

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ТАРАРЫКОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСЕЕВНА

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ КОСТИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Феденко Александр Александрович

доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН

Мусаев Эльмар Расим оглы

Москва – 2022 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Эпидемиология	11
1.2 Этиология	12
1.3 Классификация	13
1.4 Клиническая картина и течение заболевания	14
1.5 Патоморфологическая характеристика гигантоклеточной опухоли кости	18
1.6 Патогенез заболевания	20
1.7 Лечение	24
1.7.1 Хирургическое лечение	24
1.7.2 Применение деносуаба	31
1.7.3 Эффективность и безопасность других методов лечения пациентов с ГКО кости	40
1.7.4 Тактика лечения пациентов при метастазах ГКО	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1 Материал исследования	44
2.2 Методы исследования	50
2.3 Методы статистической обработки исследования	57
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	59
3.1 Результаты лечения в первой группе	59
3.1.1 Демографические и клинические данные пациентов первой группы	59
3.1.2 Результаты хирургического лечения в первой группе	61
3.1.3 Результаты нерадикального хирургического лечения в первой группе	69
3.1.4 Результаты радикального хирургического лечения в первой группе	72
3.2 Анализ результатов лечения во второй группе	76
3.2.1 Демографические и клинические данные пациентов второй группы	76
3.2.2 Результаты комбинированного лечения во второй группе	79

3.2.3	Результаты комбинированного лечения и нерадикального объема операции во второй группе	91
3.2.4	Результаты комбинированного лечения и радикального объема операции во второй группе	104
3.3	Анализ результатов лечения в третьей группе	111
3.3.1	Демографические и клинические данные пациентов третьей группы	111
3.3.2	Оценка эффективности и безопасности длительной терапии деносумабом в третьей группе	114
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	122
	ВЫВОДЫ	144
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	146
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	148
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	150

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) является редкой местно-агрессивной остеолитической опухолью кости. Впервые данный вид опухоли был описан А. Коопер в 1918 г., но лишь в 1940 г. формально выделен среди таких образований как аневризмальная костная киста, хондробластома и неоссифицирующая фиброма [1]. Частота встречаемости ГКО по данным шведского канцер-регистра (Swedish Cancer Registry) составляет 1,3:1 000 000 населения в год [2, 3]. В 80 % случаев данным заболеванием страдают пациенты в возрасте 20-50 лет с пиком заболеваемости на третьем десятилетии жизни [4]. Согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения 2020 г. (ВОЗ, The 2020 WHO Classification) гигантоклеточная опухоль относится к опухолям неопределенного характера, однако ввиду характерного течения заболевания применяется тактика лечения как при доброкачественном процессе, т.е. не требующая, например, применения высокодозной химиотерапии как при остеосаркомах [5]. Несмотря на это, клиническое течение заболевания обладает местно-агрессивным характером. Примерно в 10-35 % случаев при первичном обращении выявляются патологические переломы [20, 48, 51]. И хотя опухоль обладает низким метастатическим потенциалом, в 5-10 % случаев происходит злокачественная трансформация в остеосаркому, злокачественную фиброгистиоцитому или фибросаркому, что значительно ухудшает прогноз заболевания [5].

Существуют разные подходы в лечении ГКО, среди них хирургическое лечение является предпочтительным [4]. Однако в 50 % случаев (по некоторым литературным источникам – до 70 %) после хирургического лечения наблюдается рецидив заболевания, а частые и более обширные хирургические вмешательства по поводу очередного рецидива заболевания могут значительно ухудшить качество жизни пациентов и даже привести к инвалидизации [9]. Несмотря на применяемые различные методы обработки участка поражения, проблема высокой частоты рецидивов остается актуальной. Редкость данной нозологии

обуславливает недостаточность достоверных данных для определения тактики ведения пациентов. В мировой литературе в основном представлен ретроспективный анализ данных.

Современный взгляд на ГКО основан на открытии нового механизма остеокластогенеза в 1997 г., что внесло определенное понимание в патофизиологию гигантоклеточной опухоли и привело к выявлению нового метода лечения этого заболевания [10]. Таким препаратом является деносумаб, полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG2 к RANK-лиганду. Он способен, связываясь с RANK-лигандом, нейтрализовать его активность, препятствуя связи с RANK на поверхности клетки-предшественника остеокласта, и препятствовать разрушению кости. Деносумаб, первоначально использовавшийся для лечения и профилактики остеопороза, оказался высокоэффективным при ГКО и в настоящее время является единственным препаратом, рекомендованным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) для лечения этого сложного и редкого заболевания [11]. Основой для регистрации нового показания к применению лекарственного средства стали результаты двух клинических исследований II фазы с участием 282 пациентов с неоперабельной ГКО, а также тех, у кого в результате операции могли возникнуть серьезные осложнения [12]. Согласно представленным данным, у 25,1 % пациентов опухоль уменьшилась в размерах в среднем через три месяца после начала лечения. Так же отмечалось, что назначение деносумаба в предоперационном периоде позволяет минимизировать объем операции, выполняя менее травматичные вмешательства. Однако оптимальная продолжительность предоперационной терапии до сих пор не определена, а эффективность комбинации предоперационной терапии деносумаба с хирургическим лечением для снижения частоты местных рецидивов неизвестна. Еще одной областью изучения осталось долгосрочное наблюдение эффективности препарата в случае неоперабельного рецидива заболевания.

Учитывая все имеющиеся данные, мы получаем группу пациентов молодого возраста, которым ввиду очередного рецидива заболевания проводится неоднократное хирургическое вмешательство, что может влиять на качество жизни пациента. Появление в арсенале лечения деносуаба расширяет возможности ведения данных пациентов, особенно в случае неоперабельных вариантов поражения или при наличии метастазов заболевания. Ввиду отсутствия на сегодняшний день оптимального подхода в лечении больных гигантоклеточной опухолью кости, необходимо проанализировать данные об эффективности хирургического метода лечения в сочетании с деносуабом и без, а также применения деносуаба в тех случаях, когда хирургическое пособие невозможно. Оценка полученных результатов может послужить основанием для разработки и/или изменения текущих стандартов лечения пациентов с ГКО.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных гигантоклеточной опухолью кости путем применения нового комбинированного метода лечения.

Задачи исследования

1. Проанализировать полученные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности гигантоклеточной опухоли кости на территории Российской Федерации.
2. Оценить эффективность хирургического метода лечения пациентов с гигантоклеточной опухолью кости в зависимости от объема вмешательства и локализации заболевания.
3. Оценить эффективность сочетания терапии деносуабом в неoadьювантном режиме и хирургического метода лечения с учетом степени лечебного патоморфоза, объема хирургического лечения и локализации заболевания.
4. Оценить эффективность длительного применения деносуаба в лечении пациентов с неоперабельной гигантоклеточной опухолью кости и/или метастазами заболевания.

5. Разработать алгоритм лечения больных гигантоклеточной опухолью кости с учетом полученных результатов.

Научная новизна

Впервые в рамках данной диссертационной работы изучена эффективность хирургического метода лечения и сочетания неoadьювантной терапии деносуабом с хирургическим лечением среди пациентов с резектабельной гигантоклеточной опухолью кости. При нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости и/или метастазах заболевания прослежена эффективность непрерывной терапии деносуабом. Впервые в рамках данной диссертационной работы на основании полученных результатов разработан оптимальный подход в лечении гигантоклеточной опухоли кости путем использования нового комбинированного метода.

Теоретическая и практическая значимость

Проведенное исследование позволило разработать современный подход в лечении гигантоклеточной опухоли кости путем использования нового комбинированного метода. Получены новые сведения о факторах, влияющих на частоту рецидива гигантоклеточной опухоли, развития осложнений, а также появления метастазов заболевания. Получены новые данные об эффективности длительной терапии деносуабом при нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости и/или метастазах заболевания, которые позволили разработать новый подход в лечении данной группы пациентов. В свою очередь, процесс лечения больных гигантоклеточной опухолью кости в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России оптимизирован, что улучшило качество жизни пациентов, а также онкологический и функциональный результат.

Методология и методы диссертационного исследования

В ходе диссертационного исследования проведен анализ результатов лечения 295 пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, которые получали лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в период с 2005 до 2020 гг. Среднее время наблюдения в исследовании составило $56 \pm 52,2$ месяцев (от

2 до 312 мес). Все случаи согласно поставленным задачам, были поделены на три группы:

1. Первая группа представлена пациентами, которым было выполнено только хирургическое лечение. Объем хирургического вмешательства: радикальный (удаление единым блоком или сегментарная резекция) и нерадикальный (экскохлеация или краевая резекция).

2. Вторая группа представлена пациентами, которым было выполнено комбинированное лечение. На первом этапе проводилась терапия деносумабом в неoadьювантном режиме по схеме 120 мг подкожно в 1, 8, 15 и 28 дни первого месяца, далее – 1 раз в 28 дней. На втором этапе было выполнено хирургическое лечение. Объем хирургического вмешательства: радикальный и нерадикальный.

3. Третья группа представлена пациентами с нерезектабельной гигантоклеточной опухолью кости и/или метастазами заболевания, которые длительно получали только деносумаб. Лечение проводилось по схеме 120 мг подкожно в 1, 8, 15 и 28 дни первого месяца, далее 1 раз в 28 дней.

В процессе выполнения работы использованы результаты клинических, рентгенологических, ультразвуковых, цитологических и морфологических методов обследования пациентов. Все полученные количественные и качественные показатели были подвергнуты статистическому анализу с использованием программы STATISTICA 10.0.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинированная терапия резектабельной гигантоклеточной опухоли кости, включающей неoadьювантную терапию деносумабом и хирургическое лечение, влияет на снижение риска развития рецидива заболевания, сокращение времени операции и объема кровопотери. Однако следует учитывать локализацию заболевания и объем хирургического лечения, которые могут повлиять на результаты лечения.

2. При анатомически сложных локализациях и высоких рисках хирургических осложнений длительная неoadьювантная терапия деносуабом позволяет снизить риск рецидива заболевания.

3. Непрерывная терапия деносуабом в случае нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости и/или метастазов заболевания позволяет достичь длительного контроля над заболеванием.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения, сформулированные автором в диссертации, основаны на изучении достаточного объема клинического материала. В работе использованы современные методы исследования, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных автором исследований. Представленный объем материала и его качество, с учетом редкости патологии, являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов. Достоверность данных подтверждается результатами статистической обработки материала исследования. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$. С помощью бинарной логистической регрессии был выполнен расчет дополнительного количества введения деносуаба неoadьювантно для исключения рецидива заболевания. Достоверность представленных данных подтверждается также актом проверки первичной документации от 12.04.2021 года.

Основные результаты исследования были обсуждены на конференции «Онкология 21 века. Инновации медицинской науки в практическом здравоохранении» 2021 года и международном форуме «Инновационная онкология» 2021 года.

Апробация диссертации состоялась 27 апреля 2021 года на совместной научной конференции с участием хирургического отделения № 14

(онкоортопедии), хирургического отделения №9 (вертебральной онкологии) и хирургического отделения №1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии, отделения пластической хирургии, хирургического отделения №10 (опухолей головы и шеи), отделения химиотерапевтического №1 отдела лекарственного лечения, отделения химиотерапевтического №2 отдела лекарственного лечения, отделения химиотерапевтического №3 отдела лекарственного лечения, отделения химиотерапевтического №4 отдела лекарственного лечения, дневного стационара (химиотерапевтического и хирургического лечения), отделения медицинской реабилитации НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, отделения рентгенодиагностического НИИ клинической и экспериментальной радиологии, отдела общей онкологии НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиология

Гигантоклеточная опухоль кости является относительно редким заболеванием костей. В США на долю ГКО приходится примерно 3-5 % среди всех первичных опухолей костей и 15-20 % среди всех доброкачественных [13, 14]. Несколько более высокий уровень заболеваемости был предположен на основании шведского канцер-регистра (Swedish Cancer Registry): из 4625 случаев опухолевых поражений костей за период в 53 года около 11 % (505) случаев были ГКО, что составляет 1,3:1 000 000 населения в год [2, 3]. При этом в ряде исследований отмечается, что среди азиатского населения наблюдается значительно более высокая заболеваемость, чем западного. Так, в работах Guo W. и Sung H.W., опубликованных в 1999 и 1982 годах соответственно, было выявлено, что в Китае ГКО составляет приблизительно 20 % от всех первичных опухолей костей [15, 16]. В другой работе, опубликованной в 2015 г., авторы провели сравнительное исследование между 9200 пациентами, проходившими лечение в пекинском госпитале Ji Shui Tan (Пекин, Китай) в 1973–2012 гг., и 10165 пациентами, проходившими лечение в клинике Mayo (Рочестер, штат Миннесота, США) в 1914-2003 гг. Доля ГКО среди первичных доброкачественных опухолей костей в китайской группе составила 30,7 %, тогда как в американской группе – 14,2 % [17]. Эпидемиологические данные по заболеваемости ГКО среди пациентов на территории РФ в настоящее время не представлены [18].

Гигантоклеточная опухоль кости обычно встречается у пациентов, достигших полной зрелости костного аппарата, поэтому пик заболеваемости наблюдается в возрасте 20-30 лет, т.е. у социально значимой группы населения [4]. Заболевание редко встречается в возрасте до 20 лет. У таких пациентов при появлении ГКО до закрытия эпифизарной зоны отмечается тенденция к более высокой частоте поражения позвоночника, а так же мультицентричности

поражения по сравнению с теми, у кого заболевание развивается после полного созревания скелета [9, 19].

Отмечается некоторое преобладание женщин в структуре заболеваемости ГКО – 1,5:1 [20]. Также в литературе описывается повышенный риск развития рецидива заболевания у женщин после беременности [21].

1.2 Этиология

Этиология и факторы риска развития ГКО неизвестны. Тем не менее, наблюдается повышенная частота заболеваемости ГКО среди пациентов, страдающих болезнью Педжета [22]. Болезнь Педжета – это очаговое заболевание костей неизвестной этиологии, которое поражает от 2 до 3 % населения старше 60 лет. Для заболевания характерно патологическое костное ремоделирование. У пациентов с длительным анамнезом болезни Педжета и множественным костным поражением гигантоклеточная опухоль обычно локализуется в костях черепа или таза, а также может развиваться внекостно. Имеются сообщения о семейном анамнезе как болезни Педжета, так и ГКО [23].

Интересно, что редкий врожденный спорадический синдром Нунан (синдром Ульриха-Нунан, тернероидный синдром с нормальным кариотипом) связан с предрасположенностью к развитию ГКО, особенно в челюсти [24, 25]. Синдром Нунана - это аутосомно-доминантный синдром с частотой встречаемости 1 случай на 1000-2500 новорожденных. Пациенты с этой мутацией могут иметь такие особенности, как дисморфизм лица, задержка развития, низкий рост, трудности в обучении и врожденные пороки сердца.

При поражении челюсти гигантоклеточной опухолью следует иметь ввиду, что это поражение может быть связано и с другими синдромами, такими как синдром Нунан-подобного/множественного гигантоклеточного поражения, или может быть начальным проявлением основного заболевания, такого как первичный гиперпаратиреоз [26].

Многие так называемые мультицентричные гигантоклеточные опухоли наблюдаются на фоне таких редких заболеваний как синдром Горлина—Гольца или Яффе—Кампаначчи [27].

1.3 Классификация

В свое время были предложены различные классификации ГКО, основанные на гистологическом и клинко-рентгенологическом проявлении заболевания [20, 51, 71]. К сожалению, они противоречиво коррелируют с гистологической картиной, течением заболевания и прогнозом относительно риска рецидива или диссеминации заболевания.

Так, например, существует система стадирования заболевания по классификации Campanacci, которая классифицирует опухолевое поражение по следующим гистологическим и рентгенологическим признакам [8]:

- I степень – внутрикостное поражение с четко очерченными границами и интактным кортикальным слоем
- II степень – более обширное внутрикостное поражение, истончение кортикального слоя, без внекостного компонента
 - ПА – без патологического перелома
 - ПВ – с патологическим переломом
- III степень – наличие внекостного компонента, которое распространяется в мягкие ткани.

Классификация по Enneking разработана в качестве руководства по хирургическому лечению доброкачественных опухолей опорно-двигательного аппарата, а при поражении позвонков предложены взаимодополняющие шкалы, которые в основном применяются в нейрохирургических клиниках (Таблица 1.1) [6, 29, 30]. Классификация по Enneking была разработана и принята в 1980 г. Обществом по Изучению Опухолей Опорно-двигательного Аппарата (The Musculoskeletal Tumor Society, MSTs) и Американским Объединенным Комитетом по изучению Рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) в то время, когда простой рентгеновский снимок был единственным методом

визуализации. В настоящее время изменения или дополнения в данную классификацию не вносились.

Таблица 1.1 – Классификация Enneking для доброкачественных новообразований опорно-двигательного аппарата

Стадия	Характеристика
I стадия	Латентная стадия, без клинических проявлений. Окружена капсулой, которая на рентгенологических снимках представляет собой склеротический ободок
II стадия	Активная стадия, характеризующаяся медленным прогрессированием и более явными изменениями костных и мягкотканых структур (остеосклеротический ободок, истончение кортикального слоя, плотная мягкотканая псевдокапсула)
III стадия	Агрессивная стадия, выражено васкуляризованная опухоль, характеризующаяся большим объемом и ярко выраженными изменениями кости или мягких тканей. Разрушение кортикального слоя кости с наличием мягкотканого компонента опухоли

Стоит отметить, что система классификации опухоли по TNM AJCC, которая используется для сарком, не применима к ГКО.

Классификация по Campanacci наиболее распространена для оценки распространенности поражения кости ГКО ввиду своей простоты интерпретации различных локализаций поражения и учитывается во многих, в том числе клинических, исследованиях по оценке эффективности лечения ГКО деносумабом [12, 31–34].

1.4 Клиническая картина и течение заболевания

Наиболее частым клиническим проявлением ГКО является болевой синдром, который требует приема обезболивающих средств от ненаркотических анальгетиков и НПВС (нестероидные противовоспалительные препараты) до «слабых» и «сильных» опиоидов [12, 35]. Степень проявления местной агрессивности заболевания и его симптомы зависят от степени разрушения кости. Например, истончение кортикального слоя и появление внекостного компонента может привести к сдавлению сосудисто-нервного пучка. Увеличение в объеме

места поражения, чаще всего в нижней или верхней конечности, и ограничение движения вовлеченного в процесс сустава значительно ухудшают качество жизни пациентов. А поражение костей осевого скелета, часто нерезектабельное, вызывает серьезные и инвалидизирующие осложнения в виде нарушения функции тазовых органов, снижения чувствительности в дерматомах или тетрапареза.

Наиболее частой локализацией заболевания является метаэпифиз длинных трубчатых костей, обычно в области коленного сустава (Рисунок 1.1).

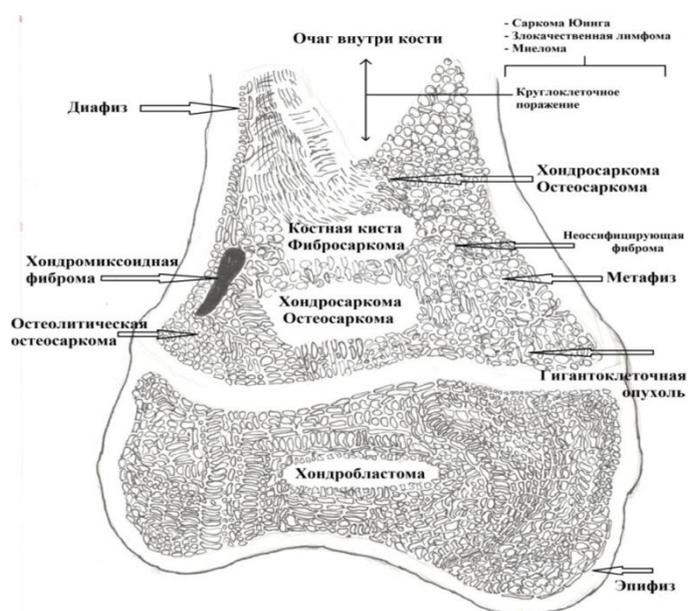


Рисунок 1.1 – Наиболее частые локализации опухолевого поражения костей [9]

Примерно в половине всех случаев заболевания поражается дистальный отдел бедренной кости или проксимальный отдел большеберцовой кости. Менее частые локализации включают тела позвонков (3-6 %), кости таза (4-9 %), крестец (4-9 %), череп и кости лицевого скелета (2-4 %), а также мелкие кости кисти и стопы (1-5 %) (Рисунок 1.2) [9, 14, 36]. Нередко у пациентов с поражением осевого скелета первым клиническим проявлением являются неврологические нарушения.

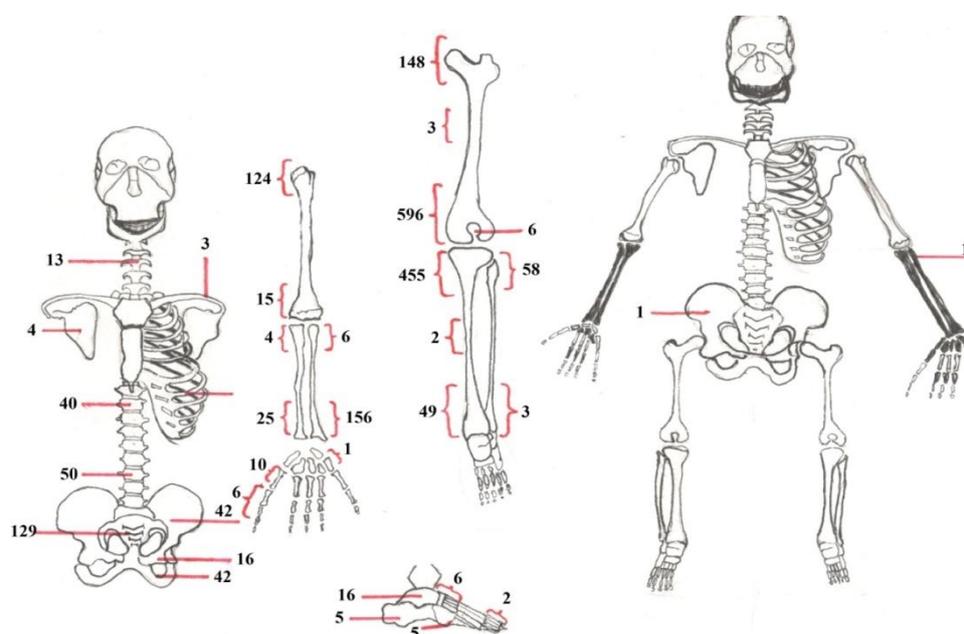


Рисунок 1.2 – Локализация поражения костей скелета гигантоклеточной опухолью [17]

Примерно в 10–35 % случаев наблюдается истончение кортикального слоя кости, что в области наибольшей нагрузки приводит к патологическому перелому [20, 48, 51]. Суставная поверхность нередко вовлечена в опухолевый процесс.

Гигантоклеточная опухоль кости обладает низким метастатическим потенциалом, в редких случаях (2-3 %) у пациентов выявляются метастазы, в основном в легкие [37]. Частота может быть выше при ГКО позвонков, что, скорее всего, связано с более высокой частотой местного рецидива. В целом, метастазы в легкие при ГКО по своей сути не равнозначны метастазам при других солидных опухолях, таких как, например, саркома. Для большинства пациентов с метастазами ГКО в легкие клиническое течение заболевания соответствует доброкачественному характеру опухоли, такие метастазы обозначают как «доброкачественная» имплантация опухоли в легкие [27, 74, 98, 131]. Однако, в небольшом числе случаев метастазы в легкие приводят к смерти [9, 41]. По данным последних работ общая выживаемость больных с метастазами ГКО в легкие в течение наблюдаемых 6,9 лет составила 86,9 % (95 % ДИ: 78,0-94,2) [39, 42].

В большинстве ретроспективных исследований метастазы в легкие сопровождаются местным рецидивом [43, 44]. Например, в исследовании, опубликованном в 2017г. Rosario M. с соавт., период наблюдения за 333 пациентами с ГКО, которым было выполнено хирургическое лечение, составил не менее 2 лет. В 25 случаях (7,5 %) выявлено появление метастазов в легкие, из них в 80 % случаев их появлению предшествовал местный рецидив заболевания [44]. Среднее время до появления метастазов составило 15 месяцев. В 17 из 20 случаев метастазы в легкие появились в течение 3 лет после местного рецидива.

В другом исследовании, опубликованном ранее в 2010 г. Viswanathan S. с соавт., при двадцатилетнем наблюдении 470 пациентов с ГКО в 24 (5,1 %) случаях выявлено появление метастазов [46]. Только у 13 пациентов (54 %) был зарегистрирован местный рецидив до или в момент выявления метастазов.

Другими возможными факторами риска развития метастазов в легкие при ГКО в ряде работ были выделены: молодой возраст (в среднем 25 лет) на момент постановки диагноза, III стадия заболевания по классификации Campanacci или Enneking, частота рецидивов в анамнезе и поражение осевого скелета [47].

Термин «злокачественная гигантоклеточная опухоль» используется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для обозначения высокозлокачественной саркомы, возникающей на фоне ГКО (первичная) или в той локализации, где ранее была верифицирована ГКО (вторичная) [5]. По данным канцер-регистра Швеции (1983-2011 гг.), «злокачественная гигантоклеточная опухоль кости» составляет до 8% от всех случаев ГКО [3]. Не ясно, в какой степени эти случаи представляют собой истинную трансформацию доброкачественной ГКО.

В работе Zhang J. и соавт. был проведен метаанализ четырех крупных исследований с суммарным включением 2315 случаев с ГКО [48]. Частота встречаемости злокачественной ГКО составила 4 %, из них 1,6 % представлял собой первично злокачественную ГКО и 2,4 % – вторично. В данном исследовании в большинстве случаев у пациентов с вторично злокачественной ГКО в анамнезе проводилась лучевая терапия (ЛТ).

В другой работе оценивалась общая выживаемость злокачественной ГКО. Однолетняя, пятилетняя и десятилетняя общая выживаемость в группе из 325 пациентов составила 94,3 % (95 % ДИ: 91,7-96,8), 82,3 % (95 % ДИ: 77,9-86,6), и 80,1 % (95 % ДИ: 75,4-84,7) соответственно [49].

Считается, что ЛТ увеличивает риск злокачественной трансформации ГКО в радиоиндуцированную саркому [48, 49]. В других ситуациях нередко под диагнозом злокачественной ГКО скрывается первичная саркома (например, остеосаркома) кости с выраженными участками кровоизлияния и наличием гигантских клеток, что является упущением при верификации диагноза, а не злокачественной трансформацией ГКО [52]. В таких случаях прогноз значительно хуже даже при сравнении с другими высокозлокачественными саркомами.

В настоящее время данные по частоте встречаемости метастазов ГКО, частоте первично и вторично злокачественной ГКО на территории РФ не представлены [18, 51, 52].

1.5 Патоморфологическая характеристика гигантоклеточной опухоли кости

Макроскопически гигантоклеточная опухоль кости представляет собой мясистую, красноватую опухоль, содержащую кистозные и геморрагические участки (Рисунок 1.3). Важная особенность ГКО – эмбриональный тип кровообращения (в центральной части опухоли), не по замкнутым просветам сосудов, а по межклеточным пространствам, что приводит к замедлению кровотока, «заболачиванию» ткани опухоли и образованию в ней серозных и геморрагических кист. В опухоли встречаются также участки некроза [55].

Микроскопически опухоль состоит из пластов округлых, овальных, многоугольных или вытянутых одноядерных клеток, которые разбросаны между равномерно распределенными гигантскими остеокластоподобными многоядерными клетками (Рисунок 1.4) [5]. При выявлении отсевов опухоли в легкие, гистологические признаки этих очагов идентичны первичной опухоли, включая наличие гигантских клеток.



Рисунок 1.3 – Макроскопический снимок резецированного проксимального отдела бедренной кости в продольном разрезе, практически весь проксимальный отдел кости выполнен гигантоклеточной опухолью кости

Стромальные опухолевые клетки гигантоклеточной опухоли не демонстрируют клеточных признаков, указывающих на злокачественность опухоли, если только они не связаны со злокачественной трансформацией.

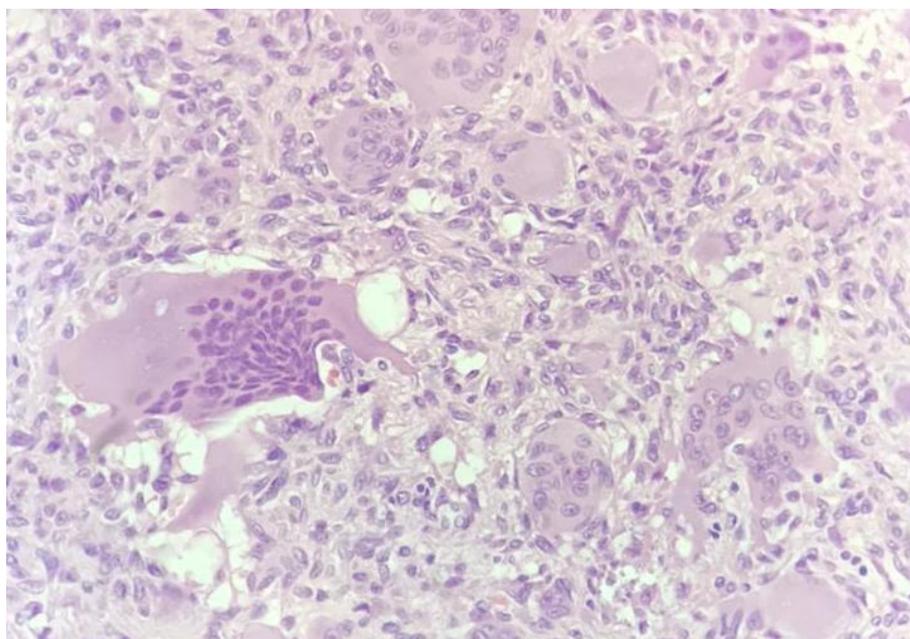


Рисунок 1.4 – Микроскопическая картина гигантоклеточной опухоли в материале биопсии, увеличение x 200

Гистологические различия между доброкачественным и злокачественным вариантом заболевания достаточно размыты, поскольку атипичные клетки относительно трудно идентифицировать в «море» реактивных остеокластоподобных гигантских клеток. Эта проблема может также усугубляться малым количеством диагностического материала, полученного при помощи толсто - или тонкоигольной биопсии. Решением является выполнение открытой биопсии опухоли с достаточным забором материала.

Первично злокачественная ГКО встречается редко и обычно представлена узлом высоко-плеоморфных, неопластичных, одноядерных клеток среди клеток классической доброкачественной ГКО. Злокачественная трансформация в гигантоклеточной опухоли встречается чаще, однако соотношение доброкачественного и злокачественного компонентов значительно варьируется. Некоторые авторы используют термин «дедифференцированная гигантоклеточная опухоль» для описания злокачественной ГКО [5].

Злокачественный компонент ГКО при трансформации опухоли не имеет специфических гистологических признаков и может быть представлен недифференцированной саркомой или остеосаркомой [5].

1.6 Патогенез заболевания

Патогенез ГКО до сих пор полностью не изучен, а ее течение соответствует противоречивому гистогенезу. ГКО состоит из 2 типов клеток: гигантских многоядерных остеокластоподобных и одноядерных. Общепринято, что характерные гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки не являются опухолевыми. Считается, что мононуклеарные клетки, которые и представляют опухолевый компонент, происходят из примитивных мезенхимальных стромальных клеток [56]. Эти клетки обладают характеристиками предшественников остеобластов и экспрессируют лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (Receptor activator of nuclear factor kappa B (NF- κ B) ligand, RANKL) – фактора роста, который необходим для рекрутирования остеокластов остеобластами и их созревания при нормальных физиологических

условиях. Гигантские клетки вторичны и появляются под действием фактора, активирующего их образование и продуцируемого одноядерными клетками. Считается, что характерные многоядерные клетки, которые могут составлять более 50 % от общего пула клеток в опухоли, происходят из циркулирующих моноцитов, которые превратились в остеокласты в костной среде [101, 111, 119, 122, 136]. Однако конкретное клеточное происхождение остается неизвестным.

Исторически при изучении патогенеза ГКО прицельно рассматривался её опухолевый компонент и его отличие от реактивных клеток. В результате присутствия чрезвычайно большого количества остеокластоподобных гигантских клеток в структуре опухоли изначально считалось, что ГКО является новообразованием остеокластической линии, отсюда и термин «остеокластома». Однако гигантские клетки демонстрируют типичные особенности нормальных остеокластов, включая экспрессию рецепторов кальцитонина и витронектина, активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы и способность к лакунарной резорбции. Следовательно, одноядерные клетки являются наиболее вероятными кандидатами на опухолевый компонент ГКО, отчасти на основании их способности расти как *in vitro*, так и *in vivo* [62].

В поддержку неопластического происхождения говорит, по крайней мере, одно сравнительное исследование геномной гибридизации, выявившее амплификацию 20q11 в 54 % случаев ГКО [63]. Кроме того, была описана амплификация центросом, которая, по-видимому, коррелирует с рецидивом заболевания [64]. Так же сообщается о сверхэкспрессии p53 в 20 % случаев ГКО, что согласуется с мутацией гена, который ассоциирован с повышенным риском рецидива и метастазирования заболевания [65]. Данные молекулярные особенности считаются доказательством неопластической природы заболевания.

Идентифицированный в 1990-х годах RANKL, по-видимому, имеет решающее значение для патогенеза ГКО. В нормальных физиологических условиях для образования остеокластов требуется взаимодействие с клетками остеобластного происхождения, которое зависит от межклеточного контакта и взаимосвязи RANKL, члена семейства лигандов фактора некроза опухоли (tumor

necrosis factor, TNF), также известного как фактор дифференцировки остеокластов (osteoclast differentiation factor, ODF) или цитокин-активированный-TNF со своим рецептором RANK [46, 108, 120]. RANK сверхэкспрессируется на моноцитах, тогда как RANKL экспрессируется различными типами клеток, включая стромальные клетки и лимфоциты. В образовании остеокластов также участвуют различные ко-регуляторные молекулы, включая колониестимулирующий фактор 1 (colony-stimulating factor 1, CSF1), витамин Д, паратироидный гормон (parathyroid hormone, PTH) и родственный ему белок, а также простагландины [68]. В экспериментах на мышах, лишенных RANKL, наблюдались остеопоротические изменения, дефекты зубов и лимфоидные аномалии [67]. В экспериментах на мышах без RANK также наблюдались дефекты развития костей и лимфоцитов [66].

Стромальные клетки также выделяют факторы, которые могут предотвращать или регулировать остеокластогенез. К ним относится остеопротегерин, который блокирует воздействие друг на друга остеобластов/osteокластов и действует как естественный ингибитор RANKL [57].

В ряде исследований было выявлено, что RANKL сверхэкспрессируется стромальными клетками ГКО [54, 58, 67, 68]. Центральная гигантоклеточная гранулема, родственное ГКО заболевание, содержит большое количество многоядерных клеток, которые также сверхэкспрессируют RANKL [71]. Считается, что экспрессия RANKL остеобластоподобными мононуклеарными стромальными клетками ГКО стимулирует рекрутирование остеокластических клеток из нормальных моноцитарных преостеокластных клеток. Затем гигантские остеокластические клетки активно поглощают кость посредством участия в процессе катепсина К и матриксной металлопротеиназы 13 (matrix metalloproteinase 13, MMP-13), что может объяснить остеолиз, связанный с опухолью [55, 70, 71]. Однако основная причина высоких уровней экспрессии RANKL стромальными клетками ГКО до сих пор не выяснена.

В 2013 г. в ГКО была идентифицирована отчетливая драйверная мутация H3F3A (3A гистонового семейства H3, H3 histone family 3A), кодирующая вариант

гистона H3.3, включающего замену глицина 34 в 96 % ГКО [74]. Предположительно, подавление экспрессии этой мутации нейтрализует неопластический фенотип, и таким образом подразумевается, что H3F3A-G34W является достаточным и значимым фактором влияния на патогенез ГКО [75]. Хотя механизмы, с помощью которых эта мутация может влиять на патогенез опухоли, до сих пор полностью не изучены, H3F3A-G34W представляет собой перспективную мишень для новой терапии ГКО [76].

Какими бы ни были драйверные мутационные события, вполне вероятно, что неопластические стромальные клетки обладают фенотипом незрелых остеобластов, часть транскрипционного спектра которых включает RANKL в дополнение к другим маркерам [77]. Считается, что стромальные клетки могут быть активированы не только в результате врожденных генетических изменений, но и так же вследствие вызванных локальными гемorragиями или петехиальными пропотеваниями эритроцитов и белков плазмы в костную матрицу.

Наконец, сложная взаимосвязь между двумя доминирующими типами клеток в гигантоклеточной опухоли не совсем понятна, и, возможно, что неидентифицированные на данный момент реципрокные сигналы от гигантских клеток могут участвовать в поддержании незрелого состояния стромальных клеток.

Наиболее убедительные данные, подтверждающие важность передачи сигналов RANKL в патогенезе ГКО, получены из различных исследований II фазы по изучению эффективности деносумаба, которые представили доказательство концепции о важности ингибирования передачи сигналов RANKL, что является мощной и эффективной стратегией в лечении этого заболевания [12, 76]. Несмотря на то, что еще многое предстоит узнать о молекулярном патогенезе ГКО, полученные на сегодняшний день данные привели к идентификации RANKL как основной молекулярной мишени в терапии ГКО.

1.7 Лечение

1.7.1 Хирургическое лечение

Согласно рекомендациям, в том числе National Comprehensive Cancer Network (NCCN) и European Society for Medical Oncology (ESMO), радикальное хирургическое лечение является предпочтительным методом лечения пациентов с поражением костей ГКО [11, 77]. Около 80 % пациентов с первичной ГКО возможно выполнение хирургического лечения [9]. Однако хирургическое лечение может значительно повлиять на функциональные результаты. При поражении костей таза и позвоночника выполнить радикальное хирургическое лечение технически сложнее, и нередко такой объем вмешательства приводит к значительному ухудшению качества жизни и необратимым неврологическим нарушениям. Также при выборе хирургического вмешательства необходимо учитывать высокий риск развития рецидива, который при каждом последующем новом случае значительно ограничивает лечение. Частота рецидивов колеблется от 10 % до 70 % в зависимости от объема и локализации поражения и типа хирургического вмешательства, наиболее высокая частота рецидивов приходится на осевой скелет [9].

