

## VAI TRÒ CỦA DENOSUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚU ĐẠI BÀO XƯƠNG: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ XEM XÉT Y VĂN

*Phạm Thanh Nhã<sup>1\*</sup>, Lê Văn Thọ<sup>1</sup>, Ngô Việt Nhuận<sup>2</sup>*

*1. Bệnh viện Chấn thương Chỉnh hình*

*2. Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh*

*\*Email: bsphamthanhnhha@gmail.com*

*Ngày nhận bài: 13/10/2023*

*Ngày phản biện: 13/11/2023*

*Ngày duyệt đăng: 20/11/2023*

### TÓM TẮT

*Denosumab là một liệu pháp trúng đích rất hứa hẹn và tương đối mới trong điều trị bướu đại bào xương. Denosumab có vai trò như là liệu pháp trước mổ trong những trường hợp đánh giá cắt bướu khó khăn hoặc như là một phần trong điều trị đa mô thức những trường hợp bướu không thể cắt và di căn. Tuy nhiên, tranh cãi vẫn còn về liều lượng, thời gian sử dụng, cũng như sự an toàn khi sử dụng denosumab liên quan đến tác dụng phụ, tái phát và chuyển ác. Chúng tôi đã sử dụng denosumab trong 2 trường hợp để làm dễ dàng phẫu thuật và 1 trường hợp điều trị lâu dài cho bướu không thể cắt.*

*Từ khóa: Denosumab, bướu đại bào xương, không thể cắt.*

### ABSTRACT

#### ROLE OF DENOSUMAB IN MANAGEMENT OF GIANT CELL TUMOR OF BONE: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

*Pham Thanh Nha<sup>1\*</sup>, Le Van Tho<sup>1</sup>, Ngo Viet Nhuân<sup>2</sup>*

*1. Hospital for Traumatology and Orthopaedics*

*2. University of Medicine and Pharmacy at Ho Chi Minh City*

*Denosumab is a relatively new, very promising targeted therapy option for patients with giant cell tumor of bone. It has a role as a neoadjuvant therapy in borderline resectable cases and as a part of multidisciplinary management for primary unresectable lesions or metastases. However, controversies remain regarding the dose and duration of denosumab therapy for different indications, as well as the safety of denosumab relating to side effects, local recurrence, and malignant progression. We used denosumab as a neoadjuvant therapy for two cases to facilitate surgery, and as a long-term treatment for an unresectable giant cell tumor of bone.*

*Keywords: Denosumab, giant cell tumor of bone, unresectable.*

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu đại bào xương là một bướu xâm lấn tại chỗ, di căn hiếm gặp, bao gồm các tế bào bướu là các tế bào nền đơn nhân tân sinh, trộn lẫn với các đại thực bào và các đại bào giống hủy cốt bào. Một phần nhỏ trường hợp là ác tính [1].

Chẩn đoán bướu đại bào xương trong đa số trường hợp có thể dựa vào lâm sàng, hình ảnh học và giải phẫu bệnh. Đột biến G34W và G34L ở gen H3F3A được mô tả trong 88,4-95,5% trường hợp bướu đại bào xương ở xương dài và rất hiếm trong các bướu giant cell khác không phải bướu đại bào xương [2]. Hoá mô miễn dịch G34W có độ nhạy cao và có giá trị chẩn đoán (dương tính trong 94,7-100%), thậm chí trong trường hợp tái phát,

di căn hoặc chuyển ác [2]. Giải trình tự gen cho độ chính xác gần như tuyệt đối (100%) và được xem là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán bướu đại bào xương [3].

Việc phát hiện ra RANKL có vai trò quan trọng trong hiểu biết về sinh lý bệnh của bướu đại bào xương. RANKL được tiết ra quá mức bởi tế bào nền đơn nhân tân sinh không chỉ tăng thu dung các tế bào bạch cầu đơn nhân từ tuần hoàn mà còn tăng tạo đại bào giống huỷ cốt bào. Denosumab là một kháng thể đơn dòng chống lại RANKL, do đó có tác động làm giảm huỷ cốt bào và giảm huỷ xương. Tuy nhiên, các tế bào bướu tiếp tục tồn tại và có những thay đổi về mô học, trong khi đó, đột biến G34W ở gen H3F3A vẫn còn giữ lại giúp phân biệt với một số bướu có đặc điểm giải phẫu bệnh tương tự, cũng như phân biệt trường hợp bướu đại bào xương ác tính nguyên phát hoặc thứ phát với một bướu ác khác [2].

