

УДК 616.717/.718-006:615.277Деносумаб

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872021359-64>

Результати лікування гігантоклітинної пухлини довгих кісток за використання деносумабу

А. Г. Дедков, Б. В. Максименко, С. І. Бойчук, В. Ю. Костюк

Національний інститут раку, Київ, Україна

Surgical intervention remains a gold standard for the treatment of giant cell tumors (GCT) of long bones. The significant risk of recurrence after the curettage and a high complication rate after radical resections is still an unsolved problem. Targeted therapy with denosumab could solve this problem in favor of curettage, but recent studies have shown negative results with denosumab in such situation. Objective. To analyze the results of the denosumab application in patients with long bone GCP with indications for joint salvage surgery. Methods. We compared the treatment results in two groups of patients: 1st retrospective (control) group — 57 patients, who underwent curettage with surgical treatment and the 2nd prospective (main) group — 42 patients with combination of surgery with neoadjuvant and adjuvant denosumab treatment. In the 2nd group of patients received 5 neoadjuvant and 5 adjuvant cycles of denosumab. The median follow-up period was 189 months in the control group, and 45 months in the main group. Results. Disease progression which identified as a local recurrence was revealed in the control group in 15 patients (25.4 %) and in 7 patients (16.7 %) in the main group ($p = 0.19$). In the main group, the median time to relapse was 19.8 months (8–34 months) from the date of surgery, in the control group — 15.1 months (9–28 months), respectively. The statistically significant difference in relapse-free survival (RFS) between patients in the main group and in the control group ($p = 0.18$) was not revealed. But the 5-year RFS in the main group was higher and reached to 85 % (95 % CI 74–96 %) versus 75 % (95 % CI 64–86 %) in control group, respectively. There was no evidence of malignant transformation in the main group and one case in retrospective group. Conclusions. The application of denosumab in the regimen before and after curettage is associated with less number of relapses — 16.7 % vs. 25.4 % without denosumab, respectively. The lack of statistically significant difference between groups does not provide the sufficient reasons for denosumab prescription in neoadjuvant regimen. But adjuvant administration of denosumab can be considered as preventing factor of recurrence after primary tumor curettage, which may be perspective for further study and optimization of indications for its application in patients with GCT. Key words. Giant cell tumor, denosumab, relaps, complications.

Хірургічне втручання дотепер є золотим стандартом лікування гігантоклітинної пухлини (ГКП) довгих кісток. Проте існує значний ризик розвитку рецидивів після екскохлеації та велика кількість ускладнень після радикальних резекцій. Таргетна терапія деносумабом змогла б вирішити проблему на користь екскохлеації, але останні дослідження показали негативні результати використання препарату. Мета. Дослідити результати застосування деносумабу у хворих на ГКП довгих кісток із показаннями до збережних хірургічних втручань. Методи. Проведено порівняльний аналіз результатів лікування двох груп хворих: ретроспективної (контрольної) групи — 57 пацієнтів після хірургічного лікування у вигляді екскохлеації (кюретажу), проспективної (основної) — 42 особи після комбінації екскохлеації з неoad'ювантним і ад'ювантним введенням деносумабу (5 курсів перед операцією, 5 — після неї). Медіана часу спостереження за хворими склала в контрольній групі 189 міс., в основній — 45 міс. Результати. Прогресування захворювання у вигляді локального рецидиву відзначено в контрольній групі у 15 пацієнтів (25,4 %), в основній — у 7 (16,7 %) ($p = 0,190$). В основній групі час розвитку рецидиву склав у середньому 19,8 (8–34) міс. після втручання, у контрольній — 15,1 (9–28) міс. Суттєвої відмінності показника безрецидивної виживаності між групами пацієнтів не виявлено ($p = 0,180$). Утім, п'ятирічна безрецидивна виживаність в основній групі була вищою і склала 85 % (95 % ДІ 74–96 %), а в контрольній — 75 % (95 % ДІ 64–86 %). Висновки. Використання деносумабу в режимі до та після екскохлеації зменшує частоту рецидивів — 16,7 % проти 25,4 % без нього. Відсутність суттєвої різниці показника між групами не надає переконливих обґрунтованих аргументів до застосування деносумабу в неoad'ювантному режимі. Разом із тим, післяопераційне введення препарату можна розглядати як чинник профілактики виникнення рецидиву після первинної екскохлеації пухлини, що може бути перспективним для подальшого дослідження й оптимізації показань до його застосування у хворих на ГКП.

