

© Team of authors, 2022 / © Коллектив авторов, 2022

## Efficiency and safety of using monoclonal antibodies in the treatment of cherubism, analysis of 6 clinical cases

A.Yu. Kugushev<sup>1,3</sup>, A.V. Lopatin<sup>1,2,3</sup>, D.V. Rogozhin<sup>1</sup>, N.S. Grachev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>RCCH FSBEI HE RNSMU n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FSAEI HE "Peoples' Friendship University of Russia", Moscow, Russia

<sup>3</sup>FSBI NMRC PHOI n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Contacts: Kugushev Alexander Yurievich – e-mail: drkugushev@gmail.com

## Эффективность и безопасность использования моноклональных антител в лечении херувизма, анализ 6 клинических случаев

А.Ю. Кугушев<sup>1,3</sup>, А.В. Лопатин<sup>1,2,3</sup>, Д.В. Рогожин<sup>1</sup>, Н.С. Грачев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, Москва, Россия

Контакты: Кугушев Александр Юрьевич – e-mail: drkugushev@gmail.com

## 使用单克隆抗体治疗小儿麻痹症的效率 and 安全性, 对6个临床病例的分析

A.Yu. Kugushev<sup>1,3</sup>, A.V. Lopatin<sup>1,2,3</sup>, D.V. Rogozhin<sup>1</sup>, N.S. Grachev<sup>3</sup>

<sup>1</sup>RCCH FSBEI HE RNSMU n.a. N.I. Pirogov of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

<sup>2</sup>FSAEI HE "Peoples' Friendship University of Russia", Moscow, Russia

<sup>3</sup>FSBI NMRC PHOI n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

通讯作者: Kugushev Alexander Yurievich – e-mail: drkugushev@gmail.com

Doi: 10.25792/HN.2022.10.2.49–59

**Introduction:** Juvenile giant cell reparative granuloma, or cherubism, is a rare benign lesion of the skull bones characterized by a total involvement of the upper and lower jaws with facial deformities similar to those in the Renaissance painting cherubs. Radical surgery, especially in prepubertal children, is either impossible or irrational to perform, as it leads to serious disability.

**Materials and methods:** For the period from 2016 to 2021, 6 children, aged 5 to 9 years and having grade 3-4 jaw involvement, have received a course of monoclonal antibodies for 6 months in the Department of Craniomaxillofacial Surgery of the Russian Children's Clinical Hospital. In all cases, there was a slowly progressive increase in jaw deformity, which in one case led to exophthalmos. After histological verification of the diagnosis, therapy with monoclonal antibodies was started with an individual selection of the dose based on weight-growth parameters. Denosumab was injected subcutaneously at days 0, 8, and 15, and every 4 weeks for 6 months subsequently.

**Results:** The clinical effect has been noted since the third month - sharpening of the angles of the jaws, a decrease in their volume. A control assessment of biopsy material obtained at the end of a 6-month-long course of treatment revealed complete response in all cases. The computed tomography data showed an increase in bone density from 70 to 600HU at the end of the treatment course with an additional increase during the subsequent 6 months of observation. Such dynamics made it possible to perform contour resection of excess bone tissue, which was required in 2 cases, safely and effectively.

**Conclusion:** For extensive and aggressive early onset cherubism, therapy with monoclonal antibodies allows to stop the pathological process and restore the affected area if all lytic areas are filled by the end of the treatment. However, due to the risk of developing severe side effect on calcium-phosphorus metabolism, treatment should be supervised by a multidisciplinary team.

**Key words:** giant cell reparative granuloma, cherubism, denosumab, children, alendronic acid, bisphosphonates

**Conflicts of interest.** The authors have no conflicts of interest to declare.

**Funding.** There was no funding for this study.

**For citation:** Kugushev A.Yu., Lopatin A.V., Rogozhin D.V., Grachev N.S. Efficiency and safety of using monoclonal antibodies in the treatment of cherubism, analysis of 6 clinical cases. *Head and neck. Russian Journal.* 2022;10(2):49–59 (In Russian).

The authors are responsible for the originality of the data presented and the possibility of publishing illustrative material – tables, figures, photographs of patients.

**Введение.** Ювенильная гигантоклеточная репаративная гранулема, или херувизм, – редкое доброкачественное поражение костей черепа, характеризующееся тотальным поражением верхней и нижней челюстей с деформацией лица по типу херувимов с картин эпохи Ренессанса. Радикальное оперативное лечение, особенно у детей до полового созревания, невозможно или нерационально, т.к. приводит к глубокой инвалидности. В связи с остеокластоподобным фенотипом гигантских многоядерных клеток при херувизме, описан опыт лечения с помощью кальцитонина, кальциневрина и бисфосфонатов, имеющий разную степень ответа на проводимую терапию. В последние годы появились публикации успешного использования препаратов таргетного действия (иматиниб и деносуаб). Однако использование этих препаратов связано с развитием побочных эффектов, в т.ч. стимулирование озлокачествления. Большинство клинических примеров ограничено 1–2 случаями, среди которых дети предпубертатного возраста единичные, что связано с редкостью данной патологии и сложностью накопления достаточного опыта.

**Материал и методы.** За период с 2016 по 2021 г. в отделении челюстно-лицевой хирургии РДКБ 6 детей в возрасте от 5 до 9 лет и 3–4-й степенями поражения челюстей получили курс моноклональных антител в течение 6 месяцев. Во всех случаях проводилась врачебная комиссия в связи с off-label назначением препарата. Показанием к началу терапии было наличие медленно прогрессирующего роста деформации челюстей, который в одном случае привел к экзоорбитизму. Несмотря на характерную клинко-рентгенологическую картину заболевания с симметричным поражением, для верификации диагноза проводилась биопсия до начала терапии с индивидуальным подбором дозы препарата на основании масса-ростовых показателей.

**Результаты.** Клинический эффект отмечен с третьего месяца – заострение углов челюстей, уменьшение их в объеме. При контрольном исследовании биопсионного материала, взятого по окончании 6-месячного курса лечения, во всех случаях получен полный патоморфоз. При оценке данных компьютерной томографии отмечено нарастание костной плотности по окончании терапии с 70 до 600 HU, и последующим дополнительным нарастанием ее в течение последующих 6 месяцев наблюдения. Подобная динамика позволила безопасно и эффективно выполнить контурную резекцию избыточной костной ткани, которая потребовалась в 2 случаях.

**Заключение.** При агрессивном течении и раннем дебюте херувизма терапия моноклональными антителами позволяет остановить патологический процесс с перестройкой пораженной зоны при условии полного заполнения всех литических зон по окончании проведенного лечения. Однако в связи с риском развития тяжелых нарушений кальций-фосфорного обмена, проведение терапии должно быть под контролем полидисциплинарной команды.

**Ключевые слова:** гигантоклеточная репаративная гранулема, херувизм, деносуаб, алендроновая кислота, бисфосфонаты

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Для цитирования:** Кугушев А.Ю., Лопатин А.В., Рогожин Д.В., Грачев Н.С. Эффективность и безопасность использования моноклональных антител в лечении херувизма, анализ 6 клинических случаев. *Head and neck. Голова и шея. Российский журнал=Head and neck. Russian Journal. 2022;10(2):49–59*

Авторы несут ответственность за оригинальность представленных данных и возможность публикации иллюстративного материала – таблиц, рисунков, фотографий пациентов.

