

·病例报告·

地舒单抗治疗儿童骨盆动脉瘤样骨囊肿 1 例及文献复习



全文二维码

李会¹ 师东良² 倪晓燕² 李庆兴¹ 滕国良³¹ 上海嘉会国际医院小儿外科, 上海 200031; ² 上海嘉会国际医院小儿骨科, 上海 200031;³ 上海嘉会国际医院小儿内科, 上海 200031

通信作者: 李会, Email: eric.li@jiahui.com

Denosumab treatment of pelvic aneurysmal bone cyst in children: one case report with a literature review

Li Hui¹, Shi Dongliang², Ni Xiaoyan², Li Qingxing¹, Teng Guoliang³¹ Department of Pediatric Surgery, Shanghai Jiahui International Hospital, Shanghai 200031, China; ² Department of Pediatric Orthopedics, Shanghai Jiahui International Hospital, Shanghai 200031, China; ³ Department of Pediatrics, Shanghai Jiahui International Hospital, Shanghai 200031, China

Corresponding author: Li Hui, Email: eric.li@jiahui.com

【摘要】 动脉瘤样骨囊肿是一种具有膨胀性和破坏性生长特征的骨良性肿瘤,好发于青少年,肿瘤细胞内核因子- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL) 表达丰富。盆腔动脉瘤样骨囊肿较为少见,部位特殊,手术风险大,容易复发,如不及时治疗,往往容易出现病理性骨折。地舒单抗是针对 RANKL 的全人源化单克隆抗体,为治疗难治性动脉瘤样骨囊肿提供了新思路。本文报道 1 例 12 岁原发性骨盆动脉瘤样骨囊肿患者,予地舒单抗治疗后临床症状改善,其间出现低钙血症及生长板钙化现象。

【关键词】 动脉瘤样骨囊肿; 骨盆; 地舒单抗; 并发症; 外科手术; 儿童

【基金项目】 国家自然科学基金 (82072552)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202203037-016

动脉瘤样骨囊肿 (aneurysmal bone cyst, ABC) 是一种少见的具有潜在侵袭性的骨良性病变,可导致局部疼痛和肿胀^[1]。随着病变范围扩大可出现病理性骨折、跛行或肿胀,目前通常采用切除、刮除及植骨术等进行治疗。发生于骨盆的 ABC 占有 ABC 的 8%~12%,由于骨盆 ABC 部位特殊,术中止血困难,易损伤髋臼、髋关节及附近的重要神经血管束和盆腔脏器,给治疗带来极大的挑战。自 2013 年 Lange 等^[2]首次应用地舒单抗治疗 ABC 以来,越来越多的报道显示地舒单抗治疗 ABC 效果满意。上海嘉会国际医院采用地舒单抗治疗儿童骨盆 ABC 1 例,现报道如下。

患儿男,12 岁,法国籍;因右髋活动后疼痛 5 年,于本院行骨盆 X 线平片及 MRI,提示左髂骨膨胀性多房囊性改变,内充满液体,考虑动脉瘤样骨囊肿 (图 1A、1B)。后返回法国当地医院治疗,病理活检证实为动脉瘤样骨囊肿,予无水酒精注射治疗 (每 3 个月 1 次),2 个疗程后返回中国,中断治疗。6 个月前出现左髋疼痛,1 个月后加重伴行走不能,为进一步诊治就诊于我科。患者一般情况可,精神胃纳可,睡眠可,大小便正常。无其他特殊既往病史。本研究经上海嘉会

国际医院伦理委员会审批通过 (A-CR-2023002),患儿家属知情同意。

体格检查:双下肢等长,左髋骨处见陈旧性手术瘢痕,左髋关节外展轻度受限,内收可,左侧髂骨翼轻度压痛,骨盆略左侧倾斜;膝关节、踝关节及右侧髋关节活动可,足背动脉搏动可,足趾颜色正常,末梢循环可,双上肢无特殊,脊柱外观未见畸形。查骨盆 X 线平片及骨盆 MRI 提示左髂骨多房囊性改变以及骨盆陈旧性骨折可能。

