

Таргетная терапия херувизма у ребенка 9 лет

А.В. Лопатин¹, А.Ю. Кугушев², С.А. Ясонов²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Гигантоклеточная репаративная гранулема (ГКРГ) – редкое доброкачественное поражение костей черепа у детей, которое составляет 1,7% всех регистрируемых случаев ГКРГ. Несмотря на доброкачественный характер, ГКРГ часто рецидивирует после оперативного лечения и может метастазировать. Одна из редких форм ГКРГ – херувизм, характерный тотальным поражением верхней и нижней челюстей, в связи с чем невозможно проведение радикального оперативного лечения, особенно у детей в период до полового созревания. В отделении челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы Минздрава России под амбулаторным наблюдением в течение 3 лет находился ребенок с диагнозом «херувизм»: наблюдался прогрессивный рост верхней и нижней челюстей, приводящий к экзоорбитизму. После гистологической верификации диагноза и получения одобрения этического комитета проведен курс терапии препаратом денозумаб. Гистологическое исследование опухоли после лечения препаратом денозумаб продемонстрировало выраженный патоморфоз, о чем свидетельствовали малочисленность или исчезновение гигантских клеток, образование костной и волокнистой тканей. По данным компьютерной томографии до и после терапии, отмечено повышение костной плотности с 65 до 385 HU. После курса терапии препаратом денозумаб замедления роста, по данным контрольного рентгенологического исследования костей, не отмечено. Объем опухолевых узлов уменьшился, что позволило безопасно провести контурную резекцию нижней челюсти. При неоперабельных формах ГКРГ и херувизме необходим комплексный подход: курс терапии денозумабом с последующим переходом на терапию алендроновой кислотой. После проведенной терапии возможно выполнение контурной резекции избыточной костной ткани с целью медико-социальной реабилитации пациента.

Ключевые слова: гигантоклеточная репаративная гранулема, херувизм, денозумаб, дети, алендроновая кислота, бисфосфонаты

Лопатин А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2018; 17 (3): 85-92.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-85-92

Контактная информация:

Кугушев Александр Юрьевич, канд. мед. наук, врач пластический хирург, детский хирург отделения челюстно-лицевой хирургии РДКБ ФГБОУ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
Адрес: 119571, Москва, Ленинский просп., 117
E-mail: drkugushev@gmail.com

Target therapy of cherubism in a 9 years old child

A.V. Lopatin¹, A.Yu. Kugushev², S.A. Yasonov²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

Reparative giant cell granulomas (RGCG) is a rare benign lesion of the skull bones in children, which is 1.7% of all recorded cases of RGCG. Despite the benign nature of the disease, RGCG often recurs after surgical treatment and can metastasize. One of the rare forms of RGCG is cherubism, characterized by total defeat of the upper and lower jaw, in connection with which it is impossible to carry out radical surgical treatment, especially in children in the period before puberty. In the department of maxillofacial surgery of the Russian Childrens' Clinical Hospital under ambulatory supervision for 3 years was a child diagnosed with cherubism. During this time, progressive growth of the upper and lower jaw persisted, leading to exorbitalism. After the histological verification of the diagnosis and the approval of the ethical committee, a course of therapy with the drug denosumab was conducted. Histological examination of the tumor denosumab treatment showed a significant response which resulted in disappearance of giant cells. CT before and after the therapy showed an increase in bone density from 65 to 385 HU. The size of tumor nodes reduced, allowing to made contour resection of the mandible. The structure and volume of the upper jaw reached the average value and did not require surgical correction. After the course of the denosumab, there was no growth retardation according to the control X-ray examination of the wrist. Inoperable forms of RGCG and cherubism, a complex approach is needed, including a course of denosumab therapy followed by transfer to therapy with alendronic acid. After the therapy, contour resection of excess bone tissue is possible with the purpose of medical and social rehabilitation of such patients.

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

Lopatin A.V., et al. Pediatric hematatology/oncology and immunopathology, 2018; 17 (3): 85-92.

DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-85-92

© 2018 by NMRC PHOI

Correspondence:

Alexander Y. Kugushev, PhD, plastic surgeon, pediatric surgeon, Department of Maxillofacial Surgery, Russian Childrens' Clinical Hospital Ministry of Healthcare of Russian Federation Address: Russia 119571, Moscow, Leninsky prospr., 117 E-mail: drkugushev@gmail.com

Гигантоклеточное поражение костей – редкое заболевание, при котором гигантские клетки разрушают костную ткань. У детей гигантоклеточное поражение костей черепа встречается только в виде гигантоклеточной репаративной гранулемы (ГКРГ), для которой характерно отсутствие одноядерных клеток, определяющих злокачественность

заболевания. Одна из редких форм ГКРГ с изолированным поражением верхней и нижней челюстей – херувизм. Впервые это заболевание описал Jones и др. в 1933 году, название связано с «ангелоподобным» внешним видом пациентов [1]. Херувизм дебютирует в течение первых нескольких лет жизни ребенка и максимально проявляется в возрасте 5 лет.

Заболевание медленно прогрессирует до периода полового созревания, далее происходит спонтанный регресс. В большинстве случаев херувизм имеет наследственный характер [2, 3], хотя в литературе описаны и спорадические случаи [4].

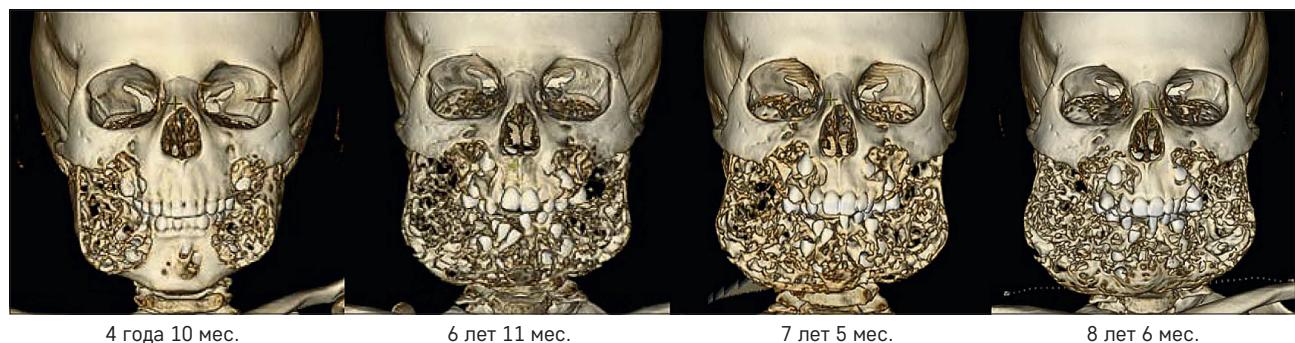
Диагноз «херувизм» основывается на клинических, рентгенологических и гистологических данных. К клиническим проявлениям относятся: симметричное увеличение челюстей в раннем детском возрасте, наличие херувизма у родственников 1-го или 2-го порядка, потеря 2-го и 3-го коренных зубов, цикличность заболевания, лимфаденопатия, отсутствие вовлечения височно-нижнечелюстного сустава, спонтанный регресс или остановка роста образования. Лучевые методы исследования выявляют множественные кистозно-литические симметричные поражения верхней и нижней челюстей по типу «медовых сот» с элевацией нижней орбитальной стенки. Гистологическая картина: фиброзная гиперплазия с множественными гигантскими многоядерными клетками. По этой причине данное заболевание долго относили к семейной форме фиброзной дисплазии.

Дифференциальную диагностику херувизма чаще проводят с фиброзной дисплазией, остеосаркомой, ювенильной оссифицирующей фибромой, остеомой, одонтогенными кистами и гиперпаратиреодизмом. Однако наличие типичной рентгенологической картины, двустороннее поражение челюстей с наличием семейных случаев, ранний дебют заболевания (3–5 лет) позволяют поставить диагноз без гистологической верификации. К сообщениям в литературе о спорадических случаях херувизма с поздним дебютом следует относиться скептически [2].

Наследственный характер заболевания – предмет многих исследований. Andersen и McClelland (1962) показали, что 2/3 семей имели во 2-м или 3-м поколении больных с херувизмом. В семи семьях заболевание проявлялось в одной линии сиблиングов. По мнению авторов исследований, при херувизме отмечается аутосомно-домinantный тип наследования с 100%-й пенетрантностью у мужчин и 60–80%-й – у женщин [5].

Рисунок 1

Динамика изменений, по данным трехмерной реконструкции массива компьютерной томографии, за период наблюдения 2013–2017 гг.



4 года 10 мес.

6 лет 11 мес.

7 лет 5 мес.

8 лет 6 мес.

