

Оценка эффективности терапии деносумабом гигантоклеточной опухоли кости по данным РКТ и МРТ (собственные результаты и обзор литературы)

А. В. Федорова¹, О. Г. Спирина¹, А. А. Тарарыкова¹, Е. А. Сушенцов¹, Н. В. Кочергина^{1,2}, А. Б. Блудов¹, Я. А. Щипахина¹, Г. С. Батырова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Гигантоклеточная опухоль кости наиболее часто встречается у лиц трудоспособного возраста, что обуславливает высокую социальную значимость успешного лечения данной категории пациентов. Основным методом лечения – хирургический. В настоящий момент появился таргетный препарат деносумаб, критерии оценки эффективности терапии которым по данным лучевых методов четко не определены.

Цель. Проанализировать и сравнить возможности РКТ и МРТ в оценке эффективности терапии деносумабом гигантоклеточной опухоли. **Материалы и методы.** Проанализированы данные РКТ и МРТ 19 пациентов с гигантоклеточной опухолью трубчатых костей на фоне терапии деносумабом.

Результаты. До лечения внекостный компонент определялся в 57,9% ($n = 11$), после – 31,6% ($n = 6$). Уменьшение произошло в 100%, исчезновение – в 45% ($n = 11$) случаев. Толщина внекостного компонента до лечения составляла от 4 до 43 мм ($Me = 15$ мм), после – от 0 до 30 мм ($Me = 8$ мм). Уменьшение произошло в пределах от 4 до 14 мм ($M \pm SD = 7 \pm 4$ мм). В 100% случаев появился склеротический ободок, толщина которого после лечения составляла от 1 до 5 мм ($Me = 3$ мм). В структуре опухоли фибрирование произошло в 95% ($n = 18$), уменьшение кистозного компонента произошло в 82% ($n = 9$) случаев. В 100% случаев уменьшились перифокальные изменения. В 100% – выросла средняя плотность опухоли. Средняя плотность опухоли до лечения составила от 27 до 65 HU ($M \pm SD = 42 \pm 11$ HU), после – от 69 до 500 HU ($Me = 150$ HU). Нарастание плотности произошло в пределах от 41 до 454 HU ($Me = 101$ HU). Все различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Выводы. Оценка эффективности с определением количественных и качественных показателей возможна по данным и РКТ, и МРТ; при РКТ изменения регистрируются дольше, а также определяется больше доступных количественному измерению показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лучевая диагностика костно-мышечной системы, гигантоклеточная опухоль кости, оценка эффективности.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Соблюдение прав пациентов. Пациенты подписали информированное согласие на обработку своих данных.

Assessment of denosumab treatment efficiency in patients with giant cell tumor of bone using CT and MRI (own results and literature review)

A. V. Fedorova¹, O. G. Spirina¹, A. A. Tararykova¹, E. A. Sushentsov¹, N. V. Kochergina^{1,2}, A. B. Bludov¹, Ya. A. Shchipakhina¹, G. S. Batyrova¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

SUMMARY

Relevance. Giant cell tumor of the bone is most common in people of working age, which determines the high social significance of successful treatment of this category of patients. The main method of treatment is surgical. Currently, the targeted drug denosumab has appeared, the criteria for evaluating the effectiveness of therapy for which, according to the data of radiation methods, are not clearly defined.

Target. To analyze and compare the possibilities of CT and MRI in evaluating the effectiveness of denosumab therapy for giant cell tumors.

Materials and methods. The data of CT and MRI of 19 patients with giant cell tumor of tubular bones on the background of denosumab therapy were analyzed.

Results. Before treatment, the extraosseous component was determined in 57.9% ($n = 11$), after – 31.6% ($n = 6$). The decrease occurred in 100%, the disappearance – in 45% ($n = 11$) of cases. The thickness of the extraosseous component before treatment ranged from 4 to 43 mm ($Me = 15$ mm), after treatment it ranged from 0 to 30 mm ($Me = 8$ mm). The decrease occurred in the range from 4 to 14 mm ($M \pm SD = 7 \pm 4$ mm). In 100% of cases, a sclerotic rim appeared, the thickness of which after treatment ranged from 1 to 5 mm ($Me = 3$ mm). In the structure of the tumor, fibrosis occurred in 95% ($n = 18$), a decrease in the cystic component occurred in 82% ($n = 9$) of cases. Perifocal changes decreased in 100% of cases. In 100%, the average tumor density increased. The mean tumor density before treatment ranged from 27 to 65 HU ($M \pm SD = 42 \pm 11$ HU), after treatment it ranged from 69 to 500 HU ($Me = 150$ HU). The increase in density occurred in the range from 41 to 454 HU ($Me = 101$ HU). All differences are statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusions. Evaluation of effectiveness with the definition of quantitative and qualitative indicators is possible according to the data of both CT and MRI; with CT, changes are recorded longer, and more indicators available for quantitative measurement are determined.

KEYWORDS: musculoskeletal radiology, giant cell tumor of bone, treatment efficiency.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was conducted without sponsorship.

Respect for patients' rights. Patients signed an informed consent to the processing of their data.

Введение и обзор литературы

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) является опухолью промежуточной степени злокачественности за счет местно агрессивного роста и редкого метастазирования в легкие, составляет 4–5 % всех первичных опухолей костей и 20 % доброкачественных опухолей костей. Злокачественный вариант гигантоклеточной опухоли составляет менее 10 % всех случаев возникновения. Пик заболеваемости приходится на возраст от 20 до 45 лет, при этом примерно 10 % случаев приходится на второе десятилетие жизни, что обуславливает чрезвычайно высокую социальную значимость успешного лечения данной молодой и трудоспособной категории населения. Отмечается незначительное преобладание данного заболевания у женщин [1].

ГКО обычно поражает эпиметадиафизы трубчатых костей (чаще всего данные опухоли возникают в дистальном отделе бедренной кости, проксимальном отделе большеберцовой кости, дистальном отделе лучевой кости и проксимальном отделе бедренной кости). ГКО в осевом скелете возникают чаще всего в крестце и телах позвонков. Поражение плоских костей встречается редко, но наиболее часто – в костях таза. Небольшое количество случаев ГКО возникают в трубчатых костях кистей и стоп [1].

При ГКО полное излечение возможно только при хирургическом вмешательстве, проведенном в радикальном объеме, и операция до недавнего времени была единственным возможным вариантом лечения. Однако в связи с определенной локализацией и (или) распространенностью опухоли операция не всегда выполнима или может привести к неудовлетворительным функциональным результатам. В настоящее время в случае операбельной ГКО предпочтение отдается комбинированному подходу, предполагающему проведение предоперационной терапии таргетным препаратом деносумабом с последующим хирургическим лечением [2].

