

**ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ.**

**ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ.**

# **Гигантоклеточные поражения костей у детей и подростков**

**Рогожин Дмитрий Викторович**

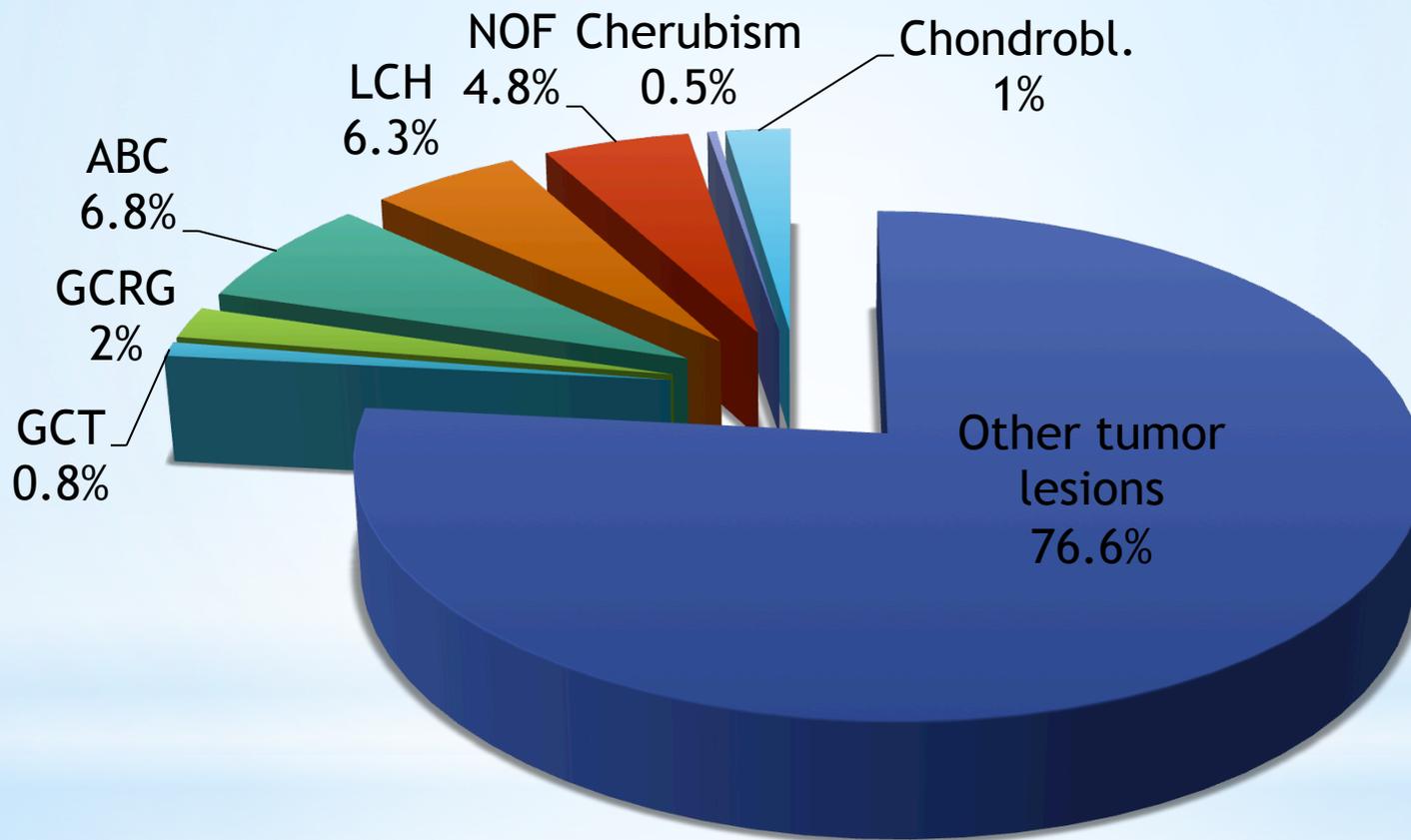


## **Гигантоклеточные поражения (ГКП):**

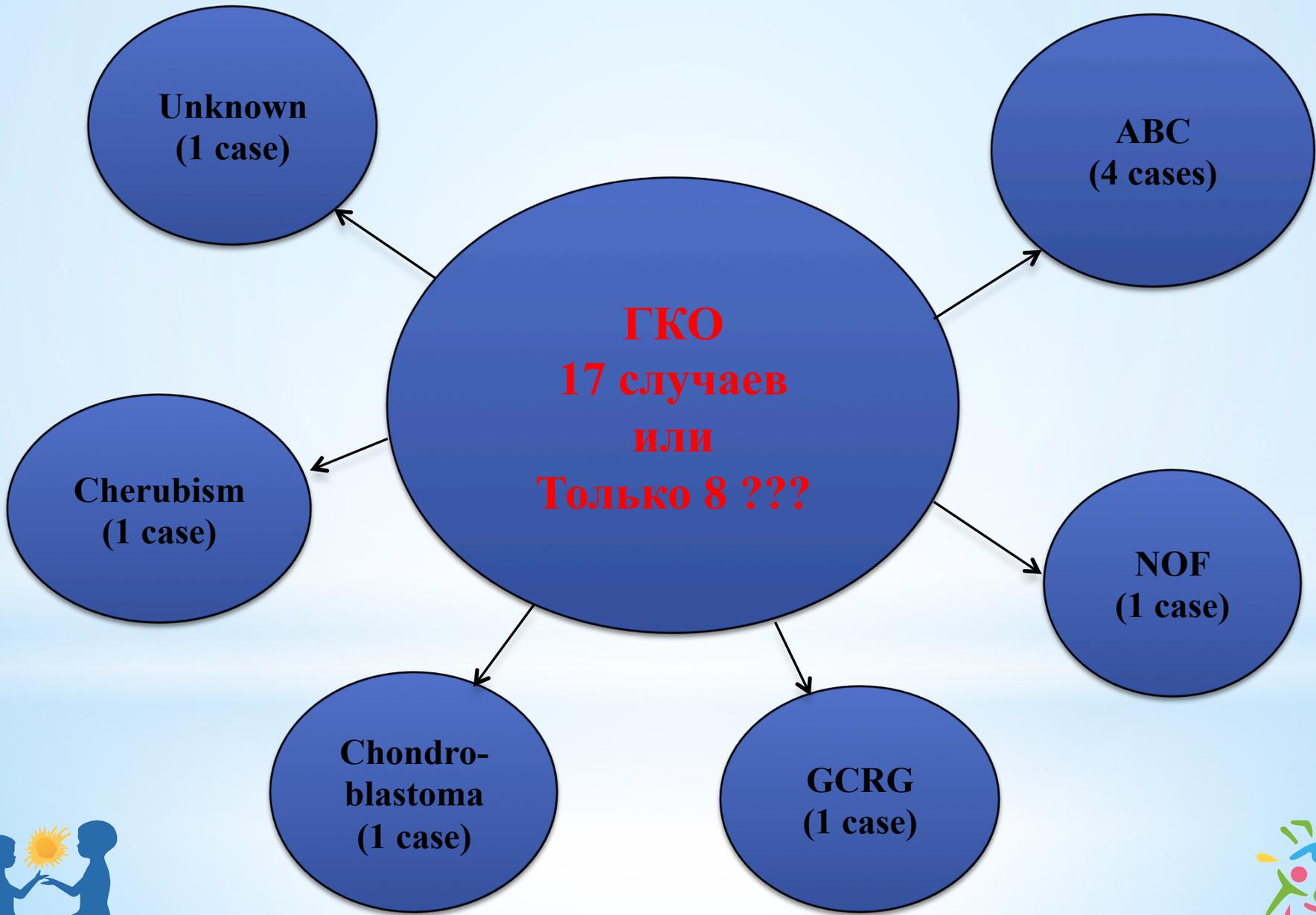
- ✓ **Гигантоклеточная опухоль (ГКО)**
- ✓ **Гигантоклеточная репаративная гранулема (ГКРГ)**
- ✓ **Аневризмальная костная киста (АКК)**
- ✓ **Неоссифицирующая фиброма (НОФ)**
- ✓ **Хондробластома**
- ✓ **Гистиоцитоз из клеток Лангерганса**
- ✓ **Гиперпаратиреозидизм (Brown tumor)**
- ✓ **Херувизм**
- ✓ **Классическая остеосаркома (giant-cell rich, chondroblastoma-like and osteoblastoma-like variants)**
- ✓ **Другие...**



**Проанализировано 955 случаев опухолей костей у детей и подростков с 2009 по октябрь 2017 г.  
ГКП были выявлены у 223 пациентов (23,4%).**



# Гигантоклеточная опухоль (ГКО) у детей и подростков



# ГКО у детей и подростков

**Доброкачественная, локально агрессивная опухоль кости, состоящая из моноклеарных клеток и гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток.**

**Более половины всех случаев регистрируются на 3-й и 4-й декадах жизни.**

**У детей данная опухоль встречается крайне редко (менее 2%), в основном, в подростковом возрасте.**

**В большинстве случаев ГКО возникает в метафизарно-эпифизарной зоне длинных трубчатых костей. У подростков чаще в области метафиза в непосредственной близости к эпифизарной ростковой пластинке.**

**В редких случаях (от 1 до 6%) возможны метастазы в легкие.**



# ГКО у детей и подростков, лучевая диагностика

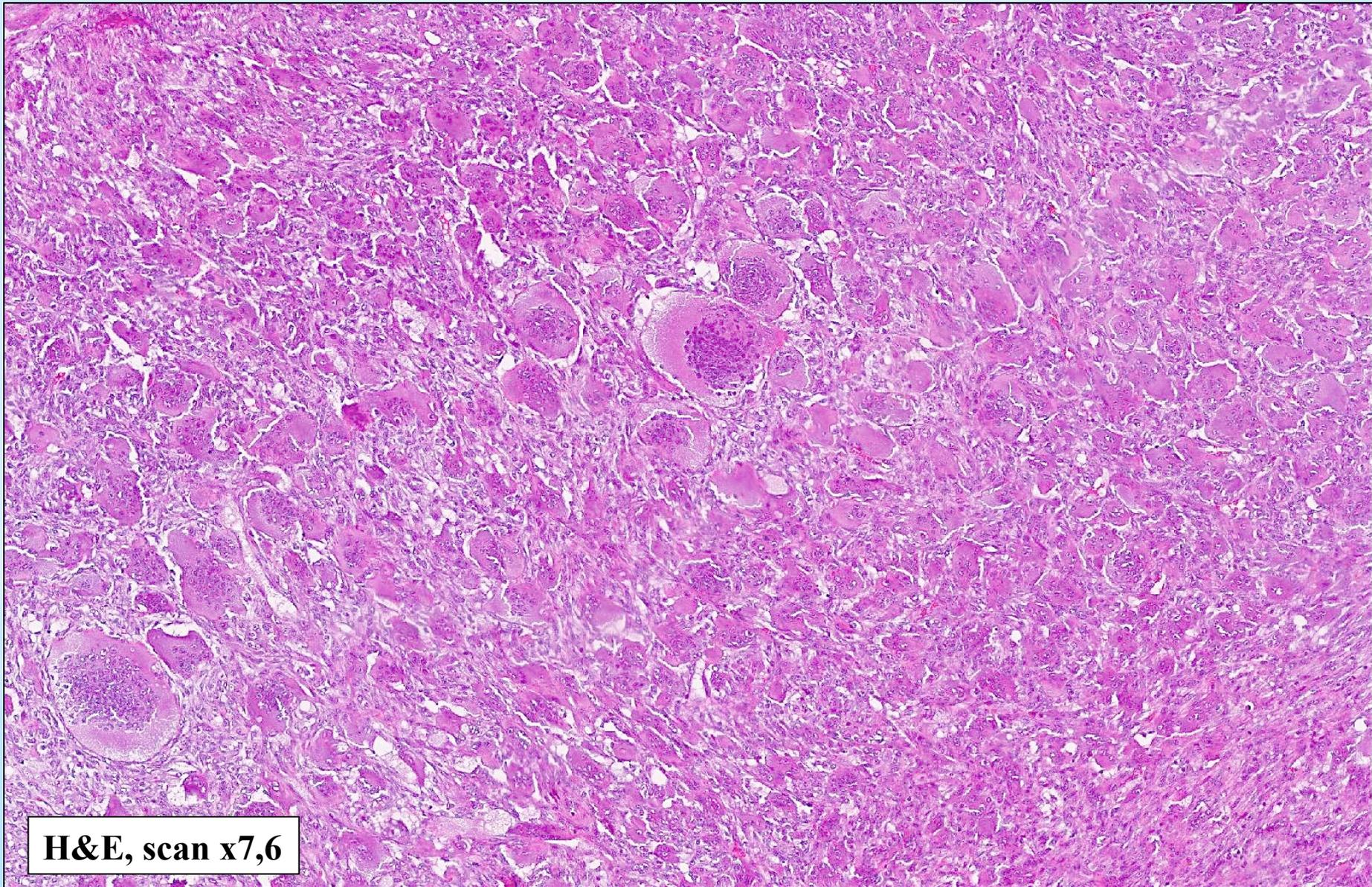
- ✓ Эпифизарно-метафизарная локализация.
- ✓ Литический интрамедуллярный, эксцентричный очаг поражения.
- ✓ Поражена ростковая зона.
- ✓ Медуллярный край хорошо ограничен, может иметь "moth-eaten" вид, обычно не склерозирован.
- ✓ Часто вторичные кистозные изменения (aneurysmal bone cyst-like changes).
- ✓ После терапии RANKL ингибиторами может возрасти доля склеротических изменений.



