



© Г.С. Чернобровкин<sup>1</sup>, Д.В. Рогожин<sup>1,2</sup>, А.Д. Петрова<sup>2</sup>

## Злокачественная трансформация гигантоклеточной опухоли кости (ГКО).

### Клинический случай

<sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Grigory S. Chernobrovkin<sup>1</sup>, Dmitry V. Rogozhin<sup>1,2</sup>, Arina D. Petrova<sup>2</sup>

## Malignant Transformation of Giant Cell Tumor of Bone (GCTB).

### Clinical Case

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

<sup>2</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) — это локально агрессивное и редко метастазирующее новообразование, состоящее из неопластических мононуклеарных стромальных клеток с примесью макрофагов и остеокластоподобных гигантских клеток. Небольшая часть случаев является злокачественными. Лекарственная терапия данной опухоли деносумабом становится все более и более востребованной, т. к. его достоинства являются неоспоримыми. Например, он снижает вероятность проведения обширного хирургического вмешательства, ассоциируется с быстрым и клинически значимым уменьшением выраженности болевого синдрома, уменьшает риск развития рецидива заболевания. Однако в последнее время появились редкие сообщения о клинических случаях злокачественной трансформации ГКО при лечении деносумабом. Мы представляем казуистически редкий клинический случай злокачественной трансформации ГКО, предположительно возникшей после терапии деносумабом, по поводу которого был проведен пересмотр гистологического материала в патологоанатомическом отделении НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

**Ключевые слова:** гигантоклеточная опухоль кости; деносумаб; саркоматозная трансформация; остеосаркома

**Для цитирования:** Чернобровкин Г.С., Рогожин Д.В., Петрова А.Д. Злокачественная трансформация гигантоклеточной опухоли кости (ГКО). Клинический случай. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(6): 1209-1214. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1209-1214

✉ Контакты: Чернобровкин Григорий Сергеевич, grigory200130@yandex.ru

### Введение

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) — это локально агрессивное и редко метастазирующее новообразование, состоящее из неопластических мононуклеарных стромальных клеток с примесью макрофагов и остеокластоподобных гигант-

Giant cell tumor of bone (GCTB) is a locally aggressive and rarely metastasizing neoplasm consisting of neoplastic mononuclear stromal cells of uniform appearance with an admixture of macrophages and osteoclast-like giant cells. A small proportion of cases are malignant. Drug treatment of this tumor with denosumab is becoming increasingly popular because its benefits are undeniable. For example, it reduces the likelihood of extensive surgical intervention, is associated with a rapid and clinically significant reduction in the severity of the pain syndrome, and reduces the risk of disease recurrence. However, there have recently been rare reports of clinical cases of malignant transformation of GCTB with denosumab treatment. We present an extremely rare clinical case of malignant transformation of GCTB, presumably after denosumab therapy, for which histological material was reviewed at the Pathology Department of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology.

**Keywords:** giant cell tumor of bone; denosumab; sarcomatous transformation; osteosarcoma

**For Citation:** Grigory S. Chernobrovkin, Dmitry V. Rogozhin, Arina D. Petrova. Malignant transformation of giant cell tumor of bone (GCTB). Clinical case. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(6): 1209-1214. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-6-1209-1214

ских клеток. Небольшая часть случаев является злокачественными [1]. Локальная агрессивность данной опухоли достигается за счет избыточной резорбции окружающей опухоль костной ткани остеокластоподобными клетками. Этиология ГКО достоверно неизвестна, но выявлено, что в большинстве случаев (92–96 %) данная опу-

