

DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-22-28
УДК: 616.71-006.6-073.756.8-078-08:615.2

Для цитирования: Табакаев С.А., Фролова И.Г., Анисеня И.И., Васильев Н.В., Богоутдинова А.В., Ситников П.К. Сравнительный анализ количественных данных компьютерной томографии и морфологического исследования у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости при лечении деносумабом. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(2): 22–28. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-22-28

For citation: Tabakaev S.A., Frolova I.G., Anisenya I.I., Vasiliev N.V., Bogoutdinova A.V., Sitnikov P.K. Comparative analysis of quantitative computed tomography data and histological findings in patients with giant cell bone tumor treated with denosumab. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(2): 22–28. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-2-22-28

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ДАННЫХ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛЬЮ КОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ДЕНОСУМАБОМ

С.А. Табакаев, И.Г. Фролова, И.И. Анисеня, Н.В. Васильев,
А.В. Богоутдинова, П.К. Ситников

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия
Россия, г. Томск, 634009, пер. Кооперативный, 5. E-mail: stas_tab@bk.ru

Аннотация

Введение. Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) выявляется в 4–9,5 % всех первичных костных опухолей и является наиболее частой доброкачественной первичной костной опухолью. До настоящего времени методом выбора в лечении ГКО считалось оперативное вмешательство. Однако в последние годы для лечения данной опухоли используют генноинженерный препарат – деносумаб, являющийся по механизму действия остеомоделирующим агентом. Наиболее объективным методом оценки эффективности проведенного лечения является морфологическое исследование операционного материала. Однако в определенных ситуациях необходимо иметь сведения об эффективности консервативной терапии на этапах ее реализации. **Цель исследования** – сопоставить выявленные при КТ-денситометрии изменения с данными морфологического исследования у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости при применении деносумаба. **Материал и методы.** В исследование включены 30 пациентов, в возрасте 28–59 лет, с морфологически верифицированным диагнозом гигантоклеточной опухоли, получивших комбинированное лечение таргетным препаратом деносумаб с последующей операцией в объеме различного вида резекций. Оценивались структура опухоли на этапах проведения терапии деносумабом, а также морфологические препараты после резекций. **Результаты.** Выявлена зависимость между результатами КТ-денситометрии и данными морфологического исследования операционного материала. **Выводы.** С помощью КТ-денситометрии возможно предсказать выраженность терапевтического патоморфоза.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль кости, деносумаб, КТ-денситометрия, морфология.

COMPARATIVE ANALYSIS OF QUANTITATIVE COMPUTED TOMOGRAPHY DATA AND HISTOLOGICAL FINDINGS IN PATIENTS WITH GIANT CELL BONE TUMOR TREATED WITH DENOSUMAB

S.A. Tabakaev, I.G. Frolova, I.I. Anisenya, N.V. Vasiliev,
A.V. Bogoutdinova, P.K. Sitnikov

Cancer Research Institute. Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia
5, Kooperativny Street, 634009, Tomsk, Russia. E-mail: stas_tab@bk.ru

Abstract

Background. Giant cell tumor of bone (GCTB) is a common benign lesion accounting for 4–9.5 % of all primary bone tumors. Although surgery is considered the method of choice in the treatment of GCT, however, denosumab, a genetically engineered drug with a novel mechanism of action, has been recently used to treat GCTB. Histological examination of a surgical specimen is undoubtedly the most objective method for assessing the effectiveness of the treatment. However, in some cases it is necessary to assess the effectiveness of conservative therapy at the stages of its implementation. **The purpose of the study** was to compare CT-densitometry findings with histological findings in GCTB patients treated with denosumab. **Material and Methods.** The study included 30 patients aged from 28 to 59 years with histologically verified GCTB, who received targeted therapy with denosumab followed by surgery. The changes in tumor structure during denosumab therapy and surgical specimens of the tumor were assessed. **Results.** The relationship between the CT-densitometry findings and histopathological findings of surgical specimens was revealed in GCTB patients treated with denosumab. **Conclusion.** CT-densitometry findings were shown can be used to predict pathological response of the tumor to denosumab treatment.