# ГКО у детей и подростков, макроскопическое исследование



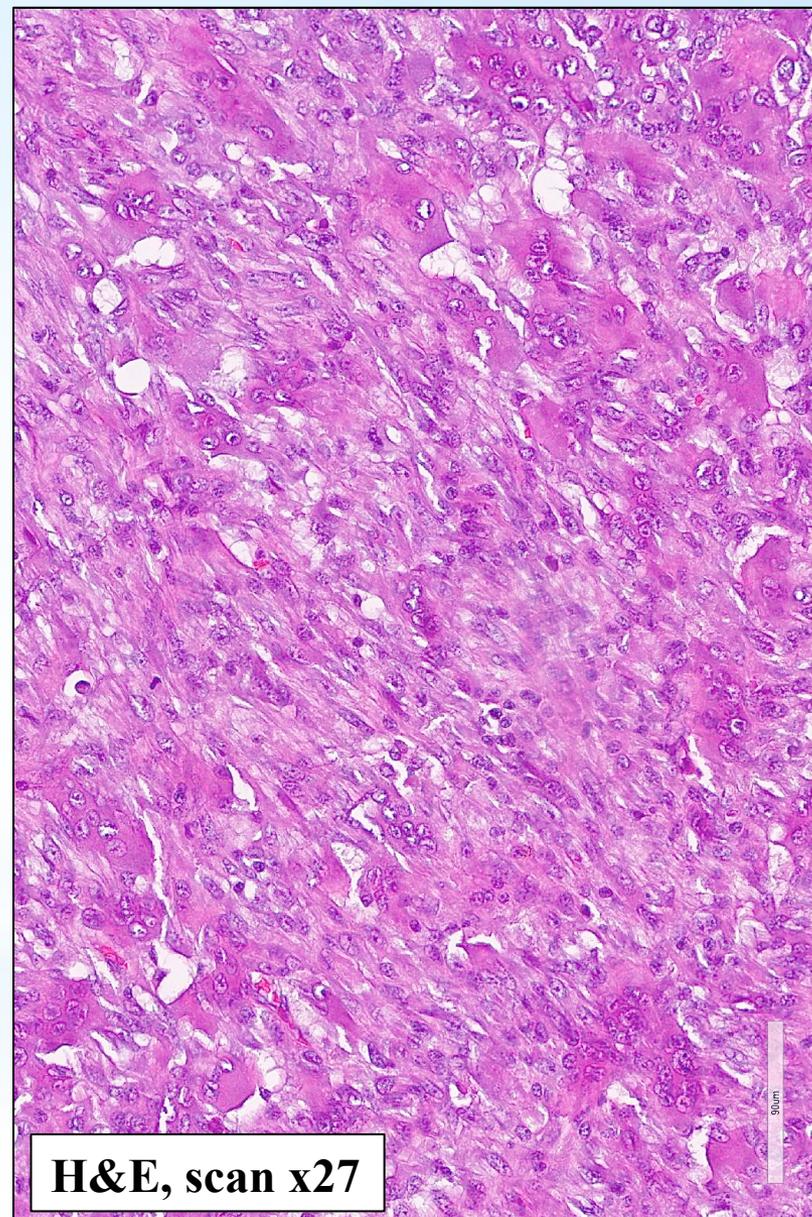
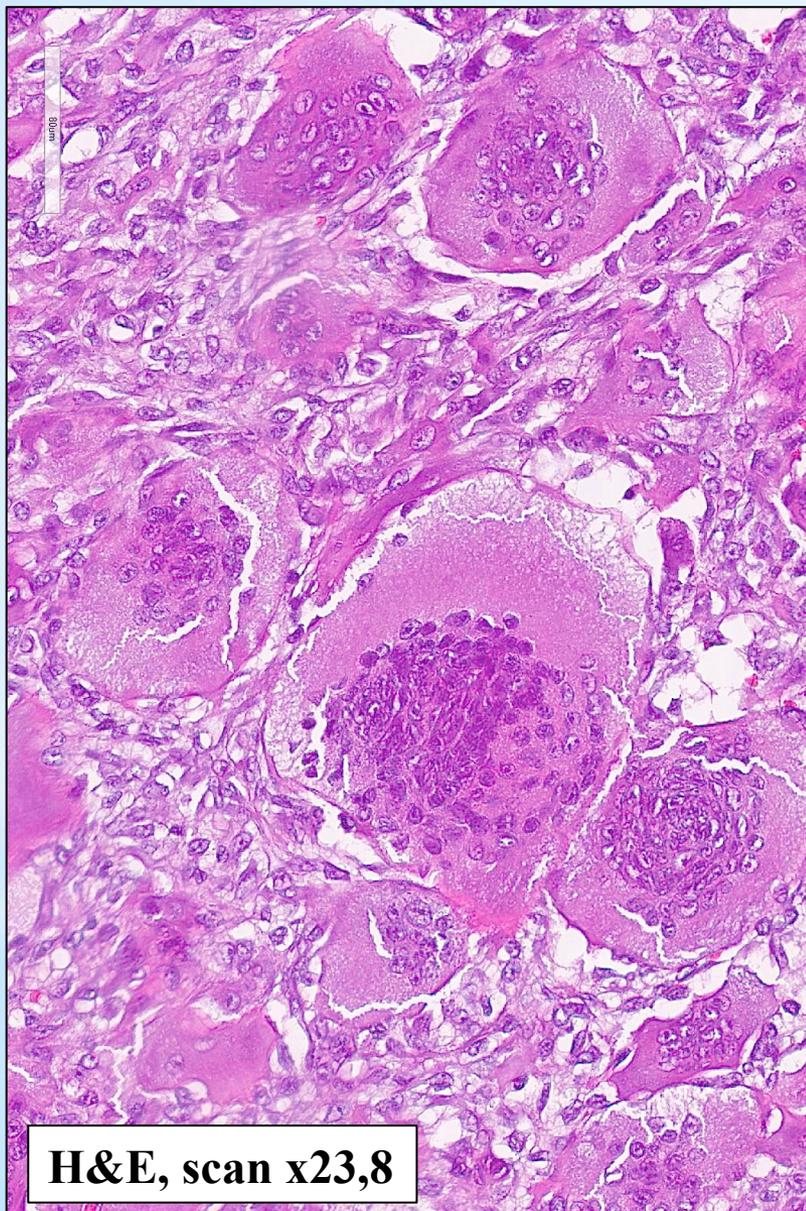
# ГКО, гистологическое исследование



H&E, scan x7,6



# ГКО, гистологическое исследование



# ГКО у детей и подростков, иммунофенотип:

## Giant cells:

### Positive:

CD45

CD33

CD68

CD51

TRAP

RANK

### Negative:

CD14

CD163

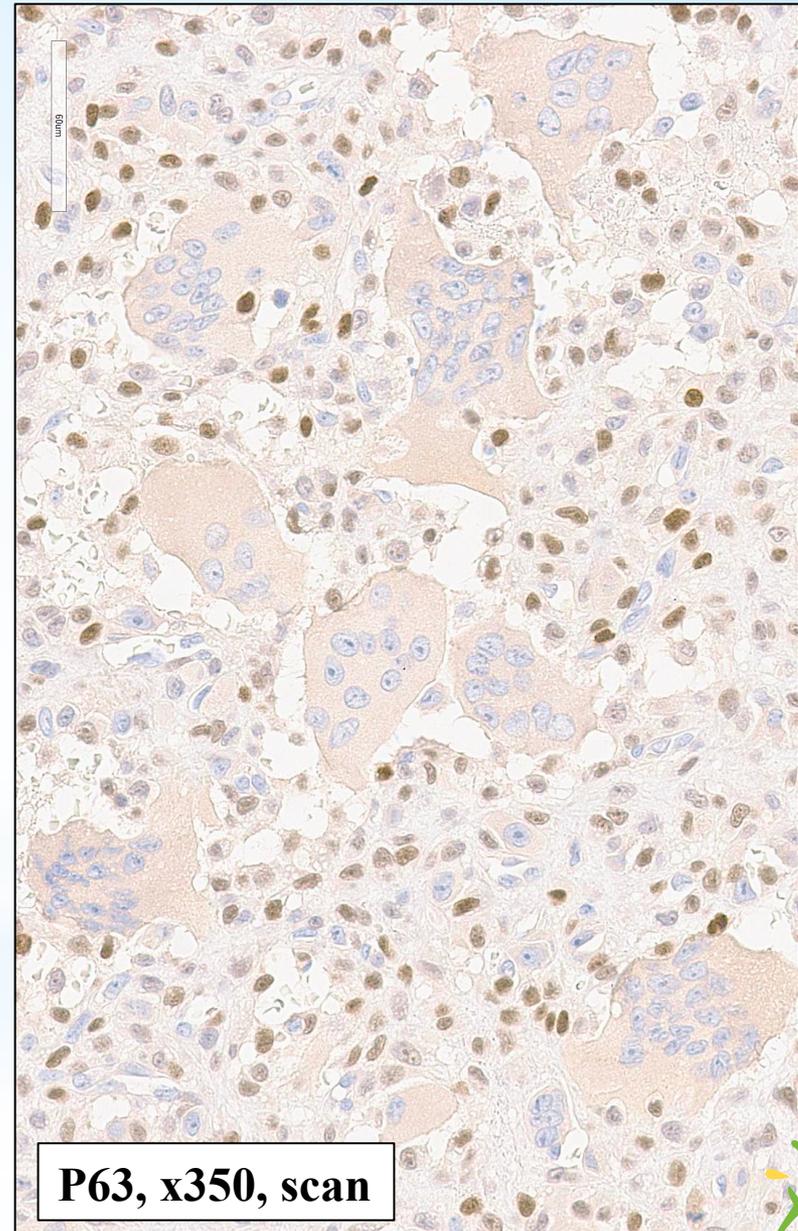
## Mononuclear cells:

### Positive:

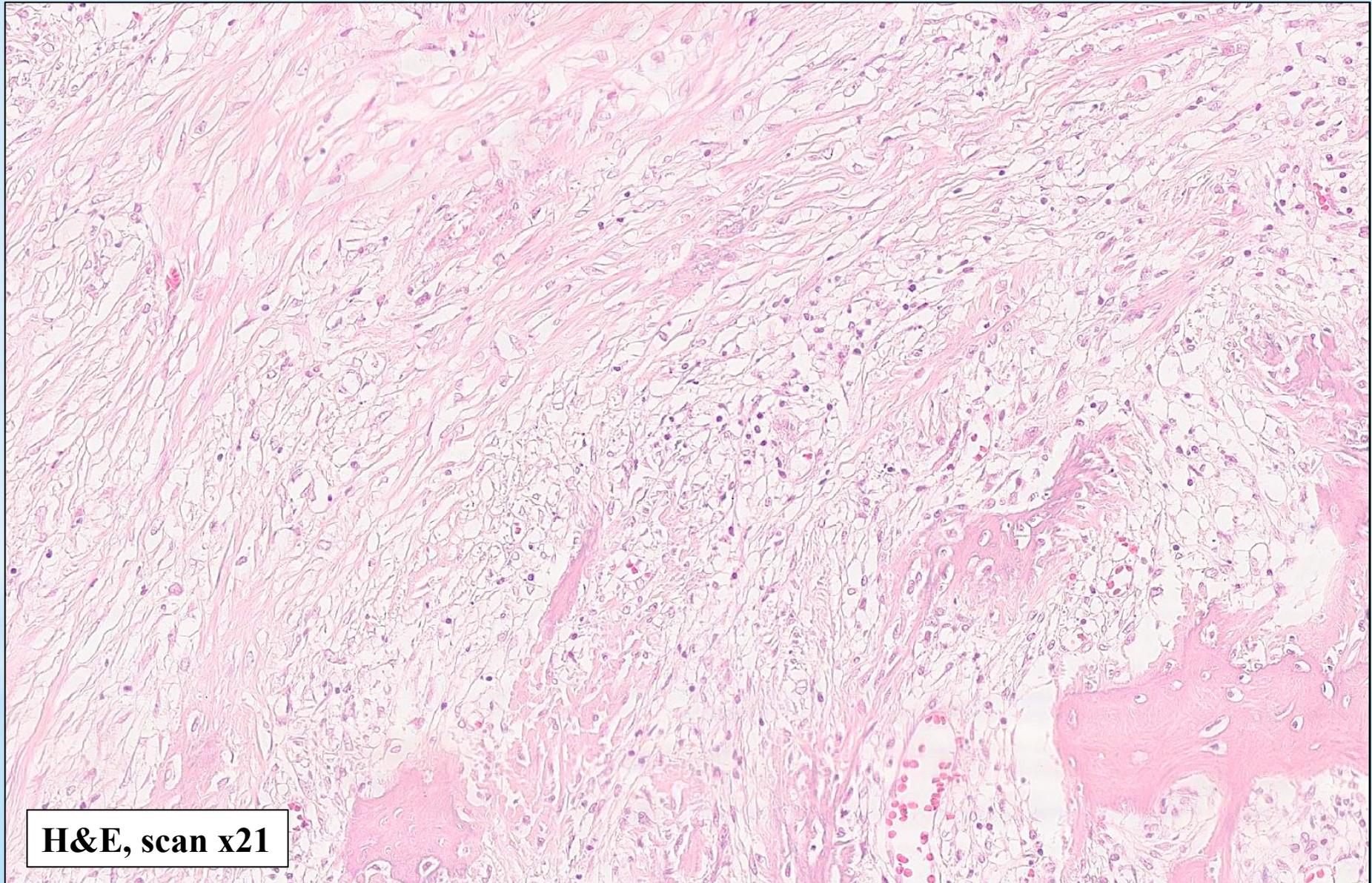
P63

RANKL

CD10



# ГКО после терапии денозумабом:



H&E, scan x21



# ГКО у детей и подростков: **НОВОЕ!**

Europe PMC Funders Group

Author Manuscript

Nat Genet. Author manuscript; available in PMC 2013 December 01.

Published in final edited form as:

Nat Genet. 2013 December ; 45(12): . doi:10.1038/ng.2814.