холь обнаружена у пациентов с мутацией гена H3F3A [3–5], кодирующего вариант гистона H3.3 (H34W), также известны сообщения о возникновении ГКО на фоне некоторых заболеваний, таких как болезнь Педжета [6] и синдром Горлина-Гольца [7]. Появились возможные доказательства того, что опухолевые клетки происходят из остеобластного дифферона, т. к. стромальные клетки синтезируют пре-маркеры остеобластов, в частности, щелочную фосфатазу, транскрипты RUNX2, SP7. Терапия данной опухоли включает в себя как хирургические, так и консервативные методы лечения (фармакотерапия и лучевая терапия). При консервативной терапии в последнее время все чаще используется деносумаб. Данный препарат представляет собой моноклональные человеческие антитела, которые имеют способность селективно связываться с мембранным белком RANKL, т. е. фактически является синтетическим аналогом остеопротегерина, препятствуя образованию комплекса RANK/RANKL и блокируя трансформацию моноцитов в остеокластоподобные клетки, вследствие чего снижая резорбцию костной ткани. Он обладает рядом неоспоримых преимуществ, например: снижает вероятность проведения обширного хирургического вмешательства, ассоциируется с быстрым и клинически значимым уменьшением выраженности болевого синдрома, уменьшает риск развития рецидива заболевания. Несмотря на это стали регистрироваться случаи [2], когда злокачественная трансформация происходила без применения лучевой терапии (лучевая терапия — один из возможных факторов злокачественной трансформации новообразования [8]), что наводит на мысль о вероятной роли деносумаба в данном процессе. В пользу этой теории говорит то, что было изучено влияние RANKL на различные факторы, тем или иным путем влияющие на пролиферацию и онкогенез клеток остеобластической линии дифференцировки. Заслуживает внимания, что RANKL положительно влияет на экспрессию гена семафорина 3А (SEMA3A), одна из ролей которого предположительно подразумевает блокировку излишней пролиферации остеобластов. Делеция данного гена вызывает аномальный рост костной и хрящевой тканей. Выявлена прямая зависимость экспрессии ядерного фактора IB (NFIB), снижающего восприимчивость клетки к ядерным онкогенам, от наличия RANKL [9]. В настоящее время взаимосвязь злокачественной трансформации ГКО с приемом деносумаба не доказана, и следует уточнить, что частота этого явления на фоне лечения деносумабом и без применения лучевой терапии в настоящее время составляет около 1 % [10]. Однако нужно иметь в виду, что всегда есть вероятность наличия злокаче-

ственных клеток в новообразовании до терапии деносумабом, а злокачественная трансформация ГКО может быть обнаружена уже после начала лечения данной опухоли, что требует дальнейших исследований. Описанный ниже клинический случай является одним из редких вариантов, когда злокачественная трансформация ГКО с очень высокой долей вероятности произошла уже на фоне приема деносумаба.

### Клиническое наблюдение

Пациентка, 22 лет, при первичном обращении предъявляла жалобы на боль в правом тазобедренном суставе с иррадиацией в коленный сустав. Анамнез: боль в правом тазобедренном суставе с иррадиацией в коленный сустав появилась в 2019 г., тогда же по месту жительства был выставлен диагноз «фиброзная дисплазия». В 2021 г. отметила усиление болевого синдрома, по данным МРТ исследования (рис. 1–2), отмечено новообразование верхней трети правой бедренной кости с неровными краями, размером 70 × 28 мм, распространяющееся на шейку и большой и малый вертелы.

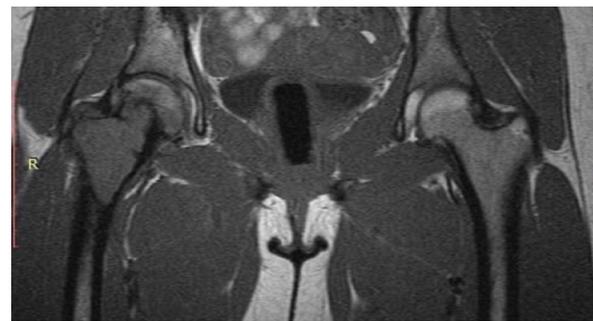


Рис. 1. МРТ-исследование (T1) (09.2021): отмечается наличие мягкотканного новообразования с неровными контурами в верхней трети правой бедренной кости с распространением на шейку и вертелы. Кортикальный слой кости истончен  
Fig. 1. MRI examination (T1) (09.2021): The presence of a soft tissue neoplasm with uneven contours in the upper third of the right femur with extension to the neck and trochanter is noted. The cortical layer of the bone is thinned

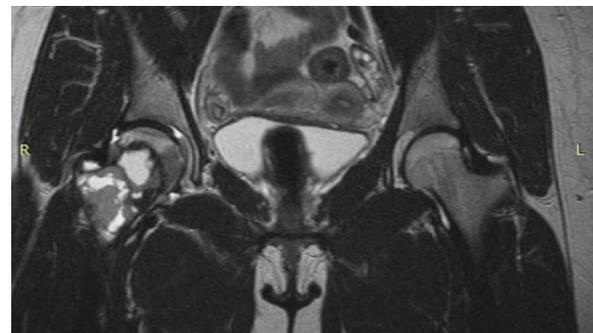


Рис. 2. МРТ-исследование (T2) (09.2021): отмечается неоднородность структуры (с участками изо- и гиперинтенсивного сигнала) новообразования верхней трети правой бедренной кости  
Fig. 2. MRI examination (T2) (09.2021): The heterogeneity of the structure (with areas of iso- and hyperintensive signal) of the neoplasm of the upper third of the right femur can be seen