Лучевая диагностика

По данным рентгенографии и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), при ГКО выявляют литический тип костной деструкции с отсутствием минерализации в структуре, эксцентрическое расположение с централизацией в процессе роста, распространение на эпифиз трубчатой кости. В структуре опухоли отмечается трабекулярность, по данным РКТ, возможно дифференцировать кистозный компонент. Контур опухоли четкий, неровный. Кортикальный слой может быть подрыв и истончен, в процессе роста опухоли появляется «вздутие» коркового слоя и формирование «периостальной скорлупы», далее – разрушение с формированием внекостного компонента. Для ГКО характерен симптом «писчего пера» по краю опухоли (резкий обрыв коркового слоя, уходящий в толщу края опухоли). При ГКО возможны патологический перелом (до 30 % пациентов [3]) и функциональный остеопороз.

По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), отмечают кистозно-солидную структуру опухоли в различном соотношении компонентов. Солидный компонент представлен «серой» тканью с преобладанием низкого

МР-сигнала во всех режимах исследования. Кисты могут быть серозными (с однородным жидкостным содержанием) и геморрагическими (с уровнями разности сред). При контрастировании в опухоли выявляется диффузное накопление контрастного вещества, в солидном компоненте преимущественно по периферии, а также по перегородкам.

При остеосцинтиграфии (ОСГ) чаще всего отмечается накопление радиофармпрепарата (РФП) по периферии очага, с отсутствием фиксации РФП в центре [1].

Классификация Кампаначчи (Campanacci) была разработана для оценки стадии ГКО на обычных рентгенограммах [4]. Поражения I стадии определяются внутри кости, имеют четко очерченные края без повреждения коркового слоя. Стадии II соответствует опухоли с относительно четкими краями. Кортикальный слой истончен и умеренно «вздут». При поражениях III стадии наблюдаются агрессивные признаки, такие как нечеткие границы, деструкция коркового слоя и внекостный компонент. В настоящее время для определения стадии принимают во внимание также данные РКТ и МРТ. Классификация по Кампаначчи полезна для хирургического планирования, но ее не следует интерпретировать как прогностический фактор, поскольку корреляции между стадией опухолевого процесса по Кампаначчи и риском развития местного рецидива или появления метастазов не выявлено [3].

Патоморфологическое исследование

Макроскопически ткань ГКО кости представлена участками геморрагических изменений (поля красного цвета), ксантоматозными включениями (поля желтого цвета) и фиброзной тканью (участки белого цвета), кистами. На разрезе обычно видны поля некроза и пространства, заполненные кровью. Опухоль распространяется до субхондрального коркового слоя, но для нее нехарактерна инвазия суставного хряща.

Микроскопически ГКО – это высококлеточная опухоль, состоящая из двух типов опухолевых клеток. Преобладающее большинство клеточных элементов составляют веретенообразные одноядерные клетки, подобные фибробластам и остеобластам. Другим клеточным компонентом являются многоядерные гигантские клетки. Эти клетки имеют множество общих признаков с типичными остеокластами. Реактивный остеогенез выявляется при патологических переломах [1].

Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B / Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand / Osteoprotegerin).

Костное ремоделирование – непрерывный и хорошо скоординированный процесс, который помогает устранять микроповреждения в костном матриксе, возникающие в течение жизни, сохранять костную архитектуру и поддерживать прочность костей. Изначально ремоделирование костной ткани является гомеостатическим, то есть резорбция костей компенсируется образованием новой костной ткани. Оба процесса тесно взаимосвязаны и являются результатом клеточного взаимодействия остеобластов и остеокластов.

Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG – ключевое звено гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующее дифференцировку остеокластов и остеолиз. Дисбаланс костного гомеостаза, связанный с нарушениями в системе RANK/RANKL/OPG, лежит в основе онкологических процессов, таких как разрушение костей при ГКО, литических метастазах, остеосаркоме, хондросаркоме, саркоме Юинга. При этом происходит усиление остеокластогенеза и разрушение костной ткани в результате активности сигнального пути RANK/RANKL. ГКО – пограничная опухоль костей, характеризующаяся интенсивным остеоллизом и высокой остеокластной активностью. Гигантские клетки, представляющие собой реактивные макрофаги, приобретшие остеокластную активность в результате стимуляции стромальными клетками в костном микроокружении, экспрессируют RANK, который активируется RANKL, секретлируемым гигантскими клетками. Данное свойство ГКО в последние годы успешно используется при лечении антагонистами RANKL [5].

Деносумаб (МНН) является ингибитором RANK/RANKL-взаимодействия, в настоящее время является единственным препаратом, рекомендованным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств министерства здравоохранения и социальных служб США (US Food and Drug Administration, FDA) (2013) и Европейским медицинским агентством (European Medical Agency, EMA) для лечения ГКО [6]. Деносумаб успешно используется при лечении неоперабельных форм этой костной патологии. Также после лечения данным препаратом возможно понижение степени распространенности ГКО по критериям Кампаначчи и планирование менее обширных операций. Лечение ГКО деносумабом, как правило, в течение нескольких месяцев приводит к значительному костеобразованию в опухоли, связанному с истощением остеокластоподобных гигантских клеток, однако некоторое количество таких клеток может сохраняться. При прекращении лечения ГКО деносумабом процесс формирования кости может быть обратим.

Время от времени появляются сообщения о злокачественной трансформации опухоли, возникающей после лечения деносумабом ГКО [3]. Не получено достоверных данных о влиянии деносуаба на озлокачествление гигантоклеточной опухоли. В случае отрицательной динамики опухоли в процессе лекарственного лечения целесообразно рассмотреть вопрос о возможном наличии гигантоклеточной формы остеосаркомы, а при отсутствии динамики – исключить бурную опухоль при гиперпаратиреоидной остеодистрофии.

Изменения гигантоклеточной опухоли в процессе лечения деносумабом

Если соблюдены сроки обследования и ГКО имеет классическое строение, при лечении деносумабом всегда отмечается положительная динамика либо как минимум стабилизация опухоли. Выявляют стабилизацию внутрикостных размеров опухоли, сокращение внескостного компонента, в структуре опухоли нарастает образование фиброзного компонента, выявляют участки костной струк-

туры, соотношение кистозного и солидного компонентов изменяется. Плотность опухоли, измеряемая при РКТ по шкале Хаунсфилда, возрастает, край опухоли становится более четким, отмечается нарастание склеротического ободка, в том числе в области суставной поверхности, а также уменьшение или исчезновение перифокальных изменений. Образование участков уплотнения в области литической опухолевой деструкции на обычных рентгенограммах выявляется уже через 2 недели [7] после начала лечения деносумабом с последующим нарастанием пластического компонента с увеличением продолжительности лечения [3, 8]. Авторы описывают полное заживление патологических переломов при лечении деносумабом [9]. При РКТ появляется возможность изменения в процессе лечения наибольших диаметров опухоли и количественной оценки плотности опухоли в единицах Хаунсфилда (HU) в качестве маркера степени склероза, указывающего на ответ во время лечения деносумабом [10].