Key words: giant cell tumor of bone, denosumab, CT-densitometry, histological examination.

Введение

Гигантоклеточная опухоль (ГКО) кости является первичным костным новообразованием, которое в основном поражает молодых людей в возрасте 20–40 лет, это доброкачественные, но местно агрессивные опухоли, в некоторых случаях они имеют тенденцию к метастазированию. Гигантоклеточные опухоли составляют примерно 5 % всех новообразований костей и 20 % доброкачественных опухолей скелета [1–3].

Клиническая картина при ГКО неспецифична. Чаще всего заболевание манифестирует дискомфортом в области опухолевого поражения, с течением времени присоединяется болевой синдром, связанный с нагрузкой. В отсутствие адекватного лечения клиническая симптоматика прогрессирует, присоединяются боли в покое и ночные боли. Также появление болевого синдрома связано с патологическим переломом. Контрактуры сустава при расположении опухоли возле суставного конца кости, как правило, не возникает, ограничение подвижности связано с болевым синдромом. Биологические особенности опухоли обусловлены тем, что ткань новообразования хорошо васкуляризирована. Кроме обычного сосудистого кровотока имеется эмбриональная перфузия, поэтому отдельные клетки легко попадают в кровоток. Этим, вероятно, обусловлены частое рецидивирование и воз-

можность метастазирования. Также наблюдается малигнизация гигантоклеточной опухоли кости типичного строения на фоне местных рецидивов и в том числе после проведения лучевой терапии. Рецидивы встречаются практически у трети пациентов [4].

Гистологически при ГКО выявляется пролиферация от круглых до овальных, многоугольных или удлиненных мононуклеарных клеток, выявляемых одновременно с многочисленными крупными остеокластоподобными гигантскими клетками, которые имеют от 50 до 100 ядер. Гигантские клетки имеют центрально расположенные ядра и широкий тонкий периферический ободок ацидофильной цитоплазмы. Считается, что они возникают из стромальных клеток мононуклеарного ряда. Митозы могут присутствовать, однако атипичные митозы могут говорить о трансформации в злокачественную, богатую гигантскими клетками саркому [5].

Основной метод лечения – хирургический в виде различных вариантов резекций с замещением дефекта пластическими материалами и эндопротезами. Выбор между различными видами сохранных резекций и расширенными сегментарными резекциями является постоянной проблемой ортопедической онкологии [6–9]. В последнее время для лечения ГКО появился новый генноинженерный препарат – деносумаб, который обла-

дает способностью замедлить прогрессирование опухолевого процесса. Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2k), обладающее высокой специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) и тем самым препятствующее активации ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. В результате деносумаб ингибирует созревание, активацию и продолжительность существования остеокластов, тем самым уменьшая костную резорбцию и увеличивая массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости [10, 11].

Оптимальная продолжительность лечения остеомоделирующими агентами, которым является деносумаб, пока окончательно не определена. Считается, что оно должно продолжаться до появления клинически значимых осложнений терапии или существенного ухудшения состояния вследствие прогрессирования болезни. Вместе с тем не рекомендуется использовать биохимические маркеры костного метаболизма в повседневной клинической практике для мониторинга эффективности лечения [12].

Цель исследования – сопоставить изменения, выявленные при КТ-денситометрии, с данными морфологического исследования у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости при применении деносумаба.

Материал и методы

В исследование включены 30 пациентов с гигантоклеточной опухолью, в возрасте 28–59 лет ($42,2 \pm 2,7$ года), из них мужчин – 12 (40 %), женщин – 18 (60 %). Во всех случаях получена морфологическая верификация диагноза. Больные получали комбинированное лечение деносумабом с последующим хирургическим вмешательством в объеме различного вида резекций.

