

**ТАРАРЫКОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСЕЕВНА**

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ  
ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ КОСТИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук

**Феденко Александр Александрович**

доктор медицинских наук,  
член-корреспондент РАН

**Мусаев Эльмар Расим оглы**

**Официальные оппоненты:**

**Жукова Людмила Григорьевна**, доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по онкологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы "Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы".

**Жеравин Александр Александрович**, кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательским отделом онкологии и радиотерапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «21» апреля 2022 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01 (Д 001.017.01) на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте [www.ronc.ru](http://www.ronc.ru).

Автореферат разослан «.....» ..... 2022 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Кадагидзе Заира Григорьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы и степень ее разработанности

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) является редкой местно-агрессивной остеолитической опухолью кости. Частота встречаемости ГКО по данным шведского канцер-регистра (Swedish Cancer Registry, 2016) составляет 1,3:1 000 000 населения в год. 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 (Kallen M., 2021). Несмотря на это, клиническое течение заболевания обладает местно-агрессивным характером. 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 (Kallen M., 2021).

Существуют разные подходы в лечении ГКО, среди них хирургическое лечение является предпочтительным (Алиев М. Д., 2012). 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 (Balke M., 2009). Редкость данной нозологии обуславливает недостаточность достоверных данных для определения тактики ведения пациентов.

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 (Simonet W. S., 1997). Таким препаратом является деносумаб, полностью гуманизированное моноклональное антитело IgG2 к RANK-лиганду. 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 (Casali P. G., 2018). 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 (Chawla S., 2013). Согласно

представленным данным, у 25,1 % пациентов опухоль уменьшилась в размерах в среднем через три месяца после начала лечения. Так же отмечалось, что назначение деносуаба 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 деносуаба с хирургическим лечением для снижения частоты местных рецидивов неизвестна. Еще одной областью изучения осталось долгосрочное наблюдение эффективности препарата в случае неоперабельного рецидива 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 диссеминированным заболеванием.
5. Разработать алгоритм лечения больных гигантоклеточной опухолью кости с учетом полученных результатов.

### **Методология и методы 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» Минздрава России в период с 2005 г. до 2020 г. 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.

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.

3. Третья группа представлена пациентами с нерезектабельной гигантоклеточной опухолью кости и/или диссеминированным заболеванием, 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. Оценка эффективности терапии деносумабом проводилась по критериям RECIST 1.1. 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  $p \leq 0,05$ . С помощью бинарной логистической регрессии был выполнен расчет дополнительного количества введения деносумаба неoadьювантно для исключения рецидива заболевания.

### **Научная новизна**

Впервые в рамках данной диссертационной работы изучена эффективность хирургического метода лечения и сочетания неoadьювантной терапии деносумабом с хирургическим лечением среди пациентов с резектабельной гигантоклеточной опухолью кости. При нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости и/или метастазах заболевания прослежена эффективность непрерывной терапии деносумабом. 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 деносумабом 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.

### **Личный вклад**

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной изучаемой в представленной работе теме. Автором самостоятельно выполнен сбор и анализ материала исследования, а также статистическая обработка и интерпретация полученных результатов

### **Соответствие паспорту специальности**

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия («Медицинские науки»).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Комбинированная терапия резектабельной гигантоклеточной опухоли кости, включающей неoadъювантную 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 неoadъювантная терапия деносумабом позволяет снизить риск рецидива заболевания.

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

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты, полученные при выполнении исследования, внедрены в деятельность специалистов отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии им. Академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. По теме диссертации подана заявка о выдаче патента по изобретению «Способ оптимизации

предоперационной терапии гигантоклеточной опухоли кости», номер аявки 2021129994 от 14.10.2021.

