

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ КОСТИ

А.А.Барашев, В.В.Мозуляка, Т.В.Аушева*, Ю.Р.Винник, Л.Н.Ващенко, Е.М.Непомнящая,
П.В.Черногоров

ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность и возможность широкого клинического использования препарата деносумаб в неоадьювантном режиме у больных с гигантоклеточной опухолью костей для упрощения выполнения операции за счёт уменьшения размеров опухоли, консолидации патологических переломов, улучшения качества жизни, восстановления функции смежных суставов, путём проведения 2-х курсов деносумаба в качестве неоадьювантной таргетной терапии больным с гигантоклеточными опухолями костей, а также оценки морфологических изменений в опухоли.

Материалы и методы. Учитывая данные об эффективности деносумаба, всем 10 пациентам было проведено 2 курса деносумаба 120 мг подкожно 1 раз в месяц в качестве неоадьювантной таргетной терапии по поводу гигантоклеточной опухоли кости перед проведением хирургического лечения. Осуществлено изучение морфологической картины до и после лечения, а также оценены клинко-рентгенологические результаты.

Результаты. Во всех 10 наблюдениях была отмечена однотипная клиническая картина, выражавшаяся в уменьшении болевого синдрома, восстановлении функции конечности. Рентгенологические изменения позволили констатировать развитие склеротических процессов в очагах литической деструкции. В местах патологических переломов наблюдали их консолидацию. Основные изменения, обуславливающие клинко-рентгенологические характеристики были связаны с морфологическими процессами, происходящими в опухоли под действием деносумаба. Морфологическая картина в удаленных операционных препаратах костей была связана с развитием фиброносклеротических процессов, приводящих к консолидации патологических переломов. Гистологические изменения были оценены на светооптическом уровне. При этом происходило замещение опухолевых клеток (остеобластов и остеокластов) фиброзной тканью разной степени зрелости. То есть под действием деносумаба наблюдался ответ от проводимой терапии (патоморфоз в опухоли).

Заключение. Данный способ применения деносумаба в качестве неоадьювантной таргетной терапии больных с гигантоклеточными опухолями костей перед проведением хирургического лечения позволяет добиться уменьшения размеров опухоли, консолидации патологических переломов. Под действием препарата в ходе лечения происходило восстановление функции смежных суставов. Было отмечено улучшение качества жизни пациентов. Доказательством клинко-рентгенологического эффекта проводимой терапии являлись морфологические изменения, происходящие в опухоли. Всё вышеизложенное давало возможность выполнения оперативного вмешательства.

Ключевые слова:

гигантоклеточная опухоль кости, деносумаб, таргетная терапия, терапевтический патоморфоз, склероз опухоли, моноклональное человеческое антитело.

Для корреспонденции:

Аушева Татьяна Валерьевна – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63

E-mail: tatanaaueva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>

SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, Researcher ID: AAQ-9943-2020

Информация о финансировании: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Барашев А.А., Мозуляка В.В., Аушева Т.В., Винник Ю.Р., Ващенко Л.Н., Непомнящая Е.М., Черногоров П.В. Первые результаты комбинированного лечения гигантоклеточной опухоли кости. Южно-российский онкологический журнал. 2020; 1(4): 6-14.

<https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-1>

Получено 21.01.2020, Рецензия (1) 02.07.2020, Рецензия (2) 07.07.2020, Принята к печати 01.12.2020

THE FIRST RESULTS OF COMBINED TREATMENT OF GIANT CELL TUMOR OF BONE

A.A.Barashev, V.V.Mozulyaka, T.V.Ausheva*, Yu.R.Vinnik, L.N.Vashchenko, E.M.Nepomnyashchaya, P.V.Chernogorov

National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia,
63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose of the study. To evaluate the effectiveness and possibility of wide clinical use of denosumab in neoadjuvant mode in patients with giant-cell bone tumors to simplify the operation by reducing the size of the tumor, consolidating pathological fractures, improving the quality of life, restoring the function of adjacent joints, by conducting 2 courses of denosumab as neoadjuvant targeted therapy for patients with giant-cell bone tumors, as well as evaluating morphological changes in tumor.