导言: 青少年巨细胞修复性肉芽肿, 或称小天使症, 是一种罕见的颅骨良性病变。少年巨细胞再生肉芽肿, 或称小天使症, 是一种罕见的颅骨良性病变, 其特点是上下颌骨全部受累, 面部畸形与文艺复兴时期绘画中的小天使相似。根治性手术, 特别是对青春期前的儿童, 不可能或不合理地进行, 因为会导致严重的残疾。

材料和方法: 在2016年至2021年期间, 6名年龄在5至9岁、有3–4级颌骨受累的儿童, 在俄罗斯儿童临床医院颌颌面外科接受了一个疗程的单克隆抗体治疗, 为期6个月。在所有病例中, 颌骨畸形都有缓慢进行性增加, 其中一个病例还导致了外眼角。在组织学验证诊断后, 开始使用单克隆抗体治疗, 根据体重增长参数单独选择剂量。在第0、8和15天皮下注射地诺单抗, 随后每4周注射一次, 持续6个月。

结果: 从第三个月开始就注意到了临床效果——颌骨角度变尖, 体积减少。在为期6个月的疗程结束后, 对活检材料的对照评估显示所有病例都有完全的反应。计算机断层扫描数据显示, 在治疗过程结束时, 骨密度从70HU增加到600HU, 在随后的6个月的观察中又有增加。这种动态变化使得安全有效地进行多余骨组织的轮廓切除成为可能, 这在2个病例中是需要的。

结论: 对于广泛和积极的早发性小儿麻痹症, 如果在治疗结束时所有的细胞区域都被填充, 那么用单克隆抗体治疗可以阻止病理过程并恢复受影响的区域。然而, 由于存在对钙磷代谢产生严重副作用的风险, 治疗应在多学科团队的监督下进行。

关键词: 巨细胞再生性肉芽肿, 小天使, 地诺单抗, 儿童, 阿仑膦酸, 双膦酸盐

利益冲突: 作者没有利益冲突需要声明。

资助: 本研究没有任何资金。

引用: **Kugushev A.Yu., Lopatin A.V., Rogozhin D.V., Grachev N.S. Efficiency and safety of using monoclonal antibodies in the treatment of cherubism, analysis of 6 clinical cases. Head and neck. Russian Journal. 2022;10(2):49–59 (In Russian).**

作者对所提交数据的独创性和发表说明性材料——表格、数字、病人照片的可能性负责。

## Введение

Херувизм – редкое аутосомно-доминантное гигантоклеточное поражение челюстей, степень тяжести которого варьируется от бессимптомного до жизнеугрожающего (в основном из-за смещения языка). Ключевая особенность заболевания – безболезненное симметричное увеличение нижней и верхней челюстей, что приводит к типичному внешнему виду херувимов с картин эпохи Возрождения. Поражения челюсти обычно появляются примерно в возрасте 3 лет и имеют тенденцию к нарастанию поражения с увеличением в объеме челюстей до полового созревания с последующим медленным регрессом деформаций после 13 лет [1, 2]. При гистологическом исследовании эти поражения содержат богато-васкуляризованную фиброзную строму с многоядерными гигантскими клетками, напоминающими другие гигантоклеточные поражения: коричневые опухоли при гиперпаратиреозе, аневризимальные костные кисты и центральную гигантоклеточную гранулему.

Тактика лечения херувизма широко варьируется от наблюдения до хирургической коррекции или проведения курса химиотерапии. В связи с остеокластоподобным фенотипом гигантских многоядерных клеток при херувизме, описан опыт лечения с помощью кальцитонина и бисфосфонатов, имеющий разную степень ответа на проводимую терапию [3, 4]. Описан единичный опыт использования ингибитора кальциневрина при лечении тяжелых случаев херувизма [5, 6], а в последние годы появились публикации успешного использования иматиниба и деносумаба у детей [7–9]. Однако использование ряда препаратов связано с развитием побочных эффектов, в т.ч. стимулировании озлокачествления [10, 11]. Кроме того, большинство клинических примеров ограничено 1–2 случаями без оценки отдаленных результатов, гистологической оценки результатов лечения, а также лучевых методов контроля.

Молекулярно-генетический анализ позволил обнаружить ассоциированную с развитием херувизма мутацию на хромосоме 4p16.3, отвечающая за синтез SH3BP2 – координатора правильного функционирования остеокластов [12–14]. Исследования на моделях мышей с мутацией SH3BP2 белка позволили обнаружить повышение концентрации SH3BP2, что в свою очередь увеличивает число и агрессивность остеокластов за счет повышенной чувствительности предшественников остеокластов к макрофаг-колониестимулирующему фактору (M-CSF) и активатору рецептора лиганда ядерного фактора  $\kappa$ B (RANKL) [13–18]. Кроме того, RANKL является важным регулятором функции остеокластов и стимулирует как их дифференциацию, так и функцию [1]. Блокатором RANKL системы являются человеческие моноклональные антитела – деносумаб. Блокируя систему RANKL, подавляется опосредованная остеокластами деструкция кости, что послужило причиной использования данного препарата в лечении гигантоклеточной опухоли костей. Гистологический анализ в ходе клинических испытаний пока-

зал почти полное или полное исчезновение гигантских клеток у пациентов, получавших подкожную инъекцию деносумаба [19]. Учитывая избыточную чувствительность остеокластов к RANKL, а также положительные эффекты лечения деносумабом у пациентов с аневризимальной костной кистой [20–25], центральной гигантоклеточной репаративной гранулемой [26–30], херувизмом, [31, 32] и фиброзной дисплазией [33, 34] у 8, 10, 2 и 3 пациентов соответственно, мы разработали протокол лечения с использованием препарата деносумаб для детей предпубертатного возраста.

## Материал и методы

В отделении челюстно-лицевой хирургии РДКБ за период с 2018 по 2021 г. 6 детей в возрасте от 5 до 9 лет получали лечение по поводу 2–4-й ст. поражения челюстей при херувизме. Показанием к проведению терапии явилось наличие выраженной деформации челюстей (2), а также ранний дебют с нарастанием деформации (4). В связи с off-label характером терапии, во всех случаях проводилась врачебная комиссия. Протокол лечения включал использование препарата деносумаб из расчета 1,5 мг/кг с нагрузочными дозами 8-й и 15-й дни с удлинением интервалов между введениями до 5 недель и длительность приема 6 месяцев. Перед каждым введением проводилась оценка уровня кальция и фосфора в венозной крови. Контрольные исследования (компьютерная томография) проводились на 15-й и 25-й неделях терапии, а биопсия через 6 месяцев после окончания терапии. На время всего периода терапии детям проводился мониторинг уровня кальция, фосфора, витамина D на фоне проводимой вспомогательной терапии солями кальция и витамина D. Доза витамина D корректировалась в течении терапии по необходимости, инициально составляя 3000 ЕД/сут.

## Результаты

В исследуемой группе преобладал ранний дебют заболевания –  $5,28 \pm 0,76$  года, а поступления –  $6,38 \pm 0,72$  года, без гендерного превалирования (табл. 1).

