

Эффективность деносумаба при реконструктивно-пластических операциях у пациентов с гигантоклеточными опухолями костей, формирующих коленный сустав

И.М. Михайлов^{1,2}, Д.А. Пташников^{1,3}, П.В. Григорьев¹, А.А. Кизина¹, А.А. Магомедова⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; Россия, 195427 Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8;

²Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7/9;

³ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; 196105 Санкт-Петербург, Яковлевский пер., 11;

⁴ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 367008 Махачкала, ул. Абдулы Алиева, 1

Контакты: Илкин Мугадасович Михайлов Mim17@mail.ru

Введение. При внутриочаговом удалении гигантоклеточных опухолей частота появления локальных рецидивов может достигать 60–65 %. Одни авторы связывают их развитие с наличием внекостного компонента опухоли и патологических переломов, другие акцентируют внимание на эффективности обработки костной полости. Сегодня в лечении гигантоклеточных опухолей костей широко применяется деносумаб. Наиболее часто он используется в неoadъювантном режиме в дозе 120 мг. Такой режим позволяет уменьшить объем внекостного компонента опухоли, сформировать костные границы, что должно облегчить радикальную резекцию. Однако в литературе встречается все больше сообщений о повышении риска развития локального рецидива опухоли при выполнении внутриочаговых резекций после неoadъювантного применения деносумаба.

Цель исследования – оценить эффективность различных вариантов применения деносумаба при внутриочаговом удалении опухоли у пациентов с гигантоклеточными опухолями костей, формирующих коленный сустав.

Материалы и методы. В проспективном исследовании проанализированы исходы комплексного лечения 65 пациентов (34 (52,3 %) женщин и 31 (47,7 %) мужчины), прооперированных в отделении костной онкологии Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена по поводу гигантоклеточных опухолей костей коленного сустава в период с 2017 по 2023 г. Средний возраст больных составил $37,5 \pm 9,79$ года (95 % доверительный интервал 35,11–39,96; диапазон 19–61 год). Средний срок наблюдения оказался равен $40,2 \pm 13,3$ мес (95 % доверительный интервал 36,87–43,46; диапазон 18–68 лет). С целью проведения сравнительного анализа пациенты разделены на 2 группы в зависимости от вида лечения. В 1-ю (контрольную) группу вошли 32 больных, которые перед операцией получали деносумаб в дозе 120 мг подкожно (4 введения с периодичностью 1 раз в неделю и далее 1 раз в месяц; общее количество введений – не менее 6) с последующим внутриочаговым удалением опухоли, пластикой костного дефекта цементом в сочетании с на костным остеосинтезом блокируемой опорно-мышечковой пластиной. Во 2-ю (исследуемую) группу включены 33 пациента, прооперированные с применением той же техники, что и в 1-й группе, которым подкожно вводили деносумаб в дозе 120 мг (1 введение 1 раз в месяц в течение 3 мес после операции). Классификация и анализ осложнений проводились согласно международной системе International Society of Limb Salvage (ISOLS) 2014. Функциональные результаты оценивали с помощью шкалы Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) в сроки 3, 6 и 12 мес.

Результаты. Средний срок выявления рецидива в 1-й группе составил 9,1 мес, во 2-й – 14,3 мес. При оценке вероятности развития локального рецидива опухоли в зависимости от вида лечения отмечены статистически значимые различия ($p = 0,001$). Шансы возникновения локального рецидива во 2-й группе были в 10,6 раза ниже по сравнению с 1-й группой, а шансы на проведение пациентам этой группы ревизионного хирургического вмешательства – в 14,5 раза выше (с большей степенью вероятности эта операция предполагала онкологическое эндопротезирование) ($p = 0,011$). Статистически значимые различия в возникновении отдаленных метастазов и вероятности летального исхода в зависимости от вида лечения не выявлены ($p = 0,492$). Согласно полученным данным установлены статистически значимые различия в функции коленного сустава по шкале MSTS в 1-й и 2-й группах в сроки 6 и 12 мес в зависимости от вида лечения ($p = 0,021$ и $p = 0,021$ соответственно). Функциональные результаты были лучше во 2-й группе. Значимых различий в функции коленного сустава по шкале MSTS в срок 3 мес в зависимости от вида лечения не отмечено ($p = 0,764$).

Заключение. Введение деносумаба в послеоперационном периоде позволяет улучшить онкологические результаты за счет снижения количества локальных рецидивов (2 (6,1 %) случая), обеспечить отличный локальный контроль, хорошие функциональные результаты и снизить вероятность выполнения ревизионного хирургического вмешательства

до минимума. В нашем исследовании применение этого препарата до операции (внутриочагового удаления опухоли) статистически значимо повысило риск развития локального рецидива опухоли ($p = 0,001$).