Mangio и соавт. (1999) и Tiziani и соавт. (1999) определили положение генов *FGFR3* и *MSX1*, ответственных за развитие херувизма, на хромосоме 4p16.3 [6]. Позже, в исследовании Ueki и соавт. (2001), найдена мутация SH3-соединяющего белка SH3BP2, располагающегося в 4p16.3 у 12 из 15 обследованных семей с херувизмом [7]. Данная мутация приводит к увеличению остеокластической и остеобластической активности в период прорезывания зубов. Вероятно, с этим связан и период дебюта заболевания в возрасте 5–6 лет – начале периода сменного прикуса. Однако, несмотря на выявленную генетическую причину херувизма, точный патогенез не установлен.

В связи с тем, что нарушается регуляция роста и обмена кости, предприняты попытки консервативной терапии, способные повлиять на этот процесс. Одно из важных условий воздействия на этот механизм – блокировка рецепторного активатора сигнального пути NF-каппаВ-лиганд (RANKL). Препарат выбора, способный селективно ингибировать RANKL (а следовательно, и активность остеокластов), – денозумаб, который используют для лечения постменопаузального остеопороза. При остеопорозе он имитирует влияние ингибитора RANKL, что приводит к увеличению минерализации [8]. Кроме того, RANKL участвует в росте опухолевых клеток, потенцируя выработку факторов роста остеокластоподобными гигантскими клетками через паракринную петлю [9]. Последние исследования фазы II у взрослых и скелетнозрелых подростков (с 12 лет) с ГКРГ демонстрируют значительный клинический ответ на моноклональные антитела против RANKL на фоне терапии препаратом денозумаб, подтвержденный гистологическим исследованием [10, 11]. Однако у детей более раннего возраста подобное исследование не проводили в связи с риском негативного влияния на рост и качество костей. В доступной литературе найдено только три описания клинических случаев: два из них посвящены 10-летним детям (девочка и мальчик) с ГКРГ; одно наблюдение – мальчик, 3 года 11 мес., с поражением верхней и нижней челюстей

без указания на херувизм. Гистологическое исследование опухоли после лечения препаратом денозумаб продемонстрировало значительный ответ, о чем свидетельствовали малочисленность или исчезновение гигантских клеток и образование костной и волокнистой тканей. После курса препарата денозумаб не отмечено замедления роста костей, а опухолевые узлы уменьшились в размерах, что позволяет безопасно их удалить [12–14].

Цель нашего наблюдения – показать эффективность терапии препаратом денозумаб у ребенка 9 лет с прогрессивным ростом челюстей как этап лечения и социализации ребенка.

Описание клинического случая

В отделении челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы Минздрава России (РДКБ) под амбулаторным наблюдением в течение 3 лет находился ребенок с диагнозом «херувизм». Впервые родители обратились с жалобами на прогрессирующее увеличение нижней челюсти ребенка, когда ему было 5 лет. Была проведена терапия препаратами бисфосфонатного ряда, однако на фоне терапии сохранялся прогрессивный рост верхней и нижней челюстей, постепенно приводящий к экзоорбитизму (рисунок 1).

В связи с массивным поражением челюстей, медленно прогрессирующими течением заболевания, невозможностью проведения адекватного хирургического лечения, после получения одобрения этического комитета и согласия матери ребенка на проведение терапии с регистрацией полученных результатов, в том числе фотографий пациента, проведен курс терапии препаратом денозумаб по схеме: 120 мг один раз в 4 недели в течение 6 месяцев, с нагрузочной дозой 120 мг на 8-й и 15-й дни первого месяца лечения. Ребенок ежедневно получал 500 мг кальция и 500 ЕД витамина Д в первые 2 месяца с последующим увеличением дозы в 2 раза по рекомендации нефролога. В первые 3 месяца проведения терапии была отмечена выраженная клиническая динамика: сокращение объемов верхней и нижней челюстей, заострение углов нижней челюсти (рисунок 2).

Рисунок 2
Внешний вид ребенка до, во время и после терапии



До терапии,
пациенту 8 лет 8 мес.



После 2 месяцев терапии,
пациенту 9 лет 2 мес.



После терапии,
пациенту 9 лет 6 мес.

Примечание: фотографии ребенка представлены с согласия родителей.

