

Использование деносумаба при агрессивных формах остеобластомы позвоночника

А.А. Снетков¹, И.Д. Ишкиняев¹, Р.С. Гамаюнов¹, О.М. Романцова², А.В. Гаврилов³, **Г.Н. Мачак¹**

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России; Россия, 127299 Москва, ул. Приорова, 10;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119991 Москва, Ленинские горы, 1, стр. 12

Контакты: Александр Андреевич Снетков isnetkov@gmail.com

Введение. Остеобластома – локально агрессивная доброкачественная опухоль, поражающая кости скелета и чаще всего развивающаяся в позвоночнике. Наибольшие сложности возникают при лечении остеобластомы III стадии по классификации Enneking, характеризующейся быстрым ростом и интра- или экстракомпарментным поражением. Несмотря на применение современных навигационных технологий, интраоперационная ориентация хирурга относительно мягких и костных тканей остается важнейшим фактором успешной абласической резекции патологического очага в случае остеобластомы. Использование деносумаба как неоадьювантного средства способствует более четкой дифференциации опухоли от интактной костной ткани, что упрощает абласическое удаление новообразования. Кроме того, данный препарат может применяться в послеоперационном периоде для снижения риска возникновения рецидива и в случаях нерезектабельных форм опухоли.

Цель исследования – оценить эффективность деносумаба при лечении агрессивной формы остеобластомы позвоночника.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 6 пациентов (5 мужчин, 1 женщина) с агрессивной остеобластомой III стадии по классификации Enneking, получивших лечение на базе 11-го отделения Национального медицинского центра травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова в период с 2021 по 2025 г. Во всех случаях диагноз гистологически подтвержден на этапе биопсии. Опухоль локализовалась на различных уровнях позвоночника: в 2 случаях – в шейном отделе, в 3 – в грудном, в 1 – в крестце. Всем пациентам назначен деносумаб (off-label). Плотность и объем опухоли оценивали по данным компьютерной томографии с использованием программы «Гамма Мультивокс».

Результаты. Анализ основных показателей эффективности лечения показал, что применение деносумаба ассоциируется с увеличением плотности опухоли и заметным снижением болевых ощущений у всех пациентов. Также наблюдается тенденция к незначительному увеличению объема опухоли по данным компьютерной томографии, что может быть связано с улучшением визуализации границ образования из-за склерозирования мягкотканного компонента.

Заключение. Неоадьювантная терапия деносумабом при агрессивных формах остеобластомы показала свою эффективность, что открывает новые перспективы для лечения нерезектабельных и рецидивирующих опухолей.

Ключевые слова: остеобластома, агрессивные формы остеобластомы, неоадьювантная терапия, деносумаб

Для цитирования: Снетков А.А., Ишкиняев И.Д., Гамаюнов Р.С. и др. Использование деносумаба при агрессивных формах остеобластомы позвоночника. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2025;17(2):25–34.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2025-17-2-25-34>

USE OF DENOSUMAB IN AGGRESSIVE SPINAL OSTEOSTASTOMA

A.A. Snetkov¹, I.D. Ishkinyayev¹, R.S. Gamayunov¹, O.M. Romantsova², A.V. Gavrilov³, **G.N. Machak¹**

¹N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia; 10 Priorova St., Moscow 127299, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³Lomonosov Moscow State University; build. 12, 1 Leninskie Gory, Moscow 119991, Russia

Contacts: Alexander Andreevich Snetkov isnetkov@gmail.com

Introduction. Osteoblastoma is a locally aggressive benign tumor affecting skeletal bones and most commonly seen in the spine. Most complications arise during treatment of stage III osteoblastoma per the Enneking classification characterized by fast growth and intra- or extracompartmental lesions. Despite the use of modern navigation technologies, intraoperative orientation of a surgeon relative to the soft and bone tissues remains the most important factor of successful and complete resection of the pathological lesion in case of osteoblastoma. The use of denosumab as a neoadjuvant agent promotes sharper differentiation of the tumor from intact bone tissue which makes tumor resection easier. Additionally, this drug can be used in the postoperative period to decrease the risk of recurrence and for unresectable forms of the tumor.

Aim. To evaluate the effectiveness of denosumab in the treatment of aggressive spinal osteoblastoma.

Materials and methods. The results of treatment of 6 patients (5 men, 1 woman) with aggressive stage III osteoblastoma per the Enneking classification who received treatment at the 11th Division of the National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics named after N.N. Priorov between 2021–2025 were analyzed. In all cases, diagnosis was histologically confirmed at the biopsy stage. Tumors were located at different levels of the spine: in 2 cases, in the cervical spine; in 3 cases, in the thoracic spine; and in 1 case, in the sacrum. All patients were prescribed denosumab (off-label). Density and volume of the tumor was evaluated using computed tomography and Gamma Multivox software.

Results. Analysis of the main effectiveness endpoints showed that the use of denosumab is associated with increased tumor density and significant decrease of pain in all patients. Additionally, a trend towards increased tumor volume per computed tomography was observed which can be explained by improved visualization of the tumor margins due to sclerotization of the soft-tissue component.

Conclusion. Neoadjuvant therapy with denosumab showed its effectiveness in aggressive osteoblastomas which opens new options for treatment of unresectable and recurrent tumors.

Keywords: osteoblastoma, aggressive osteoblastoma, neoadjuvant therapy, denosumab

For citation: Snetkov A.A., Ishkinyayev I.D., Gamayunov R.S. et al. Use of denosumab in aggressive spinal osteoblastoma. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2025;17(2):25–34. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2219-4614-2025-17-2-25-34>

Введение

Остеобластома относится к локально агрессивным доброкачественным опухолям, поражающим кости скелета и составляет 1 % всех первичных опухолей кости [1–2]. Чаще всего эта патология возникает в подростковом возрасте. В 36 % случаев остеобластома локализуется в позвоночнике и поражает преимущественно его задние элементы [3–5].

