

УДК 616.717/.718-006.03:615.277Деносумаб](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872021433-41>

Передопераційна терапія деносумабом у хворих на гігантоклітинну пухлину кісток

О. Є. Вирва, Д. О. Міхановський, М. З. Біцадзе,
О. О. Головіна, З. М. Данищук, О. О. Бабич

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

Giant cell tumor of bone (GCTB) is a benign osteolytic tumor with an aggressive course, affects the metaphyseal and epiphyseal areas of bone. GCTB is RANKL-positive tumor. Therefore, RANKL is a promising target for directed influence on the processes of bone resorption. Objective. To analyze the world and own experience of denosumab using in the treatment of patients with giant cell tumor of bone. Methods. The search for publications in electronic systems was carried out Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, specialized archives journals and manuscripts. In addition, 57 patients with histologically verified GCTB without signs of malignancy were included. Results. Denosumab binds and inhibits RANKL, by stopping bone resorption by inhibiting differentiation, function and survival of osteoclasts. Information on the effectiveness of the drug in the treatment of patients with GCTB is contradictory. Some researchers claim that its use in the preoperative period reduces the amount of surgical intervention and the likelihood of recurrence of GCTB. The effect correlates with the duration of drug administration. Other authors report an increase in the percentage of local tumor recurrence with denosumab and the next performance of curettage. This is explained by the complexity of macroscopic determination of the boundaries changed by action tumor preparation and, accordingly, the difficulty of choosing reach for removal during surgery. Our own experience showed that neoadjuvant therapy with denosumab 120 mg on the 1, 8, 15, 28 days promotes the formation of clear boundaries of the tumor, its compaction and, consequently, reduces the risk of pathological fracture and allows ablastic tumor removal. Conclusions. The results of the study of the effect neoadjuvant therapy with denosumab is ambiguous. Under conditions its use followed by curettage increase the proportion of local recurrences of the tumor. At significant differences measures of lesions of GCTB before wide resection with endoprosthesis replacement administration of denosumab promotes bone formation skeleton around the tumor and its compaction, which allows ablastically remove it and reduce the risk of local recurrences. Key words. Giant cell tumor, denosumab, bone oncology, preoperative therapy.

Гігантоклітинна пухлина кістки (ГКПК) — доброякісна остеолітична пухлина з агресивним перебігом, вражає метафізарні й епіфізарні ділянки кісток. ГКПК є RANKL-позитивною пухлиною. Тому RANKL — перспективна мішень для цілеспрямованого впливу на процеси кісткової резорбції. Мета. Проаналізувати світовий і власний досвід використання деносумабу в лікуванні хворих на гігантоклітинну пухлину кісток. Методи. Проведено пошук публікацій в електронних системах Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, архівах спеціалізованих журналів і дисертаційних робіт. Крім того, відібрано 57 пацієнтів із гістологічно верифікованою ГКПК без ознак малигнізації. Результати. Деносумаб пов'язує й пригнічує RANKL, зупиняючи кісткову резорбцію шляхом інгібування диференціації, функції та виживаності остеокластів. Інформація щодо ефективності препарату в лікуванні хворих на ГКПК суперечлива. Деякі дослідники стверджують, що його використання в передопераційному періоді зменшує обсяг хірургічного втручання й імовірність виникнення рецидивів ГКПК. При цьому ефект корелює з тривалістю введення препарату. Інші автори повідомляють про збільшення відсотка локальних рецидивів пухлини за умов використання деносумабу та наступного виконання кюретажу. Це пояснюють складністю макроскопічного визначення меж зміненої внаслідок дії препарату пухлини та, відповідно, ускладненням вибору обсягу тканин для видалення під час операції. Власний досвід показав, що неoad'ювантна терапія деносумабом 120 мг на 1, 8, 15, 28-му доби сприяє формуванню чітких меж пухлини, її ущільненню та, унаслідок цього, знижує ризик виникнення патологічного перелому й уможлиблює абластичне видалення пухлини. Висновки. Результати вивчення ефекту неoad'ювантної терапії деносумабом неоднозначні. За умов його використання з наступним виконанням кюретажу збільшується частка локальних рецидивів пухлини. За значних розмірів вогнищ ГКПК перед широкою резекцією зі заміщенням ендопротезом введення деносумабу сприяє формуванню кісткового каркаса навколо пухлини та її ущільненню, що дозволяє абластично видалити її та знизити ризик виникнення локальних рецидивів.

Ключові слова. Гігантоклітинна пухлина кістки, деносумаб, кісткова онкологія, передопераційна терапія

Вступ

Гігантоклітинна пухлина кістки (ГКПК) є доброякісною первинною остеолітичною пухлиною з місцево агресивним перебігом, вражає метафізарні й епіфізарні ділянки кісток. Уперше її виявлено в 1818 році та лише в 1940 відділено від інших доброякісних пухлин кісток, таких як аневризмальна кісткова кіста, хондробластома та фіброзний дефект кістки [1, 2]. Здебільшого ГКПК має доброякісний перебіг, хоча в 2–3 % пацієнтів спостерігають віддалене метастазування, переважно в легені, але подібні вторинні вогнища не несуть такої значної загрози, як, наприклад, метастазування остеосаркоми, і часто позначаються як доброякісні легеневі імплантати. ГКПК майже не знає справжньої злоякісної трансформації.

У США на ГКПК припадає близько 3–5 % від усіх первинних пухлин кісток і 15–20 % — від усіх доброякісних пухлин кісток [3]. Зафіксовано дещо більший рівень захворюваності в популяції Швеції: із 4 625 пухлин кісток, діагностованих протягом 53 років, 505 (11 %) становили ГКПК [4, 5]. В азіатських популяціях установлений значно вищий рівень захворюваності, ніж у західних. У Китаї ГКПК становить близько 20 % від усіх первинних пухлин кісток [6, 7].

