

Katarzyna Gabalewicz, Emilia Filipczyk-Cisarż

Oddział Onkologii Klinicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu

Rozsiew do płuc u pacjenta z guzem olbrzymiokomórkowym kości — opis przypadku

Giant-cell tumour of bone with lung metastases — case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Gabalewicz K, Filipczyk-Cisarż E. Giant-cell tumour of bone with lung metastases — case report. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 169–171.
DOI: 10.5603/OCP.2017.0020.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Lek. Katarzyna Gabalewicz
Oddział Onkologii Klinicznej
Dolnośląskiego Centrum Onkologii
pl. Hirszfelda 12, 53–413 Wrocław
Tel. 71 368 93 61
e-mail: gabalewicz.k@dco.com.pl

STRESZCZENIE

Guz olbrzymiokomórkowy (GCT) kości przeważnie jest uznawany za łagodny nowotwór wykazujący miejscową złośliwość. W niektórych przypadkach przebieg kliniczny może być bardziej agresywny, a leczenie nie zawsze skuteczne. Korzystne może okazać się wówczas indywidualne podejście do chorego i zastosowanie różnych metod terapeutycznych, takich jak modulatory obrotu kostnego, chemioterapia, radioterapia, a w przyszłości być może także immunoterapia.

Słowa kluczowe: guz olbrzymiokomórkowy kości, przerzuty do płuc, denosumab, chemioterapia, radioterapia, abscopal effect

ABSTRACT

Majority of giant-cell tumours of bone are benign with locally malignant potential. In some patients, the clinical course may be more aggressive, and treatment is not always effective. An individual therapeutic approach may then be of benefit, including bone remodelling agents, chemotherapy, radiotherapy, and possibly immunotherapy, in a future perspective.

Key words: tumour gigantocellularis, giant-cell tumour, lung metastasis, denosumab, chemotherapy, radiotherapy, abscopal effect

Copyright © 2017 Via Medica
ISSN 2450–1646

Wstęp

Guz olbrzymiokomórkowy (GCT, *giant-cell tumor*) kości jest nowotworem wykazującym zwykle miejscową złośliwość. W niektórych przypadkach przebieg kliniczny może być bardziej agresywny, co wymusza zastosowanie intensywnego leczenia, nie zawsze przynoszącego oczekiwany skutek. Przydatne może być wtedy indywidualne podejście do chorego i łączenie różnych metod terapeutycznych.

Przedstawiono przypadek chorego z GCT kości z rozsiewem do płuc, u którego sekwencyjnie zastosowane leczenie systemowe i miejscowe przyniosło wymierną korzyść kliniczną w postaci stabilizacji choroby.

Opis przypadku

We wrześniu 2009 roku 26-letni pacjent zgłosił się do poradni chirurgicznej Dolnośląskiego Centrum Onkologii (DCO) we Wrocławiu z powodu zaburzeń czucia i poszerzenia zarysów lewej kończyny górnej. Od maja mężczyzna odczuwał drętwienia i mrowienia palców lewej dłoni w obszarze unerwianym przez nerw łokciowy. W sierpniu po wizycie u ortopedy został skierowany do tutejszego ośrodka.

Przy przyjęciu w badaniu przedmiotowym stwierdzono bolesny przy palpacji guz dolnej części lewego przedramienia, a w zdjęciu rentgenowskim (RTG) osteolityczne rozdęcie dalszego odcinka lewej kości

łokciowej na długości 5 cm, ze ścieńczeniem i odcinkowym przerwaniem warstwy korowej, odczynami okostnowymi i pogrubieniem zarysu tkanek miękkich.

Na podstawie badań obrazowych wykluczono rozsiew choroby, co pozwoliło określić jej zaawansowanie na T1N0M0 według klasyfikacji guz-węzeł chłonny-przerzuty (TNM, *tumor-nodes-metastases*).

W dniu 30 października 2009 roku wykonano biopsję otwartą guza kości łokciowej, rozpoznając w wycinkach GCT. Pacjenta zakwalifikowano do operacji i 2 grudnia 2009 roku wykonano zabieg usunięcia guza z resekcją 1/3 dalszej kości łokciowej.

W pooperacyjnym badaniu histopatologicznym potwierdzono rozpoznanie: *tumor gigantocellularis* o stosunkowo niskiej aktywności mitotycznej, jednak ze współistniejącymi polami martwicy i wylewami krwotocznymi, co zdaniem patomorfologa sugerowało potencjalną złośliwość i tendencję do ewentualnej wznowy. Pacjenta konsultowano pod kątem uzupełniającej radioterapii (RT), ale z uwagi na radykalny charakter zabiegu pozostawiono go w obserwacji.

W marcu 2010 roku w okolicy bliższej części bliższej pooperacyjnej chory zauważył zgrubienie wielkości około 1 cm. W badaniach obrazowych nie stwierdzono cech patologii, prowadzono dalsze kontrole.