С учетом общей тенденции к улучшению функционального результата после операции, в настоящее время при планировании хирургического лечения предпочтение отдается менее обширным вмешательствам. Однако такой выбор несет за собой ухудшение онкологических результатов. Данные ретроспективных исследований указывают на более высокую частоту местных рецидивов при эксскохлеации опухоли по сравнению с более обширными операциями, включая исследования с долгосрочным наблюдением [8, 78–80]. По данным большинства исследований даже при применении местного адьюванта и выполнении «расширенной» эксскохлеации риск рецидива выше, чем при использовании агрессивных, но радикальных методов резекции [80]. Независимо от выбора объема хирургического вмешательства, общепринятым показателем низкой частоты местного рецидива остается негативный край резекции, который, однако,

трудно оценить при выполнении экскохлеации опухоли [8, 78]. В настоящее время с учетом появления деносумаба, объектом изучения многих исследований, в том числе и данной работы, является добавление его в предоперационном режиме.

Роль местных адъювантов. При выполнении экскохлеации опухоли рекомендовано применение местных адъювантов, например костного цемента (полиметилметакрилат, ПММА), с целью снижения риска рецидива. Адъюванты – это механические, термические или химические агенты, воздействующие на ложе удаленной опухоли, в котором, как правило, можно выявить микрофрагменты резидуальной ткани [83]. Поскольку достижение негативных краев резекции при экскохлеации невозможно, максимальный эффект местного воздействия происходит за счет комбинации механических (например, применение бура) и дополнительных термических или химических средств (например, фенола, криотерапии, коагуляции электроножом) [84]. Имеются ограниченные данные об использовании деносумаба в качестве адъювантной терапии после экскохлеации опухоли [39, 53]. Влияние деносумаба в адъювантном режиме на риск развития местного рецидива является спорным, и этот подход остается открытым и ожидает дальнейших подтверждающих исследований.

Данные ретроспективных исследований по оценке эффективности применения адъюванта и снижения риска рецидива ГКО весьма противоречивы. В большинстве исследований частота местных рецидивов составляла от 6 до 22 % [79, 80, 83, 84]. Например, в ретроспективном исследовании Scandinavian Sarcoma Group (SSG) был выполнен анализ результатов хирургического лечения 194 пациентов, и частота рецидивов была ниже при использовании костного цемента в качестве местного адъюванта, чем без него, – 22 % и 56 % соответственно [81].

В другом ретроспективном исследовании с десятилетним наблюдением 384 случаев первичной (256) и рецидивной (128) ГКО частота рецидивов была выше при экскохлеации опухоли (как с применением местного адъюванта, так и без него), по сравнению радикальной резекцией, – 33 % и 2 % соответственно [82]. Среди тех случаев, где была выполнена экскохлеация опухоли, применение в

качестве местного адьюванта костного цемента снизило частоту местных рецидивов до 22 %. Наибольшая частота рецидивов (36 %) после эксскохлеации опухоли и применения адьювантов была связана с мягкотканым компонентом опухоли. В данной работе предшествующее хирургическое лечение в анамнезе как прогностический фактор высокого риска развития повторного рецидива был незначим, даже при наличии мягкотканого компонента опухоли (III стадии по классификации Campanacci). Частота рецидивов после эксскохлеации первичной опухоли без применения адьювантов (55 %) была выше по сравнению с рецидивом заболевания (39 %) ($p = 0,033$).

Другие результаты были получены в исследовании Ghert M. с соавт., включающем около 400 пациентов [89]. Частота рецидивов была аналогичной в группе пациентов, которым была выполнена эксскохлеация опухоли с применением адьюванта, с группой пациентов, которым была выполнена только эксскохлеация (20 против 23 %). Отсутствие разницы объяснялось тщательным хирургическим удалением опухоли с соблюдением принципов абластики.

Хотя не существует рандомизированных исследований, сравнивающих между собой различные адьюванты, костный цемент стал более предпочтительным вариантом, поскольку результаты многих исследований указывают на снижение риска местного рецидива при применении костного цемента по сравнению с эксскохлеацией без цементирования или с применением костного трансплантата [8, 80, 84]. Кроме того, заполнение полости костным цементом позволяет сразу после операции выдержать нагрузку, укорачивая, таким образом, период реабилитации, а нагревание (т.е. экзотермический эффект), вызванное во время полимеризации цемента, как полагают, убивает любые оставшиеся опухолевые клетки [90].

Тактика лечения пациентов при поражении длинных трубчатых костей. Для большинства первичных или рецидивных внутрикостных поражений (например, поражение I или II степени по Campanacci) по мнению ряда авторов предпочтительнее выполнять «расширенную» внутриочаговую эксскохлеацию, при которой хирургические границы расширяются при применении местного

адьюванта. Таким образом, выполняется контроль микроскопических локальных отсеков заболевания на несколько миллиметров за пределами области эксскохлеации [84]. Расширенная эксскохлеация внутри очага поражения может привести к большому дефекту кости в зависимости от размера опухоли, и может потребоваться дополнительная фиксация. Выполнение только эксскохлеации приводит к высокой частоте местных рецидивов, поэтому одного этого подхода обычно недостаточно для локального контроля заболевания.

Исключения для выполнения эксскохлеации опухоли составляют отдельные случаи. Например, при патологическом переломе или таких локализациях, как проксимальный отдел малоберцовой кости или дистальный отдел локтевой кости, где чаще всего выполняется резекция единым блоком, поскольку данные отделы малофункциональны в соответствующих суставах, и удаление единым блоком более предпочтительно с целью увеличения радикальности операции. Дополнительное возможное исключение составляет внутрикостное поражение дистального отдела лучевой кости и проксимального отдела бедренной кости. Хотя резекция единым блоком обычно является предпочтительной, эксскохлеация опухолевого поражения может быть подходящей альтернативой для пациентов с внутрикостным поражением указанных локализаций.

Резекция единым блоком или сегментарная резекция, с реконструкцией или без нее, обычно является показанием в случаях внекостного распространения опухоли и наличия патологического перелома (III стадия по Campanacci), частота рецидивов составляет менее 20 % (от 0 до 32 %) [91].

Резекцию единым блоком чаще всего выполняют при поражении дистального отдела лучевой кости или проксимального отдела бедренной кости. Выполнение эксскохлеации менее предпочтительно при поражении данных локализаций из-за небольшого размера костей по сравнению с костями стандартной локализаций (например, дистальный отдел бедренной кости и проксимальный отдел большеберцовой кости). Кроме того, небольшой объем этих костей ограничивает экзотермические эффекты костного цемента и потенциально может привести к более высокой частоте рецидивов. Для пациентов с поражением

проксимального отдела бедренной кости предпочтительно выполнение резекции единым блоком из-за высокого риска перелома после экскохлеации и развития асептического некроза.

Тем не менее, в индивидуальном порядке возможно выполнение экскохлеации опухоли с применением местного адьюванта, если такой подход может улучшить послеоперационные функциональные результаты, а так же если пациенты будут проинформированы о потенциально более высоком риске развития рецидива. Например, для пациентов с внекостным распространением опухоли, локализованной в крупных костях (например, дистальный отдел бедренной кости и проксимальный отдел большеберцовой кости), возможно выполнение экскохлеации опухоли с местным применением адьюванта, если есть шанс сохранения близлежащего сустава и улучшения качества жизни пациента, особенно, если речь идет о пациентах молодого возраста.

При патологическом переломе, когда определяется выраженное повреждение суставной поверхности или внутрисуставной перелом, резекция единым блоком рекомендуется в тех случаях, когда ортопедическая стабилизация не может быть достигнута комбинацией применения костного цемента и методов фиксации [81]. В некоторых исследованиях патологический перелом был фактором риска местного рецидива, это заставило авторов предположить, что в таких случаях следует избегать экскохлеацию опухоли [81]. Однако в настоящий момент наблюдается все больше данных и наблюдений о консолидации патологического перелома на фоне терапии деносумабом, что позволяет снизить объем запланированного хирургического вмешательства, тем самым улучшая функциональные результаты операции [12].

Патологический перелом сам по себе не является противопоказанием к экскохлеации опухоли. Например, в метаанализе, опубликованном в 2015 г., были проанализированы результаты лечения 3215 пациентов с ГКО, из них 580 (18 %) с патологическим переломом на момент постановки диагноза. Исследование не показало различий в частоте рецидивов между двумя вариантами лечения: резекция и экскохеация [92].

При поражениях проксимального отдела малоберцовой кости или дистального отдела локтевой кости, резекция которых не влияет на функциональный результат, традиционно выполняются резекции единым блоком, поскольку если и требуется реконструктивный этап, то только в виде пластики мягких тканей.

Если говорить о внекостном распространении опухоли, то в одном ретроспективном исследовании частота рецидивов была низкой при выполнении только эксскохлеации у группы пациентов с интракортикальным поражением, но она была выше у пациентов с внекостным распространением (7 и 29 % соответственно) [92]. В некоторых исследованиях отмечалось, что при выполнении эксскохлеации частота рецидивов с внекостным распространением достигает 36 %, и она может быть выше при определенных локализациях поражения, таких как дистальный отдел лучевой кости и проксимальный отдел бедренной кости [8, 80, 83, 84, 89, 90].

Однако, учитывая доброкачественный характер гигантоклеточной опухоли, выполнение эксскохлеации опухоли с применением местного адьюванта возможно в отдельных случаях при внекостном поражении в том случае, если данный объем хирургического лечения способен улучшить послеоперационный функциональный результат, и пациент информирован о потенциально более высоком риске рецидива [78, 83, 84, 91–93]. Однако такая тактика не имеет широко распространения.

Три четверти всех местных рецидивов развиваются в течение двух лет, а остальные обычно развиваются в течение 5 лет [9, 79, 96, 97]. При каждом последующем хирургическом лечении объем операции увеличивается, а тактика лечения может быть более агрессивной. Для пациентов с местно-распространенным рецидивом заболевания возможные варианты лечения включают лучевую терапию, внутриартериальную эмболизацию питающих опухоль сосудов и лекарственную терапию и таргетную терапию деносуабом. Выбор показаний к тому или иному виду лечения определяется на основании клинико-рентгенологических данных и локализации опухоли.

Тактика лечения пациентов при поражении костей осевого скелета

Опухоли крестца. Местно-распространенный объем и осевая локализация опухоли с поражением крестца трудно поддается хирургическому лечению. В лечении данной группы пациентов чаще всего выбирается индивидуальный подход в каждом конкретном случае. Хирургическое лечение ввиду невозможности сохранения крестцовых нервных корешков сопряжено с высоким риском осложнений и значительного ухудшения качества жизни, инвалидизации пациентов после хирургического лечения. Применение ЛТ значительно ограничено ввиду потенциального риска злокачественной трансформации опухоли при долгосрочном наблюдении или постлучевого поражения очагов таза. В литературе описан успешный опыт применения внутриартериальной эмболизации питающих опухоль сосудов, однако клинический материал весьма ограничен [98, 99]. Терапия деносумабом является одним из вариантов выбора как неoadьювантно, так и адьювантно при хирургическом лечении, или в качестве альтернативы локальной терапии, когда риски осложнений и снижения качества жизни значительно превышают пользу от локального контроля [102].

Опухоли позвоночника. Лечение пациентов с ГКО позвонков является сложной задачей. Прогноз данной группы значительно хуже, также для нее характерна более высокая частота местных рецидивов (до 80 %), чем у пациентов с поражением костей конечностей [35]. До сих пор не определен наиболее оптимальный вариант хирургического лечения. Экскохлеация опухоли ассоциирована с высокой частотой местных рецидивов, и еще более ограничено хирургическое лечение рецидива [103].

Другой вариант хирургического лечения, такой как резекция единым блоком, ассоциирован с более низкой частотой местных рецидивов [35, 101, 102], технически сложно выполним и не всегда возможен. Кроме того, возможные риски послеоперационных осложнений или ухудшение качества жизни могут быть значительными или недопустимыми. Все больше публикаций говорят об успехе тотальной спондилэктомии с использованием различных подходов в фиксации [100, 148, 149]. Однако такой опыт накоплен лишь в крупных

многопрофильных центрах, что еще раз подтверждает редкость нозологии и индивидуальный подход в лечении данных пациентов.

Появление деносумаба значительно расширяет возможности хирургического лечения пациентов с ГКО позвонка, но чаще всего позволяет избежать травматичное вмешательство и становится альтернативой любому другому лечению [34, 47, 106–111].

Опухоли костей черепа. Низкая частота встречаемости ГКО костей черепа не только затрудняет окончательный диагноз, но и является дилеммой для выбора адекватной тактики лечения. Четких рекомендаций по лечению пациентов с таким редким поражением нет, и в основном действует тот же индивидуальный подход, как и для всех опухолевых поражений осевого скелета.

1.7.2 Применение деносумаба

Идентификация RANKL в качестве ключевого медиатора биологии остеокластов вызвала большой интерес как потенциальная терапевтическая мишень при заболеваниях костей. Компания Amgen, активно участвовавшая в первых исследованиях RANKL, разработала полностью человеческое моноклональное антитело к RANKL (деносумаб), которое по своей структуре является аналогом остеопротегерина [114]. Деносумаб избирательно связывает человеческий RANKL, но не мышинный RANKL, человеческий TRAIL (Tumor necrosis factor ligand superfamily member 10) или других членов семейства TNF человека. Связываясь с RANKL, деносумаб блокирует RANKL от активации его единственного рецептора RANK на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение связи RANK/RANKL ингибирует образование, функцию и выживаемость остеокластов, тем самым уменьшая резорбцию кости и прерывая вызванное неопластическим процессом разрушение кости. Быстрое подавление резорбции костной ткани деносумабом (в течение 24 ч) позволяет предположить, что деносумаб также способен ингибировать зрелые остеокласты. Деносумаб не встраивается в костную ткань, что объясняет снижение антирезорбтивного эффекта при его отмене [114].

Первые крупномасштабные исследования этого препарата были посвящены остеопорозу, которые позволили в 2010 г. FDA одобрить деносумаб для лечения рефрактерного остеопороза [113, 114].

На основании сверхэкспрессии RANKL при ГКО кости в 2010 г. деносумаб был изучен в клиническом исследовании II фазы с участием 37 пациентов с рецидивом неоперабельной ГКО кости (в том числе 9 пациентов с метастазами в легкие). В работе D. Thomas с соавт. пациенты получали деносумаб по схеме 120 мг подкожно каждые 28 дней с 2 дополнительными нагрузочными дозами в 8-й и 15-й дни первого месяца [78]. У 30 (86 %; 95 % ДИ: 70–95 %) пациентов был объективный ответ на терапию, который определялся как элиминация ≥ 90 % гигантских клеток при гистологической оценке операционного/биопсийного материала или отсутствие признаков рентгенологического прогрессирования контрольного очага до 25 недель наблюдения. Хотя формальная оценка боли или качества жизни первично не проводилась в этом исследовании, 26 пациентов из 31 сообщили об уменьшении болевого синдрома или улучшении функционального статуса. В исследовании наблюдалась стойкая супрессия маркеров метаболизма костной ткани уже через 28 дней после первого введения, которая сохранялась в течение всего исследования, и снижение поглощения фтордезоксиглюкозы (ФДГ) при контроле посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ФДГ.

Лечение в целом переносилось хорошо. Нежелательные явления были зарегистрированы у 33 (89 %) пациентов, наиболее распространенными были боль в конечности ($n = 7$), боль в спине ($n = 4$) или головная боль ($n = 4$). Из всех побочных эффектов ≥ 3 степени только 1 считается связанным с лечением (увеличение хорионического гонадотропина ≥ 3 степени, не связанного с беременностью).

Эффективность деносумаба среди пациентов с неоперабельной ГКО кости и/или метастазами заболевания в легкие также была подтверждена в других ретроспективных, проспективных и клинических исследованиях II фазы [31, 32, 75]. Препарат был одобрен в 2013 г. FDA для лечения пациентов, у которых поражение ГКО кости неоперабельно, или если операция может привести к

серьезным осложнениям и ухудшению качества жизни, например к потере конечности или сустава. Схема введения деносумаба при лечении больных ГКО кости представлена следующим образом: в дозе 120 мг подкожно каждые 28 дней с 2 дополнительными нагрузочными дозами в 8-й и 15-й дни первого месяца.

Данные о долгосрочном применении деносумаба при лечении больных ГКО кости представлены в наблюдательных исследованиях. В одном исследовании E. Palmerini с соавт. сообщается о 97 пациентах с ГКО, из них 54 пациента с неоперабельными поражениями получали деносумаб в среднем в течение 54 месяцев [77]. В 9 % был зарегистрирован остеонекроз челюсти. Другие нежелательные явления при длительном лечении включали легкую периферическую невропатию (11 %), кожную сыпь (9 %), гипофосфатемию и атипичный перелом бедренной кости по 4 % соответственно. В другом исследовании, опубликованном в 2019 г. S. Chawla с соавт., при долгосрочном наблюдении 532 пациентов в среднем в течение 58,1 месяцев нежелательные явления деносумаба встречались редко (<5 %) и включали гипофосфатемию, остеонекроз челюсти, гипокальцемию и атипичный перелом бедренной кости [32].

Как и в случае терапии бисфосфонатами, продолжительность терапии деносумабом влияет на риск развития остеонекроза челюсти, хотя, по крайней мере, несколько клинических исследований предполагают, что при длительности терапии 2 или 3 года, риск развития рецидива находится на одном уровне. Метаанализ данных рандомизированных клинических исследований по сравнению деносумаба с бисфосфонатами в общей популяции злокачественных новообразований указывает на небольшое, статистически незначимое увеличение частоты остеонекроза челюсти при применении деносумаба (1,9 %, $p = 0,08$), хотя относительный риск может измениться при увеличении длительности наблюдения [117].

Случаи злокачественной трансформации ГКО кости в саркому высокой степени злокачественности на фоне терапии деносумабом были зарегистрированы у пациентов без предшествующей ЛТ примерно в 1 % случаев. Однако до сих пор

неясно, насколько высока частота трансформации опухоли в группе неоперабельной ГКО кости, а также ее риски [118]. Во всех случаях все пациенты отвечали на деносумаб до тех пор, пока не произошла злокачественная трансформация опухоли.

По данным обзора мировой литературы, к настоящему времени зарегистрировано около 18 случаев злокачественной трансформации ГКО на фоне лечения деносумабом. Очевидно, что случаи редки, и поэтому нельзя сделать вывод о наличии определенной прямой причинно-следственной связи между деносумабом и злокачественной трансформацией ГКО. Поскольку считается, что ЛТ тесно связана со злокачественной трансформацией ГКО, имеет смысл сравнить временной интервал от начала терапии (деносумабом или ЛТ) до диагностирования злокачественной трансформации опухоли [77]. В вышеупомянутых случаях интервал от начала введения деносумаба до диагностирования злокачественного новообразования составлял 0,2–2,8 года при среднем значении 1,1 года. F. Bertoni с соавт. сообщили, что у 6 пациентов с ГКО кости, получавших ЛТ, развилась злокачественная трансформация [50]. Интервал от начала ЛТ до диагностики злокачественного новообразования составлял 1,7–15 лет, в среднем 8 лет. По всей видимости, интервал приема деносумаба намного короче, чем при ЛТ. Однако данное сравнение относительно.

Возможные механизмы злокачественной трансформации ГКО в саркому на фоне терапии деносумабом, вероятно, связаны с его ингибирующим действием на RANKL [119]. Хотя точная молекулярная основа неизвестна, предполагаются 3 возможные гипотезы. Во-первых, неизвестно, влияет ли деносумаб на иммунитет и воспаление, поскольку RANKL играет важную роль в развитии лимфоцитов и в органогенезе лимфатических узлов [56, 106, 139]. Ингибирование RANKL может увеличить риск развития новых злокачественных новообразований в результате иммуносупрессии. Во-вторых, в клетках остеосаркомы экспрессия RANKL усиливает уровень ядерного фактора $\text{I}\beta$ (nuclear factor $\text{I}\beta$, NF $\text{I}\beta$), фактора транскрипции, который проявляет функции подавления опухоли при многих злокачественных новообразованиях посредством подавления чувствительности к

ядерным онкогенам [121, 122]. Таким образом, ингибирование RANKL может привести к трансформации в остеосаркому за счет повышения восприимчивости к ядерным онкогенам. В-третьих, RANKL активирует уровень гена SEMA3A (Semaphorin 3A) при остеосаркоме, и делеция этого гена может привести к аномальному росту хрящевой и костной ткани [121, 123, 124]. В результате, возможно, ингибирование RANKL деносумабом приводит к аномальной дифференцировке остеобластов и развитию остеосаркомы посредством SEMA3A.

Существует серьезная проблема, связанная с прекращением введения деносумаба, которое коррелирует с более высокой частотой последующих местных рецидивов [127]. E. Palmerini с соавт. показали, что в среднем через 8 месяцев (от 7 до 15 мес) после прекращения введения деносумаба у 40 % пациентов с ГКО наблюдалось прогрессирование заболевания [77]. Поэтому в своей работе авторы рекомендовали пожизненную терапию деносумабом. В крупнейшем клиническом исследовании S. Chawla с соавт. сообщили, что у 26 % (34/132) неоперабельных пациентов после прекращения введения деносумаба наблюдался рецидив или прогрессирование заболевания [32]. Авторы рекомендовали сниженную дозу или менее частое введение деносумаба для контроля роста опухоли у пациентов с неоперабельными ГКО.

По-прежнему остаются неизвестными вопросы долгосрочной безопасности длительной или пожизненной терапии деносумабом, оптимальной поддерживающей дозы и частотного графика.

Предоперационная (неoadьювантная) терапия деносумабом пациентов с ГКО кости. Применение деносумаба в неoadьювантном режиме основано на нескольких клинических исследованиях II фазы и других наблюдательных исследованиях, которые показали, что применение деносумаба неoadьювантно приводит к уменьшению опухолевой массы, позволяет выполнять более высокоточные и менее травматичные хирургические вмешательства [12, 31, 32, 76, 126].

Результаты самого крупного открытого исследования фазы II с участием примерно 532 взрослых пациентов и подростков старше 12 лет с ГКО были

опубликованы в 2013 г. и 2018 г. [12, 32]. Группе из 253 пациентов с запланированным функционально-сохранным хирургическим лечением на первом этапе проводилась неoadьювантная терапия деносумабом, далее – полное удаление опухоли и последующее адьювантное введение 6 доз деносумаба. В этой группе при среднем периоде наблюдения около 53 месяцев 63 % (157) пациентам стало возможно выполнить хирургическое вмешательство, а примерно 40 % (106) пациентам были выполнены менее обширные операции, чаще всего эксскохлеации. Медиана времени до операции составила 9,2 месяца (95 % ДИ: 8,5-10,5). Частота послеоперационных рецидивов составила 27 % (42 из 157). Медиана времени до прогрессирования заболевания или рецидива не была достигнута. Вероятность прогрессирования заболевания или рецидива по оценке с помощью метода Каплана-Мейера составила 5,6 % (95 % ДИ 1,8-9,4) в 1 год, 28,1 % (19,8-36,5) на 2-м году и 40,8 % (30,2-51,3) на 3-м году. Из 90 пациентов, которым была выполнена эксскохлеация опухоли, в 31 случае (34 %) был зарегистрирован рецидив заболевания. При краевой резекции опухоли из 51 случая в 6 (12 %) был зарегистрирован рецидив заболевания, медиана безрецидивной выживаемости заболевания не была достигнута ни в одной из этих подгрупп.

В другом открытом исследовании фазы II, опубликованном в 2015 г., 222 пациента с первичным или рецидивным местно-распространенным поражением получали деносумаб неoadьювантно в среднем в течение примерно 14 месяцев [34]. Очаги поражения (67 % первичных и 33 % рецидивных) располагались в осевом (15 %) и аппендикулярном скелете (85 %). На момент оценки данных большинству пациентов еще не выполнено хирургическое лечение ($n = 106$; 48 %), или был выполнен менее травматический объем ($n = 84$; 38 %), чем первоначально планировалось. Сохранение собственного сустава составило 96 % ($n = 24/25$) у пациентов с запланированным протезированием сустава и 86 % ($n = 30/35$) у пациентов с запланированной резекцией/фиксацией сустава. Средняя продолжительность предоперационной терапии деносумабом составила 14,2 месяцев (12,0–17,7). Лечение деносумабом привело к радиологическим

зафиксированным признакам остановки лизиса кости и развития новой внутриочаговой кальцинации (измеряемой как увеличение плотности на компьютерной томографии), увеличения толщины кортикального слоя кости (включая повторное появление целостности) и общее уменьшение размера поражения. При среднем послеоперационном периоде наблюдения в 14 месяцев среди 116 (52 %) пациентов, которым в конечном итоге была выполнена операция (преимущественно эксскохлеация), частота местных рецидивов составила 15 % (17 из 116). Из 17 пациентов в 14 случаях была выполнена эксскохлеация опухоли, в двух - резекция единым блоком и в одном - резекция сустава. В своей работе авторы рассматривают предоперационную терапию деносуабом как важную опцию для пациентов с операбельной ГКО кости, которая позволяет избежать немедленного хирургического вмешательства, контролировать заболевание или достичь эквивалентных хирургических результатов при менее травматичных операциях. Кроме того, в исследовании есть несколько пациентов, у которых изначально было запланировано высоко травматичное хирургическое вмешательство (например, ампутация, гемипельвэктомия или операция на осевом скелете), и которые продолжили лечение деносуабом после достижения контроля над заболеванием без необходимости в этом вмешательстве.

Оптимальная продолжительность предоперационного применения деносуаба не установлена, но во многих работах продолжительность предоперационного лечения ограничена минимумом, необходимым для проведения органосохранного объема хирургического лечения, особенно учитывая риски возможного более длительного лечения в случае местно-распространенного неоперабельного рецидива [77]. Большинство пациентов получают лечение в течение примерно 6 месяцев. Более длительное лечение основано на продолжающейся клинической и рентгенологической положительной динамике.

В исследовании UraKawa с соавт. частота рецидивов составила 28,6 % (6/21 пациентов), 22,2 % (2/9 пациентов) и 0 % (0/10 пациентов) после неoadьювантного, адьювантного и неoadьювантного плюс адьювантного

деносумаба, по сравнению с контрольной группой 21,5 % (34/158 пациентов), не получавшей лечение деносумабом [129]. Стадия по Campanacci и эмболизация до операции были достоверно связаны с увеличением частоты местных рецидивов после эксскохлеации ($p = 0,034$ и $p = 0,022$, соответственно). При I стадии по Campanacci местный рецидив был в 1 случае из 16 (6,2 %), при II стадии – в 15 случаях из 97 (15,5 %), и при III стадии в 14 случаях из 45 (31,1 %). Медиана времени до развития рецидива составила 15,5 месяцев (от 5 до 69 мес) при эксскохлеации опухоли, а сохранение суставов было достигнуто в 26 случаях из 30 (86,7 %). В среднем было выполнено 6 введений деносумаба, от 2 до 41 и от 1 до 14 неoadьювантно и адьювантно соответственно. В этой работе введение деносумаба неoadьювантно более пяти раз было достоверно связано с уменьшением частоты местных рецидивов после эксскохлеации опухоли ($p < 0,001$).

Обратной стороной применения деносумаба неoadьювантно является определение границ резекции, что клинически стало достаточно сложной интраоперационной задачей для хирурга [86]. В серии исследований Errani с соавт., неoadьювантное лечение деносумабом было фактором риска местного рецидива ($p < 0,0001$) на основании оценки результатов лечения 25 пациентов, которым было назначено предоперационное введение деносумаба и эксскохлеация опухоли. Медиана наблюдения составила 42,1 месяца, а частота рецидивов составила 60 % (15/25 пациентов) по сравнению с контрольной группой 16 % (36/222), не получавшей деносумаб. У пациентов в группе деносумаба было зарегистрировано больше рецидивов заболевания ($p < 0,0001$), меньше местной обработки ложа опухоли фенолом ($p < 0,0001$) и более высокая стадия по Campanacci ($p = 0,053$), что могло повлиять на результаты исследования в пользу группы с хирургическим лечением.

Новый костный матрикс опухоли и утолщение кортикального слоя, которые развиваются на фоне лечения деносумабом, могут не позволять хирургу определить истинный размер и границы опухоли, что может привести к увеличению риска местного рецидива при выполнении эксскохлеации опухоли

[128, 129]. С другой стороны, резекция единым блоком после терапии деносумабом, по-видимому, не приводит к увеличению риска местного рецидива [107, 129].

Хотя данные о нежелательных явлениях деносумаба в условиях предоперационной терапии ограничены, деносумаб, по-видимому, в целом хорошо переносится при применении в данном режиме [32, 75].

Сложностью в оценке эффекта лечения деносумабом являются изменения в послеоперационном материале, а также их интерпретация. Первоначальное предположение основано на значимости лечебного патоморфоза при лечении злокачественных костных сарком (например, классической остеосаркомы или саркомы Юинга кости), когда прогноз общей выживаемости значительно выше при степени лечебного патоморфоза более 90-95 %, что также говорит об эффективности неoadъювантной химиотерапии. В большинстве исследований, при оценке гистологических изменений в ГКО до и после лечения было продемонстрировано либо полное отсутствие остеокластоподобных гигантских клеток, либо их заметная регрессия [33]. Однако в настоящее время не установлено четкой однозначной связи гистологических изменений на фоне лечения и уменьшения частоты рецидивов.

Отдельной проблемой является адекватная рентгенологическая оценка эффективности лечения деносумабом. Стоит отметить, что во многих исследованиях для оценки эффекта лечения деносумабом применялись такие классификации как RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) и Choi, учитывая, таким образом, не только изменение размеров опухоли, но и изменение ее плотности [12, 31, 32, 76, 126]. Несмотря на очевидную удобность и распространенность в применении данных классификаций при оценке эффекта на лекарственное лечение, следует учитывать, что данные классификации были разработаны в основном для оценки химиотерапевтического лечения солидных опухолей, тогда как в данном случае речь идет об остеомодулирующей таргетной терапии доброкачественного заболевания костей.

1.7.3 Эффективность и безопасность других методов лечения пациентов с ГКО кости

Лучевая терапия. Помимо хирургического лечения существует опция лучевой терапии, так как ГКО относится к радиочувствительным доброкачественным опухолям. При применении ЛТ по данным отдельных ретроспективных исследований наблюдается долгосрочный локальный контроль в пределах от 60 до 84 % [88, 96, 99, 116–118, 145], самые низкие результаты отмечаются при опухолевом поражении более 8,5 см, а также в случае местного рецидива [131, 132].

Лучевая терапия является приемлемой опцией в случае противопоказаний к хирургическому лечению, а также в ситуации, когда достижение негативных краев резекции приведет к значительному ухудшению качества жизни. Одним из примеров второй ситуации является локализация опухолевого поражения по средней линии крестца.

Учитывая молодой возраст большинства пациентов, серьезной проблемой ЛТ является риск злокачественной трансформации опухоли, который составляет 11 %, а также осложнения, ассоциированные с ЛТ [133, 137, 138]. Причем риск развития радиоиндуцированной саркомы среди пациентов, получивших лучевую терапию, отмечался как у пациентов с первичной ГКО кости, так и при рецидиве заболевания [141].

В основном из-за опасений по поводу злокачественной трансформации ГКО, в рекомендациях NCCN предлагают рассматривать ЛТ только в тех случаях, когда будут исчерпаны другие варианты лечения [79]. Однако важным моментом является то, что существующие результаты ретроспективных исследований включали пациентов, получавших более старые методы лучевой терапии, когда доза, поглощаемая костью, была значительно выше, чем предписанная. Новые методы, такие как, например, лучевая терапия с модулированной интенсивностью, протонная терапия, кажутся многообещающими, однако на данном этапе имеются только предварительные данные по эффективности указанных методов в основном в виде описания отдельных клинических случаев [142].

Эмболизация питающих опухоль артерий. Другие методы локального лечения заболевания, кроме хирургического вмешательства и лучевой терапии, включают эмболизацию питающих опухоль артерий. Метод эмболизации представляет собой комбинированную периферическую и центральную окклюзию абсорбирующимися желатиновыми (Gelfoam[®]) частицами и спиралями соответственно. В большинстве случаев применение внутриартериальной эмболизации позволяет получить положительный эффект в ранние сроки, тем самым чаще всего данная методика чаще всего предшествует хирургическому лечению, в основном при большом опухолевом поражении, в большей степени в целях снижения васкуляризации опухоли [100]. Для оценки эффективности по сравнению с другими методами требуется большой набор пациентов, а также проспективное изучение, в соответствии с появлением новых опций лечения (деносумаб).

Лекарственная терапия. Учитывая в целом доброкачественную природу заболевания, а также эффективность и переносимость других вариантов лечения, химиотерапия не считается стандартом лечения, за исключением истинно злокачественного варианта ГКО. В таких случаях лечение соответствует стандартам лечения костных сарком. В различных исследованиях сообщается об опыте применения химиотерапии (ифосфамид, циклофосфамид, доксорубицин, цисплатин) при неоперабельном диссеминированном варианте ГКО (и, в некоторых случаях, при экстраскелетных поражениях), но ни одно из этих исследований не является рандомизированным, а скорее является описанием отдельных клинических случаев [38, 41, 59, 141–144].

Интерферон использовался для лечения «агрессивных» вариантов ГКО, однако терапия интерфероном связана со значительными побочными эффектами [145, 146]. Несмотря на данные отдельных исследований, которые свидетельствуют о противоопухолевой активности препарата, в отсутствие проспективных исследований эффективность интерферона остается недоказанной, особенно в эпоху деносумаба [77, 145, 146]. Применение

интерферона можно рассматривать в тех случаях, когда все другие варианты лечения исключены.

1.7.4 Тактика лечения пациентов при метастазах ГКО

Мнение относительно тактики лечения метастазов в легкие разделилось. Часть медицинского сообщества предлагает, что для пациентов с хирургически операбельными метастазами предпочтительно их удаление. Ввиду высоких рисков развития клинически значимых и обусловленных опухолью симптомов, таких как: болевой синдром, коллапс легких, обструкция бронхов, кровохарканье и, в конечном итоге, смерть пациента [9, 40]. Прогноз заболевания при радикальном удалении очагов благоприятный, однако все еще остается на этапе изучения [9, 40, 44, 147, 148].

В ретроспективном исследовании, опубликованном в 2006 г., с 1975 г. по 1997 г. в Istituto Rizzoli (Италия) лечение получили 649 пациентов с ГКО кости. В среднем через 35,2 месяца в 14 случаях (2,1 %) были выявлены метастазы в легкие. Временной интервал между постановкой диагноза и появлением метастазов в легких составил от 3 месяцев до 11,9 лет. Всем пациентам была выполнена метастазэктомия. Гистологически метастазы были идентичны первичным поражениям кости. Двое пациентов с множественными неоперабельными метастазами дополнительно получили химиотерапию. После 70 месяцев наблюдения (от 8,2 до 185 мес) все пациенты живы. Признаков заболевания нет у 10 пациентов, у одного из них после повторной метастазэктомии, и у четырех пациентов отмечалось стабильное течение заболевания с множественными метастазами в легкие. Местный рецидив заболевания был зарегистрирован у 7 пациентов до или одновременно с появлением метастазов. Во всех случаях наблюдалась III стадия заболевания по Enneking. Авторы пришли к выводу, что даже метастатические доброкачественные гигантоклеточные опухоли имеют хороший прогноз при адекватной резекции. Прогностические факторы появления метастазов не обнаружены [38].

Другая часть медицинского сообщества предлагает динамическое наблюдение, учитывая доброкачественный характер заболевания, с возможным рассмотрением хирургического вмешательства по клиническим показаниям. Клиническое течение заболевания и его исход у пациентов с метастазами ГКО в легкие в целом соответствуют доброкачественному характеру опухоли. Также в литературе описан спонтанный регресс легочных метастазов [38, 44].

В настоящее время ввиду нерезектабельности очагов или высоких рисков осложнений и снижения качества жизни пациентов (например, при хирургическом вмешательстве или лучевой терапии), предпочтительным выбором лечения является терапия деносумабом вместо химиотерапии или терапии интерфероном, учитывая все же доброкачественный характер заболевания [31, 32, 75]. Исключение составляют злокачественные трансформации ГКО, которые требуют более агрессивного характера, за счет своего саркоматозного компонента.

Ввиду продолжающихся в настоящее время исследований по долгосрочному наблюдению и контролю роста заболевания на фоне терапии деносумабом при нерезектабельных и/или диссеминированных ГКО костей, вопросы долгосрочной безопасности длительной терапии деносумабом, его оптимальной поддерживающей дозы и частотного графика остаются открытыми.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материал исследования

В рамках данной работы был проведен анализ результатов лечения больных гигантоклеточной опухолью кости, которые получали лечение и/или наблюдались в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» в период с 2005 г. до 2020 г.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст от 18 лет и старше.
2. Гистологически подтвержденный диагноз гигантоклеточной опухоли кости, включая злокачественную гигантоклеточную опухоль.

Критерии исключения из исследования:

1. Женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания.
2. Наличие второго злокачественного новообразования, кроме излеченных базальноклеточной или плоскоклеточной карциномы или рака шейки матки *in situ*.

Всего в исследование было набрано 295 случаев заболевания гигантоклеточной опухолью кости. Из наблюдения выбыло 22 пациента. Среднее время наблюдения в исследовании составило $56 \pm 52,2$ месяцев (от 2 до 312 мес). Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,2 и представлено на рисунке 2.1.