Длительность срока от появления признаков заболевания до обращения в клинику была связана с медленной динамикой и преимущественно случайным характером обнаружения кист в челюстях при обращении к стоматологу. Кроме того, наличие синонимирования херувизма с фиброзной дисплазией и выбор наблюдательной тактики по месту жительства удлиняли сроки до обращения к нам. Во всех случаях для подтверждения диагноза проводилась биопсия зоны поражения или пересмотр блоков заливки с места жительства при условии ранее проведенного хирургического вмешательства.

В одном случае диагноз «херувизм» был выставлен нами только через один год после хирургического лечения в связи с односторонним дебютом. Очаги поражения с противоположной

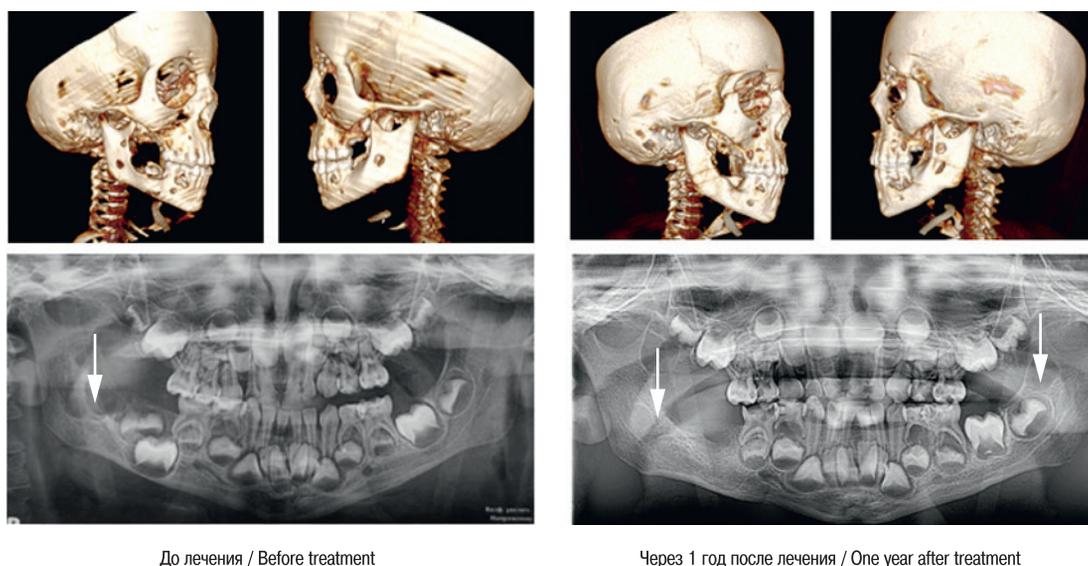


Рис. 1. Односторонний дебют херувизма  
Fig. 1. Unilateral cherubism onset

стороны и в бугре верхней челюсти отчетливо стали определяться только через 1 год при контрольном обследовании. В зоне проведенного хирургического удаления (кюретаж с оставлением гемостатической губки с триамцинолоном) отмечено восстановление костной структуры (рис. 1).

Перед началом терапии оценивался уровень показателей кальциево-фосфорного обмена, костный возраст и функция почек. Проведенное обследование не выявило отклонений, что позволило начать лечение моноклональными антителами по принятому нами протоколу. Во время терапии дети получали препараты кальция и витамин D для профилактики гипокальциемии. Терапия переносилась преимущественно хорошо, отмечались кратковременные эпизоды изжоги и боли в месте введения, не потребовавшие специального лечения или прерывания терапии. В одном случае у ребенка возникали боли в мышцах и костях после введения препарата, купируемые введением препаратов кальция. За время терапии все показатели кальциево-фосфор-

ного обмена оставались в пределах референтных значений и не требовали дополнительной коррекции, хотя в течение первого месяца отмечалось резкое снижение этих показателей.

Однако в одном случае, после терапии, развился вторичный гиперпаратиреоз, вероятнее всего, обусловленный повышением уровня кальция в крови после терапии. Такое осложнение могло быть связано с низкой ответственностью родителей к проводимому лечению и контролю уровня кальция и витамина D.

Максимальный клинический эффект терапии у всех пациентов отмечен в первые 3 месяца – уменьшение челюстей в объеме, уменьшение округлости лица с заострением углов нижней челюсти (рис. 3).

При оценке срезов на фоне терапии отмечено сокращение кистозных полостей с периферии в центр с появлением фиброзной ткани в данной области. Происходила постепенная минерализация зоны поражения с повышением средней плотности (рис. 4, 5). По окончании терапии максимальный эффект был получен

Таблица 1. Половозрастной состав и варианты лечения при херувизме  
Table 1. Sex and age composition and treatment options for cherubism

Пол Sex	Дебют, лет Onset, years	Поступление, лет Admission, years	Диагноз при поступлении Diagnosis at admission	Вид лечения Treatment type	Стадия Stage
Муж Male	3,4	7,0	Фиброзная дисплазия Fibrous dysplasia	Резекция избытков нижней челюсти после курса терапии деносуабом Resection of excess mandible tissue after denosumab therapy	4
Жен Female	5,4	5,5	Фиброзная дисплазия Fibrous dysplasia	Терапия деносуабом Denosumab therapy	3
Жен Female	8,8	9,5	Кисты челюстей Jaw cysts	Терапия деносуабом с последующей контурной резекцией Denosumab therapy with subsequent contour resection	2
Муж Male	4,4	4,6	Центральная гигантоклеточная гранулема Central giant cell granuloma	Кюретаж с пласцированием полости гемостатической губкой, пропиранной канаголом, затем терапия деносуаба в возрасте Curettage with the placement of a hemostatic sponge impregnated with Kenalog into the cavity, then denosumab therapy at the age of	2
Муж Male	5,2	6,6	Центральная гигантоклеточная гранулема Central giant cell granuloma	Гемимандибулэктомия по месту жительства с пластикой дефекта реконструктивной пластиной, затем терапия деносуабом Hemimandibulectomy at the place of residence with plasty of the defect with a reconstructive plate, then denosumab therapy	2
Жен Female	4,5	5,1	Центральная гигантоклеточная гранулема Central giant cell granuloma	Изолированная терапия деносуабом Isolated denosumab therapy	2

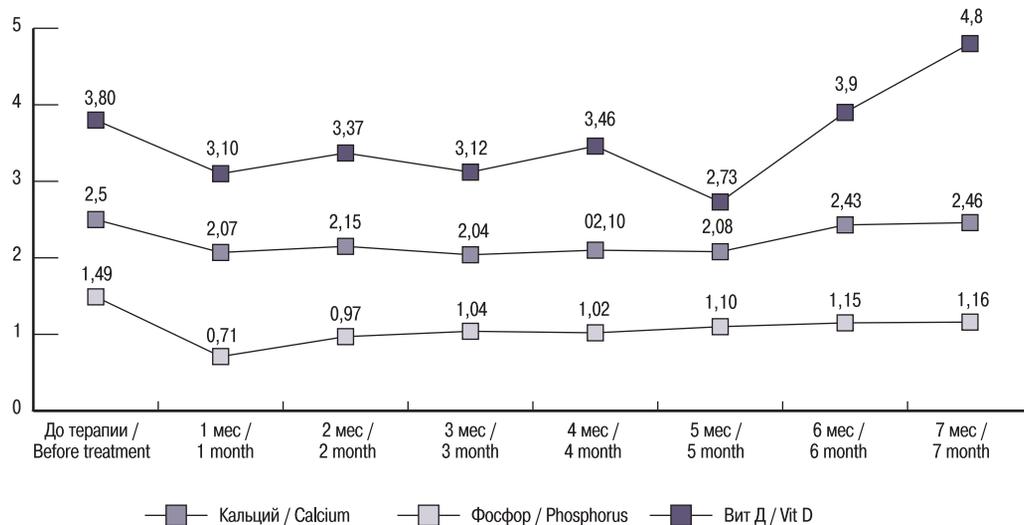


Рис. 2. Динамика средних показателей уровня кальция, фосфора и витамина D в течение терапии  
 Fig. 2. Dynamics of the levels of calcium, phosphorus, and vitamin D during therapy

у детей 5–6 лет с заполнением литических зон, в то время как у детей старше, несмотря на резкое сокращение в размерах, все же сохранялись кистозные очаги. Структура и объем верхней челюсти независимо от возраста восстанавливались.