W lutym 2011 roku z powodu niejednoznacznego opisu kontrolnego RTG zlecono tomografię komputerową (TK) kończyny górnej, w której uwidoczniono zmiany pooperacyjne w łoży po zabiegu wielkości 3,3 × 3 cm i w wymiarze CC (w projekcji górno-dolnej) 6 cm, nieulegające wzmocnieniu po podaniu kontrastu. Zaplanowano badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) tej okolicy, którego pacjent jednak nie wykonał. Zgłosił się dopiero w styczniu 2012 roku z guzem wielkości 5 cm w operowanej uprzednio okolicy.

W RTG klatki piersiowej stwierdzono liczne przerzuty w obu polach płucnych wielkości do 2,6 cm, a w MRI kończyny zobrazowano wznowę miejscową (guza wielkości 7,3 × 6,5 cm i 13 cm w wymiarze CC). Pacjenta skierowano na konsultację w Centrum Onkologii — Instytucie w Warszawie, gdzie w badaniu histopatologicznym potwierdzono wznowę tego samego nowotworu. Chorego zakwalifikowano do leczenia systemowego denosumabem w ramach badania klinicznego.

Leczenie prowadzono od maja 2012 do lutego 2013 roku. Z powodu progresji w płucach pacjenta wyłączone z badania i podejrzewając złośliwą transformację w mięsaka, zdecydowano o próbie leczenia chemioterapią według schematu AP3 (doksorubicyna w dawce 20 mg/m² i cisplatyna w dawce 30 mg/m² w dniach 1.–3., co 21 dni).

Chory kontynuował leczenie w DCO, gdzie od 10 kwietnia do 25 maja 2013 roku otrzymał 3 kursy chemioterapii, w trakcie której choroba postępowała w płucach (progresja wielkości i liczby zmian) oraz miejscowo.

Guz przedramienia miał wtedy wielkość około 11 × 8 × 7 cm, zmiana była miękka, nieruchoma, narastał przykurcz palców lewej dłoni i dolegliwości bólowe. Z tego powodu w czerwcu 2013 roku podjęto decyzję o zmianie schematu chemioterapii na ifosfamid (w dawce 5000 mg/m² co 21 dni) i zastosowaniu paliatywnej RT.

Na przełomie czerwca i lipca 2013 roku pacjenta poddano napromienianiu na obszar guza do dawki 30 Gy w 10 frakcjach, po którym uzyskano znaczną poprawę. Wobec mnogich, obustronnych przerzutów do płuc, przy utrzymującym się dobrym stanie sprawności pacjenta, zdecydowano o kontynuowaniu paliatywnej chemioterapii ifosfamidem.

Od czerwca 2013 do sierpnia 2015 roku chory otrzymał łącznie 32 podania leku z dobrą tolerancją. W tym okresie wystąpił epizod przejściowego niedokrwienia mózgu, który spowodował krótką przerwę w leczeniu. W trakcie terapii obserwowano poprawę miejscową i stabilizację procesu w płucach, a następnie od lutego 2015 roku powolną progresję — zarówno w płucach, jak i w obrębie kończyny. Wstrzymano chemioterapię i zakwalifikowano pacjenta do ponownej RT, którą otrzymał w listopadzie 2015 roku do dawki 30 Gy w 10 frakcjach na obszar wznowy.

W kontrolnym badaniu klatki piersiowej z listopada 2015 roku zobrazowano zahamowanie postępu choroby w płucach (zmiany osiągały średnicę do 46 mm), a w kolejnych badaniach tomograficznych wykonywanych regularnie do października 2016 roku potwierdzono stabilizację zmian z tendencją do powolnego, stałego zmniejszania się ich wymiarów.

W lipcu i we wrześniu 2016 roku u chorego wystąpiły napady przejściowego niedowładu połowicznego lewostronnego. Wykonano MRI głowy, wykluczając rozsiew do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Pacjenta przekazano pod dalszą opiekę neurologa, jednocześnie prowadząc dalsze kontrole w poradni chemioterapii.

W TK klatki piersiowej z 3 października 2016 roku opisano dalsze niewielkie zmniejszenie się wymiarów przerzutów (największe zmiany miały wielkość do 37 mm). Wobec długotrwałej półtorarocznej stabilizacji choroby i sugestii neurologa w grudniu 2016 roku zdecydowano o usunięciu portu naczyniowego. W kolejnym badaniu TK klatki piersiowej z 7 marca 2017 roku wielkość i liczba zmian w płucach nie zmieniły się w porównaniu z poprzednim badaniem.

Obecnie pacjent pozostaje pod kontrolą w bardzo dobrym stanie sprawności, bez cech progresji miejscowej i bez objawów choroby.