Преимуществом метода МРТ является более точная, по сравнению с данными РКТ, оценка уменьшения размера внескостного компонента ГКО, что может свидетельствовать о положительном ответе на лечение деносумабом. Oguro *et al.* показали, что максимальный диаметр опухоли, оцененный на T2-взвешенных изображениях, уменьшился в среднем на 15% после 19 месяцев лечения, что соответствует стабилизации по критериям RECIST [11]. Оценка изменения структуры опухоли с нарастанием гетерогенности при анализе интенсивности МР-сигнала является еще одним преимуществом метода МРТ для оценки ответа на лечение при ГКО. По данным Langevelde *et al.* [3], при терапии деносумабом интенсивность сигнала в режимах T1 и T2 снижается в процессе формирования областей уплотнения (фиброза или остеосклероза) в опухоли и восстановления коркового слоя. Снижение интенсивности МР-сигнала, вероятно, отражает гистологический ответ на лечение деносумабом с замещением как многоядерных гигантских клеток, так и мононуклеарных клеток фибробластоподобными веретенообразными клетками, плотной фиброзно-костной тканью и (или) костной тканью [3, 11]. В более ранних работах было описано снижение интенсивности МР-сигнала в режиме T2 через 7 недель [3, 7] после начала лечения деносумабом. Oguro *et al.* [11] также обнаружили, что кистозный компонент ГКО значительно уменьшился в размере у 4/5 пациентов после лечения, что, как полагают, связано с блокирующим эффектом деносуаба на RANKL с последующим подавлением остеокластов. Nakozaki *et al.* [8] и Oguro *et al.* [11] обычно не использовали внутривенное контрастирование с введением гадолиния для оценки ответа на деносумаб. Авторы обнаружили, что солидная часть ГКО интенсивно и сопоставимо контрастируется как до, так и после лечения деносумабом. Oguro *et al.* пришли к выводу, что как уменьшение кистозного компонента опухоли, так и снижение интенсивности сигнала T2 (фиброзирование и костеобразование) являются более полезными маркерами для оценки ответа на лечение. Контрастное усиление и методика диффузионно-взвешенной МРТ с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (Diffusion-Weighted

Imaging / Apparent Diffusion Coefficient, DWI/ADC) не были признаны особенно полезными в оценке ответа на лечение, однако в исследование было включено лишь небольшое число пациентов ($n = 12$) [11]. Динамическое контрастное усиление (кривые средней интенсивности во времени) может дать больше информации. Предварительные результаты динамической МРТ с контрастным усилением позволяют предположить, что более позднее усиление с последующим более медленным вымыванием свидетельствует об ответе на лечение [12]. Динамическая МРТ с контрастным усилением также может быть полезна для дифференциации рецидива ГКО (быстрое усиление и кривая вымывания) от послеоперационных изменений или материала костного трансплантата (медленный и низкий относительный процент усиления с течением времени) [13].

По результатам единичных исследований, по данным позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой в сочетании с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ с ФДГ), снижение накопления РФП представляет собой ранний высокочувствительный признак ответа на лечение деносумабом [3].

Выбор метода визуализации для оценки ответа ГКО при лечении деносумабом представляет собой нерешенную проблему, так как на сегодняшний день не существует единых общепринятых критериев, разработанных для лучевых методов диагностики гигантоклеточной опухоли.

Чтобы решить эту проблему, исследователи объединяют критерии оценки методами визуализации (рентгенография, РКТ, МРТ, ОСТ, ПЭТ-КТ) с критериями широко используемых трех систем оценки ответа при различных типах опухолей. К ним относятся критерии оценки ответа при солидных опухолях (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST 1.1), система оценки Европейской организации по исследованию и лечению рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC; именуемые критериями ПЭТ-сканирования) и критерии Choi (обратная плотность / размер, Inverse Choi Density / Size, ICDS). Авторы модифицируют системы оценки для адаптации конкретно к уникальным свойствам ГКО [14].

Исследование Engellau *et al.* [14] включало 303 пациента, сравнение с данными морфологического исследования не проводилось, так как пациенты с анатомически сложными для оперативного лечения областями составляли значительную часть группы. Модифицированные критерии ПЭТ-сканирования (ответ до 96%) и критерии ICDS с оценкой увеличения плотности опухоли в единицах Хаунсфилда (ответ до 76%) выявили признаки ответа опухоли на лечение у большинства пациентов. Оценка уменьшения размеров опухоли RECIST (то есть только максимальный размер опухоли) выявили ответ только в 25–35% случаев. Утолщение коркового слоя, обычно интерпретируемое как положительный ответ на деносумаб, может даже увеличить размер опухоли, что еще раз подтверждает, что размер сам по себе не является надежным показателем для оценки ответа на лечение. Также по критериям ПЭТ-сканирования и ICDS выявляли более раннее появление признаков ответа опухоли на лечение, чем при использовании RECIST.

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить подходящее сочетание методов визуализации, хотя многие практикующие врачи предпочитают комбинацию стандартных рентгенограмм и РКТ [15].

Наиболее крупный систематический обзор Gonzalo Luengo-Alonso (Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: A systematic review of the literature) включал 19 статей и 1095 пациентов [16]. Авторы отмечали уменьшение размеров опухоли, сокращение внекостного компонента (66–100%), нарастание плотности и появление периферического склероза, консолидацию патологического перелома, снижение standardized uptake value – стандартизированный уровень захвата РФП (SUV_{max}) при ПЭТ/КТ с ФДГ. Исследователи оценивают ПЭТ/КТ с ФДГ как высокочувствительный метод для раннего выявления ответа ГКО на лечение деносумабом.

Frank Traub *et al.* [17] представили статистические данные методов визуализации для оценки ответа ГКО на лечение деносумабом с патоморфологическим подтверждением. По данным планарной рентгенографии, РКТ и МРТ оценивали изменение размеров опухоли, нарастание костеобразования в опухоли, восстановление коркового слоя и нарастание образования окружающего склеротического ободка. У всех включенных в исследование 20 пациентов был отмечен частичный ответ на лечение.

Группой отечественных исследователей (С. А. Табакаев с соавт.) [18] на крупной выборке был проведен анализ плотностных характеристик ГКО кости при лечении деносумабом 40 пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, по данным 120 РКТ на этапах динамического наблюдения с морфологической оценкой четырех степеней патоморфоза. Ответ ГКО на лечение деносумабом был оценен только по РКТ со статистически значимой оценкой плотностных характеристик.