Materials and methods. Considering the data on the efficacy of denosumab, all 10 patients underwent 2 courses of Denosumab 120 mg subcutaneously 1 time per month, as a neoadjuvant targeted therapy for a giant cell bone before performing a surgical treatment. The morphological picture was analyzed before and after the start of treatment, and the clinical and radiological results were evaluated.

Results. A similar clinical picture was observed in all 10 cases involving pain relief and restoration of support ability of the bone. X-ray changes demonstrated the development of sclerotic processes in the foci of lytic destruction. Consolidation of pathological fractures was observed. The main changes determining the clinical and radiological characteristics were associated with the morphological processes occurring in the tumor under the influence of denosumab. The morphological picture in the surgically removed bone samples was associated with the development of fibrosclerotic processes leading to the consolidation of pathological fractures.

The histological changes were assessed at the light-optical level. Tumor cells (osteoblasts and osteoclasts) were replaced with fibrous tissue of varying maturity. That is, a response to the therapy (pathomorphosis in the tumor) was observed under the action of denosumab.

Conclusions. Denosumab in neoadjuvant targeted therapy for patients with giant cell bone tumors prior to surgical treatment allows reduction in tumor sizes and consolidation of pathological fractures. The functions of adjacent joints were restored during Denosumab treatment. Improvements in the quality of life of patients were registered. The clinical and radiological effect of the therapy corresponded to the morphological changes occurring in the tumor. All of the above made it easier to perform surgery.

Keywords:

giant cell tumor of bone, denosumab, targeted therapy, therapeutic pathomorphosis, tumor sclerosis, a monoclonal human antibody.

For correspondence:

Tatyana V. Ausheva – Cand. Sci. (Med.), oncologist at the Department of bone, skin, soft tissue and breast tumors № 1, National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-don, Russian Federation.

Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation

E-mail: tatanaauseva@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>

SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, Researcher ID: AAQ-9943-2020

Information about funding: no funding of this work has been held.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Barashev A.A., Mozulyaka V.V., Ausheva T.V., Vinnik Yu.R., Vashchenko L.N., Nepomnyashchaya E.M., Chernogorov P.V. The first results of combined treatment of giant cell tumor of bone. South Russian Journal of Cancer. 2020; 1(4): 6-14. <https://doi.org/10.37748/2687-0533-2020-1-4-1>

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли костей являются одним из наиболее сложных разделов в диагностическом аспекте, благодаря чему занимают особое место в патологии человека.

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) — опухоль скелета, относящаяся к опухолям с неопределенным потенциалом злокачественности. В середине 20 века J. C. Bloodgood считал эту опухоль абсолютно доброкачественной, однако в настоящее время этот взгляд пересмотрен, так как по данным ряда авторов описаны первично-злокачественные варианты (до 5% случаев) и способность данной опухоли к озлокачествлению (в 1,5–13% случаев) [1]. Пик заболеваемости ГКО выявляется в возрастной группе от 18 до 40 лет, у детей до 12 лет практически не встречается. В настоящее время в связи с применением иммуногистохимических (ИГХ) методов исследования из группы злокачественных гигантоклеточных опухолей стало возможным выделение злокачественных фиброзных гистиоцитом, которые имеют схожую микроскопическую картину, и составляют группу злокачественных гигантоклеточных опухолей. Наиболее частая локализация гигантоклеточной опухоли — эпиметафизы длинных трубчатых костей, несколько реже — кости таза, позвоночник, лопатка, ребра [2].

Клинические проявления при гигантоклеточной опухоли неспецифичны. Заболевание манифестирует дискомфортом и умеренными болями в покое. Больные обращаются в поликлинику, при отсутствии достаточного обследования им назначают нестероидные противовоспалительные препараты, физиотерапию, блокады на начальных этапах с положительным клиническим эффектом. При отсутствии адекватного лечения клиническая симптоматика прогрессирует, болевой синдром становится стойким. Возможно также установление диагноза гигантоклеточной опухоли кости при обращении к врачу после предшествовавшей травмы, где при выполнении рентгенологического исследования диагностируют патологический перелом на фоне гигантоклеточной опухоли [1].

Рентгенологическая картина при гигантоклеточной опухоли характеризуется эксцентрически расположенным очагом деструкции округлой формы, характерно вздутие кости, кортикальный слой истончен, местами может вообще не прослеживаться. У половины больных очаг поражения достаточно

четко отграничен от здоровой кости, что принимает вид склеротического ободка. При локализации опухоли в костях таза, ребрах, позвоночнике, грудине, лопатке контуры как правило нечеткие [1, 3–6].