### **Апробация**

Апробация диссертации состоялась 27 апреля 2021 года на совместной научной конференции с участием онкологического отделения хирургических методов лечения № 14 (онкоортопедии), онкологического отделения хирургических методов лечения №9 (вертебральной онкологии) и онкологического отделения хирургических методов лечения №1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии, отделения пластической хирургии, онкологического отделения хирургических методов лечения №10 (опухолей головы и шеи), онкологического отделения лекарственных методов лечения №1, онкологического отделения лекарственных методов лечения №2, онкологического отделения лекарственных методов лечения №3, онкологического отделения лекарственных методов лечения №4, онкологического 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. 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.

### **Публикации**

Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме в 7 публикациях, из них в 4 статьях в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

### **Объем и структура работы**

Диссертация включает введение, 3 главы, заключение, выводы и практические рекомендации. Работа изложена на 164 страницах машинописного текста, включает 41 таблицу, 33 рисунка и 154 ссылки на литературные источники, из которых 5 – отечественные.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы 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» Минздрава России в период с 2005 г. до 2020 г. Среднее время наблюдения в исследовании составило  $56 \pm 52,2$  месяцев (от 2 до 312 мес). Все случаи согласно поставленным задачам, были разделены на три группы:

1. Первая группа представлена пациентами, которым было выполнено только хирургическое лечение.
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.
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.

Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,2. Средний возраст пациентов составил  $34,4 \pm 12,3$  года (от 18 до 77 лет). Все случаи были распределены по возрастным декадам. Частота встречаемости заболевания была наибольшей в третьей 36,3 % (107/295) и четвертой 28,5 % (84/295) декадах жизни. Диагноз первично злокачественной ГКО установлен в 1,4 % случаев. 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.

В процессе выполнения работы использованы результаты клинических, рентгенологических, ультразвуковых, цитологических и морфологических методов обследования пациентов. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Дизайн и построение научной работы отвечает требованиям научно-доказательной медицины.

## **Результаты исследования**

### **Анализ результатов лечения в первой группе**

В первую группу, согласно задачам исследования, вошли пациенты (212), которые получили в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России только хирургическое лечение. Из них 19 пациентов выбыли из-под наблюдения. 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). Частота патологических переломов составила 20,7 %, а угроза перелома наблюдалась у 0,5 % пациентов. Частота первичных пациентов с гигантоклеточной опухолью кости составила 80,7 % (171/212).

Клинический эффект лечения оценивался по шкале Карновского и оценкам болевого синдрома по шкале VAS и Watkins. В первой группе отмечается статистически значимое ( $p < 0,001$ ) как снижение болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins, так и улучшение общего состояния по шкале Карновского. В первой группе среднее время операции составило  $174,74 \pm 79,3$  мин (от 40 до 480 мин), средний объем кровопотери составил  $756,41 \pm 1051,01$  мл (от 0 до 7500 мл).

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 1). Среднее время до развития местного рецидива в первой группе составило  $31,4 \pm 36,6$  месяца (от 1 до 144 мес), медиана не достигнута.