Существуют различные методы лечения данной патологии, такие как радиочастотная абляция (РЧА), лучевая терапия, химиотерапия и хирургическое вмешательство. По данным литературы, РЧА показала высокую эффективность, особенно при небольшом размере очага [6, 7]. Тем не менее данный метод может применяться только при доступной локализации опухоли и четко очерченных границах новообразования, что препятствует его использованию при агрессивных поражениях [8, 9]. Целесообразность проведения химио- и лучевой терапии остается спорным моментом в связи с отсутствием доказательств их эффективности (в том числе подтверждения уменьшения частоты развития рецидивов) [2, 9].

Основным методом лечения остеобластомы является резекция опухоли [1–5, 9, 10]. Несмотря на доброкачественную природу этого новообразования, по данным литературы, частота возникновения реци-

вов после хирургического лечения достигает 25 % [1, 5]. Наибольшие сложности в лечении наблюдаются при остеобластоме III стадии (по классификации Enneking), характеризующейся быстрым ростом и интра- или экстракомпаратментным поражением. Частота возникновения рецидива после хирургического лечения в таких случаях достигает 50 % [5, 11]. Одной из главных задач хирургов является точное разграничение опухоли и интактной костной ткани пациента. Это связано с тем, что остеобластома обладает полиморфизмом: она может представлять собой округлый очаг с четкими контурами или неоднородное образование с выраженным мягкотканым компонентом. Такое различие имеет критическое значение при выборе тактики хирургического вмешательства, особенно если опухоль располагается в позвоночнике. Несмотря на применение современных навигационных технологий, интраоперационная ориентация хирурга относительно мягких и костных тканей остается важнейшим фактором успешной и абластичной резекции патологического очага при остеобластоме.

В последние годы опубликовано несколько работ, посвященных применению деносунаба при остеобластомах III стадии по классификации Enneking [9, 12–16]. Деносунаб представляет собой человеческие моноклональные антитела к лиганду рецептора активатора

ядерного фактора каппа β (RANKL). RANKL, в свою очередь, экспрессируется остеобластами и необходим для образования остеокластов. Терапия деносумабом снижает количество остеокластов, что приводит к уменьшению костной резорбции и мягкотканного компонента опухоли. Использование этого препарата как неoadъювантного средства способствует более четкой дифференциации опухоли от интактной костной ткани, что упрощает проведение абластичного удаления опухоли. Кроме того, деносумаб может применяться в послеоперационном периоде для снижения риска развития рецидива в случаях нерезектабельных форм опухоли. В настоящее время доказаны эффективность и безопасность применения данного препарата при остеопорозе, гигантоклеточной опухоли, аневризальной костной кисте и метастатическом поражении костной ткани [17–23]. Использование деносумаба при лечении агрессивных остеобластом недостаточно изучено, однако в таких случаях его используют зачастую в качестве off-label терапии. Решение о назначении этого препарата принимается после консилиума, в который входят специалисты травматолого-ортопедического и онкологического профилей.

Цель исследования — оценить эффективность деносумаба при лечении агрессивной формы остеобластомы позвоночника.

Материалы и методы

Проанализированы результаты лечения 6 пациентов (5 мужского, 1 женского пола) с агрессивной остеобластомой III стадии по классификации Enneking, получивших лечение на базе 11-го отделения Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова в период с 2021 по 2025 г. Во всех случаях диагноз гистологически подтвержден на этапе биопсии. Пациентам назначали деносумаб (off-label), при этом схема лечения предусматривала введение 120 мг препарата подкожно 1 раз в неделю. Инъекции проводились в 1, 8, 15 и 28-й дни, далее поддерживающая доза составляла 120 мг 1 раз в 28 дней [19].

По данным компьютерной томографии (КТ) оценивали плотность и объем опухоли. Для измерения ее плотности применяли усредненные данные, выраженные в единицах Хаунсфилда. В целях повышения эффективности оценки терапии остеобластом разработан специальный модуль в программе АРМ врача-диагноста «Гамма Мультивокс» (ГК «Гаммамед», Россия). Этот модуль позволяет анализировать результаты лечения на основании данных КТ. Дополнительно с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) оценивали интенсивность болевого синдрома. Неврологический статус пациентов определяли при их поступлении в стационар и в ходе дальнейшего наблюдения в соответствии с классификацией Frankel [24].

Для оценки статистической значимости изменений основных показателей лечения, таких как плотность и объем опухоли, интенсивность болевого симптома, использовали односторонний тест Уилкоксона. Данный метод выбран с учетом размера выборки и ожиданий относительно направления изменений каждого параметра. Статистический анализ проводили с помощью языка программирования Python и пакета SciPy версии 1.11.4.

Результаты

Основными симптомами, наблюдаемыми у больных с остеобластомой, являлись боль и неврологический дефицит, вызванный стенозом позвоночного канала из-за опухоли. Большинство пациентов обращались за помощью к неврологу или ортопеду; им назначали консервативную терапию с использованием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), приносившую временное облегчение симптомов. По данным КТ и магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены характерные признаки остеобластомы. Во всех случаях отмечались сложные локализация опухоли и ее дифференцировка относительно окружающих тканей, преобладание литического компонента, а также близкое расположение невралгических структур и сосудов (при локализации опухоли в шейном отделе позвоночника опухоль окружала канал позвоночной артерии).

Деносумаб применяли для решения нескольких задач: как основной метод лечения при нерезектабельных опухолях, для подготовки к хирургическому вмешательству и для снижения риска развития рецидива заболевания после хирургического лечения.