Определение костной плотности в различных точках углов нижней челюсти у каждого пациента в ходе терапии позволило оценить статистически достоверную положительную динамику нарастания плотности в зонах поражения (рис. 6).



Рис. 3. Динамика изменения внешнего вида девочки М. 9 лет на терапии моноклональными антителами в RANK-лиганду и через 1,5 года по окончании терапии

Fig. 3. Dynamics of the appearance of 9-year-old girl M. on the background of therapy with monoclonal antibodies to the RANK ligand and 1.5 years after the therapy completion

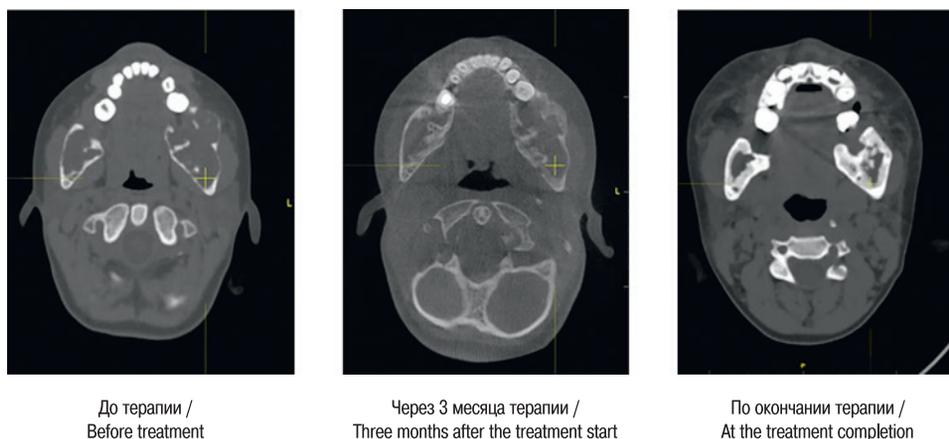


Рис. 4. Динамика сокращения кистозных полостей у ребенка М., 9 лет на фоне терапии моноклональными антителами  
 Fig. 4. Decrease in the size of the cystic cavities in child M., 9 years old, on the background of monoclonal antibody therapy

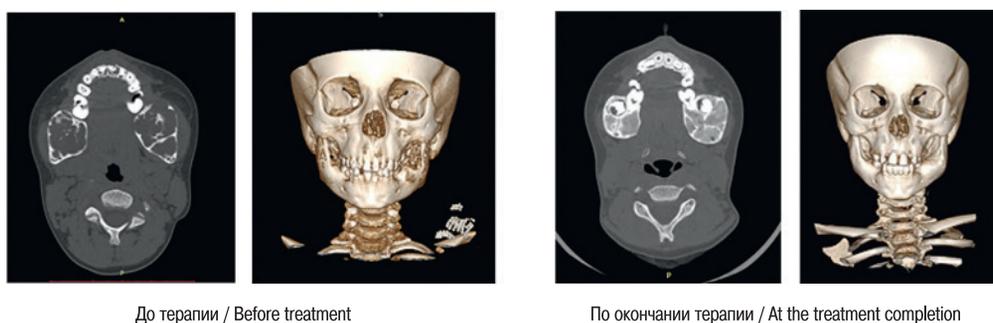


Рис. 5. Динамика сокращения кистозных полостей и заполнения их фиброзной тканью у ребенка М. 5 лет на фоне терапии моноклональными антителами  
 Fig. 4. Decrease in the size of the cystic cavities and their filling with connective tissue in child M., 5 years old, on the background of monoclonal antibody therapy

Среднее значения данного показателя до терапии составило 40,5 HU (30–60). Во время лечения данный показатель повысился в среднем на 314 единиц и составил уже 354,5 HU (170,8–508,8),  $p=0,0001$ . После лечения он повысился в среднем еще на 243,5 единицы и составил 598 HU (466,5–765,8),  $p=0,0001$ , минимальные значения были 8,0HU (-30,25–12,25). В ходе терапии также отмечалось увеличение этого показателя на 9 единиц и составило уже 1,0 HU (-11,0–99,25),  $p=0,041$ . После лечения оно повысилось в среднем еще на 109 единиц и составило 110,5

HU (9,75–341,3),  $p=0,0005$ . Максимальные значения плотности до терапии составило 199,5 HU (79,75–548,3) с повышением его в среднем на 707 единиц в ходе терапии до 906,5 HU (604,0–1139),  $p=0,0001$ . После лечения оно повысилось еще на 242,5 единицы и составило 1149,0 HU (899,8–1400,0),  $p=0,0015$ .

При обследовании через 6 месяцев после терапии было отмечено дальнейшее нарастание плотности костной ткани с сокращением кистозных компонентов в 2–3 раза (рис. 7). Такая динамика была связана с переводом на поддерживающую

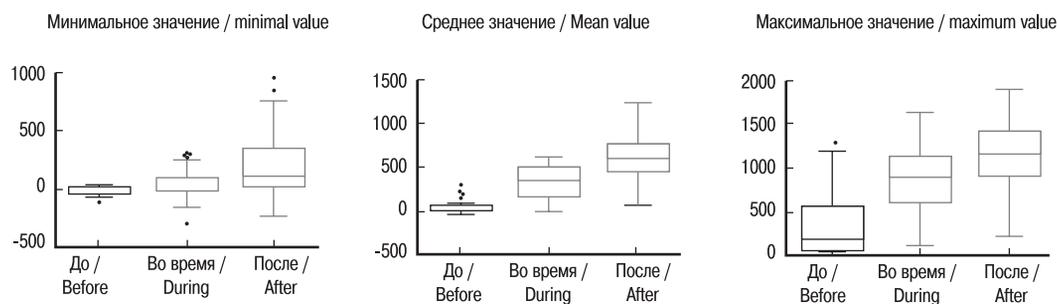
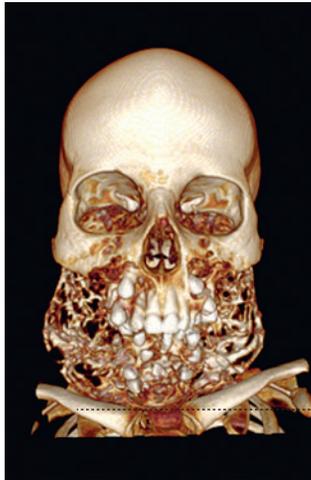
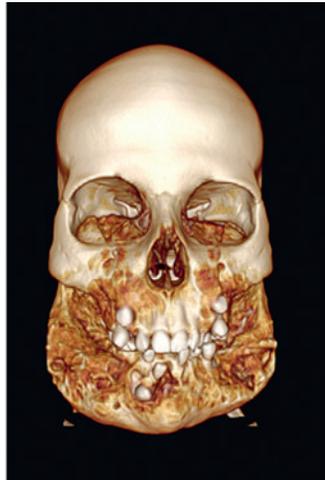