**Рисунок 1** – Безрецидивная выживаемость пациентов в первой группе вне зависимости от объема операции

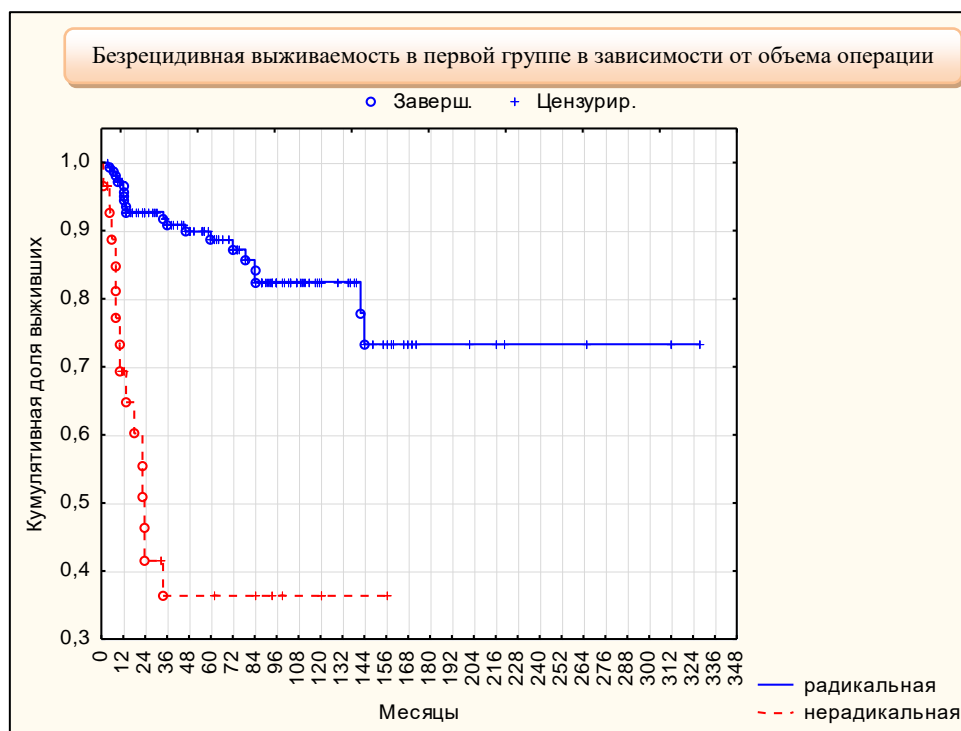
При однофакторном анализе выявлено, что на факт появления рецидива заболевания при хирургическом лечении ГКО кости влияет анатомически сложная локализация заболевания ( $p = 0,0164$ ) и нерадикально выполненный объем хирургического лечения ( $p = 0,0001$ ). Однако при многофакторном анализе сохраняется 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.

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).

Частота осложнений после хирургического лечения в первой группе составила 32,1 % (62/193). К послеоперационным осложнениям с учетом ретроспективных данных были отнесены все случаи, требующие повторного хирургического вмешательства: нестабильность эндопротеза, инфицирование раны и второй этап реконструкции. 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 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.

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



**Рисунок 2** – Сравнение безрецидивной выживаемости в зависимости от объема операции в первой группе

### 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. 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 2). Пятилетняя безрецидивная выживаемость при радикальном хирургическом лечении в первой группе составила 88,3 % (95 % ДИ: 83,6-94,6). Частота развития метастазов в легкие при радикальном хирургическом лечении в первой группе составила 6,25 % (10/160). Среднее время до развития метастазов в легкие составило  $26,4 \pm 25,6$  месяцев (от 4 до 84 мес).

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).

### Анализ результатов лечения во второй группе

Во вторую группу вошли пациенты (65), которым на первом этапе в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России была назначена неoadъювантная терапия деносумабом, а на втором этапе выполнено хирургическое лечение. Несмотря на то, что преобладание верхних и нижних конечностей сохраняется, в данной группе видно смещение в

сторону редких и анатомически сложных локализаций. Частота анатомически сложных локализаций заболевания составила 58,5 %. Частота первичных пациентов с гигантоклеточной опухолью кости составила 69,2 % (44/65), что чуть меньше чем в первой группе (80,7 %).