Podsumowanie i dyskusja

Guz olbrzymiokomórkowy kości jest nowotworem rzadkim, nieznacznie częściej występującym u kobiet,

zajmującym głównie kości kończyn, rzadziej szkielet osiowy i kości miednicy. W Europie i Stanach Zjednoczonych (USA) stanowi około 5% wszystkich i około 21% łagodnych guzów kości.

Na podstawie danych *National Cancer Institute* (NCI) częstość występowania GCT w USA szacuje się na około 1,6/10 000/rok, przy czym nieco więcej zachorowań dotyczy pacjentów między 20. a 44. rokiem życia [1]. Autor nie dotarł do informacji na temat liczby zachorowań w Polsce.

Najczęściej GCT jest uznawany za łagodny nowotwór kości, o dobrym rokowaniu, wykazujący tendencję przede wszystkim do lokalnej destrukcji i nawrotów miejscowych z częstością do 65% [2].

Niekiedy wykazuje skłonność do złośliwej transformacji oraz rozsiewu odległego. Szacuje się, że mniej niż 5% nawrotowych GCT daje przerzuty do płuc, które pojawiają się średnio w ciągu 3–5 lat od diagnozy. Wykazują one zwykle powolny wzrost i są często określane jako „łagodne depozyty”, mogące podlegać jedynie obserwacji i czasami ulegające spontanicznej regresji. W części przypadków mogą one być bogate w komórki mięsaka o większej złośliwości, wykazywać agresywny wzrost i stanowić przyczynę zgonu [3].

Leczenie choroby niezaawansowanej polega na radykalnym zabiegu chirurgicznym poprzedzonym otwartą biopsją. Radioterapię rozważa się przy niepewnych lub dodatnich marginesach i braku możliwości poszerzenia granic cięcia, w nieoperacyjnych nawrotach oraz jako jedyną metodę przy braku możliwości leczenia chirurgicznego z różnych przyczyn, także z powodu chorób współistniejących [4, 5].

W terapii nieoperacyjnego GCT zastosowanie może mieć denosumab — ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy IgG2, wiążące się swoiście z ligandem receptora aktywującego jądrocy czynnik NF- κ B (RANK, *receptor activator for nuclear factor kappa B*) i zapobiegające jego interakcji z RANK.

W GCT nowotworowe komórki zrębowe wykazują ekspresję liganda RANK i oddziałują z podobnymi do osteoklastów komórkami olbrzymimi wykazującymi ekspresję RANK, co powoduje zaburzenie równowagi pomiędzy tworzeniem a resorpcją kości i niszczenie kości indukowane przez nowotwór.

Korzystne działanie denosumabu u pacjentów z GCT polega na istotnej redukcji lub eliminacji komórek olbrzymich podobnych do osteoklastów w wyniku jego wiązania się z ligandem RANK. Ograniczona zostaje osteoliza, a proliferacyjne podścielisko guza zastępowane jest nieproliferacyjną, zróżnicowaną, ściśle utkaną nową tkanką kostną. Dochodzi do zahamowania choroby, następuje poprawa funkcjonowania i redukcja bólu u ponad 80% pacjentów. W tym wskazaniu lek podawany jest podskórnie w dawce 120 mg co 4 tygodnie, z dodatkowymi dawkami w dniu 8. i 15. pierwszego cyklu [6–8].

W przypadku przerzutów odległych najlepszym sposobem ich leczenia jest chirurgiczne usunięcie, które należy rozważać u niektórych pacjentów pod warunkiem dobrej kontroli miejscowej ogniska pierwotnego.

Chemioterapia odgrywa marginalną rolę w leczeniu GCT i ogranicza się głównie do przypadków podejrzanych o transformację w agresywnego mięsaka. W piśmiennictwie można znaleźć też pojedyncze przypadki leczenia choroby rozsianej interferonem alfa [9, 10].

Przedstawiony pacjent nie był odpowiednim kandydatem do metastazektomii zmian z płuc z racji ich dużej liczby i obustronnej lokalizacji oraz tendencji do progresji ogniska w obrębie kończyny.

Leczenie denosumabem, lekiem wpływającym na metabolizm tkanki kostnej, pozwoliło na uzyskanie kontroli choroby będącej w stadium rozsiewu przez 9 miesięcy. Chemioterapia doksorubicyną — jednym z najczęściej stosowanych cytostatyków w leczeniu mięsaków — nie przyniosła zahamowania rozwoju choroby, natomiast leczenie ifosfamidem prowadzono z dobrą tolerancją i efektem przez ponad 13 miesięcy. Po zakończeniu terapii cytostatykami i zastosowaniu ponownego napromieniania miejscowego uzyskano 18-miesięczny okres wolny od progresji choroby.