Рис. 6. Динамика значений плотности костной ткани в очаге  
 Fig. 6. Dynamics of bone density values in the lesion



До терапии  
Плотность  $79 \pm 114$  HU /  
Before treatment  
Density  $79 \pm 114$  HU



После терапии моноклональными  
антителами (деносумаб)  
Плотность  $407 \pm 148$  HU /  
After monoclonal antibody therapy  
(denosumab)  
Density  $407 \pm 148$  HU



Через 6 месяца терапии бисфосфонатами  
(алендроновая кислота)  
Плотность  $513 \pm 134$  HU /  
After 6 months of therapy with  
bisphosphonates (alendronic acid)  
Density  $513 \pm 134$  HU

Рис. 7. Динамика костной плотности на фоне проведенной терапии у ребенка Б. 8 лет  
Fig. 7. Dynamics of bone density on the background of treatment in child B., 8 years old

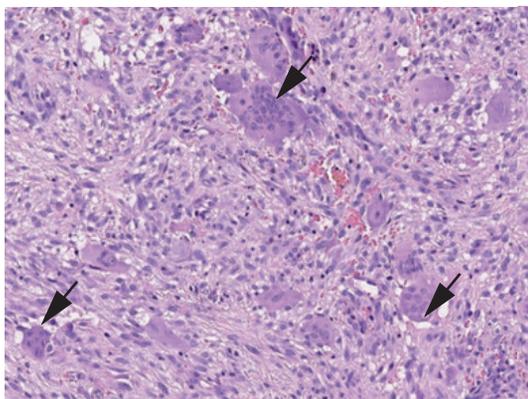
терапию алендроновой кислотой, повышающей выживаемость костной ткани. Кроме того, терапия алендроновой кислотой предупреждала развитие отсроченной гиперкальциемии. У двух детей 5 и 6 лет по окончании терапии моноклональными антителами кистозных полостей не осталось, полости были полностью заполнены фиброзной тканью, в связи с чем было принято решение не проводить терапию алендроновой кислотой.

Для оценки влияния на зоны роста у детей проводилась рентгенография кистей рук. Во всех случаях сохранение неизменной рентгенологической картины после терапии свидетельствовало об отсутствии негативного влияния на рост. При морфологической оценке эффективности курса терапии человеческими моноклональными антителами по окончании курса терапии и через 6 месяцев отмечен полный патоморфоз: определялись фрагменты зрелой гипоклеточной соединительной ткани с кол-

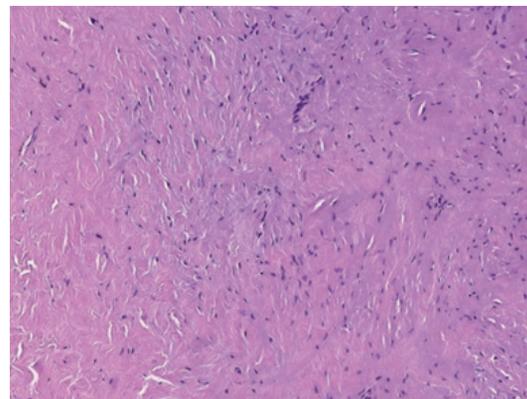
лагенизированным матриксом без гигантских многоядерных клеток (рис. 8).

В связи с описанными рисками рецидива в течение 6 месяцев по окончании терапии у 2 пациентов проведена резекция избытков костной ткани. Такой подход позволил добиться гармонизации контуров лица, дети смогли посещать школу, не опасаясь нападок со стороны сверстников и повышенного внимания окружающих (рис. 9).

При дальнейшем наблюдении в течение двух лет прогрессирования деформации у детей, получивших терапию, не было. Однако у одного ребенка кистозные очаги, которые сохранялись к концу терапии, переместились на альвеолярный гребень с восстановлением нижнего края нижней челюсти. Проведенное оперативное лечение с удалением пораженной зоны позволило подтвердить продолженный рост остаточных кист одновременно



До терапии (множественные гигантские многоядерные клетки) /  
Before the treatment (multiple multinucleated giant cells)



После терапии (отсутствие гигантских многоядерных клеток) /  
After the treatment (absence of giant multinucleated cells)

Рис. 8. Патоморфоз до и после терапии  
Fig. 8. Pathomorphosis before and after the treatment

