

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611104>

Применение моноклональных человеческих антител к RANKL в терапии аневризмальных костных кист

Н.В. Абдиба¹, А.П. Поздеев², Н.Г. Чигвария², Б.Х. Долгиев²¹ Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена, Санкт-Петербург, Россия;² Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии им. Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия

АННОТАЦИЯ

Аневризмальная костная киста — это редкое местно-деструктивное доброкачественное новообразование с преимущественной локализацией в костях. Аневризмальные костные кисты составляют от 1 до 6% первичных костных опухолей, при этом 80% случаев этих поражений приходится на второе десятилетие жизни, с небольшим превалированием частоты случаев в женской популяции. В настоящее время вопрос оптимального лечения аневризмальной костной кисты остаётся открытым. Существует множество способов лечения, каждый из которых имеет свои показания, преимущества и недостатки. Исследование ключевых патогенетических основ процесса подразумевает внедрение таргетной терапии аневризмальной костной кисты. В настоящем обзоре была систематизирована классификация, рассмотрен патогенез заболевания с молекулярной и генетической точек зрения. Изучен механизм таргетной терапии с применением моноклональных человеческих антител к RANKL. Рассмотрены все представленные в доступных базах данных статьи в период с 2012 по июль 2023 года, на основе этого сделаны выводы о наиболее частой локализации аневризмальных костных кист, возрасте и половой принадлежности пациентов, режиме дозирования, результате лечения и возможных осложнениях в течение терапии. Таким образом, применение деносумаба имеет терапевтические преимущества с точки зрения клинических и рентгенологических результатов у пациентов с аневризмальной костной кистой. Актуален вопрос применения деносумаба при лечении пациентов с аневризмальной костной кистой сложной анатомической локализации, а также в случаях агрессивного рецидивирующего течения патологического процесса.

Ключевые слова: аневризмальная костная киста; этиология; патогенез; лечение; антитела; деносумаб.

Как цитировать:

Абдиба Н.В., Поздеев А.П., Чигвария Н.Г., Долгиев Б.Х. Применение моноклональных человеческих антител к RANKL в терапии аневризмальных костных кист // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2024. Т. 31, № 2. С. 261–271. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611104>

DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611104>

Aneurysmal bone cysts therapy using monoclonal human antibodies to RANKL

Nino V. Abdiba¹, Alexander P. Pozdeev², Nicolay G. Chigvarya², Bahauddin H. Dolgiev²

¹ R.R. Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia;

² H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Aneurysmal bone cyst is a rare, locally destructive, benign neoplasm with a predominant localization in the bones. Aneurysmal bone cyst accounts for 1%–6% of primary bone tumors, and 80% of these lesions occur in the second decade of life with a slight prevalence in the female population. Currently, the optimal aneurysmal bone cyst treatment remains unclear. There are various treatment methods, each of which has its own indications, advantages, and disadvantages. The study of the key pathogenetic foundations of the process indicates the introduction of targeted aneurysmal bone cyst therapy. This study presents the systematized classification and description of the disease pathogenesis regarded from molecular and genetic viewpoints. The mechanism of targeted therapy based on the use of monoclonal human antibodies to RANKL has been studied. Articles published in 2012–2023 (July) were considered. Consequently, conclusions concerning the most common aneurysmal bone cyst localizations, patient's age and sex, dosage regimen, treatment result, and possible complications during the therapy have been made. Thus, denosumab has therapeutic advantages regarding clinical and radiological results in patients with aneurysmal bone cyst. Closely relevant is the issue of using denosumab in the treatment of patients with aneurysmal bone cyst of complex anatomical localization and in cases of aggressive recurrence of the pathological process.

Keywords: aneurysmal bone cyst; etiology; pathogenesis; treatment; antibodies; Denosumab.