Пациентке была выполнена биопсия образования верхней трети правой бедренной кости, при гистологическом исследовании была выявлена ГКО. В декабре 2021 г. было предложено начать лечение препаратом Эксджива (Деносумаб) 120 мг с введением его подкожно с периодичностью 1, 8, 15, 29 дни после начала лечения, а далее — 1 раз в 28 дней на фоне приема препаратов кальция с контрольным обследованием через 3 мес. В марте-апреле 2022 г. при повторном обследовании, по данным КТ и МРТ (рис. 3) исследований, была выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров новообразования и появления патологического перелома.

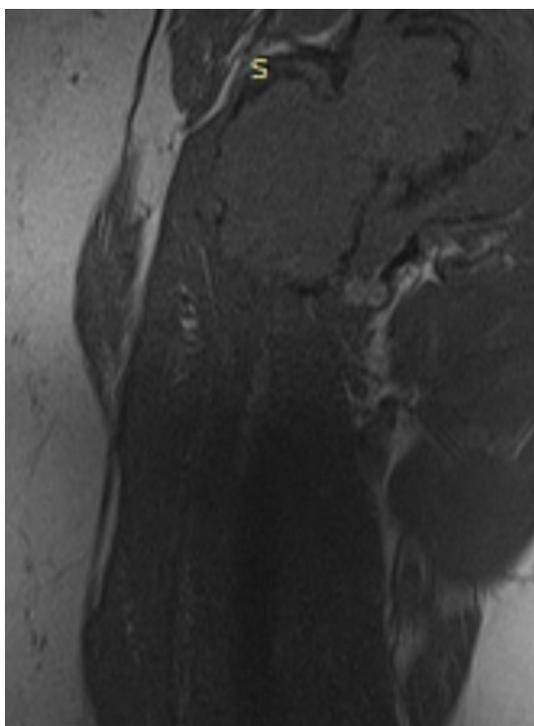


Рис. 3. МРТ-исследование (T1): определяется объемное мягкотканное новообразование верхней трети бедренной кости неправильной формы, неоднородной структуры (с участками гипо- и изотенсивного сигнала) с распространением на головку, шейку, большой вертел, проксимальную часть диафиза и суставные сумки. Отмечаются инфильтративные изменения (отек) окружающих мягких тканей

Fig. 3. MRI examination (T1): A volumetric soft tissue neoplasm of the upper third of the femur of irregular shape and heterogeneous structure (with areas of hypo- and isotensive signal) with extension to the head, neck, greater trochanter, proximal part of the diaphysis and articular bags is detected. Infiltrative changes (edema) of the surrounding soft tissues are noted

После анализа вышеперечисленных данных, было показано и проведено хирургическое лечение, которое заключалось в резекции правой бедренной кости с онкологическим эндопротезированием тазобедренного сустава, оперативное вмешательство было проведено в апреле. Тогда же было выполнено КТ-исследование грудной клетки, при котором было выявлено, что в обоих легких имеются множественные очаги неправильной формы, размерами до 12 мм, соответствующие картине множественных метастазов (рис. 4).



Рис. 4. Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием. Видны множественные очаги с неровными нечеткими контурами, средней и высокой интенсивности размером до 12 мм, соответствующие метастатическому поражению

Fig. 4. Chest computed tomography with contrast. Multiple foci of uneven, indistinct contours, of medium and high intensity, up to 12 mm in size, corresponding to a metastatic lesion, are visible

При МР-исследовании головного мозга выявлены множественные гипervasкулярные образования в коре полушарий и в оболочках базальных отделов правой лобной доли, которые наиболее вероятно являются метастазами. В июне пациентке была выполнена атипичная резекция верхней доли правого легкого с дальнейшим гистологическим исследованием операционного материала. В связи с явной неэффективностью монотерапии деносумабом с июля пациентка получала деносумаб по прежней схеме, который был дополнен химиотерапией ифосфамидом и доксорубицином с контрольным проведением КТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза. В июле 2022 г. материалы опухоли были направлены на пересмотр в патолого-анатомическое отделение НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В октябре 2022 г. после 3 курсов химиотерапии состояние пациентки улучшилось, по данным КТ отмечалась стабилизация патологического процесса. Рекомендовано проведение ПХТ по схеме GemTax (гемцитабин 900 мг/м<sup>2</sup> + доцетаксел 100 мг/м<sup>2</sup>) и осуществлено 2 курса ПХТ. По данным ПЭТ-КТ, от апреля 2023 г. — прогрессирование процесса.