Điều trị bướu đại bào xương hiện nay nền tảng là phẫu thuật, với nạo bướu hoặc cắt rộng bướu. Trong đó phương pháp nạo bướu kết hợp mài cao tốc (có thể có hoặc không kèm theo các biện pháp hỗ trợ khác như H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, phenol, ni tơ lỏng, đốt điện,...) được xem là tiêu chuẩn vàng đối với những bướu có thể nạo. Cắt rộng bướu đối với những bướu độ III theo Campanacci xâm lấn phần mềm rộng giúp làm giảm tỉ lệ tái phát so với nạo bướu, tuy nhiên hậu quả là hi sinh khớp và hạn chế chức năng. Đối với những bướu không thể cắt, một phương pháp được chọn là sử dụng denosumab.

Gần đây, nhiều báo cáo về denosumab có lợi ích làm dễ dàng hơn cho phẫu thuật cắt rộng bướu hoặc chuyển từ chỉ định cắt rộng bướu sang nạo bướu hoặc chuyển từ chỉ định đoạn chi sang cắt rộng. Mặc dù hiệu quả đã được xác nhận, tranh cãi về cách sử dụng, sự an toàn vẫn tiếp tục, đặc biệt liên quan đến tái phát và chuyển ác.

Chúng tôi báo cáo 3 trường hợp sử dụng denosumab trong điều trị bướu đại bào xương tại Bệnh viện Chấn thương Chính hình và xem xét y văn hiện tại liên quan sử dụng denosumab trong điều trị bướu đại bào xương.

## II. CA LÂM SÀNG

### 2.1. Ca lâm sàng 1

Bệnh nhân nữ, 26 tuổi, chẩn đoán bướu đại bào xương của xương sên trái, phân độ Campanacci III, bướu phá vỡ xương xâm lấn phần mềm nhiều mặt phẳng, có chỉ định cắt rộng (*Hình 1*). Tuy nhiên, phương pháp tái tạo sau cắt bỏ xương sên khó khăn, đồng thời dẫn đến hạn chế chức năng đáng kể và xem xét tính chất lành tính của bướu đại bào xương, denosumab được chỉ định trước mổ mục đích chuyển chỉ định cắt rộng sang nạo bướu. Liều sử dụng là 120mg tiêm dưới da vào ngày 1, 8, 15 và hàng tháng. Phẫu thuật (nạo bướu, mài cao tốc, hỗ trợ với đốt điện và H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ghép xương mào chậu) được thực hiện sau 3 tháng (5 liều) kể từ lúc bắt đầu denosumab (*Hình 2 và 3*). Theo dõi sau 19 tháng ghi nhận chức năng tốt, bướu không tái phát (*Hình 4*).



Hình 1. X quang và CT scan trước sử dụng Denosumab



Hình 2. X quang và CT scan sau sử dụng Denosumab 3 tháng



Hình 3. Hình ảnh lâm sàng trong mổ và X quang sau mổ



Hình 4. X quang sau mổ 19 tháng

## 2.2. Ca lâm sàng 2

Bệnh nhân nữ, 29 tuổi, chẩn đoán bướu đại bào xương đầu dưới xương đùi trái, gãy bệnh lý đã phẫu thuật kết hợp xương tủy trước, phân độ hiện tại là bướu tái phát. Phương pháp cắt rộng hạn chế chức năng chi, phương pháp nạo bướu được đánh giá là rất khó khăn do phẫu thuật ban đầu không tuân theo nguyên tắc cắt bướu nguy cơ nhiễm bẩn nhiều, bướu hiện tại làm mỏng vỏ xương đáng kể và phá vỡ vỏ xương nhiều mặt phẳng, khả năng nạo sạch bướu cũng như làm vững tổn thương sau nạo bướu rất khó. Denosumab được sử dụng trước mổ nhằm mục đích làm dễ dàng hơn cho phẫu thuật nạo bướu. Liều sử dụng là 120mg vào ngày 1, 8, 15. Phẫu thuật (tháo dụng cụ, nạo bướu, mài cao tốc, hỗ trợ với đốt điện và H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, ghép xương mào chậu và xi măng, kết hợp xương bằng đinh Rush và vít) được thực hiện sau 1 tháng (3 liều) kể từ lúc bắt đầu denosumab. Theo dõi sau 9 tháng chức năng chi tốt và không tái phát (Hình 5).