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль кости, деносумаб, внутриочаговое удаление опухоли, опухолевое поражение коленного сустава

Для цитирования: Михайлов И.М., Пташников Д.А., Григорьев П.В. и др. Эффективность деносумаба при реконструктивно-пластических операциях у пациентов с гигантоклеточными опухолями костей, формирующих коленный сустав. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2024;16(2):39–48.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-2-39-48>

EFFECTIVENESS OF THE USE OF DENOSUMAB WHEN PERFORMING INTRALESIONAL SURGERY IN PATIENTS WITH GIGANT CELL TUMORS OF THE BONES OF THE KNEE JOINT

I.M. Mikailov^{1,2}, D.A. Ptashnikov^{1,3}, P.V. Grigoriev¹, A.A. Kizina¹, A.A. Magomedova⁴

¹R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 8 Akademika Baykova St., Saint Petersburg 195427, Russia;

²Clinic of High Medical Technologies, Saint Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., Saint Petersburg 199034, Russia;

³I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia; 11 Yakovlevsky Lane, Saint Petersburg 196105, Russia

⁴Dagestan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Abdula Aliyeva St., Makhachkala 367008, Russia

Contacts: Ilkin Mukadasovich Mikailov Mim17@mail.ru

Introduction. In intralesional resection of giant cell tumors, local recurrence rate can be as high as 60–65 %. Some authors attribute recurrences to the presence of an extraosseous component and pathologic fractures, others focus on the effectiveness of bone cavity processing. Currently, denosumab is widely used in treatment of giant cell tumors of the bone. Most frequently, it is used in neoadjuvant regimen at dose 120 mg. This regimen allows to decrease the volume of extraosseous tumor component, form bone margins, and, as a result, make radical resection easier. However, the number of publications on increased risk of local tumor recurrence after neoadjuvant denosumab administration has been growing.

Aim. To evaluate the effectiveness of various denosumab administration regimens in intralesional tumor resection in patients with giant cell tumors of the bones forming the knee joint.

Materials and methods. The prospective study included outcomes of integrated treatment of 65 patients (34 (52.3 %) women and 31 (47.7 %) men) who underwent surgery at the Division of Bone Oncology of the National Scientific Research Center for Traumatology and Orthopedics named after R.R. Vreden due to giant cell tumors of the knee joint between 2017 and 2023. Mean patient age was 37.5 ± 9.79 years (95 % confidence interval 35.11–39.96; range 19–61 years). Mean follow-up duration was 40.2 ± 13.3 months (95 % confidence interval 36.87–43.46; range 18–68 months). To perform comparative analysis, the patients were divided into 2 groups depending on treatment type. The Group 1 (control) included 32 patients who subcutaneously received 120 mg denosumab prior to surgery (4 injections once a week and then once a month; total number of injections was 6 or more) with subsequent intralesional tumor resection, defect reconstruction with cement in combination with external fixation using a lockable condylar plate. The Group 2 (treatment) included 33 patients who underwent the same surgery as patients of Group 1 and then received subcutaneous injections of 120 mg denosumab (1 injection once a month for 3 months after surgery). Classification and analysis of complications were performed using the International Society of Limb Salvage (ISOLS) 2014 system. Functional outcomes were evaluated using the Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) at 3, 6, and 12 months.

Results. Mean time of recurrence diagnosis in the Group 1 was 9.1 months, in the Group 2 – 14.3 months. Evaluation of the probability of local tumor recurrence depending on treatment type showed statistically significant differences ($p = 0.001$). Odds of local recurrence in the Group 2 were 10.6 times lower than in the Group 1, and odds of revision surgical intervention in this patient group was 14.5 times higher (with higher probability, this surgery involved oncological endoprosthesis) ($p = 0.011$). No statistically significant differences in development of distant metastases and probability of death depending on treatment type were found ($p = 0.492$). According to the obtained data, there are statistically significant differences in functioning of the knee joint per the MSTS scale in the Groups 1 and 2 at 6 and 12 months ($p = 0.021$ and $p = 0.021$, respectively). Functional outcomes were better in the Group 2. No significant differences in knee joint functioning per the MSTS scale at 3 months depending on treatment type were found ($p = 0.764$).

Conclusion. Administration of denosumab in the postoperative period allows to improve oncological outcomes due to decreased number of local recurrences (2 (6.1 %) cases), maintenance of excellent local control and good functional results, and to decrease the probability of revision surgical intervention to a minimum. In our study, administration of this drug prior to surgery (intralesional tumor resection) significantly increased the risk of local tumor recurrence ($p = 0.001$).

Keywords: giant cell tumor of bone, denosumab, intralesional tumor resection, tumor lesion of the knee joint

For citation: Mikailov I.M., Ptashnikov D.A., Grigoriev P.V. et al. Effectiveness of the use of denosumab when performing intralesional surgery in patients with GCT of the bones of the knee joint. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi* = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin 2024;16(2):39–48. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2024-16-2-39-48>

Введение

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения 2020 г. гигантоклеточная опухоль (ГКО) кости относится к первичным новообразованиям, богатым гигантскими остеокластами. Выделяют 2 формы данной патологии: промежуточную с локально агрессивным ростом и редким метастазированием и злокачественную. Гигантоклеточные опухоли составляют 4–5 % всех первичных опухолей костей и около 20 % доброкачественных опухолей костей. Частота их встречаемости – 1,2–1,7 случая на 1 млн населения. Пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 45 лет [1].

Гигантоклеточные опухоли кости чаще всего локализируются в коленном суставе. Так, поражение дистального отдела бедренной и проксимального отдела большеберцовой костей составляет до 65 % случаев ГКО костей скелета [2].

Согласно актуальным на сегодняшний день рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2023 г. хирургическое лечение ГКО является методом выбора [3].