Рисунок 2.1 – Диаграмма распределения общей группы пациентов по полу

Средний возраст пациентов составил $34,4 \pm 12,3$ года (от 18 до 77 лет). Все случаи были распределены по возрастным декадам (Рисунок 2.2). Частота

встречаемости заболевания была наибольшей в третьей 36,3 % (107/295) и четвертой 28,5 % (84/295) декадах жизни.

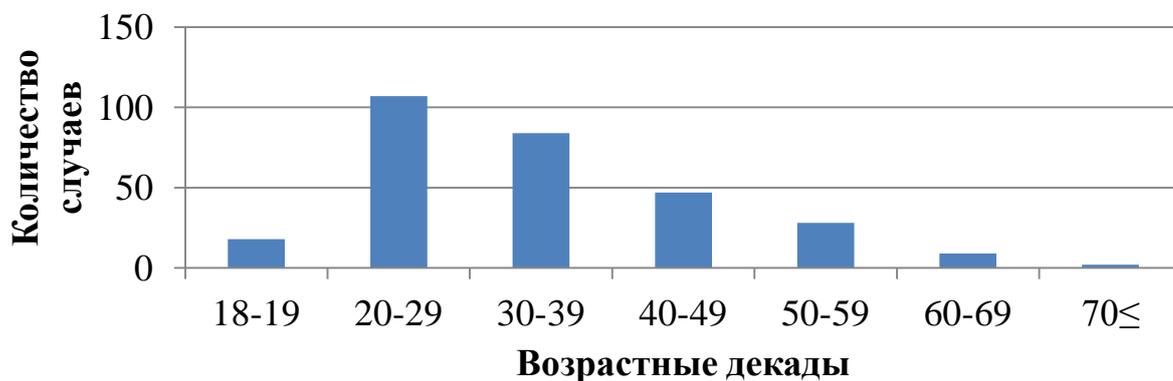


Рисунок 2.2 – Гистограмма распределения общей группы пациентов по возрастным декадам

С учетом редкости заболевания, было проанализировано распределение пациентов согласно региону РФ, в котором проживал пациент (Рисунок 2.3). В трех случаях в карте пациента не был указан адрес регистрации.

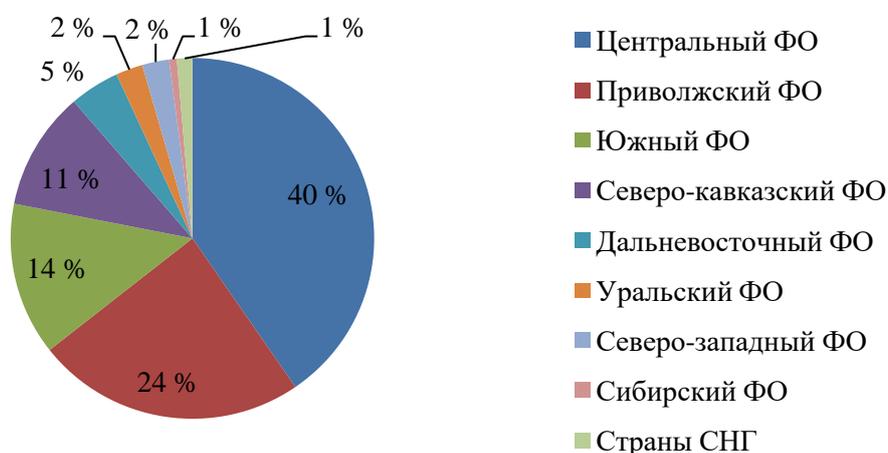


Рисунок 2.3 – Диаграмма распределения пациентов по федеральным округам (ФО) Российской Федерации

Из 8 федеральных округов Российской Федерации и из стран СНГ наибольшее количество обращений выявлено из Центрального федерального округа (40 %) и Приволжского федерального округа (24 %).

Наиболее частые локализации поражения включали длинные трубчатые кости верхних и нижних конечностей (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Распределение всех случаев в зависимости от локализации заболевания

	Локализация заболевания	Количество (%)
1	Длинные трубчатые кости нижних конечностей	185 (62,7 %)
2	Длинные трубчатые кости верхних конечностей	49 (16,6 %)
3	Кости таза	16 (5,4 %)
4	Позвоночник	15 (5,1 %)
5	Крестец	13 (4,4 %)
6	Короткие трубчатые кости верхних конечностей	6 (2,1 %)
7	Губчатые кости нижних конечностей	4 (1,4 %)
8	Кости пояса верхних конечностей	3 (1 %)
9	Короткие трубчатые кости нижних конечностей	2 (0,7 %)
10	Кости черепа	1 (0,3 %)
11	Грудная клетка	1 (0,3 %)
	Всего	295 (100 %)

В акромиальном скелете наиболее часто поражался дистальный отдел трубчатых костей (143/235), чем проксимальный (92/235) (Рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Диаграмма распределения пациентов в зависимости от пораженного отдела длинной трубчатой кости

Поскольку хирургическое лечение для пациентов с редкими локализациями ГКО ограничено, в данной работе было важным чуть более детально рассмотреть частоту встречаемости данных локализаций (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Распределение всех случаев в зависимости от пораженной кости

	Локализация заболевания	Количество (%)
1	Бедренная кость	104 (35,3 %)
2	Большеберцовая кость	70 (23,7 %)
3	Лучевая кость	27 (9,2 %)
4	Плечевая кость	15 (5,1 %)
5	Крестец	13 (4,4 %)
6	Малоберцовая кость	11 (3,7 %)
7	Подвздошная кость	9 (3 %)
8	Локтевая кость	7 (2,4 %)
9	Грудной позвонок	7 (2,4 %)
10	Кости кисти	6 (2 %)
11	Лонная кость	4 (1,4 %)
12	Поясничный позвонок	4 (1,4 %)
13	Шейный позвонок	4 (1,4 %)
14	Седалищная кость	3 (1 %)
15	Кости стопы	3 (1 %)
16	Надколенник	3 (1 %)
17	Лопатка	2 (0,7 %)
18	Ключица	1 (0,3 %)
19	Ребро	1 (0,3 %)
20	Теменная кость	1 (0,3 %)
	Всего	295 (100 %)

Таким образом, наиболее частыми локализациями ГКО были дистальный отдел бедренной кости, проксимальный отдел большеберцовой кости и дистальный отдел лучевой кости. По одному случаю приходилось на поражение ребра, теменной кости и ключицы. Другие редкие локализации включали позвонки, кости кисти и стопы.

Наиболее часто патологический перелом наблюдался при поражении дистального отдела бедренной кости и проксимального отдела большеберцовой кости, другими частыми локализациями были позвонки (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Распределение случаев по патологическим переломам в зависимости от локализации заболевания

	Локализация заболевания	Количество (%)
1	Бедренная кость	29 (52,7 %)
2	Большеберцовая кость	13 (23,6 %)
3	Лучевая кость	4 (7,3 %)
4	Плечевая кость	3 (5,5 %)
5	Грудной позвонок	2 (3,6 %)
6	Шейный позвонок	2 (3,6 %)
7	Седалищная кость	1 (1,8 %)
8	Поясничный позвонок	1 (1,8 %)
	Всего	55 (100 %)

Диагноз первично злокачественной ГКО установлен в 1,4 % случаев. При первичной злокачественной ГКО были следующие локализации заболевания: бедренная кость, надколенник, малоберцовая кость, плечевая кость. Среди 4 случаев преобладал женский пол (3:1), средний возраст – $42,5 \pm 17,8$ года (от 31 до 69 лет). Только в одном случае обращение пациента было по поводу рецидива заболевания после хирургического лечения, выполненного по месту жительства. В остальных случаях заболевание было первичным. В одном случае первичного обращения были выявлены метастазы в легкие, в данном случае локализация поражения была в проксимальном отделе плечевой кости.

Метастазы гигантоклеточной опухоли при обращении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ были выявлены в 3,1% случаев. Во всех случаях метастазы были в легкие, в одном случае (11%, 1/9) помимо легких

наблюдались метастазы в лимфатические узлы средостения. Характеристика пациентов с метастазами ГКО кости представлена в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Характеристика случаев с метастазами ГКО кости

Пол	Возраст	Локализация	Перелом	Стадия	ЛТ	ХЛ	ХТ
М	27	Бедренная кость	да	III	-	-	-
Ж	24	Бедренная кость	-	III	-	-	-
М	31	Большеберцовая кость	да	III	-	-	да
Ж	57	Большеберцовая кость	да	III	-	-	-
Ж	36	Плечевая кость	-	III	-	-	-
Ж	23	Грудной позвонок	-	III	-	да	-
Ж	40	Кисть	-	III	-	да	-
Ж	60	Локтевая кость	-	III	-	да	-
Ж	31	Надколенник	-	III	-	да	-
ЛТ – лучевая терапия, ХЛ - хирургическое лечение, ХТ - химиотерапия							

В анамнезе пациентов с метастазами ГКО отсутствовала лучевая терапия, но преобладало предшествующее хирургическое лечение (44,4%). Из 9 случаев только в одном (11%, 1/9) был установлен диагноз первично злокачественной ГКО, как было указано выше.

Стадия заболевания по классификации Campanacci определялась на основании данных КТ и/или МРТ исследования при первичном обращении и результате макроскопического описания послеоперационного материала. В двух случаях данных для определения стадии заболевания было не достаточно. Среди всех случаев III стадия заболевания была наиболее частая (62,7%), далее II (34,6%) и I стадии (2%). Метастазы заболевания наблюдались только при III стадии заболевания по Campanacci и представлены выше.

В настоящем исследовании в 23,7% случаев в анамнезе пациентов было предшествующее лечение, в основном (91,4 %) хирургическое лечение, далее лучевая (2,4%) и лекарственная (2%) терапия. В 18,7% случаев пациентам по

поводу рецидива заболевания было выполнено более двух операций, в основном (84,4 %) первая операция была нерадикальной. В группе пациентов с повторным хирургическим вмешательством по поводу рецидива у 11,4% в анамнезе было комбинированное лечение.

2.2 Методы исследования

Дизайн исследования. Всего в исследование с 2005 г. по 2020 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России было набрано 295 пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, которые соответственно задачам исследования были распределены на три группы:

- Первая группа – только хирургическое лечение пациентов с резектабельной ГКО кости.
- Вторая группа – комбинированное лечение пациентов с резектабельной ГКО кости.
- Третья группа – длительное лечение деносумабом пациентов с нерезектабельной ГКО кости и/или метастазами заболевания.

В первую группу вошли пациенты, которым проводилось хирургическое лечение по поводу ГКО. Эта группа пациентов набрана в основном ретроспективно в период с 2005 г. по 2020 г. Всего в данную группу вошло 212 пациентов с ГКО кости.

Объем хирургического вмешательства, анализируемый в данной работе:

- радикальный (удаление единым блоком или сегментарная резекция),
- нерадикальный (экскохлеация или краевая резекция).

Во вторую группу вошли пациенты, которым на первом этапе назначалась неoadьювантная терапия деносумабом, а на втором этапе выполнено хирургическое лечение. Эта группа пациентов набрана проспективно в период с 2016 г. по 2020 г. Всего в данную группу вошло 65 пациентов с ГКО кости.

Первый этап лечения включал деносумаб в неoadьювантном режиме по схеме 120 мг подкожно в 1, 8, 15 и 28 дни первого месяца, далее – 1 раз в 28 дней.

Введение препаратов выполнялось по месту жительства. Длительность неoadьювантного лечения определялась следующим образом: минимальное количество введений составило 6 инъекций, что представляет собой 3 месяца терапии и первое контрольное обследование. Во всех случаях при продолжающейся положительной клинической и рентгенологической картине лечение продолжалось до двух контрольных исследований подтверждающих стабилизацию заболевания. Также учитывался объем запланированного хирургического лечения, который определялся при первичном обращении пациента. При анатомически сложных локализациях пациентам выполнялось как минимум 15 введений препарата, т.е. год неoadьювантного лечения, в связи с локализацией заболевания и техническими трудностями выполнения операции. В случаях продолжающегося эффекта лечение могло быть продолжено.

Второй этап лечения (хирургическое лечение) включал:

- радикальный (удаление единым блоком или сегментарная резекция),
- нерадикальный (экскохлеация или краевая резекция).

В третью группу вошли пациенты, которым ввиду распространенности заболевания назначалась длительная терапия деносумабом. Эта группа пациентов набрана в основном проспективно в период с 2013 г. по 2020 г. Всего в данную группу вошло 40 пациентов с нерезектабельной ГКО кости или с метастазами заболевания.

Лечение в третьей группе включало деносумаб по схеме 120 мг подкожно в 1, 8, 15 и 28 дни первого месяца, далее – 1 раз в 28 дней. При продолжительности терапии более двух лет и картине стабилизации заболевания по данным клинического осмотра и результатов инструментальных обследований, ввиду ожидаемых рисков осложнений, ассоциированных с длительной терапией, пациентам назначалась поддерживающая терапия 120 мг подкожно 1 раз в три месяца.

Такое число пациентов во второй и третьей группе объясняется тем, что по мере наблюдения и лечения два случая из первой группы перешли во вторую

группу, 12 случаев из первой группы перешли в третью группу. Из второй группы 8 случаев перешли в третью группу. Например, результаты лечения одного пациента были последовательно проанализированы в трех группах: сначала в группе только хирургического лечения, далее, после возникновения рецидива заболевания (и с появлением деносумаба), во второй группе с применением деносумаба неoadьювантно на первом этапе, и далее, при развитии нерезектабельного рецидива заболевания, уже в третьей группе.

Исследуемые в работе факторы.

Общие для всех групп факторы:

1. Пол пациентов.
2. Возраст пациентов.
3. Локализация заболевания:
 - верхние конечности (длинные трубчатые кости верхних конечностей, короткие трубчатые кости верхних конечностей, кости пояса верхних конечностей),
 - нижние конечности (длинные трубчатые кости нижних конечностей, губчатые кости нижних конечностей),
 - осевой скелет (таз, позвоночник, крестец, кости черепа).
4. Сложность анатомической локализации:
 - Анатомически сложные локализации: кости черепа, крестец, таз, позвоночник, дистальный отдел большеберцовой кости, дистальный отдел плечевой кости, лучевая кость, локтевая кость, кости кисти и стопы, ключица, ребро,
 - Стандартные локализации: бедренная кость, проксимальный отдел большеберцовой кости, малоберцовая кость, проксимальный отдел плечевой кости, лопатка, надколенник.
5. Патологический перелом, его наличие, и, в том числе, угроза.
6. Первичное заболевание или нет (рецидив, продолженный рост, появление метастазов заболевания в легких).
7. Радикальный или нерадикальный объем операций.

8. Стадия заболевания по классификации Campanacci.

Дополнительные факторы для второй группы:

1. Количество введений деносумаба неоадьювантно, когда впервые была выявлена стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным.
2. Количество дополнительных введений деносумаба после стабилизации эффекта.
3. Степень элиминации гигантских многоядерных клеток, в послеоперационном материале.

Инструментальная оценка эффективности лечения. Современный подход к лечению ГКО требует точного определения распространенности опухоли. Более информативны для этого компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ в данном исследовании выполняли, чтобы уточнить протяженность поражения, наличие или отсутствие мягкотканого компонента и отношение опухоли к прилежащим критическим структурам. Оценка эффективности терапии деносумабом проводилась по критериям RECIST 1.1.

Всем пациентам для исключения наличия метастазов в легких в обязательном порядке проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки, а при их подозрении выполнялось КТ органов грудной клетки.

Таким образом, график обследований был представлен следующим образом:

- Пациентам первой группы на этапе предоперационной подготовки проводилось КТ и/или МРТ исследование первичного очага. При последующем наблюдении выполнялось рентгенологическое исследование, КТ и/или МРТ области первичного очага раз в три месяца в течение первого года, далее 1 раз в шесть месяцев в течение двух лет, далее 1 раз в 12 месяцев.
- Пациентам второй группы при первичном обращении и на этапе предоперационной подготовки проводилось КТ и/или МРТ исследование

первичного очага. На этапе неoadьювантной терапии деносуабом 1 раз в 3 месяца выполнялось КТ и/или МРТ первичного очага. При последующем наблюдении выполнялось рентгенологическое исследование, КТ и/или МРТ области первичного очага раз в три месяца в течение первого года, далее – 1 раз в шесть месяцев в течение двух лет, далее – 1 раз в 12 месяцев.

- Пациентам третьей группы при первичном обращении и при последующем наблюдении на фоне терапии деносуабом выполнялось КТ и/или рентгенологическое исследование области первичного очага и КТ и/или рентгенологическое исследование органов грудной клетки в зависимости от причины назначения терапии. Исследование проводилось 1 раз в 3 месяца в течение первых трех лет, далее – 1 раз в шесть месяцев.

Ниже представлен перечень оборудования, которое использовалось для обследования пациентов в данной работе.

Для исключения метастазов в легкие:

- Всем пациентам была выполнена обзорная цифровая рентгенография органов грудной клетки на аппаратах «Clinodigit Compact» (Italray, Италия) и «Аxiom Luminos dRF» (Siemens, Германия) в прямой переднезадней и боковой проекциях. Интенсивность облучения подбиралась индивидуально, среднее значение не превышало 0,03 мЗв.

- При подтверждении наличия очагов в легких по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки выполнялась спиральная компьютерная томография органов грудной клетки на 16-канальном томографе «SOMATOM Emotion» (Siemens, Германия) и томографе «SOMATOM Definition AS 64» (Siemens, Германия) с параметрами 100 мАс, напряжение на трубке 120 кВ, коллимация 6x0,75 мм, питч 1, толщина среза 3 мм, скорость ротации трубки 0,5 с.

Для определения более точной локализации опухоли, определения её границ и распространенности опухоли за ее пределы:

- Планарная рентгенография проводилась на аппарате Siemens YSIO. При локализации опухоли в костях таза проводилось исследование в одной прямой

проекции, при других локализациях выполнялось исследование в двух проекциях. Данный метод использовался и в качестве исключения остеонекроза челюсти.

- КТ проводилась на аппарате «SOMATOM Emotion 6» (Siemens, Германия). Пациентам выполнялось стандартное исследование в аксиальной проекции с толщиной среза от 3 до 5 мм в «костном режиме», с последующим построением мультипланарных реконструкций в коронарной и сагиттальной проекциях.

- МРТ проводилась пациентам на аппарате «MAGNETOM Avanto 1,5 T» (Siemens, Германия) с использованием спинальных катушек (spinal coil) и абдоминальной катушки (body coil). Стандартная методика предусматривала применение импульсной последовательности спин-эхо (spin-echo – SE) с взвешенными изображениями (ВИ) T1, T2 и в режиме с подавлением сигнала от жировой ткани в T2, либо протокол TIRM (turbo inversion recovery magnitude). Для пациентов стандартно выполнялись протоколы T2 ВИ и T2 ВИ с одним из типов жироподавления в коронарной проекции, T2 ВИ в сагиттальной проекции, а также T1 ВИ, T2 ВИ и T2 ВИ с жироподавлением в аксиальной проекции. В ряде случаев исследование дополнялось другими типами протоколов (T1 ВИ в коронарной проекции, T2 ВИ с жироподавлением в сагиттальной проекции и др.). Толщина срезов во всех случаях составляла от 3 до 5 мм, разрешение – от 384x384 до 512x512, поле зрения – от 250 до 500 мм².

Морфологическое исследование и оценка. Для подтверждения диагноза в обязательном порядке проводилась биопсия опухоли. Могла быть выполнена как трепанобиопсия опухоли под визуальным контролем или КТ-наведением, так и открытая биопсия. Материал опухоли мог быть получен по месту жительства пациента, но с обязательным пересмотром в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» МЗ РФ. Повторная биопсия опухоли могла быть выполнена в случае подозрения рецидива, появления метастазов или злокачественной трансформации опухоли.

Для пациентов всех групп в ходе микроскопического исследования в обязательном порядке оценивалось отсутствие или наличие признаков атипии одноядерных клеток и их характер при наличии.

Для пациентов первой и второй группы в послеоперационном материале микроскопически оценивалась степень элиминации гигантских многоядерных клеток, указанная в процентах, в качестве возможного фактора эффективности терапии. В ходе макроскопического исследования оценивали размеры опухоли, характер роста новообразования, а также вовлечение окружающих структур.

Для подготовки микроскопического исследования из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм. Окраску производили растворами гематоксилина и эозина (Блик Медикл Продакшн, Россия), приготовленными согласно стандартам, рекомендованным производителем.

Морфологическое исследование было выполнено на световых микроскопах «Leica DM 2000» (Leica Microsystems, Германия) с увеличением x70 и x240 и «Eclipse E-200 CV RC» (Nikon, Япония) с увеличением x100 и x400. В ходе исследования материала опухоли определяли ее гистологическое строение.

Оценка клинического состояния. Для оценки клинической эффективности лечения при первичном осмотре и последующем наблюдении все пациенты были оценены по шкале Карновского, достаточно объективно отражающей общее состояние больного, и по визуально-аналоговой шкале боли (Visual Analog Scale, VAS) и шкале Watkins.

Оценка безопасности лекарственной терапии. Для оценки безопасности лекарственной терапии использовалась система оценки осложнений и побочных действий противоопухолевой химиотерапии версия 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE). Во второй и третьей группе в биохимическом анализе крови оценивался уровень кальция. Согласно международным рекомендациям Международного общества по поддерживающей терапии (The Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC), Международного сообщества по опухолям полости рта (International Society of Oral Oncology, ISOO), Американского сообщества клинических онкологов (The American Society of Clinical Oncology, ASCO) с пациентами второй и третьей группы до назначения терапии деносумабом проводилась тщательная беседа о важности гигиены полости рта и регулярных стоматологических осмотров. Пациентам был

настоятельно рекомендован систематический ежедневный уход за полостью рта во время терапии деносуабом и профилактическое стоматологическое лечение зубов перед началом терапии. Пациенты были проинструктированы о необходимости незамедлительного сообщения о любой боли в полости рта, отеке или обнажении кости. В случае подтверждения развития остеонекроза челюсти по данным клинического осмотра пациента, заключения стоматолога или рентгенологического исследования челюстно-лицевого аппарата, терапия деносуабом откладывалась до разрешения осложнения, в среднем на 21-28 дней. Всем пациентам были назначены ежедневный профилактический прием препаратов кальция (1000 мг) и витамина Д (400 МЕ).

Лабораторные исследования проводились согласно принятым в клинике стандартам (общее клиническое исследование крови и биохимическое исследование крови).

2.3 Методы статистической обработки исследования

Все данные, выбранные для исследования, были формализованы с помощью разработанного специального кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц EXCEL, входящих в состав пакета MICROSOFT OFFICE 2016.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p \leq 0,05$. Достоверное отличие шкал VAS, Whatins и Карновского до и после лечения оценено с использованием обобщенного критерия Гехана-Вилкоксона.

Результаты исследований обрабатывались методами параметрической и непараметрической статистики с применением стандартных встроенных функций статистической обработки с использованием средних математических значений и стандартного отклонения от среднего значения. Описание количественных данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения, оценивалось

критерием Шапиро-Уилка, и проводилось при помощи медианы. Сравнение независимых показателей проводилось по критерию Манна-Уитни.

Результаты лечения были оценены по методу кумулятивной выживаемости Kaplan-Meier, используя встроенную надстройку «Анализ выживаемости».

Одно- и многофакторный регрессионный анализ факторов, влияющих на факт и время появления рецидива заболевания или осложнения, проведен методом логистической регрессии и регрессии Кокса соответственно.

Расчет статистической значимости частоты развития рецидива заболевания и частоты осложнений был проведен с помощью таблицы сопряженности и методов непараметрической статистики (критерии для таблицы частот 2×2 : Пирсона Хи-квадрат, V-квадрат с поправкой Йетса, точный критерий Фишера как односторонний, так и двухсторонний, Макнемара Хи-квадрат).

С помощью бинарной логистической регрессии был выполнен расчет дополнительного количества введения деносуаба неoadьювантно для исключения рецидива заболевания.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты лечения в первой группе

3.1.1 Демографические и клинические данные пациентов первой группы

В первую группу, согласно задачам исследования, вошли пациенты, которые получили в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ только хирургическое лечение. Всего в данную группу вошло 212 пациентов с операбельной ГКО кости, из них 19 пациентов выбыли из-под наблюдения. Среднее время наблюдения в первой группе составило $67,5 \pm 55,3$ месяцев (от 3 до 312 мес). Средний возраст в первой группе составил $34,4 \pm 12,6$ года (от 18 до 77 лет). Распределение случаев в соответствии с локализацией заболевания в первой группе представлено в таблице 3.1.1.

Таблица 3.1.1 – Распределение пациентов первой группы в зависимости от локализации заболевания

	Локализация заболевания	Количество (%)
1	Длинные трубчатые кости нижних конечностей	156 (73,6 %)
2	Длинные трубчатые кости верхних конечностей	29 (13,7 %)
3	Кости таза	10 (4,7 %)
4	Позвоночник	5 (2,4 %)
5	Кости пояса верхних конечностей	3 (1,4 %)
6	Короткие трубчатые кости верхних конечностей	3 (1,4 %)
7	Губчатые кости нижних конечностей	3 (1,4 %)
8	Крестец	2 (0,9 %)
9	Короткие трубчатые кости нижних конечностей	1 (0,5 %)
	Всего	212 (100 %)

В первой группе преобладают пациенты с поражением стандартных локализаций, а именно с поражением дистального отдела бедренной кости 40,1 %

(85/212) и проксимального отдела большеберцовой кости 20,3 % (43/212). Частота анатомически сложных локализаций заболевания составила 21,7 % (46/212) (Рисунок 3.1.1).

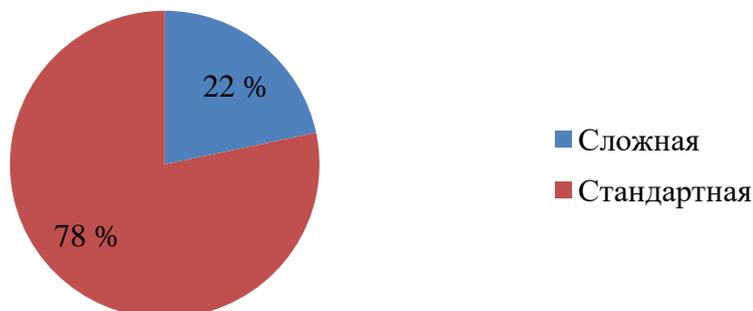


Рисунок 3.1.1 – Диаграмма распределения пациентов первой группы в зависимости от сложности анатомической локализации

Частота патологических переломов составила 20,7 %, а угроза перелома наблюдалась у 0,5 % пациентов. Как и в общей группе, при распределении пациентов по стадиям заболевания согласно классификации по Самрапасси преобладали пациенты с III стадией заболевания (61,3 %), далее со II стадией (35,4 %) и I (2,3 %). У двух пациентов ввиду нехватки данных стадию заболевания определить не представлялось возможным.

Частота первичных пациентов с гигантоклеточной опухолью кости составила 80,7 % (171/212). У оставшейся части пациентов в основном было предшествующее хирургическое лечение (87,8 %, 36/41), в 11,1 % (4/36) случаев было выполнено более одной операции. В основном (63,9 %, 23/36), объем первой операции был нерадикальным.

В пяти случаях (12,2 %, 5/41) в анамнезе у пациентов была лучевая терапия, из них: у двух пациентов в качестве самостоятельного вида лечения и в трех – в качестве адъювантной терапии после хирургического лечения. Во всех случаях СОД составила 40 ГР.

В одном случае (2,4 %, 1/41) по месту жительства была назначена цитотоксическая химиотерапия по протоколу EURAMOS (European and American

Osteosarcoma Studies) для остеосарком, лечение без эффекта, но с гематологической токсичностью 3-4 степени по СТСАЕ 5.0.

В трех случаях (1,4 %, 3/212) первично были выявлены метастазы в легких. В одном случае при гистологическом исследовании материала биопсии первичной опухоли была выявлена клеточная атипия, и диагноз верифицирован как первично злокачественная гигантоклеточная опухоль. Всего в первой группе было выявлено четыре случая (1,8 %, 4/212) первично злокачественной гигантоклеточной опухоли.

3.1.2 Результаты хирургического лечения в первой группе

При первичном осмотре все пациенты были оценены по шкале Карновского и по шкалам боли VAS и Watkins. Повторная оценка состояния была проведена при выписке пациента из стационара. Клинический эффект хирургического лечения в первой группе на основании шкалы Карновского, оценки болевого синдрома по шкале VAS и Watkins представлен в таблице 3.1.2. Отмечается как снижение болевого синдрома, так и улучшение общего состояния по шкале Карновского.

Таблица 3.1.2 – Распределение в зависимости от оценки состояния по шкале Карновского и от оценки болевого синдрома по шкале VAS и Watkins до и после лечения в первой группе

Шкалы	До лечения (СРЗНАЧ±СТОТКЛ)	После лечения (СРЗНАЧ±СТОТКЛ)	<i>p</i>
Карновского	68±8,8	92,8±9,4	<i>p</i> <0,001
VAS	6,1±1,6	3,5±2,1	<i>p</i> <0,001
Watkins	1,7±0,9	0,7±0,6	<i>p</i> <0,001

Различие в результатах до и после лечения по шкалам Карновского, VAS, Watkins статистически значимое (*p* < 0,001).

В первой группе среднее время операции составило 174,74±79,3 мин (от 40 до 480 мин), средний объем кровопотери составил 756,41±1051,01 мл (от 0 до

7500 мл). Распределение в зависимости от наиболее частых локализаций заболевания и объема операции представлено в таблицах 3.1.3. и 3.1.4.

Таблица 3.1.3 – Распределение пациентов первой группы по времени операции и объему кровопотери в зависимости от локализации заболевания при радикальном объеме операции

	Осевой скелет		Верхние конечности	
Фактор	Время, мин	Объем, мл	Время, мин	Объем, мл
Количество	3	3	9	9
СРЗНАЧ	192,0	1066,8	117,8	322,2
СТОТКЛ	102,5	901,9	22,8	192,2
Медиана	180	1000	120	300
ДИ	±116,1	±1020,5	±14,9	±125,6
	Бедренная кость		Берцовые кости	
Фактор	Время, мин	Объем, мл	Время, мин	Объем, мл
Количество	62	62	43	43
СРЗНАЧ	160,2	682,1	197,8	533,7
СТОТКЛ	43,8	663,6	71,1	356,2
Медиана	150	500	180	500
ДИ	±10,9	±165,2	±21,2	±106,5

Стоит отметить, что при ретроспективном анализе времени операции и объема кровопотери данные имелись в 152 и 156 случаях соответственно. В целом, отмечается снижение как времени операции, так и объема кровопотери при выполнении нерадикального объема операции.

Таблица 3.1.4 – Распределение пациентов первой группы по времени операции и объему кровопотери в зависимости от локализации заболевания при нерадикальном объеме операции

	Осевой скелет		Верхние конечности	
Фактор	Время, мин	Объем, мл	Время, мин	Объем, мл
Количество	5	5	2	2
СРЗНАЧ	304,0	2500,0	105,0	125,0
СТОТКЛ	125,2	2017,4	7,1	106,1
Медиана	360	2000	105	125
ДИ	±109,8	±1768,3	±9,8	±147,0
	Бедренная кость		Берцовые кости	
Фактор	Время, мин	Объем, мл	Время, мин	Объем, мл
Количество	3	3	7	7
СРЗНАЧ	80,0	166,7	130,7	161,4
СТОТКЛ	34,6	288,7	116,7	177,2
Медиана	60	0	70	100
ДИ	±39,2	±326,7	±86,5	±131,3

Частота местного рецидива в первой группе вне зависимости от объема операции составила 18,1 % (35/193). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в первой группе составила 80,6 % (95 % ДИ: 74,4-87,4) (Рисунок 3.1.2). Среднее время до развития местного рецидива в первой группе составило 31,4±36,6 месяца (от 1 до 144 мес), медиана не достигнута.



Рисунок 3.1.2 – Безрецидивная выживаемость пациентов в первой группе вне зависимости от объема операции

Частота развития метастазов заболевания в легкие в первой группе после хирургического лечения составила 6,2 % (12/193). Среднее время до развития метастазов при хирургическом лечении в первой группе составило $24,6 \pm 24,0$ месяцев (от 4 мес до 84 мес). Влияние факторов на развитие метастазов в легкие проанализировано в третьей группе исследования.

С учетом поставленных задач для оценки влияния исследуемых признаков на факт и время появления рецидива заболевания были выбраны методы логистической регрессии и регрессии Кокса соответственно. При этом оценивалось как влияние самого фактора, так и в сравнении с другими.

При однофакторном анализе выявлено, что на факт появления рецидива заболевания при хирургическом лечении ГКО кости влияет анатомически сложная локализация заболевания ($p = 0,0164$) и нерадикально выполненный объем хирургического лечения ($p = 0,0001$). Однако при многофакторном анализе сохраняется влияние только объема операции, тогда как анатомически сложная локализация является незначимой, но так как $p = 0,0567$, т.е. немного выше 0,05,

то на влияние этого фактора в развитии рецидива заболевания все же стоит обратить внимание. Однофакторный и многофакторный анализ факта появления рецидива заболевания в первой группе представлен в таблице 3.1.5.

Таблица 3.1.5 – Однофакторный и многофакторный анализ факта появления рецидива заболевания в первой группе

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	<i>p</i> -значение	Отношение шансов	<i>p</i> -значение	Отношение шансов
Анатомически сложная локализация	0,0164	2,7356	0,0567	1,5181
Первичное заболевание	0,2569	0,5961	0,7469	0,8721
Пол	0,25485	1,531703	0,35741	0,717834
Возраст	0,9151	1,0408	0,8712	0,9783
Объем операции	0,0001	0,1352	0,0001	0,13906
Стадия заболевания	0,7983	1,1036	0,07846	1,5058
Патологический перелом	0,7581	0,8676	0,6245	1,2557
Верхняя конечность	0,11311	2,1676	0,46581	1,291132
Нижняя конечность	0,25465	0,61023	0,27903	1,181102
Осевой скелет	0,68983	0,73737	0,21447	0,395833

При помощи регрессии Кокса в первой группе оценивалось влияние факторов на время появления рецидива заболевания. Однофакторный и многофакторный анализ времени появления рецидива заболевания в первой группе представлен в таблице 3.1.6. При однофакторном анализе выявлено, что на время появления рецидива заболевания при хирургическом лечении ГКО кости влияет расположение опухоли в анатомически сложной локализации ($p = 0,0166$), локализация заболевания в верхних конечностях ($p = 0,0494823$) и нерадикально выполненный объем хирургического лечения ($p = 0,00001$). Однако при многофакторном анализе сохраняется влияние только объема операции.

Таблица 3.1.6 – Однофакторный и многофакторный анализ времени появления рецидива заболевания в первой группе

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	<i>p</i> -значение	Отношение шансов	<i>p</i> -значение	Отношение шансов
Анатомически сложная локализация	0,0166	2,3116	0,6444	1,2076
Первичное заболевание	0,1527	0,5746	0,6614	0,8301
Пол	0,46144	0,772573	0,131117	0,247587
Возраст	0,9743	1,0111	0,6201	1,1938
Объем операции	0,00001	0,1715	0,00001	0,1742
Стадия заболевания	0,6864	1,1518	0,5681	1,2282
Патологический перелом	0,9023	1,0533	0,3236	1,5759
Верхняя конечность	0,0494823	1,9692	0,099735	1,9604
Нижняя конечность	0,2051	0,63199	0,0997	0,5146
Осевой скелет	0,803288	0,83385	0,933452	0,2231

Важной частью в данной работе является оценка послеоперационных осложнений после лечения, и, в частности, радикального объема операции. К послеоперационным осложнениям с учетом ретроспективных данных были отнесены все случаи, требующие повторного хирургического вмешательства: нестабильность эндопротеза, инфицирование раны и второй этап реконструкции. Таким образом, частота осложнений после хирургического лечения в первой группе составила 32,1 % (62/193). Среднее время до появления осложнения после хирургического лечения в первой группе составило $53,7 \pm 43,9$ месяцев (от 3 до 166 мес).

При однофакторном анализе, представленном в таблице 3.1.7, выявлено, что на развитие осложнения при хирургическом лечении ГКО кости влияет анатомически сложная локализация заболевания ($p = 0,0202$), локализация заболевания в верхних ($p = 0,0008$) и нижних ($p = 0,0001$) конечностях и

хирургическое лечение в радикальном объеме ($p = 0,00003$). Однако при многофакторном анализе сохраняется влияние только радикального объема операции при локализации заболевания в верхних или нижних конечностях, тогда как анатомически сложная локализация является незначимой, но так как $p = 0,0576$, т.е. немного более 0,05, то на влияние этого фактора в развитии осложнения все же стоит обратить внимание.

Таблица 3.1.7 – Однофакторный и многофакторный анализ факта появления осложнения хирургического лечения в первой группе

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	<i>p</i> -значение	Отношение шансов	<i>p</i> -значение	Отношение шансов
Анатомически сложная локализация	0,0202	0,3762	0,0576	0,6090
Первичное заболевание	0,789	2,1414	0,8147	1,5728
Пол	0,39846	1,298246	0,41692	1,385914
Возраст	0,9785	0,9915	0,9002	0,9157
Объем операции	0,00003	16,6868	0,00002	17,3206
Стадия заболевания	0,1433	0,6222	0,2467	0,5083
Патологический перелом	0,9531	0,9779	0,1697	0,6821
Верхняя конечность	0,0008	0,6621	0,00118	0,13566
Нижняя конечность	0,0001	4,321	0,0035	2,03496
Осевой скелет	0,76535	0,83443	0,3546	0,83448

При однофакторном анализе выявлено, что на время появления осложнения после хирургического лечения ГКО кости влияет расположение опухоли в анатомически сложной локализации ($p = 0,0458$), локализация заболевания в верхних ($p = 0,017828$) или нижних конечностях ($p = 0,010752$) и хирургическое лечение в радикальном объеме ($p = 0,0108$). Однако при многофакторном анализе сохраняется влияние только объема операции и локализация заболевания в нижних конечностях. При этом для локализации заболевания в верхних

конечностях $p = 0,058274$, что немного выше статистически значимого критерия, поэтому данную локализацию стоит также учитывать. Однофакторный и многофакторный анализ времени развития послеоперационного осложнения в первой группе представлен в таблице 3.1.8.