### Морфологическое исследование

При первой биопсии (ноябрь 2021 г., до начала лечения деносумабом) и дальнейшем морфологическом исследовании материала правой бедренной кости (рис. 5) определяется типичная гистологическая картина ГКО: опухоль состоит из округлых и овоидных неопластических клеток, лежащих в матриксе, лишенном фиброзного компонента, также присутствуют хаотично расположенные многоядерные остеокластоподобные клетки. При дальнейшем ИГХ-исследовании с антителом к G34W выявлена его тотальная экспрессия опухолевыми клетками (рис. 6).

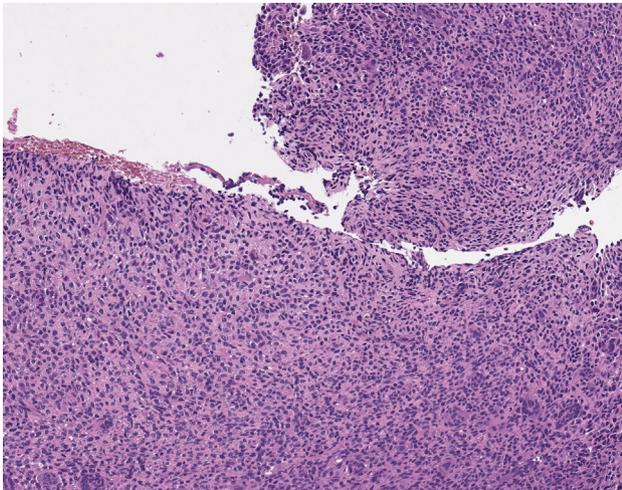


Рис. 5. (11.2021) Окраска: гематоксилин-эозин. Фрагменты опухоли, гистологическое строение которой характеризуется наличием неопластических мононуклеарных клеток с округлыми ядрами и гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток, расположенных хаотично. Ув. 400

Fig. 5. (11.2021) Staining: hematoxylin and eosin. Fragments of a tumor whose histological structure is characterised by the presence of neoplastic mononuclear cells with rounded nuclei and giant multinucleated osteoclast-like cells arranged randomly.  $\times 400$

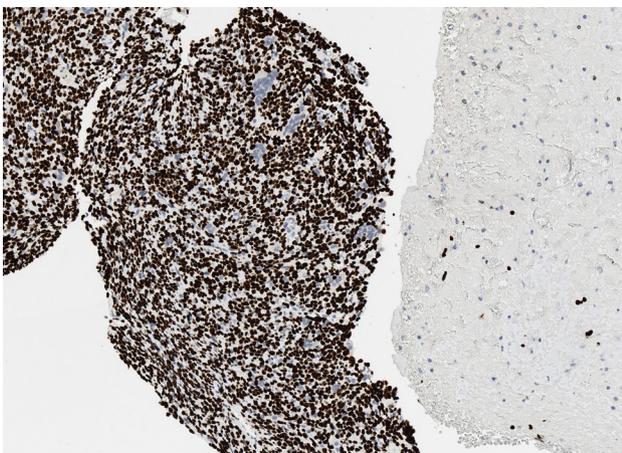


Рис. 6. При иммуногистохимическом исследовании гистологического материала первой биопсии на H34W выявлена его полная экспрессия неопластическими клетками. Ув. 400

Fig. 6. Immunohistochemical examination of the histological material from the first biopsy on H34W showed its complete expression by neoplastic cells.  $\times 400$

Все вышеперечисленные обстоятельства указывают на то, что данный биопсийный материал представляет собой конвенциональную ГКО, не имеющую очевидных признаков злокачественности.

При гистологическом исследовании операционного материала после резекции правой бедренной кости (на тот момент деносумаб был введен 6 раз) были выявлены изменения в строении новообразования (рис. 7, приложение online).