При выборе оперативной тактики определяющими факторами являются стадия процесса, локализация опухоли, наличие патологического перелома и объемного мягкотканного компонента опухоли. Сегодня применяют 2 варианта техники хирургического вмешательства: внутрикостную резекцию (кюретаж) и сегментарную резекцию с последующим эндопротезированием сустава [4, 5].

В ряде исследований показано, что выполнение радикальной операции снижает риски развития локального рецидива опухоли до минимума (0–10 % случаев), что является неоспоримым преимуществом [5–7]. Однако стоит отметить, что проведение радикального удаления опухоли в области коленного сустава вызывает необходимость онкологического эндопротезирования, а у пациентов молодого возраста (до 45 лет) это сопряжено с высоким риском возникновения осложнений, не связанных с рецидивом опухоли [6, 8–11].

При внутриаочаговом удалении ГКО частота появления локальных рецидивов может достигать 60–65 %; около 90 % из них обычно возникают в течение 2 лет после операции. Одни авторы связывают развитие местных рецидивов с наличием внекостного компонента опухоли и патологических переломов, другие акцентируют внимание на эффективности обработки костной полости различными адьювантами (радиочастот-

ная абляция, использование спирта, фенола, перекиси водорода, жидкого азота, высокоскоростных боров, полиметилметакрилата) [12, 13].

Сегодня в лечении ГКО костей широко применяется препарат деносумаб. Наиболее часто он используется в неoadьювантной терапии (в дозе 120 мг подкожно, 1 раз в неделю, 4 введения и далее 1 раз в месяц). Такой режим позволяет уменьшить объем внекостного компонента, сформировать костные границы, что должно облегчить радикальную резекцию. Однако в литературе встречается все больше сообщений о повышении риска развития локального рецидива опухоли при выполнении внутриаочаговых резекций после неoadьювантного применения деносумаба [7, 14–16]. Также появляются данные о побочных эффектах, развивающихся на фоне длительного применения этого препарата [7, 17–19], и даже о малигнизации опухоли [7, 20, 21].

Таким образом, на сегодняшний день вопросы оптимальных доз деносумаба, схем и продолжительности лечения этим препаратом при выполнении сохраняющих сустав нерадикальных операций остаются открытыми.

Цель исследования – оценить эффективность различных вариантов применения деносумаба при выполнении внутриаочагового удаления опухоли у пациентов с ГКО костей, формирующих коленный сустав.

Материалы и методы

В проспективное исследование включены 70 пациентов, прооперированных в отделении костной онкологии Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена по поводу ГКО бедренной или большеберцовой кости в период с 2017 по 2023 г. Расчет необходимого размера выборки для двусторонней альтернативной гипотезы проводился исходя из мощности 80 %, частоты ошибок 1-го рода 5 %, соотношения n_1/n_2 1 и допущения о том, что частота событий (p_1 и p_2) равны 0,1 и 0,4. Исходя из данных литературы и собственных клинических данных, предполагаемая вероятность развития локального рецидива в изучаемой и контрольной группах составила до 10 и до 40 % соответственно. Оценка необходимого минимального размера выборки составила: $n_1 = 29$, $n_2 = 29$ с учетом возможных потерь до 15 % (по 35 пациентов в каждой группе).

С целью формирования сопоставимых однородных групп и получения наиболее достоверных результатов использовались следующие критерии включения в исследование:

- наличие ГКО бедренной или большеберцовой костей стадий II и III по Enneking;
- отсутствие вторичного поражения легких на предоперационном этапе;
- наличие обширного внутрикостного дефекта, занимающего не менее 1/3 объема мыщелков;
- сохраненная целостность суставной поверхности;
- возможное наличие внекостного компонента, размеры которого не превышают 1/3 мыщелков кости;
- первичное хирургическое лечение;
- согласие пациента находиться под наблюдением не менее 24 мес с момента проведения оперативного лечения.

Критерии исключения:

- прогрессирование заболевания в виде вторичного поражения легких, приводящее к ухудшению соматического состояния, не позволяющее пациенту продолжать наблюдение;
- осложнения, не связанные с видом хирургического вмешательства, не позволяющие пациенту принимать участие в исследовании;
- отказ пациента от участия в исследовании до истечения сроков контрольных наблюдений в 24 мес;
- развитие локального рецидива опухоли на фоне изменившегося онкологического диагноза.

В исследование вошли 34 (52,3 %) женщины и 31 (47,7 %) мужчина. Средний возраст пациентов составил $37,5 \pm 9,79$ года (95 % доверительный интервал (ДИ) 35,11–39,96; диапазон 19–61 лет), средний срок наблюдения – $40,17 \pm 13,30$ мес (95 % ДИ 36,8–43,46; диапазон 18–68 мес).

С целью проведения сравнительного анализа пациенты разделены на 2 группы в зависимости от вида проводимого лечения. В 1-ю (контрольную) группу вошли 32 пациента, прооперированных с примени-

ем наиболее распространенной методики: предоперационное назначение деносумаба в дозе 120 мг подкожно, 4 введения с периодичностью 1 раз в неделю и далее 1 раз в месяц, всего не менее 6 введений с последующим внутримонохавым удалением опухоли, пластикой костного дефекта цементом в сочетании с на костным остеосинтезом блокируемой опорно-мышечковой пластиной. Во 2-ю (исследуемую) группу включены 33 пациента, которым выполнены внутримочаговое удаление опухоли, пластика кости цементом в сочетании с на костным остеосинтезом блокируемой опорно-мышечковой пластиной и дальнейшим назначением деносумаба в дозе 120 мг подкожно (1 введение 1 раз в месяц в течение 3 мес).