Заметно возросший интерес к проблемам терапии деносумабом ГКО кости во многом связан с успехами в лечении. По данным статистики PubMed, с 2016 года число научных публикаций остается на высоком уровне. В большинстве статей исследователи занимаются изучением клинических аспектов лечения ГКО кости, однако работы, где рассматривается роль лучевых методов в оценке эффективности терапии деносумабом, немногочисленны. Трудности оценки эффективности терапии деносумабом ГКО кости по данным лучевых методов связаны со следующими моментами: нет всеми принятых критериев оценки ответа ГКО на лечение деносумабом, во многих исследованиях небольшой размер выборки из-за редкости данной опухоли, оценка эффективности ограничена относительно коротким периодом последующего наблюдения. В неоперабельных случаях нет сравнения с данными гистологии. Таким образом, дальнейшее изучение возможностей методов визуализации в оценке эффективности лечения деносумабом может уточнить оптимальный план выбора лучевых методов диагностики.

Цель исследования

Целью нашего исследования было проанализировать возможности РКТ и МРТ в оценке эффективности терапии деносумабом ГКО кости, сравнить возможности дан-

ных методов в выявлении изменений на фоне приема препарата, а также сделать вывод об оптимальном методе обследования в период неoadьювантной терапии.

Материалы и методы

1. Для достижения поставленной цели нами были разработаны следующие критерии включения в исследование.
2. Подтвержденная при биопсии до начала любого лечения ГКО типичного варианта строения.
3. Однотипная, наиболее характерная для ГКО локализация – эпиметафизарное расположение в трубчатых костях (бедренной, большеберцовой, лучевой, плечевой, малоберцовой).
4. Наличие данных лучевого обследования до начала лечения (РКТ + МРТ в близкие сроки – не более месяца).
5. Прием деносумаба, строгое соблюдение схемы приема препарата: 120 мг подкожно каждые 28 дней с двумя нагрузочными дозами на 8-й и 15-й дни первого месяца.
6. Регулярный контроль лечения по данным одновременно РКТ + МРТ в максимально близкие сроки.
7. Достижение стабилизации, по данным лучевых методов (картина расценивалась как стабилизация, если опухоль не изменялась в структуре, размерах и распространенности в течение двух контрольных исследований).

Следует отметить, что выбранные критерии включения в исследование являются очень строгими и сложно выполнимыми: требуется очень большая комплаентность пациента назначенной схеме лечения и обследования; в исследование не были включены пациенты, пропустившие по любой причине на каком либо этапе прием препарата либо контрольное исследование по любому из методов, так как одной из задач исследования стояло сравнение изменений в опухоли по данным РКТ и МРТ. Строгость критериев включения объясняет относительно малую выборку пациентов в нашем исследовании.



Рисунок 1. Диаграмма распределения пациентов по локализации опухоли.

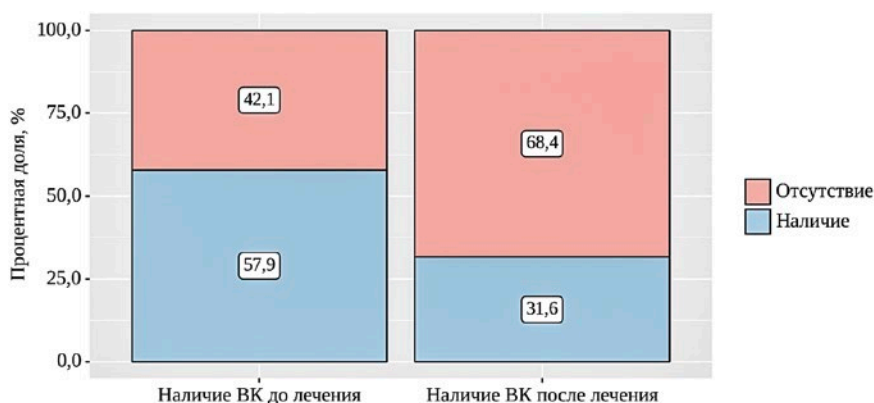


Рисунок 2. Анализ факта наличия внекостного компонента (ВК) до и после лечения.

Таким образом, в исследование вошли данные 19 ($n = 19$) пациентов, получавших лечение с 2013 по 2021 год – 8 (42%) мужчин и 11 (58%) женщин возрастом на момент начала лечения от 20 до 59 лет (средняя арифметическая величина $M = 34$). Распределение по локализации представлено на *рисунке 1*.

Стадия по Кампаначчи на момент до начала лечения была расценена как Grade 1 у 10% ($n = 2$), Grade 2 – у 32% ($n = 6$), Grade 3 – у 58% ($n = 11$).

Срок достижения стабилизации был оценен в месяцах. Медиана (Me) составила 5 месяцев. Следует отметить, что в 16% ($n = 3$) случаев, по данным МРТ, стабилизация регистрировалась раньше, при этом, по данным РКТ, изменения продолжали регистрироваться еще через 2 месяца (2 случая) и 4 месяца (1 случай). В целом в нашем исследовании у данных пациентов ситуация была расценена как истинная стабилизация по более поздним срокам.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро – Уилка (при числе исследуемых менее 50).

Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ).

В случае отсутствия нормального распределения, количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3).

При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

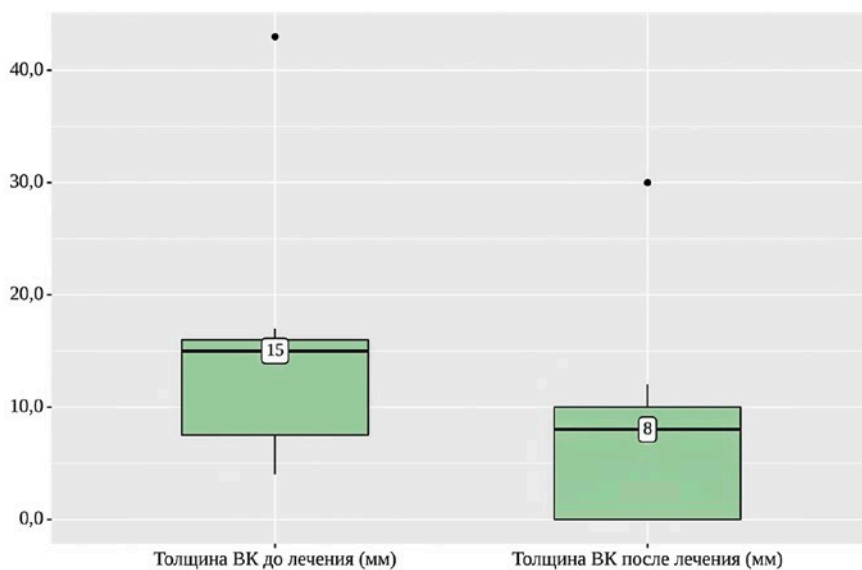


Рисунок 3. Анализ толщины внекостного компонента (ВК) до и после лечения (мм).