Применение деносумаба как основного метода лечения при нерезектабельных опухолях

В 2 случаях мы решили применить деносумаб, поскольку проведение en-bloc-резекции без развития осложнений было невозможно из-за больших размеров опухоли и ее неудачного расположения относительно невралгических структур и сосудов.

Клинический случай 1

Пациент К., 8 лет, с жалобами на боль в грудном отделе позвоночника. Через 2 мес с момента возникновения болевого синдрома стал отмечать нарастание неврологической симптоматики. Неврологический статус по шкале Frankel соответствовал классу C. По данным МРТ и КТ выявлено новообразование позвонка Th9 с формированием стеноза позвоночного канала. Клинико-рентгенологическая картина соответствовала остеобластоме III стадии по классификации Enneking с преобладанием литического компонента. Объем опухоли по классификации Weinstein–Boriani–Biagini (WBB) — 4–12; A–D (рис. 1, а–в).

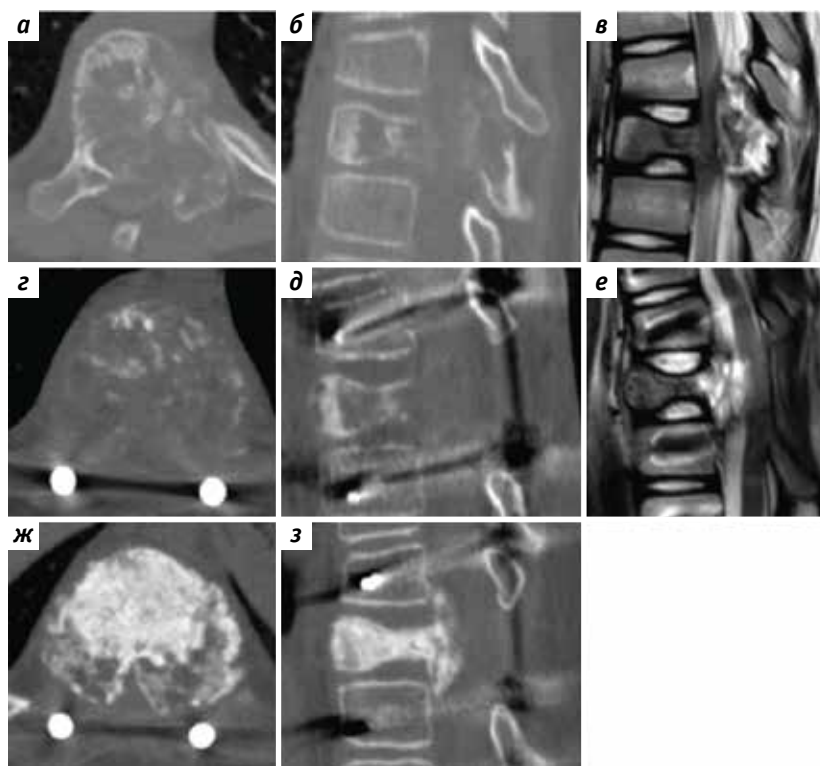


Рис. 1. Результаты исследований: компьютерная томография (КТ) (а, б) и магнитно-резонансная томография (МРТ) (в) позвонка Th9 – остеобластома позвонка с формированием стеноза позвоночного канала на момент возникновения неврологической симптоматики; КТ (г–д) и МРТ (е) позвонка Th9 после проведения декомпрессии позвоночного канала – увеличение объема опухоли, тотальное поражение тела позвонка; КТ позвонка Th9 после 5 введений деносумаба (ж–з)

Fig. 1. Examination results: computed tomography (CT) (а, б) and magnetic resonance imaging (MRI) (в) of the Th9 vertebra: osteoblastoma of the vertebra with stenosis of the spinal canal at the time of onset of neurologic symptoms; CT (г–д) and MRI (е) of the Th9 vertebra after spinal canal decompression: increased tumor volume, vertebral body is fully affected; CT of the Th9 vertebral after 5 denosumab administrations (ж–з)

В связи со стенозом позвоночного канала и быстро прогрессирующими клиническими проявлениями нижнего парапареза пациенту выполнены декомпрессия позвоночного канала путем ламинэктомии позвонка Th9, транспедикулярная фиксация позвоночника на уровне Th7–Th11. Результаты гистологического исследования подтвердили диагноз «агрессивная остеобластома позвонка Th9». После декомпрессии клинические проявления парапареза регрессировали (класс D по шкале Frankel), но болевой синдром сохранялся (рис. 1, г–е).

С учетом больших размеров опухоли, наличия мягкотканного компонента и плохой дифференцировки костных структур от магистральных сосудов и содержимого позвоночного канала пациенту назначена терапия деносумабом (off-label) с целью сокращения объема литического компонента и замедления роста опухоли.

После 5 введений препарата по результатам КТ выявлена выраженная положительная динамика за счет увеличения костной плотности патологического очага и появления дифференцировки контуров опухоли от окружающих интактных мягких тканей (рис. 1, ж, з). Состояние пациента улучшилось: выраженность болевого синдрома уменьшилась, наблюдалось полное восстанов-

ление функции нижних конечностей. В ходе дальнейшей терапии проявления нижнего парапареза полностью регрессировали, болевой синдром купирован.

Клинический случай 2

Пациент II., 19 лет, с остеобластомой III стадии по классификации Enneking (объем опухоли по классификации WBB – 1–2, 7–12 A–D) (рис. 2, а–в). У больного не наблюдалось неврологического дефицита, несмотря на признаки фораминального стеноза позвоночного канала по данным КТ и МРТ. Результаты гистологического исследования подтвердили диагноз «агрессивная остеобластома позвонков C5–C6».