根据患儿病史、体征及影像学检查结果,结合病理诊断,考虑为骨盆 ABC。因骨盆 ABC 为难治性 ABC,手术风险高,且该患儿硬化治疗效果不明显;经儿童骨科、儿童内分泌科、儿童内科、肿瘤科、儿童外科、病理科及药剂科等多学科会诊、讨论,充分告知家属治疗相关信息,并与其法国主治医生沟通,家长签署知情同意书,于 2021 年 1 月开始行地舒单抗 120 mg 皮下注射治疗。为防止低钙血症等并发症发生及观察患者的适应性,起初每 2 周行 1 次皮下注射,连续 3 次;后每个月 1 次,连续 8 次;共计 11 个疗程。患者在第 3 个疗程后 4 周因腹泻 4 d 伴手手指麻木 3 d 就诊,血清钙为 1.46 mmol/L (正常

值为 2.1 ~ 2.55 mmol/L), 血磷为 0.94 mmol/L (正常值为 1.19 ~ 1.74 mmol/L), 血甲状旁腺素 (parathyroid hormone, PTH) 为 22.9 pmol/L (正常值为 1.6 ~ 6.9 pmol/L), 为严重低钙血症、低磷血症及继发性甲状旁腺功能亢进。予补钙后低钙血症纠正, 后血钙水平趋于平稳并维持整个治疗过程, 低血磷在低钙血症纠正后逐步恢复, 高 PTH 血症在低钙血症纠正后 4 个月恢复正常, 25-羟维生素 D 一直保持正常水平。在注射 6 个疗程后, 患者左腿疼痛明显消失, 可直立行走。第 11 个疗程后, 测血清骨转换标志物骨钙素为 33.23 ng/mL (正常值为 9.8 ~ 26.4 ng/mL), 骨性碱性磷酸酶为 18.08 ug/L, I 型胶原前肽氨基端及 Beta 胶原降解产物均在正常范围; 复查骨盆 X 线平片病灶骨化少许, 两侧髂骨翼、髌臼、股骨颈及大转子出现硬化带 (图 1C), 遂停止地舒单抗治疗。随访 3 个月, 双侧股骨远端、胫腓骨近远端骨髓出现硬化带 (图 1D), 无其他异常, 目前未出现反弹性高钙血症。

文献检索截止时间为 2022 年 3 月, 共获得地舒单抗治疗 ABC 相关的文献 20 篇 (外文文献 19 篇, 中文文献 1 篇)^[2-21]; 共报道 52 例 ABC 接受地舒单抗治疗; 24 例为手术、栓塞、硬化等治疗效果不满意, 2 例合并病理性骨折, 26 例因位置特殊或肿瘤巨大、血运丰富无法手术治疗而采取地舒单抗单药治疗或辅助治疗。52 例 ABC 接受治疗后临床症状均有不同程度的缓解, 绝大多数患者影像学表现有所改善; 停药后复发 5 例, 进展 1 例。

讨论 ABC 是由充满血液的管腔纤维间隔组成, 以往认为是骨内局部血流及静脉压力紊乱导致, 现已被证明具有以 *USP6* 基因重排为特征的肿瘤性质。研究发现, 约 75% 的 ABC 与 16 号染色体 q22 易位至 17 号染色体 p13 有关。ABC 内含有大量破骨细胞样多核细胞, 高表达核因子- κ B 受体活化因子 (receptor activator of nuclear factor kappa-B, RANK), 同时含有大量肿瘤样基质细胞, 高表达核因子- κ B 受体活化因子配体 (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL), RANKL 与 RANK 结合, 促进破骨细胞成熟, 进而导致骨质吸收与溶解。地舒单抗是一种针对 RANKL 的全人源化单克隆抗体, 能够模拟骨保护素, 与 RANKL 结合, 抑制破骨细胞形成、减少骨质吸收、增加骨密度并降低骨折风险, 早期用于治疗骨质疏松、骨巨细胞瘤及恶性肿瘤骨转移等骨不良事件^[1]。