Ключові слова. Гігантоклітинна пухлина, деносумаб, рецидиви, ускладнення

Вступ

Гігантоклітинна пухлина (ГКП) — первинна пухлина кістки з місцевою агресивною поведінкою. Майже у 80 % випадків ГКП виникає у віці від 20 до 50 років. Незважаючи на те, що цю пухлину класифікують як доброякісну, частота місцевих рецидивів після кюретажу дорівнює 20–40 %, до 5 % пухлин зазнають злоякісної трансформації в разі рецидивування, а у 2–4 % випадків визначають легеневі метастази [1]. Морфологічно ГКП характеризується наявністю численних багатоядерних гігантських клітин остеокластичного типу, які відповідають за агресивну остеолітичну природу пухлини. Узагалі тканина ГКП складається з трьох типів клітин — неопластичних стромальних, які мають проліферативну фракцію, мононуклеарних гістіоцитарних і багатоядерних гігантських. У результаті досліджень *in vivo* та *in vitro* підтверджено, що клітини строми ГКП (за фенотипом — незрілі остеобласти) походять із мезенхімальних стовбурових клітин і є істинною неопластичною частиною пухлини [2, 3]. Ці клітинні компоненти зазнають дії чинників, які відіграють роль регуляції функції остеокластів у нормальних кісткових тканинах (наприклад, RANK і RANKL). У процесі розвитку ГКП відбувається стимуляція остеокластів факторами, секретованими пухлиною, підвищується експресія RANKL, який зв'язує остеопротегерин, що призводить до резорбції кісток.

Основним методом лікування ГКП є хірургічне втручання — резекція єдиним блоком або кюретаж із додатковими методами впливу на стінки порожнини. В ідеалі кюретаж у поєднанні з високошвидкісною обробкою стінки та місцевими аплікаціями рідким азотом або фенолом має бути методом вибору, який дозволяє врятувати прилеглий суглоб, проте за умов використання цього методу частота рецидивів значно вища. Резекція єдиним блоком рекомендована в разі пухлин із великим руйнуванням кістки. Це мінімізує ризик місцевого рецидиву, але корелює з більшою частотою хірургічних ускладнень і функціональних порушень. Частота локальних рецидивів ГКП коливається від 27 до 50 % для ексхолеації в поєднанні з ад'ювантами, від 0 до 12 % у разі широкої резекції [4, 5]. Це спонукало до пошуку шляхів зниження рецидивування зі збереженням оптимального показника ускладнень і функціонального результату ураженого суглоба. Поява моноклонального таргетного препарату деносумаб, який є інгібітором активності RANKL і за-

побігає утворенню та функціонуванню остеокластів, дозволяє, на думку багатьох дослідників, знизити кількість локальних рецидивів після кюретажу ГКП. Клінічні випробування показали, що деносумаб забезпечує тривалий контроль захворювання в пацієнтів із ГКП [5, 6]. Проте пізніше встановлено вищу частоту рецидивів і малігнізацій ГКП після деносумаб-терапії [7, 8]. Отже, чи може деносумаб у комбінації з ексхолеацією знизити кількість локальних рецидивів і в якому режимі використання, залишається невирішеним питанням.

Мета роботи: дослідити результати застосування деносумабу у хворих на гігантоклітинну пухлину довгих кісток із показаннями до збережених хірургічних втручань.

Матеріал і методи

У когортне дослідження залучено 99 хворих на ГКП, які отримали лікування в Національному інституті раку в період із 1987 по 2019 рік, із локалізацією пухлини в довгих кістках кінцівок. Для порівняльного аналізу сформовано дві групи: контрольну (ретроспективну) — 57 хворих, яким виконано хірургічне лікування у вигляді ексхолеації зі заповненням дефекту кістковими трансплантатами або матеріалами, які біодеградують; та основну (проспективну) — 42 пацієнти, яким проведено таргетну деносумаб-терапію в неoad'ювантному й ад'ювантному режимах, виконано ексхолеацію з пластикою дефекта кістковим цементом. Усім хворим діагноз підтвержено морфологічно (ГКП без ознак малігнізації). Стадіювання ГКП проведено за радіологічними критеріями Campanacci [9].

Дослідження виконано з дотриманням сучасних етичних норм і стандартів і схвалено на засіданні комісії з питань етики Національного інституту раку (протокол № 185 від 25 травня 2021 р.). Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерієм виключення з дослідження стали хворі з локалізацією пухлини в дистальному відділі променевої кістки, як негативного фактора прогнозу для збережної хірургії, що було доведено в кількох дослідженнях [10]. Розподіл хворих в обох групах за статтю та віком подано в табл. 1.