В связи с плохой дифференцировкой опухоли по отношению к окружающим тканям, близостью расположения нервных структур и левой позвоночной артерии выполнение en-bloc-резекции без осложнений было невозможно. На консилиуме принято решение о проведении терапии деносумабом. После 6 введений препарата болевой синдром полностью купирован, пациент больше не принимал НПВС. По данным КТ литический компонент практически устранен, дифференцировка по отношению к окружающим тканям улучшилась (рис. 2, г–е).

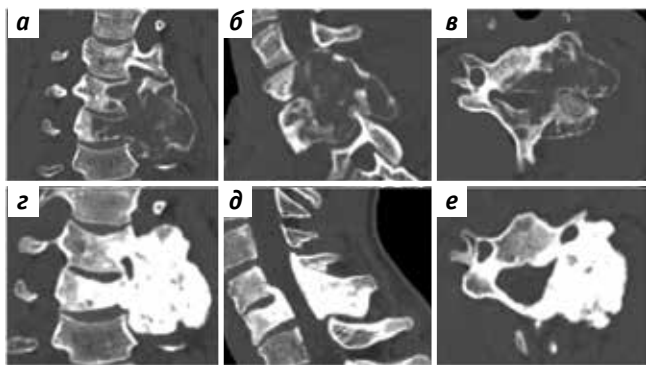


Рис. 2. Компьютерная томография шейного отдела позвоночника: а–в – остеобластома позвонков С5–С6 до терапии деносумабом. Опухоль окружает канал позвоночной артерии и прорастает в спинномозговой канал. В связи с преобладанием мягкотканного компонента сложно дифференцировать опухоль относительно интактной ткани, близлежащих сосудов и нервных структур; г–е – состояние после 6 введений препарата. Отмечена положительная динамика: литический компонент полностью отсутствует, опухоль легко выделяется от канала позвоночной артерии и спинномозгового канала

Fig. 2. Computed tomography of the cervical spine: а–в – osteoblastoma of the C5–C6 vertebra prior to denosumab therapy. The tumor surrounds the spinal artery canal and grows into the spinal canal. Due to predominance of the soft-tissue component, it is hard to differentiate tumor relative to intact tissue, neighboring vessels and neural structures; г–е – condition after 6 administrations of the drug. Positive dynamics are observed: lytic component is completely absent, the tumor is easily separated from the spinal artery canal and spinal canal

Применение деносумаба перед хирургическим вмешательством

В ряде случаев мы применили деносумаб для подготовки к хирургическому вмешательству.

Клинический случай 3

Пациент О., 15 лет, с жалобами на боль в области крестца и копчика. По данным КТ и МРТ выявлен патологический очаг в области позвонка S4 (рис. 3, а–в).

По месту жительства проведена биопсия опухоли и дважды предпринята попытка ее удаления, однако после неудачных операций болевой синдром усилился. В ходе повторной КТ, проведенной через 4 мес, отмечены рост опухоли и формирование литического очага; клинкорентгенологическая картина соответствовала остеобластоме III стадии по классификации Enneking, объем опухоли по классификации WBB – 1–2, 9–12 A–D (рис. 3, г–е).

Пациенту назначен деносумаб. Через 1 мес (4 введения препарата) больной отметил выраженное снижение болевого синдрома до 2 баллов по ВАШ, в связи с чем НПВС были отменены. Через 2 мес от начала терапии по данным КТ выявлены увеличение костной плотности, отсутствие литического очага и улучшение дифференцировки опухоли относительно близлежащих тканей (рис. 3, ж–и).

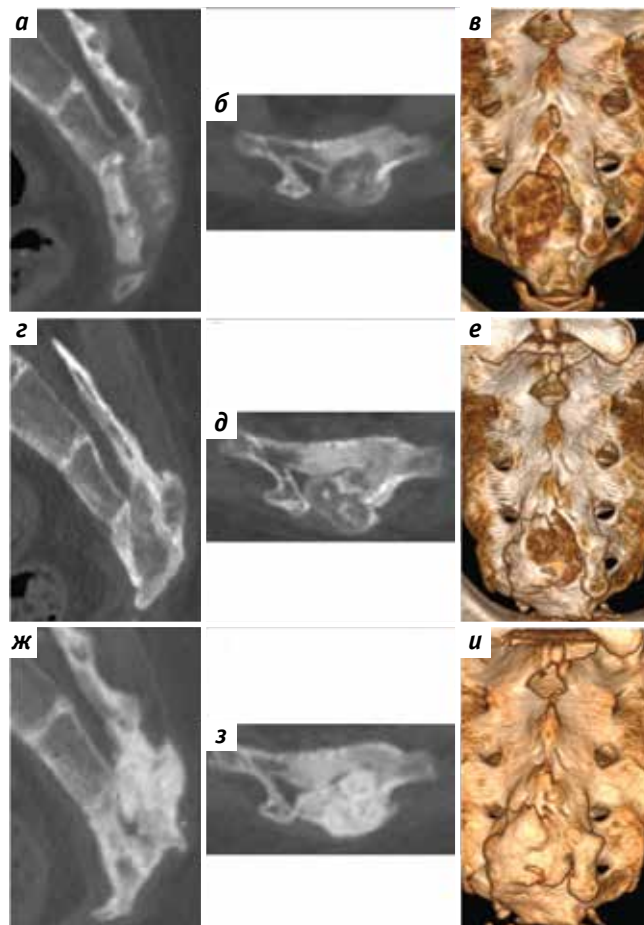


Рис. 3. Компьютерная томография крестца: а–в – остеобластома позвонка S4 до лечения. Отмечаются преобладание литического компонента и прорастание опухоли в спинномозговой канал; г–е – состояние через 4 мес после хирургического вмешательства по месту жительства. Отмечен продолженный рост опухоли; ж–и – состояние после 5 введений деносумаба

Fig. 3. Computed tomography of the sacrum: а–в – osteoblastoma of the S4 vertebra prior to treatment. Predominance of the lytic component and tumor growth into the spinal canal are observed; г–е – condition 4 months after surgical intervention at the place of residence. Continued tumor growth is observed; ж–и – condition after 5 administrations of denosumab

После курса терапии пациенту выполнено удаление остеобластомы. Интраоперационно удалось дифференцировать опухоль от нервов и интактной костной ткани, что облегчило ее выделение и позволило провести абластичное удаление без осложнений (рис. 4, а–д).