В процессе терапии деносумабом структура опухоли оценивалась при компьютерной томографии на следующих этапах лечения: до начала курса, через 3 и через 6 введений препарата. Спиральная компьютерная томография выполнялась на компьютерном томографе «Somatom Emotion 6» по программе спирального сканирования с тол-

щиной реконструируемого среза 2,5 мм. Каждый сканируемый участок исследовался в костном и мягкотканом окне. Анализ полученных результатов осуществлялся 2 способами: визуальным и денситометрическим. Визуально анализировалась локализация опухолевого очага в кости, размеры, контуры. Денситометрический анализ для количественной оценки эффекта лечения проводился по данным КТ с оценкой показателей плотностных характеристик опухоли и окружающей костной ткани, оценивали средние значения абсолютной плотности (M) в единицах Хаунсфилда с учетом изменения среднего отклонения плотности (SD). В качестве референсных показателей использованы данные исследования аналогичной зоны и аналогичных точек здоровой конечности путем измерения плотности всей кости в аксиальной проекции без кортикального слоя. Зоной исследования был средний отдел опухоли. Путем построения закрытых многоугольников ROI была исследована плотность и ее среднее отклонение внутри многоугольника на указанном уровне опухоли, а также денситометрические показатели здорового сегмента кости, соответствующего зоне поражения (рис. 1).

На основании полученных данных определялся «индекс относительной плотности опухоли» в виде отношения денситометрической плотности опухоли к плотности здоровой кости:

$$k=A/B,$$

где k – «индекс относительной плотности опухоли», A – среднее значение абсолютной плотности в единицах Хаунсфилда опухоли, B – среднее значение абсолютной плотности в единицах Хаунсфилда здоровой кости без включения кортикального слоя. За единицу в данном случае брали значение плотности здоровой кости на аналогичном уровне исследования.

Для оценки динамики изменения структуры опухоли на этапах лечения были рассчитаны темпы прироста средних значений плотности ($T_{\text{псзо}} = X_n/X_{n-1} - 1$) и среднего отклонения ($T_{\text{псдо}} = Y_n/Y_{n-1} - 1$), где T – темп прироста, X_n и Y_n – данные плотности (X) и среднего отклонения плотности (Y)

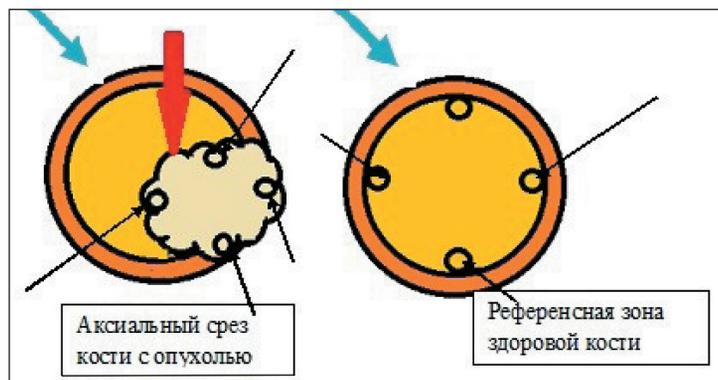


Рис. 1. Черными стрелками отмечены опорные точки для построения закрытых многоугольников. Красной стрелкой – обозначена зона склероза, синей стрелкой – кортикальный слой кости
Fig. 1. The black arrows mark the anchor points for the construction of closed polygons. The red arrow indicates the area of sclerosis, blue arrow indicates cortical bone



Рис. 2. СКТ. ГКО дистального эпиметафиза лучевой кости до лечения (а) и после шести введений деносумаба (б)
Fig. 2. CT-scan. GCT of the distal radial epimetaphysis before treatment (a) and after six injections of denosumab (b)

исследуемого курса применения препарата, X_{n-1} и Y_{n-1} – данные плотности и среднего отклонения плотности предыдущего курса.