На момент окончания исследования из наблюдения выбыли 5 пациентов: 3 больных по причине отсутствия обратной связи и 2 – в связи с изменениями онкологического диагноза после операции. После выявления локального рецидива диагноз был изменен на остеогенную саркому низкой степени злокачественности (у 1 пациента из 2-й группы) и остеогенную саркому высокой степени злокачественности (у 1 пациента из 1-й группы). Первый больной прооперирован в нашем стационаре, ему установлен онкологический эндопротез. Второму больному проведено комплексное лечение в федеральном центре другого региона согласно существующим клиническим рекомендациям. Таким образом, ближайшие и среднесрочные результаты удалось отследить у 65 пациентов.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту и локализации опухолевого процесса (табл. 1).

Сравнительный анализ проводился между группами. Оценивались объем кровопотери, время операции, осложнения, функциональные результаты. Классификация и анализ осложнений реконструктивно-пластических

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of the patients included in the study

Показатель Characteristic	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	p
Возраст, медиана [интерквартильный размах], лет Age, median [interquartile range], years	37,5 [31; 42]	35 [31; 43]	0,833
Пол, абс. (%): Sex, abs. (%): мужской male женский female	17 (53,1) 15 (46,9)	17 (51,5) 16 (48,5)	0,897
Локализация, абс. (%): Location, abs. (%): дистальный отдел бедренной кости distal part of the femur проксимальный отдел большеберцовой кости proximal part of the tibia	18 (56,2) 14 (43,8)	19 (57,6) 14 (42,4)	0,914

операций проводились согласно международной системе International Society of Limb Salvage (ISOLS) 2014 с поправкой на использование в качестве пластического материала костного цемента. Оценивались локальные рецидивы, инфекционные и механические осложнения в виде клинически значимого вторичного артроза коленного сустава и переломов кости или конструкции [22].

Для оценки функциональных результатов использовалась шкала Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) [23]. Опрос проводили в сроки 3, 6 и 12 мес после хирургического вмешательства. Данные сроки выбраны с учетом среднего времени, необходимого для выхода пациента на плато по функциональным показателям прооперированного сустава, а также сроков наибольшей вероятности развития локального рецидива.

Пациенты прооперированы с применением титановых опорно-мышечных блокируемых пластин, используемых в травматологии для остеосинтеза дистального отдела бедренной и проксимального отдела большеберцовой костей.

В качестве пластического материала применяли костный цемент с антибиотиком. Цементная пластика проводилась в 2 этапа:

- 1-й этап осуществлялся под жгутом и заключался в пластике тонким слоем костного цемента полости, сформировавшейся после удаления опухоли, тем самым исключалось неполное покрытие кости;
- 2-й этап цементирования проводили после установки накостной пластины; он заключался в полном заполнении полости.

К преимуществам данной техники следует отнести возможность визуального и тактильного контроля полноты и равномерности покрытия кости, легкую установку накостной пластины и опорных винтов, армирующих суставную поверхность.

В качестве дополнительных методов воздействия на опухоль использовались высокоскоростные боры с фигурными головками различных размеров, экспозиция 76 % раствора спирта с антисептиком и перекиси водорода, обработка полости электрокоагулятором в режиме «спрей».

Статистическую обработку материала выполняли с помощью операционной системы Windows, программного обеспечения Microsoft Excel, StatTech 4.0.7 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

Для описательной статистики данные представлены в процентном соотношении в виде среднего значения и ДИ, а также минимального и максимального значений. В группах с неправильным распределением в качестве среднего значения использовалась медиана. Сопоставление частотных характеристик качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и критерия Фи-

шера. Для сравнения количественных признаков в исследуемых группах использовался односторонний дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, для оценки выживаемости — метод множительных оценок Каплана–Майера. Статистическая значимость установлена на уровне $p < 0,05$. Количественные показатели в различных исследуемых подгруппах для полноты описания, удобства восприятия и сравнения представлены в форме Box & Whisker Plot.

Результаты

В нашем исследовании нежелательные явления хирургического лечения были представлены локальными рецидивами и вторичным артрозом коленного сустава. Переломов костей или металлоконструкций и инфекционных осложнений выявлено не было.

Также проведен анализ вероятности необходимости ревизионного оперативного вмешательства, онкологического эндопротезирования, развития вторичного поражения легких и летального исхода в зависимости от вида лечения (табл. 2).

Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение срока выявления рецидива в 1-й группе составило $9,1 \pm 1,89$ мес, во 2-й — $14,3 \pm 2,52$ мес. При оценке вероятности развития локального рецидива опухоли в зависимости от вида лечения выявлены статистически значимые различия ($p = 0,001$) (с использованием точного критерия Фишера). Шансы выявления локального рецидива во 2-й группе были в 10,6 раза ниже по сравнению с 1-й группой, различия шансов оказались статистически значимыми (отношение шансов 0,094; 95 % ДИ 0,019–0,464). При сопоставлении вероятности развития вторичного артроза в зависимости от вида лечения не удалось установить статистически значимых различий ($p = 1,000$). Возникновение этого нежелательного явления не было связано с методом лечения. Согласно полученным данным вероятность проведения ревизионного хирургического вмешательства зависела от вида лечения: выявлены статистически значимые различия между группами ($p = 0,003$). Шансы на выполнение пациентам 1-й группы такой операции были в 14,5 раза выше, чем во 2-й, и в основном ревизионное оперативное вмешательство представляло собой онкологическое эндопротезирование ($p = 0,011$). При оценке наличия отдаленных метастазов и вероятности летального исхода в зависимости от вида лечения не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,492$).

Вторичный артроз коленного сустава можно условно отнести к осложнениям 1-го типа (по международной системе International Society of Limb Salvage (ISOLS), 2014). Клинически он проявляется в виде умеренного болевого синдрома, связанного с нагрузками и сменой сезона; рентгенологическая картина представлена сужением суставной щели и плотности кости в субхондральной зоне. Все проявления вторичного артроза

Таблица 2. Исходы в зависимости от вида лечения, абс. (%)**Table 2.** Outcomes depending on treatment type, abs. (%)

Исход Outcome	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	<i>p</i>
Локальный рецидив: Local recurrence:			
нет absent	19 (59,4)	31 (93,9)	0,001*
есть present	13 (40,6)	2 (6,1)	
Вторичный артроз: Secondary arthrosis:			
нет absent	27 (84,4)	28 (84,8)	1,000
есть present	5 (15,6)	5 (15,2)	
Ревизия: Revision:			
не проводилась not performed	22 (68,8)	32 (97,0)	0,003*
проводилась performed	10 (31,2)	1 (3,0)	
Эндопротезирование: Endoprosthesis:			
не проводилось not performed	26 (81,2)	33 (100)	0,011*
проводилось performed	6 (18,8)	0	
Наличие отдаленных метастазов: Presence of distant metastases:			
нет absent	31 (96,9)	33 (100)	0,492
есть present	1 (3,1)	0	
Летальный исход: Death:			
жив alive	31 (96,9)	33 (100)	0,492
умер died	1 (3,1)	0	

*Здесь и в табл. 3, 4: различия статистически значимы ($p < 0,05$).

*Here and in tables 3, 4: differences are statistically significant ($p < 0.05$).

лечились консервативно. Средние сроки развития данного осложнения составили $45,2 \pm 9,3$ мес (95 % ДИ 38,5–51,9 мес).

В ходе исследования проведен также анализ кровопотери и продолжительности операции в зависимости от вида лечения. Его результаты представлены на рис. 1 и 2.

Исходя из данных, полученных в ходе анализа кровопотери в зависимости от вида лечения (с использованием U-критерия Манна–Уитни), установлены статистически значимые различия ($p = 0,025$). Применение деносумаба до операции статистически значимо снижало объем ин-

траоперационной кровопотери. Однако стоит отметить, что при проведении внутриочагового удаления ГКО костей в области коленного сустава кровопотеря была клинически незначимой и не требовала восполнения.

При сравнении продолжительности операции в зависимости от вида лечения (с использованием U-критерия Манна–Уитни) установлены существенные различия между группами ($p < 0,001$). Таким образом, использование деносумаба до операции статистически значимо увеличивает время операции. Это обусловлено изменением структуры опухолевой ткани за счет появления костных балок, что усложняет вы-

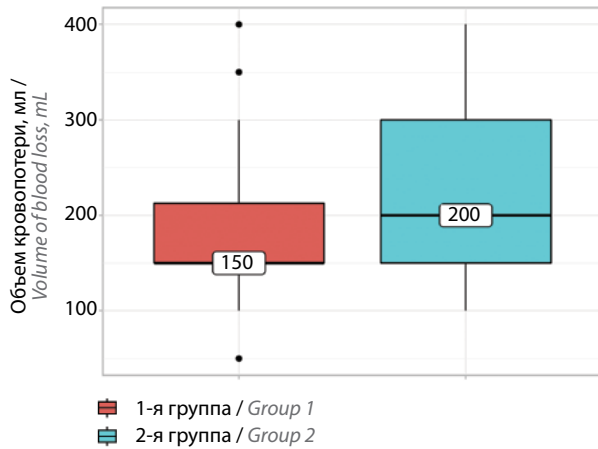


Рис. 1. Анализ кровопотери в зависимости от вида лечения
Fig. 1. Blood loss analysis depending on treatment type

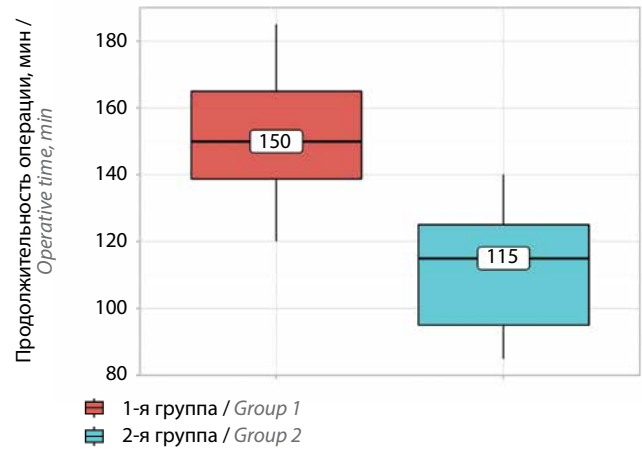


Рис. 2. Анализ продолжительности операции в зависимости от вида лечения
Fig. 2. Operative time analysis depending on treatment type

полнение внутриочаговой резекции и требует дополнительного контроля полноты удаления опухоли.