После операции для минимизации риска развития рецидива опухоли также назначен деносумаб в режиме off-label в дозе 120 мг 1 раз в 28 дней в течение 6 мес. Болевой синдром полностью купирован, признаков рецидива не выявлено.

Применение деносумаба для снижения риска развития рецидива опухоли

Как описывалось выше, одна из задач применения деносумаба при остеобластомах – снижение риска

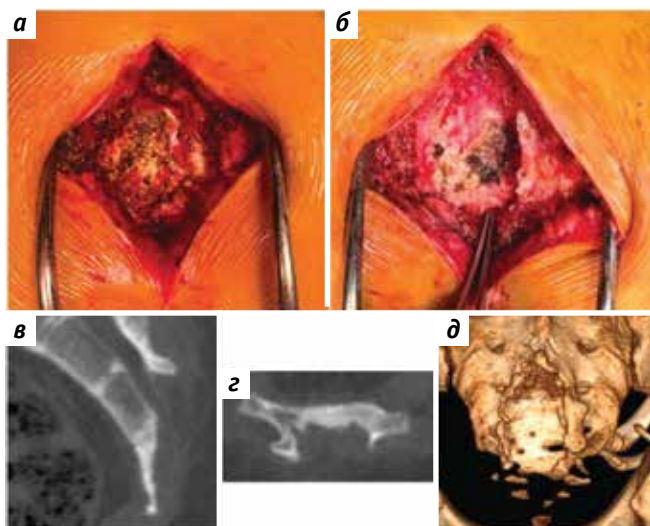


Рис. 4. Вид операционной раны до (а) и после (б) удаления остеобластомы и состояние после абластичного удаления опухоли по данным компьютерной томографии (в–д)

Fig. 4. Surgical wound before (a) and after (b) osteoblastoma resection and condition after complete tumor resection per computed tomography data (v–d)

возникновения рецидива опухоли. Представляем клинический случай такой терапии.

Клинический случай 4

Пациент А., 17 лет, с жалобами на боли в шейном отделе позвоночника и правой верхней конечности. По данным КТ и МРТ выявлена агрессивная остеобластома позвон-

ка С6; объем опухоли по классификации WBB – 2–5 A–D (рис. 5, а–в). Данные гистологического исследования подтвердили диагноз.

По данным КТ визуализированы интимное прилегание опухоли к правой позвоночной артерии, сдавление корешка С6 с формированием нейропатии. Опухоль поражала 3 опорные колонны позвоночника по классификации F. Denis. Принято решение о двухэтапном хирургическом вмешательстве. Первый этап включал наложение гало-аппарата, дорзальную стабилизацию позвоночника на уровне С5–С7 трансартикулярной системой, декомпрессию невралгических структур и канала правой позвоночной артерии путем резекции опухоли с аутопластикой ребром задних элементов позвонка С6. На 2-м этапе выполняли вентральную корпоректомию позвонка С6 с опухолью и межпозвоночную корпородез ауторребром С5–С7 (рис. 5, г–е).

Через 1 год после операции выявлен рецидив опухоли (рис. 5, ж–и). Отмечен болевой синдром в области шеи и правой верхней конечности интенсивностью до 6 баллов по ВАШ. Выполнено повторное удаление опухоли из переднего и заднего доступов (рис. 6, а). В связи с высоким риском развития рецидива назначена терапия деносумабом.

Через 3 мес после начала консервативной терапии болевой синдром и клинические проявления нейропатии корешка С6 регрессировали полностью. По данным КТ отмечено увеличение костной плотности остаточных элементов опухоли (рис. 6, б).

Результаты анализа основных показателей эффективности лечения свидетельствуют о том, что применение деносумаба ассоциируется с увеличением

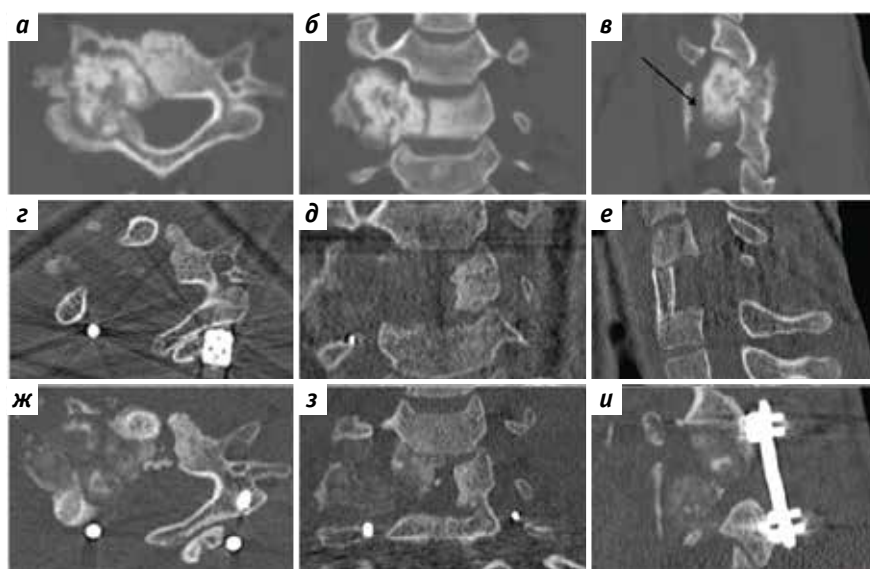


Рис. 5. Компьютерная томография шейного отдела позвоночника: а–в – остеобластома позвонка С6 до лечения. Отмечается прорастание опухоли в канал правой позвоночной артерии; г–е – состояние после двухэтапного хирургического лечения; ж–и – состояние через 1 год после хирургического вмешательства. Рецидив опухоли