Рост опухоли стал инвазивным, разрушая трабекулы кортикального слоя кости и инфильтрируя окружающие мягкие ткани, увеличилось количество митотических фигур в неопластических клетках (до 5 митозов на 10 полей зрения),

все эти признаки свидетельствуют о возможной злокачественной трансформации ГКО. При ИГХ-исследовании данного материала обнаружено, что экспрессия G34W в некоторых участках опухоли отсутствует, что так же косвенно свидетельствует о злокачественной трансформации (рис. 8, приложение online).

Гигантские остеокластоподобные клетки не выявляются, что типично для гистологической картины состояния после терапии деносумабом. Важно отметить, что среди опухолевых клеток появились очаги остеогенеза, что может свидетельствовать как о неполном ответе на терапию деносумабом, так и злокачественном перерождении опухоли с изменением свойств опухолевых клеток. При гистологическом исследовании операционного материала после атипичной резекции верхней доли правого легкого гистологическое строение метастазов соответствовало классической остеосаркоме (рис. 9, приложение online).

На это указывает большое количество митозов (10 и более на 10 полей зрения), наличие патологического остеоида, представленного примитивно построенными костными трабекулами и участков хрящевой дифференцировки. Неопластические клетки имеют выраженный полиморфизм, морфологических признаков гигантоклеточной опухоли не обнаружено. Все эти данные соответствуют одному из сценариев злокачественного перерождения ГКО — саркоматозной трансформации.

## Обсуждение

Ведущим методом диагностики ГКО является патологоанатомическое исследование материала. При его выполнении важно учитывать, что опухоль состоит из двух компонентов: неопластические мононуклеарные и многоядерные гигантские остеокластоподобные клетки. Неопластические клетки сравнительно мелкие, их морфологическое строение различается в зависимости от окружающих структур: в матриксе, лишенном фиброзного компонента, они могут иметь округлую или овальную форму, при его обилии они чаще имеют веретенообразную форму. В связи с данной особенностью неопластических клеток, при окраске препарата гематоксилином и эозином их бывает трудно отличить от макрофагов, что может потребовать ИГХ-исследования. Гигантские клетки имеют достаточно большие размеры, по сравнению с остеокластами и количество ядер в них может достигать более 50 [11], что является важным морфологическим признаком ГКО. В настоящее время наиболее точным (в 93–97 % случаев) дифференциальным иммуногистохимическим

критерием конвенциональной ГКО является исследование гистологического материала с антителом к G34W, который будет положительным при специфической для данного новообразования мутации гена H3F3A, как это видно при ИГХ-исследовании биопсийного материала от ноября 2021. В контексте исследования операционного материала от весны 2022 г. крайне важно понимать разницу между изменениями опухоли при полном ответе на терапию деносумабом и признаками злокачественной трансформации ГКО. Довольно часто на фоне лечения данным препаратом встречается полная потеря морфологических особенностей ГКО, включая полную элиминацию многоядерных остеокластоподобных клеток из очага поражения, изменение формы неопластических клеток преимущественно на веретенообразную и появление вновь образованных костных балок. Гистологическое строение опухоли может имитировать фиброзную дисплазию, неоссифицирующую фиброму, центральную остеосаркому низкой степени злокачественности и некоторые другие поражения. Вышеописанные изменения при лечебном патоморфозе могут привести к ошибочному диагнозу, решающую роль в данном вопросе играет выявление усиленной пролиферации опухолевых клеток, а также прямые признаки их озлокачествления (атипичные митозы, ядерная и клеточная атипия) [13–14] и полная или частичная потеря экспрессии H34W опухолевыми клетками при ИГХ-исследовании [12].

### Заключение

Несмотря на доказанную эффективность деносумаба при лечении ГКО, на фоне такой терапии предположительно имеется вероятность ее злокачественной трансформации, что требует проведения более глубокого анализа для доказательства или опровержения данной взаимосвязи. Таким образом, при терапии ГКО деносумабом важен постоянный контроль за состоянием пациента для предотвращения вышеописанных осложнений.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

#### Financing

The study was performed without external funding.

#### Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Пациент подписал

информированное согласие на публикацию своих данных / Получено информированное согласие на публикацию данных.

#### Compliance with patient rights and rules of bioethics

The study was conducted in accordance with the WMA Helsinki Declaration as amended in 2013. The patient gave written informed consent for the publication of his data. Informed consent for publication of the data was obtained.