Таблица 3.1.8 – Однофакторный и многофакторный анализ времени появления осложнения хирургического лечения в первой группе

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	<i>p</i> -значение	Отношение шансов	<i>p</i> -значение	Отношение шансов
Анатомически сложная локализация	0,0458	0,4476	0,4845	0,7372
Первичное заболевание	0,1691	1,7405	0,3926	1,4506
Пол	0,49463	0,8382	0,53698	0,852047
Возраст	0,4755	0,8295	0,4266	0,8067
Объем операции	0,0108	13,0759	0,0153	11,7556
Стадия заболевания	0,3721	0,7932	0,1919	0,7077
Патологический перелом	0,4092	1,2985	0,8047	1,0835
Верхняя конечность	0,017828	0,091636	0,058274	0,119581
Нижняя конечность	0,010752	3,288857	0,016975	11,12598
Осевой скелет	0,787656	0,868836	0,583686	0,751624

В первую группу были включены 5 пациентов с ГКО кости, которым радикальное хирургическое лечение было выполнено по месту жительства. В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ пациенты обратились для дообследования и хирургического лечения по поводу осложнения предыдущей операции, поскольку в отделе общей онкологии накоплен большой опыт в РФ по ведению пациентов с осложнениями онкологического протезирования. При оценке результатов радикального и нерадикального хирургического лечения, выполненного в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, данные пациенты были исключены.

3.1.3 Результаты нерадикального хирургического лечения в первой группе

В 14,2 % (30/212) случаев ввиду локализации опухоли и объема поражения был выполнен нерадикальный объем хирургического лечения. Два случая выбыли из-под наблюдения.

Среднее время операции составило $163,9 \pm 126,5$ мин (от 20 до 360 мин), средний объем кровопотери составил $896,32 \pm 1421,9$ мл (от 0 до 6000 мл). Особенности кровопотери и отличие от радикального хирургического лечения описаны выше.

Распределение пациентов в зависимости от варианта операции представлено в таблице 3.1.9, в которой видно, что наиболее частым нерадикальным хирургическим лечением была экскохлеация опухоли, чаще всего с замещением дефекта аллотрансплантатом (костный цемент, биокомпозитный материал).

Таблица 3.1.9 – Распределение пациентов первой группы в зависимости от варианта нерадикального объема операции

	Локализация заболевания	Количество (%)
1	Экскохлеация с аллопластикой	17 (56,7 %)
2	Краевая резекция с аллопластикой	4 (13,3 %)
3	Краевая резекция с фиксацией	3 (10 %)
4	Экскохлеация с аутопластикой	2 (6,7 %)
5	Экскохлеация	2 (6,7 %)
6	Краевая резекция с аутопластикой	1 (3,3 %)
7	Краевая резекция	1 (3,3 %)
	Всего	30 (100 %)

Частота местного рецидива при нерадикальном хирургическом лечении в первой группе составила 53,6 % (15/28). Медиана времени до развития рецидива при нерадикальном хирургическом лечении в первой группе составила 23 месяца (95 % ДИ: 17,5-28,5) (Рисунок 3.1.3).

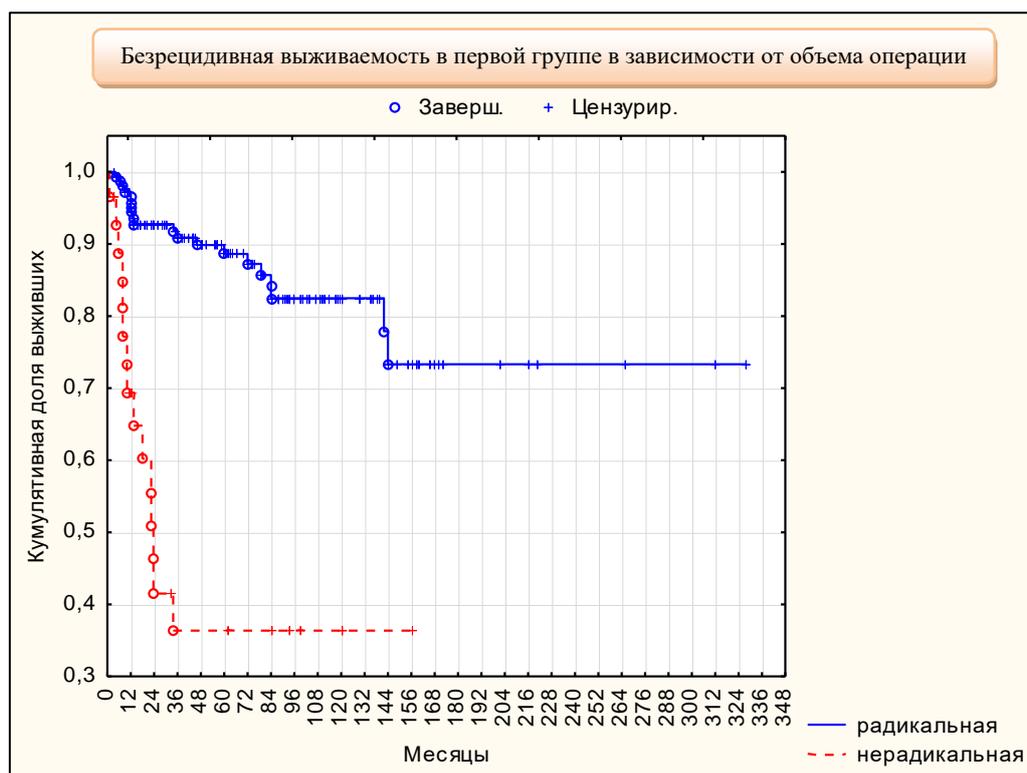


Рисунок 3.1.3 – Сравнение безрецидивной выживаемости в зависимости от объема операции в первой группе

Пятилетняя безрецидивная выживаемость при нерадикальном хирургическом лечении в первой группе составила 37,2 % (95 % ДИ: 21,1-63,3).

Частота местного рецидива при краевой резекции (в том числе с фиксацией, ауто- и аллопластикой) в первой группе составила 55,5 % (5/9). Медиана времени до развития рецидива при краевой резекции в первой группе составила 18 месяцев (95 % ДИ: 1,9-34,7).

Частота местного рецидива при эксхолеации (в том числе с ауто- и аллопластикой) в первой группе составила 52,6 % (10/19). Медиана времени до развития рецидива при эксхолеации в первой группе составила 23 месяца (95 % ДИ: 20,1-25,9).

Из 15 случаев рецидива заболевания в двух – неоперабельный, и эти пациенты далее перешли в третью группу, где им было назначено длительное лечение деносумабом.

В одном случае из 15 пациенту был назначен деносумаб неoadъювантно как первый этап лечения, соответственно, он перешел во вторую группу.

В оставшихся случаях из 12 пациентов одному была назначена лучевая терапия, другим было выполнено повторное хирургическое лечение. Из 12 пациентов один выбыл из последующего наблюдения. Частота развития местного рецидива заболевания после второго хирургического лечения составила 45 % (5/11). Среднее время до развития местного рецидива составило $17 \pm 7,1$ месяцев.

Всем пяти пациентам с повторным рецидивом заболевания было выполнено очередное хирургическое лечение. При последующем наблюдении частота местного рецидива составила 20 % (1/5). Время до развития рецидива составило 4 месяца, что может говорить больше о продолженном росте заболевания. В данном случае пациенту была назначена терапия деносумабом неoadъювантно, вторым этапом было запланировано хирургическое лечение. Соответственно, данный пациент перешел во вторую группу исследования.

Таким образом, из 28 пациентов с нерадикальным хирургическим лечением пятерым (17,9 %) суммарно было выполнено более двух хирургических вмешательств. Стоит отметить, что при последующем наблюдении и выполнении хирургического вмешательства по поводу рецидива заболевания, предпочтение отдавалось более радикальному объему операции. Однако, в одном случае пациенту было выполнено повторное хирургическое вмешательство по поводу осложнения предыдущей радикальной операции (асептическая нестабильность эндопротеза).

Частота развития метастазов в легкие при нерадикальном хирургическом лечении в первой группе составила 7,1 % (2/28), при этом местного рецидива заболевания не было выявлено. Среднее время до развития метастазов в легкие составило $14 \pm 2,8$ месяцев. Далее пациенты перешли в третью группу, так как им было назначено лечение деносумабом по поводу появления и роста метастазов в легкие.

3.1.4 Результаты радикального хирургического лечения в первой группе

В 83,5 % (177/212) случаях ввиду локализации опухоли, объема поражения, наличия или угрозы патологического перелома было выполнено хирургическое лечение в радикальном объеме. 17 случаев выбыли из-под наблюдения. Распределение пациентов в зависимости от типа операции представлено в таблице 3.1.10, в которой видно, что предпочтительным было выполнение сегментарной резекции кости и с эндопротезированием.

Среднее время операции составило $176,1 \pm 70,9$ мин (от 45 до 480 мин), средний объем кровопотери составил $743,3 \pm 1009,8$ мл (от 0 до 7500 мл). Особенности кровопотери и отличие от нерадикального хирургического лечения описаны выше.

Таблица 3.1.10 – Распределение пациентов первой группы, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение, в зависимости от типа операции

	Локализация заболевания	Количество (%)
1	Сегментарная резекция и эндопротезирование	137 (77,4 %)
2	Сегментарная резекция	18 (10,2 %)
3	Удаление единым блоком	8 (4,5 %)
4	Сегментарная резекция с аутопластикой	6 (3,4 %)
5	Сегментарная резекция с фиксацией	5 (2,8 %)
6	Сегментарная резекция с аллопластикой	3 (1,7 %)
	Всего	177 (100 %)

Частота местного рецидива при радикальном хирургическом лечении в первой группе составила 12,5 % (20/160). Медиана времени до развития местного рецидива при радикальном хирургическом лечении в первой группе не достигнута, среднее время составило $44,2 \pm 43,9$ месяца (от 4 до 144 мес) (Рисунок 3.1.6). Пятилетняя безрецидивная выживаемость при радикальном хирургическом

лечении в первой группе составила 88,3 % (95 % ДИ: 83,6-94,6). Чаще всего местные рецидивы при выполнении радикального хирургического лечения представляли собой отсевы опухоли в мягкие ткани области послеоперационного рубца.

Частота местного рецидива при удалении опухоли единым блоком составила 12,5 % (1/8). Время до развития местного рецидива при удалении опухоли единым блоком составило 8 месяцев. При дальнейшем наблюдении и хирургическом лечении данного случая было последовательно выявлено три местных рецидива заболевания с интервалами 9, 8 и 13 месяцев соответственно.

Появление метастазов в легкие при удалении опухоли единым блоком выявлено в одном случае (12,5 %, 1/8), при этом местного рецидива заболевания не было выявлено. Время до развития метастаза при удалении опухоли единым блоком составило 9 месяцев. Пациенту была назначена цитотоксическая химиотерапия и выполнено 2 курса ПХТ по схеме CAP. Лечение без эффекта, но с тошнотой, рвотой и слабостью 3 степени по классификации СТСАЕ 5.0. Далее пациенту была назначена терапия деносуабом, результаты лечения были оценены в третьей группе данного исследования.

Частота местного рецидива заболевания при сегментарной резекции в первой группе составила 12,5 % (19/152). Среднее время до развития местного рецидива при сегментарной резекции в первой группе составило $46,1 \pm 44,3$ месяца (от 4 до 144 мес).

В одном случае пациенту по поводу резектабельного рецидива заболевания на первом этапе была назначена терапия деносуабом и далее выполнено хирургическое лечение. Соответственно, результат лечения данного случая оценен во второй группе.

В двух случаях по поводу резектабельного местного рецидива пациентам в настоящий момент назначена терапия деносуабом неoadьювантно. Соответственно эти два случая должны перейти во вторую группу исследования.

В двух случаях по поводу местно-распространенного и нерезектабельного рецидива заболевания назначена длительная терапия деносуабом.

Соответственно результаты лечения этих случаев оценены в третьей группе исследования.

В двух случаях при рецидиве заболевания выявлена вторично злокачественная гигантоклеточная опухоль. Подозрениями послужили рентгенологические признаки саркомы, что при повторной биопсии было гистологически подтверждено. В одном случае выявлена трансформация ГКО в остеосаркому, пациент в настоящее время получает лечение по протоколу лечения остеосарком (EURAMOS). В другом случае выявлена трансформация ГКО в недифференцированную плеоморфную саркому кости, пациент погиб от заболевания.

В оставшихся 12 случаях было выполнено повторное хирургическое лечение. Частота местного рецидива заболевания после второго хирургического лечения составила 33,3 % (4/12). Среднее время до развития местного рецидива заболевания составило $15,8 \pm 16,9$ месяцев (от 4 до 41 мес).

В одном случае (8,3 %, 1/12) после повторного хирургического вмешательства выявлено прогрессирование заболевания в виде появления метастазов в легкие, далее пациент получил две линии химиотерапии (протокол EURAMOS; гемцитабин и доцетаксел) и терапию интерфероном альфа, лечение без эффекта, но с гематологической токсичностью 2-3 степени по классификации СТСАЕ 5.0. Также пациенту ввиду неэффективности лекарственного лечения и клинически значимых очагов в легких были выполнены две атипичные резекции легких и, из-за осложнений после радикального хирургического лечения первичного очага, три хирургических вмешательства в объеме реэндопротезирования коленного сустава. Всего в анамнезе пациент перенес 8 хирургических вмешательств, три из них по поводу осложнений радикального хирургического лечения ГКО кости.

Всем четырем пациентам с повторным рецидивом заболевания было выполнено хирургическое лечение. При последующем наблюдении частота местного рецидива составила 25 % (1/4). Время до развития рецидива заболевания составило 8 месяцев. При последующем наблюдении было выполнено очередное

хирургическое лечение, а через 13 месяцев выявлен рецидив заболевания. Такое течение заболевания может быть объяснено изначально нерадикальным хирургическим вмешательством, выполненным по месту жительства не в специализированном центре.

Частота развития метастазов в легкие при радикальном хирургическом лечении в первой группе составила 6,25 % (10/160), при этом в двух случаях выявление метастазов сопровождалось развитием местного рецидива заболевания. Среднее время до развития метастазов в легкие составило $26,4 \pm 25,6$ месяцев (от 4 до 84 мес).

Описание отдельных случаев с метастазами ГКО после радикального хирургического лечения представлено выше. Стоит отметить, что четверо пациентов перешли в третью группу, так как им было назначено длительное лечение деносуабом. Еще в двух случаях была попытка проведения химиотерапии по протоколу лечения остеосарком (EURAMOS). Лечение без эффекта с гематологической токсичностью 2-3 степени и астенией 2 степени по классификации СТСАЕ 5.0.

Стоит отметить результаты лечения тех пациентов, у которых после радикального хирургического лечения не было признаков заболевания, однако которым ввиду осложнений потребовалось повторное выполнение хирургического вмешательства (Таблица 3.1.11). Частота развития осложнений после радикального хирургического лечения в первой группе составила 36,9 % (59/160), среднее время до развития осложнения после радикального хирургического лечения в первой группе составило $56,3 \pm 44,1$ месяцев (от 3 до 166 мес).

Таблица 3.1.11 – Осложнения после радикального хирургического лечения в первой группе

	Локализация заболевания	Количество (%)
1	Асептическая нестабильность эндопротеза	32 (54,3 %)
2	Инфекционное осложнение	12 (20,3 %)

3	Другая причина	12 (20,3 %)
4	Перелом большеберцовой ножки эндопротеза	3 (5,1%)
	Всего	59 (100 %)

При дальнейшем наблюдении в 93,2 % (55/59) случаев было выполнено очередное хирургическое лечение после предыдущей операции, частота развития осложнений после которого составила 36,4 % (20/55), а в 7,3 % (4/55) случаев было выполнено хирургическое вмешательство как часть второго этапа реэндопротезирования. Из 20 случаев при дальнейшем наблюдении частота очередного хирургического вмешательства по поводу осложнения составила 40 % (8/20).

Таким образом, у 140 пациентов в первой группе, не имеющих признаков рецидива заболевания, после радикального хирургического лечения в 14,2 % (20/140) случаев суммарно было выполнено более двух хирургических вмешательств, не связанных с рецидивом заболевания.

3.2 Анализ результатов лечения во второй группе

3.2.1 Демографические и клинические данные пациентов второй группы

Во вторую группу вошли пациенты, которым на первом этапе в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России была назначена неoadьювантная терапия деносумабом, а на втором этапе выполнено хирургическое лечение. Всего в данную группу вошло 65 пациентов с ГКО кости. Среднее время наблюдения во второй группе составило $23,5 \pm 18,3$ месяцев (от 2 до 86 мес).

Средний возраст во второй группе составил $33,4 \pm 10,9$ года (от 18 до 64 лет). Распределение случаев в соответствии с локализацией заболевания во второй группе представлено в таблице 3.2.1. Несмотря на то, что преобладание верхних и

нижних конечностей сохраняется, в данной группе видно смещение в сторону редких и анатомически сложных локализаций.

Таблица 3.2.1 – Распределение пациентов второй группы в зависимости от локализации заболевания

	Локализация заболевания	Количество (%)
1	Длинные трубчатые кости нижних конечностей	29 (44,6 %)
2	Длинные трубчатые кости верхних конечностей	21 (32,3 %)
3	Крестец	5 (7,7 %)
4	Позвоночник	4 (6,2 %)
5	Короткие трубчатые кости верхних конечностей	2 (3,1 %)
6	Кости таза	2 (3,1 %)
7	Короткие трубчатые кости нижних конечностей	1 (1,5 %)
8	Грудная клетка	1 (1,5 %)
	Всего	65 (100 %)

Частота анатомически сложных локализаций заболевания составила 58,5 % (Рисунок 3.2.1).



Рисунок 3.2.1 – Диаграмма распределения пациентов второй группы в зависимости от сложности анатомической локализации

Частота патологического перелома составила 12,3 %, что несколько меньше по сравнению с первой группой (20,7 %), тогда как угроза патологического перелома встречалась чаще – 6,2 %, чем в первой – 0,5 %. Распределение

пациентов по стадиям заболевания согласно классификации по Campanacci совпадает с распределением в общей группе: преобладающей стадией была III – 53,9 %, далее II стадия – 44,6 % и I стадия – 1,5 %.

В двух случаях 3,1 % (2/65) еще до начала лечения были выявлены метастазы в легких, в одном случае обращение было первичным без предшествующего лечения. Случаев с диагнозом первично или вторично злокачественной гигантоклеточной опухоли во второй группе выявлено не было.

Частота первичных пациентов с гигантоклеточной опухолью кости составила 69,2 % (44/65), что чуть меньше чем в первой группе (80,7 %). У оставшейся части пациентов в основном (95,2 %, 20/21) было предшествующее хирургическое лечение, а в 25 % (5/20) случаев было более одной операции. В преобладающем большинстве (85 %, 17/20) объем первой операции был нерадикальным. Данные характеристики принципиально не отличаются от первой группы и соответствуют общей характеристике всех случаев.

Одному пациенту (4,8 %, 1/21) в анамнезе была проведена лучевая терапия в качестве адъювантной терапии после операции, СОД составила 44 ГР. Стоит отметить, что в данном случае не выявлено злокачественной трансформации опухоли или метастазов заболевания.

В другом случае пациенту по месту жительства была назначена химиотерапия по протоколу лечения остеосарком (EURAMOS). Лечение было обосновано наличием метастазов заболевания в легких, стоит отметить, что клеточной атипии в материале биопсии опухоли не выявлено. Рентгенологического и клинического эффекта на фоне лечения не было выявлено.

Двум другим пациентам на первом этапе была назначена терапия деносумабом и далее выполнено нерадикальное хирургическое лечение, все лечение было назначено и выполнено по месту жительства и с нарушением интервальности введения препарата. В одном случае по поводу очередного рецидива заболевания в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ была назначена терапия интерфероном альфа, лечение было назначено до появления в

клинической практике деносумаба. Лечение интерфероном альфа не достигло клинического или рентгенологического эффекта.

3.2.2 Результаты комбинированного лечения во второй группе

Первый этап лечения включал в себя неoadьювантную терапию деносумабом по схеме 120 мг подкожно в 1, 8, 15 и 28 дни первого месяца, далее 1 раз в 28 дней. По критериям RECIST 1.1 стабилизация заболевания наступала в 80 % случаев при первом контрольном обследовании (6 введений деносумаба), и в 100 % – при втором (9 введений деносумаба). Стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1 в среднем достигнута при 7 ± 1 введениях. Сокращение опухоли в размерах более 30 % не наблюдалось, как и прогрессирования заболевания на терапии в целом. Однако после прекращения изменения размеров опухоли отмечалось изменение ее структуры: остановка лизиса кости, появление склеротического ободка по периферии образования, утолщение кортикального слоя, формирование новой костной ткани по типу костных балок. Среднее количество введений деносумаба составило 15 ± 8 (от 6 до 50) введений. Стабилизация эффекта на фоне терапии по рентгенологическим и клиническим данным была в среднем достигнута при 11 ± 5 (от 6 до 39) введениях.

В двух случаях, что составило 3 % (2/65), выявлен остеонекроз нижней челюсти и гипокальциемия. Длительность терапии деносумабом составила в первом случае 21 введение, и 50 введений во втором случае. В обоих случаях терапия деносумабом была приостановлена до разрешения осложнения. Пациенты были консультированы стоматологами и челюстно-лицевыми хирургами и наблюдались в течение месяца после возобновления терапии. Других осложнений или жалоб на фоне лечения не отмечалось.

Так же как и для первой группы при первичном осмотре, но до начала неoadьювантной терапии деносумабом, все пациенты были оценены по шкале Карновского и по шкалам боли VAS и Watkins. Вторая оценка состояния приводилась при выписке пациента из стационара. Клиническая эффективность комбинированного лечения во второй группе на основании шкалы Карновского, оценки болевого синдрома по шкале VAS и Watkins представлена в таблице 3.2.2.

Отмечается как значительное снижение болевого синдрома, так и улучшение общего состояния по шкале Карновского ($p < 0,001$).

Таблица 3.2.2 – Распределение в зависимости от оценки состояния по шкале Карновского и от оценки болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins до и после лечения во второй группе

Шкалы	До лечения (СРЗНАЧ±СТОТКЛ)	После лечения (СРЗНАЧ±СТОТКЛ)	р
Карновского	70,5±6,2	95,7±6,2	$p < 0,001$
VAS	5,6±1,5	1,5±1,7	$p < 0,001$
Watkins	1,9±0,7	0,2±0,4	$p < 0,001$

При сравнении данных результатов с результатами первой группы, отмечаются лучшие результаты как по шкале Карновского, так и по VAS и Watkins (таблица 3.2.3). Однако статистически значимое различие выявлено только при оценке болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins.

Таблица 3.2.3 – Распределение в зависимости от оценки состояния по шкале Карновского и от оценки болевого синдрома по шкале (VAS) и Watkins после лечения в первой и второй группе

Шкалы	После лечения в первой группе (СРЗНАЧ± СТОТКЛ)	После лечения во второй группе (СРЗНАЧ± СТОТКЛ)	Критерий Манна- Уитни <i>p</i>
Карновски	92,8±9,4	95,7±6,2	$p = 0,241334$
VAS	3,5±2,1	1,5±1,7	$p < 0,001$
Watkins	0,7±0,6	0,2±0,4	$p < 0,001$

Во второй группе среднее время операции составило $148,3 \pm 115,1$ мин (от 35 до 600 мин), средний объем кровопотери составил $420,8 \pm 895,8$ мл (от 0 до 5000 мл). Распределение в зависимости от наиболее частых локализаций заболевания и объема операции представлены в таблице 3.2.4 и 3.2.5.

Таблица 3.2.4 – Распределение пациентов второй группы по времени операции и объему кровопотери в зависимости от локализации заболевания при радикальном объеме операции

	Осевой скелет		Верхние конечности	
Фактор	Время, мин	Объем, мл	Время, мин	Объем, мл
Количество	2	2	9	9
СРЗНАЧ	445,00	2000,00	120,00	83,33
СТОТКЛ	219,20	707,11	45,48	132,29
Медиана	445	2000	120	0
ДИ	±303,79	±979,98	±29,72	±86,43
	Бедренная кость		Берцовые кости	
Фактор	Время, мин	Объем, мл	Время, мин	Объем, мл
Количество	3	3	8	8
СРЗНАЧ	174,00	400,00	191,50	362,50
СТОТКЛ	51,26	100,00	56,39	226,38
Медиана	180	400	180	300
ДИ	±58,01	±113,16	±39,07	±156,87

В целом, отмечается снижение как времени операции, так и объема кровопотери при выполнении нерадикального объема операции.

Таблица 3.2.5 – Распределение пациентов второй группы по времени операции и объему кровопотери в зависимости от локализации заболевания при нерадикальном объеме операции

	Осевой скелет		Верхние конечности	
Фактор	Время, мин	Объем, мл	Время, мин	Объем, мл
Количество	9	9	7	7
СРЗНАЧ	207,78	1177,78	74,86	0,00
СТОТКЛ	163,54	1288,44	31,15	0,00

Продолжение таблицы 3.2.5

Медиана	150	400	60	0
ДИ	±106,84	±841,76	±23,07	0,00
	Бедренная кость		Берцовые кости	
Фактор	Время, мин	Объем, мл	Время, мин	Объем, мл
Количество	6	6	7	7
СРЗНАЧ	116,67	150,00	69,29	0,00
СТОТКЛ	42,74	197,48	21,30	0,00
Медиана	120	50	60	0
ДИ	±34,20	±158,02	±15,78	0,00

В соответствии с наиболее часто встречающимися количествами введений деносумага все случаи были распределены на три основные группы: до 9 введений деносумага, от 9 до 15 введений и более 15 введений. Также все случаи были распределены в зависимости от сложности анатомической локализации и объема операции, данные представлены в таблице 3.2.6 и таблице 3.2.7

В данных таблицах можно проследить, что при анатомически сложной локализации заболевания с увеличением количества введений деносумага отмечается уменьшение времени и объема кровопотери, при этом количество выполненных операций значительно больше, если сравнивать с группой радикального хирургического лечения (12 и 5 соответственно при более 15 введений деносумага). Наименьшее время и объем кровопотери представлены при количестве деносумага от 9 до 15 введений. Увеличение кровопотери и времени операции при большем количестве введений может быть объяснено двумя сложными случаями с самыми максимальными во второй группе временем операции и объемом кровопотери. Обе локализации связаны с поражением позвонков. При этом максимальная кровопотеря составила 5000 мл, тогда как в первой группе 7500 мл при локализации опухоли на одном и том же уровне (грудной отдел позвоночника).

При стандартных локализациях и радикальном объеме операции меньшее время и объем кровопотери отмечается при длительности терапии от 9 до 15

введений, при этом большее количество пролеченных случаев представлено именно в подгруппе с длительностью терапии до 9 введений (Таблица 3.2.6). Это объясняется тем, что при поражении, например, дистального отдела бедренной кости и планировании радикального хирургического вмешательства, второй этап лечения выполнялся при подтверждении стабилизации эффекта, а дополнительные введения не назначались.

Таблица 3.2.6 – Время операции и объем кровопотери в зависимости от количества введений деносуаба (КВД) и анатомической сложности локализации заболевания при радикальном объеме операции

КВД	Отдел	Сложный		Стандартный	
	Фактор	Время, мин	Объем, мл	Время, мин	Объем, мл
До 9	Количество	4	4	7	7
	СРЗНАЧ	131,3	400,0	194,2	528,6
	СТОТКЛ	108,9	734,9	70,3	205,9
	Медиана	87,5	80	180	300
	ДИ	±106,8	±720,1	±52,0	±152,5
От 9 до 15	Количество	8	8	4	4
	СРЗНАЧ	118,8	68,8	186,8	300,0
	СТОТКЛ	51,0	143,8	45,9	216,1
	Медиана	117,5	90	180	225
	ДИ	±35,37	±99,6	±44,9	±211,7
От 15	Количество	5	5	3	3
	СРЗНАЧ	283,2	1520,0	200,0	333,3
	СТОТКЛ	247,9	2219,7	62,5	57,7
	Медиана	120	111	180	285
	ДИ	±217,3	±1945,6	±70,7	±65,3

При нерадикальном хирургическом лечении видно, что несмотря на то, что среднее время и объем кровопотери при длительности терапии деносуабом более 15 введений больше, чем при меньшем введении препарата, стандартное отклонение каждого среднего значения говорит о большой вариабельности этих средних значений (Таблица 3.2.7). Таким образом, тенденция к снижению объема

кровопотери при большем количестве введений можно проследить в каждой из подгрупп.

Таблица 3.2.7 – Время операции и объем кровопотери в зависимости от количества введений деносуаба (КВД) и анатомической сложности локализации заболевания при нерадикальном объеме операции

КВД	Отдел	Сложный		Стандартный	
	Фактор	Время, мин	Объем, мл	Время, мин	Объем, мл
До 9	Количество	3	3	2	2
	СРЗНАЧ	131,7	916,67	75,0	0,0
	СТОТКЛ	122,9	1544,6	21,2	0,0
	Медиана	90	70	75	30
	ДИ	139,1	1747,9	29,4	-
От 9 до 15	Количество	6	6	4	4
	СРЗНАЧ	175,0	641,7	98,0	50,0
	СТОТКЛ	211,6	1403,0	17,2	57,74
	Медиана	90	90	96	95
	ДИ	169,3	1122,6	16,9	56,6
От 15	Количество	12	12	7	7
	СРЗНАЧ	102,0	333,3	118,3	128,6
	СТОТКЛ	71,2	666,7	47,1	188,9
	Медиана	60	60	120	95
	ДИ	40,3	377,2	34,9	140,0

Различие во времени операции и объеме кровопотери при анатомически сложной локализации заболевания статистически значимое при сравнении результатов первой и второй группы ($p < 0,05$) (Рисунки 3.2.2 и 3.2.3).

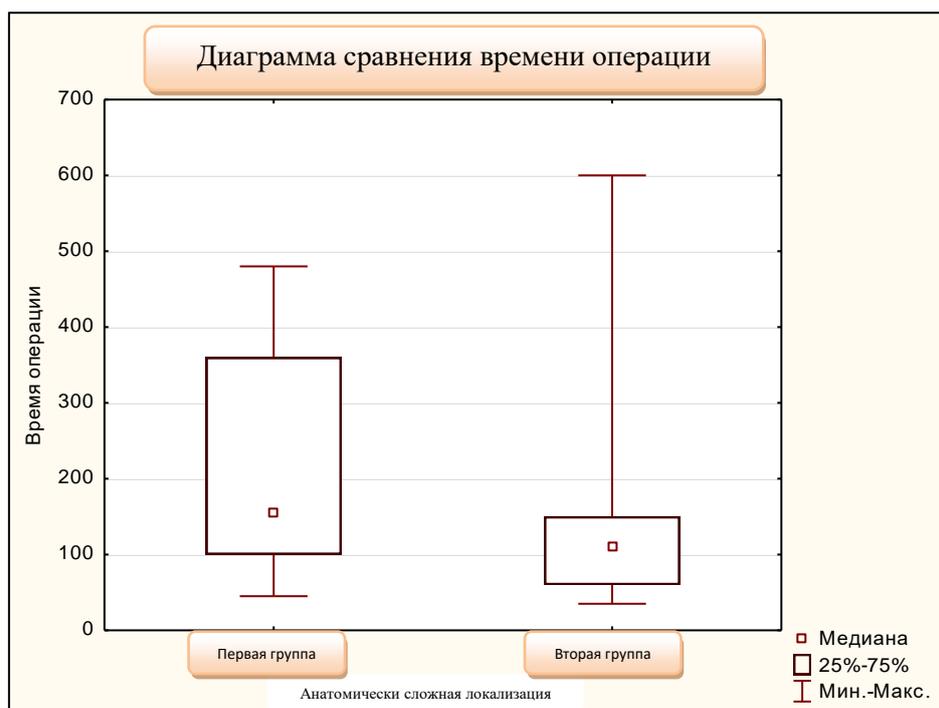


Рисунок 3.2.2 – Диаграмма сравнения времени операции в первой и второй группе при анатомически сложной локализации заболевания



Рисунок 3.2.3 – Диаграмма сравнения объема кровопотери в первой и второй группе при анатомически сложной локализации заболевания

При стандартных локализациях статистически значимо различие только в объеме кровопотери ($p < 0,05$) (Рисунок 3.2.4).



Рисунок 3.2.4 – Диаграмма сравнения кровопотери в первой и второй группе при стандартной локализации заболевания

Частота местного рецидива во второй группе вне зависимости от объема операции составила 29,2 % (19/65). Среднее время до развития местного рецидива при хирургическом лечении во второй группе составило $10,3 \pm 2,6$ месяца (от 2 до 53 мес). Пятилетняя безрецидивная выживаемость вне зависимости от объема операции во второй группе составила 64,2 % (95 % ДИ: 50,2-82,3) (Рисунок 3.2.5).

Так как частота рецидива в первой группе вне зависимости от объема операции составила 18,1 %, был проведен расчет статистической значимости различия частоты рецидива в первой и второй группе (Таблица 3.2.8).

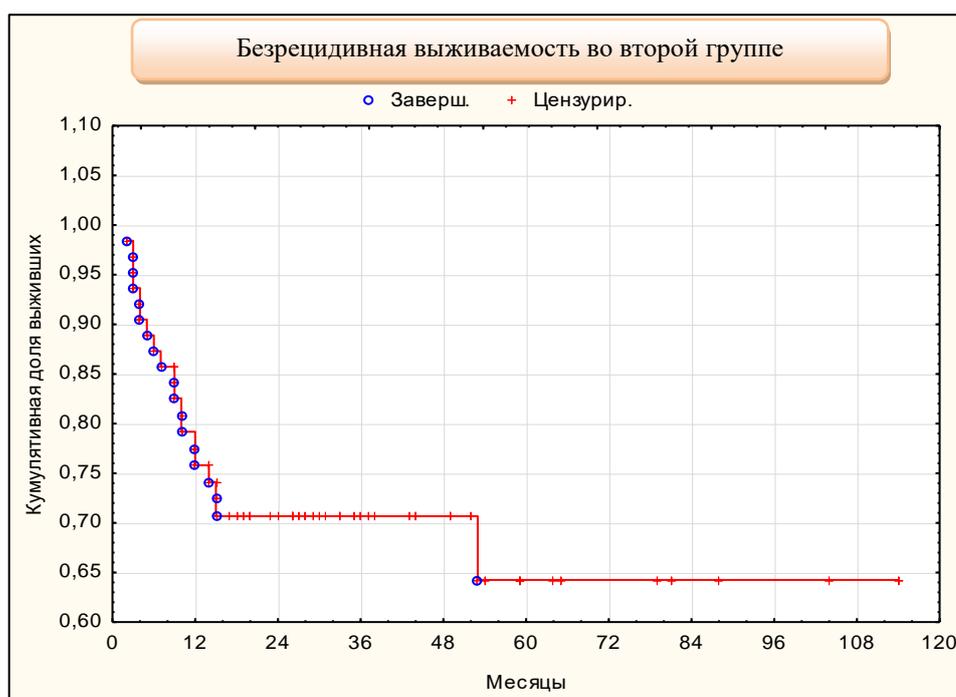


Рисунок 3.2.5 – Безрецидивная выживаемость пациентов во второй группе вне зависимости от объема операции

Для расчета были выбраны таблица сопряженности и методы непараметрической статистики (критерии для таблицы частот 2×2 : Пирсона Хи-квадрат, V-квадрат с поправкой Йетса, точный критерий Фишера как односторонний, так и двухсторонний, Макнемара Хи-квадрат).

Таблица 3.2.8 – Сравнение частоты рецидивов заболевания в первой и второй группе вне зависимости от объема операции

Группа	Рецидив есть	Рецидива нет	Всего
Первая группа	35	158	193
Вторая группа	19	46	65

По критериям Хи-квадрат ($p = 0,0572$) и двухстороннего Фишера ($p = 0,0769$) различие частоты рецидива ГКО при хирургическом и комбинированном лечении статистически не значимо. Хотя при одностороннем Фишере оно есть ($p = 0,0447$). Так как значения p очень близки к $0,05$, следует признать, что при увеличении объема выборок такое различие, скорее всего, будет. Другая причина отсутствия различия может скрываться в преобладании пациентов с ГКО в

сложных анатомических локализациях во второй группе. Учитывая данную локализацию и выполняемый при этом объем хирургического лечения число пациентов с нерадикально выполненными операциями превалировало. Для подтверждения данной гипотезы был проведен анализ статистической значимости частоты возникновения рецидива заболевания в зависимости от объема операции в обеих группах.

Согласно полученным результатам, рецидива заболевания при радикальном объеме операции во второй группе не наблюдалось, тогда как в первой частота развития рецидива составила 12,5 % (Таблица 3.2.9).

Таблица 3.2.9 – Сравнение частоты рецидива заболевания при радикальном объеме операции в первой и второй группе

Группа	Рецидив есть	Рецидива нет	Всего
Первая группа	20	140	160
Вторая группа	0	32	32

По критериям Хи-квадрат ($p = 0,0346$) и двухстороннего Фишера ($p = 0,0285$) различие частоты рецидива ГКО при радикальном объеме операции во второй и первой группах статистически значимо.

Частота развития рецидива заболевания при нерадикальном объеме операции во второй группе составила 57,6 %, а в первой – 53,6 % (Таблица 3.19).

Таблица 3.2.10 – Сравнение частоты рецидива заболевания при нерадикальном объеме операции в первой и второй группе

Группа	Рецидив есть	Рецидива нет	Всего
Первая группа	15	13	28
Вторая группа	19	14	33

По всем критериям статистического значимого различия частоты рецидива ГКО после нерадикального объема операции во второй и первой группе нет ($p > 0,7$).

Корреляция объема операции с фактом и временем появления рецидива была проанализирована при помощи логистической регрессии и регрессии Кокса соответственно.