До настоящего времени методом выбора в лечении гигантоклеточной опухоли был хирургический, однако с углублением знаний о патогенезе развития и молекулярно-генетических особенностях гигантоклеточной опухоли было предложено использование в ее лечении таргетного воздействия на RANKL ингибирующего моноклонального антитела — деносумаба. Большинство описанных в доступной литературе случаев указывают на применение деносумаба в лечении гигантоклеточной опухоли губчатых костей в качестве единственного метода лечения, не предполагающего на одном из этапов хирургического удаления опухоли в силу её нерезектабельности [1, 7].

Молекулярные патофизиологические аспекты гигантоклеточной опухоли характеризуются пролиферацией мезенхимальных стромальных клеток-предшественников кости, которые служат пусковым механизмом и поддерживают остеокластогенез вместо дифференциации на остеобласты и остеоциты. Из этого следует, что основным компонентом опухоли являются стромальные клетки. Резорбирующие гигантские клетки являются продуктом взаимодействия между стромальными клетками и привлеченными моноцитами, которые трансформируются в опухолевые клетки. Клеточные маркеры дают положительную реакцию с CD45 в многоядерных гигантских клетках, это говорит об их принадлежности к моноцитам. Помимо этого, выявляется гиперэкспрессия рецепторов к лиганду активаторов ядерного фактора-В (RANKL) и стромального фактора SDF-1. Стромальные клетки продуцируют хемоаттрактанты, которые способны привлекать моноциты и трансформировать их в резорбирующие гигантские клетки. Так же стромальные клетки секретируют различные хемокины, белки-хемоаттрактанты моноцитов и SDF-1 фактор, которые привлекают моноциты из кровеносного русла и способствуют их миграции в опухолевую ткань. Эти моноциты в итоге превращаются в остеокласто-подобные многоядерные гигантские клетки. Моноциты экспрессируют RANK, это необходимо для дифференцировки зрелых остеокластов и их активации в присутствии ко-фактора, макрофагального колоние-стимулирующего фактора M-CSF. Эти остеокластоподобные гигантские многоядерные клетки резорбируют костную ткань приводя к остеолизу [8].

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора α В (RANKL) и препятствующее активации единственного рецептора RANKL — активатора ядерного фактора κ В (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Лиганд RANK представляет собой белок, присутствующий в организме в виде мембранно-связанной и растворимой форм. RANKL является основным медиатором метаболического пути, необходимого для формирования, функционирования и выживания остеокластов — единственного типа клеток, ответственных за резорбцию кости. Повышенная активность остеокластов, индуцированная RANKL, является основной причиной деструкции костной ткани при метастазах солидных опухолей в костную ткань и при множественной миеломе. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и выживаемость остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и деструкцию костной ткани, вызванную злокачественными новообразованиями [9–11].

Цель исследования: Оценить эффективность и возможность широкого клинического использования препарата деносумаб в неоадьювантном режиме у больных с гигантоклеточной опухолью костей для упрощения выполнения операции за счёт уменьшения размеров опухоли, консолидации патологических переломов, восстановления функции смежных суставов, морфологических изменений,

происходящих в опухолевой ткани путём проведения 2 курсов деносумаба в качестве неоадьювантной таргетной терапии больным с гигантоклеточными опухолями костей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованиями авторов установлено, что проведение 2-х курсов деносумаба в качестве неоадьювантной таргетной терапии больных с гигантоклеточной опухолью кости перед проведением хирургического лечения сокращает размеры опухоли (рис. 1А, Б), способствует сращению патологических переломов, способствует восстановлению функции смежных суставов, вызывает склеротические процессы в опухолевой ткани (рис. 2 А-Г) [12].

Всем больным осуществляли комплексное обследование, включающее сбор анамнеза, физикальное обследование, общий клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, ЭКГ, лучевые методы диагностики (рентгенография, спиральная компьютерная томография).