ГКПК — RANKL-позитивна пухлина. Ліганд-рецепторна система є ключовою ланкою гомеостазу кісткової тканини, що регулює диференціацію остеокластів та остеоліз, і саме дисбаланс кісткового гомеостазу спричинює руйнування кісток за умов прогресування пухлини [8, 9].

Дискусійним на сьогодні залишається питання оптимальної тактики лікування ГКПК. Частка місцевих рецидивів, за даними різних авторів, коливається від 0 до 75 % залежно від методу лікування, локалізації пухлини та її розміру. Внутрішньопорожнинне видалення пухлини, або кюретаж, із наступною обробкою стінок кістки хімічними засобами, чи без неї, дозволяє зберегти суглоб, але дає велику кількість місцевих рецидивів. Широке видалення новоутворення зі заміщенням післярезекційного дефекту ендопротезом значно поліпшує онкологічний результат, але ендпротезування може супроводжуватися деякими специфічними ускладненнями, а саме: погіршенням функції ураженої кінцівки, розхитуванням ніжки імплантата, перипротезними переломами та парапротезною інфекцією [10].

Комплексний підхід до лікування ГКПК має бути спрямований на отримання в передопераційному періоді оптимальної реакції на неoad'ювантну

хіміотерапію (ХТ) з боку пухлини у вигляді її ущільнення чи осифікації; зменшення обсягу хірургічного втручання та вірогідності місцевого рецидиву.

У 2013 році Управлінням із контролю за продуктами та ліками США (FDA) був затверджений препарат деносуаб — моноклональне антитіло, яке пригнічує дозрівання остеокластів через інгібування ліганда рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL), для лікування дорослих і підлітків зі закінченим ростом із ГКПК і метастатичним ураженням кісток [11, 12]. RANKL виявився перспективною мішенню для цілеспрямованого впливу на процеси кісткової резорбції. Результатом розроблення нової концепції — використання «таргетних» препаратів — став синтез специфічного високоафінного людського моноклонального антитіла (ізотип імуноглобуліну IgG2) із високим ступенем афінності до RANKL. Деносуаб отримують із використанням технології XenoMouse, яка полягає в модифікації генома миші та синтезі в її організмі людських антитіл замість мишачих. Препарат пов'язує й пригнічує RANKL, запобігаючи його взаємодії з відповідним рецептором, повністю імітуючи в такий спосіб фізіологічну функцію остеопротегерину (фактора інгібування остеокластогенезу, OPG), зупиняючи кісткову резорбцію шляхом пригнічення диференціації, функції та виживаності остеокластів (рис. 1) [11, 12].

Мета передопераційного лікування деносуабом полягає в ущільненні пухлинної тканини, формуванні кісткових трабекул і кіркового шару навколо новоутворення. Унаслідок цього створюються сприятливі умови для подальшого хірургічного лікування гігантоклітинної пухлини кістки. Завдяки сформованому кірковому шару з'являється технічна можливість виконати внутрішньопорожнинний кюретаж.

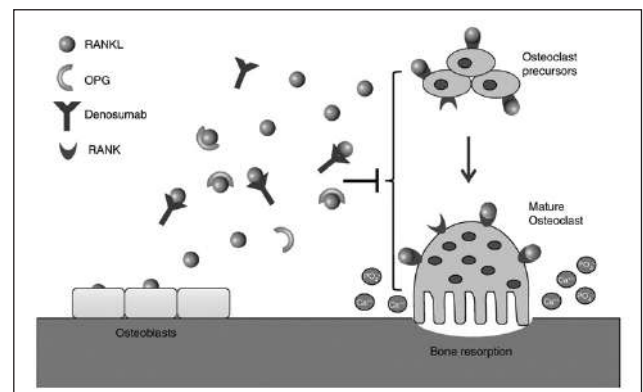


Рис. 1. Механізм дії деносуабу (за [13])

Проте за цієї методики хірургічного лікування збільшується ризик рецидиву, не зважаючи на значно зменшену кількість гігантських клітин типу остеокластів після неoad'ювантної ХТ деносумабом, відсутність м'якотканинного компонента полегшує видалення пухлини та заміщення післярезекційного дефекту в разі широкої резекції і, як наслідок, знижує вірогідність локального рецидиву [15–18].

Мета роботи: проаналізувати світовий та власний досвід використання деносумабу в лікуванні хворих на гігантоклітинну пухлину кісток.

Матеріал і методи

Для аналізу ефективності використання деносумабу як препарату для неoad'ювантної ХТ у разі ГКПК проведено пошук публікацій в електронних системах Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, архівах спеціалізованих журналів, дисертаційних робіт.

У відділі кісткової онкології ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» накопичено досвід лікування хворих на ГКПК. Для аналізу відібрано 57 пацієнтів із гістологічно верифікованою ГКПК без ознак малігнізації. Найчастіше спостерігали ураження дистального відділу стгенової кістки — 24 (42 %), проксимального відділу великогомілкової — 10 (17,5 %) і дистального метаепіфіза променевої — 7 (12 %). Серед методів хірургічного лікування найчастіше використано широку резекцію з ендопротезуванням — 36 (63,5 %) пацієнтів, кюретаж — 10 (17,5 %), резекцію з алопластиком — 7 (12 %). Широку резекцію без заміщення проведено 4 рази за умов ураження верхньої третини малоомілкової кістки. У добірку не ввійшли хворі з неоперабельними формами ГКПК. Два пацієнти отримали неoad'ювантну терапію деносумабом 120 мг на 1, 8, 15, 28-му добу, після чого їм виконано широку резекцію пухлини зі заміщенням індивідуальним модульним ендопротезом.

Матеріали роботи обговорено та схвалено на засіданні комітету з біоетики при ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» (протокол № 221 від 08.11.2021).