Оценка выживаемости пациентов проводилась с помощью метода Каплана–Майера. Проведен анализ безрецидивной выживаемости исследуемых больных в зависимости от вида лечения (рис. 3). Результаты оценки общей выживаемости пациентов представлены на рис. 4. Анализ показал, что медиана безрецидивной выживаемости в 1-й и 2-й группах не была достигнута.

Различия в показателях безрецидивной выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, были статистически значимы ($p < 0,001$). При оценке взаимосвязи безрецидивной выживаемо-

сти с изучаемыми факторами (вариантами лечения) с помощью метода регрессии Кокса получена следующая модель пропорциональных рисков:

$$h_i(t) = h_0(t) \times \exp(-1,772 \times X_{\text{вид лечения: 2-я группа}}),$$

где $h_i(t)$ – прогнозируемый риск был для i -того элемента наблюдения (в %), $h_0(t)$ – базовый риск за определенный временной период t (в %), $X_{\text{вид лечения: 2-я группа}}$ – вид лечения (2-я группа).

Выявлено, что вероятность риска развития локального рецидива во 2-й группе была в 8,7 раза ниже, чем в 1-й группе.

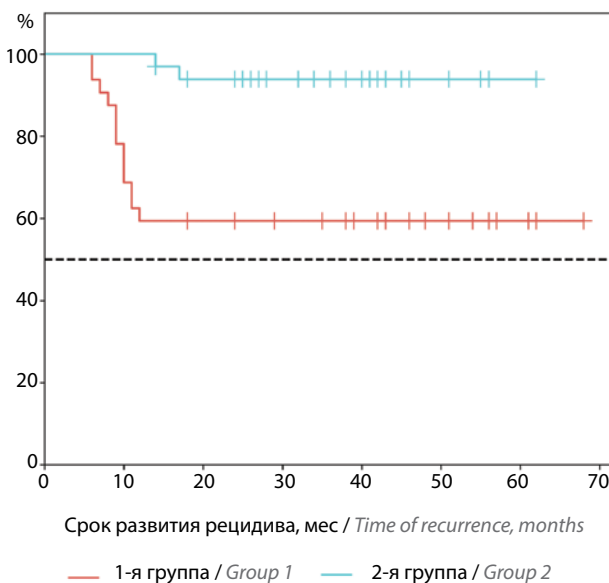


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов в зависимости от вида лечения
Fig. 3. Recurrence-free survival depending on treatment type

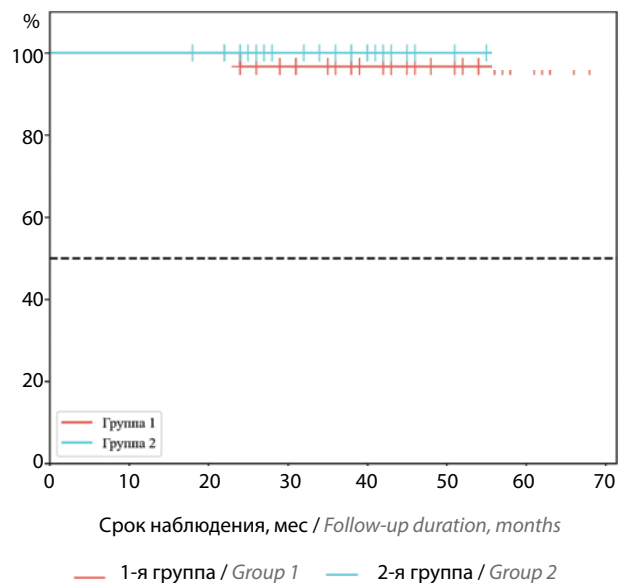


Рис. 4. Общая выживаемость в зависимости от вида лечения
Fig. 4. Overall survival depending on treatment type

Таблица 3. Функциональные результаты в зависимости от вида лечения (по шкале Musculoskeletal Tumor Society Score), %**Table 3.** Functional results depending on treatment type (per the Musculoskeletal Tumor Society Score), %

Срок, мес Time, months	Группа Group	Me	Q ₁ –Q ₃	n	p
3	1-я 1 st	80,0	76,7–80,8	32	0,764
	2-я 2 nd	80,0	76,7–80,0	33	
6	1-я 1 st	83,3	80,0–86,7	32	0,021*
	2-я 2 nd	86,7	83,3–93,3	33	
12	1-я 1 st	80,0	76,7–90,0	27	0,021*
	2-я 2 nd	86,7	80,0–90,0	33	

В 1-й группе общая выживаемость составила 96,7 %, во 2-й – 100 %. У 1 пациента 1-й группы в процессе динамического наблюдения выявлено метастатическое поражение легких; больной умер от прогрессирования заболевания через 24 мес после оперативного лечения.

С помощью шкалы MSTS в сроки 3, 6 и 12 мес выполнен анализ функции коленного сустава в зависимости от вида лечения (табл. 3).