В биопсийном материале опухоли имели обычное гистологическое строение, характерное для гигантоклеточной опухоли с разрушением костных балок, очаговыми кровоизлияниями, наличием остеобластов и остеокластов (рис. 2А). После лечебного воздействия во всех наблюдениях были обнаружены выраженные признаки лечебного патоморфоза. Между сохранившимися костными балками опухолевая ткань подвергалась выраженным дистро-

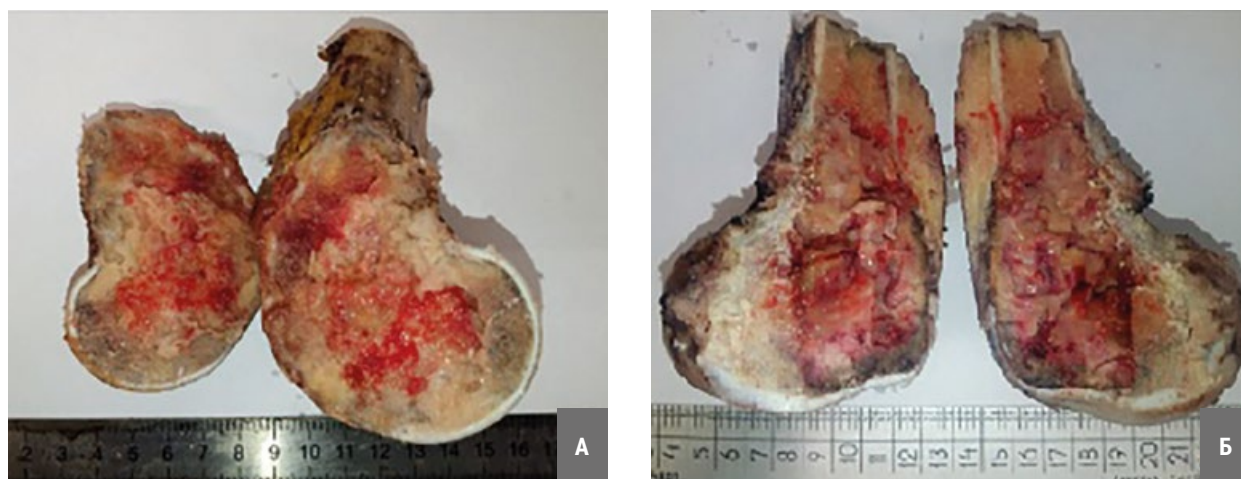


Рис. 1. Вид макропрепаратов на распиле после проведения неоадьювантной таргетной терапии деносумабом и при отсутствии лечения. А – нижняя треть бедренной кости после проведения 2-х курсов неоадьювантной таргетной терапии деносумабом, значительное сокращение размеров опухоли, склероз опухолевой ткани. Б – нижняя треть бедренной кости с опухолью до проведения неоадьювантной таргетной терапии деносумабом, опухоль больших размеров, жидкая.

фическим изменениям с отеком, исчезновением гигантских многоядерных клеток, образованием соединительной ткани. Встречались участки кровоизлияний, но гораздо большую площадь занимали очаги фиброза, иногда с наличием гемосидерина (рис. 2Б, В). В отдельных наблюдениях опухолевая ткань полностью отсутствовала и была представлена рыхлой и плотной волокнистой соединительной тканью с небольшим количеством остеобластов (рис. 2Г).

Таким методом нами было пролечено 10 больных с гигантоклеточными опухолями костей различной локализации. Проведена оценка клинической, рентгенологической и морфологической динамики после 2-х курсов лечения деносумабом. В ходе нашего исследования у всех пациентов наблюдался клинический эффект от проведенного лечения.

По полу больные распределены одинаково: 5 мужчин и 5 женщин.

Средний возраст $36 \pm 3,14$ лет. Локализация опухолей была следующей: верхняя треть большеберцовой кости — 3, нижняя треть большеберцовой кости — 3, подвздошная кость, пяточная кость, нижняя треть бедренной кости и нижняя треть плечевой кости — по одному наблюдению. Операции, проводимые после неoadъювантной терапии, были следующими: реконструкция костного дефекта с применением костной пластики при краевых резекциях и эндопротезирование при сегментарных резекциях.

До начала лечения и включения больных для проведения лечения все пациенты подписывали информированное согласие.

Приводим клинические примеры применения данного метода лечения.