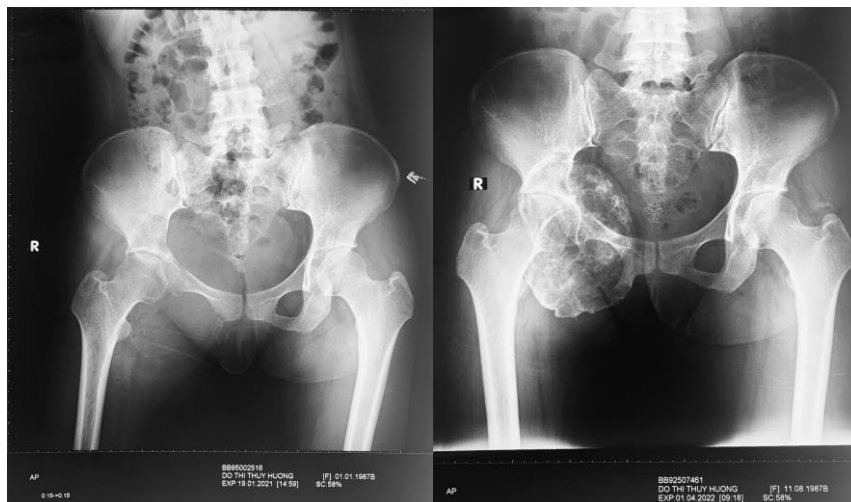


Hình 5. X quang trước sử dụng Denosumab, sau 1 tháng sử dụng và 9 tháng sau mổ

## 2.3. Ca lâm sàng 3

Bệnh nhân nữ, 35 tuổi, chẩn đoán bướu đại bào xương ngành ngoài mu phải, phân độ Campanacci III. Đây là trường hợp có chỉ định cắt rộng, tuy nhiên đánh giá khó khăn do giải phẫu phức tạp vùng chậu, cũng như phương pháp tái tạo sau cắt rộng. Bệnh nhân được

điều trị Denosumab như là phương pháp điều trị cho bướu đại bào xương không thể cắt. Liều sử dụng là 120mg tiêm dưới da vào ngày 1,8,15 và hàng tháng. X quang theo dõi sau 15 tháng mô tả tạo xương mới, kích thước bướu giảm đáng kể và bệnh nhân không triệu chứng (Hình 6).



Hình 6. X quang trước và sau sử dụng Denosumab 15 tháng

### III. BÀN LUẬN

#### 3.1. Hiệu quả của Denosumab trong điều trị bướu đại bào xương.

Denosumab được FDA cấp phép năm 2013 sử dụng cho những bệnh nhân bướu đại bào xương không thể phẫu thuật hoặc phẫu thuật sẽ gây ra những tổn hại không thể chấp nhận hoặc bệnh di căn. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh lợi ích của sử dụng denosumab trong điều trị bướu đại bào xương [4],[5],[6],[7]. Điều trị denosumab được tìm thấy là có đáp ứng đáng kể trên lâm sàng, hình ảnh học và mô học. Bệnh nhân bướu đại bào xương được điều trị denosumab được báo cáo là cải thiện triệu chứng đau, chức năng chi tốt hơn. Sự giảm kích thước bướu, tăng tạo xương và lành của gãy xương bệnh lý cũng được quan sát trên x quang. Sự thay đổi trên mô học bao gồm tăng tạo xương mới, giảm đáng kể số lượng đại bào giống huỷ cốt bào, số lượng tế bào nền đơn nhân tân sinh vẫn tồn tại đáng kể và thay đổi hình thái [1],[2].

Cả 3 trường hợp của chúng tôi đều có cải thiện triệu chứng đau và những thay đổi rõ rệt trên x quang sau điều trị denosumab. Trường hợp 1 và 2, denosumab đã giúp chuyển chỉ định từ cắt rộng sang nạo bướu. Trường hợp 3, denosumab giúp kiểm soát và giảm triệu chứng, cải thiện chức năng đối với bướu đại bào xương vùng chậu không thể cắt, hoặc phẫu thuật cắt rộng sau đó nếu lên kế hoạch sẽ dễ dàng và an toàn hơn.

#### 3.2. Liều lượng và thời gian sử dụng denosumab

Tranh cãi vẫn tiếp tục về liều lượng và thời gian sử dụng denosumab theo các chỉ định khác nhau. Hai tình huống sử dụng denosumab trên bệnh nhân bướu đại bào xương hiện nay: điều trị trước mổ đối với bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật nhằm mục đích làm dễ dàng cho phẫu thuật, và điều trị lâu dài với bệnh nhân bướu đại bào xương không thể phẫu thuật.