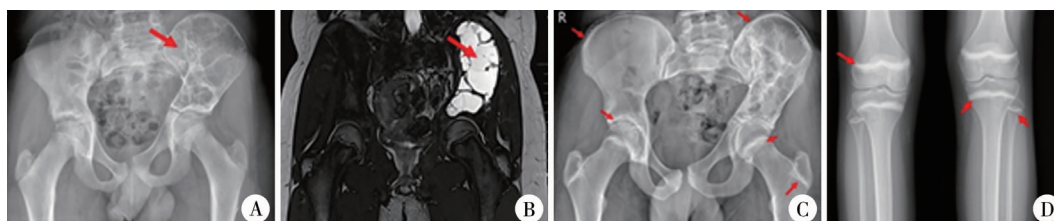
ABC 的常见治疗方式包括动脉栓塞、刮除术、病灶内注射、冷冻疗法和整体切除并放置内固定物等。对脊柱或骨盆

等难以手术治疗的区域, 传统内科保守治疗效果不满意。地舒单抗治疗 ABC 属于超说明书用药, 目前尚无统一的治疗方案, 主要借鉴于骨巨细胞瘤的方案, 即 70 mg/m² 体表面积 (body surface area, BSA) 或 1.2 mg/kg 体重, 成人最大剂量为 120 mg, 每周 1 次, 连续 4 周后改为每个月 1 次, 具体停药时间根据临床症状和患者耐受程度决定^[2]。文献报道地舒单抗治疗 ABC 用药时间 2 ~ 55 个月, 本例按 1.2 mg/kg 剂量, 每次约 120 mg, 治疗 9 个月。注射方式按照说明书为皮下注射, 目前文献报道中, 仅 Raux^[15] 在 2019 年报道 5 例, 均为静脉注射, 未发现明显不良反应。起止时间依据方案不同及病灶大小而不同, 一般在治疗 1 个月或 4 剂后临床症状缓解, 本例在治疗 6 剂后疼痛消失, 可直立行走。大部分病例在用药后病灶可出现钙化, 部分病例无钙化出现, 本例钙化少许, 是否与其病灶 RANKL 低表达有关暂不清楚, 有待病理进一步明确。

地舒单抗治疗 ABC 并发症并不少见, 其中低钙血症较为常见, 口服钙剂和维生素 D 可预防。预防剂量目前无统一方案, 一般建议每日补钙 500 ~ 1 000 mg, 每日维生素 D 的剂量 400 ~ 800 IU, 同时在每次治疗前需检测血钙水平, 防止用药后低钙血症加重。本例患者在地舒单抗治疗 4 个疗程后出现严重低钙血症, 考虑与患者自行降低钙摄入量及腹泻有关, 给予 8 h 内缓慢静脉滴注 10% 葡萄糖酸钙共 3 次后好转。低磷血症及继发性甲状旁腺功能亢进往往在纠正低血钙后逐步恢复, 一般无需特别处理。

反弹性高钙血症是另一个较为常见的并发症, 多发生在停药后 3 ~ 6 个月, 最早发生于停药后 1 个月, 并可多次发生, 同时伴急性肾损害^[15,19]。反弹性高钙血症病例均为儿童, 可能与儿童钙调节功能不完善及突然停药有关。采用地舒单抗逐步减量直至停药方案可有效预防反弹性高钙血症。

在儿童中, 生长板钙化也是地舒单抗治疗过程中值得关注的并发症。上述文献报告中 2 例儿童分别在用药后 6 个月和 12 个月出现生长板钙化现象, 停药后消失, 其中 1 例再用药后生长板钙化复现, 停药 3 年后出现膝外翻, 但是与用药有关并未明确^[19,22]。另 1 例患者曾因高血压、高钙血症及纳差出现体重减轻、生长停滞, 停用后生长板钙化消失, 生长继续^[19]。本例患者在用药 11 个疗程后发现生长板钙化现象, 无其他不适, 并未发现身高生长受影响 (当前身高 176.5 cm)。目前认为暂时性生长板钙化并不影响患者的身高^[23]。其他并发症包括急性胃肠炎、疲乏及肌痛等, 较



