

Случай длительного применения деносумаба в лечении гигантоклеточной опухоли кости

Л.Ю. Владимирова, Н.А. Абрамова, Л.Н. Ващенко, А.А. Барашев, Н.М. Тихановская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63

Контакты: Любовь Юрьевна Владимирова lubovurievna@gmail.com

Гигантоклеточная опухоль кости – локально-агрессивное первичное новообразование кости, поражающее преимущественно пациентов в возрасте 20–50 лет. В этой опухоли неопластические стромальные клетки обладают фенотипом незрелых остеобластов, синтезирующих различные цитокины и молекулярные факторы, приводящие к чрезмерной активации остеокластогенеза и усилению остеолиза. При неоперабельном или диссеминированном заболевании рекомендовано длительное лечение деносумабом.

Представлен клинический случай длительного лечения деносумабом исходно генерализованной гигантоклеточной опухоли правой седалищной кости с метастазами в легкие. Стабилизация процесса впервые зафиксирована через 3 мес после начала терапии и сохраняется по настоящее время. Пациентка переведена на поддерживающий режим спустя 3 года после начала лечения. Лечение не сопровождалось нежелательными явлениями, характерными для остеомодификаторов.

Длительное применение деносумаба позволило эффективно контролировать опухолевый процесс и сохранить удовлетворительное качество жизни пациентки. Переход на поддерживающий режим введения деносумаба не сопровождался снижением эффективности лечения.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль кости, деносумаб, длительное лечение

Для цитирования: Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Ващенко Л.Н. и др. Случай длительного применения деносумаба в лечении гигантоклеточной опухоли кости. Поддерживающая терапия в онкологии 2024;1(3):49–54.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-49-54>

A case of long-term use of denosumab for giant cell tumor of bone

Lyubov Yu. Vladimirova, Nataliya A. Abramova, Larisa N. Vashchenko, Artem A. Barashev, Natalya M. Tikhonovskaya

National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia

Contacts: Lyubov Yurievna Vladimirova lubovurievna@gmail.com

Giant cell tumor of bone is a locally aggressive primary bone neoplasm affecting patients aged 20–50 years. Neoplastic stromal cells have a phenotype of immature osteoblasts synthesizing various cytokines and molecular factors leading to excessive activation of osteoclastogenesis and increased osteolysis in giant cell tumor of bone. Long-term treatment with denosumab is recommended for unresectable or disseminated disease.

A clinical case of long-term treatment with denosumab of initially generalized giant cell tumor of the right ischial bone with metastases to the lungs is presented. Stabilization of the process was first recorded 3 months after the start of therapy and has been maintained to date. The patient was transferred to a maintenance regimen 3 years after the start of treatment. The treatment was not accompanied by adverse events characteristic of bone-modifying agents.

Long-term use of denosumab allowed effective control of the tumor process and maintenance of satisfactory quality of life of the patient. Maintenance regimen of denosumab administration was not accompanied by a decrease in treatment effectiveness.

Keywords: giant cell tumor of bone, denosumab, long-term treatment

For citation: Vladimirova L.Yu., Abramova N.A., Vashchenko L.N. et al. A case of long-term use of denosumab for giant cell tumor of bone. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2024;1(3):49–54. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2024-1-3-49-54>

Введение

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКОК) — локально-агрессивное первичное новообразование кости, состоящее из гигантских многоядерных клеток, по своей природе представляющих остеокласты, и неопластических одноядерных стромальных клеток, которые обладают характеристиками предшественников остеобластов. Вопреки бытовавшему ранее мнению исследователей, рассматривавших данную опухоль как доброкачественное новообразование, согласно современным представлениям и классификации Всемирной организации здравоохранения 2020 г., ГКОК считается потенциально агрессивным процессом. До 80 % таких опухолей возникают у пациентов в возрасте 20–50 лет с пиком заболеваемости на 3-м десятилетии жизни [1]. Злокачественные формы ГКОК составляют до 10–30 % случаев, могут быть первичными или рецидивными после лечения доброкачественных форм. Метастазирование для ГКОК нехарактерно (2–3 % случаев), но если оно происходит, то гематогенным путем и преимущественно в легкие [2, 3]. У большинства пациентов с метастазами гигантоклеточной опухоли (ГКО) в легкие клиническое течение заболевания соответствует доброкачественному характеру (доброкачественная имплантация опухоли в легкие) [3]. Общая выживаемость больных с метастазами ГКО в легких в течение 7 лет составляет 86,9 % [4, 5].