Результати та їх обговорення

Одне з перших досліджень щодо ефективності деносумабу проведено у 2010 р. колективом фахівців на чолі з D. Tomas [11]. Метою роботи було вивчення реакції ГКПК на деносумаб у хворих із рецидивами та неоперабельними формами пухлини. У дослідженні взяли участь 37 пацієнтів, тера-

пія (120 мг деносумабу підшкірно кожен 28-й день) тривала від 3 до 7 міс. Вивчено два критерії — знищення 90 % і більше гігантських клітин типу остеокластів за даними патогістологічного дослідження та відсутність прогресування захворювання на основі рентгенографії. У 2 осіб не було достатньо рентгенологічних чи гістологічних даних для оцінювання, тому їх виключено з дослідження. У 20 із 35 хворих отримано відповідь на лікування за результатами патогістології, у 10 — рентгенологічно визначено позитивну реакцію ГКПК. Побічні реакції спостерігали в 33 пацієнтів: найчастіше (7) — біль у кінцівках, головний біль (4) і біль у спині (4). Лише 7 пацієнтам виконано хірургічне втручання — широку резекцію пухлини зі заміщенням післярезекційного дефекту. Дослідники не повідомляли про рецидив захворювання в жодному випадку та дійшли висновку, що деносумаб має терапевтичні та гістопатологічні властивості для лікування ГКПК.

У 2013 році S. Chawla і співавт. [12] довели ефективність деносумабу в дослідженні, проведеному за участі 100 хворих. У середньому передопераційна терапія тривала 24 міс., 26 осіб прооперовано: 16 — кюретаж, 10 — широка резекція. Пацієнти в післяопераційному періоді перебували під наглядом 9 міс. і за цей період часу не виявлено жодного рецидиву ГКПК. Також авторами відмічено, що 16 хворим виконано операцію меншого обсягу, ніж планували спочатку.

V. Rekhі і співавт. [19] дослідили результати комбінованого лікування 27 хворих на ГКПК. Тривалість введення деносумабу становила 2,5 міс., у подальшому 15 пацієнтам виконано кюретаж, 12 — широку резекцію. У 55 % визначено зникнення гігантських клітин типу остеокластів під час гістологічного дослідження видалених новоутворень. Середня тривалість спостереження після операції становила 18 міс. (7–27 міс.). У 5 хворих після кюретажу виявили локальні рецидиви ГКПК із середньої тривалістю 14 міс. (12–19 міс.). Дослідники довели, що використання деносумабу в передопераційному періоді зменшує ймовірність виникнення рецидивів ГКПК.

H. Urakawa і співавт. [20] оцінили результати кюретажу у 21 хворого на ГКПК. У передопераційному періоді пацієнти отримували деносумаб у середньому 6 міс. (від 2 до 41). Немає даних щодо тривалості післяопераційного спостереження, але локальний рецидив виявлений у 6 хворих (28,6 %). Дослідники встановили пряму кореляцію між тривалістю введення деносумабу та ймовірністю виникнення місцевих рецидивів.

Результати виконаних досліджень [11, 12, 14–25] наведено в табл. 1.

Деякі автори порівняли результати лікування ГКПК із деносумабом у передопераційному періоді та кюретажем і окремо кюретажем зі середнім строком спостереження від 27 до 75 міс. Зокрема, С. Errani і співавт. [26] повідомили про вищий рівень місцевих рецидивів у групі хворих, які отримували деносумаб перед кюретажем за середнього спостереження 42,1 міс. (діапазон 37,4–50,8). Місцева частота рецидивів становила 60 % (15/25) пацієнтів порівняно з 16 % (36/222) хворих з ізольованим кюретажем. Деносумаб був єдиним незалежним елементом, який корелював із поганим прогнозом з огляду на виживаність без рецидивів.

Інші дослідження, результати яких наведені в табл. 2, демонструють схожі результати [15, 26–31].

Зазначені автори за результатами багатофакторного аналізу дійшли висновку, що терапія де-

носумабом була єдиним незалежним фактором, який мав відношення до виникнення місцевих рецидивів.

Нещодавно S. Tsukamoto і співавт. [33] здійснили систематичний аналіз 7 досліджень за участі 619 пацієнтів і показали, що частка осіб із місцевими рецидивами коливається від 20 до 100 % у разі кюретажу з передопераційною терапією деносумабом проти 0–50 % у групі, яким виконано лише кюретаж. Автори вважають, що терапія деносумабом може бути пов'язаною зі збільшенням місцевих рецидивів, хоча фактичні дані були слабкими через відсутність рандомізованих досліджень та упередженості показань. В іншому метааналізі, що охоплює 10 досліджень із 1 082 випадками, встановлено, що використання деносумабу корелювало з вищою частотою місцевих рецидивів і нижчою 5-річною виживаністю без рецидивів [34]. Автори пояснюють високу кількість рецидивів ГКПК після неoad'ювантного

Таблиця 1

Результати комбінованого лікування гігантоклітинної пухлини кісток за даними літератури (за [25])

Автор	Кількість пацієнтів	Середня тривалість передопераційної терапії деносумабом 120 мг (міс.)	Тип операції кюретаж/резекція (кількість хворих)	Середня тривалість післяопераційного спостереження (міс.)	Кількість рецидивів кюретаж/резекція
D. Thomas і співавт. [11]	7	5	0/7	Не відомо	Не відомо
S. Chawla і співавт. [12]	26	24	16/10	9	0/0
T. Goldschlager і співавт. [14]	4	6	2/2	12	0/0
D. A. Muller і співавт. [15]	7	4	5/2	23	1 (20 %)/0
F. Traub і співавт. [16]	18	8	18/0	30	3 (16,7 %)
A. Borkowska і співавт. [17]	17	7	6/11	Не відомо	2(33,3 %)/0
A. Dubory і співавт. [18]	4	6	3/1	19	Не відомо
C. L. McCarthy і співавт. [19]	5	3	5/0	37	1 (20 %)
B. Rekhі і співавт. [20]	27	3	15/12	18	5(33,3 %)/0
K. Boye і співавт. [21]	1	7	0/1	Не відомо	0
M. A. Deveci і співавт. [22]	10	9	6/4	17	0/0
Z. Chen і співавт. [23]	1	Не відомо	1/0	9	1 (100 %)
H. Urakawa і співавт. [24]	21	6	21/0	Не відомо	6 (28,5 %)