В основній групі пацієнтам було проведено неoad'ювантний курс терапії деносумабом — 120 мг підшкірно за схемою 1; 8; 28-й дні з оцінюванням лікувального ефекту за клінічними та рентгенологічними критеріями, а потім — 56 і 84-й дні. Після цього виконували хірургіч-

не лікування в обсязі ексхолеації пухлини до візуально неуразених кісткових структур із додатковою обробкою кісткової порожнини рідким азотом і пластикою дефекту поліметилметакрилатом. Післяопераційно пацієнти отримували деносумаб 120 мг підшкірно 5 разів з інтервалом 28 днів.

У контрольній групі хворим виконано лише хірургічне втручання з пластикою алогенною кістковою тканиною, гідроксилапатитом або комбінацією цих матеріалів. Додаткові методики впливу не використовували.

Медіана часу спостереження за хворими становила: у контрольній групі 189 міс. (міжквартильний інтервал 60,5–278,5 міс.); в основній — 45 міс. (міжквартильний інтервал 23,7–82,2 міс.).

Головним завданням роботи було дослідити вплив використання деносумабу за умов виконання ексхолеації пухлини та збереження прилеглого суглоба. Критерії оцінювання: 1) рецидивування; 2) ускладнення; 3) безрецидивна виживаність.

Аналіз отриманих результатів проводили з використанням пакета EZR v. 1.54. Закон розподілу для кількісних змінних відрізнявся від нормального, тому для надання результатів розраховували медіану (Me) та міжквартильний інтервал (Q_I – Q_{III}), порівняння між групами проводили за критерієм Манна-Уїтні. Для якісних ознак розраховано частоту на кожному рівні ознаки (%), порівняння проводили за точним критерієм Фішера — у випадку альтернативного розподілу або

Таблиця 1

Розподіл хворих у групах за статтю, віком, локалізацією пухлин і поширенням за Сампанассі

Показник		Група			
		основна, n = 42		контрольна, n = 57	
		n	%	n	%
Стать	чоловіча	19	45,2	28	49,1
	жіноча	23	54,8	29	51,9
Вік, роки	до 25	14	33,3	14	24,6
	26–50	19	45,3	31	54,4
	51 та більше	9	21,4	12	21,1
Локалізація	Femur	20	47,6	24	42,1
	Tibia	17	40,5	27	47,4
	Proximal humerus	5	11,9	6	10,5
Критерії Сампанассі	Grade I	10	23,8	25	43,9
	Grade II–III	32	76,2	32	56,1

критерієм χ -квадрат — у разі більш ніж двох градацій якісної ознаки.

Відмінність показника безрецидивної виживаності розраховували за методом Каплана-Мейєра, для порівняння використано логранговий критерій. Для вивчення факторів ризику локального рецидиву пухлини застосовано аналіз із використанням моделі пропорційних інтенсивностей Кокса, ступінь впливу факторної ознаки оцінювали за показником відносного ризику (HR) з оцінкою 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ) [11]. За критичний рівень значущості (p) прийнято 0,05.

Результати та їх обговорення

Прогресування захворювання у вигляді локального рецидиву визначено в контрольній групі у 15 (25,4 %) пацієнтів, в основній — у 7 (16,7 %) (p = 0,190). В основній групі час до виникнення рецидиву в середньому становив 19,8 міс. (8–34) із моменту втручання, у контрольній — 15,1 міс. (9–28).

У табл. 2 подано розподіл хворих із локальними рецидивами ГКП з урахуванням статі, віку, локалізації пухлини та ступеня поширення. Усім особам контрольної групи з рецидивами виконані широкі резекції з різними методами реконструкції (ендопротезування, резекційний артродез).

Таблиця 2

Розподіл рецидивів у групах залежно від статі, віку, локалізації пухлини та поширенням за Сампанассі

Показник	Група				
	основна, n = 42		контрольна, n = 57		
	n	%	n	%	
Стать	чоловіча	4/19	21,05	12/28	42,50
	жіноча	3/23	13,40	13/29	41,93
Вік, роки	до 25	5/15	33,33	9/14	64,28
	26–50	2/29	6,89	6/31	19,35
	51 та більше	0/3	0,00	0/12	0,00
Локалізація	Distal femur	3/18	16,66	6/23	26,08
	Proximal femur	0/2	0,00	0/1	0,00
	Distal tibia	1/3	33,30	2/3	66,70
	Proximal tibia	2/14	14,28	5/24	20,80
Критерії Сампанассі	Proximal humerus	1/5	20,00	2/6	33,33
	Grade I	0/19	0,00	5/25	20,00
	Grade II–III	7/28	25,00	10/32	31,25

В основній групі двом пацієнтам виконано широкі резекції з ендопротезуванням суглоба, решті — повторне комбіноване лікування з екскохлеацією та постійним введенням деносумабу. Ампутацій не було.