To cite this article:

Abdiba NV, Pozdeev AP, Chigvariya NG, Dolgiev BH. Aneurysmal bone cysts therapy using monoclonal human antibodies to RANKL. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2024;31(2):261–271. DOI: <https://doi.org/10.17816/vto611104>

ВВЕДЕНИЕ

Аневризмальная костная киста (АКК) — это редкое местно-деструктивное доброкачественное новообразование с преимущественной локализацией в костях. Однако, согласно данным мировой литературы, существуют единичные случаи поражения мягких тканей [1]. Статистически, по наблюдениям различных авторов, АКК составляют от 1 до 6% первичных костных опухолей, при этом 80% случаев данных поражений приходится на второе десятилетие жизни, а ретроспективные исследования демонстрируют небольшое превалирование частоты случаев АКК в женской популяции [2, 3].

Патологический очаг может располагаться в любой кости скелета, преимущественно локализуется в метафизах длинных костей — 67–70%, вертебральная локализация АКК регистрируется в 8–30%, кости таза поражаются в 9–10% случаев [2, 3]. Впервые аневризмальная костная киста была описана в 1942 году докторами Н.Л. Jaffe и L. Liechtenstein, которые зафиксировали клиническое наблюдение за 19 пациентами с предположительно солитарными костными кистами, обнаружив в двух случаях «нетипичную, содержащую кровь кисту большого размера» [4]. Однако впоследствии термин «аневризмальная костная киста» оказался неточен, так как при данной патологии повреждения не являются ни аневризмальными, ни истинно кистозными, поскольку при гистологическом исследовании не выявляется эндотелиальной выстилки. Патологический очаг представляет собой полость, заполненную кровью в жидком и коагулированном состоянии, разделённую фиброзными перегородками (септами) из незрелой трабекулярной костной или остеонидной ткани без эндотелия. Строма состоит из фибробластов, веретенообразных клеток, многоядерных гигантских клеток [5, 6].

В настоящее время вопрос оптимального лечения АКК остаётся открытым. Существует множество способов лечения (хирургическое, склеротерапия, лучевая терапия, селективная эмболизация артерий и прочие), каждый из которых имеет свои показания, преимущества и недостатки. Несмотря на доброкачественный характер процесса, локальная агрессивность АКК, высокая частота рецидивов (до 19%) потребовали дальнейшего изучения патологического процесса, введения новых методов лечения. Исследования ключевых патогенетических основ процесса подразумевают внедрение таргетной терапии АКК [7]. Применение моноклональных человеческих антител к RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) в терапии аневризмальных костных кист является перспективным методом, требующим дальнейшего изучения.

Цель настоящего обзора заключалась в обобщении и систематизации литературных данных в отношении патогенетического лечения аневризмальных костных кист различной локализации с применением моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаба).

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Поиск литературных источников был выполнен в базах данных Google Scholar, PubMed, Medline, eLibrary, Cochrane с использованием ключевых слов «аневризмальная костная киста», «деносумаб», «anti-RANKL therapy», «aneurysmal bone cysts», «denosumab», «bone cysts».

Ретроспективно были рассмотрены источники на английском и русском языках (полнотекстовые статьи и рефераты статей), содержащие информацию об эпидемиологии, клиническом течении и патогенезе АКК. Центральным звеном исследования являлись работы, посвящённые таргетному лечению АКК. Критерии включения в исследование: пациенты с диагнозом АКК, проспективные и ретроспективные наблюдения за пациентами с АКК, в терапии которых применялся деносумаб в качестве адъювантного либо основного лечения. Для каждого из рассмотренных исследований ретроспективно изучались следующие данные: авторы, год публикации, структура выборки исследования, клиническая эффективность, дозировка деносумаба, длительность наблюдения, исходы и побочные явления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Классификация и стадийность аневризмальных костных кист

Выделяют два типа АКК: первичные (de novo), которые составляют две трети всех случаев (70%), и вторичные, составляющие почти треть случаев (30%), чаще всего связанные с широким спектром костных нарушений, таких как гигантоклеточная опухоль (ГКО), остеобластома, хондробластома, остеосаркома низкой степени злокачественности, хондромиксоидная фиброма, неоссифицирующаяся фиброма и фиброзная дисплазия [8, 9].