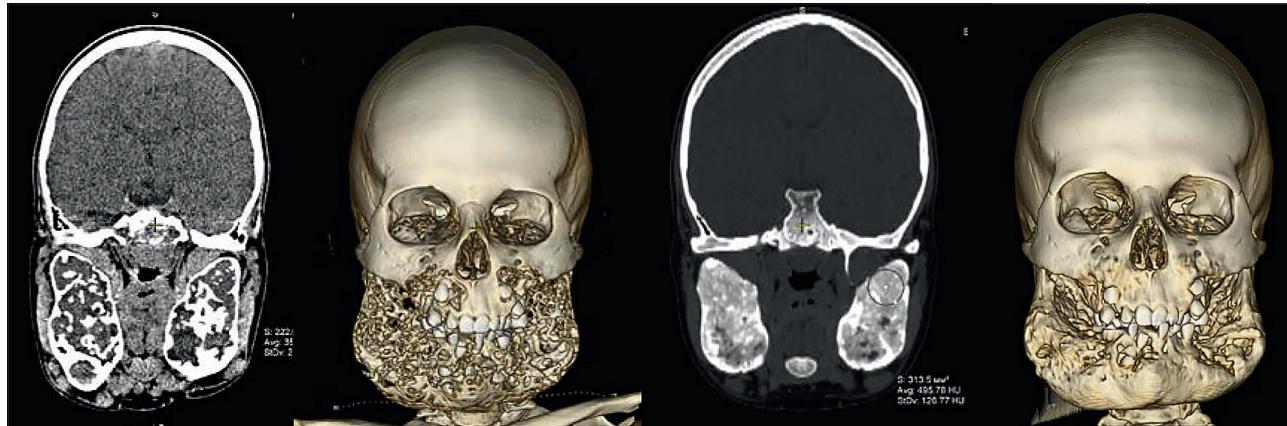
Таблица

Биохимические показатели кальциево-фосфорного обмена в период лечения препаратом денозумаб

Биохимические показатели	Референтные значения	Количество дней от начала терапии					
		43	65	93	125	161	183
Щелочная фосфатаза	40–400 Ед/л	212	125	149	133	82	127
Фосфор неорганический	0,8–1,1 ммоль/л	1,15	1,06	1,04	1,23	1,3	1,28
Кальций общий	2,1–2,6 ммоль/л	1,98	2,07	2,16	2,2	2,185	2,17

Рисунок 3

Динамика нарастания костной плотности до и после лечения препаратом денозумаб, по данным компьютерной томографии



До терапии: пациенту 8 лет 6 мес.

После терапии: пациенту 9 лет 6 мес.

Этот период лечения сопровождался снижением уровня фосфора ниже референтных значений. Пациента консультировал нефролог; была проведена коррекция заместительной терапии без прекращения терапии препаратом денозумаб (таблица). Проводили мониторинг уровня парат-гормона, кальцитонина и витамина Д в крови. Показатели кальциево-фосфорного обмена оставались в референтных значениях и требовали коррекции.

После курса терапии провели контрольное МСКТ-исследование, оценку костного возраста ребенка и биопсию образования. По данным компьютерной томографии, отмечено нарастание плотности кистозно-трансформированной верхней и нижней челюстей с 35 ± 28 HU до 496 ± 127 HU (рисунок 3). Размер опухолевых узлов уменьшился, позволив планировать контурную резекцию нижней челюсти. Структура и объем верхней челюсти приблизились к

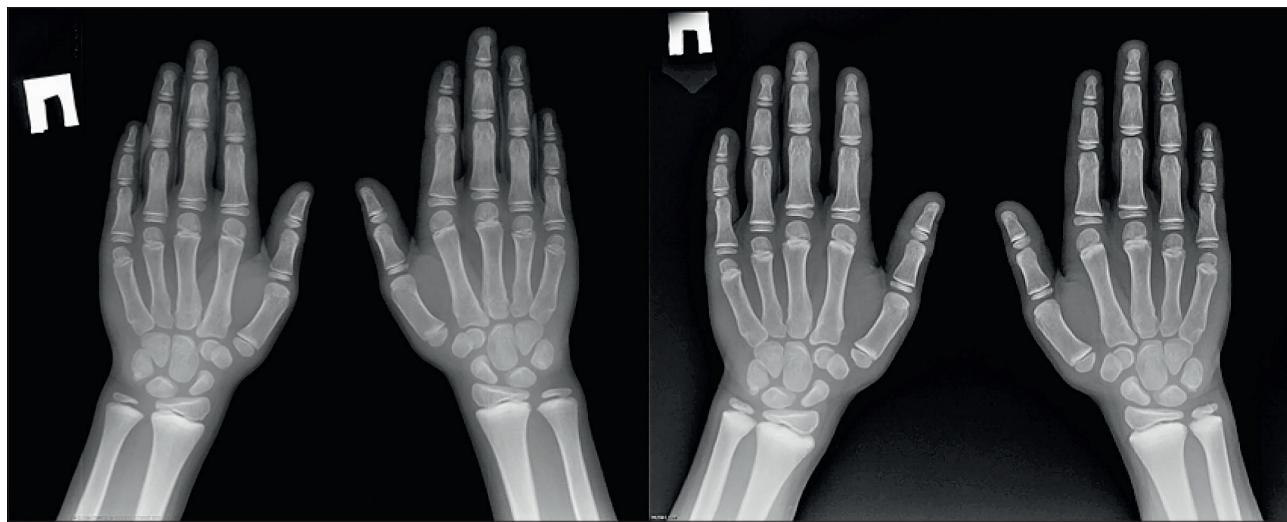
среднестатистическим показателям и не требовали хирургической коррекции.