В основній групі ускладнення, пов'язані зі застосуванням рідкого азоту (у вигляді некрозу шкіри), виникли у 4 (9,5 %) пацієнтів. У групі контролю післяопераційні ускладнення (поверхнева та глибока інфекції) виявлено у 2 (3,5 %) осіб. Статистично значущої відмінності між групами за цим критерієм не виявлено.

Серед 42 пацієнтів, яких включено в аналіз для виявлення ускладнень лікування деносумабом, у 3 (7,1 %) визначено гіпокальціємію без істотних клінічних проявів, у 2 (4,8 %) — пролонгований грипоподібний стан після першого введення (до 8 та 10 діб) зі слабкою реакцією на вживання парацетамолу. Остеонекроз щелепи в цій когорті пацієнтів не відмічено в жодному випадку.

Злоякісну трансформацію рецидиву після екскохлеації первинної пухлини дистального відділу стегнової кістки виявлено лише в одного хворого контрольної групи.

Для оцінювання віддалених результатів лікування проаналізовано безрецидивну виживаність пацієнтів в обох групах за методом Каплана-Мейєра (рисунок). Статистично значущої відмінності кривих безрецидивної виживаності для пацієнтів основної та контрольної групи не виявлено ($p = 0,180$ за логранговим критерієм). Водночас необхідно зазначити, що п'ятирічна безрецидивна виживаність в основній групі становила 85 % (95 % ДІ 74–96), а в контрольній — 75 % (95 % ДІ 64–86).

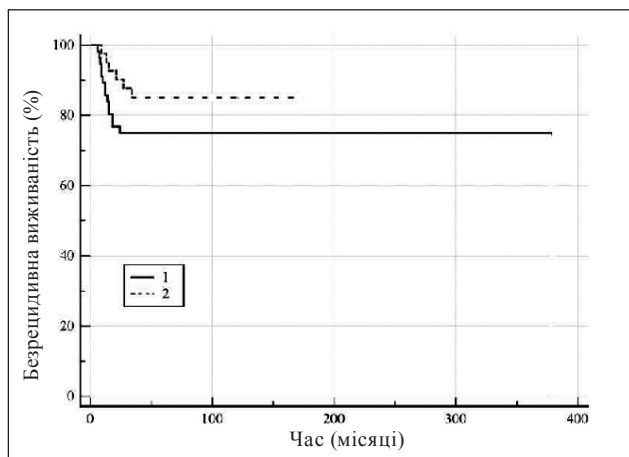


Рисунок. Віддалені результати лікування за методом Каплана-Мейєра

Легеневі метастази виявлено у 2 пацієнтів основної групи на момент встановлення діагнозу, їхня частота становила 1,4 %. У табл. 3 наведено аналіз зв'язку факторних ознак із ризиком розвитку рецидиву в однофакторних моделях Кокса. У результаті однофакторного аналізу виявлено, що ризик виникнення рецидиву не залежить від призначення деносумабу. Встановлено лише статистично значущу залежність від віку пацієнтів ($p = 0,015$) — ризик знижується лише для пацієнтів старшого віку, $HR = 0,33$ (95 % ДІ 0,14–0,81) порівняно з категорією віком до 25 років.

Для виявлення сукупності ознак, пов'язаних із ризиком виникнення рецидиву, проведено багатофакторний аналіз із відбором значимих ознак за АІС. У процесі відбору виокремлено чотири чинники: група, вік, локалізація ГКП у кістках (стегнова чи інша) та кістці (дистальна чи проксимальна частина). Модель Кокса, побудована на виділених ознаках, адекватна, C -index — 0,71 (95 % ДІ 0,62–0,80), що свідчить про вираженість зв'язку середнього ступеня. У табл. 4 подано аналіз зв'язку факторних ознак із ризиком рецидиву в багатофакторній моделі Кокса.

Слід відзначити, що під час стандартизації за іншими факторними ознаками, зв'язок ризику розвитку рецидиву змінюється, але незмінною є відсутність залежності від групи (табл. 3, 4).