Таблиця 2

Порівняні результати комбінованого та лише хірургічного (кюретаж) лікування ГКПК (за [32])

Автор	Кількість хворих (комбіноване лікування)	Середній строк спостереження (міс.)	Місцевий рецидив		Середня кількість доз або місяців терапії деносумабом	Середній час до рецидиву (міс.)
			комбіноване лікування	кюретаж		
C. Errani і співавт. [26]	25	42	60 % (15/25)	16 % (36/222)	Не відомо	15
M. G. Agarwal і співавт. [27]	25	27	44 % (11/25)	21 % (7/34)	6,8 дози	Не відомо
G. Scoccianti і співавт. [28]	13	39	41,6 % (5/12)	11,1 % (1/9)	Не відомо	23
A. Puri і співавт. [29]	25	30	44 % (11/25)	Не відомо	5 доз	16
M. R. Medellin і співавт. [30]	4	75	100 % (4/4)	39 % (9/23)	8,9 міс.	Не відомо
P. S. Chinder і співавт. [31]	42	35	42,8 % (18/42)	18,5 % (15/81)	2,9 міс.	12,9

лікування деносумабом і кюретажу дією препарату лише на багатоядерні остеокластичні клітини, при цьому неопластичні стромальні клітини частково продовжують функціонувати. Типовий м'якотканинний компонент ГКПК перетворюється на «піщаний» фіброзно-кістковий матрикс, через що пухлина макроскопічно мало відрізняється від здорової кістки, що ускладнює вибір обсягу тканин для видалення під час операції. Не виключають, що клітини пухлини потрапляють в нову кістку, яка сформувалась під час лікування деносумабом.

Спеціалістами з Національного Інституту Раку (Київ, Україна) проведено порівняльний аналіз результатів лікування 99 пацієнтів із ГКПК, яких розподілено на дві групи: контрольну (57 хворих) — виконано хірургічне лікування у вигляді ексхолеації (кюретажу), основну (42) — застосовано комбіноване лікування у вигляді пристіночної резекції з неoad'ювантним і ад'ювантним введенням деносумабу (5 курсів перед операцією, 5 — після неї). Термін спостереження становив у контрольній групі 189 міс., в основній — 45 міс. Автори зафіксували локальні рецидиви в 15 пацієнтів (25,4 %) контрольної групи в середньому через 15,1 міс. після втручання, у 7 (16,7 %) — основної в середньому через 19,8 міс. Вони довели, що використання деносумабу до та після пристіночної резекції зменшує частоту рецидивів ГКПК — 16,7 % проти 25,4 % без нього, та не зафіксували жодного випадку злоякісної трансформації ГКПК в основній групі. Проте відсутність суттєвої різниці показника між групами не дало змогу переконливо рекомендувати неoad'ювантне застосування деносумабу. Післяопераційне його введення автори вважають профілактичним чинником щодо виникнення рецидиву після первинної ексхолеації пухлини, що потребує подальших досліджень [35].

Через суперечливі результати клінічних спостережень сьогодні немає чітких рекомендацій лікування хворих на ГКПК за допомогою деносумабу. Найчастіше використовують схему, за якою деносумаб 120 мг вводять підшкірно на 1, 8, 15, 28-й день, далі — кожні 4 тижні, та призначають підтримувальну терапію препаратами кальцію (500 мг і більше) та вітаміну D (400 МО та більше) щоденно. Тривалість проведення терапії також не регламентована (фахівці вказують 3–6 міс.) і, зазвичай, базується на рентгенологічному поліпшенні структури пухлини, що дає змогу виконати найменш травматичне хірургічне втручання. При цьому слід уникати довготрива-

лого лікування зважаючи на дозозалежну токсичність деносумабу [36]. Зокрема, серед 43 хворих на ГКПК, передопераційне лікування деносумабом у середньому тривало 12 міс. (від 6 до 45), спостерігали деякі ускладнення, обумовлені використанням препарату: остеонекроз нижньої щелепи — 6 (12 %), гіпофосфатемію — 2 (4 %), атипічний перелом стегнової кістки — 2 (4 %), шкіряні висипи — 5 (10 %), периферичну нейропатію — 6 (12 %) [36]. У дуже рідкісних випадках описано злоякісну трансформацію ГКПК, спричинену терапією деносумабом [37–40]. Із приводу післяопераційного призначення деносумабу для зменшення рецидивування ГКПК єдиної думки також немає.

Основною проблемою під час видалення ураженого сегмента кістки та наступного заміщення післярезекційного дефекту ендопротезом виявилось абластичне видалення пухлини через відсутність чітких меж новоутворення. Нерідко в проміжок часу між встановленням діагнозу та виконанням хірургічного втручання траплявся патологічний перелом, що ускладнювало стан хворого та заплановані операційні заходи.

Задля полегшення виконання операції та профілактики патологічного перелому у двох випадках ми провели передопераційну терапію деносумабом. Для цього використано схему: деносумаб 120 мг вводили на 1, 8, 15, 28-му доби, загалом 4 дози. За цей час планували операцію, виготовляли індивідуальні ендопротези.