Как при однофакторном, так и при многофакторном анализе выявлено, что на факт появления рецидива заболевания при комбинированном лечении ГКО кости действительно влияет операция в нерадикальном объеме ($p < 0,01$) (Таблица 3.21).

Таблица 3.2.11 – Однофакторный и многофакторный анализ факта появления рецидива заболевания во второй группе

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	<i>p</i> -значение	Отношение шансов	<i>p</i> -значение	Отношение шансов
Анатомически сложная локализация	0,2131	0,4761	0,2278	0,4386
Первичное заболевание	0,7544	1,2077	0,1515	3,2215
Пол	0,65667	1,277778	0,41997	0,344669
Возраст	0,5501	1,4065	0,3426	2,7940
Объем операции	0,00002	26,352	0,00001	42,1406
Стадия заболевания	0,5500	1,4062	0,3158	2,1276
Патологический перелом	0,4733	0,5986	0,1964	0,4146
Верхняя конечность	0,29062	1,939655	0,53633	1,26667
Нижняя конечность	0,75915	0,8444	0,45221	0,38889
Осевой скелет	0,34487	0,52973	0,6556	1,25314

Такой же результат выявлен при анализе влияния факторов на время развития рецидива при комбинированном лечении, который представлен в таблице 3.2.12.

Таблица 3.2.12 – Однофакторный и многофакторный анализ времени появления рецидива заболевания во второй группе

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	<i>p</i> -значение	Отношение шансов	<i>p</i> -значение	Отношение шансов
Анатомически сложная локализация	0,3816	1,5937	0,4594	1,5397
Первичное заболевание	0,6851	0,8136	0,1540	0,4451
Пол	0,692754	0,825606	0,722310	0,839796
Возраст	0,4406	0,6871	0,2365	0,5216
Объем операции	0,0055	0,0570	0,03122	0,04479
Стадия заболевания	0,5576	0,7526	0,6997	0,8113
Патологический перелом	0,5304	1,4327	0,2375	2,0633
Верхняя конечность	0,562657	0,719588	0,43242	0,59647
Нижняя конечность	0,915917	0,952614	0,645477	1,293079
Осевой скелет	0,26581	1,804629	0,241286	2,115962

Было изучено влияние еще одного фактора на появление рецидива заболевания во второй группе. В 73,8 % (48/65) случаев в послеоперационном материале отмечалась элиминация гигантских клеток не менее 95 %. Однако согласно критерию Манна-Уитни влияние степени элиминации гигантских клеток на развитие рецидива заболевания не выявлено вне зависимости от стадии заболевания по классификации Campanacci, объема операции или длительности терапии деносумабом ($p > 0,05$).

При сравнении с первой группой, где было выполнено только хирургическое лечение, отмечается статистически значимое влияние элиминации гигантских клеток на рецидив заболевания ($p < 0,05$) как самого фактора.

Для дальнейшего анализа было важным более детально проанализировать результаты комбинированного лечения ГКО в зависимости от объема хирургического лечения

3.2.3 Результаты комбинированного лечения и нерадикального объема операции во второй группе

В 50,8 % (33/65) случаев ввиду анатомической локализации опухоли и объема поражения и предполагаемого хирургического лечения с соблюдением принципов абластики после неoadьювантной терапии деносумабом был выполнен нерадикальный объем операции. Распределение пациентов в зависимости от типа операции представлено в таблице 3.25, в которой наглядно представлено, что в подавляющем большинстве случаев была выполнена эксскохлеация опухоли с аллопластикой дефекта (78,8 %).

Таблица 3.2.13 – Распределение пациентов второй группы, которым было выполнено нерадикальное хирургическое лечение, в зависимости от типа операции

	Локализация заболевания	Количество (%)
1	Эксскохлеация с аллопластикой	26 (78,8 %)
2	Краевая резекция	5 (15,2 %)
3	Эксскохлеация	1 (3 %)
4	Краевая резекция с аллопластикой	1 (3 %)
	Всего	33 (100 %)

Среднее время операции составило $99,1 \pm 50,8$ мин (от 35 до 270 мин), средний объем кровопотери составил $193,8 \pm 528,7$ мл (от 0 до 2700 мл). При сравнении объема кровопотери в первой и второй группе в случае выполнения нерадикального хирургического лечения выявлено статистически значимое снижение объема кровопотери во второй группе ($p < 0,05$) (Рисунок 3.2.6).

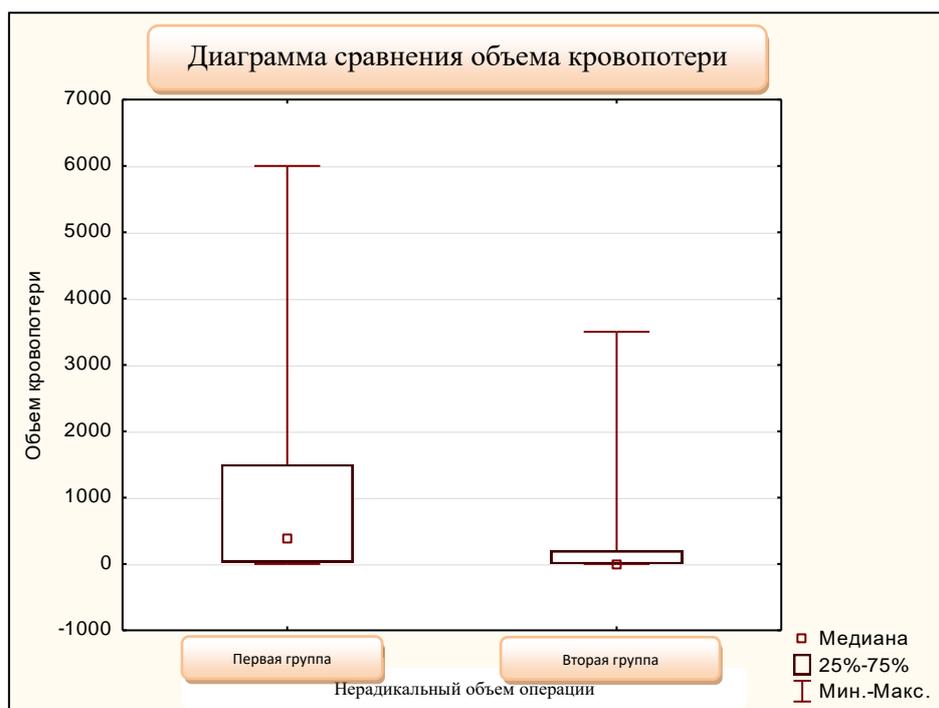


Рисунок 3.2.6 – Сравнение объема кровопотери в первой и второй группе при выполнении нерадикального хирургического лечения

Частота местного рецидива при нерадикальном хирургическом лечении во второй группе составила 57,6 % (19/33). Медиана времени до развития рецидива при нерадикальном хирургическом лечении во второй группе составила 12 месяцев (95 % ДИ: 7,5-16,5) (Рисунок 3.2.7). Пятилетняя безрецидивная выживаемость при нерадикальном хирургическом лечении во второй группе составила 36,2 % (95 % ДИ: 20,3-64,7).

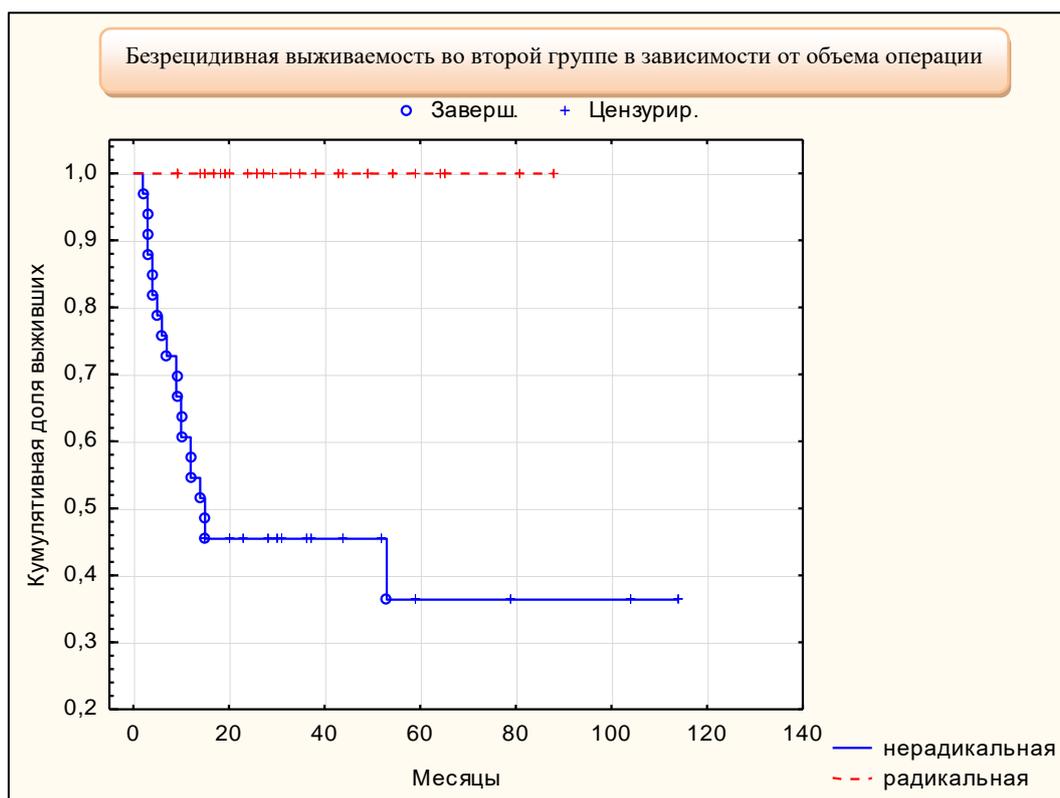


Рисунок 3.2.7 – Сравнение безрецидивной выживаемости во второй группе в зависимости от объема операции

Частота местного рецидива при краевой резекции (в том числе с аллопластикой) во второй группе составила 55,5 % (2/5). Среднее время до развития местного рецидива при краевой резекции во второй группе составило 3 месяца. Частота местного рецидива при экскохлеации (в том числе, с аллопластикой) во второй группе составила 59,6 % (16/27). Медиана времени до развития рецидива при экскохлеации опухоли во второй группе составила 12 месяцев (95 % ДИ: 6,5-17,5) как и для всей подгруппы в целом.

При последующем наблюдении из 19 случаев местного рецидива заболевания в трех случаях заболевание было местно-распространенным и нерезектабельным, эти пациенты далее перешли в третью группу, так как им было назначено длительное лечение.

В оставшихся случаях пациентам была назначена повторная терапия деносумабом неoadьювантно как первый этап лечения и далее планируется

хирургическое лечение. В настоящее время все пациенты получают лечение на том или ином этапе.

При нерадикальном хирургическом лечении повторных хирургических вмешательств, не связанных с рецидивом заболевания не выявлено.

Случаев развития метастазов в легкие при нерадикальном хирургическом лечении во второй группе также не выявлено.

Стоит отметить, что нерадикально выполненное хирургическое вмешательство и достигнутая стабилизация эффекта на не более чем 9 введениях деносуаба в 100 % приводили к рецидиву заболевания. При стабилизации эффекта на 9-12 введениях рецидив заболевания достигал 52,6 %. Пациенты с таким количеством введений (от 9 до 12) были объединены в одну группу, поскольку с 9 по 12 введений был максимальный разброс по стабилизации. Мы не наблюдали рецидива заболевания среди пациентов, у которых была получена стабилизация эффекта на более чем 15 введениях. Таким образом, при нерадикальном хирургическом лечении наилучшие результаты лечения отмечаются при стабилизации эффекта на 15 введениях деносуаба. В данной работе отмечается следующая тенденция: при назначении дополнительных введений деносуаба в случае стабилизации эффекта при терапии менее 15 введений до суммарно 18 введений и более (в среднем 18), получены лучшие онкологические результаты (Рисунок 3.2.8).

Если количество введений до стабилизации зависит только от общего состояния пациента и опухоли, то дополнительные введения деносуаба должны обеспечивать минимальный риск появления рецидива после операции.

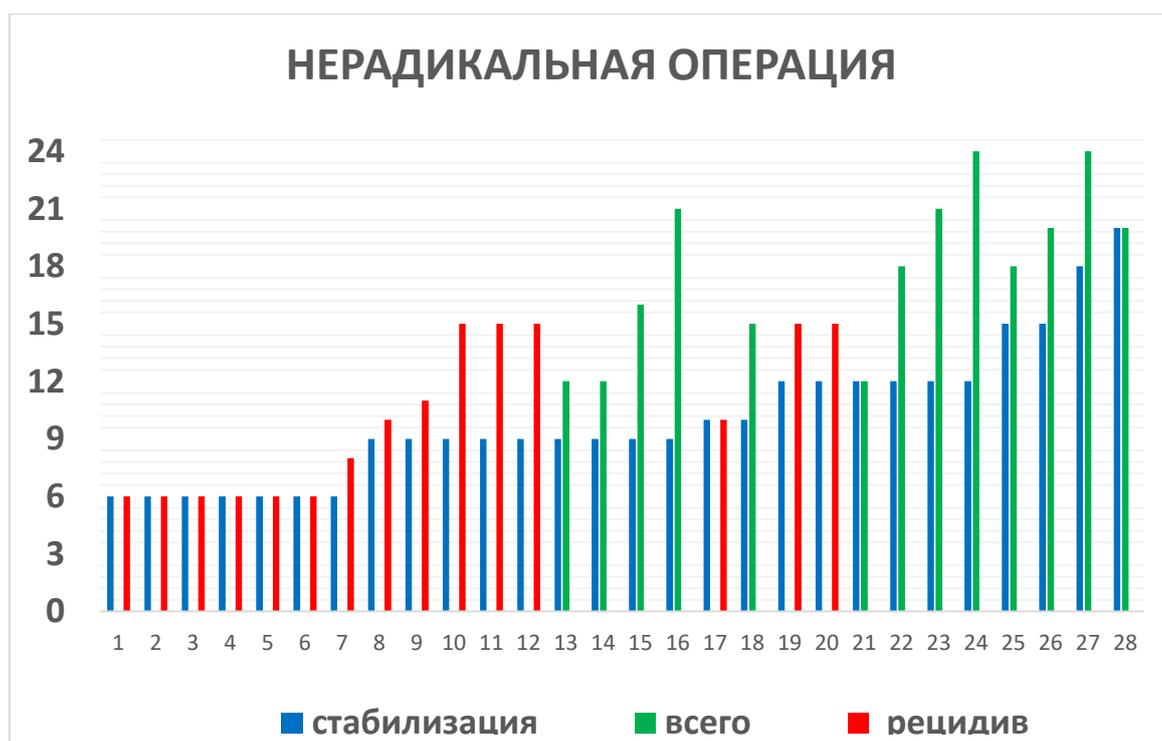


Рисунок 3.2.8 – Гистограмма распределения пациентов с нерадикальным объемом операции во второй группе в зависимости от количества введений деносумаба с учетом стабилизации эффекта, общего количества введений деносумаба и рецидива заболевания

Для подтверждения данной гипотезы с помощью бинарной логистической регрессии можно исследовать зависимость бинарной переменной, в данном случае наличие или отсутствие рецидива (переменная «рецидив»), от независимых интервальных переменных, в данном случае их две: стабилизация и дополнительное количество введений.

Смысл независимых переменных:

- «стабилизация» - количество введений деносумаба до операции, при которых достигается стабилизация эффекта по данным рентгенологической и клинической картины,
- «дополнительно» - дополнительное количество введений деносумаба после стабилизации эффекта и до операции.

Ниже приведена таблица экспериментальных значений всех переменных для 28 пациентов, у которых не было нарушений в введении деносумаба (Таблица

3.2.14). В этой таблице 28 строк (по числу пациентов), из них у 15 есть рецидив, у 13 – нет.

Таблица 3.2.14 – Значения всех переменных для 28 пациентов с нерадикальным хирургическим лечением во второй группе

Стабилизация	Всего	Дополнительно	Рецидив
6	6	0	есть
6	6	0	есть
6	6	0	есть
6	6	0	есть
6	6	0	есть
6	6	0	есть
6	8	2	есть
9	10	1	есть
9	11	2	есть
9	15	6	есть
9	15	6	есть
9	15	6	есть
9	12	3	нет
9	12	3	нет
9	16	7	нет
9	21	12	нет
10	10	0	есть
10	15	5	нет
12	15	3	есть
12	15	3	есть
12	12	0	нет
12	18	6	нет
12	21	9	нет
12	24	12	нет
15	18	3	нет
15	20	5	нет
18	24	6	нет
20	20	0	нет

Логистическая модель для поставленной задачи представлена в виде следующей формулы:

$$\text{Рецидив} = \text{Fun} (B0 + B1 * \text{стабилизация} + B2 * \text{дополнительно}), \quad (1)$$

где $B0$ – свободный член, $B1$ и $B2$ - регрессионные коэффициенты, а Fun – логистическая функция.

Выбранная логистическая функция для заданной модели является наиболее распространенной и подразумевает два результата – 0 или 1, в данном случае – наличие или отсутствие рецидива заболевания. Расчеты производились в статистическом пакете Statistica v.10.0. Цель первой части расчетов состоит в нахождении регрессионных коэффициентов логистической модели по имеющимся в исследовании данным с учетом стабилизации, дополнительных введений деносумаба и рецидива заболевания (Таблица 3.2.15).

Таблица 3.2.15 – Регрессионные коэффициенты в модели логистической регрессии согласно имеющимся в исследовании данным

	B0	B1 - стабилизация	B2 - дополнительно
Регрессионные коэффициенты	-7,572	0,603	0,347
Отн.Шансов(ед. изм.)	0,00051	1,827	1,415
Отн.Шансов(размах)		4626,636	64,322

При расчетах $p = 0,00011$, что меньше 0,05. Поэтому выбранные независимые переменные, а именно количество введений при стабилизации эффекта и дополнительное количество введений, статистически значимо влияют на появление рецидива заболевания.

Возвращаясь к формуле (1) для логистической модели, подставляем полученные значения регрессионных коэффициентов и логистическую функцию:

$$\text{Рецидив} = \exp(y) / (1 + \exp(y)), \quad (2)$$

где $y = -7,57272 + 0,603 * \text{стабилизация} + 0,347 * \text{дополнительно}$

Регрессионная логистическая модель гарантирует, что любое предсказанное значение будет лежать в диапазоне от 0 до 1. Правило предсказания, заложенное в

программе: если предсказанное (вычисленное по модели) значение больше 0,5, то результат считается 1, т.е. в нашем случае «нет рецидива», в противном случае – 0 или «есть рецидив». Число 0,5 носит название «порога», который делит предсказанные значения на 2 группы. Все значения, которые меньше 0,5, относятся к нулю (т.е. «рецидив есть»), все значения, большие 0,5, относятся к 1 (т.е. «рецидива нет»).

При сравнении истинных и предсказанных по логистической модели появлений рецидива, количество правильных положительных предсказаний составило 86,7 %, а отрицательных – 76,9 %. Процент верно предсказанных значений – 82,14 %, значения выше 75 % считаются хорошим результатом для логистической модели (Таблица 3.2.16).

Таблица 3.2.16 – Сравнение истинных и предсказанных по логистической модели появлений рецидива

Рецидив	Предсказание - есть	Предсказание - нет	Верно (%)
Истина - есть	13	2	86,7 %
Истина - нет	3	10	76,9 %

На основании полученных данных можно построить график, на котором визуально представлена вероятность появления рецидива при выбранных значениях введений деносумага с учетом стабилизации эффекта и дополнительного количества введений препарата (Рисунок 3.2.9).

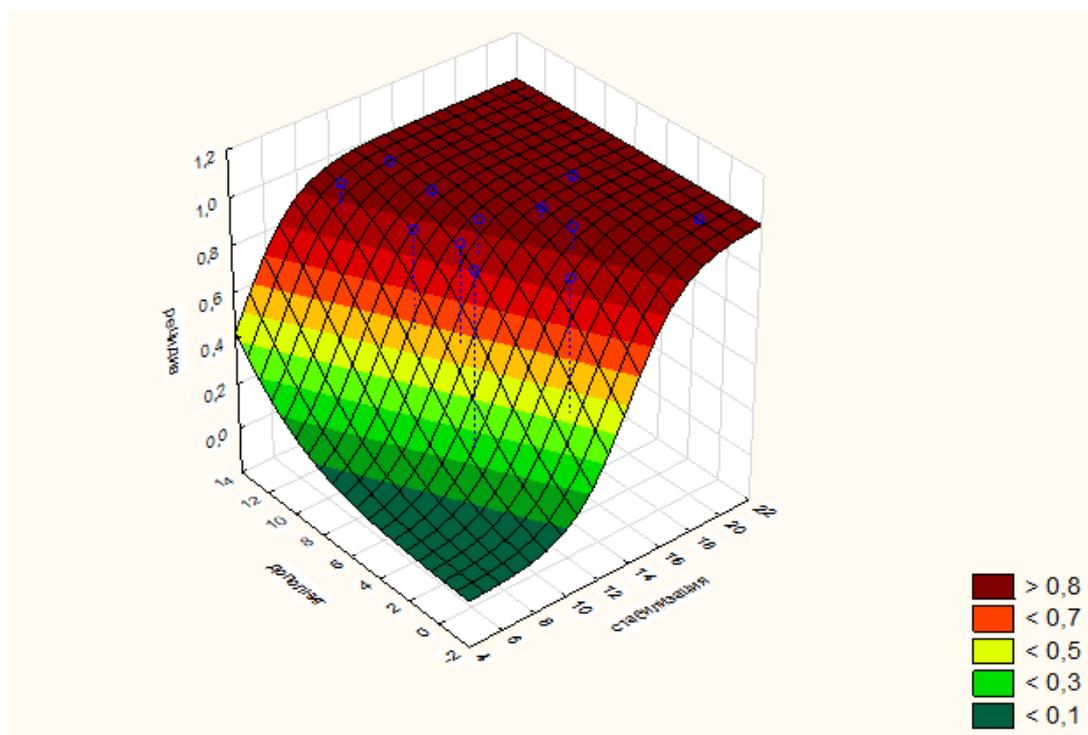


Рисунок 3.2.9 – Графическая модель вероятности появления рецидива при выбранных значениях введений деносумаба на основании стабилизации заболевания и дополнительного количества введений деносумаба

По этому графику можно оценить вероятность появления рецидива при выбранных значениях введений деносумаба при стабилизации эффекта и дополнительном числе введений препарата. Все, что окрашено зеленым цветом, относится к наличию рецидива. Оставшиеся цвета обозначают отсутствие рецидива. Ниже в таблице 3.2.17 приведены наблюдаемые и предсказанные значения при разных значениях порога. Во втором столбце приведены наблюдаемые из исследования значения рецидива (0 или 1), а в третьем столбце – рассчитанные значения по логистической модели. В следующих двух столбцах указаны истинные значения переменной «рецидив» (наблюдаемые) и модельные с порогом, равным 0,5.

Таблица 3.2.17 – Соответствие наблюдаемых и предсказанных значений развития рецидива при дополнительных введениях деносумага

№ п/п	Рецидив (эксперимент)	Модель	Рецидив (наблюдаемый)	Прогноз порог 0,5	Прогноз порог 0,7
1	0	0,02	есть	есть	есть
2	0	0,02	есть	есть	есть
3	0	0,02	есть	есть	есть
4	0	0,02	есть	есть	есть
5	0	0,02	есть	есть	есть
6	0	0,02	есть	есть	есть
7	0	0,04	есть	есть	есть
8	0	0,14	есть	есть	есть
9	0	0,19	есть	есть	есть
10	0	0,48	есть	есть	есть
11	0	0,48	есть	есть	есть
12	0	0,48	есть	есть	есть
13	1	0,25	нет	есть	есть
14	1	0,25	нет	есть	есть
15	1	0,57	нет	нет	есть
16	1	0,88	нет	нет	нет
17	0	0,18	есть	есть	есть
18	1	0,55	нет	нет	есть
19	0	0,67	есть	нет	есть
20	0	0,67	есть	нет	есть
21	1	0,42	нет	есть	есть
22	1	0,85	нет	нет	нет
23	1	0,94	нет	нет	нет
24	1	0,98	нет	нет	нет
25	1	0,92	нет	нет	нет
26	1	0,96	нет	нет	нет
27	1	1,00	нет	нет	нет
28	1	0,99	нет	нет	нет
			Порог =	0,5	0,7

Желтым цветом в строках 13, 14 и 21 выделены ошибочные значения модели 1-го рода: наблюдаемые в исследовании не имеют рецидива, а модельные

(значения 0,25, 0,25 и 0,42) утверждают, что он есть. Оранжевым цветом в строках 19 и 20 выделены также ошибочные значения модели, но 2-го рода. Здесь у наблюдаемых в исследовании есть рецидив, а при модельных (значения 0,67 и 0,67) - нет. Важным является, чтобы модель правильно предсказывала все значения, где реально есть рецидив. Поэтому порог увеличен до 0,7, что больше 0,67. Результат показан в последнем столбце. Видно, что в этом случае модель правильно предсказывает все наблюдаемые значения с рецидивом. Количество ошибок 1 рода увеличилось. Теперь в 15, 18, 21 строках. Но это не повлияет на результаты исследования.

Возвращаясь к формуле (2) логистической модели, значение переменной «рецидив» было задано равное порогу 0,7 и выбрано значение переменной «стабилизация», равное, например, 6. Было получено нелинейное уравнение с одним неизвестным значением переменной - «дополнительно». Решая это уравнение, например, подпрограммой «ПОДБОР ПАРАМЕТРА» в EXCEL, было получено дополнительное число введений деносумаба после стабилизации, которое исключает появление рецидива. Разумеется, полученное число надо увеличить до ближайшего целого, кратного трем, так как контрольные исследования осуществляется один раз в три месяца. Проводя аналогичные вычисления для реальных значений числа введений до стабилизации, была получена таблица 3.2.18, в которой представлены рекомендации о дополнительных введениях деносумаба в зависимости от стабилизация заболевания.

Таблица 3.2.18 – Рекомендации о дополнительных введениях деносумаба в зависимости от стабилизации заболевания

Стабилизация	Дополнительно	Всего
6	15	21
9	9	18
12	6	18
15	3	18
18	0	18
21	0	21
24	0	24

При шести введениях до стабилизации эффекта, число дополнительных введений больше в 2,5 раза. Вместе с тем, при числе введений до стабилизации, больших или равных 18, дополнительные введения не требуются. И, наконец, общее число введений деносумаба при отсутствии рецидива должно быть в любом случае не менее 18.

Клинический пример №1

Пациентка 23 лет

Диагноз: Гигантоклеточная опухоль дистального отдела левой плечевой кости.

Анамнез заболевания: в 2016г через 6 месяцев после первых родов отметила появление болевого синдрома, не требующего постоянно приема НПВС, и нарастающее ограничение функции в локтевом суставе в течение двух месяцев (Watkins – 2 балла, VAS – 6 баллов, Карновски 70 баллов). По месту жительства около 2 месяцев получала физиотерапию без видимого эффекта. По данным КТ выявлена опухоль в виде участка литической деструкции с «вздутием» и истончением коркового слоя дистального эпиметафизе левой плечевой кости, общими размерами 3,9х2,6х3,2 см. Выполнена биопсия опухоли, и пациентка направлена в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России с подозрением на гигантоклеточную опухоль левой плечевой кости. При пересмотре готового гистологического материала диагноз гигантоклеточной опухоли плечевой кости подтвержден.

На первом этапе назначена терапия деносумабом 120 мг п/к в 1, 8, 15, 28 дни первого месяца, далее – 1 раз в 28 дней. С учетом анатомически сложной локализации планировалось проведение терапии не менее одного года и выполнение эксскохлеации опухоли.

На фоне лечения отмечалась выраженная положительная клиническая картина в виде отсутствия ограничения движений в локтевом суставе. По данным контрольных обследований на фоне лечения наблюдалась положительная рентгенологическая картина в виде восстановления целостности коркового слоя и его утолщения по периферии опухоли, нарастания в толще опухоли и появления

в ее структуре костных трабекул. Стабилизация эффекта впервые по данным рентгенологического исследования была зафиксирована на 15 введениях препарата, которая подтвердилась при следующем контрольном обследовании. Суммарно выполнено 20 введений деносумаба. На фоне лечения пациентка ежедневно принимала препараты кальция и витамина Д.

На рисунке 3.2.10 представлены данные КТ до начала лечения (слева) и через год терапии деносумабом, что составило 15 введений, когда впервые была отмечена стабилизация заболевания (справа).

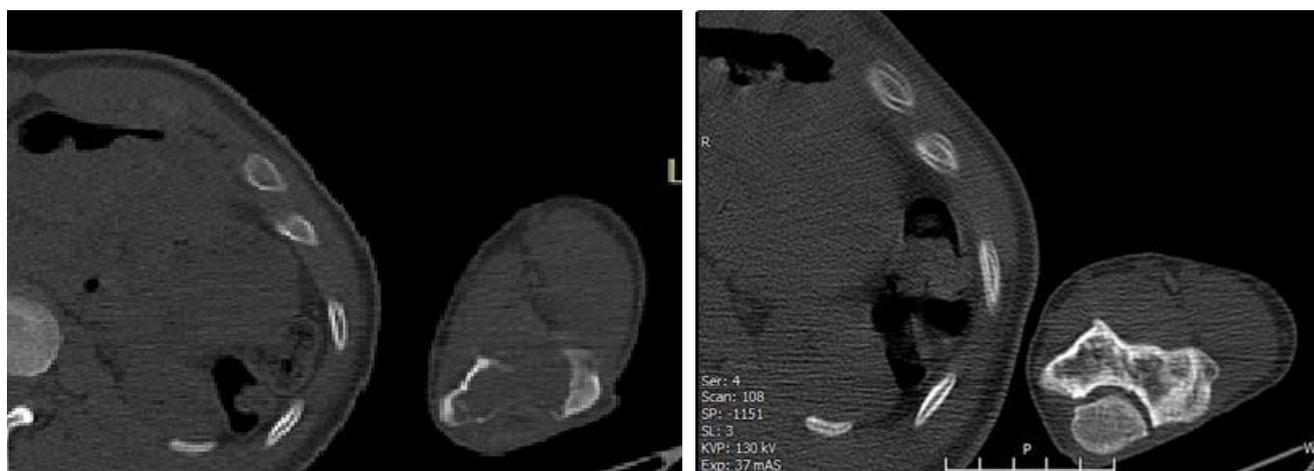


Рисунок 3.2.10 – КТ данные дистального отдела левой плечевой кости до начала неoadьювантной терапии деносумабом (слева) и через год, когда впервые была выявлена стабилизация заболевания, что составляет 15 введений (справа)

Следующим этапом выполнена экскохлеация опухоли, поскольку локтевой сустав является в нашей работе сложной анатомической локализацией, где, как правило, выполняются нерадикальные операции для удаления опухоли и сохранения функции сустава. Операция прошла без осложнений, интраоперационно отмечалась плотность опухолевой структуры, возникшая на фоне лечения деносумабом. Время операции – 90 мин. Кровопотери нет.

В послеоперационном материале отмечен полный регресс гигантских клеток опухоли и замещение опухоли фиброзной тканью. Материал представлен одноядерным компонентом опухоли. На рисунке 3.2.11 представлены микроскопические снимки опухоли в материале биопсии до начала лечения (слева)

и в послеоперационном материале (справа). При последующем наблюдении в течение 12 месяцев рецидив заболевания не выявлен, Watkins – 0 баллов, VAS – 2 балла, Карновски 100 баллов. Хирургических осложнений нет.

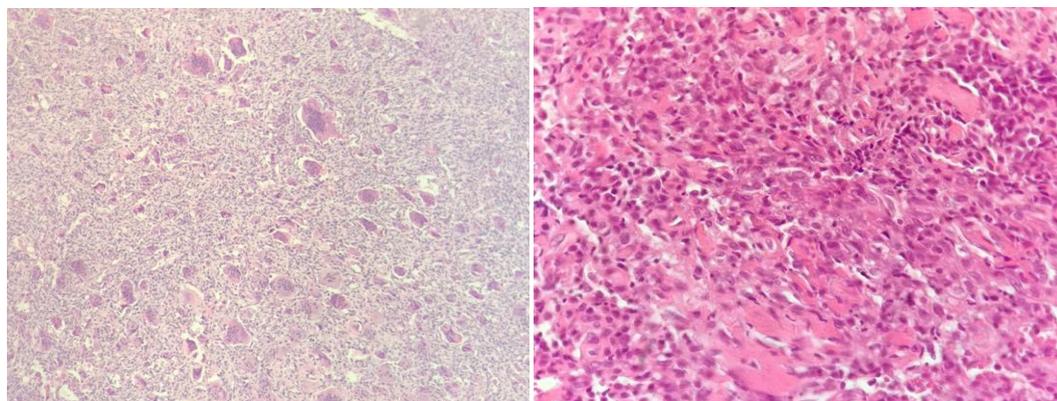


Рисунок 3.2.11 – Микроскопические данные материала биопсии опухоли до начала лечения (слева) и в послеоперационном материале (справа), увеличение x 200

Вывод: при анатомически сложных локализациях проведение неоадьювантной терапии деносумабом в виде суммарно не менее 18 введений позволяет снизить риск рецидива заболевания при нерадикальном объеме операции.

3.2.4 Результаты комбинированного лечения и радикального объема операции во второй группе

В 49,2 % (32/65) случаев во второй группе ввиду анатомической локализации опухоли, объема поражения, наличия или угрозы патологического перелома был выполнен радикальный объем хирургического лечения. Распределение пациентов в зависимости от типа операции представлено в таблице 3.2.19, где видно, что всем пациентам выполнена сегментарная резекция с различными вариантами пластики послеоперационного дефекта. Сегментарная резекция и эндопротезирование составили 71,9 %.

Таблица 3.2.19 – Распределение пациентов второй группы, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение, в зависимости от типа операции

	Локализация заболевания	Количество (%)
1	Сегментарная резекция и эндопротезирование	23 (71,9 %)
2	Сегментарная резекция	3 (9,4 %)
3	Сегментарная резекция с фиксацией	3 (9,4 %)
4	Сегментарная резекция с аутопластикой	2 (6,3 %)
5	Сегментарная резекция с аллопластикой	1 (3 %)
	Всего	32 (100 %)

Среднее время операции составило $195,9 \pm 138,6$ мин (от 40 до 600 мин), средний объем кровопотери составил $640,9 \pm 1110,3$ мл (от 0 до 5000 мл). При сравнении объема кровопотери в первой и второй группе в случае выполнения радикального хирургического лечения так же, как и при нерадикальной операции, выявлено статистически значимое снижение объема кровопотери во второй группе ($p < 0,05$) (Рисунок 3.2.12).

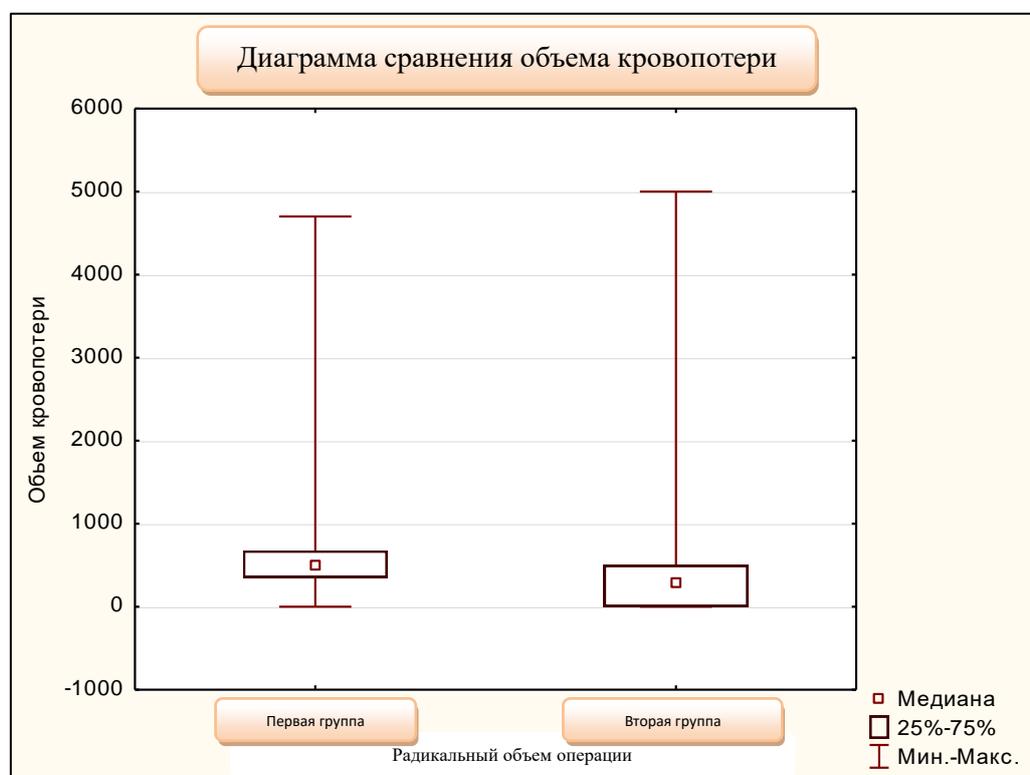


Рисунок 3.2.12 – Сравнение объема кровопотери в первой и второй группе при выполнении радикального хирургического лечения

Случаев развития рецидива заболевания при радикальном хирургическом лечении во второй группе не выявлено, как и случаев развития метастазов заболевания.

При радикальном хирургическом лечении среднее количество введений деносумаба неoadьювантно составило 14 ± 6 введений, а стабилизация эффекта наступала в среднем на 11 ± 4 введениях деносумаба (Рисунок 3.2.13).