Молекулярные патогенетические механизмы формирования ГКОК обуславливают эффективность таргетного остеомодифицирующего препарата деносумаба, представляющего собой полностью человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B). Связывание RANK-лиганда с RANK приводит к инициации остеокластогенеза, активации зрелых остеокластов и в итоге к разрушению кости. Связываясь с RANK-лигандом, деносумаб блокирует его взаимодействие с RANK, уменьшая в результате костную резорбцию и увеличивая массу и прочность кости [6].

При неоперабельном и/или диссеминированном заболевании рекомендовано длительное лечение деносумабом [7, 8]. Безопасность такого лечения не вполне изучена. Имеются данные, показывающие возрастающий риск токсичности после 2 лет лечения деносумабом, в частности увеличение риска остеонекроза нижней челюсти [9, 10]. Есть данные об атипичных переломах на фоне применения деносумаба [10, 11]. Вместе с тем в среднем через 8 (7–15) мес после прекращения терапии деносумабом, по разным данным, у 26–40 % пациентов ГКОК прогрессируют [2, 12]. Ряд исследователей указывают на возможность перехода на поддерживающий режим применения деносумаба после достижения стабилизации процесса [10, 13, 14], но такие публикации немногочисленны и данный режим не рекомендован в общей характеристике лекарственного препарата

деносумаб. Приведенный нами клинический пример длительного лечения ГКОК демонстрирует эффективность и безопасность подобного подхода.

Клинический случай

Пациентка Г., 42 лет, обратилась в НМИЦ онкологии с жалобами на наличие опухоли плотной консистенции на внутренней поверхности правого бедра. По результатам спиральной компьютерной томографии выявлены опухоль седалищной кости справа 10,0 × 9,0 × 8,8 см, резко деформирующая кость с деструкцией кортикального слоя, и множественные метастатические очаги до 1,4 см в легких с обеих сторон (рис. 1). По данным трепанобиопсии образования, гистологического анализа — ГКО. Установлен диагноз: ГКО правой седалищной кости с метастазами в легкие сT2N0M1a, ST IV. Данных о сопутствующей патологии не выявлено.

На 1-м этапе выполнены видеоторакоскопия справа и атипичная резекция верхней доли правого легкого, что позволило гистологически подтвердить метастазы ГКОК в легкие (рис. 2).

С ноября 2018 г. начата терапия деносумабом 120 мг подкожно 1 раз в 28 дней. При контрольной спиральной компьютерной томографии через 3 мес в визуализируемой легочной ткани с обеих сторон выявлены метастатические очаги до 1,7 см, преимущественно кальцинированные (в динамике число и размеры прежние, появление кальциноза), опухоль правой седалищной кости 8,4 × 9,9 × 7,1 см (в динамике умеренно выраженные признаки частичного склерозирования при незначительном сокращении размеров); эффект — стабилизация процесса согласно критериям RECIST 1.1 (сохраняется до настоящего времени).

После 12 введений деносумаба по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), выявлены признаки умеренного сегментарного накопления ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы в структуре объемного образования правой седалищной кости, метаболически неактивные метастазы в легких, размеры образований прежние, сохраняется стабилизация процесса. Продолжено лечение деносумабом в прежнем режиме. После 42 введений деносумаба в режиме 120 мг 1 раз в 28 дней в июне 2022 г. у пациентки возникли боли в правом боку и поясничной области по типу колики. По данным ультразвукового исследования выявлены холестаз и признаки мочекаменной болезни, уровень креатинина составлял 95 мкмоль/л, клиренс креатинина — 107 мл/мин. В связи с возникновением нежелательных явлений, которые могут быть связаны с деносумабом, хотя и не описаны в качестве побочных эффектов в инструкции по применению препарата, больная переведена на поддерживающий режим с введением деносумаба в дозе 120 мг 1 раз в 3 мес. До настоящего времени пациентка получает терапию деносумабом более 5 лет. По данным последнего обследования в январе 2024 г. с помощью ПЭТ-КТ сохраняется стабилизация процесса согласно критериям