Согласно полученным данным при сравнении функциональных результатов по шкале MSTS в сроки 6 и 12 мес в зависимости от вида лечения (с использованием U-критерия Манна–Уитни) установлены статистически значимые различия ($p = 0,021$ и $p = 0,021$ соответственно). Анализ функциональных результатов по шкале MSTS в срок 3 мес (с использованием

U-критерия Манна–Уитни) не показал значимых различий ($p = 0,764$).

Проведен также анализ функциональных результатов в зависимости от локального рецидива (табл. 4).

При сопоставлении функциональных результатов по шкале MSTS в сроки 6 и 12 мес (с использованием U-критерия Манна–Уитни) выявлены статистически значимые различия в зависимости от локального рецидива ($p = 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно). При сравнении функциональных результатов в срок 3 мес (с использованием U-критерия Манна–Уитни) статистически значимые различия не установлены ($p = 0,169$).

Согласно полученным данным, ухудшение функциональных результатов в 1-й группе в сроки 6 и 12 мес обусловлено возникновением локальных рецидивов у пациентов, которым до операции вводили деносумаб.

Таблица 4. Функциональные результаты в зависимости от локального рецидива (по шкале Musculoskeletal Tumor Society Score), %**Table 4.** Functional results depending on local recurrence (per the Musculoskeletal Tumor Society Score), %

Срок, мес Time, months	Наличие/отсутствие локального рецидива Presence/absence of local recurrence	Me	Q ₁ –Q ₃	n	p
3	Нет Absent	80,0	76,7–83,3	49	0,169
	Есть Present	76,7	76,7–80,0	16	
6	Нет Absent	86,7	83,3–90,0	49	0,001*
	Есть Present	83,3	80,0–83,3	16	
12	Нет Absent	86,7	80,0–90,0	49	<0,001*
	Есть Present	80,0	71,7–80,0	11	

Обсуждение

В последнее время появилось много исследований, посвященных анализу применения деносумаба в лечении ГКО кости. Так, на PubMed с 2017 по 2024 г. опубликованы более 270 статей. Анализ результатов этих исследований показал, что, несмотря на накопленный опыт, до сих пор нет единого мнения о схеме применения этого препарата при выполнении внутриочаговых резекций опухоли. Данные очень сильно разнятся: зачастую авторы сообщают об абсолютно противоположных результатах. Это может быть обусловлено тем, что подавляющее большинство исследований носит ретроспективный характер, а критерием формирования групп служит установленный диагноз «ГКО костей» без уточнения локализации, стадии заболевания по Enneking, наличия патологического перелома и его характера (со смещением или без), выявления внекостного компонента и его объема. Тем не менее эти показатели стоит учитывать, как и технику внутриочагового удаления. Важно использовать отработанную методику, которую можно применять ко всем исследуемым пациентам. Качество выполнения данного этапа операции напрямую влияет на окончательный результат. Система и методы адъювантного воздействия на опухоль могут варьировать и с течением времени меняться даже в одной клинике, что способно привести к недостоверности выводов. Все эти моменты учтены нами во время формирования критериев включения пациентов в исследование и исключения из него.

Положительные эффекты применения деносумаба неоспоримы и общеизвестны, нет необходимости заострять на этом внимание. Однако вопрос грамотного использования данного препарата в зависимости от объема и локализации опухоли, а также от вида планируемой операции по-прежнему остается открытым, что потре-

бовало проведения собственного клинического исследования.

В ходе сравнения двух вариантов назначения деносумаба — использование в неоадъювантном режиме и послеоперационное 3-кратное введение — мы получили статистически значимое снижение риска формирования локальных рецидивов у пациентов, которым этот препарат вводили только после операции.

Также одной из задач исследования было определение возможности достижения удовлетворительного локального контроля за счет минимального количества введений препарата, поскольку сдерживание локального рецидива путем большого количества инъекций, по сути, предполагает переход к схеме лечения, применяемой при нерезектабельных опухолях. Полученные данные подтверждают такую возможность: у пациентов исследуемой группы отмечены хорошие и отличные функциональные результаты, процент локальных рецидивов составил 6,1 %, всем больным удалось сохранить коленный сустав.

Заключение

Применение предложенной авторами методики — назначение деносумаба как адъюванта в послеоперационном периоде — улучшает онкологические результаты за счет снижения количества локальных рецидивов (2 (6,1 %) случая). Введение этого препарата после операции позволяет обеспечить отличный локальный контроль, хорошие функциональные результаты и снизить вероятность выполнения ревизионного хирургического вмешательства до минимума. В нашем исследовании введение деносумаба до оперативного лечения (внутриочагового удаления опухоли) статистически значимо повышало риски развития локального рецидива опухоли ($p = 0,001$).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Soft tissue and bone tumours. WHO classification of tumours editorial board. 5th edn. Vol. 3. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer, 2020. 440 p.
2. Picci P., Manfrini M., Fabbri N. et al. Atlas of musculoskeletal tumors and tumor like lesions. The rizzoli case archive. Springer, 2014. 91 p.
3. NCCN Guidelines Version 1.2024 Giant Cell Tumor of Bone.
4. Turcotte R.E., Wunder J.S., Isler M.H. et al. Canadian Sarcoma Group Giant cell tumor of long bone: a Canadian Sarcoma Group study. Clin Orthop Relat Res 2002;397:248–58. DOI: 10.1097/00003086-200204000-00029
5. 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
6. Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. и др. Результаты неоадъювантной терапии гигантоклеточной опухоли кости деносумабом 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
7. Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. Современный взгляд на лечение гигантоклеточной опухоли кости в эру деносумаба. Обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(4):11–21. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-12-4-11-21
8. Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. Management of giant cell tumor in the denosumab era. Literature review. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):28–48. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48
9. Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. et al. Results of neo-adjuvant denosumab in giant cell tumor of the bone depending of the tumor location and the surgical grade. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):28–48. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48
10. Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. Современный взгляд на лечение гигантоклеточной опухоли кости в эру деносумаба. Обзор литературы. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2020;12(4):11–21. DOI: 10.17650/2070-9781-2020-12-4-11-21
11. Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. Management of giant cell tumor in the denosumab era. Literature review. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):28–48. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48
12. Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. et al. Results of neo-adjuvant denosumab in giant cell tumor of the bone depending of the tumor location and the surgical grade. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2021;13(3):28–48. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48