С целью контроля влияния терапии на рост ребенка проведена рентгенография кистей: биологический костный возраст пациента до лечения опережал реальный и соответствовал 11–12 годам; во всех костях запястья, включая гороховидные, – наличие ядер окостенения. После курса лечения замедления роста не отмечено, что соответствует данным клинических наблюдений детей до 12 лет в доступной литературе (рисунок 4).

Для верификации диагноза и оценки эффективности курса терапии препаратом денозумаб выполнена биопсия образования до начала курса терапии, сразу после ее окончания и спустя 6 месяцев после окончания терапии. Интраоперационно, при заборе материала для гистологического исследования перед началом терапии, костная ткань была волокни-

Рисунок 4

Динамика костного возраста, по данным рентгенографии кистей рук

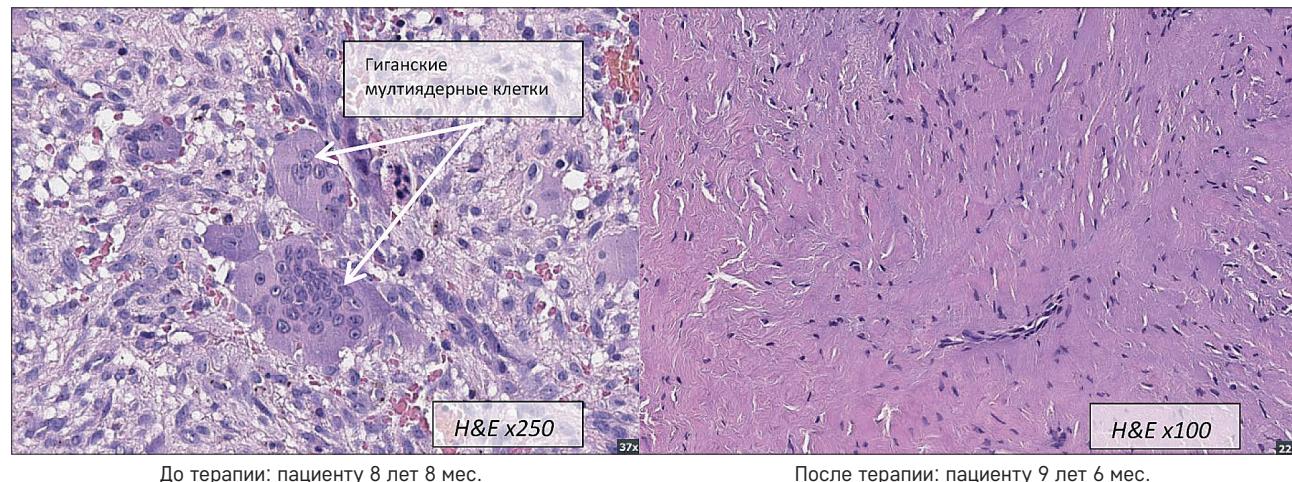


До терапии: пациенту 8 лет 11 мес.

После терапии: пациенту 9 лет 6 мес.

Рисунок 5

Гистологическая картина до и после терапии препаратом денозумаб



До терапии: пациенту 8 лет 8 мес.

После терапии: пациенту 9 лет 6 мес.

стой, с желеобразным прозрачным содержимым; во взятом материале – фрагменты образования, состоящего из двух клеточных компонентов. Первый компонент был представлен веретеновидными клетками, формирующими хаотично ориентированные пучки; ядра округлой, овальной и вытянутой формы; в части ядер обнаружено мелкое ядрышко; митотическая активность достоверно не определялась. Второй клеточный компонент был представлен кластерами гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток; встречались фокусы реактивного остеогенеза, очаги кровоизлияний, депозиты гемосидерина. Такая гистологическая картина соответствует ГКРГ при херувизме.