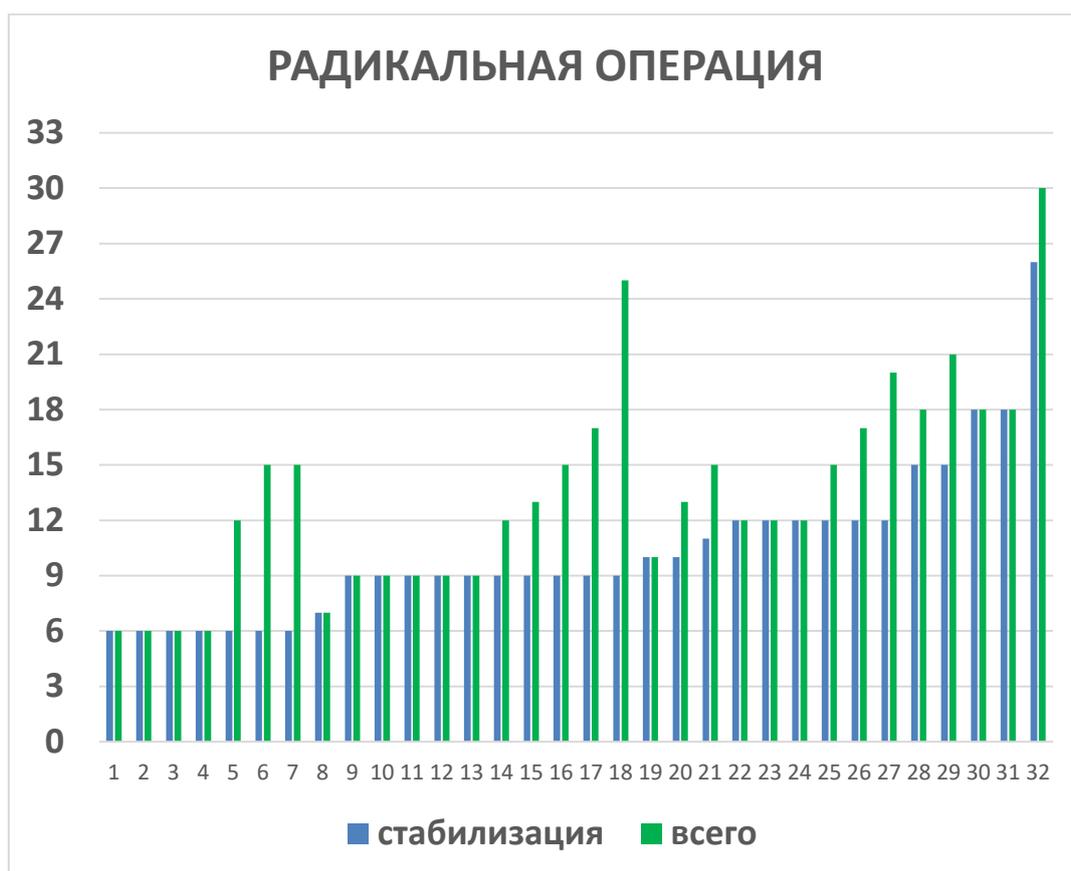


Рисунок 3.2.13 – Гистограмма распределения пациентов с радикальным хирургическим лечением во второй группе в зависимости от количества введений деносумаба с учетом стабилизации заболевания, общего количества введений деносумаба и рецидива заболевания. Рецидивов нет

Стоит отметить результаты лечения тех пациентов, у которых после радикального хирургического лечения не было признаков заболевания, однако было выполнено хирургическое лечение осложнения предыдущей операции. Частота развития осложнений после радикального хирургического лечения во второй группе составила 12,5 % (4/32), среднее время до развития осложнения

после радикального хирургического лечения во второй группе составило $23,3 \pm 4,8$ месяца (от 17 до 27 мес). В трех случаях повторное хирургическое лечение было выполнено по поводу нестабильности эндопротеза, в одном случае выполнена отсроченная реконструкция с пластикой дефекта аутотрансплантатом.

Всего частота осложнений после хирургического лечения при комбинированном лечении составила 6,2 % (4/65). Среднее время до появления осложнения после хирургического лечения во второй группе составило $23,6 \pm 4,8$ месяца (от 17 до 27 мес).

При однофакторном и многофакторном анализе выявлено, что на развитие осложнения после комбинированного лечения ГКО кости во второй группе влияет только радикальный объем операции ($p < 0,05$) (Таблица 3.2.20).

Таблица 3.2.20 – Однофакторный и многофакторный анализ появления осложнения хирургического лечения во второй группе

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	<i>p</i> -значение	Отношение шансов	<i>p</i> -значение	Отношение шансов
Анатомически сложная локализация	0,7541	1,4705	0,6324	5,2639
Первичное заболевание	0,2103	0,2195	0,1523	0,1011
Пол	0,9468	1,071429	0,65051	2,820475
Возраст	0,4769	0,4218	0,4178	0,3274
Объем операции	0,02959	13,4189	0,00965	64,6287
Стадия заболевания	0,6284	1,8064	0,7138	2,7634
Патологический перелом	0,5041	2,4500	0,5394	6,8621
Верхняя конечность	0,81326	0,759259	0,96622	1,153856
Нижняя конечность	0,81779	1,269231	0,81178	1,692308
Осевой скелет	0,76178	1,454545	0,88117	0,18223

Однофакторный и многофакторный анализ время появления осложнения хирургического лечения во второй группе представлен в таблице 3.2.21. При однофакторном анализе выявлено, что на время развития осложнения в группе комбинированного лечения влияет анатомически сложная локализация заболевания ($p = 0,0458$) и радикальный объем операции ($p = 0,0108$). Однако при многофакторном анализе сохраняется влияние только объема операции ($p = 0,0153$).

Таблица 3.2.21 – Однофакторный и многофакторный анализ времени появления осложнения хирургического лечения во второй группе

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	<i>p</i> -значение	Отношение шансов	<i>p</i> -значение	Отношение шансов
Анатомически сложная локализация	0,0458	0,4476	0,4845	0,7372
Первичное заболевание	0,1691	1,7405	0,3926	1,4506
Пол	0,4755	0,8295	0,4266	0,8067
Возраст	0,86599	0,843079	0,639214	0,561581
Объем операции	0,0108	13,0759	0,0153	11,7556
Стадия заболевания	0,3721	0,7932	0,1919	0,7077
Патологический перелом	0,4092	1,2985	0,8047	1,0835
Верхняя конечность	0,581611	1,89108	0,561208	2,275297
Нижняя конечность	0,971693	0,965103	0,811214	1,339968
Осевой скелет	0,90604	0,865674	0,850646	0,765835

С учетом значительной разницы в частоте хирургических осложнений после радикального хирургического лечения в первой (36,9 %) и второй группе (12,5 %), был проведен расчет статистической значимости осложнений (Таблица 3.2.22).

Таблица 3.2.22 – Сравнение частоты осложнений радикальной операции при хирургическом и комбинированном лечении

Группа	Осложнение есть	Осложнения нет	Всего
Первая группа	59	101	160
Вторая группа	4	28	32

По всем критериям (Фишера и Хи-квадрат) выявлено статистически значимое различие частоты осложнений при хирургическом и комбинированном лечении ($p < 0,01$).

Клинический пример №2

Пациентка 36 лет.

Диагноз: Гигантоклеточная опухоль II пястной кости левой кисти.

Анамнез: со слов пациентки в мае 2018 г заметила появление припухлости в области левой кисти и рост образования. Обратилась к врачу. Установлен диагноз "артрит", по поводу чего получала физиотерапию, без эффекта (Watkins – 2 балла, VAS –7 баллов, Карновски 80 баллов). Направлена в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина. По данным МРТ проксимальный эпиметадиафиз II пястной кости левой кисти на протяжении 3,2 см выполнен тканью неоднородной солидной структуры с включениями кистозного компонента, поперечными размерами 1,9x2,3 см. Корковый слой указанных отделов кости вздут, истончен, местами не прослеживается. Пациентке выполнена открытая биопсия образования и установлен диагноз гигантоклеточной опухоли II пястной кости.

Учитывая анатомически сложную локализацию и запланированное хирургическое лечение в объеме экстирпации II пястной кости левой кисти с замещением дефекта индивидуальным имплантом на первом этапе рекомендовано проведение неoadъювантной терапии деносуабом по схеме 120 мг п/к в 1, 8, 15, 28 день первого месяца, далее – каждые 28 дней до стабилизации заболевания.

На фоне лечения отмечалась выраженная положительная клиническая картина в виде снижения болевого синдрома, которая продолжалась до 12 введений. Стабилизация эффекта по данным контрольных обследований была

впервые зарегистрирована на 15 введениях препарата и подтверждена при следующем контрольном обследовании. До этого на фоне лечения наблюдалось сокращение кистозного компонента опухоли, восстановление целостности коркового слоя, который к моменту стабилизации прослеживается на всем протяжении опухоли. На фоне лечения пациентка ежедневно принимала препараты кальция и витамина Д.

Следующим этапом выполнена экстирпация II пястной кости левой кисти с замещением дефекта индивидуальным имплантом. Операция прошла без осложнений и особенностей. Время операции 100 мин. Кровопотери нет. На рисунке 3.2.14 представлены рентгенологические данные кисти перед операцией (слева) и рентгенологический снимок кисти на момент выписки из стационара (справа).



Рисунок 3.2.14 – Рентгенологические данные кисти перед операцией (слева) и на момент выписки из стационара, II пястная кость замещена индивидуальным протезом (справа)

В послеоперационном материале при гистологическом исследовании выявлено, что ткань опухоли на всем протяжении замещена полями новообразованной кости, в межбалочных пространствах рыхлая волокнистая соединительная ткань. Гистологическая картина соответствует гигантоклеточной опухоли II пястной кости с признаками полного лечебного

патоморфоза на фоне лечения деносумабом. В крае резекции клетки опухоли не обнаружены. На рисунке 3.2.15 представлены макроскопические снимки опухоли в послеоперационном материале. На распиле в проксимальном эпиметадиафизе пястной кости определяется рост опухоли, представленной белесовато-розовой плотной тканью, с участками каменистой плотности. При последующем наблюдении в течение 8 месяцев рецидив заболевания не выявлен, Watkins – 0 баллов, VAS – 0 баллов, Карновски 90 баллов. Хирургических осложнений нет.



Рисунок 3.2.15 – Макроскопические данные послеоперационного материала опухоли, II пястная кость размерами 6,5x2,6x2 см на распиле

Вывод: проведение неoadъювантной терапии деносумабом до стабилизации эффекта при планировании радикального объема операции позволяет снизить риск рецидива заболевания и хирургических осложнений.

3.3 Анализ результатов лечения в третьей группе

3.3.1 Демографические и клинические данные пациентов третьей группы

В третью группу вошли пациенты, которым в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России была назначена длительная терапия деносумабом. Всего в данную группу вошло 40 пациентов с нерезектабельной ГКО кости и/или диссеминированным заболеванием. Среднее время наблюдения в третьей группе составило $52,8 \pm 41,3$ месяца (от 3 до 219 мес).

Средний возраст пациентов в третьей группе составил $33,6 \pm 13,1$ года (от 18 до 64 лет). Соотношение мужчин и женщин составило 1:2,1 (13:27). Распределение случаев в соответствии с локализацией заболевания в третьей группе представлено в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 – Распределение пациентов третьей группы в зависимости от локализации заболевания

	Локализация заболевания	Количество (%)
1	Длинные трубчатые кости нижних конечностей	9 (22,5 %)
2	Крестец	9 (22,5 %)
3	Длинные трубчатые кости верхних конечностей	7 (17,5 %)
4	Позвоночник	7 (17,5 %)
5	Кости таза	4 (10 %)
6	Губчатые кости нижних конечностей	2 (5 %)
7	Короткие трубчатые кости верхних конечностей	1 (2,5 %)
8	Кости черепа	1 (2,5 %)
	Всего	40 (100 %)

В основном (70 %, 28/40) в третью группу вошли пациенты с анатомически сложными локализациями заболевания, например крестец, кости таза или позвоночник (Рисунок 3.14). Частота патологических переломов составила 17,5 % (7/40).



Рисунок 3.3.1 – Диаграмма распределения пациентов третьей группы в зависимости от сложности анатомической локализации

Частота первичных пациентов с гигантоклеточной опухолью кости составила 27,5 % (11/40). У оставшейся части пациентов в основном было предшествующее хирургическое лечение (96,6 %, 28/29), из них в 50 % (14/28) случаев по месту жительства было выполнено более одной операции. В основном (60,7 %, 17/28) объем первой операции было нерадикальным. Медиана времени до развития рецидива заболевания после хирургического лечения, выполненного не в профильном центре, составила 6 месяцев (95 % ДИ: 3,9-8,1).

В третью группу была набрано 37,5 % (15/40) случаев с метастазами в легкие, во всех случаях у пациентов было предшествующее хирургическое лечение. Медиана времени до развития метастазов заболевания в этих 15 случаях составила 10 месяцев (95 % ДИ: 1,5-18,5). При этом в третьей группе диагноз злокачественной гигантоклеточной опухоли выявлен не был. В оставшихся 62,5 % (25/40) случаев заболевание было местно-распространенным и нерезектабельным, и в большинстве случаев (56 %, 14/25) у пациентов было предшествующее лечение.

Необходимо добавить, что в третьей группе распределение пациентов по стадиям заболевания согласно классификации по Campanacci было следующим: II стадия – 12,5 % (5/40) и III стадия – 87,5 % (35/40). Случаев с I стадией заболевания в третьей группе не было выявлено.

Далее представлены особенности и подробное описание пациентов с предшествующим анамнезом, поскольку эти данные, несомненно, являются ценными для понимания характера течения заболевания. В одном случае (3,4 %, 1/29) в анамнезе у пациента была лучевая терапия в качестве самостоятельного метода лечения по поводу продолженного роста заболевания, СОД составила 50 ГР. Стоит отметить, что в данном случае при дальнейшем наблюдении не зарегистрировано злокачественной трансформации опухоли или метастазов заболевания.

Двоим пациентам (6,9 %, 2/29) по месту жительства была назначена химиотерапия по протоколу EURAMOS, обоснованием назначения было наличие метастазов в легких. В обоих случаях лечение было без эффекта. В 7 случаях (24,1 %, 7/29) в анамнезе была терапия деносумабом. Из них – в пяти случаях первый этап лечения в виде неoadьювантной терапии. В оставшихся двух случаях лечение было назначено по месту жительства, однако интервалы введения препарата не соблюдались и эффекта не достигнуто. В одном случае по месту жительства назначена терапия деносумабом по поводу рецидива заболевания в качестве самостоятельного метода лечения и отменена через 15 введений сразу после стабилизации, через 23 месяца был выявлен продолженный рост заболевания. В одном случае по поводу очередного рецидива заболевания была назначена терапия интерфероном альфа, без эффекта.

3.3.2 Оценка эффективности и безопасности длительной терапии деносумабом в третьей группе

Среднее количество введений деносумаба составило 25 ± 16 (от 4 до 85) введений. Стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным наступала в среднем на 12 ± 8 (от 4 до 32) введениях. Стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1 в среднем достигнута на 7 ± 1 введениях. Среднее время наблюдения на терапии деносумабом в третьей группе составило $30,6 \pm 22,6$ месяца (от 3 до 84 мес). Пятилетняя выживаемость без прогрессирования заболевания для третьей группы составила 70,1 % (95 % ДИ: 55,7-88,0), медиана

не достигнута (Рисунок 3.3.2). Среднее время до прогрессирования составило 21 ± 8 месяцев (от 11 до 41 мес).

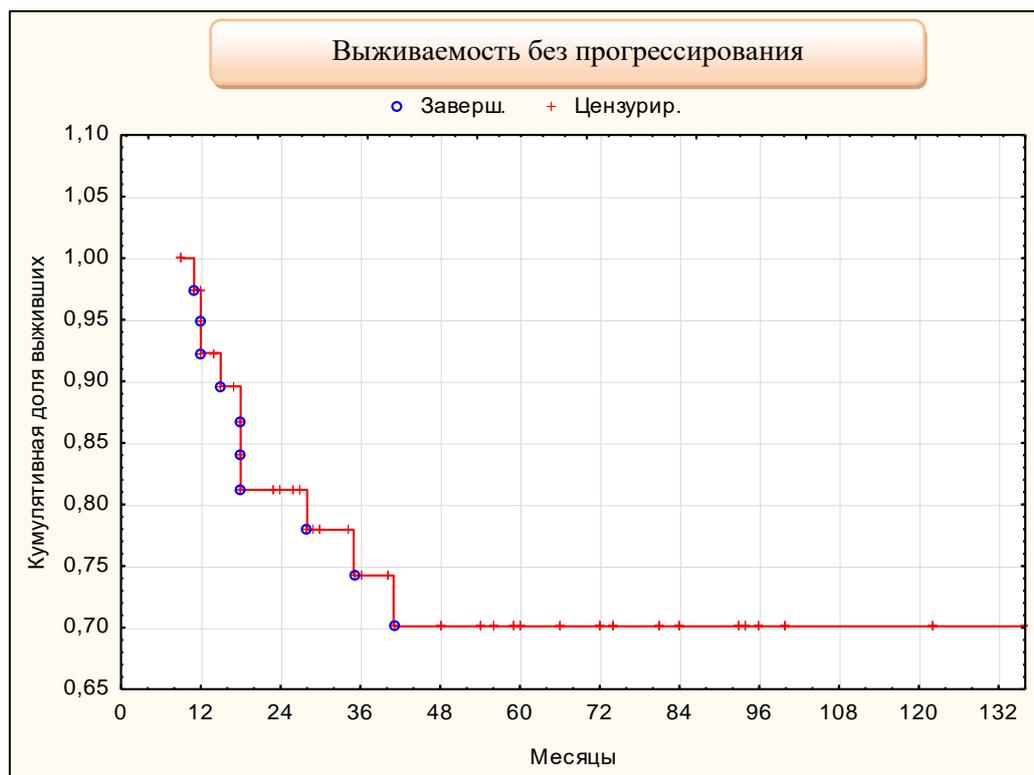


Рисунок 3.3.2 – Выживаемость без прогрессирования пациентов в третьей группе

В 32,5 % (13/40) случаев были нарушения в протоколе введения препарата или его отмена, из них в 69,2 % (9/13) случаев при интервале более 6 месяцев выявлена отрицательная клиническая и рентгенологическая динамика, в связи с чем терапия деносумабом была возобновлена. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) заболевания для подгруппы с нарушением введения деносумаба или отмене составила 10 % (95 % ДИ: 15,5-64,1) (Рисунок 3.3.3). Медиана выживаемости до прогрессирования составила 18 месяцев.

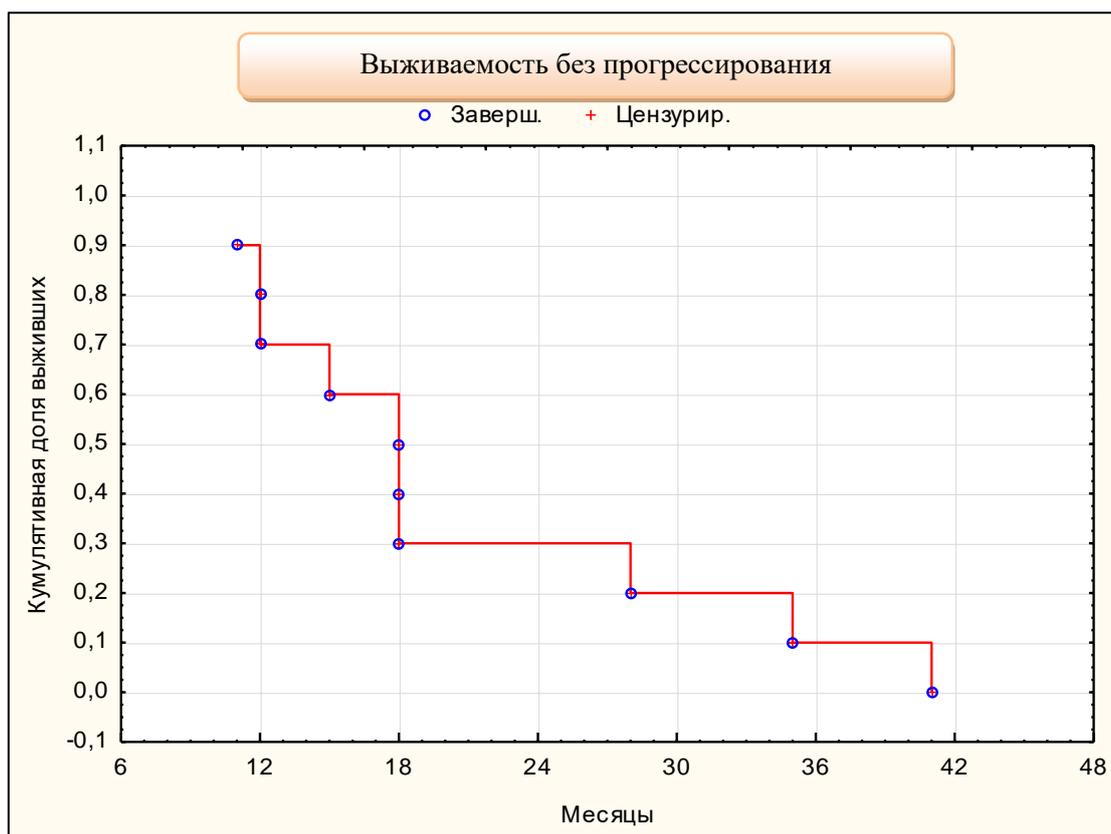


Рисунок 3.3.3 – Выживаемость без прогрессирования пациентов в подгруппе с нарушением введения или отмене деносумаба

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

В 22,5 % (9/40) случаев пациентам, получавшим терапию более двух лет, далее назначалась поддерживающая терапия по схеме 1 раз в 3 месяца. Отрицательной динамики на фоне поддерживающей терапии не выявлено. При этом данное лечение в основном (77,7 %, 7/9) получали пациенты с анатомически

сложной локализацией заболевания (в основном осевой скелет и крестец) и в 22,2 % (2/9) случаев – при метастазах в легкие.

В третьей группе зарегистрированы два (5 %, 2/40) случая смерти. В одном случае был местно-распространенный рецидив заболевания в крестце, в другом – метастазы заболевания в легкие. Пятилетняя общая выживаемость пациентов в третьей группе составила $98,9 \pm 0,7$ %, медиана не достигнута.

Из 40 наблюдений не было выявлено ни одного случая остеонекроза нижней челюсти. Гипокальциемия была зарегистрирована в одном (2,5 %, 1/40) случае, а длительность терапии деносумабом составила 36 введений. Других осложнений или жалоб на фоне лечения не отмечалось.

При первичном осмотре до начала терапии деносумабом все пациенты были оценены по шкале Карновского и по шкалам боли VAS и Watkins. Следующая оценка состояния приводилась при контрольном обследовании и визите, фиксировались лучшие результаты. Клинические результаты лечения в третьей группе на основании шкалы Карновского, оценки болевого синдрома по шкале VAS и Watkins представлены в таблице 3.3.2.

Таблица 3.3.2 – Распределение в зависимости от оценки состояния по шкале Карновского и от оценки болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins до и после лечения в третьей группе

Шкалы	До лечения (СРЗНАЧ±СТОТКЛ)	На фоне лечения (СРЗНАЧ±СТОТКЛ)	<i>p</i>
Карновского	79,5±15,4	97,9±4,7	<i>p</i> <0,001
VAS	4,5±2,9	0,9±1,1	<i>p</i> <0,001
Watkins	1,5±1,2	0,2±0,4	<i>p</i> <0,001

На фоне лечения у пациентов в третьей группе отмечено снижение болевого синдрома и улучшение общего состояния по шкале Карновского (*p* < 0,001).

Как при однофакторном, так и при многофакторном анализе выявлено, что на факт появления метастазов ГКО кости влияет анатомически сложная локализация заболевания в верхних, нижних конечностях и осевом скелете, а также нерадикальный объем операции в анамнезе (*p* < 0,05). Однофакторный и

многофакторный анализ факта появления метастазов ГКО кости представлен в таблице 3.3.3.

Таблица 3.3.3 – Однофакторный и многофакторный анализ факта появления метастазов заболевания в третьей группе

Фактор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	<i>p</i> -значение	Отношение шансов	<i>p</i> -значение	Отношение шансов
Анатомически сложная локализация	0,00007	23,0	0,0002	16,093
Первичное заболевание	0,00036	12,49	0,00074	28,651
Возраст	0,4128	1,7142	0,8567	10,4366
Стадия заболевания	0,5852	0,6153	0,7124	0,2881
Патологический перелом	0,19045	0,24444	0,2781	0,333334
Пол	0,10567	0,18519	0,25886	0,636463
Верхняя конечность	0,0537	0,481482	0,00132	3,66678
Нижняя конечность	0,003912	28,123	0,00156	16,541
Осевой скелет	0,00536	0,06667	0,001489	0,4265
Объем первой операции в анамнезе	0,003954	27,896	0,00286	5,78932

Клинический пример №3

Пациент 18 лет.

Диагноз: Гигантоклеточная опухоль IV шейного позвонка.

Анамнез: весной 2014г при вертикализации возникли боли и парез в левой руке. По месту жительства при дообследовании в марте 2014 г. выявлен патологический перелом IV шейного позвонка на фоне опухолевого поражения. По поводу чего выполнена биопсия опухоли и наложен гало-аппарат для фиксации шейного отдела позвоночника (Watkins – 2 балла, VAS –7 баллов, Карновски 80

баллов), рисунок 3.3.4. Направлен в НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина. По данным рентгенологического исследования элементы деформированного опухолью тела IV шейного позвонка пролабируют интраканально на 0,3 см. В сохранных левых отделах тела и левой ножке дуги указанного позвонка с распространением на смежные отделы тел и левых ножек дуг C3 и C4 позвонков определяется массивная зона литической деструкции с преобладанием литического компонента. Кортикальный слой указанных костей вздут, местами разрушен с формированием левостороннего паравerteбрального внекостного компонента. Общие размеры зоны поражения с учетом внекостного компонента составляют 6,8x4,1x3,5 см. Опухоль тесно прилежит к левой позвоночной артерии на уровне C3-C5. Выполнен пересмотр готового гистологического материала и установлен диагноз гигантоклеточной опухоли шейного позвонка.



Рисунок 3.3.4 – Рентгенологические данные после открытой биопсии опухоли IV шейного позвонка и установки гало-аппарата

Ввиду анатомически сложной локализации заболевания и его распространенности выполнение хирургического лечения сопряжено с высокими рисками послеоперационных осложнений, поэтому пациент был признан неоперабельным. Ввиду неоперабельности пациенту назначена терапия деносумабом по схеме по схеме 120 мг п/к в 1,8,15,28 день первого месяца, далее –

каждые 28 дней. На фоне лечения рекомендован ежедневный прием препаратов кальция и витамина Д.

На фоне лечения у пациента отмечалась положительная клиническая картина в виде регресса всех симптомов, пациенту был удален гало-аппарат, после чего он смог вернуться к активной и повседневной жизни, без ограничений. По данным рентгенологической картины отмечалось восстановление целостности коркового слоя кости и сокращение в размерах опухоли до 1 см в каждом измерении. Терапия деносумабом продолжалась в течение двух лет, до суммарно 27 введений, тогда как стабилизация была выявлена уже на 12 введении.

Далее по месту жительства ввиду длительной стабилизации более одного года терапия деносумабом была прекращена. Однако уже через 6 месяцев пациент отметил возвращение болевого синдрома в шейном отделе позвоночника и трудности при глотании (рисунок 3.3.8). По данным контрольных обследований отмечен продолженный рост. Пациент повторно обратился в ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, где было рекомендовано возобновление терапии.

На сегодняшний момент пациент продолжает получать деносумаб. Суммарное количество введений после возобновления терапии составило 46 инъекций, из них крайние два года по схеме 1 раз в три месяца.

Рентгенологически отмечается длительная стабилизация заболевания. Пациент ведет активную жизнь, заканчивает учиться в университете, планирует устраиваться на работу, водит машину. Watkins – 0 баллов, VAS – 1 балл, Карновский 90 баллов. Побочных эффектов на терапию не отмечено. Уровень кальция в крови в норме.

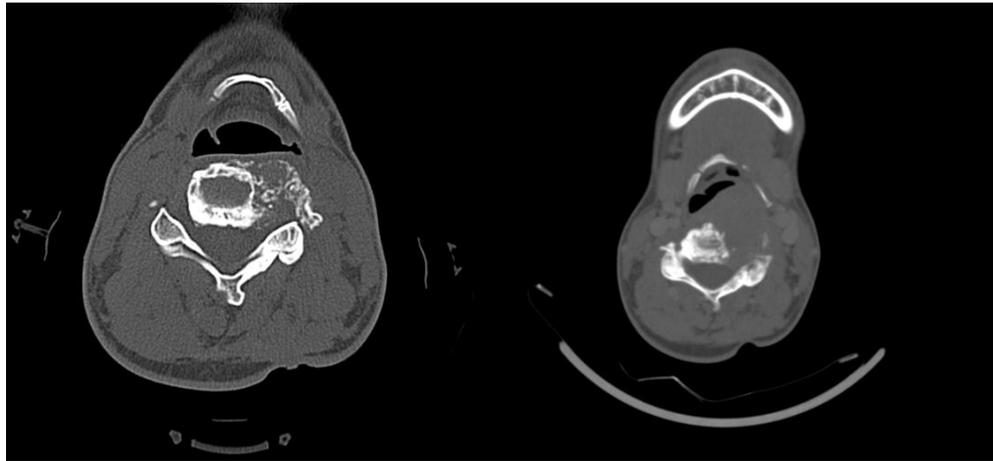


Рисунок 3.3.5 – Рентгенологические данные шейного отдела позвоночника на момент прекращения терапии деносумабом (слева) и отрицательной динамики через 6 месяцев (справа)

Вывод: непрерывная терапия деносумабом при неоперабельных ГКО позволяет достичь длительного контроля над заболеванием, который сохраняется при поддерживающей терапии 1 раз в 3 месяца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гигантоклеточная опухоль кости является редкой остеолитической опухолью кости [2, 3]. Заболевание обычно встречается у пациентов молодого возраста 20-30 лет [4]. Согласно современной классификации ВОЗ 2020 г. гигантоклеточная опухоль относится к опухолям неопределенного характера [5]. Частота местных рецидивов в зависимости от хирургического лечения достигает 50-70 %, выполнение повторных хирургических вмешательств по поводу рецидива опухоли приводит часто к ухудшению качества жизни, а зачастую – и к инвалидизации больного [9]. Несмотря на широко применяющиеся методы обработки ложа опухоли, однако, имеющие переменный успех, частота рецидивов опухоли остается высокой, что, несомненно, делает эту проблему актуальной. Кроме того, существует риск диссеминации процесса в легкие, или трансформации опухоли в саркому [5].

Появление в арсенале терапии гигантоклеточной опухоли деносуаба расширило возможности лечения данных пациентов, особенно при неоперабельных случаях заболевания или наличии метастазов [12]. Также назначение деносуаба неoadьювантно позволяет минимизировать объем операции, выполняя менее травматичные вмешательства за счет структуры опухоли и уменьшения её кровоснабжения, тем самым создавая комфортные условия для оперирования. Однако оптимальная длительность терапии и ее влияние на рецидив в настоящее время однозначно не установлены.

Принимая во внимание вышеизложенное, цель данной работы заключалась в улучшении результатов лечения больных гигантоклеточной опухолью кости путем применения нового комбинированного метода лечения.

Первая задача. Согласно первой задаче, в работе было важно проанализировать полученные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности гигантоклеточной опухоли кости на территории Российской Федерации. В настоящее исследование включено 295 пациентов с гигантоклеточной опухолью кости в период с 2005 г. по 2020 г., показывающих реальные цифры заболеваемости данной патологией в нашей стране. В

исследовании была определена половая предрасположенность к заболеванию, и было отмечено небольшое преобладание женского пола (55 %). Данные о возрастных особенностях, половой предрасположенности и локализациях заболевания в настоящем исследовании совпадают с данными литературного обзора [1, 20, 48, 51, 52, 70, 150, 153]. Поскольку лечение для пациентов с редкими локализациями ГКО ограничено как самой локализацией, так и малым количеством наблюдений, в данной работе было важным оценить результаты их лечения. И, несмотря на низкую частоту (не более 3 %), пациенты с данными локализациями не были исключены из исследования. Наиболее частая стадия заболевания по классификации Campanacci была III и составила 62,7 %, II стадия – 34,6 % и I стадия заболевания – 2 %. При сравнении II и III стадий заболевания частота встречаемости патологических переломов имела одинаковые значения, как и наиболее частая локализация опухолевого поражения, однако при II стадии заболевания не наблюдались случаи метастазирования заболевания в легкие.

В настоящем исследовании метастазы гигантоклеточной опухоли первично были выявлены в 3,1 % случаев, что совпадает с данными мировой литературы (2-3 %), однако, эти данные на территории РФ представлены впервые [37]. Во всех случаях метастазы локализовались в легких, в одном случае помимо легких наблюдались метастазы в лимфатические узлы средостения. Случаев смерти среди пациентов с метастазами заболевания при среднем времени наблюдения $56 \pm 52,2$ месяцев (от 2 до 312 мес) выявлено не было, а общая выживаемость соответствует выживаемости пациентов третьей группы (5-летняя общая выживаемость составила $98,9 \pm 0,7$ %).

Диагноз первично злокачественной ГКО установлен в 1,4 % случаев, что впервые представлено на территории РФ и соответствует данным обзора мировой литературы. Акцент в терминологии на первично злокачественную ГКО делается, в первую очередь для того, чтобы обозначить исключение у данных пациентов рентгенологических, гистологических и клинических признаков злокачественной трансформации опухоли в саркому. Диагноз вторично злокачественной опухоли установлен в 1 % случаев. Оценить общую выживаемость пациентов с первично и

вторично злокачественной гигантоклеточной опухолью сложно в виду малого количества наблюдений, при этом один случай смерти зарегистрирован при вторично злокачественной гигантоклеточной опухоли, которая трансформировалась в остеосаркому. У пациентов, которым в анамнезе проводилась лучевая терапия, не наблюдалось злокачественной трансформации опухоли или появления метастазов. Однако, нельзя не отметить, что наблюдения пациентов с ГКО, которым была выполнена ЛТ как по месту жительства, так и в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, единичны (2,4 %, 7/295).

По данным канцер-регистра Швеции (1983–2011 г.) «злокачественная гигантоклеточная опухоль кости» составляет до 8 % от всех случаев ГКО [3]. Не ясно, в какой степени эти случаи представляют собой истинную трансформацию доброкачественной ГКО в злокачественную. В работе Zhang J. с соавт. был проведен метаанализ четырех крупных исследований [48]. Частота встречаемости злокачественной ГКО из 2315 случаев составила 4 %, из них 1,6 % представлял собой первично злокачественную ГКО и 2,4 % – вторично. В работе Bertoni F. с соавт. однолетняя, пятилетняя и десятилетняя общая выживаемость в группе из 325 пациентов составила 94,3 % (95 % ДИ: 91,7-96,8), 82,3 % (95 % ДИ: 77,9-86,6) и 80,1 % (95 % ДИ: 75,4-84,7) соответственно [49].

Пятилетняя и двадцатилетняя общая выживаемость пациентов с гигантоклеточной опухолью кости в настоящем исследовании составила $98,3 \pm 0.9$ % и $84,3 \pm 13.0$ % соответственно, медиана не достигнута (Рисунок 4.1). Такие результаты объясняются в целом доброкачественным течением заболевания.

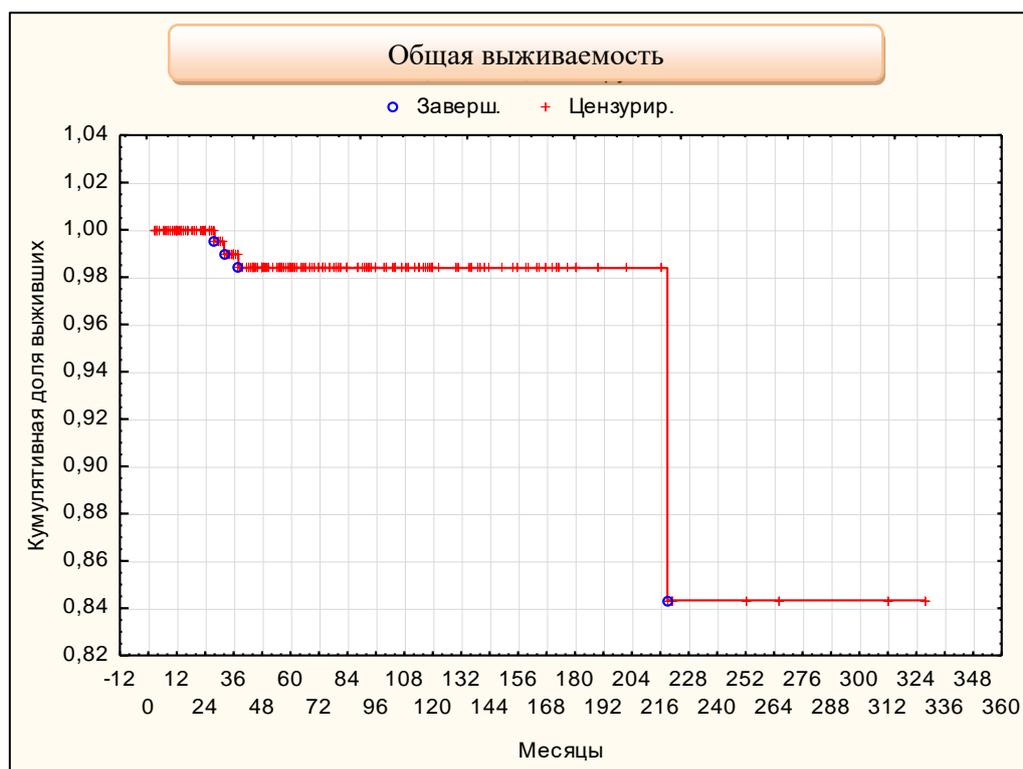


Рисунок 4.1 – Общая выживаемость пациентов с гигантоклеточной опухолью кости

Вторая задача. Согласно поставленным в исследовании задачам в данной работе было выделено несколько факторов, которые могут влиять на появление рецидива заболевания или метастазов. Среди них был введен новый термин для дополнительной характеристики локализации заболевания. В работе представлен широкий спектр анатомических локализаций, при которых выполнение радикальной операции не всегда возможно и может привести к ухудшению качества жизни. Поэтому был введен термин «анатомически сложной локализации» заболевания, который подразумевает не только снижение функционального результата, но и возможные осложнения при выполнении операции в радикальном объеме.