Trong hầu hết các nghiên cứu hiện nay, denosumab được chỉ định với liều 120 mg tiêm dưới da vào ngày 1,8,15 và hàng tháng [4],[5],[6],[7]. Thời gian sử dụng là cho đến khi phẫu thuật cắt bướu được thực hiện, hoặc không thấy sự cải thiện trên lâm sàng, hoặc bệnh nhân mong muốn ngưng sử dụng do tác dụng phụ [4]. Hướng dẫn này dựa trên các nghiên cứu về denosumab cho thấy RANKL bị chiếm dụng ở mức ổn định >97% với liều hàng tháng. Thêm vào đó, thời gian bán hủy của denosumab là 4 tuần và hiệu quả ức chế của denosumab trên hủy cốt bào kéo dài ít nhất 3 tháng [5]. Các tác giả khuyến cáo thời gian sử dụng là 3-4 tháng khi sử dụng denosumab trước mổ như biện pháp giúp làm dễ dàng cho phẫu thuật cắt bướu, tuy nhiên thời gian sử dụng với mục tiêu điều trị lâu dài cho những trường hợp không thể phẫu thuật vẫn chưa được thiết lập [4]. Ngưng sử dụng denosumab trong trường hợp này dẫn đến tái phát đã được báo cáo [6]. Cindy Y. Jiang và cộng sự trong một nghiên cứu kết luận rằng, kéo dài khoảng cách liều vẫn giúp kiểm soát bướu như liều hàng tháng và khả năng giảm tác dụng phụ [5].

Trường hợp 1 và 2, chúng tôi sử dụng liều theo hướng dẫn và thời gian sử dụng trong trường hợp 1 là 3 tháng và thời gian sử dụng trong trường hợp 2 là 1 tháng, kết thúc sớm hơn khuyến cáo vì đã đạt được mục đích làm dễ dàng cho phẫu thuật nạo bướu. Trường hợp thứ 3 với mục tiêu điều trị lâu dài cho bướu đại bào xương không thể cắt, chúng tôi sử dụng liều theo hướng dẫn và thời gian sử dụng đến theo dõi gần nhất là 15 tháng.

### **3.3. Tác dụng phụ của denosumab**

Denosumab được sử dụng trong điều trị loãng xương hơn 10 năm nay và được đánh giá là an toàn. Tuy nhiên liều sử dụng trong điều trị bướu đại bào xương cao hơn nhiều so với liều sử dụng trong điều trị loãng xương. Tác dụng phụ mức 3 hoặc lớn hơn được quan sát thấy trong điều trị denosumab là hạ phosphate, hoại tử xương hàm, đau chi và thiếu máu [7]. Các biến chứng là hiếm gặp nhưng ảnh hưởng điều trị. Hầu hết các nghiên cứu cho thấy biến chứng nghiêm trọng xảy ra trong trường hợp bướu đại bào xương không thể cắt và denosumab được sử dụng lâu dài lên đến hàng năm [7]. Do đó nghiên cứu về liều và thời gian sử dụng cần được thực hiện để đảm bảo hiệu quả và an toàn trong điều trị các trường hợp này.

Trong 3 trường hợp của chúng tôi, với thời gian sử dụng theo liều chuẩn từ 1-15 tháng, các tác dụng phụ nghiêm trọng chưa được quan sát thấy.

### **3.4. Tái phát sau điều trị bướu đại bào xương có sử dụng denosumab**

Mặc dù những cải thiện được quan sát trong hầu hết các nghiên cứu, mục tiêu giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ của điều trị denosumab trước mổ đã không đạt được, thậm chí nguy cơ tái phát tại chỗ có vẻ cao hơn ở nhóm nạo bướu, đặc biệt khi sử dụng với thời gian dài lớn hơn 6 tháng [4],[6],[7]. Một giải thích là sau điều trị denosumab, mô phản ứng và mô xương mới tạo trộn lẫn với mô bướu làm khó phân biệt bướu từ mô bình thường, đồng thời, bờ xương dày và vách xương giam giữ tế bào bướu bên trong gây khó khăn cho nạo sạch bướu. Một số tác giả gợi ý, cần đánh giá phạm vi thương tổn trước sử dụng denosumab và nạo bướu cần rộng rãi, thực hiện phẫu thuật nạo bướu sớm hơn (3-4 tháng sau bắt đầu denosumab) để ngăn chặn bờ xương quá dày và sử dụng các biện pháp tăng cường như ni tơ lỏng,... có khả năng xuyên thấu qua lớp xương mới giúp giảm tái phát. Các nghiên cứu gần đây với thời gian sử dụng 3 tháng trước mổ cho thấy kết quả khác biệt (cao hơn, tương tự nhau hoặc thấp hơn) giữa hai nhóm nạo bướu có hoặc không sử

dụng denosumab [6],[7]. Vì vậy, kết luận về việc sử dụng denosumab trước mổ lên tái phát tại chỗ sau nạo bướu là chưa được thiết lập.