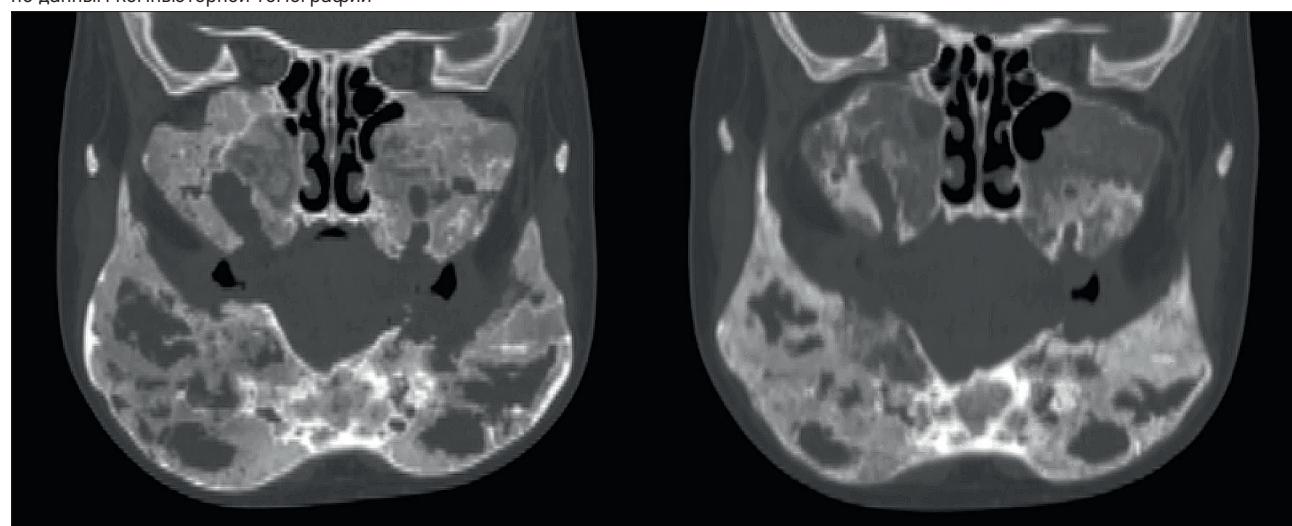
При взятии тканей после окончания курса препарата денозумаб структура и плотность костей по ощущениям были сопоставимы с губчатой костной тканью. В исследованном материале – фрагменты

губчатой костной ткани, преимущественно пластинчатого строения. Определялись фрагменты зрелой гипоклеточной соединительной ткани с коллагенизованным матриксом. Гигантских многоядерных клеток в пределах данного материала не выявлено. Данные патологические изменения расценены как соответствующие выраженным посттерапевтическим изменениям (рисунок 5).

Описаны случаи рецидива в течение первых 6 месяцев после окончания терапии денозумабом, потребовавшие проведения повторного курса терапии, в связи с чем оперативное лечение, направленное на гармонизацию пропорций лица, было отложено. В нашем клиническом случае при обследовании пациента через 6 месяцев после окончания курса терапии отмечено нарастание плотности очагов и сокращение кистозных компонентов в 2–3 раза (рисунок 6). Эти изменения мы расценили какperi-

Рисунок 6

Динамика размеров кистозных полостей после курса терапии препаратом денозумаб и через 6 мес. после окончания терапии, по данным компьютерной томографии



После терапии препаратом денозумаб:
пациенту 9 лет 6 мес.

Через 6 мес. после окончания терапии препаратом денозумаб:
пациенту 10 лет

Рисунок 7

Внешний вид (трехмерная реконструкция массива компьютерной томографии) до и после резекции избытков нижней челюсти



Через 6 мес. после окончания терапии

После резекции краев нижней челюсти

од склерозирования с замещением кистозных полостей солями кальция. Для интенсификации процесса замещения ребенок получал терапию алендроновой кислотой – по 70 мг один раз в неделю в течение 6 месяцев. Данная терапия сопровождалась ежедневным приемом комбинированных препаратов кальция и витамина Д3 в дозе 1000 мг и 400 МЕ. Учитывая положительную динамику, ребенку выполнена резекция избытка нижней челюсти с целью улучшения его внешнего вида, а также для гистологической оценки отсроченного результата проведенной терапии (рисунок 7).