## Distinct *H3F3A* and *H3F3B* driver variants define chondroblastoma and giant cell tumour of bone

Sam Behjati<sup>#1,2</sup>, Patrick S Tarpey<sup>#1</sup>, Nadège Presneau<sup>3,4</sup>, Susanne Scheip<sup>3,5</sup>, Nischalan Pillay<sup>3,6</sup>, Peter Van Loo<sup>1,7</sup>, David C Wedge<sup>1</sup>, Susanna L Cooke<sup>1</sup>, Gunes Gundem<sup>1</sup>, Helen Davies<sup>1</sup>, Serena Nik-Zainal<sup>1</sup>, Sancha Martin<sup>1</sup>, Stuart McLaren<sup>1</sup>, Victoria Goodie<sup>1</sup>, Ben Robinson<sup>1</sup>, Adam Butler<sup>1</sup>, Jon W Teague<sup>1</sup>, Dina Halai<sup>6</sup>, Bhavisha Khatri<sup>6</sup>, Ola Myklebost<sup>8</sup>, Daniel Baumhoer<sup>9</sup>, Gernot Jundt<sup>9</sup>, Rifat Hamoudi<sup>3,4</sup>, Roberto Tirabosco<sup>6</sup>, M Fernanda Amary<sup>6</sup>, P Andrew Futreal<sup>1</sup>, Michael R Stratton<sup>1</sup>, Peter J Campbell<sup>1,10,11</sup>, and Adrienne M Flanagan<sup>3,4,6</sup>

Europe PMC Funders Auth

В 2013 году Sam Behjati et al. опубликовали данные исследования о наличии драйверных мутаций при ГКО (H3F3A) и ХБ (H3F3B). Было показано, что 92% ГКО (49 из 53) несут мутацию H3.3 в H3F3A.

**The Journal of Pathology: Clinical Research**

*J Path: Clin Res* April 2015; 1: 113–123

Published online 16 March 2015 in Wiley Online Library  
(wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/cjp.2.13

**Original Article**

## Diagnostic value of *H3F3A* mutations in giant cell tumour of bone compared to osteoclast-rich mimics

Nadège Presneau,<sup>1,2†</sup> Daniel Baumhoer,<sup>3†</sup> Sam Behjati,<sup>4</sup> Nischalan Pillay,<sup>5</sup> Patrick Tarpey,<sup>4</sup> Peter J Campbell,<sup>4</sup> Gernot Jundt,<sup>3</sup> Rifat Hamoudi,<sup>1,2§</sup> David C Wedge,<sup>4</sup> Peter Van Loo,<sup>4,6</sup> A Bassim Hassan,<sup>7</sup> Bhavisha Khatri,<sup>5</sup> Hongtao Ye,<sup>5</sup> Roberto Tirabosco,<sup>5</sup> M Fernanda Amary<sup>5</sup> and Adrienne M Flanagan<sup>1,2,5\*</sup>



# Гигантоклеточная репаративная гранулема (ГКРГ) у детей и подростков:

Доброкачественное внутрикостное гигантоклеточное поражение (опухоль), наиболее характерное для верхней и нижней челюсти и мелких костей добавочного скелета (кисти и стопы).

ГКРГ с поражением челюстей обычно встречается у детей и подростков (первые две декады жизни).

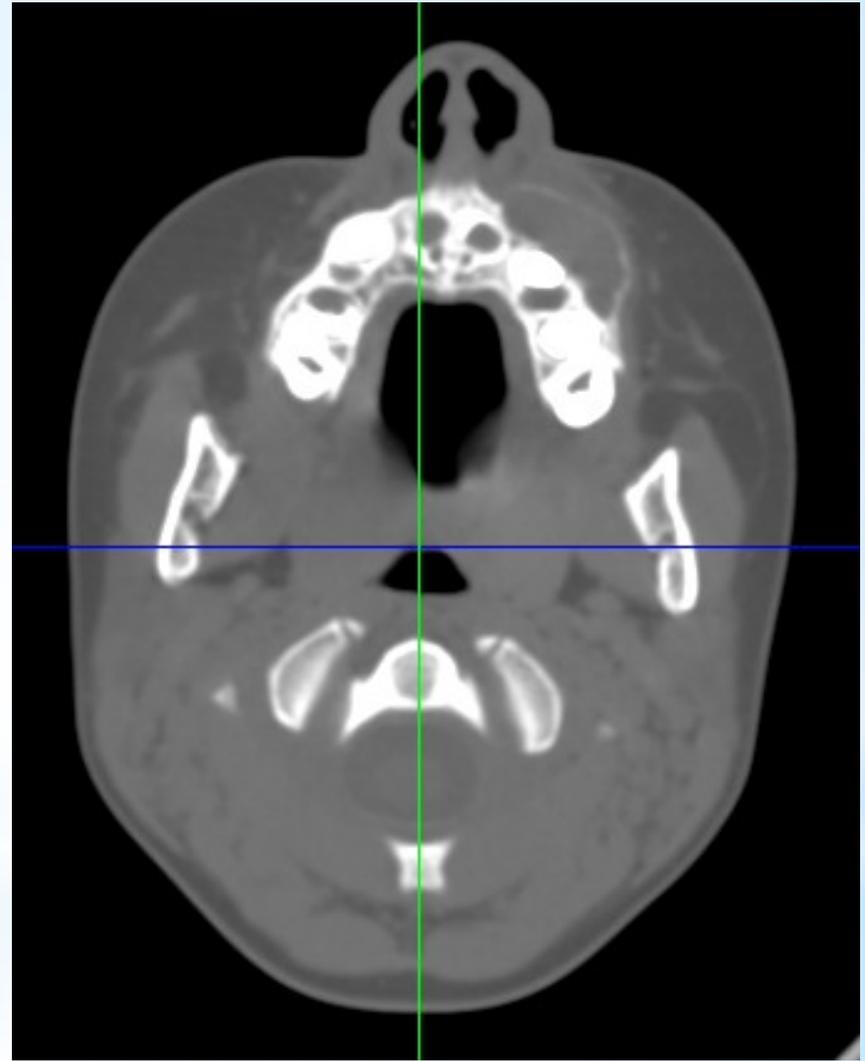
**Поражение мелких костей кистей и стоп в более старших возрастных группах (???)**.

У детей ГКРГ встречается также в рамках различных синдромов:

1. Херувизм (аутосомно-доминантное наследственное заболевание, картированное на хромосоме 4p16.3).
2. Нейрофиброматоз 1 типа.
3. Синдром Нунан.



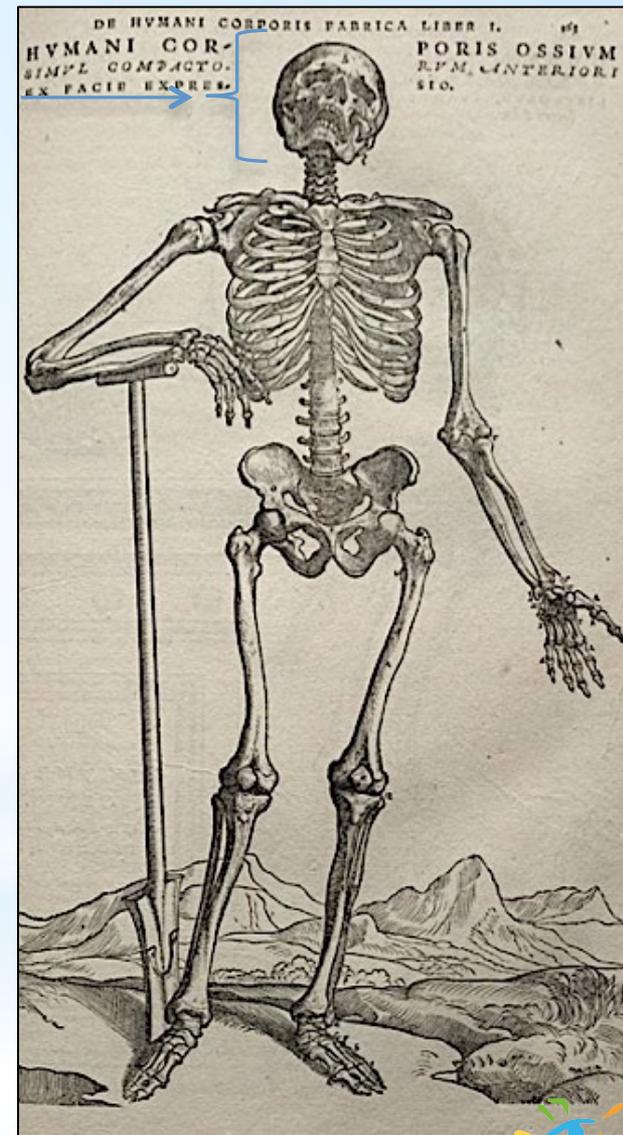
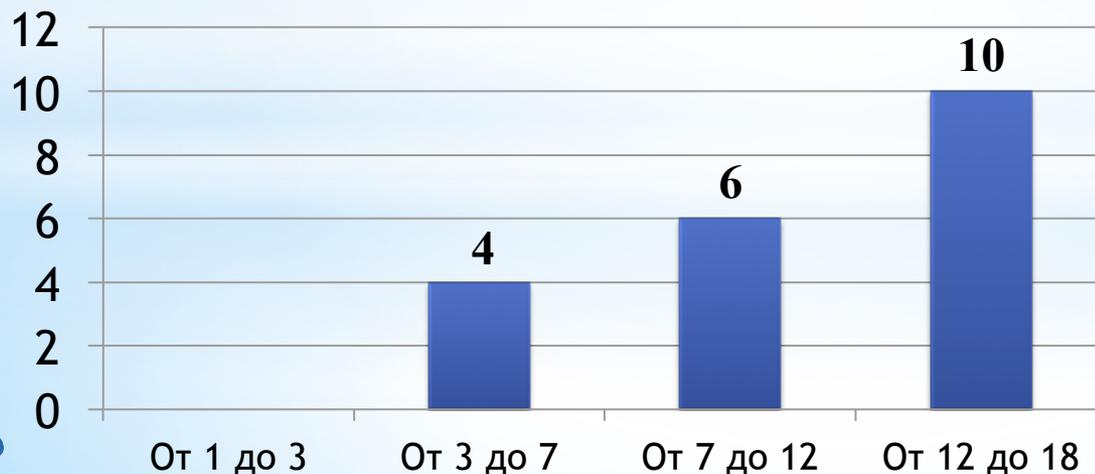
# ГКРГ у детей и подростков



# ГКРГ у детей и подростков

- ✓ 20 случаев
- ✓ Мальчики/Девочки 10/10
- ✓ Возраст от 5 до 17 лет
- ✓ Локализация:
  - Нижняя челюсть – 9
  - Верхняя челюсть – 10
  - Лобная кость – 1
- ✓ Ретроспективно в 3 случаях рецидив (15%)

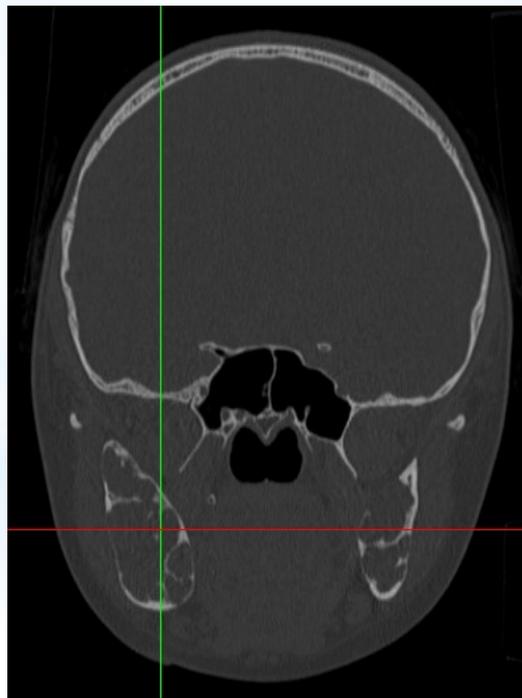
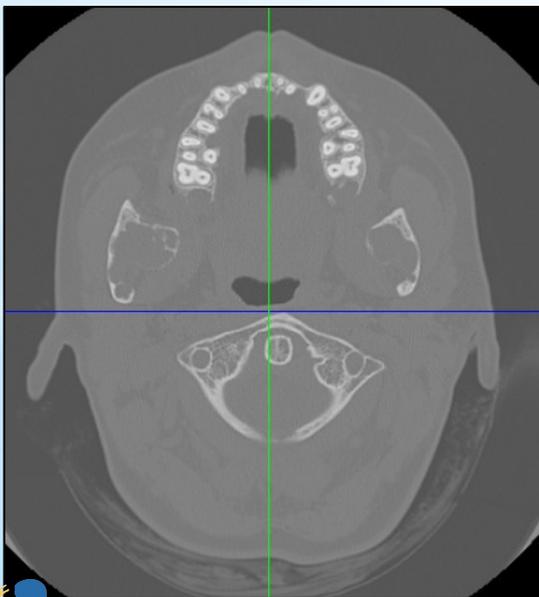
Распределение по возрасту:



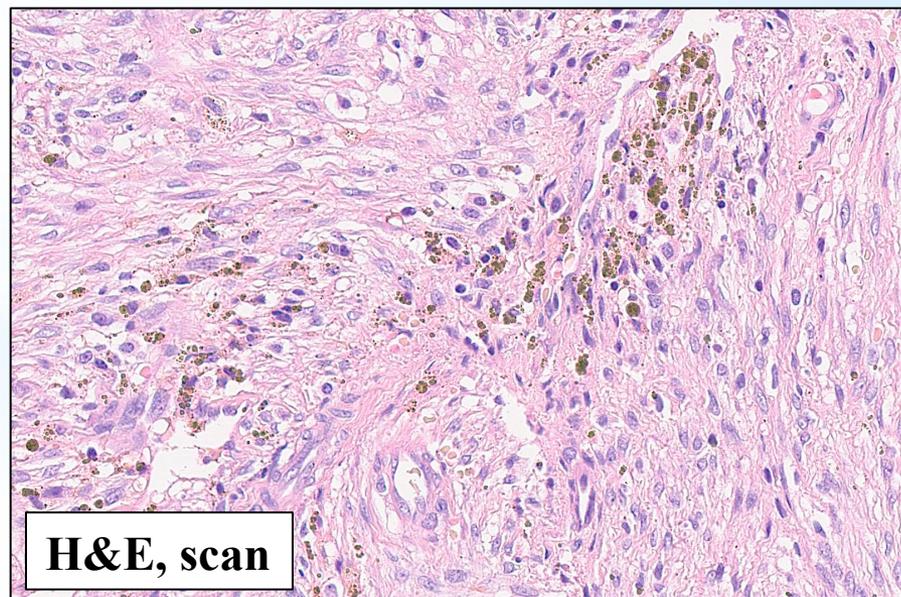
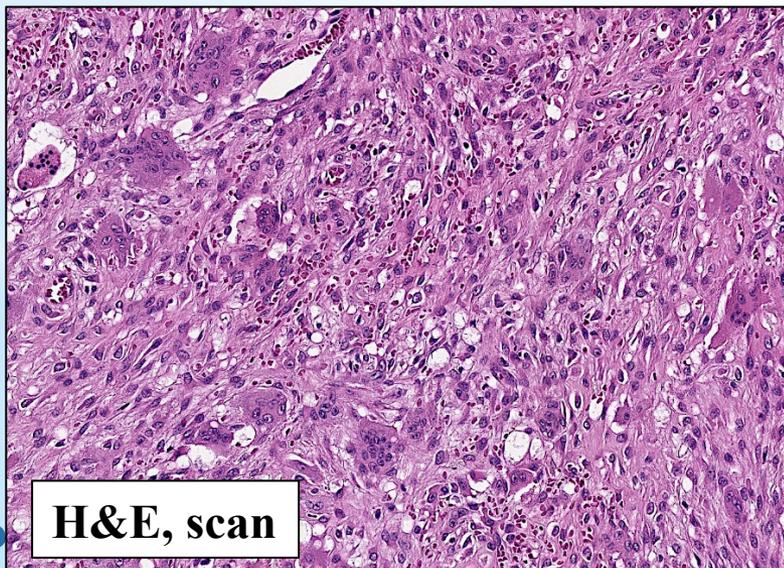
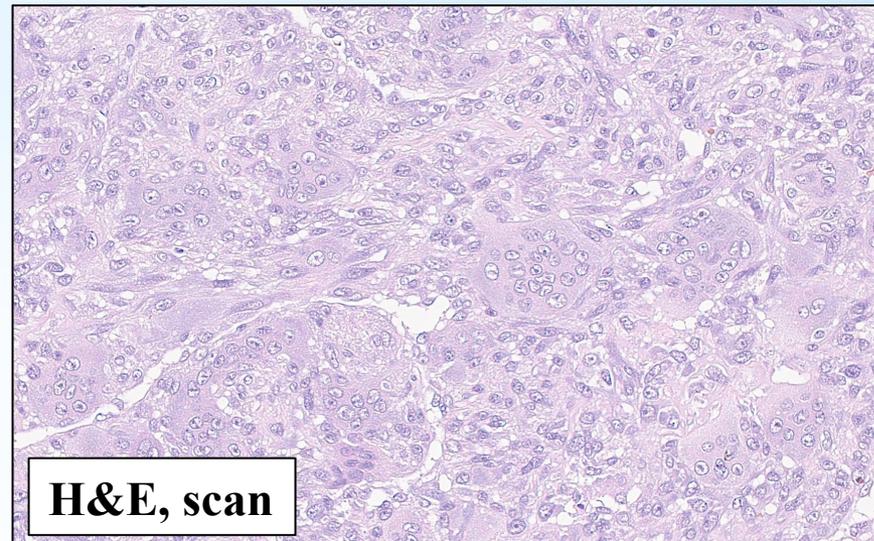
# Херувизм у детей и подростков



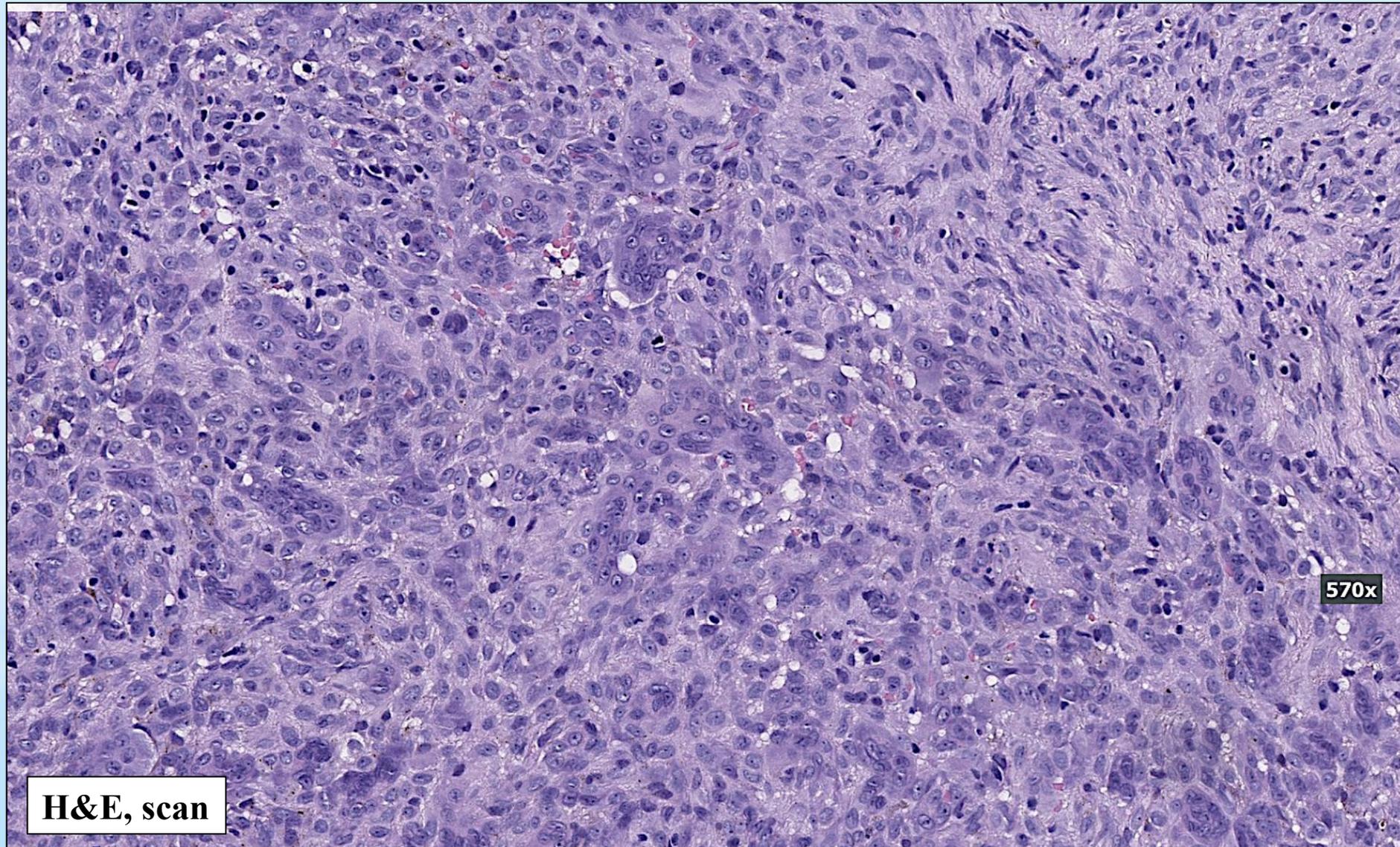
- ✓ 3 случая
- ✓ Мальчики/Девочки  
1/2
- ✓ Возраст от 3 до 16 лет



# ГКРГ, гистологическое исследование



# ГКРГ, гистологическое исследование



H&E, scan

570x



# ГКРГ у детей и подростков: **НОВОЕ!**

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH 	<b>NIH Public Access</b> <b>Author Manuscript</b> <i>Hum Pathol.</i> Author manuscript; available in PMC 2014 November 09.
	Published in final edited form as: <i>Hum Pathol.</i> 2014 June ; 45(6): 1147–1152. doi:10.1016/j.humpath.2014.01.020.  <b>USP6 Gene Rearrangements Occur Preferentially in Giant Cell Reparative Granulomas of the Hands and Feet but not in Gnathic Location</b>  Narasimhan P Agaram <sup>1</sup> , Francois V LeLoarer <sup>1</sup> , Lei Zhang <sup>1</sup> , Sinchun Hwang <sup>2</sup> , Edward A Athanasian <sup>3</sup> , Meera Hameed <sup>1</sup> , and Cristina R Antonescu <sup>1</sup>

NIH-PA Author Manuscript

**ГКРГ кистей и стоп в 8 из 9 случаев содержала перестроенный USP6 ген.**

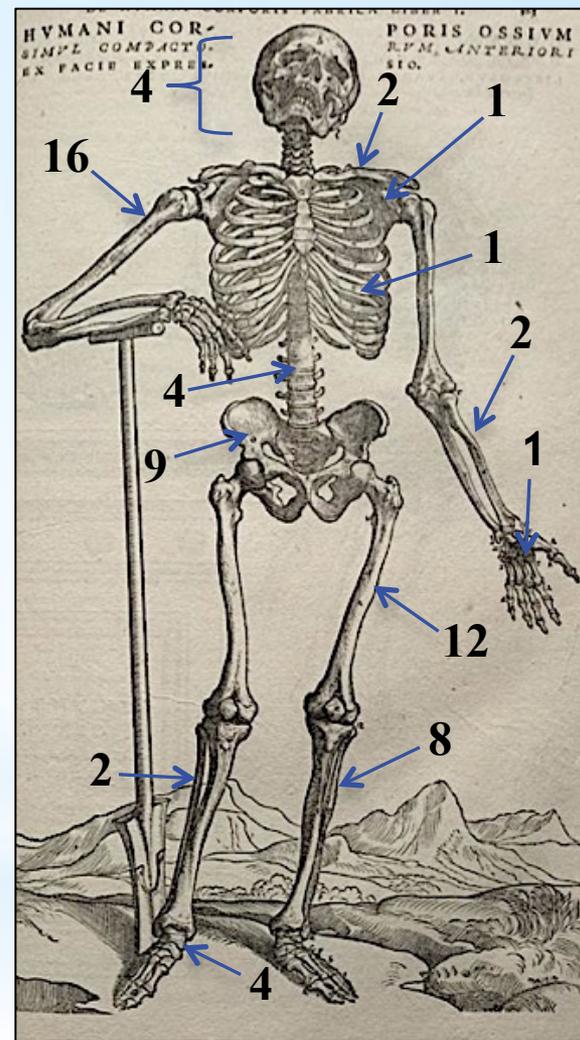
- 1. Термин ГКРГ должен быть ограничен для использования только при локализации образования в челюстях.**
- 2. Случаи ГКРГ мелких костей кистей и стоп было рекомендовано переквалифицировать в солидный вариант АКК.**



# Аневризмальная костная киста (АКК)

- ✓ 68 случаев (7 солидный вариант)
- ✓ Мальчики/Девочки 33/35
- ✓ Возраст от 2 до 18 лет
- ✓ Ретроспективно 3 локальных рецидива

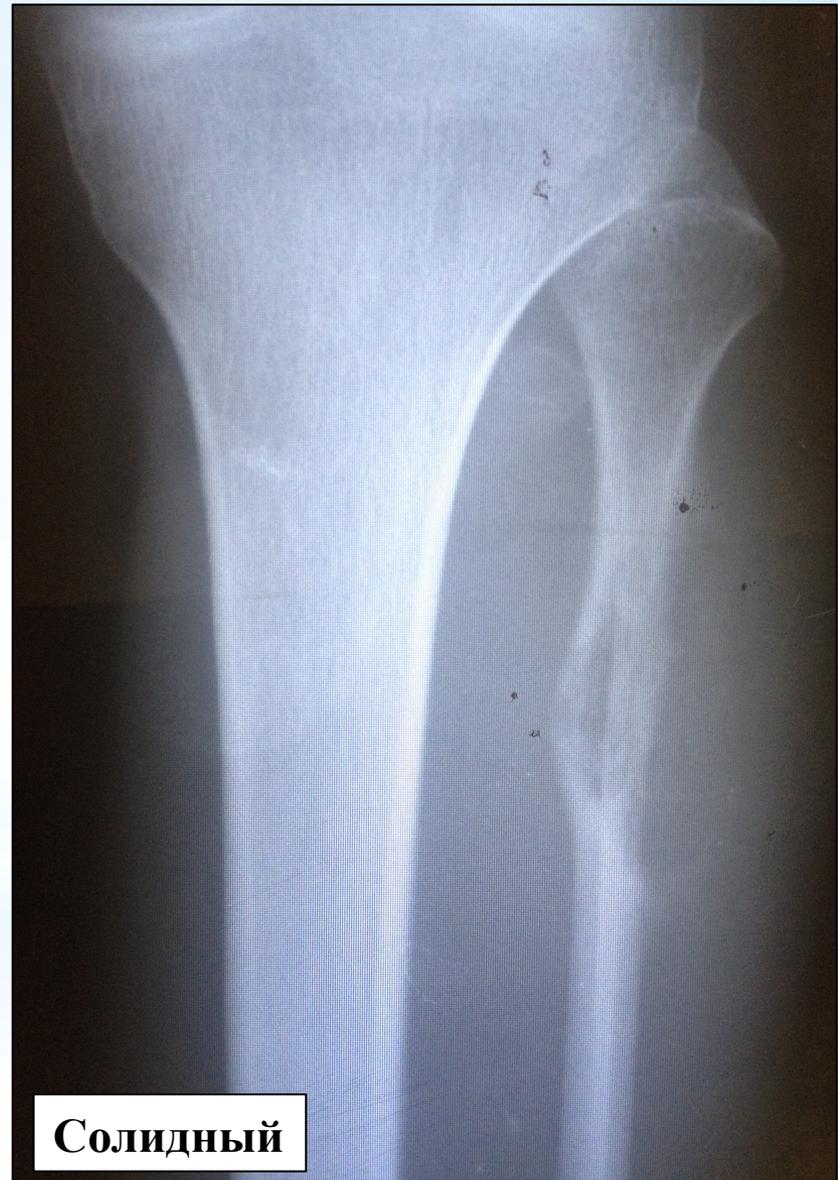
Распределение по возрасту:



# Аневризмальная костная киста



**Классический**



**Солидный**



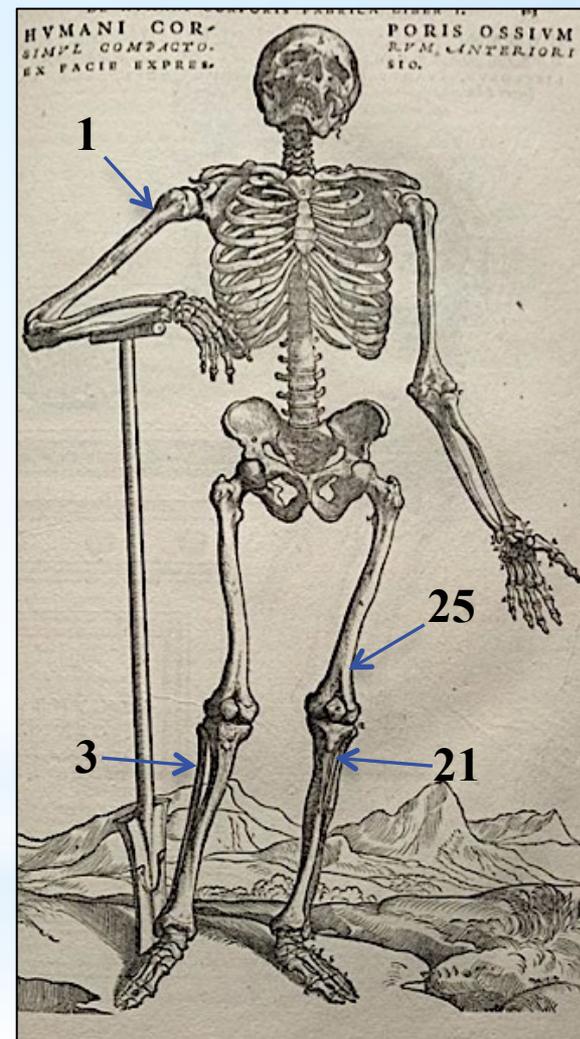
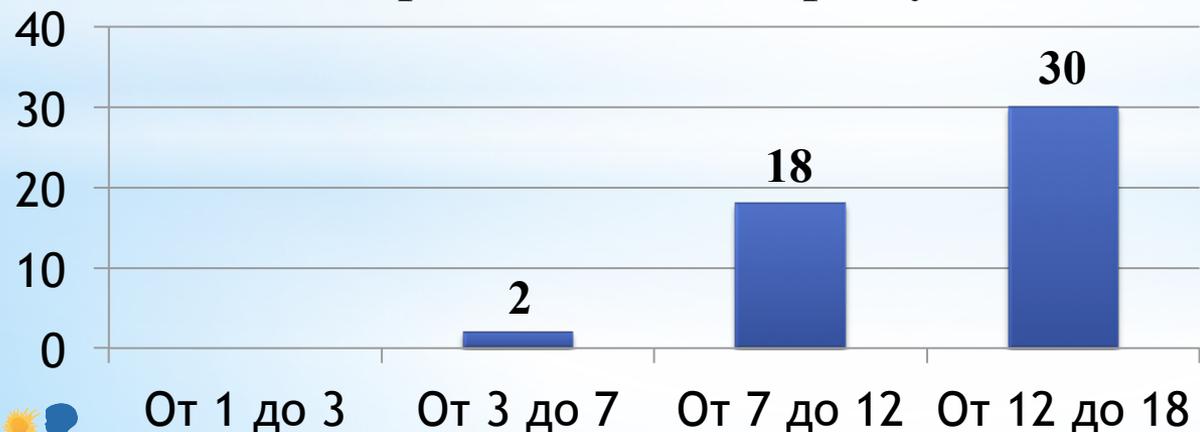
# АКК, солидный вариант



# Неоссифицирующая фиброма (метафизарный фиброзный дефект)

- ✓ 50 случаев
- ✓ Мальчики/Девочки 21/29
- ✓ Возраст от 5 до 18 лет
- ✓ Патологический перелом 4 случая (8%)
- ✓ Локальный рецидив 2 случая (4%)

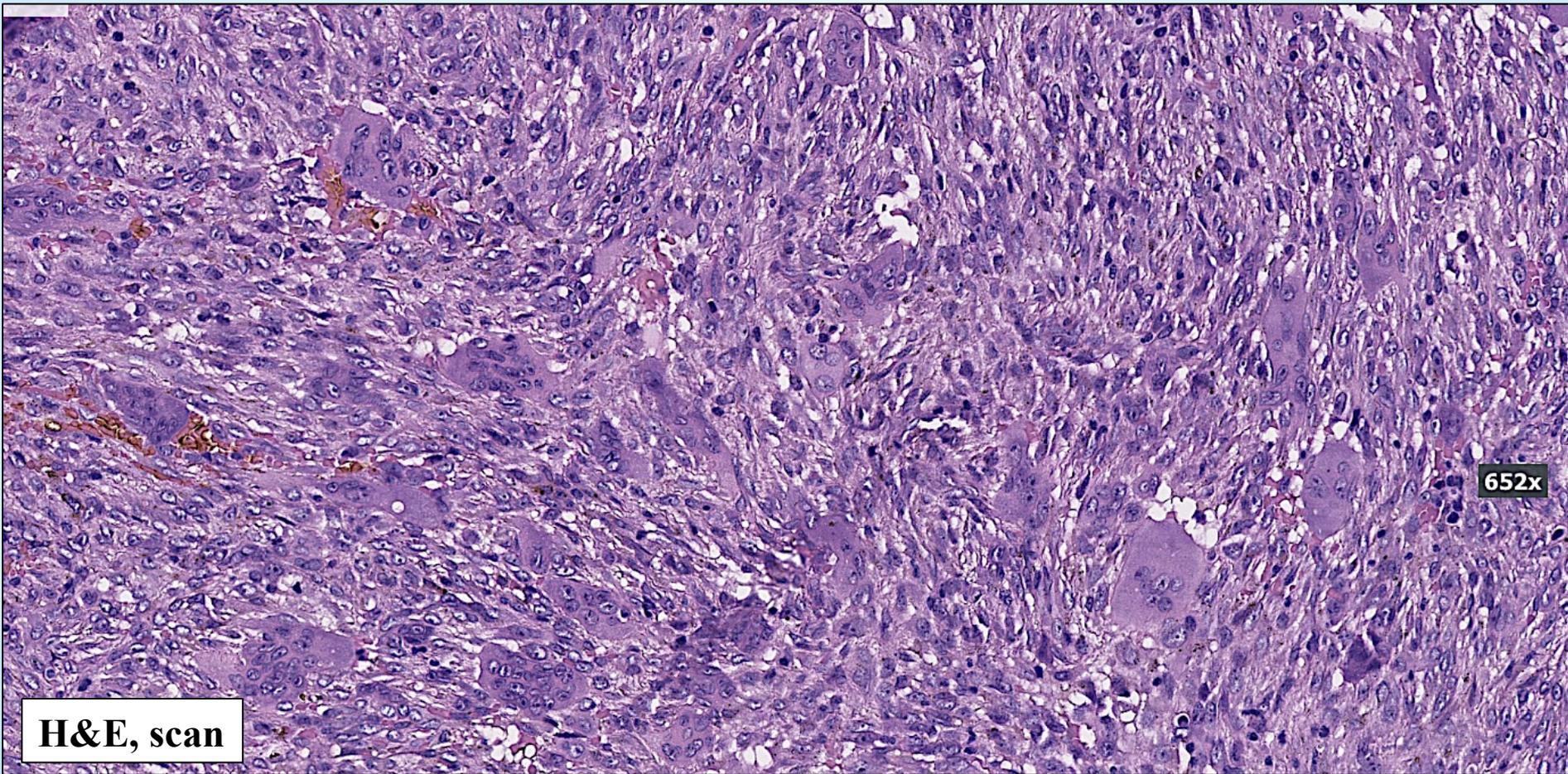
Распределение по возрасту:



# Неоссифицирующая фиброма (метафизарный фиброзный дефект)



# НОФ, гистологическое исследование



H&E, scan

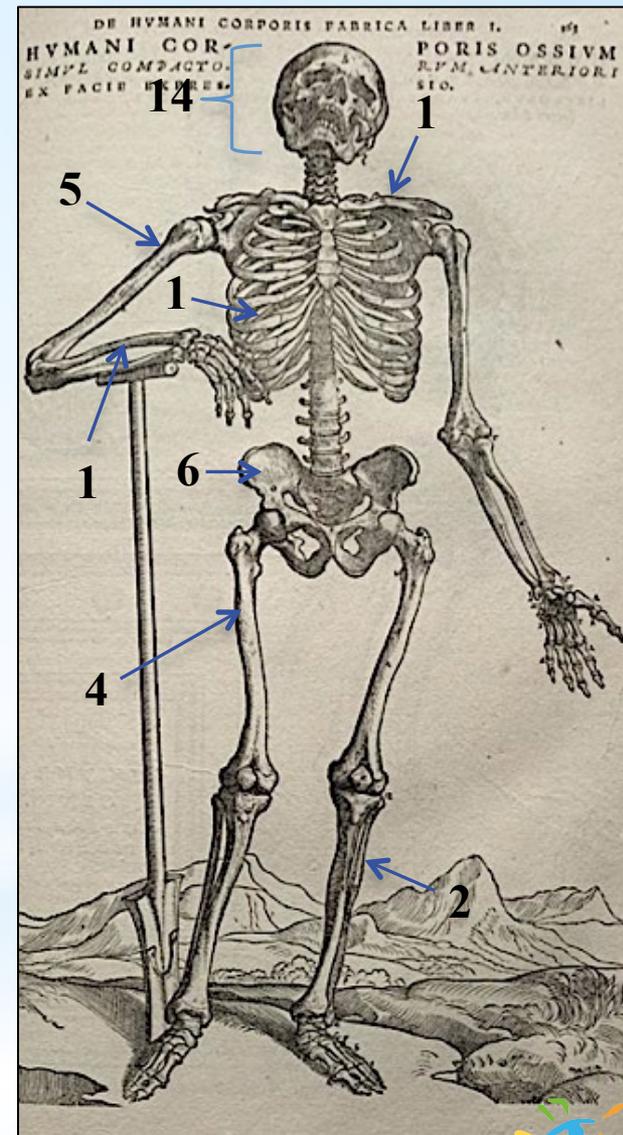
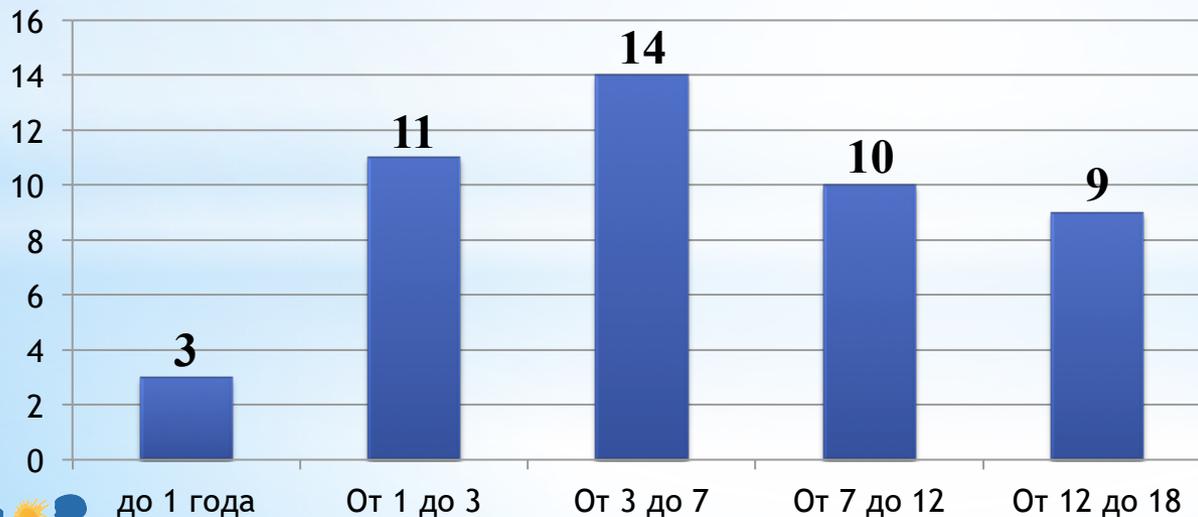
652x



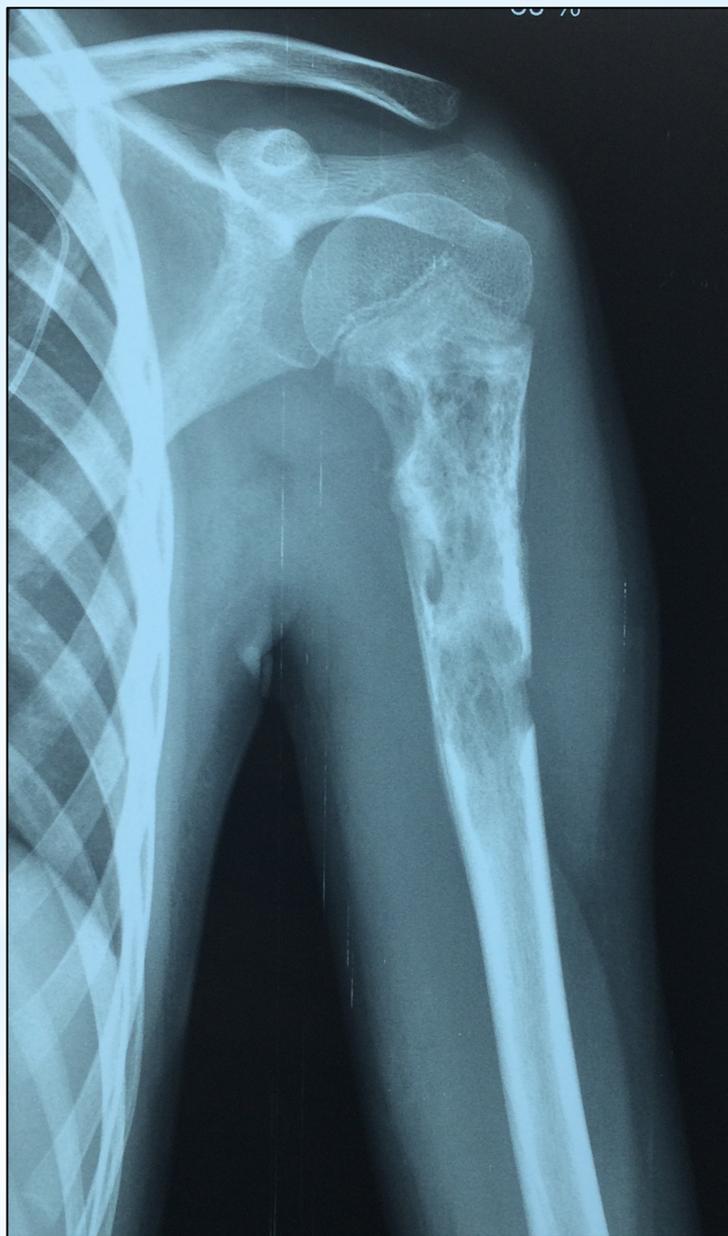
# Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ)