Клінічний приклад № 1

Хвора Б., 28 років, звернулась до відділення кісткової онкології ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» зі скаргами на біль і обмеження рухів у правому колінному суглобі. Рентгенологічно визначено літичну деструкцію в нижній третині стегнової кістки, потоншення кіркового шару навколо пухлини, переважно в ділянці зовнішнього виростка (рис. 2, а). Гістологічно підтверджено діагноз ГКПК. Із урахуванням скарг, імовірності виникнення патологічного перелому зовнішнього виростка стегнової кістки та часу на підготовку до хірургічного втручання проведено неoad'ювантну терапію деносумабом 120 мг (4 дози за наведеною вище схемою). За тиждень після першого введення хвора відзначила повний регрес больового синдрому та збільшення обсягу рухів у колінному суглобі.

На рентгенограмах після проведення неoad'ювантної терапії (рис. 2, б) визначено формування нової кістки безпосередньо в пухлині, ущільнення та потовщення прилеглого кіркового шару без

ознак імпресійного патологічного перелому. Хворій виконано широку резекцію новоутворення, заміщення післярезекційного дефекту модульним ендопротезом. Протягом 4 років після операції не виявлено ознак локального рецидивування.

Клінічний приклад № 2

Хвора Б., 35 років, звернулась зі скаргами на біль у нижній третині лівого передпліччя, який посилювався в разі фізичного навантаження на кисть, що знижувало її функціональність, наявність пухлинного новоутворення, зниження обсягу рухів у променево-зап'ястковому суглобі. У результаті пальпації новоутворення виявилось м'яким, визначено пульсацію променевої артерії тильною поверхнею передпліччя. На рентгенограмах (рис. 3, а) виявлено літичну деструкцію дистального метаепіфіза променевої кістки зі значним м'якотканинним компонентом, переважно по передній поверхні, який щільно прилягає до променевої артерії. За результатами гістологічного аналізу біопсійного матеріалу виявлено добре васкуляризовану тканину пухлини з незначною кількістю сполучнотканинних перетинок. Вона містила кровеносні судини капілярного та синусоїдного типу, клітини двох типів: більшість — витягнуті остеобластоподібні клітини з округлим або овальним ядром, серед яких розподілені багатоядерні гігантські клітини типу остеокластів,

що містили 10–20 ядер. Крім того, у складі пухлини візуалізували ділянки з фібробластами, поля ксантомних клітин, вогнища крововиливів з явищами вільного кровообігу. Це підтвердило діагноз ГКПК (рис. 4).

Із огляду на ступінь ураження променевої кістки було схвалено рішення про виконання широкої резекції новоутворення й ендопротезування. Для полегшення операції та зниження ризику ушкодження судинних і нервових структур, хвора отримала 4 дози деносумабу 120 мг. Після першої вона відзначила зменшення больового синдрому, розмірів новоутворення, збільшення обсягу рухів у променево-зап'ястковому суглобі та загальне покращення функції кисті. На рентгенограмах після неoad'ювантного лікування визначено ущільнення пухлини з формуванням нової кістки, чіткими краями в тому числі й субхондрально (рис. 3, б). Гістологічний аналіз видаленого вогнища показав активне утворення в ньому фібробластичних і остеобластичних структур із формуванням кісткових трабекул. Проростання судин капілярного типу. Кількість і розмір остеокластів зменшилися порівняно з показником у біопсійному матеріалі, вони містили від 3 до 5 ядер. У міжтрабекулярних просторах спостерігали розростання фіброретикулярної тканини, в якій розташовані остеобласти й фібробласти (рис. 5).

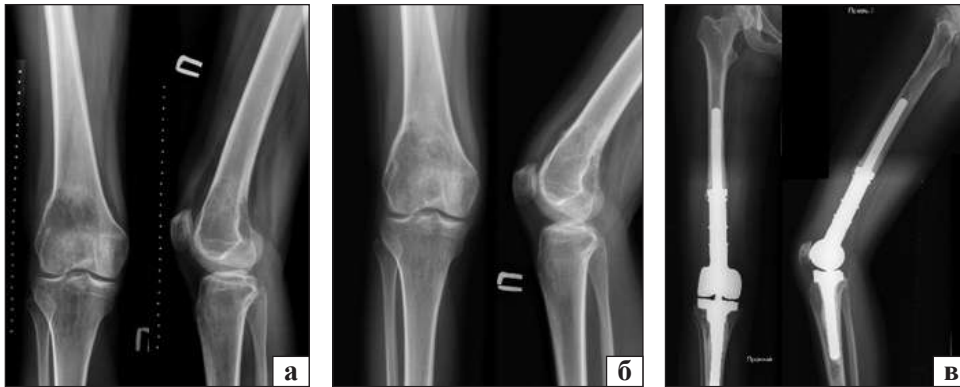


Рис. 2. Рентгенограми хворої Б., 28 років: а) на момент надходження; б) після неoad'ювантної терапії; в) після операції



Рис. 3. Рентгенограми хворої Б., 35 років: а) первинні; б) після неoad'ювантної терапії; в) після хірургічного втручання