Гистологическая оценка резецированных избытков нижней челюсти: фрагменты костной ткани с множественными участками ремоделирования; в межбласточном пространстве обнаружены очаги относительно гипоклеточной ткани, состоящей из вытянутых фибробластоподобных клеток. Митотическая активность низкая, в большинстве полей зрения не определяется. В этих же зонах выявлены единичные многоядерные клетки; очаги лимфоцитарной инфильтрации. Учитывая анамнез, эти патологические изменения расценены как ГКРГ с выраженным признаками индуцированных посттерапевтических изменений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ

Гигантоклеточная reparативная гранулема редко встречается у детей. Исторически сложилось, что единственный метод ее лечения у детей – операция. Однако только 80% опухолей можно адекватно удалить, а частота рецидивов варьирует от 10 до 75% [15].

D. Thomas и соавт. завершили исследование фазы II монотерапии препаратом денозумаб у пациентов старше 18 лет с рецидивирующими или неоперабельной формой гигантоклеточной опухоли костей [16]. Из 35 пациентов, у которых терапия была эффективна, ответ достигнут через 25 недель лечения в 86% случаев. То же количество пациент-

тов отметили снижение боли и улучшение функционального статуса. Механизм действия препарата денозумаб обусловлен его связыванием с RANKL и блокированием на остеокластах и предшественниках остеокластов, что препятствует их дифференцировке и остеокласт-опосредованной костной реабсорбции. Так как гигантские клетки в гигантоклеточной опухоли костей также экспрессируют RANK, денозумаб является таргетной терапией [15, 17]. Попытки сравнительной эффективности консервативного лечения ГКРГ в литературе ограничены, так как встречается она гораздо реже, чем в длинных костях скелета [18–23].

Несмотря на то что в мировой литературе накоплен опыт лечения пациентов с гигантоклеточной опухолью костей препаратом денозумаб, эффективная длительность проводимой терапии до сих пор не определена [24]. Многие авторы рекомендуют проводить терапию не менее 12 месяцев, указывая на риски рецидива при коротких схемах лечения [14]. Наш опыт показал эффективность курса терапии в течение 6 месяцев, подтвержденную продолжающимся нарастанием плотности кости даже после окончания курса. Такая динамика связана со способностью бисфосфонатов, так же как и денозумаб, ингибировать экспрессию RANKL, увеличивать уровень остеопротегерина и снижать дифференциацию остеокластов [12].

Использование препарата денозумаб связано с риском остеонекроза нижней челюсти – это наиболее серьезное осложнение при применении антирезорбтивных препаратов. Хотя у детей такое осложнение практически не встречается, возможно отрицательное влияние препарата на заживление раны [14, 25]. В литературе имеются мнения о том, что можно не прерывать терапию при необходимости хирургического лечения [26]. В наблюдаемом нами случае заживление разреза в преддверии рта, в зоне взятия биопсии до и после проведенной терапии, зажило без осложнений.

Ряд факторов обуславливает уникальность нашего клинического наблюдения, прежде всего это молодой возраст пациента. Наш опыт показал, что денозумаб – допустимый и эффективный препарат в препубертатном периоде. Кроме того, несмотря на наши первоначальные опасения, что терапия может привести к задержке роста, ребенок сохранил нормальную скорость роста для своего возраста и пола, не отмечено и побочных эффектов. Появление плотных метафизарных полос, увеличение минеральной плотности костной ткани и подавление биомаркеров костного ремоделирования – это проявления негативного влияния на качество костной ткани и потенциального риска патологического перелома, как при остеопротекторном раките [27]. Отметим, что остеопетроз мог быть индуцирован также лечением ребенка бисфосфонатами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При неоперабельных формах ГКРГ и херувизме, при выраженному трансформированию верхней и нижней челюстей необходим комплексный подход, вклю-

чающий курс терапии денозумабом с последующим переводом на терапию бисфосфонатными препаратами с одновременным приемом солей кальция и витамина Д3, для коррекции возникающего дефицита при заполнении кист челюстей. После проведенной терапии возможно выполнение контурной резекции избыточной костной ткани с целью медико-социальной реабилитации пациентов. Опыт нашей клиники и единичные зарубежные сообщения не показали отрицательного влияния терапии на зоны роста. Проведение данной терапии при первых признаках херувизма могло бы предупредить выраженную деформацию челюстей.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Lopatin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0043-9059>
Kugushev A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6881-7709>
Yasonov S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3103>