1. Больной А. 51 год. В июне 2017 года получил травму в быту, получал консервативное лечение с временным положительным эффектом. По месту

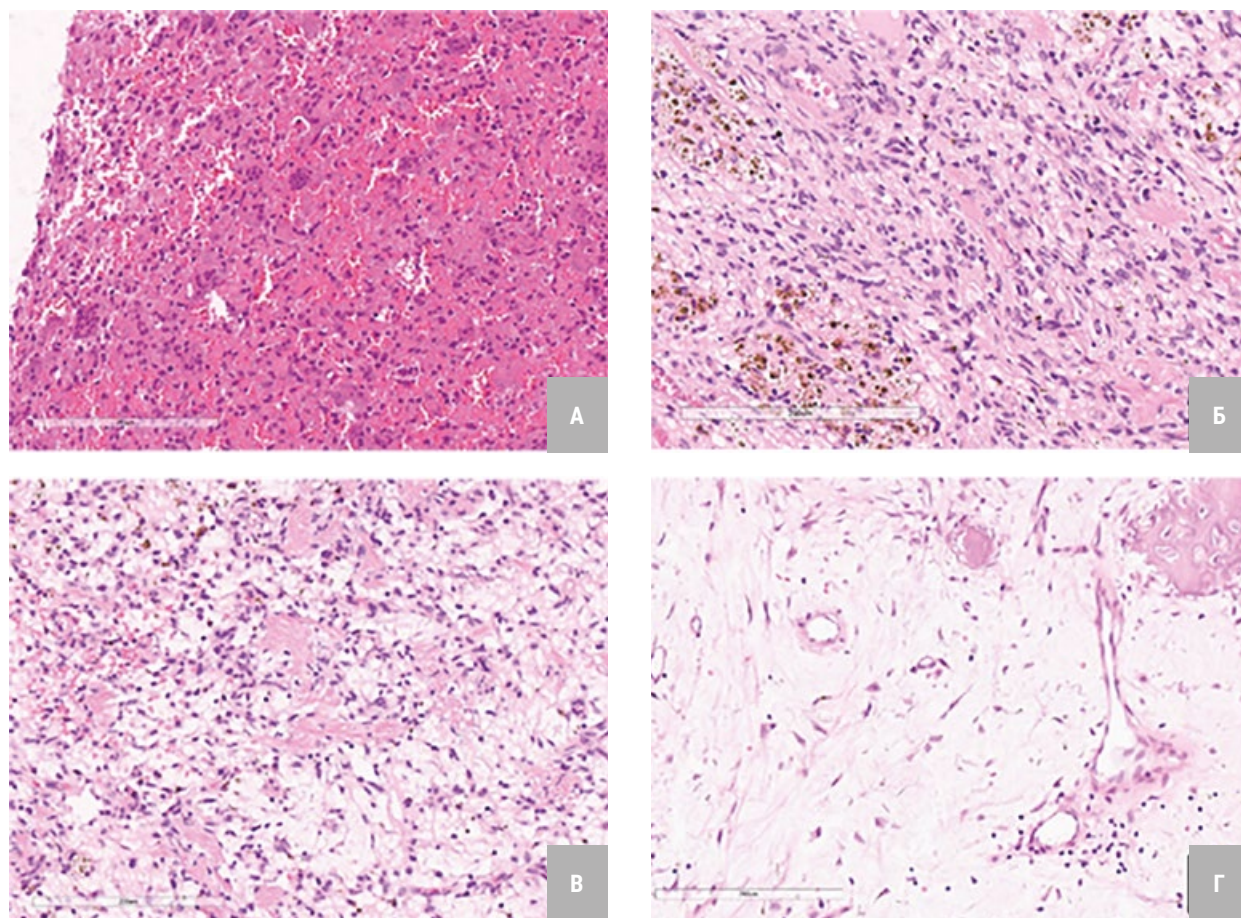


Рис. 2. Морфологические изменения в гигантоклеточной опухоли до и после лечения. А – гигантоклеточная опухоль с кровоизлияниями – биопсия. Б, В – фиброзированная опухолевая ткань с очаговыми кровоизлияниями, отложением гемосидерина. Г – выраженный фиброз опухоли между сохранившимися костными балками. Окраска: Г-Э. Увеличение: $\times 200$.