Обговорення

У результаті проведеного дослідження встановлено, що ГКП, зазвичай, призводить до витончення кіркової кістки, яка може бути перфорована з мінімальним тиском під час екскохлеації. ГКП відповідає на передопераційний деносумабу у 100 % випадків і після 2–3 міс. прийому препарату можна побачити зменшення розміру пухлини та новий мінералізований матрикс, що зумовлює сприятливі умови для кюретажу. Проте сподівання на різке поліпшення онкологічних результатів допоки не виправдалося. Рецидивування в разі використання деносумабу виявилося нижчим — 16,4 %, ніж у контрольній групі — 25,4 %, але без статистичної значущості. Аналогічні результати опубліковані F. Traub і співавт. [6]. Регресійний аналіз Кокса не виявив суттєвої різниці в групах наших пацієнтів. Більшість дослідників вказують на рецидивування ГКП в межах 17–30 % без деносумабу [4]. Аналіз безрецидивної виживаності показав кращі результати у хворих, які отримували деносумаб: п'ятирічна безрецидивна виживаність в основній групі була на 10 % вищою, ніж у групі контролю. Цей факт свідчить проти висновків багатьох скептиків,

Таблиця 3

Коефіцієнти однофакторних моделей пропорційних інтенсивностей Кокса прогнозування ризику розвитку рецидиву

Факторна ознака		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник HR (95 % ДІ)
Група	контрольна	референтна		
	основна	$-0,64 \pm 0,49$	0,190	0,53 (0,20–1,37)
Стать	жінки	референтна		
	чоловіки	$0,34 \pm 0,45$	0,451	—
Вік, роки	до 25	референтна		
	понад 25	$-1,10 \pm 0,45$	0,015	0,33 (0,14–0,81)
Локалізація в кістці	Distal	референтна		
	Proximal	$-0,08 \pm 0,45$	0,861	—
Локалізація в скелеті	Femur	референтна		
	Humerus чи Tibia	$0,40 \pm 0,47$	0,389	—
Критерії Сатрапасі	Grade I	референтна		
	Grade II–III	$-0,62 \pm 0,45$	0,169	0,54 (0,22–1,30)

Таблиця 4

Коефіцієнти чотирифакторної моделі пропорційних інтенсивностей Кокса прогнозування ризику розвитку рецидиву

Факторна ознака		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності коефіцієнта моделі від 0, p	Показник HR (95 % ДІ)
Група	контрольна	референтна		
	основна	$-0,83 \pm 0,50$	0,099	0,53 (0,16–1,17)
Вік, роки	25–50	референтна		
	до 25	$-1,43 \pm 0,56$	0,010	4,2 (1,4–12,5)
	51 і старше	$0,68 \pm 0,70$	0,329	—
Локалізація в кістці	Distal	референтна		
	Proximal	$-1,48 \pm 0,70$	0,033	0,23 (0,06–0,89)
Локалізація в скелеті	Femur	референтна		
	Humerus чи Tibia	$1,44 \pm 0,70$	0,040	4,2 (1,1–16,7)

які взагалі отримали гірші результати за умов використання неoad'ювантного деносуабу, ніж без нього [12, 13]. У цих дослідженнях деносуабу використовували лише в неoad'ювантному режимі (6 курсів), ми провели 5 курсів до операції, і 5 — після. Чи було б збільшення випадків рецидивування, якщо б ми не використовували післяопераційний режим введення деносуабу, залишається невирішеним питанням.

Безумовно, набрані когорти пацієнтів дуже відрізняються за часом спостереження, але, виходячи з того, що розвиток рецидиву припадає на період 12–24 міс. [8, 12], можемо сподіватись, що в основній групі виникнення рецидивів у подальшому може бути лише епізодичним. Крім того, зауважимо, що додаткові заходи обробки ложа пухлини (рідкий азот) у контрольній групі здебільшого не використовували. Це могло призвести до збільшення кількості рецидивів.

Частота легеневих метастазів у 2 пацієнтів основної групи на момент встановлення діагнозу склала 1,4 %, що аналогічно попереднім дослідженням — від 0,5 до 4 %.

Ще один важливий факт нашого дослідження — не зафіксовано жодного випадку злоякісної трансформації ГКП в основній групі.