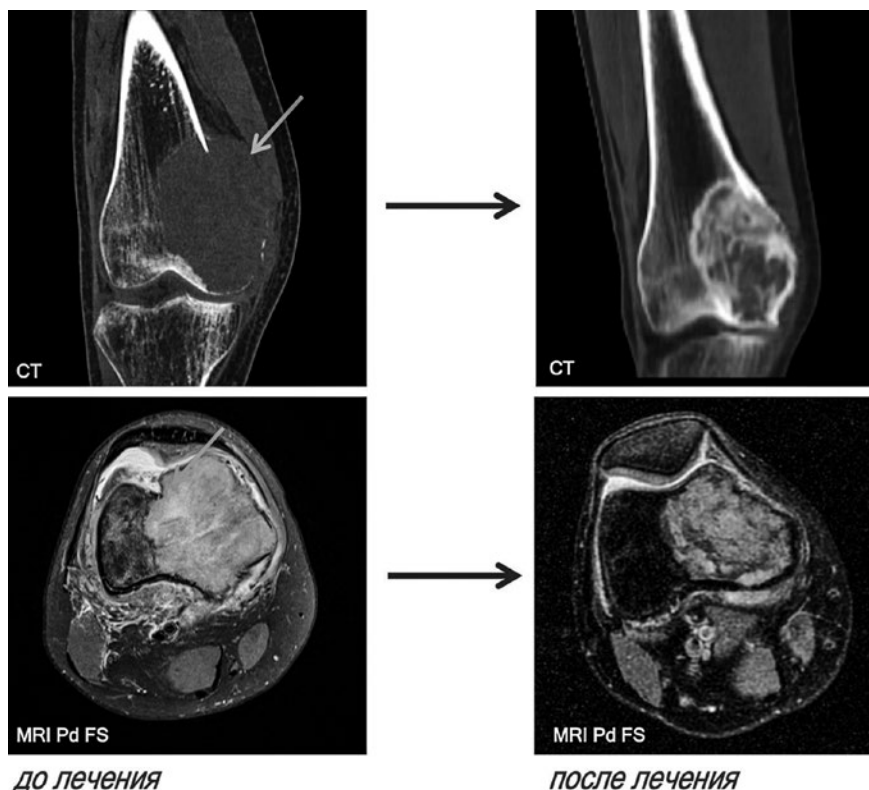


Рисунок 4. Оценка факта наличия и толщины внекостного компонента по данным РКТ и МРТ у одного и того же пациента с ГКО дистального отдела бедренной кости. Верхний ряд изображений: РКТ (коронарная реконструкция) до и после лечения. Нижний ряд изображений: МРТ (аксиальная проекция) в режимах с жироподавлением до и после лечения. Отмечается наличие внекостного компонента (стрелка) до начала лечения и его выраженное уменьшение с полным исчезновением после лечения.

Сравнение бинарных показателей, характеризующих две связанные совокупности, выполнялось с помощью теста Макнемара.

Результаты и обсуждение

Нами были оценены следующие количественные и качественные характеристики: наличие и отсутствие внекостного компонента до и после лечения, толщина внекостного компонента до и после лечения (мм), уменьшение внекостного компонента (мм) в процессе лечения, толщина склеротического ободка до и после лечения (мм), структура опухоли до и после лечения, наличие

перифокальных изменений до и после лечения, средняя плотность опухоли до и после лечения в единицах Хаунсфилда (HU), нарастание плотности в единицах Хаунсфилда (HU) в процессе лечения.

Факт наличия внекостного компонента, а также его толщина (мм) оценивались как по данным РКТ, так и МРТ с одинаковой информативностью.

До начала лечения внекостный компонент определялся в 57,9% случаев ($n = 11$), после лечения – в 31,6% ($n = 6$). Различия показателей статистически значимы: $p = 0,025$ ($p < 0,050$).

Анализ факта наличия внекостного компонента представлен на *рисунке 2*.

Для случаев, где отмечалось наличие внекостного компонента ($n = 11$), толщина внекостного компонента до и после лечения также была оценена по данным РКТ, и МРТ с одинаковой информативностью. Уменьшение внекостного компонента произошло в 100% ($n = 11$), исчезновение произошло в 45% ($n = 5$) случаев.

Толщина внекостного компонента до начала лечения составляла от 4 до 43 мм (медиана $Me = 15$ мм), после лечения – от 0 до 30 мм (медиана $Me = 8$ мм). Различия показателей статистически значимы ($p < 0,001$).

Уменьшение внекостного компонента произошло в пределах 4–14 мм ($M \pm SD = 7 \pm 4$ мм).

Анализ динамики толщины внекостного компонента представлен на *рисунке 3*.

На *рисунке 4* представлен пример оценки факта наличия и толщины внекостного компонента по данным РКТ и МРТ у одного и того же пациента с ГКО дистального отдела бедренной кости.

Толщина склеротического ободка (мм) до и после лечения была оценена в первую очередь по данным РКТ, так как, по данным МРТ, высокоточные (склеротические) участки имеют сходные сигнальные характеристики с плотной соединительной (фиброзной) тканью и не различимы при стандартном наборе протоколов МР-исследования. Однако в связи с тем, что в наше исследование были включены только те пациенты, которым было проведено и РКТ и МРТ

в максимально близкие сроки, мы смогли оценить толщину склеротического ободка также и по данным МРТ: из-за наличия двух методов мы были уверены, что визуализированные нами изменения являются именно склеротическим ободком. Мы также смогли сделать вывод, что визуализация данного признака, по данным РКТ и МРТ, существенно не различается.

В нашей выборке у всех пациентов до начала лечения не отмечалось наличие склеротического ободка и его различной степени выраженности появление отмечалось в 100% случаев ($n = 19$). Толщина склеротического ободка после лечения составляла от 1 до 5 мм (медиана $Me = 3$ мм). Различия показателей статистически значимые ($p < 0,001$).

На рисунке 5 представлен пример оценки толщины склеротического ободка, по данным РКТ и МРТ, у одного и того же пациента с ГКО дистального отдела лучевой кости.

Структура опухоли до и после лечения качественно оценивалась по данным МРТ. До начала опухоли солидная структура отмечалась в 42% ($n = 8$) случаев, кистозно-солидная – в 53% ($n = 10$) и преимущественно кистозная – в 5% ($n = 1$). Замещение фиброзной тканью (которое проявлялось в виде снижения интенсивности МР-сигнала во всех стандартных режимах обследования – T2, T2 с различными типами жироподавления, T1) произошло в 95% ($n = 18$), уменьшение кистозного компонента произошло в 82% ($n = 9$) случаев. В одном случае было отмечено нарастание кистозного компонента в опухоли, что мы на данный момент затрудняемся объяснить, и что требует отдельного сопоставления с данными патоморфологического исследования, которое не стояло целью в нашей работе.