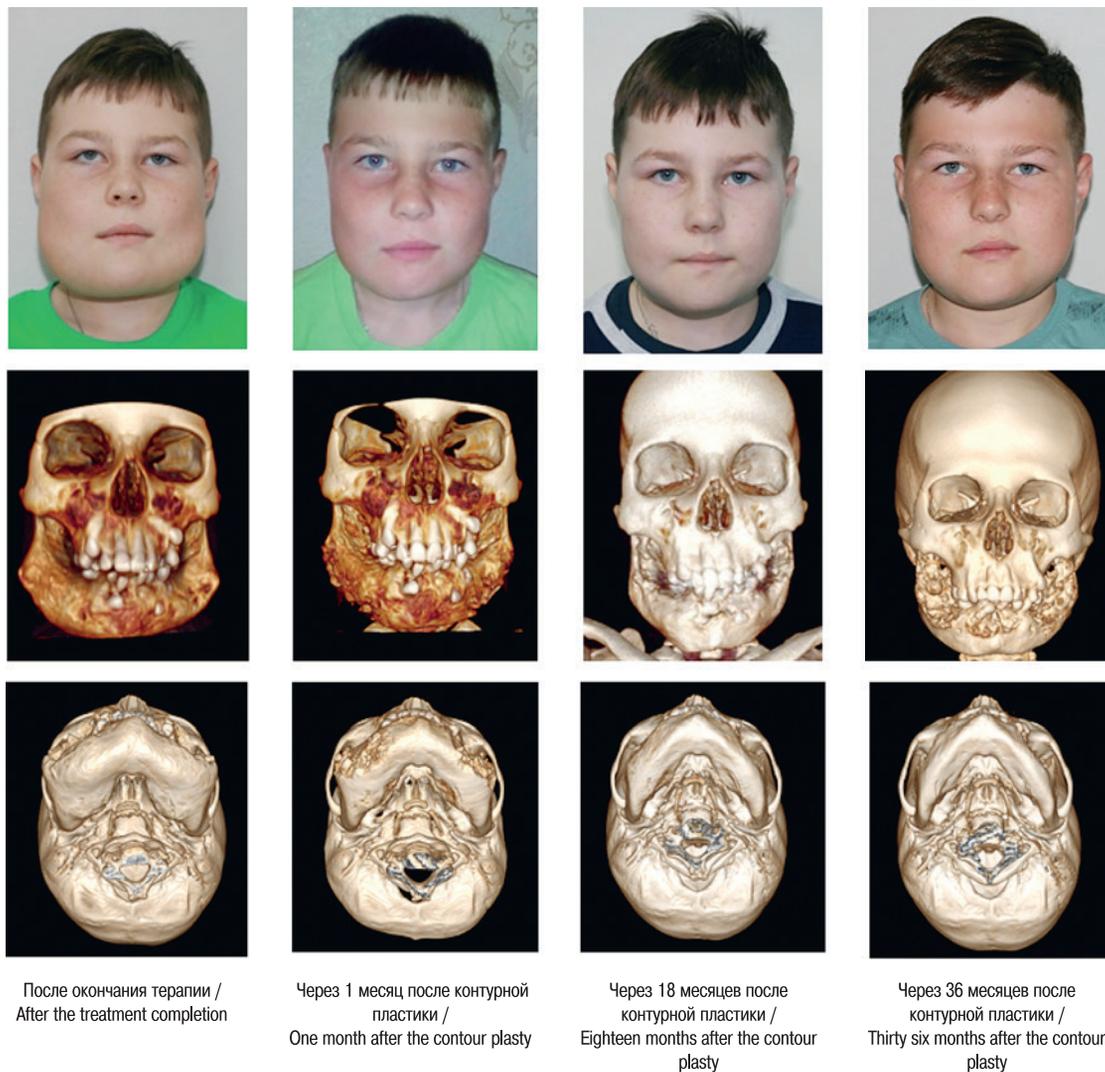


Рис. 9. Контурная резекция избытков костной ткани после терапии позволила получить стойкий косметический результат в течение 18 месяцев наблюдения

Fig. 9. Contour resection of excess bone tissue after the treatment allowed to obtain a cosmetic result stable during the 18 months of follow-up

с восстановлением и ремоделированием замещенных участков во время терапии.

## Обсуждение

Решение вопроса о начале лечения херувизма всегда является дилеммой в связи с возможным самолимитирующим характером заболевания. Кроме того, проведение любой терапии сопряжено с рисками побочных эффектов, а хирургическое лечение с рисками инвалидизирующих последствий.

По данным ряда публикаций, консервативные подходы имеют как многочисленные побочные эффекты, так неблагоприятные и даже тяжелые метаболические нарушения, в первую очередь связанные с дисбалансом уровня кальция [3, 8, 9, 10, 11]. Лечение кальцитонином и ингибиторами кальциневрина связано с риском образования злокачественных новообразований, особенно при длительном применении у детей [10, 11].

В связи с ассоциированными психосоциальными, функциональными и эстетическими проблемами, с которыми сталкиваются

молодые пациенты и их родители, решение о начале терапии часто не возникает. P. Ricalde и соавт. опубликовали результат лечения 3 случаев херувизма с помощью ингибитора тирозинкиназы, основным побочным эффектом которого была тошнота [8]. Несмотря на то что не было обнаружено негативного влияния на зоны роста, в данном исследовании были трудности получения отдаленных результатов из-за частичной приверженности, а также отсутствие гистологической верификации результатов лечения. Лечение херувизма направлено на предотвращение резорбции с восстановлением нормальной структуры костей. В этом случае есть возможность планирования реконструкции челюстей, восстановления эстетики лица и зубного ряда. Деносуаб подавляет деструктивный остеолитический процесс – основу патогенеза заболевания. Тем не менее в связи с ранним дебютом заболевания остаются открытыми ряд вопросов:

- 1) Какая минимальная терапевтическая доза для подавления патологического процесса?
- 2) Отдаленные влияния на рост и ремоделирование костей в пораженной зоне?

- 3) Как влияет деносуаб на плотность костной массы у детей?  
4) Следует ли проводить профилактическое лечение детям при первых признаках, особенно в возрасте до 5 лет?

В последнее время для лечения некоторых метаболических заболеваний костей, таких как остеопороз, болезнь Педжета, фиброзная дисплазия, синдром Хайду-Чейни и гистиоцитоз из клеток Лангерганса, приобрели популярность моноклональные антитела к RANKL (деносуаб) [35]. Кроме этих поражений также описан опыт лечения пациентов с несовершенным остеогенезом, аневризмальными костными кистами и центральной гигантоклеточной гранулемой [9, 20–36]. Однако в лечении херувизма описаны единичные случаи использования деносуаба, при этом только в 3 случаях у детей предпубертатного периода (табл. 2).

Однако безопасность и эффективность использования деносуаба при других локализациях очагов гигантоклеточной репаративной гранулемы значительно шире описаны у детей предпубертатного возраста [20, 24, 26, 29, 37, 38].

Безопасность терапии деносуабом у взрослых и скелетно-зрелых пациентов изучены хорошо, однако мало публикаций посвящено возможным побочным эффектам у детей до периода полового созревания или пациентов с другой костной патологией. Во всех описанных случаях основным побочным эффектом было нарушение кальцево-фосфорного обмена: гипокальциемия и гипофосфатемия во время лечения и гиперкальциемия после прекращения терапии [17, 34]. Н. Kawamura описал задержку роста у ребенка 9 лет в течение 2 месяцев от начала терапии и восстановление темпов через 5 месяцев после окончания [40]. Мы в своем исследовании не отмечали подобных изменений. У взрослых в 1% описано появление боли в костях, спине или остеонекроз нижней челюсти [9, 39]. Однако в настоящий момент описан только один случай остеонекроза нижней челюсти у ребенка на фоне терапии гигантоклеточной гранулемы деносуабом [39]. Такие колебания уровня кальция часты у детей, однако могут оставаться в пределах референтных показателей как во время терапии, так и через 9 месяцев после [9, 36]. Тем не менее описаны случаи гиперкальциемии после терапии как бессимптомные, так и требующие использования кальцитонина и бисфосфонатов для нормализации его уровня. Превентивное использование бисфосфонатов в течение 6 месяцев у детей после терапии деносуабом предотвращало развитие подобного побочного эффекта, по мнению ряда авторов, наиболее частого у детей до полового созревания [9, 29, 34]. Повышение уровня кальция после терапии, приведшее к гиперпаратиреозу, было только в одном наблюдаемом случае, что связываем с низкой приверженностью лечению и нарушению сроков сопроводительной терапии. Кроме того, причинной повышения уровня паратормона может быть «рикошетное» посттерапевтическое повышение уровня кальция, т.к. в начале терапии наблюдалась

гипофосфатемия и/или гипокальциемия. К сожалению, подтвердить данную теорию сложно, т.к. исследование уровней паратормона ни нами, ни большинством авторов превентивно не проводилось и требует дальнейших исследований. Тем не менее наличие мутации SH3BP2 при херувизме может изменять минеральный гомеостаз, нарушать функцию остеобластов и изменять связь PTHrP – PTHrP [14, 37].

С целью предотвращения гиперкальциемии у детей предлагались различные схемы лечения. А. Upfill-Brown предлагает постепенное увеличение времени между дозами до полного прекращения приема терапия [9]. Другие авторы предлагают начальную дозу 1,2 мг/кг увеличивать на 0,1 мг/кг еженедельно до целевой дозы 1,6 мг/кг ежемесячно [12]. Схожую ступенчатую схему предлагает А.М. Воусе: начальную дозу 1 мг/кг, увеличивать на 0,25 мг/кг каждые 3 месяца до конечной дозы 1,75 мг/кг [34]. Т. Lange использовал расчет дозы в зависимости от площади тела: 70 мг/м<sup>2</sup> в зависимости от площади поверхности у детей [20]. Некоторые авторы, как и мы, использовали полную дозу у 9-летних детей, однако наш курс составлял 6 месяцев, а у А. Naidu – 18 месяцев [29].