Fig. 5. Computed tomography of the cervical spine: а–в – osteoblastoma of the C6 vertebra prior to treatment. Tumor growth into the right spinal artery canal is observed; г–е – condition after two-stage surgical treatment; ж–и – condition 1 year after surgical interventions. Tumor recurrence

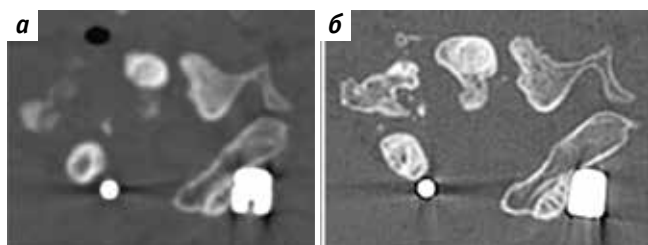


Рис. 6. Компьютерная томография шейного отдела позвоночника: а – остеобластома позвонка С6, состояние после хирургического вмешательства по поводу рецидива опухоли. Отмечаются остаточные элементы опухоли, которые плохо дифференцируются относительно близлежащих тканей из-за преобладания мягкотканного компонента; б – состояние после 7 введений деносумаба. Литический компонент отсутствует, наблюдается лучшая дифференцировка остаточных элементов опухоли относительно других тканей. Данных, свидетельствующих о продолженном росте опухоли, нет

Fig. 6. Computed tomography of the cervical spine: а – osteoblastoma of the C6 vertebra after surgical intervention due to tumor recurrence. Residual tumor elements are visible which are poorly differentiated from neighboring tissues due to predominance of the soft-tissue component; б – condition after 7 administrations of denosumab. The lytic component is absent, better differentiation of residual tumor components relative to other tissues is observed. Data does not show continued tumor growth

плотности опухоли и заметным снижением болевых ощущений у всех 6 пациентов (табл. 1, рис. 7, а, б). Также наблюдалась тенденция к незначительному увеличению объема опухоли по данным КТ, что может быть связано с улучшением визуализации границ образования из-за оссификации мягкотканного компонента (рис. 7, в).

Результаты одностороннего теста Уилкоксона подтверждают статистическую значимость наблюдаемых изменений, однако небольшой размер выборки ($n = 6$) ограничивает их достоверность. Одинаковая направленность изменений у всех пациентов убедительно свидетельствует о том, что деносуаб способствует повышению плотности остеобластомы и улучшению дифференцировки опухоли относительно близлежащих тканей, а также уменьшению болевого симптома.

Обсуждение

Агрессивная форма остеобластомы III стадии по классификации Enneking сопряжена с высоким риском

Таблица 1. Результаты терапии деносумабом (off-label) при остеобластоме позвоночника

Table 1. Results of denosumab therapy (off-label) in spinal osteoblastoma

Пациент Patient	Среднее значение единиц Хаунсфилда Average Hounsfield unit value		Объем опухоли, см ³ Tumor volume, cm ³		Интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале, баллы Pain intensity per the visual analogue scale, score		Количество введений Number of administrations
	до терапии prior to therapy	после терапии after therapy	до терапии prior to therapy	после терапии after therapy	до терапии prior to therapy	после терапии after therapy	
1	310	773	8,6	9,3	6	1	5
2	198	1102	35,2	37,5	6	0	7
3	131	554	25,8	27,2	5	0	7
4	174	669	4,9	4,9	5	0	7
5	147	734	11,5	12,3	6	0	5
6	156	813	14,6	15,2	7	0	5

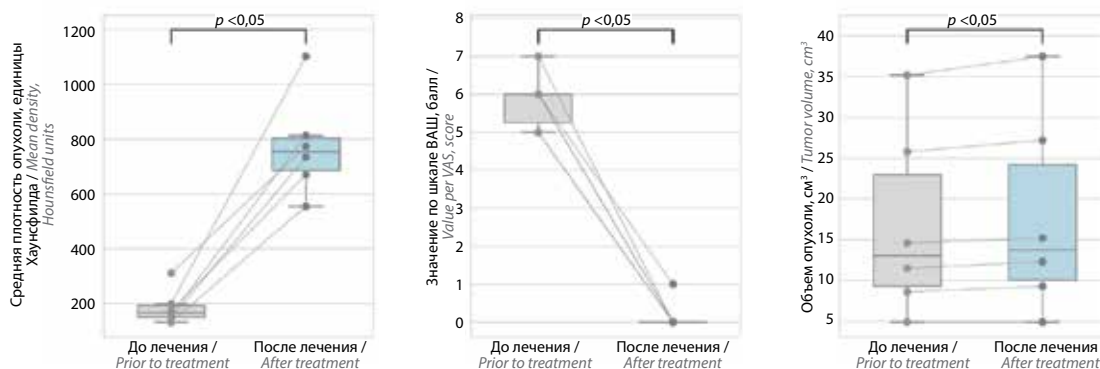


Рис. 7. Изменение основных характеристик опухоли до и после лечения с применением деносумаба в режиме off-label: а – средняя плотность опухоли (единицы Хаунсфилда); б – интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); в – объем опухоли (см³). Значение p указано на основании одностороннего теста Уилкоксона. Изменения параметров опухоли для каждого из 6 пациентов отмечены линиями для визуализации индивидуальных трендов