Перифокальные изменения вокруг опухоли в виде отека прилежащих костных и мягкотканых структур уменьшились в 100% случаев (оценено по данным МРТ).

На рисунке 6 представлен пример изменения структуры опухоли и исчезновения перифокальных изменений, по данным МРТ, у пациента с ГКО проксимального отдела большеберцовой кости.

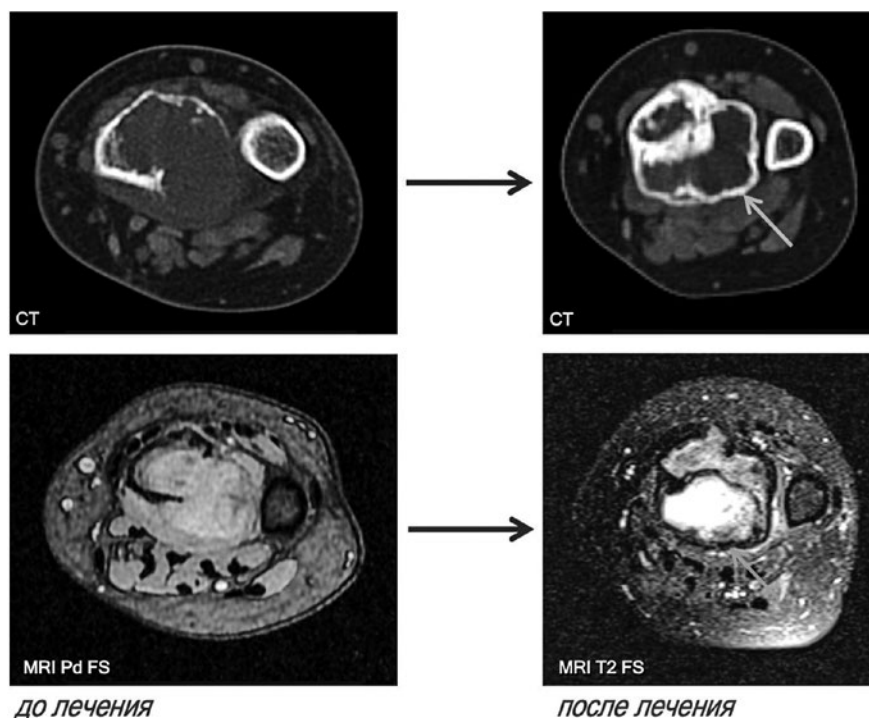


Рисунок 5. Оценка толщины склеротического ободка, по данным РКТ и МРТ, у одного и того же пациента с ГКО дистального отдела лучевой кости. Верхний ряд изображений: РКТ (аксиальная проекция) до и после лечения. Нижний ряд изображений: МРТ (аксиальная проекция) в режимах с жироподавлением до и после лечения. Отмечается отсутствие склеротического ободка до начала лечения и его появление после лечения (стрелка).



Рисунок 6. Пример изменения структуры опухоли и исчезновения перифокальных изменений у пациента с ГКО проксимального отдела большеберцовой кости, по данным МРТ (коронарная проекция) в режимах T2 с жироподавлением. После лечения отмечается сокращение кистозного компонента опухоли, в структуре солидного компонента опухоли нарастают фиброзные изменения, перестал определяться перифокальный отек костного мозга вокруг опухоли.

Средняя плотность опухоли до и после лечения была оценена по данным РКТ в единицах Хаунсфилда (HU). Нарастание плотности произошло в 100% случаев ($n = 19$).

Средняя плотность опухоли до начала лечения составляла от 27 до 65 HU ($M \pm SD = 42 \pm 11$ HU), средняя плотность после лечения составляла от 69 до 500 HU (медиана $Me = 150$ HU). Различия показателей статистически значимые ($p < 0,001$).

Нарастание плотности опухоли произошло в пределах от 41 до 454 HU (медиана $Me = 101$ HU).

Анализ динамики средней плотности опухоли представлен на рисунке 7.

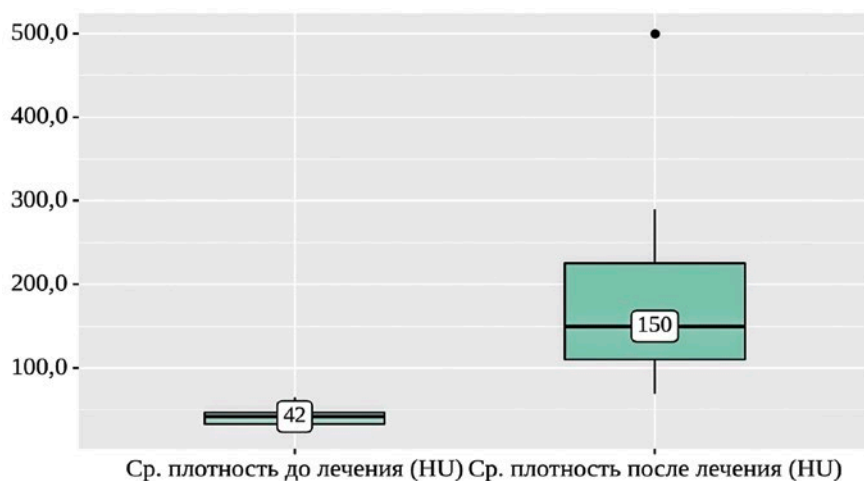


Рисунок 7. Анализ динамики средней плотности опухоли до и после лечения в единицах Хаунсфилда (HU).