жительства обследован лучевыми методами диагностики: R-гр от 11.12.2017 года — признаки остеолитического образования проксимального отдела правой бедренной кости, патологический перелом (рис. 3А). Самостоятельно обратился в РНИОИ, обследован. Выполнена трепан-биопсия. В трепан-биоптате обширные пласты гигантоклеточной опухоли с отложением гемосидерина, разрушением костных балок. Поставлен диагноз — гигантоклеточная опухоль верхней трети правой бедренной кости. Было проведено три курса неoadъювантной терапии деносуабом (120 мг 1 раз в месяц). После чего у пациента отмечалось снижение болевого синдрома, он полностью отказался от обезболивающих препаратов, частичное восстановление опороспособности. Рентгенологически мы наблюдали склерозирование очага литической деструкции, признаки консолидации патологического перелома (рис. 3Б). Далее была выполнена операция в объеме сегментарной резекции верхней трети правой бедренной кости с опухолью, замещения дефекта эндопротезом тазобедренного сустава (рис. 3В). При исследовании операционного материала — макроскопически полная консолидация патологического перелома верхней трети бедренной кости. На распиле патологический очаг заполнен плотной белесоватой тканью. При гистологическом исследовании операционного материала между

костными балками фиброзная ткань с кровоизлияниями и очагами миксоматоза. Выраженный ответ на проводимую терапию.

2. Больная Г. 45 лет. С октября 2016 года беспокоят боли в левом локтевом суставе. Болевой синдром постепенно нарастал, появилось ограничение разгибания. Наблюдалась у ортопеда по месту жительства, получала консервативную терапию без эффекта. В мае 2017 года обратилась в РНИОИ, обследована. Выполнено СРКТ органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза — патология не выявлена. На рентгенограмме левого локтевого сустава в дистальном метаэпифизе плечевой кости очаг литической деструкции (рис. 4А). Выполнена трепан-биопсия. В биоптате среди кровяных сгустков, одиночных костных балок пласты гигантоклеточной опухоли. Поставлен диагноз — гигантоклеточная опухоль нижней трети левой плечевой кости. Проведено два курса неoadъювантной таргетной терапии деносуабом (120 мг 1 раз в месяц). Выполнена повторная рентгенография левого локтевого сустава, на которой наблюдалось склерозирование очага литической деструкции (рис. 4Б). У пациентки наблюдалось купирование болевого синдрома, восстановление полного объема движений в левом локтевом суставе. После чего была выполнена операция в объеме: сегментарная резекция нижней трети