注 A: X 线平片显示左侧髂骨广泛不规则透亮影 (箭头所示); B: MRI 提示左侧髂骨 T2WI 高信号病灶, 液液平 (箭头所示); C: 地舒单抗治疗 11 个疗程后骨盆 X 线平片提示少许骨化; 同时两侧髂骨翼、髌臼、股骨颈及大转子处硬化带形成 (箭头所示); D: 停药后 3 个月下肢 X 线平片, 双侧股骨下端、胫腓骨上端生长板硬化带形成 (箭头所示)

图 1 动脉瘤样骨囊肿患者骨盆影像学表现

Fig. 1 Pelvic and lower extremity images of a child in different periods

为少见,均为轻度,经对症处理好转。下颌骨骨坏死是地舒单抗治疗的严重并发症,较为少见。

综上,地舒单抗治疗成人骨巨细胞瘤及恶性肿瘤骨转移取得了良好的经验,治疗 ABC 尚处于早期,部分病例治疗效果良好。儿童相对于成人更容易出现并发症,但多可预防,随着病例的增多和经验的积累,地舒单抗儿童相关并发症可望减少,长期效果及并发症有待进一步研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为李会、李庆兴;论文调查设计为李会、师东良;数据收集与分析为李会、师东良;论文结果撰写为李会、倪晓燕;论文讨论分析为李会、倪晓燕、师东良、滕国良、李庆兴