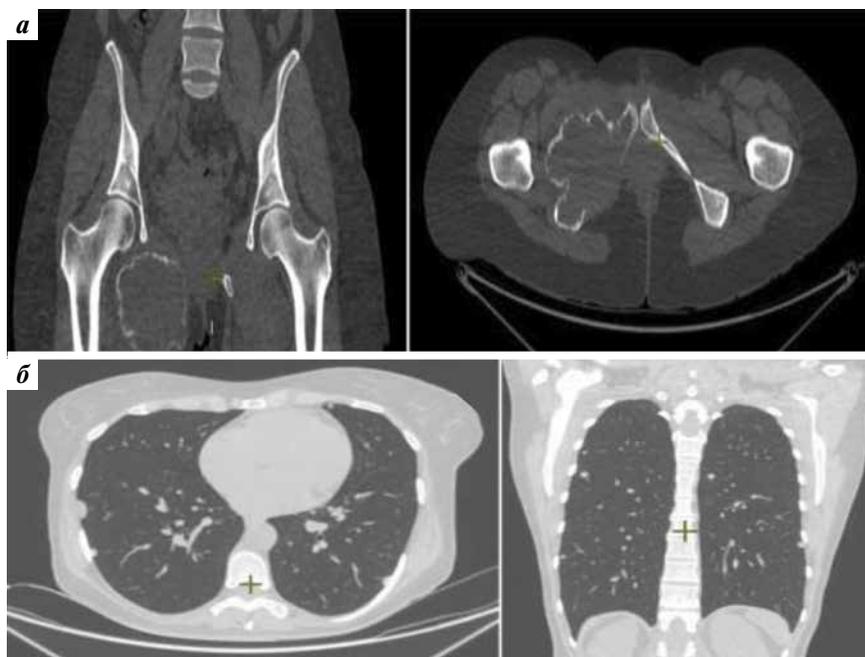


Рис. 1. Компьютерные томограммы пациентки до начала лечения деносумабом опухоли правой седалищной кости (а) и метастазов в легких (б)
Fig. 1. Computed tomography scans of the patient before treatment with denosumab for a tumor of the right ischium (a) and metastases to the lungs (b)

RECIST 1.1 (рис. 3). Уровень общего кальция в пределах нормы. Нежелательных явлений, которые могли быть связаны с деносумабом, более не отмечалось.

На мультидисциплинарном консилиуме обсуждалась возможность хирургического лечения первичной опухоли, но от этой тактики отказались ввиду неизбежной ин-