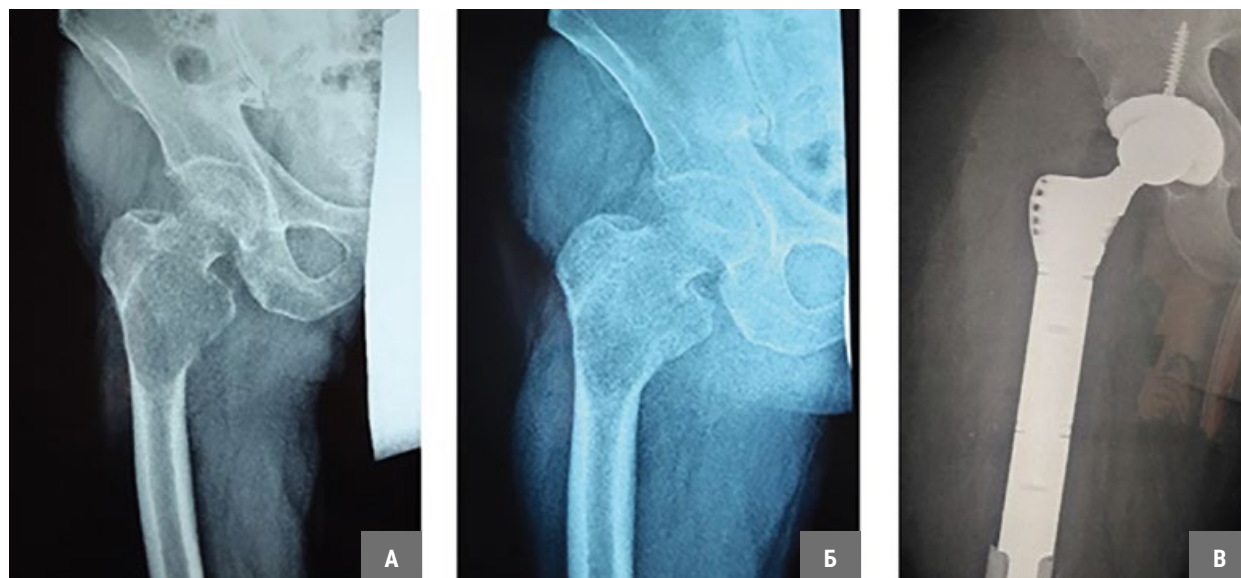


Рис. 3. Рентгеновские снимки больного. А — до начала неoadъювантной терапии деносуабом, признаки остеолитического образования проксимального отдела правой бедренной кости, патологический перелом. Б — после завершения неoadъювантной терапии деносуабом, склерозирование очага литической деструкции, признаки консолидации патологического перелома. В — состояние после сегментарной резекции верхней трети правой бедренной кости с опухолью, замещение дефекта эндопротезом тазобедренного сустава.

левой плечевой кости с опухолью, замещение дефекта эндопротезом локтевого сустава (рис. 4 В, Г). При макроскопической оценке операционного материала — нижняя треть левой плечевой кости с бугристой опухолью костной плотности в области мыщелка, на распиле — патологический очаг заполнен плотной белесоватой тканью. При гистологическом исследовании операционного материала в препаратах после проведенного лечения — обширные поля фиброзной ткани с немногочисленными клеточными элементами, что может быть расценено как ответ на проводимую терапию (терапевтический патоморфоз).

3. Больной К. 68 лет. Боли в правом лучезапястном суставе отмечает в течение 6 мес.. Получал консервативное лечение с временным эффектом. По месту жительства выполнена рентгенография, выявлено объемное образование дистальной

трети лучевой кости справа (рис. 5А). Обратился на консультацию в РНИОИ. Была выполнена трепан-биопсия нижней трети правой лучевой кости. В трепан-биоптате обширные поля гигантоклеточной опухоли среди кровяных сгустков. На СРКТ костей предплечий и кистей КТ-признаки вероятнее всего ячеисто-трабекулярной фазы гигантоклеточной опухоли. СРКТ органов грудной полости, брюшной полости и малого таза от 20.10.2018 года — без патологии. Поставлен диагноз — гигантоклеточная опухоль дистальной трети правой лучевой кости. Было проведено три курса неoadъювантной таргетной терапии деносумабом (120 мг 1 раз в месяц). После которого у больного наблюдалось снижение болевого синдрома, что позволило более чем в два раза снизить дозу принимаемых анальгетиков. Рентгенологически — склерозирование очага деструкции (рис. 5Б). Далее была выполнена операция



Рис. 4. Рентгеновские снимки больной. А — перед началом неoadъювантной таргетной терапии деносумабом, на снимке определяется наличие очага литической деструкции. Б — после завершения курса неoadъювантной таргетной терапии деносумабом, сокращение размеров и склерозирование очага литической деструкции. В, Г — состояние после сегментарной резекции нижней трети левой плечевой кости с опухолью, замещение дефекта эндопротезом локтевого сустава в прямой и боковой проекциях.



Рис. 5. Рентгеновские снимки больного. А — до начала неoadъювантной таргетной терапии деносумабом, объемное образование дистальной трети лучевой кости справа. Б — после завершения неoadъювантной таргетной терапии деносумабом, определяется склерозирование очага литической деструкции. В — состояние после сегментарной резекции нижней трети правой лучевой кости с опухолью, замещение дефекта эндопротезом лучезапястного сустава.

в объеме: сегментарная резекция нижней трети правой лучевой кости с опухолью, замещение дефекта эндопротезом лучезапястного сустава (рис. 5В). При макроскопической оценке операционного материала — нижняя треть правой лучевой кости неровная, бугристая, на распиле — заполнение патологического очага плотной белесоватой тканью. При гистологическом исследовании операционного материала в опухоли обширные поля, представленные фиброзной тканью. Встречаются поля опухоли, состоящие из рыхлой волокнистой соединительной ткани с множественным миксоматозом, небольшим количеством клеточных элементов. Гистологическая картина гигантоклеточной опухоли с выраженным терапевтическим патоморфозом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный способ применения деносумаба в качестве неоадьювантной таргетной терапии больных

с гигантоклеточными опухолями костей перед проведением хирургического лечения позволяет добиться уменьшения размеров опухоли, консолидации патологических переломов. Под действием препарата в ходе лечения происходило восстановление функции смежных суставов. Было отмечено улучшение качества жизни пациентов. Клинико-морфологический эффект от проводимой терапии соответствовал морфологическим изменениям, происходящим в опухоли.