Течение АКК характеризуется стадийностью процесса, чётко прослеживаются три фазы заболевания: остеолит, отграничение и восстановление [10]. В соответствии с системой стадирования доброкачественных новообразований опорно-двигательного аппарата по Enneking [11] выделяют:

- стадию 1 (латентную (неактивную)): АКК обычно обнаруживается случайно и протекает бессимптомно;
- стадию 2 (активную): характеризуется обширным поражением кости, её локальным вздутием и истончением кортикального слоя, у пациентов отмечается умеренный болевой синдром;
- стадию 3 (агрессивную): характеризуется высоким потенциалом к распространению, выраженным деструктивным процессом в зоне патологического очага с тенденцией к экзофитному росту, что иногда ошибочно интерпретируется как злокачественный опухолевый процесс. У пациентов наблюдается выраженный болевой синдром.

Также существует классификация Саратта с соавт. [12, 13], в которой выделяют пять морфологических типов аневризмальной костной кисты:

- тип 1: центрально расположенный патологический очаг в метафизарной части кости;
- тип 2: поражение целого сегмента кости со вздутием кости и истончением кортикальной пластинки;
- тип 3: эксцентрическое метафизарное поражение с отсутствием или минимальным поражением (вздутие и истончение) кортикальной пластинки;
- тип 4: субпериостальная реакция с отсутствием или минимальным разрушением кортикальной пластинки;
- тип 5: периостальная диспозиция вследствие разрушения кортикального слоя и расширения внутри губчатого вещества кости.

Патогенез аневризальной костной кисты

Первоначально считалось, что АКК возникает вследствие сосудистой мальформации с последующим повышением венозного давления, что приводило к усилению внутрикостного давления и экстравазации клеточного и плазменного содержимого в кистозные полости внутри кости. В конечном итоге в полостях прогрессировал литический процесс, что приводило к локальному вздутию кости [6, 14].

В настоящее время активно изучается неопластическая природа аневризальной костной кисты, доказанная ещё в 1999 году в работе Panoutsakopoulos с соавт. В ходе исследования была показана хромосомная транслокация $t(16;17)(q22;p13)$ как цитогенетическая аномалия при первичной аневризальной костной кисте с участием гена *USP6*, расположенного на хромосоме 17p13 [15, 16].

Впоследствии было выявлено, что данная транслокация перемещает промотор гена *CDH11*, обильно экспрессируемого в костях, в область перед геном *USP6* (*TRE2*, *TRE17*) [17]. В последние годы выявлено множество различных транслокаций при аневризальной костной кисте, причём все они были связаны с активацией гена *USP6* в локусе 17p13 [18].

Специфические транслокации при аневризальной костной кисте представлены в табл. 1 [16].

Таким образом, патогенез большинства первичных аневризальных костных кист включает в себя усиление

экспрессии гена *USP6* при помощи более активного промотора [19]. Продукт гена *USP6* ответственен за ремоделирование актина [20], а также индуцирует экспрессию матриксных металлопротеаз [14], запускает сигнализацию костного морфогенетического белка (bone morphogenetic protein, BMP) и при этом ингибирует дифференцировку преостеобластов. *TRE17* индуцирует транскрипцию *MMP-9* путём активации NF-κB (ядерного фактора «каппа-би») [21].

Патогенетической основой АКК является нарушение системы *RANK/RANKL/OPG* (система рецептора активатора ядерного транскрипционного фактора каппа В (*RANK*), его лиганда — *RANKL* и остеопротегерина), которая участвует в развитии ряда патологических процессов, связанных с моделированием костной ткани, а также онкологическими процессами [22]. Лиганд-рецепторная система *RANK/RANKL/OPG* — ключевое звено гомеостаза костной ткани, непосредственно регулирующее дифференцировку остеокластов и остеолит [23].