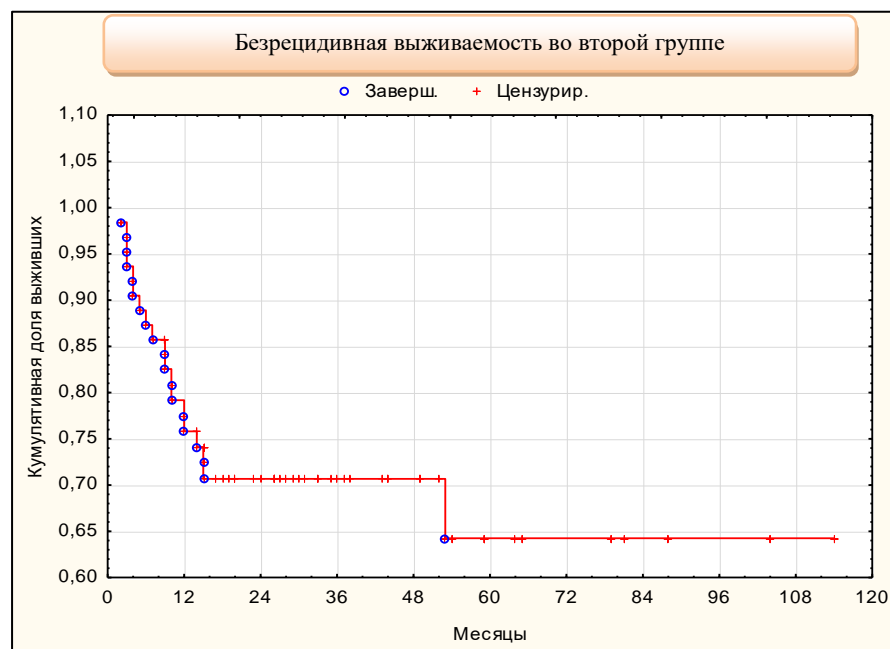
По критериям RECIST 1.1 стабилизация заболевания наступала в 80 % случаев при первом контрольном обследовании (6 введений деносумаба), и в 100 % – при втором (9 введений деносумаба). Стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1 в среднем была достигнута при  $7 \pm 1$  введениях. Сокращение опухоли в размерах более 30 % не наблюдалось, как и прогрессирования заболевания на терапии в целом. Однако после стабилизации 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  $15 \pm 8$  (от 6 до 50) введений. Стабилизация эффекта на фоне терапии по рентгенологическим и клиническим данным была в среднем достигнута при  $11 \pm 5$  (от 6 до 39) введениях. В двух случаях, что составило 3 % (2/65), выявлен остеонекроз нижней челюсти и гипокальциемия.

Во второй группе отмечается как значительное снижение болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins, так и улучшение общего состояния по шкале Карновского ( $p < 0,001$ ). При сравнении данных результатов с результатами первой группы, отмечаются лучшие результаты как по шкале Карновского, так и по VAS и Watkins. Однако статистически значимое различие выявлено только при оценке болевого синдрома по шкалам VAS и Watkins. ( $p < 0,001$ ).

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). Различие во времени операции и объеме кровопотери при анатомически сложной локализации заболевания статистически значимое при сравнении результатов первой и второй группы ( $p < 0,05$ ). При стандартных локализациях статистически значимо различие только в объеме кровопотери ( $p < 0,05$ ).

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). 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. 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. 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, и выбора не радикально выполненного объема операции.



**Рисунок 3** – Безрецидивная выживаемость пациентов во второй группе вне зависимости от объема операции

Согласно полученным результатам, рецидива заболевания при радикальном объеме операции во второй группе не наблюдалось, тогда как в первой частота развития рецидива составила 12,5 %. 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 не радикальном объеме операции во второй группе составила 57,6 %, а в первой – 53,6 %. По всем критериям статистического значимого различия частоты рецидива ГКО после не радикального объема операции во второй и первой группе нет ( $p > 0,7$ ). Как при однофакторном, так и при многофакторном анализе выявлено, что на факт появления рецидива заболевания при комбинированном лечении ГКО кости действительно влияет операция в не радикальном объеме ( $p < 0,01$ ).

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.