Кроме нарушений гомеостаза, среди побочных эффектов терапии деносуабом всегда рассматривается потенциально негативное влияние на зоны роста у детей. Тем не менее появление склеротических метафизарных полос у детей имеет временный эффект и не влияет на линейный рост [42, 43]. Однако на сегодняшний день отсутствуют эмпирические данные о специфическом влиянии деносуаба на рост костей [14, 39]. Кроме того, не во всех исследованиях проводился контроль не только зон роста, но и очагов поражения после терапии [9].

В нашем исследовании побочные эффекты деносуаба были минимальными, а лечение переносилось хорошо. Ответ на лечение проявлялся в течение 3 месяцев, как и у других исследователей, в виде нарастания костной плотности в зоне поражения без гиперкальциемии после лечения. Клинически мы не наблюдали побочных эффектов, таких как медикаментозный остеонекроз челюстей. Дополнительные 3 месяца лечения позволяли в дальнейшем заполнить литические зоны, однако динамика их заполнения резко замедлялась. Хотя херувизм является относительно редким заболеванием, и трудно сделать долгосрочные выводы, основываясь только на шести случаях с контролем от 2 до 4 лет, результаты лечения этих случаев выглядят многообещающими.

## Выводы

Во всех наблюдаемых случаях терапия деносуабом привела к значимому клиническому и рентгенологическому улучшению. Ответ на терапию был более выраженным у детей 5 лет, при этом мы не наблюдали проблем с уровнем кальция в сыворотке крови как в начале лечения, так и по окончании

**Таблица 2. Публикации посвященные использованию моноклональных антител в лечении херувизма**  
**Table 2. Publications on the use of monoclonal antibodies in the treatment of cherubism**

Авторы Authors	Число человек Number of cases	Возраст, лет Age, years	Длительность терапии, мес. Treatment duration, months	Число введений Number of administrations
Е. Bar Droma, 2020	2	15 и 19 15 and 19	6	10
А. Yu..Kugushev, 2018	1	9	6	10
А.Upfill-Brown, 2019	1	12	12	15
Н.Kawamura, , 2019	1	9	6	10
С..Eller-Vainicher, 2016	1	20	27	30

Нарушения уровня кальция во время лечения были только у одной девочки 9 лет, а симптоматическая и длительная рикошетная гиперкальциемия после терапии – у одного мальчика, что связываем с низкой приверженностью лечению родителей. Использование внутривенного введения кальция при введении нагрузочных доз позволяет избежать гипокальциемии, которую наблюдали у одного ребенка в течение терапии, что привело к изменению сопроводительной терапии. Однако из-за потенциальных серьезных кальциево-фосфорных нарушений данная терапия не позволяет рекомендовать ее в качестве рутинного метода и требует более тщательных проспективных клинических исследований, в т.ч. при других гигантоклеточных процессах, как аневризальная костная киста и гигантоклеточная репаративная гранулема. По этой же причине показанием к проведению данного вида лечения являются только агрессивные формы и ранний дебют.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kadlub N., Sessiecq Q., Dainese L., et al. Defining a new aggressiveness classification and using NFATc1 localization as a prognostic factor in cherubism. *Hum. Pathol.* 2016;58:62–71.
- Papadaki M.E., Lietman S.A., Levine M.A., et al. Cherubism: best clinical practice. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2012;7(Suppl. 1):S6.
- Lannon D.A., Earley M.J. Cherubism and its charlatans. *Br. J. Plast. Surg.* 2001;54(8):708–11.
- Etoz O.A., Dolanmaz D., Gunhan O. Treatment of cherubism with salmon calcitonin: a case report. *Eur. J. Dent.* 2011;5(4):486–91.
- Kadlub N., Vazquez M.P., Galmiche L., et al. The calcineurin inhibitor tacrolimus as a new therapy in severe cherubism. *J. Bone Miner. Res.* 2015;30(5):878–85.
- Hero M., Suomalainen A., Hagström J., et al. Anti-tumor necrosis factor treatment in cherubism—clinical, radiological and histological findings in two children. *Bone.* 2013;52(1):347–53.
- Kugushev A.Y., Lopatin A.V., Yasonov S.A. Cherubism in 8 years-old child: treatment experience. *MOJ Tumor Res.* 2018;1(2):76–9.
- Ricalde P., Ahson I., Schaefer S.T. A Paradigm Shift in the Management of Cherubism? A Preliminary Report Using Imatinib. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2019;77(6):1278.e1–1278.e7
- Upfill-Brown A., Bukata S., Bernthal N.M., et al. Use of Denosumab in Children With Osteoclast Bone Dysplasias: Report of Three Cases. *JBMR Plus.* 2019;3(10):e10210
- Hojo M., Morimoto T., Maluccio M., et al. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature.* 1999;397(6719):530–4
- Wells G., Chernoff J., Gilligan J.P., Krause D.S. Does salmon calcitonin cause cancer? A review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;27(1):13–9.
- Ueki Y., Tizjani V., Santanna C., et al. Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat. Genet.* 2001;28(2):125–6.
- Ueki Y., Lin C.Y., Senoo M., et al. Increased myeloid cell responses to M-CSF and RANKL cause bone loss and inflammation in SH3BP2 “cherubism” mice. *Cell.* 2007;128(1):71–83.
- Levaot N., Simoncic P.D., et al. 3BP2-deficient mice are osteoporotic with impaired osteoblast and osteoclast functions. *J. Clin. Invest.* 2011;121(8):3244–57.
- Levaot N., Voytyuk O., Dimitriou I., et al. Loss of Tankyrase-mediated destruction of 3BP2 is the underlying pathogenic mechanism of cherubism. *Cell.* 2011;147(6):1324–39.
- Guez Guez A., Prod'homme V., Mouska X., et al. 3BP2 adapter protein is required for receptor activator of NF kappa B ligand (RANKL)-induced osteoclast differentiation of RAW264.7 cells. *J. Biol. Chem.* 2010;285(27):20952–63.
- Girolami I., Mancini I., Simoni A., et al. Denosumab treated giant cell tumour of bone: a morphological, immunohistochemical and molecular analysis of a series. *J. Clin. Pathol.* 2016;69(3):240–7.
- Tanaka S., Nakamura K., Takahasi N., Suda T. Role of RANKL in physiological and pathological bone resorption and therapeutics targeting the RANKL-RANK signaling system. *Immunol. Rev.* 2005;208:30–49.
- Thomas D., Henshaw R., Skubitz K., et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: an open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2010;11(3):275–80.
- Lange T., Stehling C., Fröhlich B., et al. Denosumab: a potential new and innovative treatment option for aneurysmal bone cysts. *Eur. Spine J.* 2013;22(6):1417–22.
- Ghermandi R., Terzi S., Gasbarrini A., Boriani S. Denosumab: non-surgical treatment option for selective arterial embolization resistant aneurysmal bone cyst of the spine and sacrum. *Case report. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016;20:3692–5.
- Dubory A., Missenard G., Domont J., Court C. Interest of denosumab for the treatment of giant-cells tumors and aneurysmal bone cysts of the spine. *About nine cases. Spine.* 2016;41(11):E654–60.
- Skubitz K.M., Peltola J.C., Santos E.R., Cheng E.Y. Response of aneurysmal bone cyst to denosumab. *Spine.* 2015;40(22):E1201–4.
- Pelle D.W., Ringler J.W., Peacock J.D., et al. Targeting receptor-activator of nuclear kappaB ligand in aneurysmal bone cysts: verification of target and therapeutic response. *Transl. Res.* 2014;164(2):139–48.
- Pauli C., Fuchs B., Pfirrmann C., et al. Response of an aggressive periosteal aneurysmal bone cyst (ABC) of the radius to denosumab therapy. *World J. Surg. Oncol.* 2014;12(17):1–6.
- Bredell M., Rordorf T., Kroiss S., et al. Denosumab as a treatment alternative for central giant cell granuloma: a long-term retrospective cohort study. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018;76(4):775–84.
- O'Connell J.E., Bowe C., Murphy C., et al. Aggressive giant cell lesion of the jaws: a review of management options and report of a mandibular lesion treated with denosumab. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2015; 120(5):e191–8.
- Gupta B., Stanton N., Coleman H., et al. A novel approach to the management of a central giant cell granuloma with denosumab: a case report and review of current treatments. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2015;43(7): 1127–32.
- Naidu A., Malmquist M.P., Denham C.A., Schow S.R. Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumab therapy. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014;72(12):2469–84.
- Schreuder W.H., Coumou A.W., Kessler P.A.H.W., de Lange J. Alternative pharmacologic therapy for aggressive central giant cell granuloma: denosumab. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014;72(7):1301–9.
- Eller-Vainicher C., Rossi D.S., Guglielmi G., et al. Prompt clinical and biochemical response to denosumab in a young adult patient with craniofacial fibrous dysplasia. *Clin. Cases Miner. Bone Metabol.* 2016;13(3):253–6.
- Kugushev A.Y., Lopatin A.V., Yasonov S.A. [Unique Experience of Cherubism Targeted Therapy]. *Probl. Sotsialnoi Gig Zdravookhraneniia Istor. Med.* 2019;27(Special Issue):608–22.
- Ganda K., Seibel M.J. Rapid biochemical response to denosumab in fibrous dysplasia of bone: report of two cases. *Osteoporos Int.* 2013;25(2):777–82.
- Boyce A.M., Chong W.H., Yao J., et al. Denosumab treatment for fibrous dysplasia. *J. Bone Miner. Res.* 2012;27(7):1462–70.
- Polyzos S.A., Makras P., Tournis S., Anastasilakis A.D. Off-label uses of denosumab in metabolic bone diseases. *Bone.* 2019;129:115048.
- Bar Droma E., Beck G., Ilgiyev A., et al. Positive Outcome of Denosumab Treatment in Two Patients with Cherubism. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2020.
- Branstetter D.G., Nelson S.D., Manivel J.C., et al. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with giant-cell tumor of bone. *Clin. Cancer Res.* 2012;18:4415–24.
- Karras N.A. Denosumab Treatment of Metastatic Giant-Cell Tumor of Bone in a 10-Year-Old Girl. *J. Clin. Oncol.* 2013;31(12):e200–2. [Published online 2013 Mar 18].
- Uday S., Gaston C.L., Rogers L., et al. Osteonecrosis of the jaw and rebound hypercalcemia in young people treated with denosumab for giant cell tumor of bone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103:596–603.