- ✓ 47 случаев
- ✓ Мальчики/Девочки 25/22
- ✓ Возраст от 4 месяцев до 16 лет
- ✓ Монооссальное поражение – 39 случаев (в 4 случаях локализация неизвестна)
- ✓ Полиоссальное поражение – 8 случаев

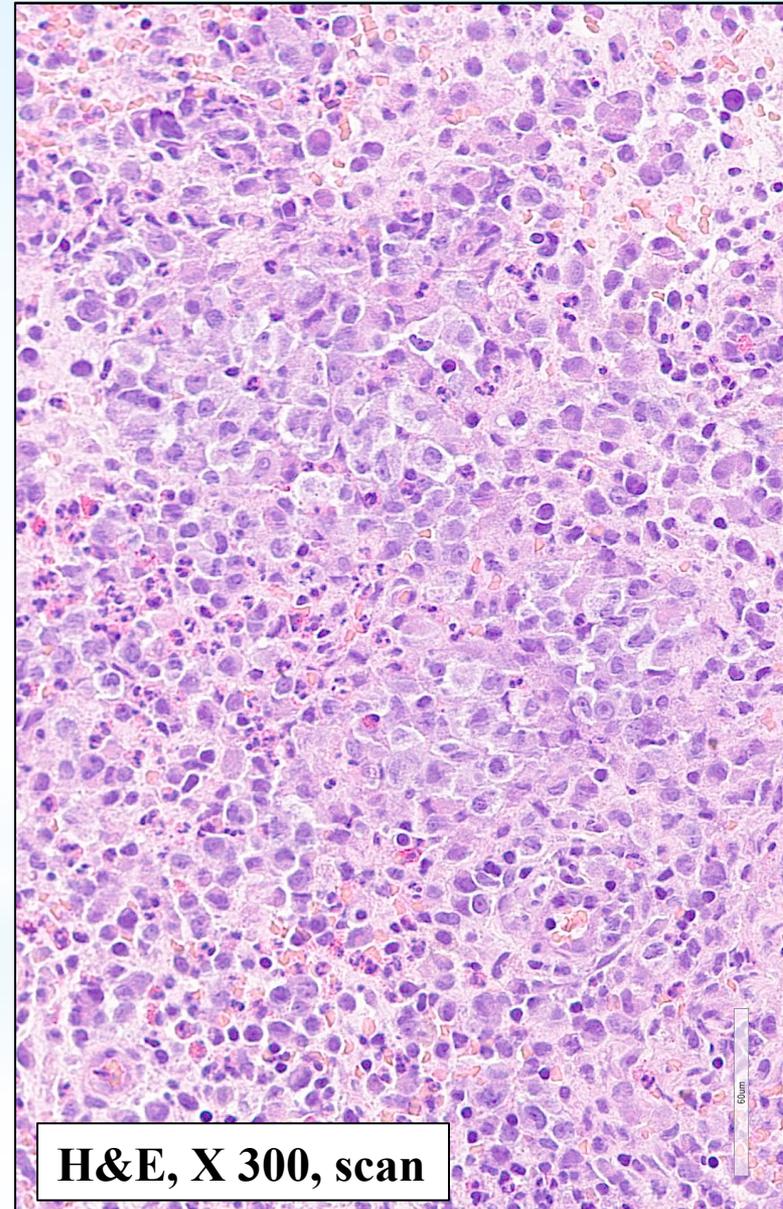
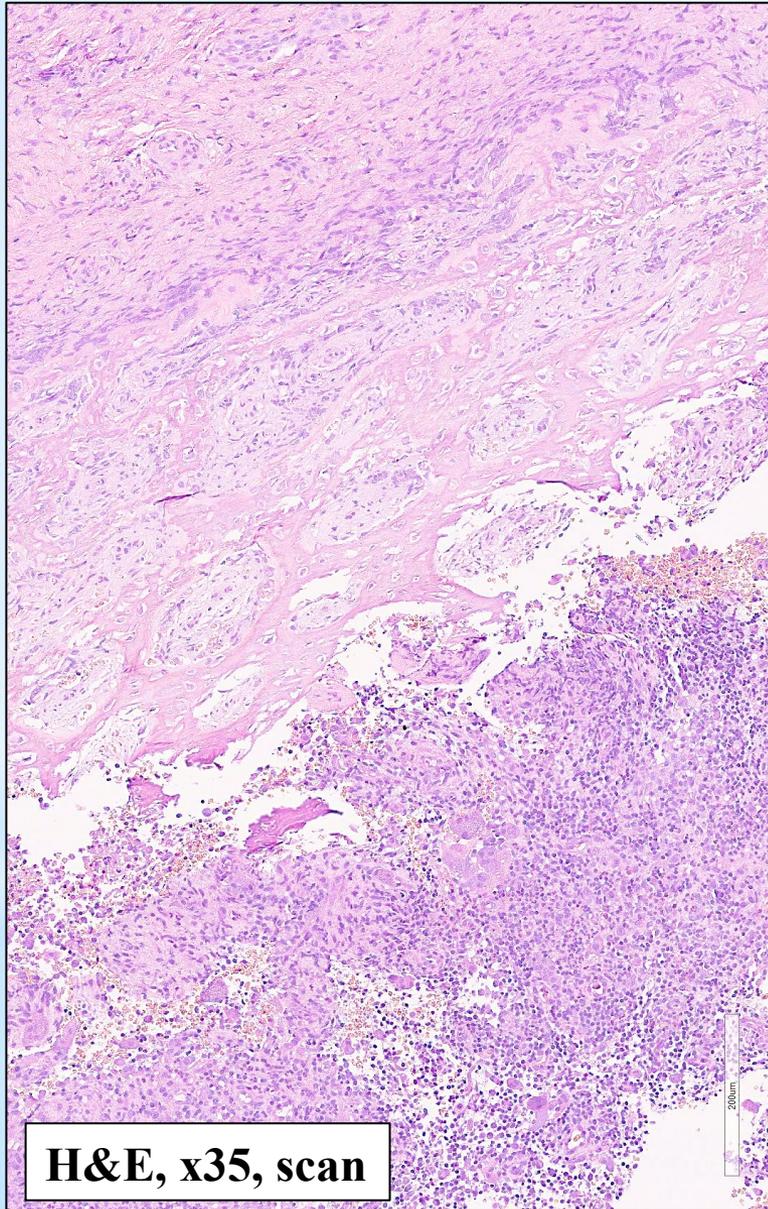
Распределение по возрасту:



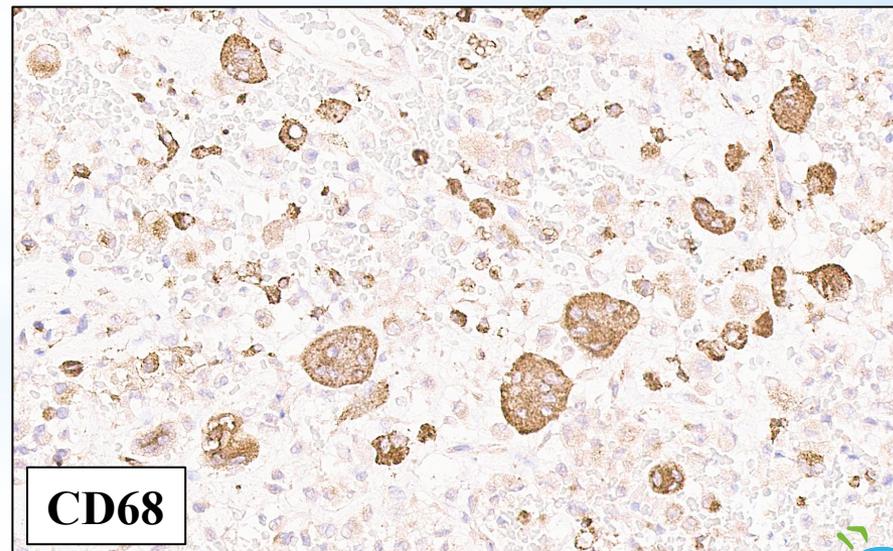
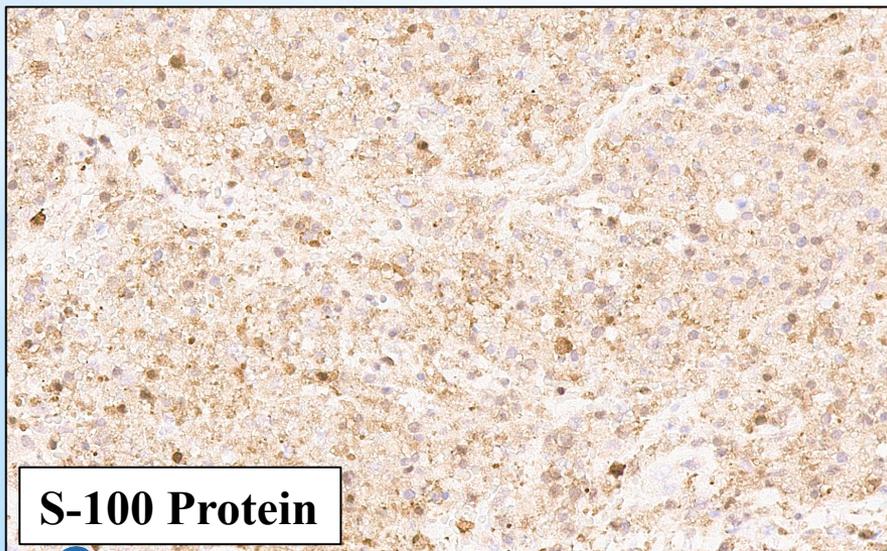
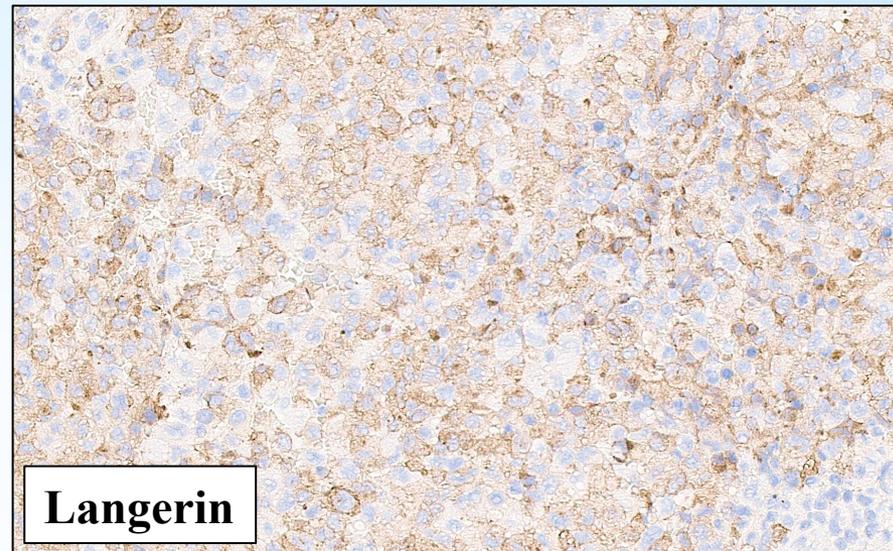
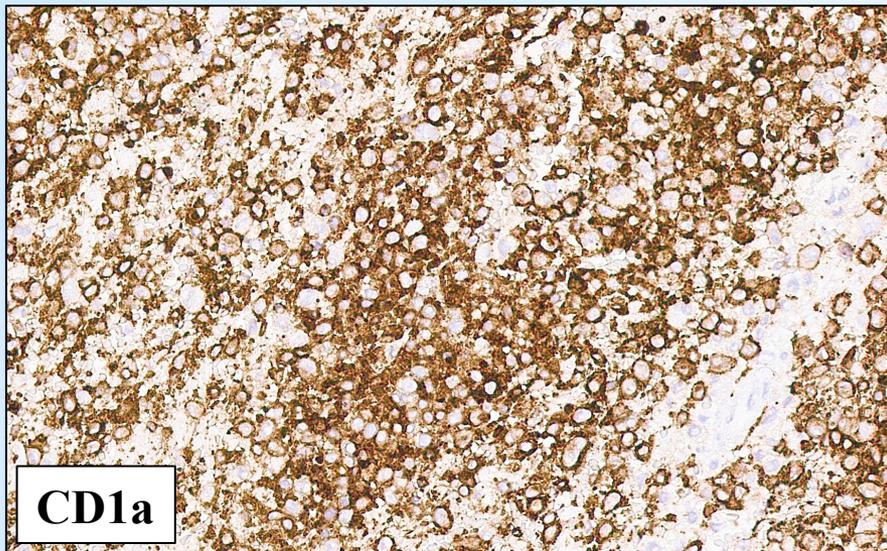
# ГКЛ, лучевая диагностика



# ГКЛ, гистологическое исследование



# ГКЛ, ИГХ исследование



# Хондробластома у детей и подростков

**Хондробластома – доброкачественная хондроид-продуцирующая опухоль, состоящая из хондробластов, как правило, возникающая в эпифизах длинных трубчатых костей, при условии открытых зон роста (незрелый скелет).**

