ты настоящего исследования подтверждают данные о возможности длительного контроля над заболеванием у больных, которым назначено лечение в ограниченных вариантах.

В ходе исследования при среднем количестве введенный деносумаба 25 ± 16 (от 4 до 85) отмечен 1 (2,5 %) случай гипокальциемии; других отклонений не выявлено. В работе S. Chawla и соавт. (2019) при наблюдении в среднем в течение 58,1 мес нежелательные явления при лечении деносумабом больных с ГКО кости встречались редко (<5 % случаев) и включали гипофосфатемию, остеонекроз челюсти, гипокальциемию и перелом бедренной кости, что соответствует полученным нами результатам [13]. Случаев злокачественной трансформации опухоли на фоне длительной терапии деносумабом в настоящем исследовании выявлено не было, тогда как в мировой литературе описаны отдельные клинические наблюдения [14]. Однако до сих пор неясно, существует ли определенная связь между приемом деносумаба и злокачественной трансформацией ГКО.

В исследование включены 15 (37,5 %) пациентов с метастазами в легкие и предшествующим лечением. Пятилетняя общая выживаемость больных составила $98,9 \pm 0,7$ %, медиана не достигнута, что подтверждает доброкачественное течение заболевания, несмотря на его распространенность. По данным последних работ, общая выживаемость пациентов с метастазами ГКО в легкие в течение 6,9 года составила 86,9 % (95 % ДИ 78,0–94,2) [8, 11].

В настоящем исследовании выявлены факторы, предрасполагающие к развитию метастазов в легкие. Помимо подтверждения данных литературы о влиянии нерадикальной операции в анамнезе на возникновение метастатического поражения легких было выявлено, что наибольшее значение имеет анатомически сложная локализация заболевания (метастазы чаще развиваются при локализации опухоли в верхних конечностях по сравнению с локализацией в нижних конечностях и осевом скелете ($p < 0,05$)), тогда как стадия заболевания по классификации Samraпасси не влияет на развитие метастазов. С учетом полученных результатов стоит задуматься о пересмотре или разработке новой классификации заболевания.

Согласно данным большинства ретроспективных исследований, в основном метастазы в легкие сопровождаются местным рецидивом [15, 16]. В исследовании M. Rosario и соавт. в 80 % случаев появлению метастатического поражения предшествовал местный рецидив [15]. В работе S. Viswanathan и N.A. Jambhekar, опубликованной в 2010 г., в 54 % случаев зарегистрирован местный рецидив заболевания до или в момент появления метастазов [9]. Факторами риска развития метастазов в легкие при ГКО, по данным других исследований, могут быть молодой возраст на момент постановки диагноза (в среднем 25 лет), заболевание

III стадии по классификации Campanacci или Enneking, частота рецидивов в анамнезе и локализация опухоли или поражения в осевом скелете [17].

Мнения относительно тактики лечения метастазов в легкие разделились. Одна часть медицинского сообщества считает, что для пациентов с резектабельными метастазами предпочтительно их удаление в связи с высоким риском развития клинически значимых и обусловленных опухолью симптомов, таких как болевой синдром, коллапс легких, обструкция бронхов, кровохарканье и в конечном счете смерть пациента [3, 9]. Прогноз заболевания при радикальном удалении очагов благоприятный, однако он пока продолжает изучаться [3, 9, 16, 18, 19]. Другая часть медицинского сообщества с учетом доброкачественного характера заболевания предлагает использовать динамическое наблюдение с возможным рассмотрением хирургического вмешательства по клиническим показаниям. Течение заболевания и его исход у пациентов с метастазами ГКО в легкие в целом соответствуют доброкачественному характеру опухоли. Также в литературе описан спонтанный регресс легочных метастазов [7, 16].

Заключение

В настоящее время в связи с нерезектабельностью как первичной ГКО, так и ее метастазов, а также высоким риском развития осложнений и ухудшения качества жизни пациентов предпочтительным выбором лечения является терапия деносумабом (вместо химиотерапии или терапии интерфероном) [12, 13, 20]. Исключение составляют злокачественные трансформации ГКО, которые требуют более агрессивного подхода в лечении за счет веретенноклеточного (саркоматозного) компонента.