参 考 文 献

- [1] Deventer N, Deventer N, Gosheger G, et al. Current strategies for the treatment of solitary and aneurysmal bone cysts: a review of the literature [J]. J Bone Oncol, 2021, 30: 100384. DOI: 10.1016/j.jbo. 2021. 100384.
- [2] Lange T, Stehling C, Fröhlich B, et al. Denosumab: a potential new and innovative treatment option for aneurysmal bone cysts [J]. Eur Spine J, 2013, 22 (6): 1417-1422. DOI: 10.1007/s00586-013-2715-7.
- [3] Pelle DW, Ringler JW, Peacock JD, et al. Targeting receptor-activator of nuclear kappaB ligand in aneurysmal bone cysts: verification of target and therapeutic response [J]. Transl Res, 2014, 164 (2): 139-148. DOI: 10.1016/j.trsl. 2014. 03. 005.
- [4] Pauli C, Fuchs B, Pfirrmann C, et al. Response of an aggressive periosteal aneurysmal bone cyst (ABC) of the radius to denosumab therapy [J]. World J Surg Oncol, 2014, 12: 17. DOI: 10.1186/1477-7819-12-17.
- [5] Skubitz KM, Peltola JC, Santos ER, et al. Response of aneurysmal bone cyst to denosumab [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2015, 40 (22): E1201-E1204. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001027.
- [6] Dubory A, Missenard G, Domont J, et al. Interest of denosumab for the treatment of giant-cells tumors and aneurysmal bone cysts of the spine. About nine cases [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2016, 41 (11): E654-E660. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001350.
- [7] Ghermandi R, Terzi S, Gasbarrini A, et al. Denosumab: non-surgical treatment option for selective arterial embolization resistant aneurysmal bone cyst of the spine and sacrum. Case report [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20 (17): 3692-3695.
- [8] Ntalos D, Priemel M, Schlickewei C, et al. Therapeutic management of a substantial pelvic aneurysmal bone cyst including the off-label use of denosumab in a 35-year-old female patient [J]. Case Rep Orthop, 2017, 2017: 9125493. DOI: 10.1155/2017/9125493.
- [9] Kurucu N, Akyuz C, Ergen FB, et al. Denosumab treatment in aneurysmal bone cyst: evaluation of nine cases [J]. Pediatr Blood Cancer, 2018, 65 (4): e26926. DOI: 10.1002/pbc. 26926.
- [10] Asi KW, Abdelmeguid A, Bell D, et al. Massive aneurysmal bone cyst of the skull base treated with denosumab [J]. Head Neck, 2018, 40 (12): E107-E113. DOI: 10.1002/hed. 25438.
- [11] Fontenot PB, Jesurajan J, Bui M, et al. Recurrent aneurysmal bone cyst of the distal fibula treated with denosumab and curettage [J]. Case Rep Oncol Med, 2018, 2018: 1574343. DOI: 10.1155/2018/1574343.
- [12] Patel RS, Dhamne CA, Gopinathan A, et al. Denosumab: a potential treatment option for aneurysmal bone cyst of the atlas [J]. Eur Spine J, 2018, 27 (Suppl 3): 494-500. DOI: 10.1007/s00586-018-5528-x.
- [13] Palmerini E, Ruggieri P, Angelini A, et al. Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: a case series with preliminary results [J]. Tumori, 2018, 104 (5): 344-351. DOI: 10.1177/0300891618784808.
- [14] Dürr HR, Grahneis F, Baur-Melnyk A, et al. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2019, 20 (1): 456. DOI: 10.1186/s12891-019-2855-y.
- [15] Raux S, Bouhamama A, Gaspar N, et al. Denosumab for treating aneurysmal bone cysts in children [J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2019, 105 (6): 1181-1185. DOI: 10.1016/j.otsr. 2019. 04. 028.
- [16] Kulkarni AG, Patel A. Denosumab: a potential new treatment option for recurrent aneurysmal bone cyst of the spine [J]. SICOT J, 2019, 5: 10. DOI: 10.1051/sicotj/2019007.
- [17] Subramanyam K, Sahini SC, Kumar S. Denosumab role in sacral aneurysmal bone cyst: a rare case report [J]. IP Int J Med Paediatr Oncol, 2019, 5 (3): 108-111. DOI: 10.18231/j.ijmpo. 2019. 024.
- [18] Sydlík C, Dürr HR, Pozza SBD, et al. Hypercalcaemia after treatment with denosumab in children: bisphosphonates as an option for therapy and prevention? [J]. World J Pediatr, 2020, 16 (5): 520-527. DOI: 10.1007/s12519-020-00378-w.
- [19] Harcus M, Aldridge S, Abudu A, et al. The efficacy of denosumab in the management of a tibial paediatric aneurysmal bone cyst compromised by rebound hypercalcaemia [J]. Case Rep Pediatr, 2020, 2020: 8854441. DOI: 10.1155/2020/8854441.
- [20] Fadavi P, Arefpour AM, Hariri R, et al. Dramatic response of aneurysmal bone cyst to denosumab: case report and literature review [J]. Clin Case Rep, 2021, 9 (10): e04993. DOI: 10.1002/ccr3.4993.
- [21] 杨毅, 梁海杰, 郭卫, 等. Denosumab 联合手术治疗动脉瘤样骨囊肿效果和安全性初步观察 [J]. 中华外科杂志, 2018, 56 (2): 153-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.02.014.
- Yang Y, Liang HJ, Guo W, et al. Preliminary observation on efficacy and safety of denosumab plus surgery for aneurysmal bone cysts [J]. Chin J Surg, 2018, 56 (2): 153-156. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.02.014.
- [22] Del Sindaco G, Berlanga P, Brugières L, et al. Mineral and bone consequences of high dose denosumab therapy to treat an aneurysmal bone cyst, a child case report [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 698963. DOI: 10.3389/fendo. 2021. 698963.
- [23] Wang HD, Boyce AM, Tsai JY, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on human growth plates [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2014, 99 (3): 891-897. DOI: 10.1210/jc. 2013-3081.

(收稿日期: 2022-03-11)

本文引用格式: 李会, 师东良, 倪晓燕, 等. 地舒单抗治疗儿童骨盆动脉瘤样骨囊肿 1 例及文献复习 [J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22 (11): 1086-1088. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-2022 03037-016.

Citing this article as: Li H, Shi DL, Ni XY, et al. Denosumab treatment of pelvic aneurysmal bone cyst in children: one case report with a literature review [J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22 (11): 1086-1088. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202203037-016.