**Составляет 1% среди всех опухолей костей, и от 5 до 9% среди доброкачественных костных опухолей.**

**Чаще регистрируется у подростков (2-я декада), гендерное соотношение в пользу мужского пола с соотношением 2:1.**

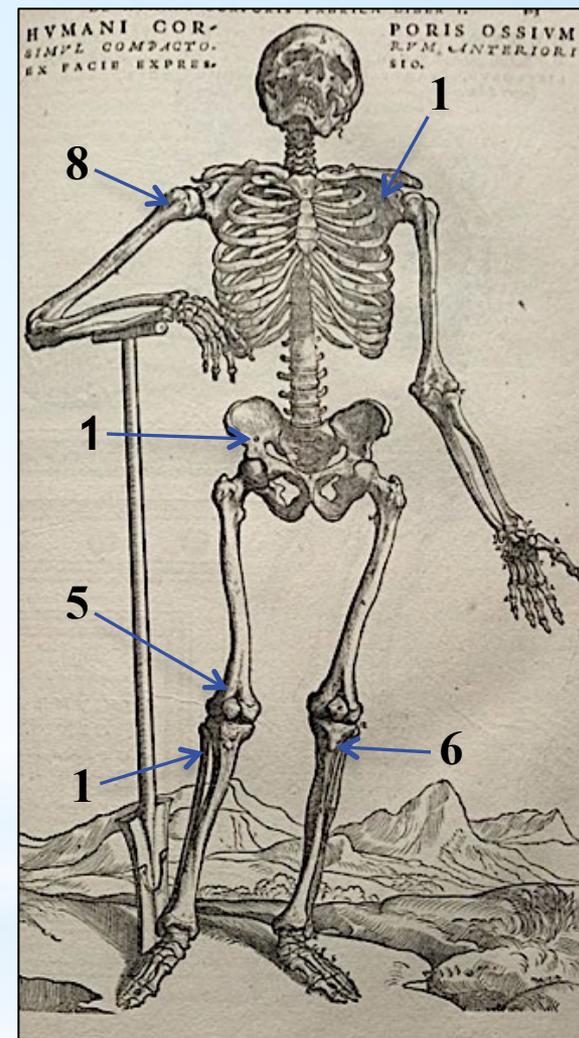
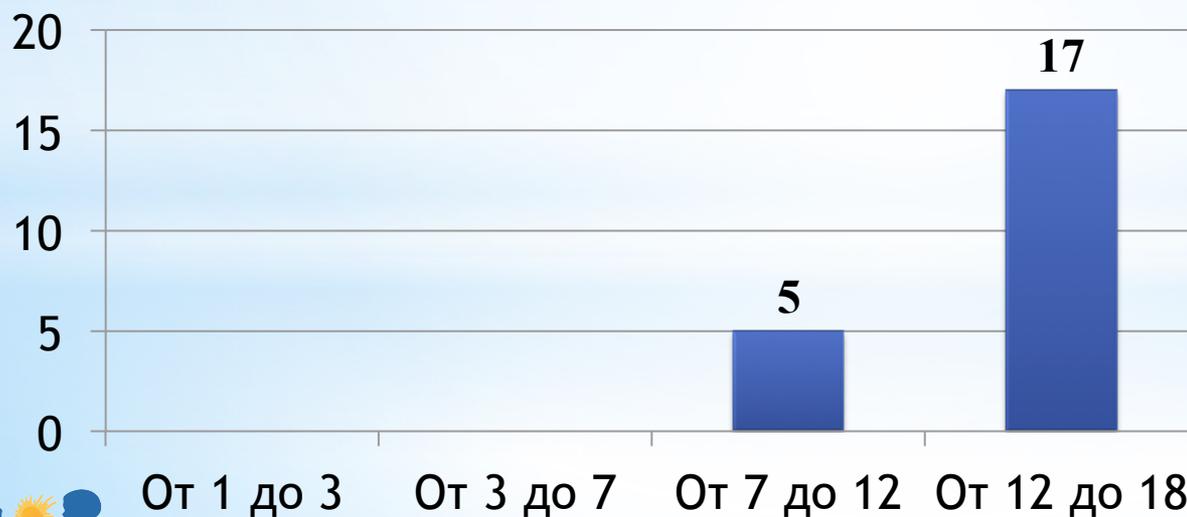
**Самая частая локализация – эпифизы длинных трубчатых костей (проксимальный эпифиз плечевой кости, дистальный бедренной кости и проксимальный эпифиз большеберцовой кости).**



# Хондробластома у детей и подростков

- ✓ 22 случая
- ✓ Мальчики/Девочки 13/9
- ✓ Возраст от 9 до 17 лет
- ✓ Три локальных рецидива (13,6%)

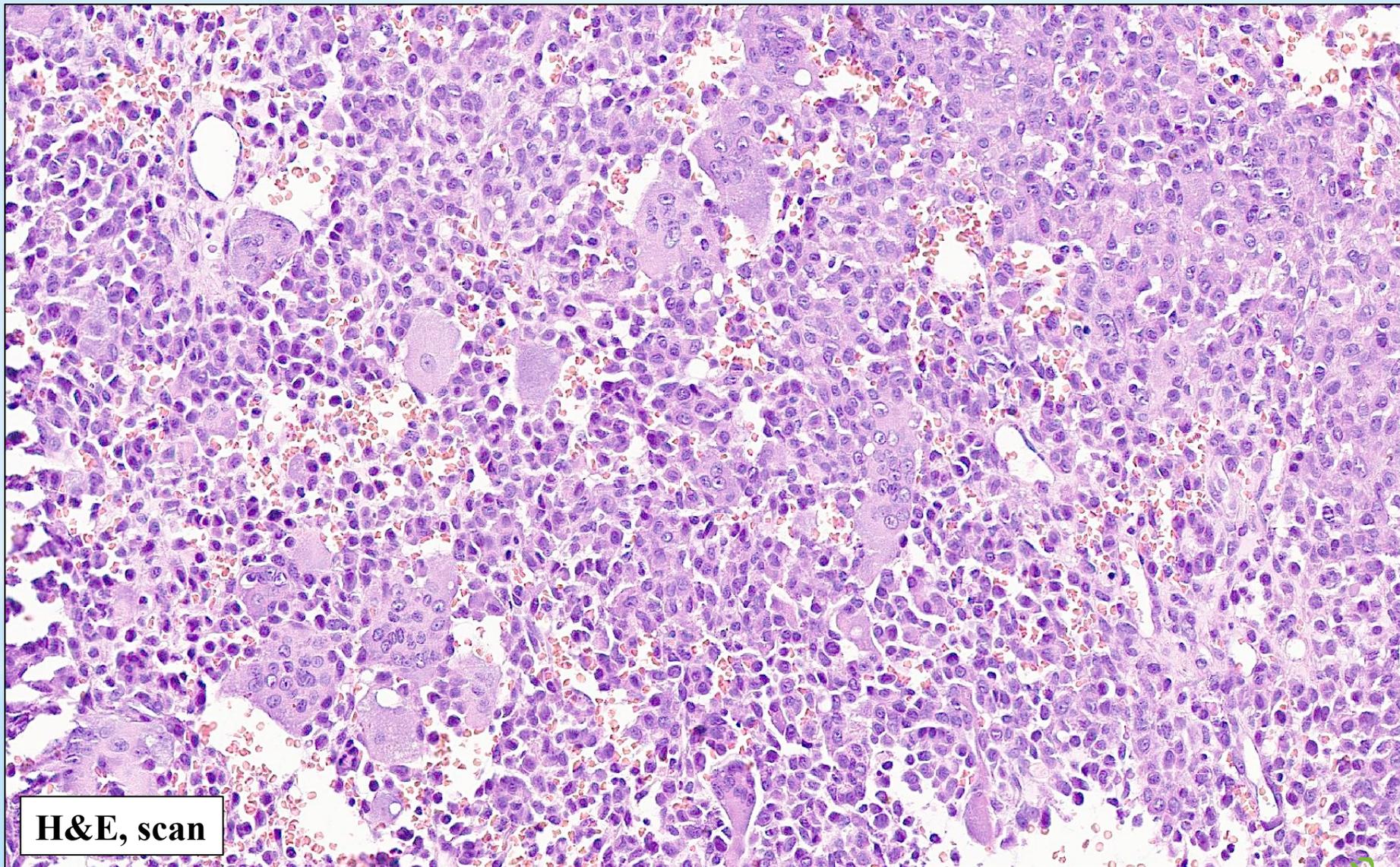
Распределение по возрасту:



# Хондробластома, лучевая диагностика



# Хондробластома, гистологическое исследование



# Хондробластома: **НОВОЕ!**

Europe PMC Funders Group

Author Manuscript

*Nat Genet.* Author manuscript; available in PMC 2013 December 01.

Published in final edited form as:

*Nat Genet.* 2013 December ; 45(12): . doi:10.1038/ng.2814.

## Distinct *H3F3A* and *H3F3B* driver variants define chondroblastoma and giant cell tumour of bone

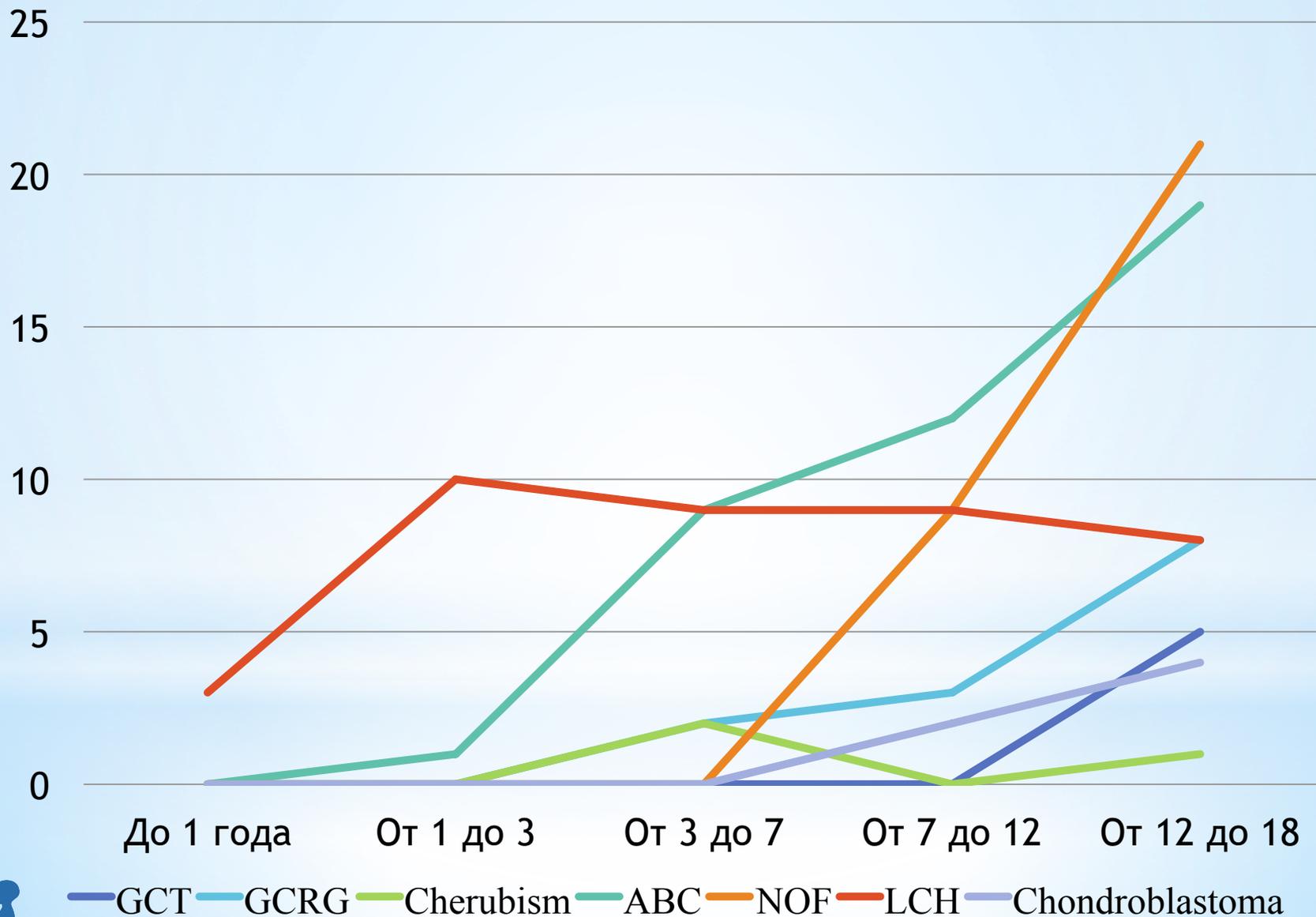
Sam Behjati<sup>#1,2</sup>, Patrick S Tarpey<sup>#1</sup>, Nadège Presneau<sup>3,4</sup>, Susanne Scheipl<sup>3,5</sup>, Nischalan Pillay<sup>3,6</sup>, Peter Van Loo<sup>1,7</sup>, David C Wedge<sup>1</sup>, Susanna L Cooke<sup>1</sup>, Gunes Gundem<sup>1</sup>, Helen Davies<sup>1</sup>, Serena Nik-Zainal<sup>1</sup>, Sancha Martin<sup>1</sup>, Stuart McLaren<sup>1</sup>, Victoria Goodie<sup>1</sup>, Ben Robinson<sup>1</sup>, Adam Butler<sup>1</sup>, Jon W Teague<sup>1</sup>, Dina Halai<sup>6</sup>, Bhavisha Khatri<sup>6</sup>, Ola Myklebost<sup>8</sup>, Daniel Baumhoer<sup>9</sup>, Gernot Jundt<sup>9</sup>, Rifat Hamoudi<sup>3,4</sup>, Roberto Tirabosco<sup>6</sup>, M Fernanda Amary<sup>6</sup>, P Andrew Futreal<sup>1</sup>, Michael R Stratton<sup>1</sup>, Peter J Campbell<sup>1,10,11</sup>, and Adrienne M Flanagan<sup>3,4,6</sup>

Europe PMC Funders Auth

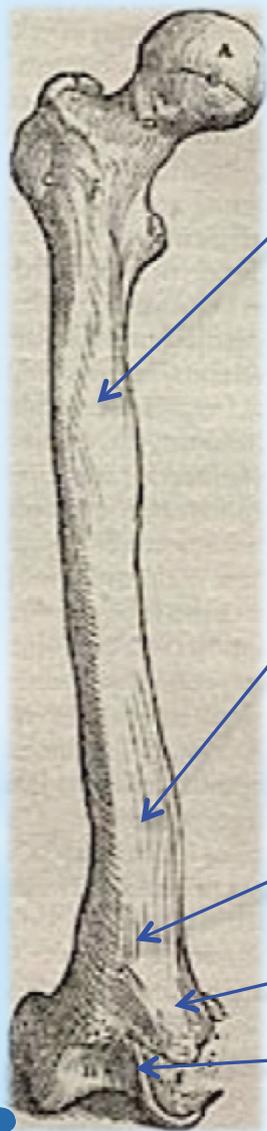
Было показано, что 95% хондробластом (73 из 77) имеют мутацию К36М в **Н3F3В** в одном из двух генов, кодирующих гистон 3.3.