Fig. 7. Changes in the main tumor characteristics before and after treatment using off-label denosumab: а – mean tumor density (Hounsfield units); б – pain intensity per the visual analogue scale (VAS); в – tumor volume (cm³). p -value was calculated using one-tailed Wilcoxon test. Parameter changes for each patient are highlighted by lines for visualization of individual trends

развития рецидива после хирургического вмешательства. В систематическом обзоре, проведенном J.S. Naqor и соавт., показано, что частота возникновения рецидивов остеобластомы III стадии после внутрикостного удаления опухоли превышает 50 % [2]. Результаты ретроспективного исследования S. Boriani и соавт., включавшего 51 пациента с остеобластомой позвоночника II и III стадий по классификации Enneking, также продемонстрировали большое количество рецидивов опухоли III стадии, даже после проведения en-bloc-резекции [5]. Высокий риск развития рецидива указывает на то, что абластичное удаление остеобластомы позвоночника III стадии по классификации Enneking затруднено в связи с отсутствием четких границ опухоли, преобладанием мягкотканного компонента и близким расположением нервных структур и сосудов.

Результаты нашего исследования показывают эффективность применения деносуаба в режиме off-label в качестве неoadъювантной терапии при рецидиве опухоли и нерезектабельных остеобластомах, когда хирургическое лечение сопряжено с высоким риском развития осложнений. Полученные данные согласуются с известным механизмом действия деносуаба, который тормозит резорбцию костной ткани за счет ингибирования связи RANK–RANKL, что приводит к снижению образования, активности, выживаемости остеокластов и, как следствие, к увеличению минеральной плотности костной ткани. При остеобластоме, богатой остеокластами, терапия деносуабом способствует увеличению минеральной плотности опухоли, уменьшению мягкотканного компонента, а также улучшению дифференцировки опухоли относительно прилежащих тканей. Это позволяет провести абластичное удаление опухоли с минимальным риском повреждения нервных структур и сосудов.

Влияние деносуаба на остеобластому изучено недостаточно, однако в нашем исследовании на клинических примерах показано, что активность опухоли снижается после терапии данным препаратом. Как следствие, останавливается рост опухоли, регрессируют болевой синдром и неврологический дефицит.

Полученные нами данные согласуются с результатами опубликованных исследований по данной теме.

Y.P. Hung и соавт. выявили, что применение деносуаба при остеобластомах приводит к увеличению минерализации опухоли [13]. При гистологическом исследовании опухоли после терапии отмечалось отсутствие остеокластов, кроме того, присутствовали небольшие остаточные очаги остеобластомы. Неопластическая кость была представлена более мелкими и менее заметными остеобластами, чем в ткани до применения деносуаба. J.J. Reynolds и соавт. [11] описали клинический случай успешного проведения en-bloc-резекции остеобластомы крестца III стадии по классификации Enneking после неoadъювантной терапии деносуабом. Авторы отметили, что лечение этим препаратом облегчило проведение резекции опухоли, позволив сохранить нервные структуры. По результатам гистологического исследования удаленной опухоли выявлено отсутствие остеокластов; неопластическая кость была представлена мелкими остеобластами. K. Wong и соавт. сообщили, что применение деносуаба при остеобластомах приводит к снижению метаболической активности и повышению минерализации опухоли [15].