Висновки

Використання деносуабу в режимі до та після ексскохлеації дає меншу частоту рецидивів — 16,7 %, проти 25,4 % без нього. Відсутність суттєвої різниці показника між групами не надає переконливих обґрунтованих аргументів до його застосування, особливо в неoad'ювантному режимі. Післяопераційне введення деносуабу можна розглядати як чинник профілактики виникнення рецидиву після первинної ексскохлеації пухлини, що може бути перспективним для подальшого дослідження й оптимізації показань до його застосування у хворих на ГКП.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Giant cell tumour of bone in the denosumab era / L. van der Heijden, P. D. S. Dijkstra, J. Y. Blay [et al.] // *Eur. J. Cancer*. — 2017. — Vol. 77. — P. 75–83. — DOI: 10.1016/j.ejca.2017.02.021.
2. Giant cell tumours of bone treated with denosumab: histological, immunohistochemical and H3F3A mutation analyses / I. Kato, M. Furuya, K. Matsuo [et al.] // *Histopathology*. — 2018. — Vol. 72 (6). — P. 914–922. — DOI: 10.1111/his.13448.
3. Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors / G. Atkins, D. Haynes, S. Graves [et al.] // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2000. — Vol. 15. — P. 640–649. — DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.4.640.
4. Вирва О. Є. Модульне ендопротезування проксимального відділу великогомілкової кістки в разі гігантоклітинної пухлини / О. С. Вирва, І. О. Скорик // *Ортопедия, травматология и протезирование*. — 2019. — № 1. — С. 72–77. — DOI: 10.15674/0030-59872019172-77.
5. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study / S. Chawla, J. Y. Blay, P. Rutkowski [et al.] // *The Lancet. Oncology*. — 2019. — Vol. 20 (12). — P. 1719–1729. — DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1.
6. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone / F. Traub, J. Singh, B. C. Dickson [et al.] // *European Journal of Cancer*. — 2016. — Vol. 59 — P. 1–12. — DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.006.
7. Preoperative denosumab with curettage and cryotherapy in giant cell tumor of bone: is there an increased risk of local recurrence? / G. Scoccianti, F. Totti, M. Scorianz [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. — 2018. — Vol. 476 (9). — P. 1783–1790. — DOI: 10.1007/s11999.0000000000000104.
8. Neoadjuvant denosumab: its role and results in operable cases of giant cell tumour of bone / A. Puri, A. Gulia, P. Hegde [et al.] // *Bone & Joint Journal*. — 2019. — Vol. 101. — P. 170–177. — DOI: 10.1302/0301-620X.101B2.BJJ-2018-0907.
9. Giant-cell tumor of bone / M. Campanacci, N. Baldini, S. Boriani, A. Sudanese // *The Journal of Bone & Joint Surgery. American volume*. — 1987. — Vol. 69 (1). — P. 106–114.
10. Managements of giant cell tumor within the distal radius: A retrospective study of 58 cases from a single center / C. Zou, T. Lin, B. Wang [et al.] // *Journal of Bone Oncology*. — 2018. — Vol. 14. — Article ID : 100211. — DOI: 10.1016/j.jbo.2018.100211.
11. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R-statistics). Посібник з біостатистики : навч. посібник / В. Г. Гур'янов, Ю. Є. Лях, В. Д. Парій [та ін.]. — Київ : Вістка, 2018. — 208 с.
12. Denosumab may increase the risk of local recurrence in patients with giant-cell tumor of bone treated with curettage / C. Errani, S. Tsukamoto, G. Leone [et al.] // *The Journal of Bone & Joint Surgery. American volume*. — 2018. — Vol. 100. — P. 496–504. — DOI: 10.2106/JBJS.17.00057.
13. Does denosumab change the giant cell tumor treatment strategy? Lessons learned from early experience / M. G. Agarwal, M. K. Gundavda, R. Gupta, R. Reddy // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. — 2018. — Vol. 476. — P. 1773–1782. — DOI: 10.1007/s11999.00000000000000243.

Стаття надійшла до редакції: 31.05.2021

THE RESULTS OF TREATMENT OF GIANT CELL TUMOR OF LONG BONES WITH DENOSUMAB

A. G. Diedkov, B. V. Maksimenko, S. I. Boychuk, V. Yu. Kostyuk

National Cancer Institute, Kiev, Ukraine

✉ Anatolii Diedkov, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: an.dedkov@gmail.com

✉ Bogdan Maksimenko, MD: dr.bogdan.maksymenko@gmail.com

✉ Sergii Boychuk, MD, PhD: sergeyboichuk@yahoo.com

✉ Viktor Kostyuk, MD, PhD in Oncology: doc.kostiuk@icloud.com