# Распределение ГКП в зависимости от возраста



# Локализация ГКП



Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

ГКРГ

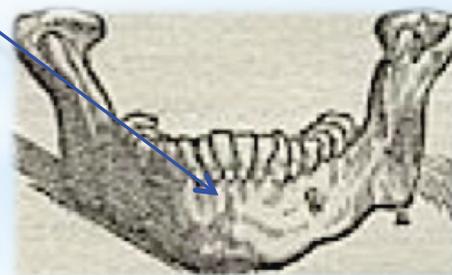
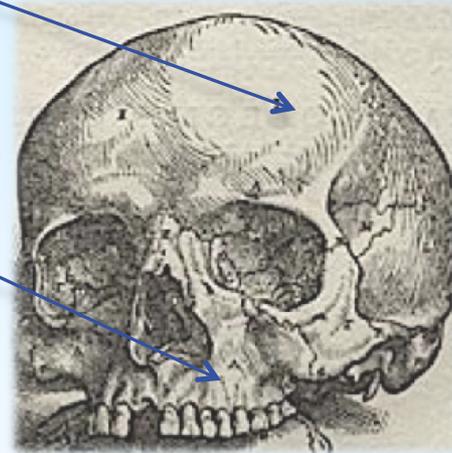
Аневризмальная костная киста

Херувизм

МФД/НОФ

ГКО

Хондробластома

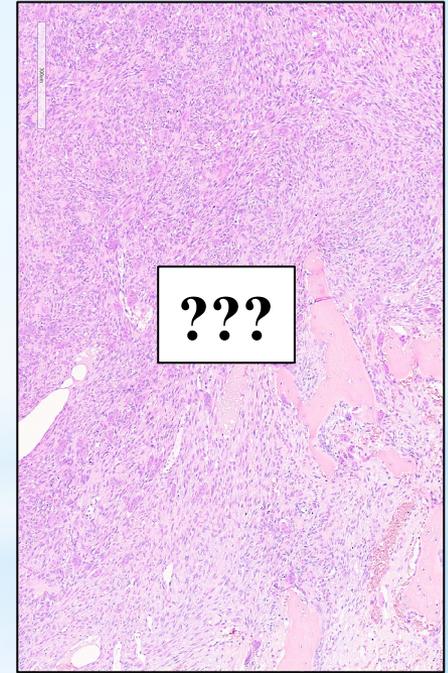
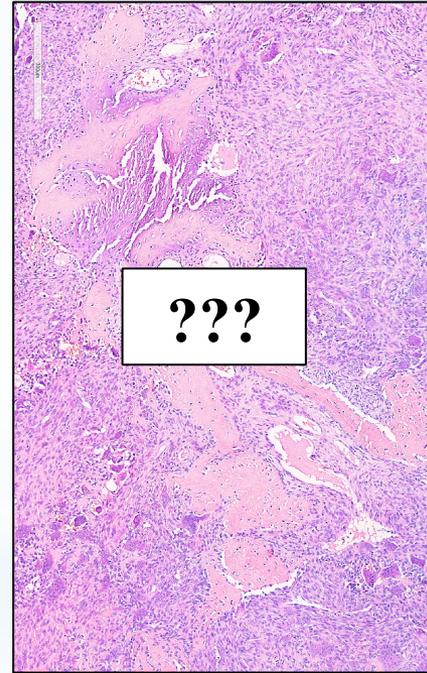
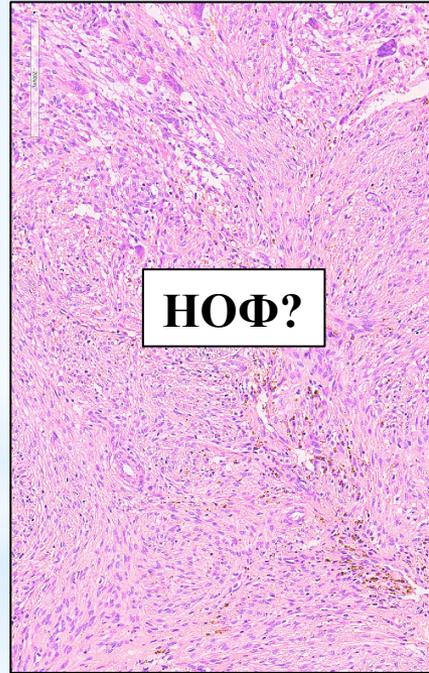
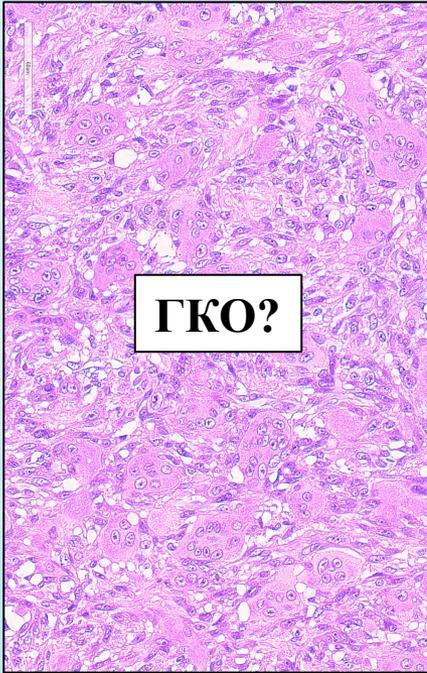


# «Общая» морфология

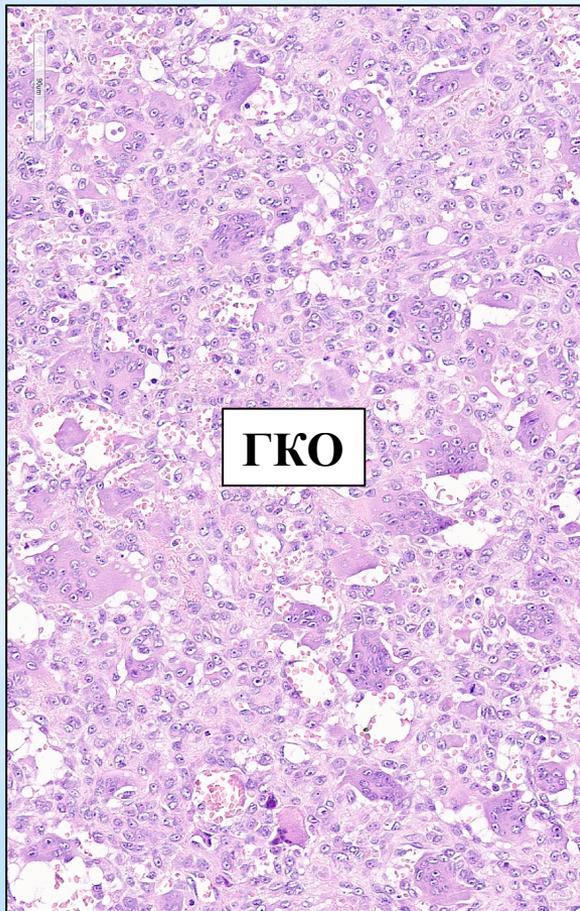
Веретеновидные  
и/или  
моноклеарные клетки



Гигантские многоядерные  
клетки



# Интересные факты



Агрессивное локальное поведение



Похожие характеристики при лучевой диагностике



Неразличимая морфология



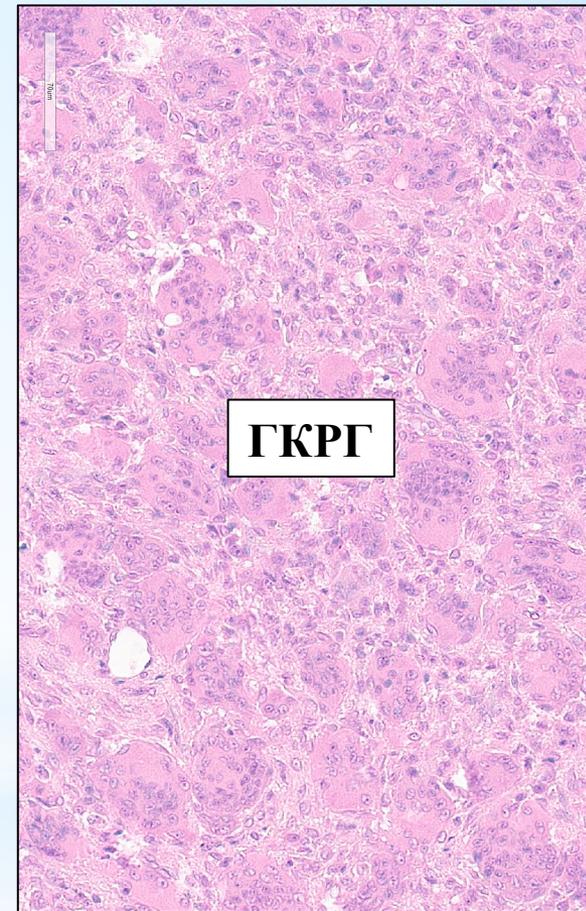
Локальные рецидивы



Обе опухоли p63+



Одна опухоль?



# Проведенные в 2014 году исследования показали

✓ В 92 % ГКО была обнаружена генетическая альтерация НЗ.3.

✓ В 78 случаях ГКРГ данной поломки обнаружено не было.

**Это означает, что ГКО и ГКРГ разные опухоли!**

Head and Neck Pathol (2014) 8:445–453  
DOI 10.1007/s12105-014-0589-6

UPDATE IN GNATHIC PATHOLOGY. GUEST EDITORS: ANGELA CHI, DMD AND JOHN WRIGHT, DDS

## Giant Cell Lesions of the Craniofacial Bones

Adrienne M. Flanagan · Paul M. Speight

Received: 10 October 2014 / Accepted: 5 November 2014 / Published online: 20 November 2014  
© The Author(s) 2014. This article is published with open access at Springerlink.com

### Introduction

Multinucleate giant cells of one type or another are commonly encountered in oral and maxillofacial lesions. These include the common occurrence of foreign-body-type giant cells in some reactive lesions, and giant cells associated with granulomatous inflammation as a consequence of infection. However in these cases the giant cells do not represent the primary pathology. In this brief review, we will focus on lesions that may arise in the jaws and in which osteoclast-like giant cells are a characteristic or defining feature. The classification of this group of lesions remains problematic, because for some lesions, for example, central giant cell granulomas of the jaw, the true nature or cause of the lesions has not been established. In other cases, molecular pathology is now beginning to unravel the pathogenesis of these lesions, and also their relationships to each other. We will not include a discussion of the pathology of hyperparathyroidism except to emphasize that when an osteoclast-rich tumor is encountered within the jaw bones, consideration should be given to the exclusion of hyperparathyroidism. This is usually straightforward based on radiology and appropriate serology.

A. M. Flanagan (✉)  
UCL Cancer Institute, 72 Huntley Street, London, UK  
e-mail: a.flanagan@ucl.ac.uk

P. M. Speight  
School of Clinical Dentistry, University of Sheffield, Sheffield, UK  
e-mail: p.speight@sheffield.ac.uk

### Aneurysmal Bone Cyst

#### General Features

Aneurysmal bone cyst (ABC) is an osteolytic tumor arising in the intramedullary cavity [1]. There are two variants, primary ABC which is characterized by a *USP6* gene rearrangement [2, 3], and secondary ABC which may arise as a reactive process in association with almost any other benign or, less commonly, malignant bone tumor [4]. ABC present as radiolucent lesions with a characteristic ballooning of the cortex, and are most commonly encountered in individuals <30 years of age, although the diagnosis has been confirmed by fluorescent in situ hybridization (FISH) using a break-apart probe for *USP6*, presenting in a 57 year old [2, 5].

Although lesions may recur, the treatment of choice is a conservative procedure, most commonly curettage.

#### Histopathology

ABC is characterized microscopically by a spectrum of features which are present to varying degrees [1, 6]: the tumor may be dominated by cystic spaces which are often blood-filled surrounded by thin septa, in which there may be osteoid deposition, lined by spindle-shaped cells which do not express endothelial cell markers (CD31, CD34 and ERG negative by immunohistochemistry). Solid areas may dominate in some tumors. Osteoclasts are often 'lined up' within the septa and can protrude into the cystic spaces. The osteoid may have a blue hue (blue bone), which is characteristic of this tumor. ABC are also composed to a lesser or greater extent by solid areas of monotonous spindle cells, which can be mitotically active, although the figures are normal in configuration. The tumor cells do not



## Выводы:

- ✓ Несмотря на общепринятые критерии дифференциальной диагностики, ГКП у детей и подростков имеют очень много общего при рентгенологическом и гистологическом исследовании.
- ✓ ГКО встречается крайне редко у детей и подростков.
- ✓ ГКО и ГКРГ имеют локально агрессивное поведение и сопоставимую частоту рецидивов (25% и 21,4% соответственно).
- ✓ Аневризмальная костная киста (особенно, солидный вариант) может быть морфологически идентична ГКРГ, однако, имеет перестройку USP6 гена.
- ✓ **ГКП костей должны дифференцироваться между собой только путем мультидисциплинарного подхода (клинические данные, лучевая диагностика, морфология).**



**ФГБУ «Российская детская клиническая больница» МЗ РФ.**

**ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева МЗ РФ.**

**Спасибо за внимание!**

**Рогожин Дмитрий Викторович**