Заключение

Таким образом, неoadъювантная терапия деносуабом при агрессивных формах остеобластомы показала свою эффективность, что открывает новые перспективы для лечения нерезектабельных и рецидивирующих опухолей. Однако ряд вопросов требует дальнейшего изучения. Очень важно определить долгосрочные результаты терапии деносуабом, в том числе частоту развития рецидивов остеобластомы, и выявить отсроченные потенциальные побочные эффекты данного препарата. Также необходимо глубже понять механизм действия деносуаба, чтобы оценить его влияние на структуру и поведение различных подтипов остеобластомы. Применение этого препарата может обеспечить улучшение результатов лечения пациентов с остеобластомой, но для оптимизации его использования необходимы исследования на больших выборках. Применение деносуаба существенно расширяет арсенал современного травматолога-ортопеда, онколога, нейрохирурга при лечении агрессивных остеобластом, локализованных в позвоночнике.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Berry M., Mankin H., Gebhardt M. et al. Osteoblastoma: a 30-year study of 99 cases. *J Surg Oncol* 2008;98(3):179–83. DOI: 10.1002/jso.21105
- Harrop J.S., Schmidt M.H., Boriani S. et al. Aggressive “benign” primary spine neoplasms: osteoblastoma, aneurysmal bone cyst, and giant cell tumour. *Spine* 2009;34(22 Suppl):39–47. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181ba0024
- Burn S.C., Anson O., Zeller R., Drake J.M. Management of osteoblastoma and osteoid osteoma of the spine in childhood. *J Neurosurg Pediatr* 2009;4(5):434–8. DOI: 10.3171/2009.6.PEDS08450
- Saccomanni B. Osteoid osteoma and osteoblastoma of the spine: a review of the literature. *Curr Rev Musculoskelet Med* 2009;2(1):65–7. DOI: 10.1007/s12178-009-9047-6
- Boriani S., Amendola L., Bandiera S. et al. Staging and treatment of osteoblastoma in the mobile spine: a review of 51 cases. *Eur Spine J* 2012;21(10):2003–10. DOI: 10.1007/s00586-012-2395-8
- Rehnitz C., Sprengel S.D., Lehner B. et al. CT-guided radiofrequency ablation of osteoid osteoma and osteoblastoma: clinical success and long-term follow up in 77 patients. *Eur J Radiol* 2012;81(11):3426–34. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.04.037
- Weber M.A., Sprengel S.D., Omlor G.W. et al. Clinical longterm outcome, technical success, and cost analysis of radiofrequency ablation for the treatment of osteoblastomas and spinal osteoid osteomas in comparison to open surgical resection. *Skeletal Radiol* 2015;44(7):981–93. DOI: 10.1007/s00256-015-2139-z
- Martel V.J., Bueno H.A., Ortiz C.E.J. Percutaneous radiofrequency ablation of benign bone tumours: osteoid osteoma, osteoblastoma, and chondroblastoma. *Radiologia* 2009;51(6):549–58. DOI: 10.1016/j.rx.2009.08.001
- Reynolds J.J., Rothenfluh D.A., Athanasou N. et al. Neoadjuvant denosumab for the treatment of a sacral osteoblastoma. *Eur Spine J* 2018;27(Suppl 3):446–52. DOI: 10.1007/s00586-018-5461-z
- Jiang L., Liu X.G., Wang C. et al. Surgical treatment options for aggressive osteoblastoma in the mobile spine. *Eur Spine J* 2015;24(8):1778–85. DOI: 10.1007/s00586-015-3869-2
- Enneking W.F. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res* 1986;204:9–24.
- Kooner P., Ferguson P. The Use of denosumab in osteoblastoma of the metacarpal. *J Hand Surg Am* 2019;44(11):994.e1–e6. DOI: 10.1016/j.jhsa.2019.02.001
- Hung Y.P., Bredella M.A., Lobmaier I.V.K. et al. Aneurysmal bone cyst and osteoblastoma after neoadjuvant denosumab: histologic spectrum and potential diagnostic pitfalls. *APMIS* 2022;130(4):206–14. DOI: 10.1111/apm.13211
- Yamaga K., Kuwamoto S., Tanishima S. et al. An unresectable osteoblastoma of the axis controlled with denosumab. *J Orthop Sci* 2024;29(1):379–83. DOI: 10.1016/j.jos.2022.02.010
- Wong K., Chantharasamee J., Nelson S. et al. Aggressive osteoblastoma with a secondary aneurysmal bone cyst treated with denosumab. *Rare Tumors* 2021;13:20363613211034710. DOI: 10.1177/20363613211034710
- Machak G.N., Snetkov A.I., Romanova T.N. Dramatic response to denosumab in a locally advanced osteoblastoma of the C5–C6 vertebrae. A case report. *Ann Clin Case Rep* 2024;9:2559.
- 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3
- Lewiecki E.M. Clinical use of denosumab for the treatment for postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2010;26(12):2807–12. DOI: 10.1185/03007995.2010.533651
- Тарарыкова А.А., Феденко А.А., Мусаев Э.Р. и др. Эффективность и безопасность длительной и непрерывной терапии деносумабом при неоперабельной или распространенной гигантоклеточной опухоли кости. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи* 2023;15(1):57–65. DOI: 0.17650/2219-4614-2023-15-1-57-65
- Tararykova A.A., Fedenko A.A., Musaev E.R. et al. Safety and effectiveness of continuous denosumab for unresectable or advanced giant cell tumor. *Sarkomy kostei, miagkikh tkanei i opukholi kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin* 2023;15(1):57–65. (In Russ.). DOI: 0.17650/2219-4614-2023-15-1-57-65
- Fizazi K., Carducci M., Smith M. et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration resistant prostate cancer: a randomised, double blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62344-6
- Lipton A., Fizazi K., Stopeck A.T. et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur J Cancer* 2016; 53(1):75–83. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.09.011
- Lange T., Stehling C., Frohlich B. et al. Denosumab: a potential new and innovative treatment option for aneurysmal bone cysts. *Eur Spine J* 2013;22(6):1417–22. DOI: 10.1007/s00586-013-2715-7
- Goldschlager T., Dea N., Boyd M. et al. Giant cell tumors of the spine: has denosumab changed the treatment paradigm. *Neurosurg Spine* 2015;22(5):526–33. DOI: 10.3171/2014.10.SPINE13937
- Frankel H.L. Ascending cord lesion in the early stages following spinal injury. *Paraplegia* 1969;7(2):111–8. DOI: 10.1038/sc.1969.21

Вклад авторов

А.А. Снетков, И.Д. Ишкиняев, Р.С. Гамаюнов: лечение пациентов, проведение операций, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи;
 О.М. Романцова, Г.Н. Мачак: лечение пациентов, сбор и обработка материала;
 А.В. Гаврилов: анализ и обработка данных.

Authors' contributions

A.A. Snetkov, I.D. Ishkinyayev, R.S. Gamayunov: patient treatment, operations, collection and processing of material, statistical data processing, article writing;
 O.M. Romantsova, G.N. Machak: patient treatment, collection and processing of material;
 A.V. Gavrilov: data analysis and processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Снетков / A.A. Snetkov: <https://orcid.org/0000-0001-5837-9584>
 И.Д. Ишкиняев / I.D. Ishkinyayev: <https://orcid.org/0009-0003-2228-1405>
 Р.С. Гамаюнов / R.S. Gamayunov: <https://orcid.org/0000-0002-9960-9427>
 О.М. Романцова / O.M. Romantsova: <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>
 А.В. Гаврилов / A.V. Gavrilov: <https://orcid.org/0000-0002-7838-584X>
 Г.Н. Мачак / G.N. Machak: <https://orcid.org/0000-0003-1222-5066>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен советом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России.

Пациенты или родители их подписали информированное согласие на публикацию данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics council of the N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia.

Patients or their parents gave written informed consent to the publication of data.

Статья поступила: 03.03.2025. **Принята к публикации:** 02.04.2025. **Опубликована онлайн:** 15.07.2025.
Article submitted: 03.03.2025. **Accepted for publication:** 02.04.2025. **Published online:** 15.07.2025.