### **Результаты комбинированного лечения и нерадикального объема операции во второй группе и длительность неоадьювантной терапии**

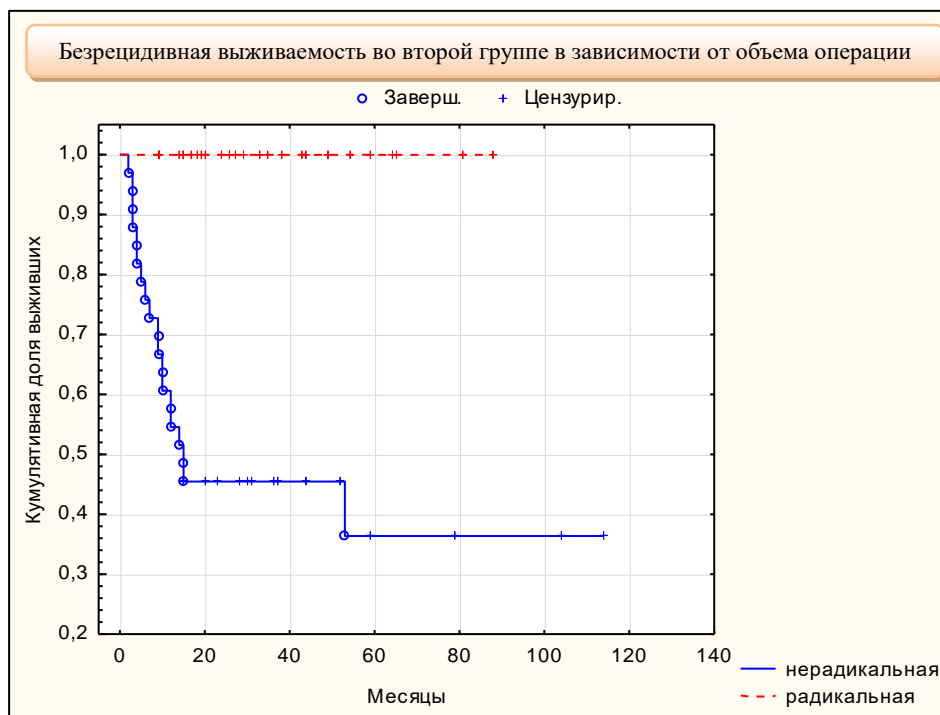
В 50,8 % (33/65) случаев ввиду анатомической локализации опухоли и объема поражения и предполагаемого хирургического лечения с соблюдением принципов абластики после неоадьювантной терапии деносумабом был выполнен нерадикальный объем операции. Частота местного рецидива при нерадикальном хирургическом 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 4). Пятилетняя безрецидивная выживаемость при нерадикальном хирургическом лечении во второй группе составила 36,2 % (95 % ДИ: 20,3-64,7).

Нерадикально выполненное хирургическое вмешательство и достигнутая стабилизация эффекта на не более чем 9 введениях деносумаба в 100 % приводили к рецидиву заболевания. При стабилизации эффекта на 9-12 введениях рецидив заболевания достигал 52,6 %. Рецидива заболевания среди пациентов, у которых была получена стабилизация эффекта на более чем 15 введениях, не наблюдалось. При назначении дополнительных введений деносумаба в случае стабилизации эффекта при терапии менее 15 введений до суммарно 18 введений и более (в среднем 18), были получены лучшие онкологические результаты (Рисунок 5). Если количество введений до стабилизации зависит только от общего состояния пациента и опухоли, то дополнительные введения деносумаба должны обеспечивать минимальный риск появления рецидива после операции.

Для подтверждения данной гипотезы с помощью бинарной логистической регрессии была исследована зависимость бинарной переменной, в данном случае наличие или отсутствие рецидива (переменная «рецидив»), от независимых интервальных переменных, в данном случае их две: стабилизация (количество введений деносумаба до операции, при которых достигается стабилизация эффекта по данным рентгенологической и клинической картины) и дополнительное количество введений деносумаба после стабилизации эффекта и до операции. Для расчетов были использованы данные 28 пациентов, у которых не было нарушений в введении деносумаба, из них у 15 есть рецидив, у 13 – нет. Логистическая модель для поставленной задачи представлена в виде следующей формулы:

$$\text{Рецидив} = \text{Fun} (B_0 + B_1 * \text{стабилизация} + B_2 * \text{дополнительно}), \quad (1)$$

где  $B_0$  – свободный член,  $B_1$  и  $B_2$  – регрессионные коэффициенты, а Fun – логистическая функция.