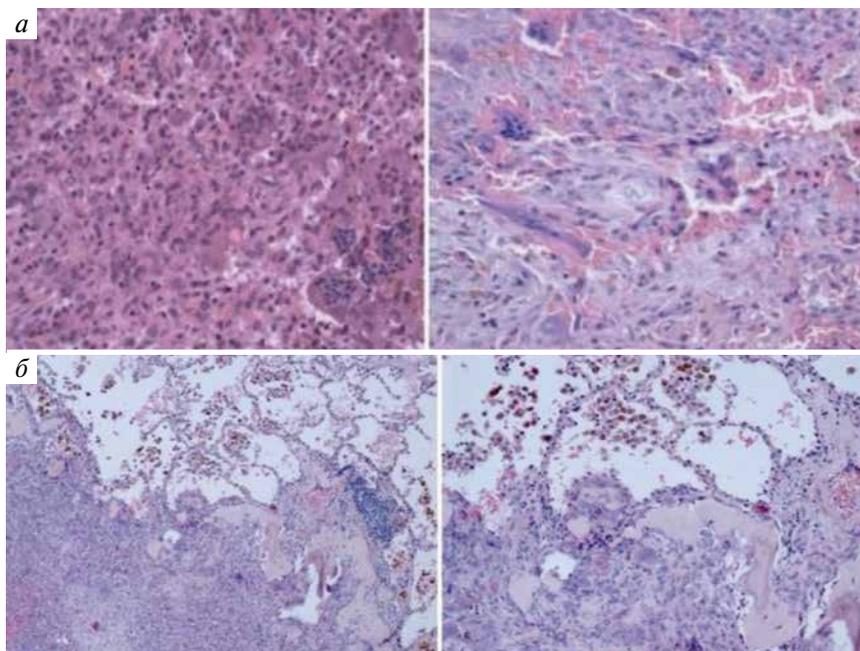


Рис. 2. Гистологические препараты гигантоклеточной опухоли правой седалищной кости (а) и метастаза гигантоклеточной опухоли в ткани легкого с участками кровоизлияний и гемосидероза (б)
Fig. 2. Giant cell tumor in a trephine biopsy specimen of a tumor of the right ischium (a), metastasis of giant cell tumor in lung tissue with areas of hemorrhage and hemosiderosis (b)

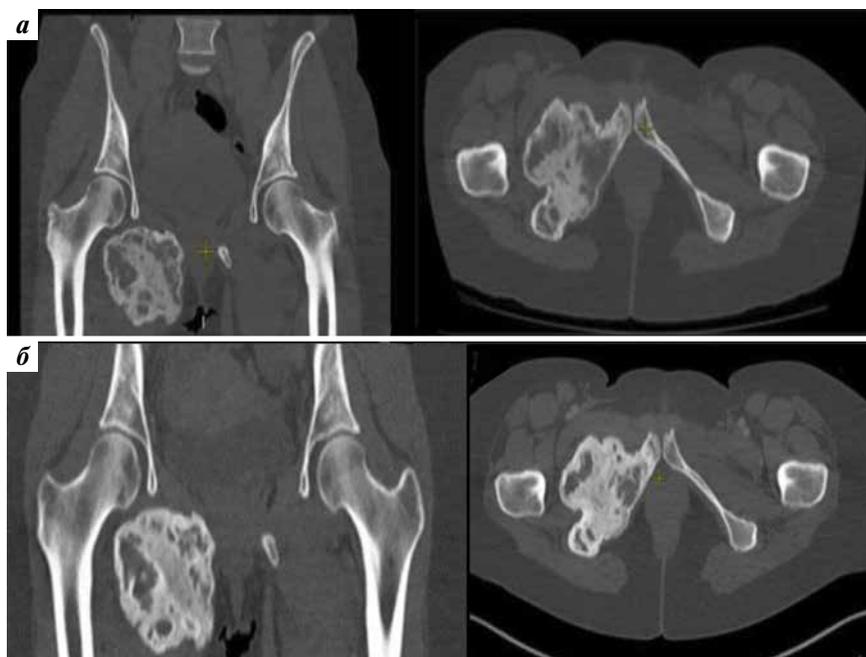


Рис. 3. Компьютерные томограммы пациентки после 3 мес лечения деносунабом (а) и в январе 2024 г. (б)

Fig. 3. Computed tomography scans of the patient after 3 months of treatment with denosumab (a) and in January 2024 (b)

валидации пациентки. Возможных нежелательных явлений при применении остеомодифицирующих агентов на фоне длительной терапии препаратом не отмечено. Стабилизация процесса впервые зафиксирована через 3 мес после начала терапии и сохраняется по настоящее время (март 2024 г.). Пациентка продолжает вести активный образ жизни, работает.

Обсуждение

И в клинических исследованиях, и на практике деносунаб демонстрирует эффективность при ГКОК благодаря механизму действия, блокирующему пролиферацию данной опухоли. Тем не менее публикации, посвященные этому новообразованию, немногочисленны, и в них анализируются, как правило, небольшие группы пациентов или отдельные клинические случаи. В наиболее масштабном открытом исследовании II фазы NCT00680992 ($n = 532$) в результате лечения рецидивирующей и неоперабельной ГКОК деносунабом у 65 % пациентов наблюдался объективный ответ опухоли, у 99 % — контроль заболевания, отмечено быстрое и клинически значимое облегчение боли. Препарат хорошо переносился пациентами при длительном применении, нежелательные явления согласовывались с известным профилем безопасности. Тем не менее в среднем через 8 (7–15) мес после прекращения введения деносунаба у 40 % пациентов с ГКО наблюдалось прогрессирование заболевания [12].