Литература

- Jaffe H.L. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of the jawbones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 6: 159; 1953.
- Hyckel P., Berndt A., Schleier P., Clement J.H., Beensen V., Peters H., Kosmehl H. Cherubism-new hypothesis on pathogenesis and therapeutic consequences. *J Cranio-Maxillofac Surg* 2005; 33 (1): 61–8.
- Lo B., Faiyaz-Ul-Haque M., Kennedy S., Aviv R., Tsui L.C., Teebi A.S. Novel mutation in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 causes cherubism. *Am J Med Genet A* 2003; 121A (1): 37–40.
- Meng X.M., Yu S.F., Yu G.Y. Clinico-pathological study of 24 cases of cherubism. *Int J Oral Max Surg* 2005; 34 (4): 350–6.
- Anderson D.E., McClendon J.L. Cherubism-hereditary fibrous dysplasia of the jaws; I genetic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1962; 15 (Suppl 2): 5–16.
- Tiziani V., Reichenberger E., Buzzo C.L., Niazi S., Fukai N., Stiller M., Peters H., et al. The gene for cherubism maps to chromosome 4h16. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 158–66.
- Ueki Y., Tiziani V., Santanna C., Fukai N., Maulik C., Garfinkle J., Ninomiya C., et al. Reichenberger E. Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein SH3BP2 cause cherubism. *Nat Genet* 2001; 28: 125–6.
- O'Connell J.E., Bowe C., Murphy C., Toner M., Kearns G.J. 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: e191.
- Skubitz K.M., Cheng E.Y., Clohisy D.R., Thompson R.C., Skubitz A.P. Gene expression in giant-cell tumors. *J Lab Clin Med* 2004; 144: 193–200.
- Rutkowski P.I., Ferrari S., Grimer R.J., Stalley P.D., Dijkstra S.P., Pienkowski A., et al. Surgical downstaging in an open-label phase II trial of denosumab in patients with giant cell tumor of bone. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (9): 2860–8.
- Branstetter D.G., Nelson S.D., Manivel J.C., Blay J.Y., Chawla S., Thomas D.M., 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 Apr 20; 31 (12): e200–e202.
- Kobayashi E., Setsu N. Osteosclerosis induced by denosumab. *Lancet* 2015 Feb 7; 385 (9967): 539.
- Bredell M., Rordorf T., Kroiss S., Rücker M., Fritz Zweifel D., Rostetter C. Denosumab as a Treatment Alternative for Central Giant Cell Granuloma: A Long-Term Retrospective Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2017; 1–10.
- Balke M., Ahrens H., Streitbuerger A., Koehler G., Winkelmann W., Gosheger G., Hardes J. Treatment options for recurrent giant cell tumors of bone. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 149–58.

16. Thomas D., Henshaw R., Skubitz K., Chawla S., Staddon A., Blay J.Y., et al. Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: An open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 275–80.
17. Lipton A., Jacobs I. Denosumab: Benefits of RANK ligand inhibition in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2011; 5: 258–64.
18. Rostetter C., Rordorf T., Essig H., Zweifel D., Schumann P., Rücker M., Bredell M. New approach to treatment of giant granula with denosumab. A case example. *Swiss Dent J* 2017; 127: 520 (in German).
19. Tarsitano A., Del Corso G., Pizzigallo A., Marchetti C. Aggressive central giant cell granuloma of the mandible treated with conservative surgical enucleation and interferon-alpha-2a: Complete remission with long-term follow-up. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73: 2149.
20. Naidu A., Malmquist M.P., Denham C.A., Schow S.R. Management of central giant cell granuloma with subcutaneous denosumabtherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 2469.
21. Schreuder W.H., Coumou A.W., Kessler P.A., de Lange J. Alternative pharmacologic therapy for aggressive central giant cell granuloma:Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1301.
22. Gupta B., Stanton N., Coleman H., White C., Singh J. A novel approach to the management of a central giant cell granuloma with denosumab: A case report and review of current treatments. *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43: 1127.
23. Pham Dang N., Longeac M., Picard M., Devoize L., Barthélémy I. Central giant cell granuloma in children: Presentation of different therapeutic options. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale* 2016; 117: 142 (in French).
24. Skubitz K.M. Giant cell tumor of bone: current treatment options. *Curr Treat Options Oncol* 2014; 15: 507.
25. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J., Goodday R., Aghaloo T., Mehrotra B., O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938.
26. Saad D., Saad P. Report of a jaw osteonecrosis possibly caused by denosumab. *Eur J Oral Implantol* 2017;10 (2): 213–22.
27. Demirel F., Esen I., Tunc B., Tavil B. Scarcity despite wealth: Osteopetrosclerosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23: 931–4.