#### Участие авторов

Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Чернобровкин Г.С. — написание текста статьи, анализ данных;

Рогожин Д.В. — просмотр биопсийного и операционного материала, редактирование текста статьи;

Петрова А.Д. — сбор данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

#### Authors' contributions

The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

Chernobrovkin G.S. — drafted the article and analyzed the data;

Rogozhin D.V. — viewed the biopsy and surgical material, revised the text of the article;

Petrova A.D. — collected the data.

All authors have approved the final version of the article prior to publication and have agreed to accept responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of any issues relating to the accuracy or integrity of any part of the work.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. 2020.
2. Broehm C.J., Garbrecht E.L., Wood J., Bocklage T. Two cases of sarcoma arising in giant cell tumor of bone treated with denosumab. *Case Rep Med.* 2015; 2015: 767198.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/767198>.
3. Behjati S., Tarpey P.S., Presneau N., et al. Distinct H3F3A and H3F3B driver mutations define chondroblastoma and giant cell tumor of bone. *Nat Genet.* 2013; 45: 1479-1482.-DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2814>.
4. Presneau N., Baumhoer D., Behjati S., et al. Diagnostic value of H3F3A mutations in giant cell tumour of bone compared to osteoclast-rich mimics. *J Pathol Clin Res.* 2015; 1: 113-123.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cjp2.13>.
5. Khazaei S., De Jay N., Deshmukh S., et al. H3.3 G34W Promotes growth and impedes differentiation of osteoblast-like mesenchymal progenitors in giant cell tumor of bone. *Cancer Discov.* 2020; 10(12): 1968-1987.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0461>.
6. Verma V., Puri A., Shah S., et al. Giant cell tumor developing in paget's disease of bone: a case report with review of literature. *J Orthop Case Rep.* 2016; 6(4): 103-107.-DOI: <https://doi.org/10.13107/jocr.2250-0685.594>.
7. Borgers A., Peters S., Sciort R., De Smet L. Giant cell tumor of distal phalanx in an adolescent with Goltz-Gorlin syndrome. *Genet Couns.* 2014; 25(4): 445-51.

8. Musharbash F.N., Edelstein A., El Abiad J.M., et al. Risk of malignant transformation of giant cell tumors of bone is 8 times lower with megavoltage vs. orthovoltage radiation therapy. Agarwal M., ed. *Sarcoma*. 2022; 2022: 1-7.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/7216296>.
9. Mori K., Berreur M., Blanchard F., et al. Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL) directly modulates the gene expression profile of RANK-positive Saos-2 human osteosarcoma cells. *Oncol Rep*. 2007; 1365-1371.-DOI: <https://doi.org/10.3892/or.18.6.1365>.
10. van Langevelde K., Cleven A.H.G., Navas Cañete A., et al. Malignant transformation of giant cell tumor of bone and the association with denosumab treatment: a radiology and pathology perspective. *Sarcoma*. 2022; 2022: 3425221.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/3425221>.
11. Hartmann W., Harder D., Baumhoer D. Giant cell-rich tumors of bone. *Surg Pathol Clin*. 2021; 14(4): 695-706.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.path.2021.06.010>.
12. Tariq M.U., Umer M., Khan Z., et al. Spectrum of histological features of Denosumab treated Giant Cell Tumor of Bone; potential pitfalls and diagnostic challenges for pathologists. *Ann Diagn Pathol*. 2020; 45: 151479.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151479>.
13. Roitman P.D., Jauk F., Farfalli G.L., et al. Denosumab-treated giant cell tumor of bone. Its histologic spectrum and potential diagnostic pitfalls. *Hum Pathol*. 2017; 63: 89-97.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2017.02.008>.
14. Yoshida K.I., Nakano Y., Honda-Kitahara M., et al. Absence of H3F3A mutation in a subset of malignant giant cell tumor of bone. *Mod Pathol*. 2019; 32(12): 1751-1761.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-019-0318-5>.

Поступила в редакцию / Received / 01.03.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 26.03.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 11.04.2024

#### Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Григорий Сергеевич Чернобровкин / Grigory S. Chernobrovkin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6033-0349>, SPIN: 1436-2271.

Дмитрий Викторович Рогожин / Dmitry V. Rogozhin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>, SPIN: 8742-7598.

Арина Дмитриевна Петрова / Arina D. Petrova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0009-8688-1518>.