40. Kawamura H., Watanabe S.I.T., et al. Efficacy and safety of denosumab treatment in a prepubertal patient with cherubism. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020;33(7):963–6.
41. Chawla S., Henshaw R., Seeger L.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):901–8.
42. Dunnion S., Paterson A., Johnston R. Dense sclerotic metaphyseal bands caused by denosumab therapy. *Pediatr. Radiol.* 2020;50(6):877–8.
43. Hoyer-Kuhn H., Semler O., Schoenau E. Effect of denosumab on the growing skeleton in osteogenesis imperfecta. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(11):3954–5.
44. Nyckel P., Berndt A., Schleier P., et al. Cherubism – new hypotheses on pathogenesis and therapeutic consequences. *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2005;33(1):61–8.

Поступила 06.12.2021

Получены положительные рецензии 28.02.2022

Принята в печать 24.02.2022

Received 06.12.2021

Positive reviews received 28.02.2022

Accepted 24.02.2022

**Вклад авторов:** Кугушев А.Ю. – написание текста рукописи, анализ данных, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных; Лопатин А.В. – разработка дизайна исследования; Грачев Н.С. – дифференциальная диагностика со злокачественными процессами; Рогожин Д.В. – морфологическое исследование материалов, оценка лекарственного патоморфоза терапии.

**Contribution of the authors:** Kugushev A.Yu. – writing the text of the manuscript, data analysis, review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained; Lopatin A.V. – development of research design; Grachev N.S. – differential diagnosis with malignant processes; Rogozhin D.V. – morphological study of the samples, evaluation of treatment response in the tissues.

Статья опубликована в рамках докторской диссертации А.Ю. Кугушева «Фиброзно-костные образования черепа и нижней челюсти у детей: клиника, диагностика, возможности лечения».

#### Информация об авторах:

Кугушев Александр Юрьевич – к.м.н., детский онколог отделения челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес:

Россия, 117513, Москва, Ленинский проспект, 117; e-mail: kugushev@ya.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6881-7709>

Лопатин Андрей Вячеславович – д.м.н., профессор, заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Адрес: Россия, 117513, Москва, Ленинский проспект, 117; e-mail: and-lopatin@ya.ru <https://orcid.org/0000-0003-0043-9059>

Рогожин Дмитрий Викторович – д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе 23. e-mail: pathol.777@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>

Грачев Николай Сергеевич – д.м.н., заместитель генерального директора ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ по хирургии, директор Института детской хирургии и онкологии ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ, заведующий кафедрой оториноларингологии медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО МГУПП МИНО. Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; e-mail: nick-grachev@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4451-3233>.

#### Information about the authors:

Kugushev Alexander Yuryevich – Candidate of Medical Sciences, Pediatric Oncologist, Department of Maxillofacial Surgery, Russian Children's Clinical Hospital, FSBEI HE RNSMU n.a. N.I. Pirogov. Address: 117 Leninsky prospect, 117513, Moscow, Russia; e-mail: kugushev@ya.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6881-7709>

Lopatin Andrey Vyacheslavovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Maxillofacial Surgery of the Russian Children's Clinical Hospital, FSBEI HE RNSMU n.a. N.I. Pirogov. Address: 117 Leninsky prospect, 117513, Moscow, Russia; e-mail: and-lopatin@ya.ru <https://orcid.org/0000-0003-0043-9059>

Rogozhin Dmitry Viktorovich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Pathology Department of the NMRC of Oncology n.a. N.N. Blokhin. Address: 23 Kashirskoe highway, 115478, Moscow, Russia. e-mail: pathol.777@mail.ru <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>

Grachev Nikolai Sergeevich – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Surgery of the FSBI NMRC PHOI n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia, Director of the Institute of Pediatric Surgery and Oncology of the FSBI NMRC PHOI n.a. Dmitry Rogachev of the Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Medical Institute of Continuing Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Moscow State University of Food Production. Address: 1 Samor Mashel street, 117997, Moscow; e-mail: nick-grachev@yandex.ru. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4451-3233>.