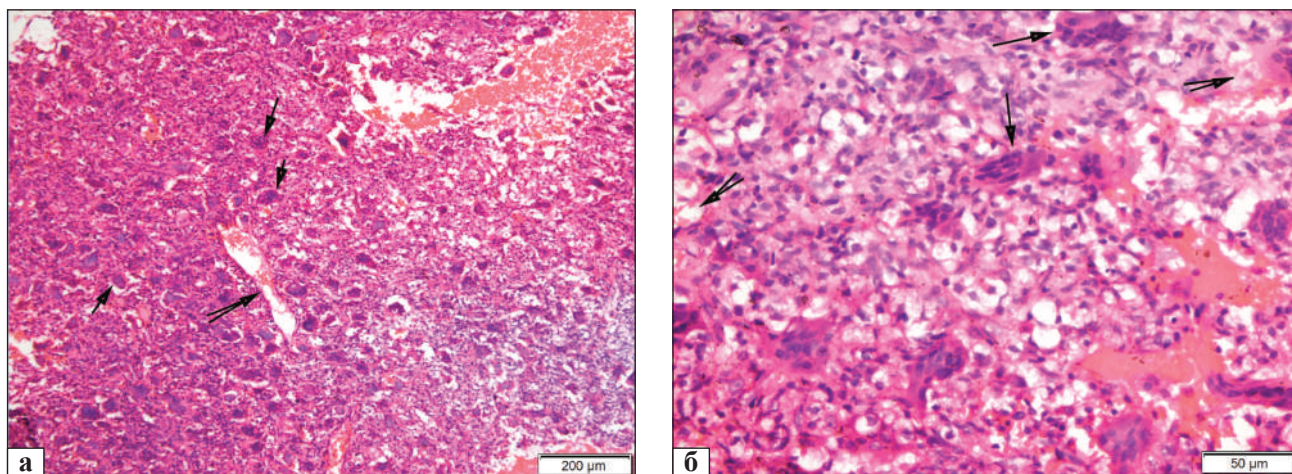


Рис. 4. Хвора Б, 35 років. Фрагмент гігантоклітинної пухлини кістки. Біопсійний матеріал. Osteобластоподібні клітини з округлим або овальним ядром, ксантомні клітини. Багоядерні гігантські клітини типу остеокластів (стрілка) містять 10–20 ядер. Судини синусоїдного (подвійна стрілка на рис. 4, а) та капілярного (подвійна стрілка на рис. 4, б) типів. Рис 4, б є фрагментом рис. 4, а. Гематоксилін та еозин

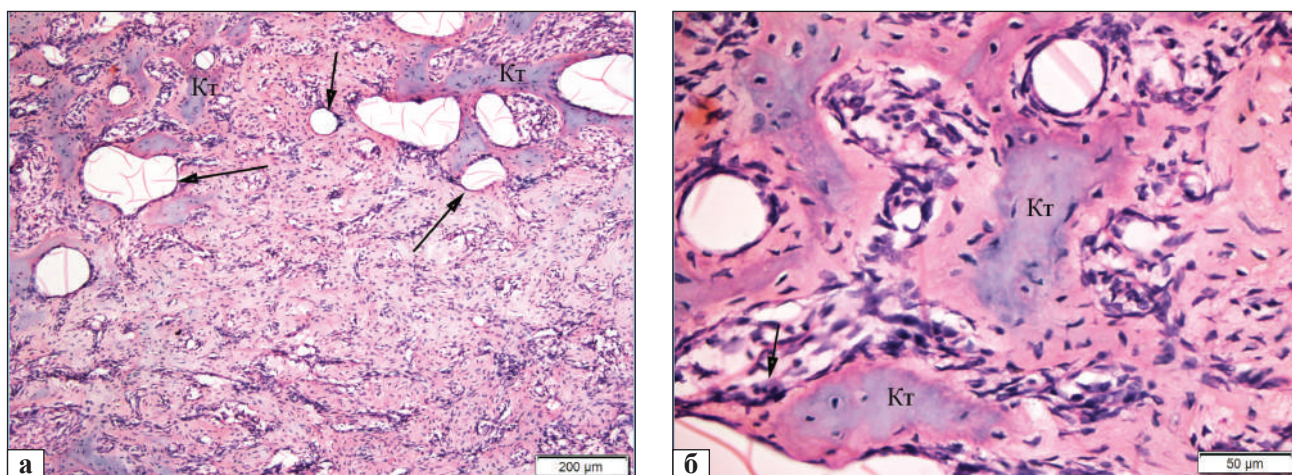


Рис. 5. Хвора Б, 35 років. Фрагмент гігантоклітинної пухлини кістки. Післяопераційний матеріал. Фібробластичні й остеобластичні структури, формування кісткових трабекул (Кт). Проростання судин капілярного типу (стрілка на рис. 5, а). Остеокласт (стрілка на рис. 5, б). Рис 5, б є фрагментом рис. 5, а. Гематоксилін та еозин

Отриманий терапевтичний результат після введення деносумабу дозволив абластично видалити новоутворення без ушкодження прилеглих структур. Післярезекційний дефект був заміщений індивідуальним модульним ендопротезом, суглобова поверхня якого виконана з рентгенпрозорого полімеру РЕЕК (poly aryl-ether-ether-ketone), що широко використовують в ортопедії та травматології [41].

Таким чином, за результатами наших досліджень, неoad'ювантна терапія деносумабом 120 мг на 1, 8, 15, 28-му добу сприяє формуванню чітких меж пухлини, її ущільненню та, унаслідок цього, знижує ризик виникнення патологічного перелому й уможливорює абластичне видалення пухлини.