Với mục tiêu làm dễ dàng hơn cho phẫu thuật nạo bướu, chúng tôi thực hiện phẫu thuật nạo bướu sớm sau điều trị denosumab khi mà hình ảnh học cho thấy giảm kích thước bướu và bờ xương dày đủ để làm dễ dàng cho phẫu thuật nạo bướu. Phẫu thuật nạo bướu kết hợp mài cao tốc và tăng cường với H2O2, đốt điện. Hai trường hợp theo dõi hiện tại chưa ghi nhận tái phát.

### 3.5. Chuyển ác của bướu đại bào xương sau sử dụng denosumab

Vài thay đổi ác tính như sarcom tạo xương, sarcom đa hình không biệt hoá đã được mô tả trong y văn sau sử dụng denosumab điều trị bướu đại bào xương [1],[4],[6],[7]. Tuy nhiên, một nghiên cứu đa trung tâm cho thấy 4 trường hợp chuyển ác (1%) tương đương với diễn tiến chuyển ác của bướu đại bào xương. Dữ liệu hiện tại không xác nhận denosumab gây bướu đại bào xương chuyển ác [6]. Hơn nữa, một số trường hợp nghĩ là chuyển ác có thể là một chẩn đoán nhầm lẫn bướu đại bào xương lúc đầu hoặc do lỗi sinh thiết không đại diện. Theo ý kiến một số tác giả, điều quan trọng là chẩn đoán chính xác bướu đại bào xương dựa trên các kỹ thuật sinh học phân tử trước điều trị denosumab, và do tỉ lệ đáp ứng cao của bướu đại bào xương với denosumab, những trường hợp không đáp ứng với denosumab nên được sinh thiết lại [6].

## IV. KẾT LUẬN

Denosumab là một liệu pháp trúng đích trong điều trị bướu đại bào xương. Sử dụng với liều lượng, thời gian và chỉ định hợp lý mang hiệu quả trong điều trị. Tuy nhiên, tính an toàn, cũng như cách sử dụng trong điều trị lâu dài bướu đại bào xương không thể cắt vẫn chưa được thiết lập. Từ những dữ liệu hiện tại, nguy cơ tái phát sau nạo bướu và khả năng chuyển ác sau sử dụng denosumab là chưa có bằng chứng thuyết phục.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Choi J.H, Ro J.Y. The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review. *Adv Anat Pathol*. 2021.28(3):119-138, doi: 10.1097/PAP.000000000000293.
2. Noh B.J, Park Y.K. Giant cell tumor of bone: updated molecular pathogenesis and tumor biology. *Hum Pathol*. 2018.81:1-8, doi: 10.1016/j.humpath.2018.06.017.
3. Wągradzki M., Tysarowski A., Seliga K., Wojnowska A., Stepaniuk M., Castañeda Wysocka P., Makuła D., Pieńkowski A., Szostakowski B., Zub R., Rutkowski P. Diagnostic Utility of Genetic and Immunohistochemical H3-3A Mutation Analysis in Giant Cell Tumour of Bone. *Int J Mol Sci*. 2022.23(2):969, doi: 10.3390/ijms23020969.
4. Singh V.A., Puri A. The current standing on the use of denosumab in giant cell tumour of the bone. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2020.28(3), doi: 10.1177/2309499020979750.
5. Jiang C.Y., Zhao L., Schuetze S.M., Chugh R. Giant Cell Tumor of Bone: Effect of Longer Dosing Intervals of Denosumab on Tumor Control and Bone-related Complications. *Oncologist*. 2022.27(7):595-599, doi: 10.1093/oncolo/oyac066.
6. Borkowska A.M., Szumera-Ciećkiewicz A., Szostakowski B., Pieńkowski A., Rutkowski P.L. Denosumab in Giant Cell Tumor of Bone: Multidisciplinary Medical Management Based on Pathophysiological Mechanisms and Real-World Evidence. *Cancers (Basel)*. 2022.14(9):2290, doi: 10.3390/cancers14092290. PMID: 35565419.

7. Xiang F., Liu H., Deng J., Ma W., Chen Y. Progress on Denosumab Use in Giant Cell Tumor of Bone: Dose and Duration of Therapy. *Cancers (Basel)*. 2022.14(23):5758, doi: 10.3390/cancers14235758.