**Рисунок 4** – Сравнение безрецидивной выживаемости во второй группе в зависимости от объема операции



**Рисунок 5** – 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

Выбранная логистическая функция для заданной модели является наиболее распространенной и подразумевает два результата – 0 или 1, в данном случае – наличие или отсутствие рецидива заболевания. Цель первой части расчетов состоит в нахождении

регрессионных коэффициентов логистической модели по имеющимся в исследовании данным с учетом стабилизации, дополнительных введений деносуаба и рецидива заболевания (Таблица 1).

**Таблица 1** – Регрессионные коэффициенты в модели логистической регрессии согласно имеющимся в исследовании данным

	<b>В0</b>	<b>В1 - стабилизация</b>	<b>В2 - дополнительно</b>
<b>Регрессионные коэффициенты</b>	-7,572	0,603	0,347
<b>Отн.Шансов(ед. изм.)</b>	0,00051	1,827	1,415
<b>Отн.Шансов(размах)</b>		4626,636	64,322

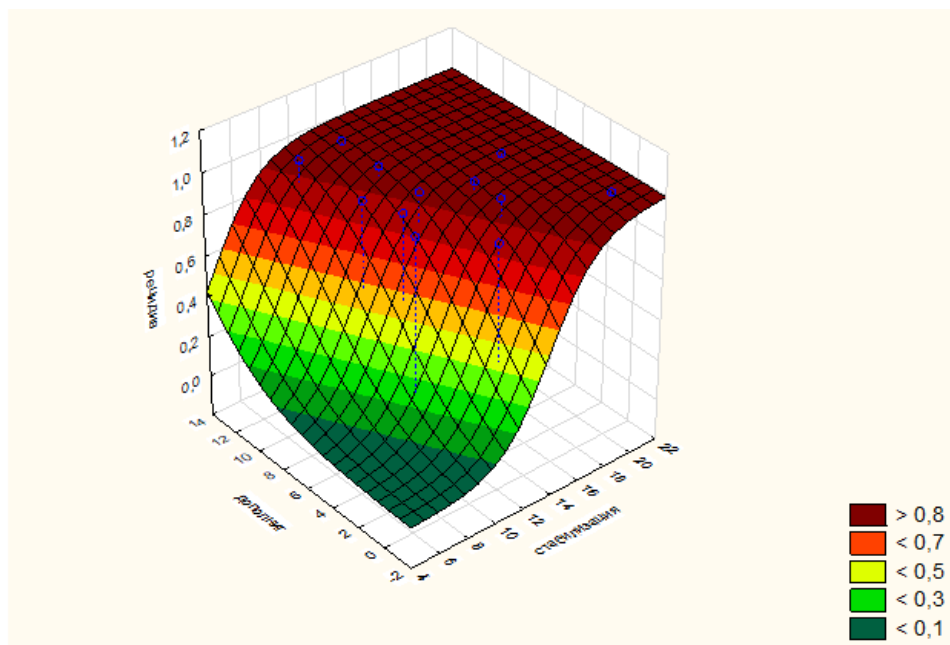
При расчетах  $p = 0,00011$ , что меньше  $0,05$ . Поэтому выбранные независимые переменные, а именно количество введений при стабилизации эффекта и дополнительное количество введений, статистически значимо влияют на появление рецидива заболевания. Возвращаясь к формуле (1) для логистической модели, 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». 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. На основании полученных данных построен график, на котором визуальна представлена вероятность появления рецидива при выбранных значениях введений деносуаба с учетом стабилизации эффекта и дополнительного количества введений препарата (Рисунок 6).





**Рисунок 6** – 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. В таблице 2 показаны 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.

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.