Висновки

Тактика використання деносумабу в лікуванні хворих на ГКПК на сьогодні залишається дискусійним питанням. Із огляду на отримані різними авторами результати щодо передопераційної терапії з наступним кюретажем, а саме розвиток локальних рецидивів і малігнізацію ГКПК, порівняно з результатами лікування кюретажем окремо, можна зробити висновок, що використовуване нині комбіноване лікування в таких випадках недоцільне. Проте неoad'ювантна терапія деносумабом у випадках ризику виникнення патологічного перелому, великого розміру пухлини з м'якотканинним компонентом, який контактує з прилеглими анатомічними структурами (судинами та нервами) з метою підготування до

широкої резекції новоутворення зі заміщенням дефекту є, безумовно, доречною. Особистий досвід використання деносумабу в неoad'ювантній терапії хворих на ГКПК підтверджує його ефективність.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

- Cooper A. Surgical essays / A. Cooper, B. Travers. — London, 1818. — 246 p.
- Jaffe H. L. Giant cell tumor of bone. Its pathologic appearance, grading, supposed variants, and treatment / H. L. Jaffe, R. B. Portis // Archives of Pathology & Laboratory Medicine. — 1940. — Vol. 30. — P. 993.
- Epidemiology of bone tumors in Mexico City: retrospective clinicopathologic study of 566 patients at a referral institution / L. del C. Baena-Ocampo, E. Ramirez-Perez, L. M. Linares-Gonzalez, R. Delgado-Chavez // Annals of Diagnostic Pathology. — 2009. — Vol. 13. — P. 16–21. — DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2008.07.005.
- Larsson S. E. Giant-cell tumor of bone. A demographic, clinical, and histopathological study of all cases recorded in the Swedish Cancer Registry for the years 1958 through 1968 / S. E. Larsson, R. Lorentzon, L. Boquist // The Journal of bone and joint surgery. American volume. — 1975. — Vol. 57. — P. 167–173.
- Incidence Trends in the Diagnosis of Giant Cell Tumor of Bone in Sweden Since 1958 / J. Rockberg, B. A. Bach, J. Amelio [et al.] // The Journal of bone and joint surgery. American volume. — 2015. — Vol. 97. — P. 1756–1766. — DOI: 10.2106/JBJS.O.00156.
- Comparative frequency of bone sarcomas among different racial groups / W. Guo, W. Xu, A. G. Huvos [et al.] // Chinese Medical Journal (Engl). — 1999. — Vol. 112. — P. 1101–1104.
- Giant-cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients / H. W. Sung, D. P. Kuo, W. P. Shu [et al.] // The Journal of bone and joint surgery. American volume. — 1982. — Vol. 64. — P. 755–761.
- The clinical approach toward giant cell tumor of bone / L. V. D. Heijden, P. D. S. Dijkstra, M. A. J. v. d. Sande [et al.] // The Oncologist. — 2014. — Vol. 19 (5). — P. 550–561. — DOI: 10.1634/theoncologist.2013-0432.
- Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors / G. J. Atkins, D. R. Haynes, S. E. Graves [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. — 2000. — Vol. 15 (4). — P. 640–649. — DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.4.640.
- Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone. / M. Balke, H. Ahrens, A. Streitbueger [et al.] // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. — 2009. — Vol. 135 (1). — P. 149–158. — DOI: 10.1007/s00432-008-0427-x.
- Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study / D. Thomas, R. Henshaw, K. Skubitz [et al.] // The Lancet Oncology. — 2010. — Vol. 11 (3). — P. 275–280. — DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3.
- Safety and efficacy of denosumab or adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study / S. Chawla, R. Henshaw, L. Seeger [et al.] // The Lancet Oncology. — 2013. — Vol. 14 (9). — P. 901–908. — DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8.
- Lewiecki E. M. Denosumab: mechanisms and therapeutic effects in the treatment of osteoporosis / E. M. Lewiecki // Osteoporosis. Contemporary Endocrinology / B. Leder, M. Wein (eds.). — Humana, Cham, 2020. — DOI: 10.1007/978-3-319-69287-6_1.
- Giant cell tumors of the spine: has denosumab changed the treatment paradigm? / T. Goldschlager, N. Dea, M. Boyd [et al.] // Journal of Neurosurgery: Spine. — 2015. — Vol. 22 (5). — P. 526–533. — DOI: 10.3171/2014.10.SPINE13937.
- Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone—a case series / D. A. Muller, G. Beltrami, G. Scoccianti [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. 2016. — Vol. 14 (1). — P. 281. — DOI: 10.1186/s12957-016-1034-y.
- 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.
- Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone / A. Borkowska, T. Goryn, A. Pienkowski [et al.] // Oncology Letters. — 2016. — Vol. 12 (6). — P. 4312–4318. — DOI: 10.3892/ol.2016.5246.
- Interest of denosumab for the treatment of giant-cells tumors and aneurysmal bone cysts of the spine. about nine cases / A. Dubory, G. Missenard, J. Domont, C. Court // Spine (Phila Pa 1976). — 2016. — Vol. 41 (11). — P. 654–660. — DOI: 10.1097/BRS.0000000000001350.
- Giant cell tumour of the distal radius/ulna: response to pre-operative treatment with short-term denosumab / C. L. McCarthy, C. Gibbons, K. M. Bradley [et al.] // Clinical Sarcoma Research. — 2017. — Vol. 7. — P. 19. — DOI: 10.1186/s13569-017-0085-3.
- Clinicopathological features of a series of 27 cases of post-denosumab treated giant cell tumors of bones: a single institutional experience at a Tertiary Cancer Referral Centre, India. / B. Rekhi, V. Verma, A. Gulia [et al.] // Pathology & Oncology Research. — 2017. — Vol. 23 (1). — P. 157–164. — DOI: 10.1007/s12253-016-0123-0.