Для оценки морфологических изменений использовались данные биопсийного материала до применения препарата, а также операционного материала с оценкой удельного соотношения выявленных элементов в препарате. В операционном материале брали один срез толщиной 1–1,5 см в плоскости максимального размера, соответствующий изучаемому при компьютерной томографии. В каждом сегменте определяли соотношение резидуальных «живых» клеток опухоли, костной ткани, рыхлой соединительной ткани, воспалительного компонента, некроза.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 10.0». Так как не определялось согласия с нормальным законом распределения, в выборках использовались непараметрические критерии (критерий знаков, критерий Вилкоксона и критерий Фридмана для анализа зависимых переменных, а также коэффициент ранговой корреляции Спирмена). Качественная характеристика тесноты связи коэффициента ранговой корреляции (r) оценивалась по шкале Чеддока. При этом значение коэффициента менее 0,25 расценивалось как наличие слабой связи, от 0,25 до 0,75 определяло умеренную связь, более 0,75 – сильную. Данные значения шкалы определялись по модулю. Если $r > 0$, то связь расценивалась как прямая, если $r < 0$, то как обратная. Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проанализированы данные компьютерной томографии 30 пациентов с гигантоклеточной

опухолью кости, получавших комбинированное лечение, включавшее таргетный препарат деносумаб. Распределение опухоли относительно локализации в скелете выглядело следующим образом: дистальные отделы лучевой кости – 12 (40 %), область коленного сустава (дистальные отделы бедренной кости, проксимальные отделы большеберцовой кости) – 15 (50 %), дистальные отделы большеберцовой кости, таранная кость, 2-я пястная кость – по 1 (вместе 10 %). Патологический перелом наблюдался у 5 (16,7 %) пациентов.

При визуальной оценке опухоли участок поражения кости во всех случаях был представлен литической опухолью ячеисто-трабекулярного характера с неровными контурами, с наличием внекостного мягкотканого компонента разной степени выраженности. Целостность кортикального слоя была нарушена во всех случаях в различной степени выраженности. Размеры участка поражения в аксиальной проекции колебались от 35 мм до 68 мм по наибольшей из осей опухоли.

На этапах применения деносумаба отмечено нарастание неоднородности участка поражения кости за счет появления оссификатов различных размеров у 10 (33,3 %) пациентов, а также усиление проявления ячеистости внутренней структуры, выявленной изначально у 20 (66,7 %) больных. Во всех случаях определялась деформация пораженного сегмента кости, появление склеротического контура, ограничивающего опухоль от окружающих мягких тканей (рис. 2).

Морфологическая оценка проводилась по схеме Хувоса (1977) для определения степени патоморфоза остеосаркомы. В данной схеме предусматривается четыре степени патоморфоза, где Grade 1 – нет эффекта, Grade 2 – наличие 6–49 % резидуальных опухолевых клеток, Grade 3 – на-

Результаты денситометрического анализа и морфологического исследования пациентов с ГКО
Results of densitometric analysis and histological examination of patients with GCS

Пациент/ Patient	Пол/ Gender	Возраст/ Age	6M	k6M	Стадия/ Grade	Соотношение элементов в морфологическом препарате/ The ratio of elements in the surgical specimen			
						Опухолевые клетки/ Tumor cells	Кость/ Bone	Соединитель- ная ткань/ Connective tissue	Некроз/ Necrosis
1	m	56	86,4	0,69	3	1	0,33	0,41	0,26
2	f	44	374,3	2,28	4	0	0,5	0,4	0,1
3	f	31	186,2	1,14	4	0	0,47	0,37	0,16
4	f	36	186,3	1,33	4	0	0,46	0,38	0,16
5	f	30	146,8	1,09	4	0	0,38	0,37	0,25
6	f	58	236,9	1,5	4	0	0,5	0,4	0,1
7	f	58	179,6	1,13	4	0	0,5	0,4	0,1
8	m	37	212,8	1,52	4	0	0,5	0,4	0,1
9	f	28	508,7	3,08	4	0	0,5	0,4	0,1
10	m	43	196,4	1,32	4	0	0,5	0,4	0,1
11	m	41	153,5	0,99	4	0	0,42	0,43	0,15
12	f	58	163,2	1,16	3	1	0,38	0,46	0,16
13	m	29	66,5	0,47	3	1	0,31	0,37	0,27
14	f	33	90,6	0,59	3	1	0,34	0,34	0,27
15	m	59	139,5	0,98	4	0	0,43	0,39	0,18

Примечание: 6M – среднее значение плотности опухоли после 6 введений препарата, k6M – индекс относительной плотности опухоли после 6 введений препарата.