Длительность и количество курсов в литературе обсуждается. Однако однозначного мнения на этот счет не существует. В связи с этим, наблюдаемые нами клинико-рентгенологические данные, наступающие при проведении 2-х курсов, позволили осуществлять данную методику. При этом результат оказался аналогичен при терапии 2-х курсов. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о морфологических изменениях, наступающих при применении деносумаба.

Участие авторов:

Барашев А.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, выполнение операций, подготовка статьи.

Мозуляка В.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, обработка материала.

Аушева Т.В. – техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Винник Ю.Р. – ассистенция на операциях, подготовка статьи.

Ващенко Л.Н. – научное редактирование.

Непомнящая Е.М. – морфологическое исследование, научное редактирование.

Черногоров П.В. – научное редактирование.

Список литературы

1. Зацепин С.Т. Костная патология взрослых: руководство для врачей. М.: Медицина, 2001, 640 с.
2. Снетков А.И., Франтов А.Р., Морозов А.К., Берченко Г.Н., Батраков С.Ю., Анисимов М.В. Диагностика и лечение доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний костей у детей. Под ред. Миронова С.П. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 352 с.
3. Ward WG, Li G. Customized treatment algorithm for giant cell tumor of bone: report of a series. Clin Orthop Relat Res. 2002 Apr;(397):259–270.
<https://doi.org/10.1097/00003086-200204000-00030>
4. Соловьев Ю.Н. Патология опухолей костей: Практическое руководство. М.: Практическая медицина. 2019, 272 с.
5. Нейштадт Э.Л., Маркочев А.Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. С.Пб.: Фолиант. 2007, 344 с.
6. Берченко Г.Н., Морозов А.К., Семенова Л.А., Франтов А.Р. Диагностика гигантоклеточной репаративной гранулемы костей кистей и стоп. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. 2001;2:87–92.
7. Махсон А.Н., Щупак М.Ю., Бондарев А.В. Деносумаб. Опыт применения в качестве консервативной терапии гигантоклеточной опухоли кости. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014;(2):24–28.
8. Владимиров Л.Ю., Абрамова Н.А., Лянова А.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Тихановская Н.М. и др. Деносумаб в лечении костных метастазов солидных опухолей. Фарматека. 2018;7(360):76–81.
9. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России, 2017.
10. Barkowska A, Goryń T, Pieńkowski A, Wągródzki M, Jagiełło-Wieczorek E, Rogala P, et al. Denosumab

treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone. *Oncol Lett.* 2016 Dec;12(6):4312–4318. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.5246>

11. Traub F, Singh J, Dickson BC, Leung S, Mohankumar R, Blackstein ME, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumor of the bone. *Eur J Cancer.* 2016;59:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.01.006>

12. Кит О.И., Барашев А.А., Мозуляка В.В., Непомнящая Е.М., Ващенко Л.Н., Аушева Т.В. и др.

Способ комбинированного лечения гигантоклеточной опухоли кости. Патент RU 2696097 C1, МПК А61К; А61Р; Патентообладатели: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU). Заявка: №2018127819 от 27.07.2018, опубликовано 31.07.2019. Бюл. №22.

Информация об авторах:

Барашев Артём Андреевич – к.м.н., врач травматолог-ортопед отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7242-6938>, SPIN: 4590-5745, AuthorID: 697517

Мозуляка Виктория Васильевна – врач-ординатор детский онколог, отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Аушева Татьяна Валерьевна* – к.м.н., врач-онколог отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7073-9463>, SPIN: 5069-4010, AuthorID: 264138, Researcher ID: AAQ-9943-2020

Винник Юлия Романовна – врач-ординатор онколог, отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Ващенко Лариса Николаевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7302-7031>, SPIN: 5573-4396, AuthorID: 286598

Непомнящая Евгения Марковна – д.м.н., профессор, врач патологоанатом патологоанатомического отделения, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0521-8837>, SPIN: 8930-9580, AuthorID: 519969

Черногоров Павел Витальевич – врач травматолог-ортопед отделения опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы №1, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация. SPIN: 4643-4485, AuthorID: 922419