- Denosumab in patients with giant-cell tumor of bone in Norway: results from a nationwide cohort / K. Boye, N. L. Jebsen, O. Zaikova [et al.] // Acta Oncologica. — 2017. — Vol. 56 (3). — P. 479–483. — DOI: 10.1080/0284186X.2016.1278305.
- Clinical and pathological results of denosumab treatment for giant cell tumors of bone: Prospective study of 14 cases. / M. A. Deveci, S. Paydas, G. Gonlusen [et al.] // Acta Orthopaedica et Traumatologica Turcica. — 2017. — Vol. 51 (1). — P. 1–6. — DOI: 10.1016/j.aott.2016.03.004.
- Therapeutic benefits of neoadjuvant and post-operative denosumab on sacral giant cell tumor: a retrospective cohort study of 30 cases / Z. Chen, Y. Yang, W. Guo [et al.] // Journal of the Balkan Union of Oncology. — 2018. — Vol. 23 (2). — P. 453–459.
- Clinical outcome of primary giant cell tumor of bone after curettage with or without perioperative denosumab in Japan: from a questionnaire for JCOG 1610 study / H. Urakawa, T. Yonemoto, S. Matsumoto [et al.] // World Journal of Surgical Oncology. — 2018. — Vol. 16 (1). — P. 160. — DOI: 10.1186/s12957-018-1459-6.
- Preoperative denosumab plus surgery in the management of giant cell tumor of bone: a comprehensive narrative literature review. / A. Abu-Zaid, S. I. Alaqaili, S. O. Ahmad [et al.] // Gulf Journal of Oncology. — 2019. — Vol. 1(30). — P. 67–75.
- 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 and joint surgery. American volume. — 2018. — Vol. 100. — P. 496–504. — DOI: 10.2106/JBJS.17.00057.
- 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/s11999-0000000000000243.
- 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. — P. 1783–1790. — DOI: 10.1007/s11999.000000000000104.
29. Neoadjuvant denosumab: its role and results in operable cases of giant cell tumour of bone / A. Puri, A. Gulia, P. Hegd [et al.] // *The Bone & Joint Journal*. — 2019. — Vol. 101. — P. 170–177. — DOI: 10.1302/0301-620X.101B2.BJJ-2018-0907.R2.
 30. Prognostic factors for local recurrence in extremity-located giant cell tumours of bone with pathological fracture / M. R. Meddellin, T. Fujiwara, R. M. Tillman [et al.] // *The Bone & Joint Journal*. — 2018. — Vol. 100-B. — P. 1626–1632. — DOI: 10.1302/0301-620X.100B12.BJJ-2018-0189.R2.
 31. Evaluation of local recurrence in giant-cell tumor of bone treated by neoadjuvant denosumab / P. S. Chinder, S. Hindiskere, S. Doddarangappa, U. Pal // *Clinics in Orthopedic Surgery*. — 2019. — Vol. 11. — P. 352–360. — DOI: 10.4055/cios.2019.11.3.352.
 32. Denosumab in giant cell tumor of bone: current status and pitfalls. / H. Li, J. Gao, Y. Gao [et al.] // *Frontiers in Oncology*. — 2020. — DOI: 10.3389/fonc.2020.580605.
 33. Is treatment with denosumab associated with local recurrence in patients with giant cell tumor of bone treated with curettage? A systematic review. / S. Tsukamoto, Y. Tanaka, A. F. Mavrogenis [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. — 2020. — Vol. 478. — P. 1076–1085. — DOI: 10.1097/CORR.0000000000001074.
 34. Pre-operative denosumab is associated with higher risk of local recurrence in giant cell tumor of bone: a systematic review and meta-analysis / X. Chen, H. Li, S. Zhu [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. — 2020. — Vol. 21. — Article ID: 256. — DOI: 10.1186/s12891-020-03294-2.
 35. 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 // *Otrhopaedics, Traumatology and Prosthetic*. — 2021. — No. 3. — P. 59–64. — DOI: 10.15674/0030-59872021359-64.
 36. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? / E. Palmerini, N. S. Chawla, S. Ferrari // *European Journal of Cancer*. — 2017. — Vol. 76. — P. 118–124. — DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.028.
 37. Kadowaki M. Late malignant transformation of giant cell tumor of bone 41 years after primary surgery / M. Kadowaki, S. Yamamoto, Y. Uchio // *Orthopedics*. — 2012. — Vol. 35 (10). — P. 1566–1570. — DOI: 10.3928/01477447-20120919-32.
 38. Spontaneous malignant transformation of conventional giant cell tumor. / H. J. Grote, M. Braun, T. Kalinski [et al.] // *Skeletal Radiology*. — 2004. — Vol. 33 (3). — P. 169–175. — DOI: 10.1007/s00256-003-0682-5.
 39. Benign giant cell tumor of bone with osteosarcomatous transformation (“dedifferentiated” primary malignant GCT): report of two cases. / E. W. Brien, J. M. Mirra, S. Kessler [et al.] // *Skeletal Radiology*. — 1997. — Vol. 26 (4). — P. 246–255. — DOI: 10.1007/s002560050230.
 40. Denosumab-treated giant cell tumor of bone exhibits morphologic overlap with malignant giant cell tumor of bone / J. Wojcik, A. E. Rosenberg, M. A. Bredella [et al.] // *The American Journal of Surgical Pathology*. — 2016. — Vol. 40 (1). — P. 72–80. — DOI: 10.1097/PAS.0000000000000506.
 41. Kurtz S. M. PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants / S. M. Kurtz, J. N. Devine // *Biomaterials*. — 2007. — Vol. 28 (32). — P. 4845–4869. — DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.013.

Стаття надійшла до редакції 08.11.2021

PREOPERATIVE DENOSUMAB THERAPY IN PATIENTS WITH GIANT CELL TUMOR OF BONE

O. Ye. Vyrva, D. O. Mikhanovskiy, M. Z. Bitsadze, O. O. Golovina, Z. M. Danyshchuk, O. O. Babych

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Oleg Vyrva, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: dr.olegvyrva@gmail.com

✉ Dmytro Mikhanovskiy, MD, PhD in Traumatology and Orthopaedics: dmitriy.mikhanovskiy@gmail.com

✉ Marianna Bitsadze, MD, PhD in Traumatology and Orthopaedics: bitsadze85@gmail.com

✉ Olga Golovina, MD: oGolovina@ukr.net

✉ Zinaida Danyshchuk, MD: zinada1962@gmail.com

✉ Oleksandr Babych, MD: aleksandrbbabic74@gmail.com