Согласно второй задаче исследования, были проанализированы результаты только хирургического лечения гигантоклеточной опухоли кости. Частота местного рецидива в первой группе вне зависимости от объема операции составила 18,1 %. Среднее время до развития местного рецидива в первой группе

составило $31,4 \pm 36,6$ месяца (от 1 до 144 мес), что соответствует данным мировой литературы. Частота местного рецидива при нерадикальном хирургическом лечении в первой группе составила 53,6 % (15/28). Медиана времени до развития рецидива при нерадикальном хирургическом лечении в первой группе составила 23 месяца (95 % ДИ: 17,5-28,5). При этом в большинстве (56,7 %) случаев превалировало выполнение эксскохлеации с аллопластикой (включая костный цемент и биокompозитный материал). Представленные результаты демонстрируют меньшую частоту местного рецидива, по сравнению с данными мировой литературы, где аналогичная частота соответствовала выполнению эксскохлеации без местной обработки ложа опухоли. Данные результаты могут быть объяснены объединением всех вариантов нерадикального хирургического лечения для выполнения сложных статистических расчетов и анализа результатов лечения.

В работе Valke M. с соавт. частота развития местного рецидива заболевания в течение первых двух лет наблюдения составила 69,7 %, что, на первый взгляд, выше по сравнению с настоящими результатами. Среднее время до развития рецидива опухоли составило 22 месяца (1.6–172.2). Однако, худшие результаты наблюдались при выполнении только эксскохлеации опухоли без местной обработки ложа опухоли и краевой резекции, частота рецидива опухоли составила 58,8 % и 66,7 % соответственно. В настоящем исследовании частота местного рецидива при краевой резекции в первой группе составила 55,5 %. Применение местного адьюванта в различных комбинациях (ПММА, бор, перекись водорода) снижало риск развития рецидива максимально до 21,7 %. При выполнении радикальной операции в работе Valke M. с соавт. рецидивов заболевания не выявлено. Превалируют наиболее характерные для ГКО локализации поражения: дистальный отдел бедренной кости, проксимальный отдел большеберцовой кости, дистальный отдел лучевой и проксимальный отдел плечевой кости. Что также наблюдается в первой группе настоящего исследования, где стандартная локализация заболевания составила 78 %. В работе Valke M. с соавт. в 10,5 % случаев после хирургического лечения отмечалось появление метастазов в легкие,

что несколько выше по сравнению с результатами настоящего исследования (6,2 %).

Частота местного рецидива при радикальном хирургическом лечении в первой группе составила 12,5 %, что, в принципе, входит в диапазон частоты рецидива после радикального хирургического лечения по данным мировой литературы, но все же выше ожидаемых результатов. Медиана времени до развития местного рецидива при радикальном хирургическом лечении в первой группе настоящего исследования не достигнута, среднее время составило $44,2 \pm 43,9$ месяца (от 4 до 144 мес). Чаще всего местные рецидивы при выполнении радикального хирургического лечения имели имплантационный характер опухоли в области послеоперационного рубца. В ретроспективном исследовании Becker W.T. с соавт. с десятилетним наблюдением 384 случаев первичной и рецидивной ГКО частота рецидивов после радикальной операции составила 2 % [82]. Среднее время до развития рецидива составило $16,4 \pm 16$ месяца. В работе авторов на появление рецидива заболевания не повлияло наличие предшествующего хирургического лечения, т.е. результаты хирургического лечения рецидивирующей ГКО статистически не отличались от результатов первичной ГКО, даже при наличии внекостного компонента опухоли (III стадии по классификации Campanacci). Частота рецидива заболевания после эксскохлеации первичной опухоли без применения адьювантов (55 %) была выше по сравнению с эксскохлеацией рецидивной опухоли (39 %) ($p = 0,033$). Однако данные результаты скорее всего связаны с необходимостью выполнения более обширных операций при рецидиве заболевания.

В настоящем исследовании при анализе результатов нерадикального хирургического лечения в первой группе отмечается значительное уменьшение медианы до развития рецидива при сравнении с медианой после нерадикального хирургического лечения, выполненного по месту жительства. Медиана времени до развития рецидива после лечения, выполненного по месту жительства, составила 8 месяцев (95 % ДИ: 4,8-11,2). Это может говорить о важности лечения редких заболеваний в специализированных центрах. Однако сам

предшествующий анамнез, как самостоятельный фактор влияния на последующие рецидивы заболевания, как при однофакторном, так и при многофакторном анализе, не оказал достоверной значимости ($p > 0,05$).

Если говорить в общем о влиянии факторов на рецидив заболевания при хирургическом лечении в первой группе, по сравнению с данными мировой литературы, то при однофакторном анализе выявлено, что важным фактором является анатомически сложная локализация заболевания вне зависимости от отдела скелета, в том числе при осевом скелете. Такие результаты могут быть объяснены редкой встречаемостью сложных локализаций, и возможным предпочтением для них других методов лечения. Однако с развитием новых методик по замещению дефекта, например, при поражении верхних конечностей, а именно дистального отдела лучевой кости, стало возможным хирургическое лечение, которое, тем не менее, очевидно, не является достаточным как самостоятельный метод.

Выявлено, что при многофакторном анализе сохраняется влияние только объема операции, тогда как анатомически сложная локализация становится незначимой, но, так как $p = 0,0567$, т.е. немного выше 0,05, то на влияние этого фактора в развитии рецидива заболевания все-таки стоит обратить внимание. Не выявлено влияния на рецидив заболевания таких факторов, как предшествующее хирургическое лечение, стадия заболевания по Campanacci, патологический перелом, возраст или пол пациента. Что подтверждается данными других исследований.

В метаанализе опубликованном в 2015 г. были проанализированы результаты лечения 3215 пациентов с ГКО, из них 18 % – с патологическим переломом на момент постановки диагноза. Исследование не показало различий в частоте рецидивов у пациентов с патологическим переломом между двумя вариантами лечения: резекцией и экскохеацией [92]. В ретроспективном исследовании Salunke A.A с соавт. частота рецидивов была выше у пациентов с внекостным распространением (29 %) [92]. В некоторых исследованиях отмечалось, что при выполнении экскохеации, частота рецидивов у пациентов с

внекостным распространением достигает 36 %, и она может быть выше при определенных локализациях поражения, таких как дистальный отдел лучевой кости и проксимальный отдел бедренной кости [8, 80, 83, 84, 89, 90]. Однако, впервые в настоящем исследовании выявлено влияние именно анатомически сложной локализации заболевания на рецидив гигантоклеточной опухоли кости.

Выявлено, что на развитие осложнения в первой группе влияет анатомически сложная локализация заболевания в верхних или нижних конечностях и хирургическое лечение в радикальном объеме ($p < 0,05$). Соответственно представленным данным выполнение только хирургического лечения в радикальном объеме при анатомически сложных локализациях заболевания в верхних или нижних конечностях сопряжено с высоким риском хирургических осложнений.

В настоящее время, с учетом общей тенденции к улучшению функционального результата после операции, при планировании хирургического лечения предпочтение отдается менее обширным вмешательствам. Однако, такой выбор несет за собой высокий риск местного рецидива. Тем не менее, в индивидуальном порядке возможно выполнение эксхонлеации опухоли с применением местного адьюванта или комбинированного лечения, если такой подход может улучшить функциональные результаты, и если пациенты будут проинформированы о потенциально более высоком риске развития рецидива. С учетом появления деносуаба, объектом изучения многих исследований, в том числе данной работы, является его эффективность в предоперационном режиме.

Третья задача. Согласно третьей задаче исследования, были проанализированы результаты комбинированного лечения пациентов с резектабельной гигантоклеточной опухолью кости. Частота местного рецидива при комбинированном лечении вне зависимости от объема операции составила 29,2 %. Среднее время до развития местного рецидива при хирургическом лечении во второй группе составило $10,3 \pm 2,6$ месяца (от 2 до 53 мес). Частота местного рецидива при нерадикальном хирургическом лечении во второй группе составила 57,6 %. Медиана времени до развития рецидива при нерадикальном

хирургическом лечении во второй группе составила 12 месяцев (95 % ДИ: 7,5-16,5). В основном (78,8 %) нерадикальное хирургическое лечение представлено эксскохлеацией опухоли с аллопластикой дефекта (костным цементом или биокompозитным материалом), поэтому частота рецидива и медиана для эксскохлеации практически сопоставимы с результатами нерадикального хирургического лечения. Рецидивов заболевания при радикальном хирургическом лечении во второй группе не выявлено.

Если говорить о сравнении результатов комбинированного лечения с данными литературного обзора, то в открытом исследовании II фазы при среднем послеоперационном периоде наблюдения в 14 месяцев частота рецидива после хирургического лечения (преимущественно эксскохлеации) составила 15 % [34]. Однако, в двух случаях рецидив заболевания наблюдался после резекции опухоли единым блоком, а в одном – после резекции кости. Поэтому несмотря на то, что частота рецидива в настоящем исследовании выше, чем при в исследовании II фазы, результат радикального хирургического лечения хуже. При этом время наблюдения в исследованиях не сопоставимо: в настоящей работе оно практически в пять раз больше. Поэтому, возможно, частота рецидива заболевания при более долгом наблюдении будет, соответственно, больше. Также отмечалось большее соотношение пациентов с локализацией заболевания в аппендикулярном скелете (85 %). Однако в своей работе авторы рассматривают предоперационную терапию деносуабом как важную опцию для пациентов с резектабельной ГКО кости. Она позволила избежать немедленного хирургического вмешательства, контролировать заболевание или достичь эквивалентных хирургических результатов при менее травматичных операциях.

При сравнении результатов нерадикального хирургического лечения во второй группе с данными мировой литературы, отмечается некоторое соответствие. В работе Egraní с соавт. при медиане наблюдения 42,1 месяца частота рецидивов после комбинированного лечения и эксскохлеации опухоли составила 60 % [86]. Однако в своей работе авторы предполагают, что меньше

применение местной обработки ложа опухоли фенолом ($p < 0,0001$) могло повлиять на результаты в пользу группы с хирургическим лечением.

При сравнении с результатами хирургического лечения в первой группе частота рецидива заболевания вне зависимости от объема операции во второй группе больше (18,1 % для первой группы и 29,2 % для второй). Был проведен анализ статистической значимости полученных результатов, который подтвердил, что увеличение частоты рецидива ГКО во второй группе статистически не значимо. Причина может скрываться в сдвиге соотношения пациентов в сторону анатомически сложных локализаций во второй группе (58,5 %) и, соответственно, в сторону нерадикального хирургического лечения. Стоит отметить, что ранее хирургическое лечение пациентов с анатомически сложными локализациями было значительно ограничено. Был проведен дополнительный анализ в соответствии с объемом операции. Выявлено, что при нерадикальном хирургическом лечении увеличение частоты местного рецидива во второй группе на 4 % статистически незначимо ($p > 0,05$). А снижение частоты местного рецидива при радикальном хирургическом лечении во второй группе статистически значимо и составляет 0 % ($p < 0,05$). Таким образом, можно предположить о влиянии комбинированного метода лечения гигантоклеточной опухоли кости на снижение риска развития местного рецидива заболевания с учетом объема операции.

Выявлено, что на появление рецидива заболевания при только хирургическом лечении ГКО кости влияет анатомически сложная локализация заболевания и нерадикально выполненный объем хирургического лечения, а при комбинированном лечении – только объем хирургического лечения ($p < 0,05$). Что также подтверждает предположение о смещении во второй группе в сторону анатомически сложных локализаций заболевания. В отличие от других работ, влияние на рецидив заболевания при комбинированном лечении во второй группе предшествующего анамнеза, стадии заболевания по Campanacci, возраста или пола пациента не выявлено [29, 53]. Влияние анатомически сложной локализации

заболевания на рецидив при комбинированном лечении гигантоклеточной опухоли представлено впервые.

По критериям RECIST 1.1 стабилизация заболевания наступала в 80 % случаев при первом контрольном обследовании (6 введений деносумаба), и в 100 % – при втором (9 введений деносумаба). Таким образом, стабилизация заболевания в среднем была достигнута при 7 ± 1 введениях. Среднее количество введений деносумаба составило 15 ± 8 (от 6 до 50) введений. Сокращения в размерах опухоли более 30 % не наблюдалось, как и прогрессирования заболевания на терапии в целом. Однако после прекращения изменения размеров опухоли отмечалось изменение ее структуры: остановка лизиса кости, появление склеротического ободка по периферии образования, утолщение кортикального слоя, формирование новой костной ткани по типу костных балок. Похожая рентгенологическая динамика была выделена в исследовании фазы II [34]. При средней продолжительности предоперационной терапии деносумабом в течение 14,2 месяцев (12,0–17,7), что соответствует 17 введениям препарата, лечение деносумабом привело к радиологически зафиксированным признакам остановки лизиса кости и развития новой внутриочаговой кальцинации (измеряемой как увеличение плотности на компьютерной томографии), увеличения толщины кортикального слоя кости и общего уменьшения размера поражения.

Стоит отметить, что во многих исследованиях для оценки эффекта лечения деносумабом применялись такие классификации, как RECIST 1.1, EORTC (The European Organization for Research and Treatment of Cancer) и Choi, учитывая, таким образом, не только изменение размеров опухоли, но и изменение ее плотности. Несмотря на очевидную удобность и распространенность применения данных классификаций для оценки эффекта лекарственного лечения, следует учитывать, что данные классификации были разработаны в основном для оценки химиотерапевтического лечения солидных опухолей, тогда как в данном случае речь идет об остеомодулирующей таргетной терапии доброкачественного заболевания костей. Вопрос рентгенологических изменений ГКО на фоне терапии

деносумабом, их интерпретации и общей оценки в настоящий момент остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения.

В настоящей работе, впервые был введен термин стабилизации эффекта, который отражает прекращение рентгенологических изменений на фоне терапии деносумабом, и подразумевает не только прекращение изменения размеров опухоли, но и ее структуры. Введение этого термина было необходимо для адекватной рентгенологической и клинической оценки терапии деносумабом. Таким образом, стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным была в среднем достигнута при 11 ± 5 (от 6 до 39) введениях.

В исследовании Urakawa с соавт. частота рецидивов при неoadьювантной терапии и эксхолеации опухоли составила 28,6 % [129]. Медиана времени до развития рецидива составила 15,5 месяцев (от 5 до 69 мес) при эксхолеации опухоли, а сохранение суставов было достигнуто в 86,7 % случаев. В данной работе впервые было выдвинуто предположение о влиянии длительной неoadьювантной терапии деносумабом на снижение рецидива заболевания. Введение деносуаба неoadьювантно более пяти раз было достоверно связано с уменьшением частоты местных рецидивов ($p < 0,05$).

Выявлено, что при нерадикальном хирургическом лечении лучшие результаты лечения во второй группе отмечаются при стабилизации эффекта на 15 введениях деносуаба. А при назначении дополнительных введений деносуаба до суммарно 18 введений или более, получены наилучшие онкологические результаты. Таким образом, дополнительные введения деносуаба после стабилизации эффекта должны обеспечивать минимальный риск появления рецидива после нерадикальной операции. Для подтверждения данной гипотезы с помощью бинарной логистической регрессии была исследована зависимость наличия или отсутствия рецидива от стабилизации эффекта и дополнительного количества введений. По данным настоящего исследования выбранные независимые переменные, а именно – количество введений при стабилизации эффекта и дополнительное количество введений, статистически значимо влияют на появление рецидива заболевания ($p < 0,01$). При

помощи формулы (2) для логистической модели, адаптированной под настоящее исследование, было получено дополнительное число введений деносумаба после стабилизации эффекта, которое исключает появление рецидива. Проводя аналогичные вычисления для реальных значений числа введений до стабилизации, были представлены рекомендации о дополнительных введениях деносумаба в зависимости от стабилизации эффекта. Так, при шести введениях до стабилизации, число дополнительных введений больше в 2,5 раза. Вместе с тем, при числе введений до стабилизации, больших или равных 18, дополнительные введения не требуются. Таким образом, общее число введений деносумаба при отсутствии рецидива должно быть в любом случае не менее 18. Аналогов представленных результатов по данным обзора мировой литературы нет.

В данной работе впервые представлены результаты, статистически подтверждающие эффективность длительной неoadьювантной терапии деносумабом, и определено минимальное количество введений деносумаба, снижающее риск развития рецидива заболевания при операциях, выполненных в нерадикальном объеме. Акцент на данном результате принципиально важен, поскольку, несмотря на увеличение частоты рецидива (статистически не значимой, $p > 0,05$), комбинированное лечение пациентов с анатомически сложной локализацией ГКО является предпочтительным методом, особенно при высоких рисках послеоперационных осложнений при радикальном объеме хирургического вмешательства. Однако, с учетом редкости случаев поражения ГКО осевого скелета, требуется дальнейшее изучение эффективности комбинированного метода лечения, с учетом развивающихся аддитивных технологий в реконструктивной хирургии.

При радикальном хирургическом лечении среднее количество введений деносумаба неoadьювантно составило 14 ± 6 введений, а стабилизация эффекта наступала в среднем на 11 ± 4 введениях деносумаба. При этом рецидивов заболевания выявлено не было. В соответствии с полученными данными можно предположить, что в случае планирования радикального объема операции

длительности предоперационной терапии деносумабом до стабилизации эффекта достаточно, и дополнительные введения не требуются.

С учетом полученных результатов были оценены дополнительные факторы, которые могли повлиять на развитие рецидива заболевания, а именно элиминация гигантских клеток опухоли. Сложностью в оценке эффекта от лечения деносумабом являются изменения в послеоперационном материале, а также их интерпретация. Первоначальное предположение было основано на значимости лечебного патоморфоза и степени некроза опухолевой ткани при лечении злокачественных костных сарком (например, классическая остеосаркома или саркома Юинга кости), когда прогноз общей выживаемости значительно выше при некрозе опухолевой ткани (более 90–95 %), что также говорит об эффективности предоперационной химиотерапии.

В большинстве исследований при оценке гистологических изменений в ГКО до и после лечения было продемонстрировано либо полное отсутствие остеокластоподобных гигантских клеток, либо их заметная регрессия [33]. Также сообщалось об уменьшении популяции опухолевых стромальных/веретенообразных клеток с заметным снижением RANKL-положительных стромальных клеток. Описывается наличие либо реактивного образования кости, либо обильного коллагенового матрикса. Изменения также наблюдаются и в отдаленных отсевах ГКО. Так, в одной работе авторы обнаружили образование эктопического остеоида при биопсии очага в легком у пациента, получавшего деносумаб. В нескольких исследованиях описан воспалительный клеточный компонент, состоящий из мононуклеарных клеток, преимущественно лимфоцитов и гистиоцитов, на фоне тех или иных изменений [33].

При этом изменения могут быть настолько выражены, что при сравнении гистологического материала после терапии деносумабом с материалом до начала лечения 2 образца могут не иметь никакого сходства, что, вероятно, приводит к ошибочному заключению, поскольку материал после терапии путают со злокачественными опухолями. В работе J. Wojcik с соавт. исследовали девять

случаев ГКО, при которых пациенты получали терапию деносуабом [151]. При гистологическом изучении образцов опухоли была выявлена морфологическая схожесть со злокачественными новообразованиями.

Одним из возможных объяснений таких выраженных гистологических изменений, вызванных деносуабом, является сдвиг в балансе от RANK-опосредованной резорбции кости к образованию кости, индуцированному стромальными клетками на фоне терапии деносуабом. В физиологических условиях именно остеокласты вызывают образование остеобластов с помощью различных факторов роста, включая TGF- β (transforming growth factor beta) и IGF-1 (insulin-like growth factor 1) [152]. Однако в ГКО остеокласты, вероятно, подавляют остеогенную дифференцировку стромальных клеток с помощью различных факторов-посредников [44, 110]. На фоне терапии деносуабом, как созревание остеокластов от предшественников, так и их функция, блокируются за счет ингибирования связи RANK/RANKL. Следовательно, баланс формирования и резорбции костной ткани может быть сдвинут в сторону образования кости, позволяя выжившим стромальным клеткам не маскировать свою остеогенную природу в микросреде, свободной от остеокластов. Этот сдвиг, очевидно, не является терминальным, поскольку при отмене терапии деносуабом отмечается возвращение к классической гистологической картине ГКО [33].

В настоящем исследовании в 73,8 % случаев в послеоперационном материале отмечалась элиминация гигантских клеток не менее 95 %. Согласно критерию Манна-Уитни влияние степени элиминации гигантских клеток на развитие рецидива заболевания не выявлено вне зависимости от стадии заболевания по классификации Campanacci, объема операции или длительности терапии деносуабом ($p > 0,05$). Однако при сравнении с первой группой, где было выполнено только хирургическое лечение, отмечается статистически значимое влияние элиминации гигантских клеток на рецидив заболевания ($p < 0,05$) как самого фактора. Таким образом, можно предположить положительное влияние комбинированного метода лечения гигантоклеточной опухоли кости на элиминацию гигантских клеток и опосредованно на рецидив заболевания, а в

данном случае - именно влияния применения деносумаба на предоперационном этапе. Не ясно, имеется ли влияние других комбинированных методов лечения на элиминацию гигантских клеток, например предоперационной эмболизации опухоли или лучевой терапии. Данный вопрос остается открытым для будущих исследований.

Важной частью в данной работе является оценка осложнений после хирургического лечения, и в частности, радикального. Выявлено статистически значимое снижение частоты хирургических осложнений после радикального хирургического лечения во второй группе по сравнению с первой, практически в три раза ($p < 0,01$). У 140 пациентов в первой группе, не имеющих признаков рецидива заболевания, после радикального хирургического лечения в 14,2 % случаев суммарно было выполнено более двух хирургических вмешательств, не связанных с рецидивом заболевания, что не может не влиять на качество жизни пациентов. Полученные результаты по данным анализа мировой литературы представлены впервые.

При анализе результатов во второй группе выявлено, что на развитие осложнений после комбинированного лечения ГКО кости влияет только радикальный объем операции ($p < 0,05$). Данные результаты заставляют задумываться не только о выборе комбинированного лечения при анатомически сложных локализациях заболевания, в том числе в верхних и нижних конечностях, но и возможном предпочтении более щадящего объема операции. Стоит отметить, что осложнений после нерадикального хирургического лечения во второй группе не выявлено, что может косвенно говорить о лучших функциональных результатах комбинированного метода лечения, а так же сохранении качества жизни пациентов. К сожалению, ввиду недостаточных ретроспективных данных об осложнениях в первой группе после нерадикального хирургического лечения, сравнить снижение частоты осложнений после нерадикальной операции в первой и второй группе не представляется возможным.

Одной из особенностей нашей работы было то, что время до развития рецидива или осложнения в первой группе больше, чем во второй группе.

Среднее время до развития местного рецидива при хирургическом лечении во второй группе составило $10,3 \pm 2,6$ месяца (от 2 до 53 мес), тогда как среднее время до развития местного рецидива в первой группе составило $31,4 \pm 36,6$ месяца (от 1 до 144 мес). Данные результаты связаны не только с выбором более щадящего объема хирургического лечения во второй группе ($p < 0,05$), но и особенностями ретро- и проспективного сбора данных. Иными словами, во второй группе, набранной проспективно, проведение контрольных обследований после завершения лечения соблюдалось строго согласно дизайну исследования, тогда как в первой группе, набранной ретроспективно, отмечалось отклонение и некоторое несоблюдение графика обследований в сторону более редких визитов.

При анализе результатов лечения во второй группе, а именно комбинированного подхода в лечении ГКО, включающего деносумаб неoadьювантно, отмечаются статистически лучшие результаты по шкалам боли VAS и Watkins по сравнению с первой группой ($p < 0,001$). Данные результаты подтверждают эффективность комбинированного метода лечения, включающего деносумаб, в снижении болевого синдрома.

Интересными дополнительными результатами являются влияние комбинированного метода лечения на время операции и объем кровопотери. Различия во времени операции и объеме кровопотери при анатомически сложных локализациях заболевания статистически значимое при сравнении результатов первой и второй группы ($p < 0,05$). Что говорит о том, что назначение деносумаба позволяло уменьшить объем операции и уменьшало объем кровопотери. При стандартных локализациях статистически значимое различие только в объеме кровопотери ($p < 0,05$).

Обращает на себя внимание то, что при локализации заболевания в осевом скелете выполнение как радикальной, так и нерадикальной операции, несет за собой большую кровопотерю, нежели чем при других локализациях, что связано с топографо-анатомическим расположением опухоли в аксиальном и акральном отделах скелета. В первой группе при нерадикальной операции кровопотеря при локализации заболевания в осевом скелете была в два раза больше, чем при

радикальной. Такая разница может быть объяснена тем, что гигантоклеточная опухоль – это богато васкуляризированная опухоль, состоящая из кист с геморрагическим содержимым, поэтому при выполнении экскохлеации или краевой резекции опухоли, локализованной в осевом скелете, кровопотеря может быть больше, нежели чем при удалении опухоли единым блоком. Также важным моментом является тот факт, что удаление опухоли en block выполняется вне опухоли, то есть по границе здоровой анатомии, где нет патологических сосудов. Во второй группе, напротив, при локализации заболевания в осевом скелете кровопотеря при нерадикальном выполнении хирургического лечения меньше, чем при радикальном. Такое отличие подтверждает эффективность неoadьювантной терапии деносумабом, которая снижает кровоснабжение опухоли и уменьшает кровопотерю во время операции.

Таким образом, в группе комбинированного лечения отмечаются статистически значимо лучшие результаты лечения с учетом объема операции. Такие результаты могут косвенно говорить о лучшем качестве жизни пациентов с резектабельной ГКО кости. Еще одним важным результатом в группе комбинированного лечения является отсутствие появления метастазов после завершения лечения.

Четвертая задача. Согласно четвертой задаче исследования, были проанализированы результаты длительного лечения пациентов с нерезектабельной гигантоклеточной опухолью кости и/или метастазами заболевания. В третьей группе представлены результаты длительного контроля роста опухоли, который, согласно критериям RECIST 1.1, при непрерывной терапии и среднем времени наблюдения $30,6 \pm 22,6$ месяца составил 100 %. Подтверждается клиническая эффективность деносумаба в виде снижения болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins и улучшения общего состояния по шкале Карновского ($p < 0,001$). Выявлено, что 5-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания для третьей группы составила 70,1 % (95 % ДИ: 55,7-88,0), однако прогрессирование выявлено только в тех случаях, где были нарушения в протоколе введения препарата или отмена терапии.

В клиническом исследовании II фазы (D. Thomas с соавт.) с участием 37 пациентов с рецидивом неоперабельной ГКО кости (в том числе 9 пациентов с метастазами в легкие) у 86 % (95 % ДИ: 70–95 %) пациентов был объективный ответ на терапию, который определялся как элиминация ≥ 90 % гигантских клеток при гистологической оценке материала биопсии (или операционного, если операция все же была выполнена) или отсутствие признаков рентгенологического прогрессирования контрольного очага до 25 недель наблюдения [78]. В настоящем исследовании полученные результаты несколько лучше. Причина может быть в выбранной оценке эффективности без учета степени элиминации гигантских клеток. Отсутствие влияния степени элиминации гигантских клеток было доказано при анализе результатов второй группы настоящего исследования. В своей работе авторы, помимо оценки эффекта по критериям RECIST 1.1. и Choi, также оценивали снижение метаболической активности опухоли по ПЭТ, не исключая, что существующих в настоящее время методов оценки может быть не достаточно.

В настоящем исследовании выявлено, что при интервалах более 6 месяцев или отмене терапии в 69,2 % случаев наблюдалось прогрессирование заболевания в виде продолженного роста. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования заболевания для подгруппы с нарушением введения или отмены терапии составила 10 % (95 % ДИ: 15,5-64,1). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 18 месяцев. Поэтому в данной работе для пациентов с нерезектабельной гигантоклеточной опухолью кости и/или с метастазами заболевания рекомендована непрерывная терапия деносумабом с переходом на поддерживающую терапию.

В работе E. Palmerini с соавт. было показано, что в среднем через 8 месяцев (от 7 до 15 мес) после прекращения введения деносумаба у 40 % пациентов с ГКО наблюдалось прогрессирование заболевания [77]. В исследовании S. Chawla с соавт. сообщили, что у 26 % неоперабельных пациентов после прекращения введения деносумаба наблюдался рецидив или прогрессирование заболевания [32]. Авторы рекомендовали сниженную дозу или менее частое введение

деносумаба для контроля роста опухоли у пациентов с неоперабельными ГКО. В настоящем исследовании отрицательной клинической или рентгенологической картины на поддерживающей терапии 1 раз в 3 месяца выявлено не было.

Как и во второй группе, отмечается несоответствие между стабилизацией заболевания и продолжающимся положительным рентгенологическим эффектом, который в среднем после стабилизации заболевания по RECIST 1.1 наблюдался еще два контрольных обследования. Стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным наступала в среднем при 12 ± 8 (от 4 до 32) введениях. Стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1 в среднем достигнута на 7 ± 1 введениях. Такие результаты подтверждают необходимость создания или модификации критериев оценки эффективности остеомодулирующей терапии для костных опухолей.

Поскольку в 77,7 % случаев поддерживающую терапию деносумабом 1 раз в 3 месяца получали пациенты с нерезектабельной и анатомически сложной локализацией заболевания (осевой скелет, крестец), а в 22,2 % случаев – при метастазах в легкие, результаты настоящего исследования подтверждают данные о возможности длительного контроля над заболеванием у пациентов с ограниченными вариантами лечения.

При этом в работе продемонстрированы лучшие результаты безопасности терапии деносумабом по сравнению с осложнениями для пациентов с метастазами заболевания в первой группе, которым до появления деносумаба выполнялись более агрессивные методы лечения. Описание отдельных случаев появления метастазов ГКО после радикального хирургического лечения в первой группе представлено в главе 3. Стоит сделать акцент на том, что попытки проведения химиотерапии или терапии интерфероном альфа приводили к гематологической токсичности 2-3 степени и астении 1-2 степени по классификации СТСАЕ 5.0, но не к желаемому клиническому или объективному ответу. В работе описан случай выполнения поэтапной атипичной резекции легкого после неэффективности химиотерапии, в данном случае пациенту было выполнено суммарно 8

хирургических вмешательств, три из них по поводу осложнений радикального хирургического лечения ГКО кости.

В третьей группе при среднем количестве введений деносумаба 25 ± 16 (от 4 до 85) введений выявлен один случай (2,5 %) гипокальциемии, других отклонений не выявлено. Во второй группе было зарегистрировано 2 случая (3 %) остеонекроза нижней челюсти и гипокальциемии. В исследовании, опубликованном в 2019 г. S. Chawla с соавт., при наблюдении в среднем в течение 58,1 месяцев нежелательные явления при лечении деносумабом больных ГКО кости встречались редко (<5 %) и включали гипофосфатемию, остеонекроз челюсти, гипокальциемию и перелом бедренной кости, что соответствует полученным в настоящем исследовании результатам [32]. Случаев злокачественной трансформации опухоли на фоне терапии деносумабом в настоящем исследовании выявлено не было, тогда как в мировой литературе описаны отдельные клинические случаи [118]. Хотя до сих пор не ясно, существует ли определенная причинно-следственная связь между деносумабом и злокачественной трансформацией ГКО.

В третью группу набрано 15 (37,5 %) случаев с метастазами в легкие, во всех случаях у пациентов было предшествующее лечение, при этом 6 случаев перешло из первой группы после хирургического лечения. Среднее время до развития метастазов при хирургическом лечении в первой группе составило $24,6 \pm 24,0$ месяца (от 4 до 84 мес). При этом в третьей группе диагноз злокачественной гигантоклеточной опухоли выявлен не был. В исследовании Rosario M. с соавт. среднее время до появления метастазов составило 15 месяцев, в 17 из 20 случаев метастазы в легкие появились в течение 3 лет после местного рецидива [44].

Пятилетняя общая выживаемость пациентов в третьей группе составила $98,9 \pm 0,7$ %, медиана не достигнута, что подтверждает доброкачественное течение заболевания, несмотря на его распространенность. По данным последних работ общая выживаемость больных с метастазами ГКО в легкие в течение наблюдаемых 6,9 лет составляет 86,9 % (95 % ДИ: 78,0-94,2) [28, 115].

В настоящем исследовании выявлены факторы, предрасполагающие к развитию метастазов заболевания в легкие. При сравнении с данными мировой литературы, помимо подтверждения влияния нерадикальной операции в анамнезе, интересным результатом является наибольшее влияние анатомически сложной локализации заболевания в верхних конечностях по сравнению с нижними конечностями и осевым скелетом ($p < 0,05$). В то время как стадия заболевания по классификации Campanacci влияния не имеет, и с учетом данного результата стоит задуматься о пересмотре или разработке новой классификации заболевания.

В большинстве ретроспективных исследований в подавляющем большинстве случаев метастазы в легкие сопровождаются местным рецидивом [43, 44]. В исследовании Rosario M. с соавт., в 80 % случаев с метастазами заболевания их появлению предшествовал местный рецидив [44]. В другом исследовании, опубликованном ранее в 2010 г. Viswanathan S. с соавт., в 54 % случаев был зарегистрирован местный рецидив заболевания до или в момент появления метастазов [46]. Другими возможными факторами риска развития метастазов в легкие при ГКО в ряде работ были: молодой возраст (в среднем 25 лет) на момент постановки диагноза, III стадия заболевания по классификации Campanacci или Enneking, частота рецидивов в анамнезе и локализация опухоли или поражения в осевом скелете [47].

Впервые на территории РФ в данной работе прослежена непрерывная терапия деносумабом при нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости и/или метастазах заболевания, которая позволила достичь длительного контроля над заболеванием, и предложена схема поддерживающей терапии. Впервые предложены новые факторы, влияющие на появление метастазов гигантоклеточной опухоли кости.

ВЫВОДЫ

1. Выявлена высокая заболеваемость гигантоклеточной опухолью кости на третьей декаде жизни, которая составила 36,3 %. Отмечено преобладание женского пола (1:1,2). Первично злокачественная гигантоклеточная опухоль кости встречалась в 1,4 % случаев, диссеминированный процесс с метастатическим поражением легких выявлен в 3,1 % случаев.

2. Выявлено достоверное снижение частоты рецидива гигантоклеточной опухоли кости при комбинированном лечении и радикальном объеме операции по сравнению с только радикальным хирургическим лечением с 12,5 % до 0 % ($p < 0,05$). Продолжительность неoadъювантной терапии при радикальной операции соответствует количеству введений деносумаба, на котором достигнута стабилизация эффекта.

3. Нерадикальный объем операции и неoadъювантная терапия деносумабом показали практически одинаковую частоту рецидива гигантоклеточной опухоли кости по сравнению с только нерадикальным хирургическим лечением, 57,6 % и 53,6 % соответственно ($p > 0,05$). При этом длительная неoadъювантная терапия деносумабом не менее 18 введений достоверно снижает риск рецидива заболевания, с учетом стабилизации эффекта и дополнительных введений (верно предсказанные значения – 82,14 %, $p < 0,05$).

4. Анатомически сложная локализация заболевания, нерадикальный объем операции при только хирургическом лечении и нерадикальный объем операции при комбинированном лечении статистически значимо влияют на рецидив заболевания ($p < 0,05$). Отмечено статистически значимое снижение риска развития рецидива заболевания при элиминации гигантских клеток с использованием деносумаба ($p < 0,05$).

5. Радикальный объем хирургического лечения и неoadъювантная терапия деносумабом статистически значимо снижают частоту развития осложнений с 36,9 % до 12,5 % по сравнению с только радикальным хирургическим лечением ($p < 0,05$).

6. Анатомически сложная локализации заболевания в верхних, нижних конечностях и радикальный объем операции при хирургическом лечении, а при комбинированном – только радикальный объем операции статистически значимо влияют на развитие осложнений ($p < 0,05$).

7. В группе нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости и/или диссеминированном процессе непрерывная терапия деносумабом позволила достичь длительного контроля роста опухоли (100 %), в том числе при переходе на поддерживающую терапию 1 раз в три месяца; в подгруппе нарушения введения или отмене деносумаба 3-летняя ВВП составила 10 % (95 % ДИ: 15,5-64,1). При этом пятилетняя общая выживаемость пациентов с нерезектабельной гигантоклеточной опухолью кости и/или диссеминированным процессом составила $98,9 \pm 0,7$ %.

8. На развитие метастатического процесса в легких достоверно влияют нерадикальный объем операции и анатомически сложная локализация заболевания в верхних, нижних конечностях и осевом скелете ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с подозрением на гигантоклеточную опухоль кости рекомендовано лечение в профильном центре, имеющем опыт лечения данного заболевания.

2. При операбельных случаях гигантоклеточной опухоли кости на первом этапе рекомендована терапия деносумабом, однако длительность терапии определяется на основании предполагаемого объема хирургического лечения (радикальное или нерадикальное):

- При анатомически сложных локализациях заболевания, особенно в верхних или нижних конечностях, с учетом высоких рисков послеоперационных осложнений может быть рекомендовано выполнение нерадикального объема хирургического лечения. Для снижения риска местного рецидива заболевания длительность неoadьювантной терапии деносумабом в таких случаях должна быть не менее 18 введений.
- При анатомически стандартной локализации заболевания рекомендовано выполнение радикального объема операции. Длительность терапии деносумабом в таких случаях соответствует количеству введений, на котором достигнута стабилизации эффекта.

3. При неоперабельных случаях гигантоклеточной опухоли и/или наличия метастазов рекомендована длительная терапия деносумабом по схеме 120 мг подкожно в 1, 8, 15, 28 дни первого месяца, далее – 1 раз в 28 дней. При терапии более двух лет и длительной стабилизации заболевания может быть рекомендована поддерживающая терапия по схеме 1 раз в 3 месяца. При отрицательной динамике заболевания возможно рассмотрение альтернативных методов локального контроля (лучевые методы лечения, эмболизация питающих опухоль сосудов) (Рисунок 5).