Notes: 6M – the mean value of the tumor density after 6 injections of denosumab, k6M – the index of the relative tumor density after 6 injections of denosumab.

личие жизнеспособной опухоли $\leq 5\%$, Grade 4 – без жизнеспособной опухоли [13]. У 22 (73,3 %) пациентов определялась степень патоморфоза Grade 4, у 8 (26,7 %) больных – Grade 3.

Также учитывалось удельное соотношение других элементов, выявленных в препарате. Были выявлены рыхлая соединительная ткань, костная ткань, воспалительный компонент, некроз. Рыхлая соединительная ткань представляла собой слабо полиморфные клетки эпителиоидного и веретеновидного типа с гипохромным ядром, с ядрышком, с неширокой светлой или бледно-эозинофильной цитоплазмой, образующие пучковые, вихревые, солидные структуры, лежащие в умеренном рыхлом матриксе с многочисленными очаговыми лимфоидно-плазмочитарными инфильтратами, с очаговыми кровоизлияниями, с очаговыми скоплениями ксантомных клеток, с очаговыми включениями жировой ткани. Количество рыхлой соединительной ткани в препарате варьировало от 37 до 42 %. Костная ткань была представлена двумя типами: незрелая костная ткань губчатого типа, соединительная ткань с незначительным содержанием незрелого костного компонента. В препарате костная ткань занимала от 30 до 50 %. Также при исследовании выявлялся некроз в 10–30 % препарата.

Зависимость количественных данных об элементах в морфологическом препарате и денситометрических показателей исследовалась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

При этом определялась сильная прямая связь со средним значением плотности после 6 введений препарата ($r=0,922$), а также с индексом относительной плотности опухоли после 6 введений ($r=0,875$) (таблица). Кроме того, выявлено, что чем выше показатели среднего значения плотности и индекса относительной плотности опухоли, тем больший процент костной ткани определяется в препарате. При оценке данных изменений относительно пола отмечалась несколько большая зависимость у мужчин ($r=0,945$ – у мужчин против $r=0,773$ – у женщин).

Также выявлена сильная обратная связь между количественными показателями костной ткани и некроза в гистологическом препарате ($r=-0,965$). Количественные данные о некрозе имели обратную связь с показателями среднего значения плотности, среднего отклонения плотности и индекса относительной плотности опухоли с увеличением этой зависимости на этапах терапии и выражением более сильной корреляции после 6 курсов для среднего значения плотности и индекса относительной плотности опухоли – $-0,896$ и $-0,871$ соответственно. При анализе данных относительно пола пациентов также выявлена более сильная связь между показателями у мужчин.

При анализе показателей среднего значения плотности и индекса относительной плотности опухоли после 6 курсов терапии деносуабом и отдельных случаев наличия опухолевых клеток в морфологиче-

ском препарате, что позволяло трактовать степень патоморфоза как Grade 3, использовались медианы и квартили. Так, при наличии опухолевых клеток показатель среднего значения плотности составил 87,8 (78,3; 112,4), индекс относительной плотности опухоли – 0,65 (0,53; 0,82). В остальных случаях, когда опухолевых клеток не было найдено, среднее значение плотности было 190,9 (161,8; 230,6), индекс относительной плотности опухоли – 1,31 (1,13; 1,5). Это может означать, что при средней плотности опухоли, больше или равной 161,8 единицы Хаунсфилда, можно, с большей долей вероятности, предполагать отсутствие опухолевых клеток в морфологическом препарате после 6 курсов введения деносумаба. При значении индекса относительной плотности опухоли менее 0,82 высока вероятность наличия резидуальных опухолевых клеток. При

значении данного индекса больше 1,13 не исключена возможность отсутствия опухолевых клеток.