W piśmiennictwie opisywano wprawdzie pojedyncze przypadki spontanicznych regresji zmian przerzutowych w przebiegu GCT, jednak u przedstawionego pacjenta raczej jest to mało prawdopodobne z uwagi na początkowo agresywny i postępujący charakter procesu nowotworowego. Wydaje się, że największą korzyść chory mógł odnieść z leczenia miejscowego. Po dwukrotnej RT do łącznej dawki 60 Gy uzyskano miejscową regresję, co mogło mieć też wpływ na przerzuty odległe.

Być może zaistniał tu fenomen nazywany w literaturze jako „*abscopal effect*” (*‘ab’ — away from, ‘scopus’ — target*) odnoszący się do nowotworu w stadium rozsiewu, w którym po zastosowaniu miejscowej RT regresji ulegają także zmiany będące poza polem napromienianym.

Zjawisko to opisywano w przypadku nowotworów szczególnie silnie związanych z układem immunologicznym, takich jak chłoniaki, czerniaki czy nowotwory nerki [11]. Niektórzy tłumaczą je wpływem RT na mikrośrodowisko guza i pobudzeniem jego infiltracji przez aktywowane limfocyty T stymulujące odpowiedź układu odpornościowego, która skierowana zostaje na komórki nowotworowe i prowadzi do ich niszczenia.

Hipoteza ta stała się przesłanką do podejmowania prób kojarzenia RT z immunoterapią (szczególnie lekami blokującymi białka CTLA4 i PD1), co jest przedmiotem toczących się obecnie badań klinicznych i może być szczególnie wartościową opcją terapeutyczną w przypadku nowotworów słabo wrażliwych na klasyczne cytostatyki [12].

Praca nie była finansowana z żadnych źródeł.

Piśmiennictwo

1. Beebe-Dimmer JL, Cetin K, Fryzek JP, et al. The epidemiology of malignant giant cell tumors of bone: an analysis of data from the Surveillance, Epidemiology and End Results Program (1975–2004). *Rare Tumors*. 2009; 1(2): e52, doi: [10.4081/rt.2009.e52](https://doi.org/10.4081/rt.2009.e52).
2. Klenke FM, Wenger DE, Inwards CY, et al. Giant cell tumor of bone: risk factors for recurrence. *Clin Orthop Relat Res*. 2011; 469(2): 591–599, doi: [10.1007/s11999-010-1501-7](https://doi.org/10.1007/s11999-010-1501-7), indexed in Pubmed: 20706812.
3. Singh AS, Chawla NS, Chawla SP. Giant-cell tumor of bone: treatment options and role of denosumab. *Biologics*. 2015; 9: 69–74, doi: [10.2147/BTT.S57359](https://doi.org/10.2147/BTT.S57359), indexed in Pubmed: 26203221.
4. López-Pousa A, Martín Broto J, Garrido T, et al. Giant cell tumour of bone: new treatments in development. *Clin Transl Oncol*. 2015; 17(6): 419–430, doi: [10.1007/s12094-014-1268-5](https://doi.org/10.1007/s12094-014-1268-5), indexed in Pubmed: 25617146.
5. Thomas D, Henshaw R, Skubitz K, et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2010; 11(3): 275–280, doi: [10.1016/s1470-2045\(10\)70010-3](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70010-3).
6. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14(9): 901–908, doi: [10.1016/S1470-2045\(13\)70277-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70277-8), indexed in Pubmed: 23867211.
7. Xu SF, Adams B, Yu XC, et al. Denosumab and giant cell tumour of bone — a review and future management considerations. *Curr Oncol*. 2013; 20(5): 442, doi: [10.3747/co.20.1497](https://doi.org/10.3747/co.20.1497).
8. Skubitz KM. Giant cell tumor of bone: current treatment options. *Curr Treat Options Oncol*. 2014; 15(3): 507–518, doi: [10.1007/s11864-014-0289-1](https://doi.org/10.1007/s11864-014-0289-1), indexed in Pubmed: 24788576.
9. Yasko A. Interferon therapy for giant cell tumor of bone. *Curr Opin Orthop*. 2006; 17(6): 568–572, doi: [10.1097/bco.0b013e328010913b](https://doi.org/10.1097/bco.0b013e328010913b).
10. Kaban L, Troulis M, Ebb D, et al. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2002; 60(10): 1103–1111, doi: [10.1053/joms.2002.34975](https://doi.org/10.1053/joms.2002.34975).
11. Ng J, Dai T. Radiation therapy and the abscopal effect: a concept comes of age. *Ann Transl Med*. 2016; 4(6): 118, doi: [10.21037/atm.2016.01.32](https://doi.org/10.21037/atm.2016.01.32), indexed in Pubmed: 27127771.
12. Johnson CB, Jagsi R. The promise of the abscopal effect and the future of trials combining immunotherapy and radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 95(4): 1254–1256, doi: [10.1016/j.ijrobp.2016.02.067](https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.067), indexed in Pubmed: 27354132.