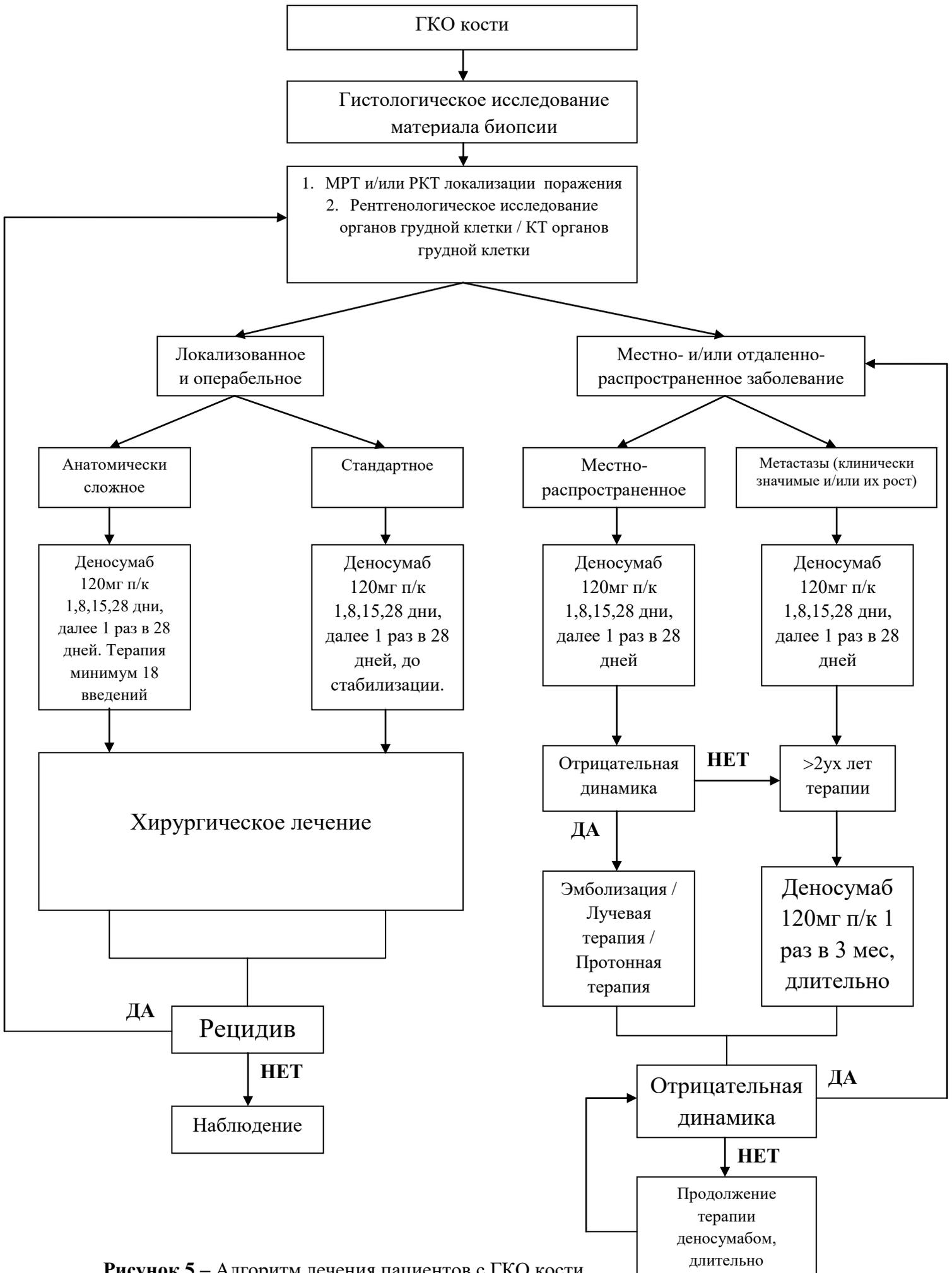


Рисунок 5 – Алгоритм лечения пациентов с ГКО кости

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AJCC	— American Joint Committee on Cancer
ASCO	— American Society of Clinical Oncology
CAP	— Cyclophosphamide, Adriamycin, Platinum
CSF1	— Colony-stimulating factor 1
H3F3A	— H3 histone family 3A
IgG2	— Immunoglobulin G2
IGF-1	— Insulin-like growth factor 1
ISOO	— International Society of Oral Oncology
EMA	— European Medicines Agency
EURAMOS	— European and American Osteosarcoma Studies
EORTC	— European Organization for Research and Treatment of
Cancer	
ESMO	— European Society for Medical Oncology
MASCC	— Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MMP-13	— Matrix metalloproteinase 13
MSTS	— Musculoskeletal Tumor Society
NCCN	— National Comprehensive Cancer Network
NK1B	— Nuclear factor 1B
ODF	— Osteoclast differentiation factor
PTH	— Parathyroid hormone
RANKL	— Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
RAS-MAPK	— Mitogen-activated protein kinase
TIRM	— Turbo inversion recovery magnitude
TNF	— Tumor necrosis factor
TGF- β	— Transforming growth factor beta
TRAIL	— Tumor necrosis factor ligand superfamily member 10
SSG	— Scandinavian Sarcoma Group
SE	— Spin-echo
SUV	— Standardized uptake value

VAS	— Visual Analog Scale
FDA	— Food and Drug Administration
ВИ	— Взвешенные изображения
ВБП	— Выживаемость без прогрессирования
ВОЗ	— Всемирная Организация Здравоохранения
ГКО	— Гигантоклеточная опухоль
ДИ	— Доверительный интервал
КВД	— Количество введений деносумба
КТ	— Компьютерная томография
ЛТ	— Лучевая терапия
МРТ	— Магнитно-резонансная томография
НПВС	— Нестероидные противовоспалительные препараты
ПММА	— Полиметилметакрилат
ПХТ	— Полихимиотерапия
РФ	— Российская Федерация
РФП	— Радиофармпрепарат
СРЗНАЧ	— Среднее значение
СТОТКЛ	— Стандартное отклонение
США	— Соединенные Штаты Америки
ФДГ	— Фтордезоксиглюкоза
ФО	— Федеральный округ
ХЛ	— Хирургическое лечение
ХТ	— Химиотерапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Jaffe, H.L. Giant Cell Tumor of Bone. Its Pathologic Appearance, Grading, Supposed Variants, and Treatment / H.L. Jaffe, R.B. Portis // Arch Patho – 1940. – С.993–1031.
2. Rockberg, J. Incidence Trends in the Diagnosis of Giant Cell / J. Rockberg [et al.] // Journal of Bone and Joint Surgery – 2015. – № 97(21). – С.1756–1766.
3. Amelio, J.M. Population-based study of giant cell tumor of bone in Sweden (1983-2011) / J.M. Amelio [et al.] // Cancer Epidemiology – 2016. – № 42. – С.82–89.
4. Алиев, М.Д. Современная онкоортопедия / М.Д. Алиев, Е.А. Сушенцов // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи – 2012. – № 4. – С.3–10.
5. Kallen, M.E. The 2020 WHO Classification / M.E. Kallen, J.L. Hornick // American Journal of Surgical Pathology – 2021. – № 45(1). – С.1–23.
6. Salunke, A.A. Does pathological fracture affect the rate of local recurrence in patients with a giant cell tumour of bone? A META-ANALYSIS / A.A. Salunke [et al.] // Bone Joint J – 2015. – С.97–1566.
7. Enneking, W.F. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma / W.F. Enneking, S.S. Spanier, M.A. Goodman // Clinical orthopaedics and related research – 2003. – № 415. – С.4–18.
8. Campanacci, M. Giant-cell tumor of bone / M. Campanacci, N. Baldini, S. Boriani, A. Sudanese // J Bone Joint Surg Am – 1987. – № 69(1). – С.106–14.
9. Balke, M. Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone / M. Balke [et al.] // Journal of Cancer Research and Clinical Oncology – 2009. – № 135(1). – С.149–158.
10. Simonet, W.S. Osteoprotegerin: A novel secreted protein involved in the regulation of bone density / W.S. Simonet [et al.] // Cell – 1997. – № 89(2). – С.309–319.
11. Casali, P.G. Bone sarcomas: ESMO-PaedCan-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P.G. Casali, S. Bielack, N. Abecassis, J.Y. Blay // Annals of Oncology – 2018. – № 29. – С.79–95.
12. Chawla, S. 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 / S. Chawla [et al.] // *The Lancet Oncology* – 2013. – № 14(9). – С.901–908.

13. Gouin, F. Local recurrence after curettage treatment of giant cell tumors in peripheral bones: Retrospective study by the GSF-GETO (French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups) / F. Gouin, V. Dumaine // *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research* – 2013. – № 99(6). – С.313–318.

14. Baena-Ocampo, L. del C. 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. – № 13(1). – С.16–21.

15. No Guo, W. Comparative frequency of bone sarcomas among different racial groups / W. No Guo [et al.] // *Chin Med J (Engl)* – 1999. – № 112(12). – С.1101–1105.

16. Sung, H. Giant-cell tumor of bone: analysis of two hundred and eight cases in Chinese patients / H. Sung [et al.] // *J Bone Joint Surg Am* – 1982. – № 64(5). – С.755–61.

17. Niu, X. Primary bone tumors: Epidemiologic comparison of 9200 patients treated at Beijing Ji Shui Tan Hospital, Beijing, China, with 10 165 patients at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota / X. Niu [et al.] // *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* – 2015. – № 139(9). – С.1149–1155.

18. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова – Москва: М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2020.– 252с.

19. Dhillon, M.S. Multicentric giant cell tumour of bone / M.S. Dhillon, P. Prasad // *Acta Orthopaedica Belgica* – 2007. – № 73(3). – С.289–299.

20. Gouin, F. Local recurrence after curettage treatment of giant cell tumors in peripheral bones: Retrospective study by the GSF-GETO (French Sarcoma and Bone Tumor Study Groups) / F. Gouin, V. Dumaine // *Orthopaedics and Traumatology: Surgery and Research* – 2013. – № 99(6). – С.313–318.

21. Vaishya, R. Metachronous multicentric giant cell tumour in a young woman / R. Vaishya, A.K. Agarwal, V. Vijay, A. Vaish // *BMJ Case Reports* – 2015. – № 1. – C.1–5.
22. Kim, G.S. Paget bone disease involving young adults in 3 generations of a Korean family / G.S. Kim [et al.] // *Medicine (Baltimore)* – 1997. – № 76(3). – C.157–69.
23. Rendina, D. Giant Cell Tumor and Paget's Disease of Bone in One Family: Geographic Clustering / D. Rendina [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2004. – № 421. – C.218–224.
24. Sinnott, B.P. Giant cell lesion of the jaw as a presenting feature of Noonan syndrome / B.P. Sinnott, M. Patel // *BMJ Case Reports* – 2018. – № 1. – C.2–5.
25. Karbach, J. Case report: Noonan syndrome with multiple giant cell lesions and review of the literature / J. Karbach, W. Coerdts, W. Wagner, O. Bartsch // *American Journal of Medical Genetics, Part A* – 2012. – № 158(9). – C.2283–2289.
26. Cohen, M.M. Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome / M.M. Cohen, R.J. Gorlin // *American Journal of Medical Genetics* – 1991. – № 40(2). – C.159–166.
27. Kallen, M.E. The 2020 WHO classification: What's new in soft tissue tumor pathology? / M.E. Kallen, J.L. Hornick // *American Journal of Surgical Pathology* – 2021. – № 45(1). – C.1–23.
28. Hart, R.A. A system for surgical staging and management of spine tumors. A clinical outcome study of giant cell tumors of the spine / R.A. Hart [и др.] // *Spine (Phila Pa 1976)* – 1997. – № 22(15). – C.1773–82.
29. Boriani, S. Giant cell tumor of the mobile spine: a review of 49 cases / S. Boriani [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)* – 2012. – № 37(1). – C.37–45.
30. Chan, P. An assessment of the reliability of the enneking and weinstein-boriani- biagini classifications for staging of primary spinal tumors by the spine oncology study group / P. Chan [et al.] // *Spine* – 2009. – № 34(4). – C.384–391.
31. Ueda, T. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: A multicenter phase II trial / T. Ueda [et al.] // *Annals of Oncology* – 2015. – № 26(10). – C.2149–2154.

32. Chawla, S. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study / S. Chawla [et al.] // *The Lancet Oncology* – 2019. – № 20(12). – C.1719–1729.
33. Luengo-Alonso, G. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature / G. Luengo-Alonso [et al.] // *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* – 2019. – № 139(10). – C.1339–1349.
34. Rutkowski, P. Surgical Downstaging in an Open-Label Phase II Trial of Denosumab in Patients with Giant Cell Tumor of Bone / P. Rutkowski [et al.] // *Annals of Surgical Oncology* – 2015. – № 22(9). – C.2860–2868.
35. Harrop, J.S. Aggressive “Benign” Primary Spine Neoplasms / J.S. Harrop, M.H. Schmidt, S. Boriani, C.I. Shaffrey // *Spine* – 2009. – № 34(22). – C.39–47.
36. Werner, M. Giant cell tumour of bone: Morphological, biological and histogenetical aspects / M. Werner // *International Orthopaedics* – 2006. – № 30(6). – C.484–489.
37. Donthineni, R. Metastatic behaviour of giant cell tumour of the spine / R. Donthineni, L. Boriani, O. Ofluoglu, S. Bandiera // *International Orthopaedics* – 2009. – № 33(2). – C.497–501.
38. Dominkus, M. Histologically verified lung metastases in benign giant cell tumours - 14 Cases from a single institution / M. Dominkus [et al.] // *International Orthopaedics* – 2006. – № 30(6). – C.499–504.
39. Yang, Y. Clinical characteristics and risk factors analysis of lung metastasis of benign giant cell tumor of bone / Y. Yang [et al.] // *Journal of Bone Oncology* – 2017. – № 7(2). – C.23–28.
40. Seethalakshmi, V. Metastatic giant cell tumor of bone: Are there associated factors and best treatment modalities? / V. Seethalakshmi, N.A. Jambhekar // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2010. – № 468(3). – C.827–833.
41. Osaka, S. Analysis of giant cell tumor of bone with pulmonary metastases / S. Osaka [et al.] // *Clin Orthop Relat Res* – 1997. – № 335. – C.253–61.
42. Itkin, B. Prognosis of metastatic giant cell tumor of bone in the pre-denosumab era. A systematic review and a meta-analysis / B. Itkin [et al.] // *Japanese*

Journal of Clinical Oncology – 2018. – № 48(7). – С.640–652.

43. Yang, Y. Clinical characteristics and risk factors analysis of lung metastasis of benign giant cell tumor of bone / Y. Yang [et al.] // Journal of Bone Oncology – 2017. – № 7. – С.23–28.

44. Rosario, M. Surveillance for lung metastasis from giant cell tumor of bone / M. Rosario, H.S. Kim, J.Y. Yun, I. Han // Journal of Surgical Oncology – 2017. – № 116(7). – С.907–913.

45. Siebenrock, K.A. Giant-cell tumour of bone metastasising to the lungs / K.A. Siebenrock, K.K. Unni, M.G. Rock // Journal of Bone and Joint Surgery – 1998. – № 80(1). – С.43–47.

46. Seethalakshmi, V. Metastatic giant cell tumor of bone: Are there associated factors and best treatment modalities? / V. Seethalakshmi, N.A. Jambhekar // Clinical Orthopaedics and Related Research – 2010. – № 468(3). – С.827–833.

47. Urgery, S. Risk Factors for Pulmonary Metastases from / S. Urgery [et al.] // J Bone Joint Surg Am – 2015. – № 97. – С.420–428.

48. Palmerini, E. Malignancy in Giant Cell Tumor of Bone: A Review of the Literature / E. Palmerini, P. Picci, P. Reichardt, G. Downey // Technology in cancer research & treatment – 2019. – № 18. – С.1–9.

49. Zhang, J. Survival and prognostic factors analyses in malignant giant cell tumor of bone / J. Zhang [et al.] // Research Square – 2019. – С.1–21.

50. Bertoni, F. Malignancy in giant cell tumor of bone / F. Bertoni, P. Bacchini, E.L. Staals // Cancer – 2003. – № 97(10). – С.2520–2529.

51. Rock, M. Secondary malignant giant-cell tumor of bone. Clinicopathological assessment of nineteen patients / M. Rock [et al.] // Bone Joint Surg Am – 1986. – № 68(7). – С.1073–9.

52. Sato, K. Giant cell-rich osteosarcoma: a case report / K. Sato [et al.] // Nagoya J Med Sci – 1996. – № 59(3–4). – С.151–157.

53. Егоренков, В.В. Пограничные и доброкачественные опухоли костей / В.В. Егоренков // Практическая онкология – 2010. – № 47(1). – С.37–44.

54. Махсон, А.Н. Деносуаб. Опыт применения в качестве консервативной

терапии гигантоклеточной опухоли кости / А.Н. Махсон, М.Ю. Щупак, А.В. Бондарев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи – 2014. – № 2. – С.31–38.

55. Блудов, А.Б. Гигантоклеточная опухоль кости / А.Б. Блудов [и др.] // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. – 2014. – № 1. – С.16–34.

56. Atkins, G.J. Expression of osteoclast differentiation signals by stromal elements of giant cell tumors / G.J. Atkins [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2000. – № 15(4). – С.640–649.

57. Lau, Y.S. Phenotypic and molecular studies of giant-cell tumors of bone and soft tissue / Y.S. Lau [et al.] // Human Pathology – 2005. – № 36(9). – С.945–954.

58. Atkins, G.J. RANK expression as a cell surface marker of human osteoclast precursors in peripheral blood, bone marrow, and giant cell tumors of bone / G.J. Atkins [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research – 2006. – № 21(9). – С.1339–1349.

59. Liao, T.S. Recruitment of osteoclast precursors by stromal cell derived factor-1 (SDF-1) in giant cell tumor of bone / T.S. Liao [et al.] // Journal of Orthopaedic Research – 2005. – № 23(1). – С.203–209.

60. Morgan, T. Molecular profiling of giant cell tumor of bone and the osteoclastic localization of ligand for receptor activator of nuclear factor κ B / T. Morgan [et al.] // American Journal of Pathology – 2005. – № 167(1). – С.117–128.

61. Anazawa, U. Similarities between giant cell tumor of bone, giant cell tumor of tendon sheath, and pigmented villonodular synovitis concerning ultrastructural cytochemical features of multinucleated giant cells and mononuclear stromal cells / U. Anazawa [et al.] // Ultrastructural Pathology – 2006. – № 30(3). – С.151–158.

62. Joyner, C.J. Phenotypic characterisation of mononuclear and multinucleated cells of giant cell tumour of bone / C.J. Joyner [et al.] // Bone and Mineral – 1992. – № 16(1). – С.37–48.

63. Smith, L. 20q11.1 Amplification in Giant-Cell Tumor of Bone: Array CGH, FISH, and Association with Outcome / L. Smith [et al.] // Cancer – 2006. – № 45(10). – С.957–966.

64. Moskovszky, L. Centrosome abnormalities in giant cell tumour of bone:

Possible association with chromosomal instability / L. Moskovszky [et al.] // *Modern Pathology* – 2010. – № 23(3). – C.359–366.

65. Papanastassiou, I. P53 expression as a prognostic marker in giant cell tumor of bone: a pilot study / I. Papanastassiou [et al.] // *Orthopedics* – 2010. – № 33(5). – C.1–6.

66. Dougall, W.C. RANK is essential for osteoclast and lymph node development / W.C. Dougall [et al.] // *Genes and Development* – 1999. – № 13(18). – C.2412–2424.

67. Kim, N. Diverse roles of the tumor necrosis factor family member TRANCE in skeletal physiology revealed by TRANCE deficiency and partial rescue by a lymphocyte-expressed TRANCE transgene / N. Kim [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* – 2000. – № 97(20). – C.10905–10910.

68. Ng, P.K.S. CCAAT/enhancer binding protein beta is up-regulated in giant cell tumor of bone and regulates RANKL expression / P.K.S. Ng [et al.] // *Journal of Cellular Biochemistry* – 2010. – № 110(2). – C.438–446.

69. Skubitz, K.M. Gene expression in giant-cell tumors / K.M. Skubitz [et al.] // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* – 2004. – № 144(4). – C.193–200.

70. Huang, L. Gene expression of osteoprotegerin ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF- κ B in giant cell tumor of bone: Possible involvement in tumor cell-induced osteoclast-like cell formation / L. Huang, J. Xu, D.J. Wood, M.H. Zheng // *American Journal of Pathology* – 2000. – № 156(3). – C.761–767.

71. Ahmed, A.A. Immunohistochemical detection of the receptor activator of nuclear factor Kappa B ligand and c-fos in giant cell granuloma / A.A. Ahmed, C. Dunlap // *J Oral Maxillofac Pathol* – 2016. – № 20(1). – C.47–50.

72. Lindeman, J.H.N. Cathepsin K is the principal protease in giant cell tumor of bone / J.H.N. Lindeman [et al.] // *American Journal of Pathology* – 2004. – № 165(2). – C.593–600.

73. Mak, I.W.Y. Evidence for the role of matrix metalloproteinase-13 in bone resorption by giant cell tumor of bone / I.W.Y. Mak [et al.] // *Human Pathology* – 2010. – № 41(9). – C.1320–1329.

74. Behjati, S. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone / S. Behjati [et al.] // *Nature Genetics* – 2013. – № 45(12). – С.1479–1482.

75. Fellenberg, J. Knock-down of oncohistone H3F3A-G34W counteracts the neoplastic phenotype of giant cell tumor of bone derived stromal cells / J. Fellenberg [et al.] // *Cancer Letters* – 2019. – № 448. – С.61–69.

76. Noh, B.J. Giant cell tumor of bone: updated molecular pathogenesis and tumor biology / B.J. Noh, Y.K. Park // *Human Pathology* – 2018. – № 81. – С.1–8.

77. Palmerini, E. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): For how long? / E. Palmerini [et al.] // *European Journal of Cancer* – 2017. – № 76. – С.118–124.

78. Thomas, D. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study / D. Thomas [et al.] // *The Lancet Oncology* – 2010. – № 11(3). – С.275–280.

79. Biermann, J.S. Bone Cancer. Version 1.2021. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) // Bone Cancer [Электронный ресурс]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf (accessed: 12.02.2021).

80. Klenke, F.M. Giant cell tumor of bone: Risk factors for recurrence / F.M. Klenke [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2011. – № 469(2). – С.591–599.

81. Kivioja, A.H. 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 / A.H. Kivioja [et al.] // *Acta Orthopaedica* – 2008. – № 79(1). – С.86–93.

82. Becker, W.T. Local recurrence of giant cell tumor of bone after intralesional treatment with and without adjuvant therapy / W.T. Becker [et al.] // *Journal of Bone and Joint Surgery - Series A* – 2008. – № 90(5). – С.1060–1067.

83. Montgomery, C. Giant Cell Tumor of Bone: Review of Current Literature, Evaluation, and Treatment Options / C. Montgomery, C. Couch, C.L. Emory, R.

Nicholas // *Journal of Knee Surgery* – 2019. – № 32(4). – C.331–336.

84. Mankin, H.J. Treatment of giant cell tumors with allograft transplants: A 30-year study / H.J. Mankin, F.J. Hornicek // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2005. – № 439. – C.144–150.

85. Errani, C. Denosumab May Increase the Risk of Local / C. Errani [et al.] // *J Bone Joint Surg Am* – 2018. – № 100. – C.496–504.

86. Errani, C. How safe and effective is denosumab for bone giant cell tumour? / C. Errani, S. Tsukamoto, A.F. Mavrogenis // *International Orthopaedics* – 2017. – № 41(11). – C.2397–2400.

87. Tsukamoto, S. Similar local recurrence but better function with curettage versus resection for bone giant cell tumor and pathological fracture at presentation / S. Tsukamoto [et al.] // *Journal of Surgical Oncology* – 2019. – № 119(7). – C.864–872.

88. Klenke, F.M. Recurrent giant cell tumor of long bones: Analysis of surgical management / F.M. Klenke [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2011. – № 469(4). – C.1181–1187.

89. Ghert, M. High-speed burring with and without the use of surgical adjuvants in the intralesional management of giant cell tumor of bone: A systematic review and meta-analysis / M. Ghert, H. Algawahmed, R. Turcotte, F. Farrokhyar // *Sarcoma* – 2010. – № 1. – C.1–5.

90. Nelson, D.A. Thermal effects of acrylic cementation at bone tumour sites / D.A. Nelson, M.E. Barker, B.H. Hamlin // *International Journal of Hyperthermia* – 1997. – № 13(3). – C.287–306.

91. Labs, K. Treatment of stages 2 and 3 giant-cell tumor / K. Labs, C. Perka, R.G. Schmidt // *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery* – 2001. – № 121(1–2). – C.83–86.

92. Salunke, A.A. Does pathological fracture affect the rate of local recurrence in patients with a giant cell tumour of bone?: A meta-analysis / A.A. Salunke [et al.] // *Bone and Joint Journal* – 2015. – № 97(11). – C.1566–1571.

93. Oliveira, V.C. Giant cell tumours of the small bones of the hands and feet: Long-term results of 30 patients and a systematic literature review / V.C. Oliveira [et

al.] // *Bone and Joint Journal* – 2013. – № 95(6). – C.838–845.

94. Errani, C. Giant cell tumor of the extremity: A review of 349 cases from a single institution / C. Errani [et al.] // *Cancer Treatment Reviews* – 2010. – № 36(1). – C.1–7.

95. Wang, H.C. Management of grade III giant cell tumors of bones / H.C. Wang, S.H. Chien, G.T. Lin // *Journal of Surgical Oncology* – 2005. – № 92(1). – C.46–51.

96. Lackman, R.D. Intralesional curettage for grades II and III giant cell tumors of bone / Lackman R.D. [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2005. – № 438 – C.123–127.

97. Lackman, R.D. Conservative treatment of campanacci grade III proximal humerus giant cell tumors / R.D. Lackman, E.A. Crawford, J.J. King, C.M. Ogilvie // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2009. – № 467(5). – C.1355–1359.

98. Haskell, A. Metachronous multicentric giant cell tumor: A case report and literature review / A. Haskell, O. Wodowoz, J.O. Johnston // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2003. – № 412. – C.162–168.

99. Ghert, M.A. Giant-cell tumor of the appendicular skeleton / M.A. Ghert, M. Rizzo, J.M. Harrelson, S.P. Scully // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2002. – № 400. – C.201–210.

100. Lin, P.P. Long-term follow-up of patients with giant cell tumor of the sacrum treated with selective arterial embolization / P.P. Lin [et al.] // *Cancer* – 2002. – № 95(6). – C.1317–1325.

101. Lackman, R.D. The treatment of sacral giant-cell tumours by serial arterial embolisation / R.D. Lackman, L.D. Khoury, A. Esmail, R. Donthineni-Rao // *Journal of Bone and Joint Surgery - Series B* – 2002. – № 84(6). – C.873–877.

102. Lim, C.Y. Retrospective cohort study of 68 sacral giant cell tumours treated with nerve-sparing surgery and evaluation on therapeutic benefits of denosumab therapy / C.Y. Lim [et al.] // *Bone and Joint Journal* – 2020. – № 102(2). – C.177–185.

103. Charest-Morin, R. En Bloc Resection Versus Intralesional Surgery in the Treatment of Giant Cell Tumor of the Spine / R. Charest-Morin [et al.] // *Spine* – 2017. – № 42(18). – C.1383–1390.

104. Luksanapruksa, P. Systematic Review and Meta-analysis of en Bloc Vertebrectomy Compared with Intralesional Resection for Giant Cell Tumors of the Mobile Spine / P. Luksanapruksa, J.M. Buchowski, W. Singhatanadgige, D.B. Bumpass // *Global Spine Journal* – 2016. – № 6(8). – C.798–803.

105. Shimizu, T. Total en bloc spondylectomy for primary tumors of the lumbar spine / T. Shimizu [et al.] // *Medicine (United States)* – 2018. – № 97(37). – C.2366.

106. Mohanty, S.P. The extended posterior approach for resection of sacral tumours / S.P. Mohanty, M. Pai Kanhangad, R. Kundangar // *European Spine Journal* – 2019. – № 28(6). – C.1461–1467.

107. Yokogawa, N. Total spondylectomy for Enneking stage III giant cell tumor of the mobile spine / Yokogawa N. [et al.] // *European Spine Journal* – 2018. – T. 27 – № 12 – C.3084–3091.

108. Polgreen, L.E. Denosumab Treatment of Metastatic Giant-Cell Tumor of Bone in a 10-Year-Old Girl / L.E. Polgreen [et al.] // *Journal of Clinical Oncology* – 2013. – № 31(12). – C.200–2002.

109. Goldschlager, T. Giant cell tumors of the spine: Has denosumab changed the treatment paradigm? / T. Goldschlager [et al.] // *Journal of Neurosurgery: Spine* – 2015. – № 22(5). – C.526–533.

110. Dubory, A. 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 // *Trauma, J Orthop* – 2016. – № 30(8). – C.5–6.

111. Charest-Morin, R. Benign tumors of the spine: Has new chemotherapy and interventional radiology changed the treatment paradigm? / R. Charest-Morin [et al.] // *Spine* – 2016. – № 41(20). – C.178–185.

112. Yonezawa, N. Giant cell tumor of the thoracic spine completely removed by total spondylectomy after neoadjuvant denosumab therapy / N. Yonezawa [et al.] // *European Spine Journal* – 2017. – C.1–7.

113. Luksanapruksa, P. Management of spinal giant cell tumors / P. Luksanapruksa [et al.] // *Spine Journal* – 2016. – № 16(2). – C.259–269.

114. Thomas, D.M. RANKL, denosumab, and giant cell tumor of bone / D.M.

Thomas // *Current Opinion in Oncology* – 2012. – № 24(4). – C.397–403.

115. Rifkin, W.D. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density / Rifkin W.D. // *N Engl J Med* – 2006. – T. 354 – C.2390–2391.

116. Cummings, S.R. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis / S.R. Cummings [et al.] // *Obstetrical and Gynecological Survey* – 2009. – № 64(12). – C.805–807.

117. Lipton, A. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases from solid tumors or multiple myeloma: Results from three phase III trials. / A. Lipton [et al.] // *Journal of Clinical Oncology* – 2013. – № 31(15). – C.9640.

118. Li, H. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Current Status and Pitfalls / H. Li [et al.] // *Frontiers in Oncology* – 2020. – № 10. – C.1–10.

119. Tsukamoto, S. Development of high-grade osteosarcoma in a patient with recurrent giant cell tumor of the ischium while receiving treatment with denosumab / S. Tsukamoto [et al.] // *Japanese Journal of Clinical Oncology* – 2017. – № 47(11). – C.1090–1096.

120. Ferrari-Lacraz, S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? / S. Ferrari-Lacraz, S. Ferrari // *Osteoporosis International* – 2011. – № 22(2). – C.435–446.

121. Kong, Y. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis / Y. Kong [et al.] // *Nature* – 1999. – № 397. – C.315–323.

122. Smith, M.R. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer / M.R. Smith [et al.] // *The New England Journal of Medicine* – 2009. – № 360(25). – C.2605–2615.

123. Mori, K. Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) directly modulates the gene expression profile of RANK-positive Saos-2 human osteosarcoma cells / K. Mori [et al.] // *Oncology Reports* – 2007. – № 18(6). – C.1365–1371.

124. Becker-Santos, D.D. Nuclear Factor I/B: A Master Regulator of Cell Differentiation with Paradoxical Roles in Cancer / D.D. Becker-Santos, K.M. Lonergan,

R.M. Gronostajski, W.L. Lam // EBioMedicine – 2017. – № 22. – C.2–9.

125. Hayashi, M. Osteoprotection by semaphorin 3A / M. Hayashi [et al.] // Nature – 2012. – № 485(7396). – C.69–74.

126. Behar, O. Semaphorin III is needed for normal patterning and growth of nerves, bones and heart / O. Behar [et al.] // Nature – 1996. – № 383(6600). – C.525–528.

127. Mak, I.W.Y. A translational study of the neoplastic cells of giant cell tumor of bone following neoadjuvant denosumab / I.W.Y. Mak [et al.] // Journal of Bone and Joint Surgery - American Volume – 2014. – № 96(15). – C.127.

128. Rutkowski, P. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone – Multicenter analysis outside clinical trial / P. Rutkowski [et al.] // European Journal of Surgical Oncology – 2018. – № 44(9). – C.1384–1390.

129. Urakawa, H. 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 [et al.] // World Journal of Surgical Oncology – 2018. – № 16(1). – C.1–8.

130. Traub, F. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone / F. Traub [et al.] // European Journal of Cancer – 2016. – № 59. – C.1–12.

131. Müller, D.A. Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone-a case series / D.A. Müller [et al.] // World Journal of Surgical Oncology – 2016. – № 14(1). – C.1–7.

132. Ruka, W. The megavoltage radiation therapy in treatment of patients with advanced or difficult giant cell tumors of bone / W. Ruka [et al.] // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics – 2010. – № 78(2). – C.494–498.

133. Caudell, J.J. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone / J.J. Caudell [et al.] // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics – 2003. – № 57(1). – C.158–165.

134. Chakravarti, A. Megavoltage radiation therapy for axial and inoperable giant-cell tumor of bone / A. Chakravarti [et al.] // J Bone Joint Surg Am – 1999. – №

81(11). – C.1566–1573.

135. Feigenberg, S.J. Radiation therapy for giant cell tumors of bone / S.J. Feigenberg [et al.] // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2003. – № 411. – C.207–216.

136. Malone, S. Long-term follow-up of efficacy and safety of megavoltage radiotherapy in high-risk giant cell tumors of bone / S. Malone [et al.] // *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* – 1995. – № 33(3). – C.689–694.

137. Miszczyk, L. Efficacy of radiotherapy for giant cell tumor of bone: Given either postoperatively or as sole treatment / L. Miszczyk, J. Wydmański, J. Spindel // *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* – 2001. – № 49(5). – C.1239–1242.

138. Shi, W. Radiotherapy in the management of giant cell tumor of bone / W. Shi [et al.] // *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials* – 2013. – № 36(5). – C.505–508.

139. Luther, N. Giant Cell Tumor of the Spine / N. Luther, M.H. Bilsky, R. Härtl // *Neurosurgery Clinics of North America* – 2008. – № 19(1). – C.49–55.

140. Woodard, H.Q. Postradiation sarcomas of bone / H.Q. Woodard, A.G. Huvos // *Health Physics* – 1988. – № 55(4). – C.631–636.

141. Leggon, R.E. Giant cell tumor of the pelvis and sacrum: 17 Cases and analysis of the literature / R.E. Leggon, R. Zlotecki, J. Reith, M.T. Scarborough // *Clinical Orthopaedics and Related Research* – 2004. – № 423. – C.196–207.

142. Roeder, F. Intensity modulated radiotherapy (IMRT) in benign giant cell tumors - a single institution case series and a short review of the literature / F. Roeder [et al.] // *Radiation Oncology* – 2010. – № 5(1). – C.1–7.

143. Anract, P. Malignant giant-cell tumours of bone. Clinico-pathological types and prognosis: A review of 29 cases / P. Anract [et al.] // *International Orthopaedics* – 1998. – № 22(1). – C.19–26.

144. Faisham, W.I. Aggressive giant cell tumour of bone / W.I. Faisham [et al.] // *Singapore Medical Journal* – 2006. – № 47(8). – C.679–683.

145. Stewart, D. Prolonged disease-free survival following surgical debulking and

high-dose cisplatin/doxorubicin in a patient with bulky metastases from giant cell tumor of bone refractory to “standard” chemotherapy / D. Stewart, R. Belanger, R. Benjamin // *Am J Clin Oncol* – 1995. – № 18(2). – C.144.

146. Skubitz, K.M. Giant cell tumor of the uterus: Case report and response to chemotherapy / K.M. Skubitz, J.C. Manivel // *BMC Cancer* – 2007. – № 7. – C.1–7.

147. Kaban, L.B. Adjuvant Antiangiogenic Therapy for Giant Cell Tumors of the Jaws / L.B. Kaban [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* – 2007. – № 65(10). – C.2018–2024.

148. Kaiser, U. Generalised giant-cell tumour of bone: Successful treatment of pulmonary metastases with interferon α , a case report / U. Kaiser, K. Neumann, K. Havemann // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* – 1993. – № 119(5). – C.301–303.

149. Sanjay, B.K.S. Giant cell tumour of bone with pulmonary metastases. A report of three cases / B.K.S. Sanjay, S.M. Kadhi // *International Orthopaedics* – 1998. – № 22(3). – C.200–204.

150. Tubbs, W.S. Benign Giant-Cell Tumor of Bone with Pulmonary Metastases: Clinical Findings and Radiologic Appearance of Metastases in 13 Cases / W.S. Tubbs [et al.] // *AJR* – 1992. – № 158. – C.331–334.

151. Wojcik, J. Denosumab-treated giant cell tumor of bone exhibits morphologic overlap with malignant giant cell tumor of bone / J. Wojcik [et al.] // *American Journal of Surgical Pathology* – 2016. – № 40(1). – C.72–80.

152. Charles, J.F. Osteoclasts: More than “bone eaters” / J.F. Charles, A.O. Aliprantis // *Trends in Molecular Medicine* – 2014. – № 20(8). – C.449–459.

153. Kubota, K. PDGF BB purified from osteoclasts acts as osteoblastogenesis inhibitory factor (OBIF) / K. Kubota [et al.] // *Journal of Biomolecular Techniques* – 2002. – № 13(2). – C.62–71.

154. Yamamoto, H. Diagnostic utility of histone H3.3 G34W, G34R, and G34V mutant-specific antibodies for giant cell tumors of bone / H. Yamamoto [et al.] // *Human Pathology* – 2018. – № 73. – C.41–50.