Заключение

Компьютерная томография позволяет оценивать динамику изменений участка поражения кости гигантоклеточной опухолью под воздействием таргетного препарата деносумаб. Учитывая изменения денситометрических показателей опухоли и рассчитанных индексов, можно предсказать выраженность терапевтического патоморфоза. Наиболее значимыми КТ-показателями были костная ткань и некроз, среди денситометрических показателей наиболее значимыми для оценки вероятности наличия резидуальных опухолевых клеток оказались среднее значение плотности и индекс относительной плотности опухоли.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huh A., Vilelli N., Martinez D., Ting J., Bhiray R., Payner T.D., Kulwin C.G. Denosumab Treatment for a Residual Giant Cell Tumor of the Clivus: A Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2018 Oct; 118: 98–101. doi: 10.1016/j.wneu.2018.06.242.
- Bachini P., Bertoni F., Boulytcheva I. Differential diagnosis of giant cell-containing bone lesions. *Sarcomas of bones, soft tissues and skin tumors.* 2013; 3: 31–38.
- Oktay K., Guzel E., Simsek S., Guzel A. Giant cell tumor of the eleventh thoracic vertebra in a pediatric patient: an interesting case report and comprehensive literature review. *Childs Nerv Syst.* 2019 Mar; 35(3): 553–557. doi: 10.1007/s00381-018-3980-x.
- Дианов С.В. Адьювантное криодействие в лечении гигантоклеточной опухоли кости. *Травматология и ортопедия России.* 2018; 24(1): 8–17. [Dianov S.V. Adjuvant cryotherapy in the surgical treatment of giant cell bone tumor. *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2018; 24(1): 8–17. (in Russian)]. doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-8-17.
- Amanatullah D.F., Clark T.R., Lopez M.J., Borys D., Tamurian R.M. Giant cell tumor of bone. *Orthopedics.* 2014 Feb; 37(2): 112–20. doi: 10.3928/01477447-20140124-08.
- Балберкин А.В., Шавырин Д.А. Клиника, диагностика и хирургическое лечение опухолей костей области коленного сустава (обзор литературы). *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2013; (1): 15–23. [Balberkin A.K.I., Shavirin D.A. Clinics, diagnostic and surgical treatment of tumors of bones, forming knee joint (literature review). *Sarcomas of Bones, Soft Tissues and Skin Tumors.* 2013; (1): 15–23. (in Russian)].
- Тихилов Р.М., Пташников Д.А., Михайлов И.М., Засульский Ф.Ю., Григорьев П.В. Оперативное лечение больных с гигантоклеточной опухолью костей. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2017; 6(1): 5–11. [Tikhilov R.M., Ptashnikov D.A., Mikailov I.M., Zaslusky F.Yu., Grigoryev P.V. Surgical treatment for giant cell tumor of the bones. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2017; 6(1): 5–11. (in Russian)]. doi: 10.17116/onkolog2017615-11.
- Таджибаев А.А., Гафур-Ахунув М.А. Оптимизация методов хирургического лечения при гигантоклеточной опухоли трубчатых костей. *Евразийский онкологический журнал.* 2015; 4(7): 52–59. [Tojibayev A., Gafur-Akhunov M. Optimization of surgical treatment methods of giant cell tumor of long bones. *Eurasian Journal of Oncology.* 2015; 4(7): 52–59. (in Russian)].
- Терсков А.Ю., Иванов В.В., Николаенко А.Н. Наша тактика в диагностике и лечении больных с гигантоклеточными опухолями костей. *Гений ортопедии.* 2013; (2): 67–71. [Terskov A.Yu., Ivanov V.V., Nikolaenko A.N. Our tactics in diagnostics and treatment of patients with giant-cell tumors of bones. *Genij Ortopedii.* 2013; (2): 67–71. (in Russian)].
- Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С., Смирнов А.В., Муравьев Ю.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Динамика клинико-рентгенологических показателей на фоне терапии деносумабом у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикостероиды: предварительные результаты. *Научно-практическая ревматология.* 2015; 53(4): 397–402. [Dydykina P.S., Petrova E.V., Dydykina I.S., Smirnov A.V., Muravyev Yu.V., Glukhova S.I., Nasonov E.L. Changes of clinical and radiographic parameters during denosumab therapy in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids: preliminary results. *Rheumatology Science and Practice.* 2015; 53(4): 397–402. (in Russian)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-397-402.
- Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зувев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и ее роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты). *Успехи молекулярной онкологии.* 2015; 3(2): 51–59. [Gershtein E.S., Timofeev Yu.S., Zuev A.A., Kushlinskiy N.E. RANK/RANKL/OPG ligand-receptor system and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own data). *Advances in Molecular Oncology.* 2015; 3(2): 51–59. (in Russian)]. doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59.
- Манзюк Л.В., Багрова С.Г., Копп М.В., Кутукова С.И., Семглазова Т.Ю. Использование остеомодифицирующих агентов для профилактики и лечения патологии костной ткани при злокачественных новообразованиях. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO.* 2017; 7: 3s2: 477–485. [Manzyuk L.V., Bagrova S.G., Kopp M.V., Kutukova S.I., Semiglazova T.Yu. The use of osteomodifying agents for the prevention and treatment of bone tissue pathology in malignant neoplasms. *Malignant Tumors: Practical Recommendations from RUSSCO.* 2017; 7: 3s2: 477–485. (in Russian)].
- Huvos A.G., Rosen G., Marcove R.C. Primary osteogenic sarcoma: pathologic aspects in 20 patients after treatment with chemotherapy en bloc resection, and prosthetic bone replacement. *Arch Pathol Lab Med.* 1977 Jan; 101(1): 14–8.