В связи с продолжающимися в настоящее время исследованиями, посвященными применению деносумаба при ГКО кости, первые ответы на вопросы о долгосрочной безопасности и эффективности длительной непрерывной терапии этим препаратом, его оптимальной поддерживающей дозе и графике введения только начинают появляться. Важны объединение и кооперация специализированных онкологических, ортопедических и нейрохирургических центров для получения не только большего объема, но и лучшего качества данных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kallen M.E., Hornick J.L. The 2020 WHO Classification. *Am J Surg Pathol* 2021;45(1):1–23. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001552
2. 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 kostey, myagkikh tkanej i opukholi kozhi = Bone and soft tissue sarcomas, tumors of the skin 2012;4:3–10. (in Russ.).
3. Balke M., Ahrens H., Streithuer 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
4. 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
5. 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
6. Donthineni R., Boriani L., Ofluoglu O., Bandiera S. Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine. *Int Orthop* 2009;33(2):497–501. DOI: 10.1007/s00264-008-0560-9
7. Dominkus M., Ruggieri P., Bertoni F. et al. Histologically verified lung metastases in benign giant cell tumours – 14 cases from a single institution. *Int Orthop* 2006;30(6):499–504. DOI: 10.1007/s00264-006-0204-x
8. Yang Y., Huang Z., Niu X. et al. Clinical characteristics and risk factors analysis of lung metastasis of benign giant cell tumor of bone. *J Bone Oncol* 2017;7:23–8. DOI: 10.1016/j.jbo.2017.04.001
9. Viswanathan S., Jambhekar N.A. Metastatic giant cell tumor of bone: are there associated factors and best treatment modalities? *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(3):827–33. DOI: 10.1007/s11999-009-0966-8
10. Osaka S., Toriyama M., Taira K. et al. Analysis of giant cell tumor of bone with pulmonary metastases. *Clin Orthop Relat Res* 1997;335:253–61.
11. Itkin B., Straminsky S., De Ronato G. et al. Prognosis of metastatic giant cell tumor of bone in the pre-denosumab era. A systematic review and a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(7):640–52. DOI: 10.1093/jcco/hyy067
12. Palmerini E., Chawla N.S., Ferrari S. et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? *Eur J Cancer* 2017;76:118–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.028
13. 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
14. Li H., Gao J., Gao Y. et al. Denosumab in giant cell tumor of bone: current status and pitfalls. *Front Oncol* 2020;10:1–10. DOI: 10.3389/fonc.2020.580605
15. Rosario M., Kim H.S., Yun J.Y., Han I. Surveillance for lung metastasis from giant cell tumor of bone. *J Surg Oncol* 2017;116(7):907–13. DOI: 10.1002/jso.24739
16. Siebenrock K.A., Unni K.K., Rock M.G. Giant-cell tumour of bone metastasizing to the lungs a long-term follow-up. *J Bone Joint Surg* 1998;80(1):43–7. DOI: 10.1302/0301-620x.80b1.7875
17. Urgery S., Incorporated I., Cell G. et al. Risk factors for pulmonary metastases from. *J Bone Joint Surg Am* 2015;97(5):420–8. DOI: 10.2106/JBJS.N.00678
18. Sanjay B.K.S., Kadhi S.M. Giant cell tumour of bone with pulmonary metastases. A report of three cases. *Int Orthop* 1998;22(3):200–4. DOI: 10.1007/s002640050242
19. Tubbs W.S., Brown L.A., Beabout J.W. et al. Benign giant-cell tumor of bone with pulmonary metastases: clinical findings and radiologic appearance of metastases in 13 cases. *AJR* 1992;158(2):331–4. DOI: 10.2214/ajr.158.2.1729794
20. 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

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;

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

К.А. Дзампаев: сбор 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;

K.A. Borzov, E.A. Sushentcov, D.I. Sofronov, A.V. Sokolovskii: performing operations, material collection and processing;

K.A. Dzampaev: material collection.

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>

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

К.А. Борзов / K.A. Borzov: <https://orcid.org/0000-0002-3512-0390>

Е.А. Сушенцов / E.A. Sushentcov: <https://orcid.org/0000-0003-3672-1742>

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

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

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; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24.

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; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 24.01.2023. **Принята к публикации:** 17.02.2023.

Article submitted: 24.01.2023. **Accepted for publication:** 17.02.2023.