Один из подходов к минимизации нежелательных явлений деносунаба у пациентов, требующих длительного лечения, — снижение частоты приема после до-

стижения стабилизации процесса (9–12 мес приема деносунаба или даже меньше). В клиническом исследовании II фазы показано, что при введении деносунаба 1 раз в 3 мес не наблюдалось выраженного снижения костной резорбции, как при ежемесячном применении [12]. Однако эти результаты получены у пациентов, которые еще не достигли стабилизации. С.У. Jiang и соавт. сообщают об успешном применении деносунаба в 12-недельном режиме в качестве поддерживающей терапии [15]. В анализе Е. Nakata и соавт. показано, что деэскалация дозы деносунаба после 12 мес стандартного 4-недельного лечения до 8-, 12- и 24-недельного режимов позволяет сохранить противоопухолевый эффект в течение длительного времени, причем 12-недельный режим является наиболее благоприятным в отношении эффективности и безопасности [10]. В российском исследовании, включившем 40 пациентов с нерезектабельной ГКО кости и/или метастазами заболевания, выявлено, что при перерыве в лечении деносунабом более 6 мес или отмене терапии в 69,2 % случаев наблюдалось прогрессирование заболевания, 3-летняя выживаемость без прогрессирования составила 10 % (медиана — 18 мес). В 22,5 % (9/40) случаев пациентам, получавшим терапию более 2 лет, далее назначалась поддерживающая терапия в 3-месячном режиме. Отрицательной динамики на фоне такой терапии, преимущественно у пациентов с анатомически сложной локализацией заболевания (поражение осевого скелета, крестца, метастазы в легких), не выявлено. Исследователи рекомендуют непрерывную терапию деносунабом с переходом на поддерживающую терапию [13, 14].

В нашем наблюдении длительное применение деносуаба более 5 лет при метастатической ГКОК с поражением легких позволило эффективно контролировать опухолевый процесс и сохранить удовлетворительное качество жизни пациентки. Для оценки эффекта выполнялась не только спиральная компьютерная томография, но и ПЭТ-КТ. При этом, хотя по данным контрольного обследования сохраняется стабилизация процесса согласно критериям RECIST 1.1, отмечено значительное уменьшение метаболической активности. Имеются данные, что изменения поглощения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы при ГКОК коррелируют с метаболизмом опухоли и ангиогенной активностью, поэтому ПЭТ-КТ считается высокочувствительным биомаркером ответа на лекарственную терапию [1].

Таким образом, при формальной стабилизации процесса по данным ПЭТ-КТ в динамике у пациентки отмечено снижение метаболической активности опухоли и метастатических очагов, что также можно расценивать как лечебный эффект. Связанных с деносуабом

нежелательных явлений не отмечено, несмотря на длительный срок применения — более 5 лет. Перевод на поддерживающий режим введения препарата не повлиял на эффективность лечения.