Поступила/Received 02.09.2020
Принята в печать/Accepted 08.10.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Табачкаев Станислав Алексеевич, младший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: stas_tab@bk.ru. SPIN-код: 4508-5411. AuthorID (РИНЦ): 1002175. ORCID: 0000-0002-1427-0162. Author ID (Scopus): 89609295899.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9800-9777. AuthorID (РИНЦ): 463121. ORCID: 0000-0001-5227-006X. Author ID (Scopus): 700641170. Researcher ID (WOS): C-8212-2012.

Анисеня Илья Иванович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3003-8744. AuthorID (РИНЦ): 560291. ORCID: 0000-0003-3882-4665. Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 6507640381.

Васильев Николай Вольтович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1627-5226. AuthorID (РИНЦ): 560293. ORCID: 0000-0002-4066-2688. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57192110276.

Богоутдинова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 6120-7933. AuthorID (РИНЦ): 56290.

Ситников Павел Константинович, врач-онколог отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5945-0701. AuthorID (РИНЦ): 1005215.

ВКЛАД АВТОРОВ

Табакоев Станислав Алексеевич: разработка концепции научной работы, литературный обзор, статистическая обработка, написание черновика, работа с рисунками.

Фролова Ирина Георгиевна: литературный обзор, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Анисеня Илья Иванович: сбор и обработка материала, критический пересмотр статьи.

Васильев Николай Вольтович: сбор и обработка материала.

Богоутдинова Анна Владимировна: сбор и обработка материала.

Ситников Павел Константинович: сбор и обработка материала.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Stanislav A. Tabakaev, MD, Junior Researcher, Department of Radiation Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-1427-0162. Author ID (Scopus): 89609295899.

Irina G. Frolova, MD, DSc, Professor, Head of Imaging Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0001-5227-006X. Author ID (Scopus): 700641170. Researcher ID (WOS): C-8212-2012.

Ilya I. Anisenya, MD, PhD, Senior Researcher, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0003-3882-4665. Researcher ID (WOS): D-8434-2012. Author ID (Scopus): 6507640381.

Nicolay V. Vasilyev, MD, PhD, Senior Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). ORCID: 0000-0002-4066-2688. Researcher ID (WOS): D-1144-2012. Author ID (Scopus): 57192110276.

Anna V. Bogoutdinova, MD, PhD, Oncologist, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Pavel K. Sitnikov, MD, Oncologist, Department of General Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

AUTHOR CONTRIBUTION

Stanislav A. Tabakaev: study conception and design, literature review, statistical analysis, drafting of the manuscript.

Irina G. Frolova: literature review, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Ilya I. Anisenya: data collection and interpretation, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Nicolay V. Vasilyev: collection, analysis and interpretation of data.

Anna V. Bogoutdinova: collection, analysis and interpretation of data.

Pavel K. Sitnikov: collection, analysis and interpretation of data.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.