**Таблица 2** – Соответствие наблюдаемых и предсказанных значений развития рецидива при дополнительных введениях деносуаба

№ 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
			<b>Порог =</b>	<b>0,5</b>	<b>0,7</b>

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 деносуаба после стабилизации, которое исключает появление рецидива. Проводя аналогичные вычисления для

реальных значений числа введений до стабилизации, были получены данные о рекомендациях о дополнительных введениях деносуаба в зависимости от стабилизации заболевания (Таблица 3).

**Таблица 3** – Рекомендации о дополнительных введениях деносуаба в зависимости от стабилизации заболевания

<b>Стабилизация</b>	<b>Дополнительно</b>	<b>Всего</b>
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 деносуаба при отсутствии рецидива должно быть в любом случае не менее 18.

#### **Результаты комбинированного лечения и радикального объема операции во второй группе и длительность неoadьювантной терапии**

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. 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 деносуаба неoadьювантно составило  $14 \pm 6$  введений, а стабилизация эффекта наступала в среднем на  $11 \pm 4$  введениях деносуаба (Рисунок 7).

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).

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 ( $p < 0,05$ ). 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. По всем критериям (Фишера и Хи-квадрат) выявлено статистически значимое различие частоты осложнений при хирургическом и комбинированном лечении ( $p < 0,01$ ).



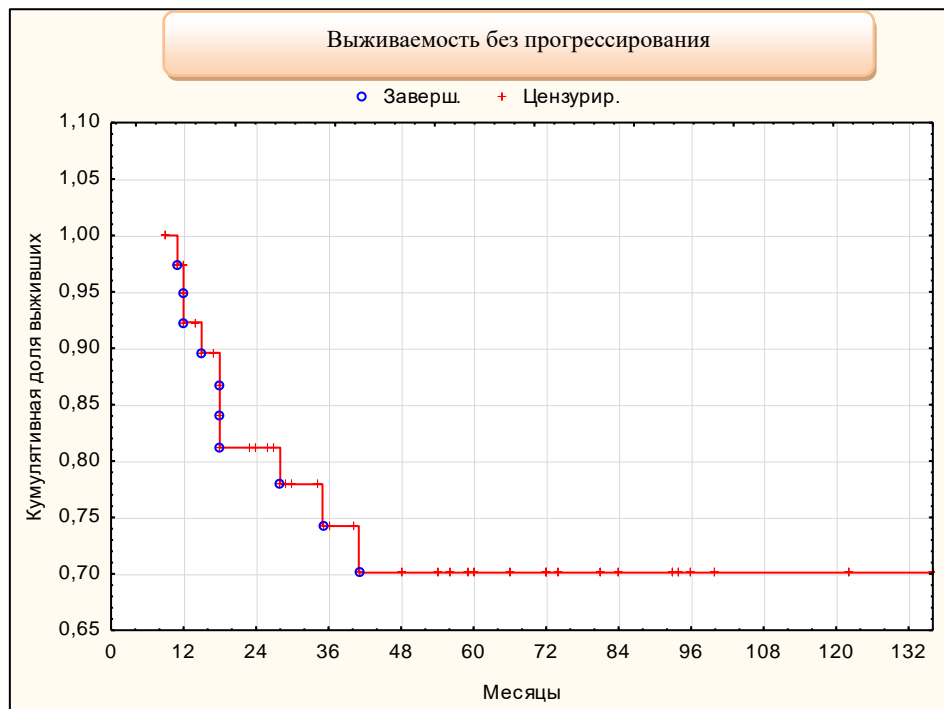
**Рисунок 7** – Гистограмма распределения пациентов с радикальным хирургическим лечением во второй группе в зависимости от количества введений деносумаба с учетом стабилизации заболевания, общего количества введений деносумаба и рецидива заболевания. Рецидивов нет

### Анализ результатов лечения в третьей группе

В третью группу вошли пациенты (40), которым в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России была назначена длительная терапия деносумабом. В основном (70 %, 28/40) в третью группу вошли пациенты с анатомически сложными локализациями заболевания, например крестец, кости таза или позвоночник. Частота первичных пациентов с гигантоклеточной опухолью кости составила 27,5 % (11/40). 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). На фоне лечения у пациентов в третьей группе отмечено снижение болевого синдрома и улучшение общего состояния по всем шкалам ( $p < 0,001$ ). 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 ( $p < 0,05$ ).