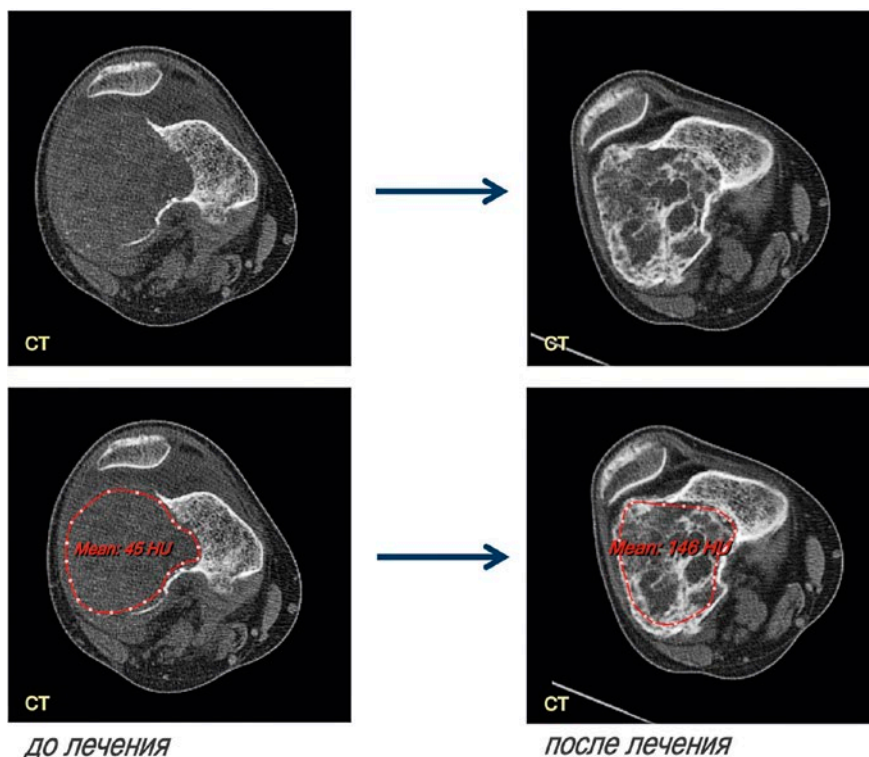


Рисунок 8. Пример оценки средней плотности опухоли, по данным РКТ, в единицах Хаунсфилда (HU) у пациента с ГКО дистального отдела бедренной кости. Верхний ряд изображений: РКТ (аксиальная проекция) до и после лечения. Нижний ряд изображений: измерение средней плотности опухоли в единицах Хаунсфилда (HU) на данном выбранном произвольно участке. Отмечается нарастание средней плотности на выбранных участках, что доступно для как визуальной, так и количественной оценки.

На *рисунке 8* представлен пример оценки средней плотности опухоли в единицах Хаунсфилда (HU), по данным РКТ, у пациента с ГКО дистального отдела бедренной кости.

Выводы

- Возможно оценить как качественные визуальные (наличие и отсутствие внекостного компонента, структура опухоли, наличие перифокальных изменений), так и количественные (толщина внекостного компонента [мм], уменьшение внекостного компонента [мм], толщина склеротического ободка [мм], средняя плотность опухоли в единицах Хаунсфилда [HU], нарастание плотности в единицах Хаунсфилда [HU]) показатели.

- Оценка динамики возможна как по данным РКТ, так и МРТ. При этом по данным РКТ возможно оценить больше доступных количественному измерению показателей. Также изменения по данным РКТ регистрируются дольше (по данным МРТ стабилизация фиксируется раньше и, вероятно, не является истинной).

Заключение

В целом результаты нашего исследования соответствуют литературным данным.

Нами не была выявлена достоверная связь эффектов деносуида с возрастом, полом, локализацией, стадией по Кампаначчи – эффект препарата во всех группах однотипен.

Следует отметить, что в нашем исследовании впервые, хоть и на небольшой выборке, были сравнены данные РКТ и МРТ в сходные сроки, и на основании наших данных мы можем говорить о возможности информативной оценки эффективности терапии ГКО деносуидом по данным обоих методов. При этом важно отметить, что, несмотря на потенциальную возможность сравнения различных модальностей (например, толщину внекостного компонента можно с одинаковой информативностью измерить как по данным РКТ, так и по данным МРТ), более корректно оценивать динамику по данным одного и того же метода, так как это позволяет сопоставить большее количество признаков и точнее высказаться о динамике процесса, что приобретает особую значимость в трудных диагностических случаях, например когда были нарушены сроки приема препарата либо контрольных исследований, произведена манипуляция (например, биопсия) в сроки между исследованиями и т.д. Именно поэтому для адекватной оценки динамики также необходимо отметить важность анамнеза о предшествовавшем лечении пациента и соблюдения сроков контрольного обследования.

Нами также впервые было отмечено, что, по данным РКТ, срок достижения стабилизации дольше, что, вероятно, говорит о том, что об истинной стабилизации следует говорить именно по данным этого метода, однако дан-

ный тезис требует дальнейшего анализа на более крупной выборке. Данный вопрос может быть особо актуален для хирургов при выборе сроков проведения операции на фоне неoadьювантной терапии. Также, по данным РКТ, нами было выделено больше признаков, доступных более стандартизированной количественной оценке, что, вероятно, говорит о том, что в вопросе оценки динамики терапии ГКО деносумабом метод следует рассматривать как приоритетный.

Можно также отметить, что оценка динамики, вероятно, также в ограниченной степени возможна и по данным рентгенографии, так как выявленные изменения, по данным РКТ, — очень явные и хорошо доступны даже визуальной оценке, что, несомненно, найдет отражение также по данным рентгенографии — метода с аналогичным физическим принципом получения изображений.

Таким образом, в целом выбор метода оценки возможен в зависимости от клинической ситуации и доступности для пациента.

Следует отметить, что в вопросе оценки эффективности терапии ГКО кости деносумабом остается много нерешенных и спорных моментов: в частности нет крупных исследований на основе сопоставления данных лучевых методов и патоморфологического материала; нет шкалы оценки эффективности терапии как по данным патоморфологического, так и лучевого обследования; нет стандартного алгоритма обследования данных пациентов; место отдельных методов и методик не определено и др. Эти аспекты, безусловно, требуют дополнительного изучения.

Список литературы / References

1. Soft Tissue and Bone Tumours. Ed. by WHO Classification of Tumours Editorial Boards. 5th Edition, Lyon: IARC, 2020.
2. Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. и др. Результаты неoadьювантной терапии гигантоклеточной опухоли кости деносумабом в зависимости от локализации заболевания и объема хирургического лечения. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2021; 13 (3): 28–48. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48.
Tararykova A. A., Fedenko A. A., Musaev E. R. Results of neoadjuvant therapy of giant cell tumor of the bone with denosumab depending on the localization of the disease and the volume of surgical treatment. *Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors*. 2021; 13 (3): 28–48. DOI: 10.17650/2782-3687-2021-13-3-28-48.

Сведения об авторах

- Федорова Александра Владимировна**, к.м.н., н.с., врач-рентгенолог¹.
ORCID: 0000-0002-4516-3255
- Спирина Ольга Геннадьевна**, к.м.н., врач-рентгенолог¹.
ORCID: 0000-0002-3821-9361
- Тарарыкова Анастасия Алексеевна**, к.м.н., врач-онколог¹.
ORCID: 0000-0002-5548-3295
- Сушенцов Евгений Александрович**, к.м.н., зав. хирургическим отделением № 14 (онкоортопедии)¹. ORCID: 0000-0003-3672-1742
- Кочергина Наталья Васильевна**, д.м.н., проф., в.н.с.^{1,2}
ORCID: 0000-0003-3381-0862
- Блудов Александр Борисович**, к.м.н., н.с., врач-рентгенолог¹.
ORCID: 0000-0002-0970-6144
- Щипахина Янна Александровна**, к.м.н., н.с., врач-рентгенолог¹.
ORCID: 0000-0003-2571-3894
- Батырова Гияна Саналовна**, врач-рентгенолог¹. ORCID: 0000-0002-6932-0059

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Александра Владимировна Федорова.
E-mail: fedorova.ronc@gmail.com

Для цитирования: Федорова А.В., Спирина О.Г., Тарарыкова А.А., Сушенцов Е.А., Кочергина Н.В., Блудов А.Б., Щипахина Я.А., Батырова Г.С. Оценка эффективности терапии деносумабом гигантоклеточной опухоли кости по данным РКТ и МРТ (собственные результаты и обзор литературы). *Медицинский алфавит*. 2022; (26): 45–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-45-53>.