- мягких тканей и опухоли кожи 2022;14(4):33–44.
DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-33-44
- Sokolovskii V.A., Sokolovskii A.V., Tararykova A.A. et al. Long-term oncological results of patients with primary and metastatic tumors of the musculoskeletal system who underwent arthroplasty. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2022;14(4):33–44. (In Russ.).
DOI: 10.17650/2782-3687-2022-14-4-33-44
9. Pala E., Trovarelli G., Calabrò T. et al. Survival of modern knee tumor megaprotheses: failures, functional results, and a comparative statistical analysis. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473(3):891–9.
DOI: 10.1007/s11999-014-3699-2
 10. Zhang H.R. Application and development of megaprotheses in limb salvage for bone tumors around the knee joint. *Cancer Control* 2022;29:10732748221099219. DOI: 10.1177/10732748221099219
 11. Li D., Ma H., Zhang W. et al. Analysis of implant-related complications after hinge knee replacement for tumors around the knee. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi* 2015;29(8):936–40. (In Chinese).
 12. Zimri F.K., Saaiq M., Noman M., Qayyum F. Lower limb salvage for tumours around the knee using oncological resections and megaprosthesis reconstructions. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2023;35(1):27–31. DOI: 10.55519/JAMC-01-10628
 13. 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
 14. 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 Joint Surg* 2008;90(5):1060–7.
DOI: 10.2106/JBJS.D.02771
 15. Errani C., Tsukamoto S., Leone G. et al. Denosumab may increase the risk of local recurrence in patients with giant-cell tumor of bone treated with curettage. *J Bone Joint Surg Am* 2018;100(6):496–504.
DOI: 10.2106/JBJS.17.00057
 16. Sano K., Suehara Y., Okubo T. et al. Preoperative denosumab treatment with curettage may be a risk factor for recurrence of giant cell tumor of bone. *J Orthop Surg (Hong Kong)* 2020;28(2):2309499020929786.
DOI: 10.1177/2309499020929786
 17. Tsukamoto S., Hindiskere S., Honoki K. et al. Outcome of re-operation for local recurrence following pre-operative denosumab administration and curettage for giant cell tumour of bone with difficult joint preservation. *Int Orthop* 2023;47(1):265–73. DOI: 10.1007/s00264-022-05613-9
 18. 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
 19. 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
 20. 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
 21. Li H., Gao J., Gao Y. et al. Denosumab in giant cell tumor of bone: current status and pitfalls. *Front Oncol* 2020;10:580605.
DOI: 10.3389/fonc.2020.580605
 22. Henderson E.R., O'Connor M.I., Ruggieri P. et al. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: a modified system including biological and expandable reconstructions. *Bone Joint J* 2014;96-B(11):1436–440.
DOI: 10.1302/0301-620X.96B11.34747
 23. Enneking W.F., Dunham W., Gebhardt M.C. et al. A system for the functional evaluation of reconstructive procedures after surgical treatment of tumors of the musculoskeletal system. *Clin Orthop Relat Res* 1993;286:241–6.

Вклад авторов

И.М. Михайлов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи, редактирование;

Д.А. Пташников: редактирование;

П.В. Григорьев, А.А. Кизина: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

А.А. Магомедова: написание текста статьи.

Authors' contributions

I.M. Mikhailov: development of research design, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, article writing, editing;

D.A. Ptashnikov: editing;

P.V. Grigoriev, A.A. Kizina: review of publications on the topic of the article, article writing;

A.A. Magomedova: article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.М. Михайлов / I.M. Mikhailov: <https://orcid.org/0000-0002-1631-0463>

Д.А. Пташников / D.A. Ptashnikov: <https://orcid.org/0000-0001-5765-3158>

П.В. Григорьев / P.V. Grigoriev: <https://orcid.org/0000-0003-2622-4478>

А.А. Кизина / A.A. Kizina: <https://orcid.org/0009-0002-6608-6647>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (протокол № 3 от 06.11.2020).

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 committees of R.R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia (protocol No 3 dated 06.11.2020).

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

Статья поступила: 14.03.2024. **Принята к публикации:** 16.04.2024.

Article submitted: 14.03.2024. **Accepted for publication:** 16.04.2024.