Среднее количество введений деносумаба составило  $25 \pm 16$  (от 4 до 85) введений. Стабилизация эффекта по рентгенологическим и клиническим данным наступала в среднем на  $12 \pm 8$  (от 4 до 32) введениях. А стабилизация заболевания по критериям RECIST 1.1 в среднем достигнута на  $7 \pm 1$  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 8). Среднее время до прогрессирования составило  $21 \pm 8$  месяц (от 11 до 41 мес). Пятилетняя общая выживаемость пациентов в третьей группе составила  $98,9 \pm 0,7$  %, медиана не достигнута.



**Рисунок 8** – 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). Медиана выживаемости до прогрессирования составила 18 месяцев.

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 диссеминированного 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.

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.

### **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 неoadьювантной терапии при радикальной операции соответствует количеству введений деносумаба, на котором достигнута стабилизация эффекта.

3. Нерадикальный объем операции и неoadьювантная 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 неoadьювантная 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 неoadьювантная 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 ВБП 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).

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Тарарыкова, А. А.** Роль деносумаба в комплексном лечении гигантоклеточной опухоли позвоночника: снижение частоты рецидива, сокращение времени операции и объема кровопотери / А.А. Тарарыкова, Э.Р. Мусаев, А.А. Феденко, А.К. Валиев, Р.М. Кабардаев, К.А. Борзов, В. И. Мельникова // Хирургия позвоночника. — 2021. — №18(4). — С. 81–90 (ВАК).
2. **Tararykova, A.** Clinical outcomes of neoadjuvant denosumab treatment in giant cell tumor of the pelvis and spine: single institution experience / A. Tararykova, E. Musaev, A. Fedenko, R. Kabardaev, D. Sofronov, A. Kulaga, A. Valiev //2021 EMSOS Abstract book. – 2021. – С. 71.
3. **Tararykova, A.** Clinical behavior of advanced giant cell tumor: 15 years observation study in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology/ A. Tararykova, E. Musaev, A. Fedenko // Текст : электронный // Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Т. 39. – № 15. – С. 23501–23501. – URL: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.e23501](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.e23501).
4. **Тарарыкова, А.А.** Результаты неoadъювантной терапии гигантоклеточной опухоли кости деносумабом в зависимости от локализации заболевания и объема хирургического лечения / А.А. Тарарыкова, А.А. Феденко, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, Д.И. Софронов, А.К. Валиев, К.А. Борзов, Р. М. Кабардаев, А.В. Соколовский // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2021. — №13(3). — С. 27–47. (ВАК).
5. **Тарарыкова, А.А.** Современный взгляд на лечение гигантоклеточной опухоликости в эруденосумаба. Обзор литературы / А.А. Тарарыкова, А.А. Феденко, Э.Р. Мусаев // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2020. — №12(4). — С. 11–21. (ВАК).
6. Fedenko, A. Neoadjuvant denosumab for the treatment of resectable giant cell tumor of bone: First results of Russian multicenter study/ A. Fedenko, **A. Tararykova**, // Текст : электронный // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Т. 36. – № 15. – С. 11521–11521. – URL: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.11521](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.11521).
7. Софронов, Д.И. Хирургическое лечение опухолей крестцово-подвздошной локализации без нарушения целостности тазового кольца / Д.И. Софронов, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, В.Е. Каллистов, М.Д. Алиев, **А.А. Тарарыкова** // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2016. — №1. — С. 29–35. (ВАК).