3. van Langevelde K., McCarthy C.L. Radiological findings of denosumab treatment for giant cell tumours of bone. *Skeletal Radiol*. 49, 1345–1358 (2020). DOI: 10.1007/s00256-020-03449-1.
4. Campanacci M., Baldini N., Boriani S., Sudanese A. Giant-cell tumor of bone. *J Bone Joint Surg Am United States*. 1987 Jan; 69 (1): 106–14.
5. 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 наблюдения). *Успехи молекулярной онкологии*. 2015; 2 (3): 51–59. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.3.51-59.
6. Gershtein E. S., Timofeev Yu. S., Zuev A. A., Kushlinsky N. E. Ligand-receptor system RANK/RANKL/OPG and its role in primary bone neoplasms [literature analysis and own observations]. *Advances in Molecular Oncology*. 2015; 2 (3): 51–59. DOI: 10.17650/2313-805X.2015.2.3.51-59.
7. Lopez-Pousa A., Broto J. M., Garrido T., Vazquez J. Giant cell tumour of bone: new treatments in development. *Clin Transl Oncol* 2015; 17 (6): 419–30.
8. von Borstel D, Taguibao RA, Strle NA, Burns JE. Giant cell tumor of the bone: aggressive case initially treated with denosumab and intralesional surgery. *Skeletal Radiol Germany*. 2017; 46: 571–578.
9. Hakozaki M, Tajino T, Yamada H, Hasegawa O, Tasaki K, Watanabe K, et al. Radiological and pathological characteristics of giant cell tumor of bone treated with denosumab. *Diagn Pathol England*. 2014; 9: 111.
10. Meddellin MR, Fujiwara T, Tillman RM, Jeys LM, Gregory J, Stevenson JD, et al. Prognostic factors for local recurrence in extremity-located giant cell tumours of bone with pathological fracture. *Bone Joint J England*. 2018; 100-B: 1626–1632.
11. Yi J, Lee YH, Kim SK, Kim SH, Song H-T, Shin K-H, et al. Response evaluation of giant-cell tumor of bone treated by denosumab: histogram and texture analysis of CT images. *J Orthop Sci Japan*. 2018; 23: 570–577.
12. Oguro S, Okuda S, Sugiura H, Matsumoto S, Sasaki A, Susa M, et al. Giant cell tumors of the bone: changes in image features after denosumab administration. *Magn Reson Med Sci Japan*. 2018; 17: 325–330.
13. Gaston CL, Grimer RJ, Parry M, Stacchiotti S, Dei Tos AP, Gelderblom H, et al. Current status and unanswered questions on the use of Denosumab in giant cell tumor of bone. *Clin Sarcoma Res [Internet] England*. 2016; 6: 15.
14. van der Heijden L, Dijkstra PD, Blay J-Y, Gelderblom H. Giant cell tumour of bone in the denosumab era. *Eur J Cancer England*. 2017; 77: 75–83.
15. Engellau J, Seeger L, Grimer R, Henshaw R, Gelderblom H, Choy E, Chawla S, Reichardt P, O'Neal M, Feng A, Jacobs I, Roberts ZJ, Braun A, Bach BA. Assessment of denosumab treatment effects and imaging response in patients with giant cell tumor of bone. *World J Surg Oncol*. 2018 Sep 19; 16 (1): 191. DOI: 10.1186/s12957-018-1478-3.
16. Ueda T, Morioka H, Nishida Y, et al. Objective tumor response to denosumab in patients with giant cell tumor of bone: a multicenter phase II trial. *Ann Oncol*. 2015; 26 (10): 2149–2154. DOI: 10.1093/annonc/mdv307.
17. Luengo-Alonso G, Mellado-Romero M, Shemesh S, Ramos-Pascua L, Pretell-Mazzini J. Denosumab treatment for giant-cell tumor of bone: a systematic review of the literature. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019 Oct; 139 (10): 1339–1349. DOI: 10.1007/s00402-019-03167-x.
18. Traub F, Singh J, Dickson BC, Leung S, Mohankumar R, Blackstein ME, Razak AR, Griffin AM, Ferguson PC, Wunder JS. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. *Eur J Cancer*. 2016 May; 59: 1–12. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.006.
19. Табакаев С.А. Компьютерная томография в оценке эффективности терапии деносумабом у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости. *Канд. дисс., Томск*. 2021.
Tabakaev S. A. Computed tomography in evaluating the effectiveness of denosumab therapy in patients with giant cell tumor of the bone. *Cand. diss., Tomsk*, 2021.

Статья поступила / Received 02.08.22

Получена после рецензирования / Revised 08.09.22

Принята в печать / Accepted 12.09.22

About authors

- Fedorova Alexandra V.**, PhD Med, researcher, radiologist¹.
ORCID: 0000-0002-4516-3255
- Spirina Olga G.**, PhD Med, radiologist¹. ORCID: 0000-0002-3821-9361
- Tararykova Anastasia A.**, PhD Med, oncologist¹. ORCID: 0000-0002-5548-3295
- Sushentsov Evgeniy A.**, PhD Med, head of Surgical Dept No. 14 (Orthopedic Oncology)¹. ORCID: 0000-0003-3672-1742
- Kochergina Natalia V.**, DM Sci (habil.), professor, leading researcher^{1,2}.
ORCID: 0000-0003-3381-0862
- Bludov Alexander B.**, PhD Med, researcher, radiologist¹.
ORCID: 0000-0002-0970-6144
- Shchipakhina Yanna A.**, PhD Med, researcher, radiologist¹.
ORCID: 0000-0003-2571-3894
- Batyrova Gilyana S.**, radiologist¹. ORCID: 0000-0002-6932-0059

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Corresponding author: Fedorova Alexandra V. E-mail: fedorova.ronc@gmail.com

For citation: Fedorova A. V., Spirina O. G., Tararykova A. A., Sushentsov E. A., Kochergina N. V., Bludov A. B., Shchipakhina Ya. A., Batyrova G. S. Assessment of denosumab treatment efficiency in patients with giant cell tumor of bone using CT and MRI (own results and literature review). *Medical alphabet*. 2022; (26): 45–53. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-45-53>.