Заключение

Применение деносуаба — основная патогенетически обоснованная и наиболее эффективная опция для неоперабельных рецидивных и метастатических форм ГКОК. Тем не менее такие вопросы, как безопасность длительного применения деносуаба, оправданность поддерживающего режима, целесообразность возврата к терапии препаратом после возможного прерыва в лечении и прогрессирования на этом фоне, остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения. Появляется все больше публикаций о долгосрочной безопасности и эффективности длительной непрерывной терапии деносуабом. Целесообразно объединение специализированных центров, занимающихся лечением ГКОК, для проведения более масштабного анализа.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Андреевских Е.А., Зиновьев Г.В., Гафтон Г.И. и др. Гигантоклеточная опухоль костей: учебное пособие. СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2022. 56 с.
Andrievskikh E.A., Zinoviev G.V., Gafton G.I. et al. Giant cell tumor of bone: a textbook for students. Saint Petersburg: N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, 2022. 56 p. (In Russ.).
- Luengo-Alonso G., Mellado-Romero M., Shemesh S. et al. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg* 2019;139:1339–49. DOI: 10.1007/s00402-019-03167-x
- Kito M., Matusmoto S., Tanizawa K. et al. Pulmonary metastasis from giant cell tumor of bone: clinical outcome prior to the introduction of molecular target therapy. *Jap J Clin Oncol* 2017;6(47):529–34. DOI: 10.1093/jjco/hyx033
- Yang Y., Huang Z., Niu X. et al. Clinical characteristics and risk factors analysis of lung metastasis of benign giant cell tumor of bone. *J Bone Oncol* 2017;7:23–8. DOI: 10.1016/j.jbo.2017.04.001
- Itkin B., Straminsky S., De Ronato G. et al. Prognosis of metastatic giant cell tumor of bone in the pre-denosumab era. A systematic review and a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48(7):640–52. DOI: 10.1093/jjco/hyy067
- Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии* 2015;(3):51–9. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.3.51-59
Gershtein E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskiy N.E. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). *Uspekhi molekulyarnoi onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2015;(3): 51–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.3.51-59
- Валиев А.К., Тарарыкова А.А., Тепляков В.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей костей. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1. Злокачественные опухоли 2023;13(3s2):335–55. DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-335-355
Valiev A.K., Tararykova A.A., Teplakov V.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of malignant bone tumors. *Practical recommendations RUSSCO, part 1. Zlokachestvenniye opukholi = Malignant Tumors* 2023;13(3s2):335–55. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-335-355
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) with NCCN Evidence Blocks™. Version 2.2024. 2024. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-with-evidence-blocks>
- Kajizono M., Sada H., Sugiura Y. et al. Incidence and risk factors of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab: a retrospective cohort study. *Biol Pharm Bull* 2015;38(12):1850–5. DOI: 10.1248/bpb.b15-00385
- Nakata E., Kunisada T., Fujiwara T. et al. Efficacy and safety of denosumab de-escalation in giant cell tumor of bone. *Oncol Lett* 2024;28(2):387. DOI: 10.3892/ol.2024.14520
- Schilcher J., Aspenberg P. Atypical fracture of the femur in a patient using Denosumab — a case report. *Acta Orthop* 2014;85(1):6–7. DOI: 10.3109/17453674.2014.885355
- Chawla S., Blay J.Y., Rutkowski P. et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1719–29. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30663-1
- Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. и др. Эффективность и безопасность длительной и непрерывной терапии деносуабом при неоперабельной или распространенной гигантоклеточной опухоли кости. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2023;15(1):57–65. DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-57-65
Tararykova A.A., Fedenko A.A., Musaev E.R. et al. Safety and effectiveness of continuous denosumab for unresectable or advanced giant cell tumor. *Sarkomy kostei myagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(1):57–65. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3687-2023-15-1-57-65
- Palmerini E., Chawla N.S., Ferrari S. et al. Denosumab in advanced/unresectable giant-cell tumour of bone (GCTB): for how long? *Eur J Cancer* 2017;76:118–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.01.028
- Jiang C.Y., Zhao L., Schuetze S.M., Chugh R. Giant cell tumor of bone: effect of longer dosing intervals of denosumab on tumor control and bone-related complications. *Oncologist* 2022;27(7):595–9. DOI: 10.1093/oncolo/oyac066

Вклад авторов

Л.Ю. Владимирова: разработка идеи, окончательное одобрение статьи;
Н.А. Абрамова: написание текста статьи, обзор публикаций по теме статьи;
Л.Н. Ващенко: окончательное одобрение статьи;
А.А. Барашев, Н.М. Тихановская: получение данных.

Authors' contributions

L.Yu. Vladimirova: article idea development, final article approval;
N.A. Abramova: article writing, review of publications on the article topic;
L.N. Vashchenko: final article approval;
A.A. Barashev, N.M. Tikhanovskaya: obtaining data.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.Ю. Владимирова / L.Yu. Vladimirova: <https://orcid.org/0000-0003-4236-6476>
Н.А. Абрамова / N.A. Abramova: <https://orcid.org/0000-0001-7793-9794>
Л.Н. Ващенко / L.N. Vashchenko: <https://orcid.org/0000-0003-1610-0826>
А.А. Барашев / A.A. Barashev: <https://orcid.org/0000-0002-7242-6938>
Н.М. Тихановская / N.M. Tikhanovskaya: <https://orcid.org/0000-0001-5139-2639>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациентка подписала информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of her data.

Статья поступила: 11.11.2024. **Принята к публикации:** 18.12.2024. **Опубликована онлайн:** 30.12.2024.

Article submitted: 11.11.2024. **Accepted for publication:** 18.12.2024. **Published online:** 30.12.2024.