С молекулярной точки зрения АКК включают остеокластоподобные многоядерные гигантские клетки, экспрессирующие высокие *RANK*, и неопластические стромальные клетки, экспрессирующие высокие уровни лиганда *RANKL* (*RANKL*). Взаимодействие *RANK*–*RANKL* активирует сигнальный каскад, который способствует аномально повышенной резорбции костной ткани, остеолитизу и деструкции [14].

Таким образом, можно говорить о дисбалансе регуляторной системы функционирования остеокластов *RANK*–*RANKL*–*OPG*, при которой повышаются взаимодействия *RANK*–*RANKL*, при низком уровне *OPG*, в норме выступающем ингибитором дифференцировки и созревания остеокластов [24, 25]. *OPG* создаёт так называемую «ловушку» для *RANKL*, в результате чего он не соединяется со своим рецептором, то есть не происходит взаимодействие *RANK*–*RANKL*.

Деносумаб, подобно *OPG*, оказывает антирезорбтивное действие благодаря снижению дифференцировки, активности и жизнеспособности остеокластов, связывая *RANKL* и предотвращая его взаимодействие с рецептором *RANK* [24]. О деносумабе как антирезорбтивном препарате, обладающем дозозависимым эффектом, стало известно в 2004 году, когда были опубликованы первые результаты его применения у женщин с остеопорозом в постменопаузальном периоде [25]. Далее серия исследований показала эффективность деносумаба в терапии гигантоклеточной опухоли [26–32]. В 2013 году деносумаб был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA (Food and Drug Administration) в качестве лечения неоперабельных гигантоклеточных опухолей. Учитывая гистопатологическое сходство между ГКО и АКК, описаны случаи применения деносумаба в терапии off-label при АКК сложной локализации, агрессивного, рецидивирующего течения [33–49].

Таблица 1. Специфические генные транслокации при аневризальной костной кисте

Table 1. Specific gene translocations in aneurysmal bone cysts

Транслокация	Вовлечённый ген
$t(16;17)(q22;p13)$	<i>CDH11-USP6</i> (<i>TRE2</i>)
$t(1;17)(p34.1e34.3;p13)$	<i>TRAP150-USP6</i>
$t(3;17)(q21;p13)$	<i>ZNF9-USP6</i>
$t(9;17)(q22;p13)$	<i>OMD-USP6</i>
$t(17;17)(q12;p13)$	<i>COL1A1-USP6</i>

Анализ серии случаев использования деносумаба в качестве основной и адъювантной терапии аневризмальной костной кисты

Все серии случаев зафиксированы в табл. 2. С 2012 по июль 2023 года описано и опубликовано 18 статей, посвящённых терапии АКК с применением моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаба) [33–48]. Суммарно данная терапия применялась при лечении 51 пациента, среди которых было 56,9% ($n=29$) лиц мужского пола и 43,1% ($n=22$) — женского. В отношении локализации патологического очага были получены следующие данные:

- позвоночник — 58,8% ($n=30$) случаев;
- кости таза — 15,7% ($n=8$);
- лучевая кость — 3,9% ($n=2$);
- бедренная кость — 3,9% ($n=2$);
- плечевая кость — 3,9% ($n=2$);
- локтевая кость — 1,9% ($n=1$);
- малоберцовая кость — 1,9% ($n=1$);
- большеберцовая кость — 1,9% ($n=1$);
- таранная кость — 1,9% ($n=1$);
- седьмой рёберно-позвоночный сустав — 1,9% ($n=1$);
- кости черепа — 3,9% ($n=2$).

Более 80% пациентов, получающих терапию деносумабом, составляли дети в возрасте от 0 до 19 лет. При этом, согласно табл. 3, превалировали пациенты возрастной группы 10–19 лет (58,8%), что уже является общепризнанным эпидемиологическим фактом в отношении АКК.

Многие пациенты имели длительный анамнез заболевания, предшествующее лечение включало как однократное хирургическое вмешательство, так и серию повторных операций, с периодическим рецидивированием процесса. Среди используемого лечения были описаны следующие тактики, предшествующие терапии деносумабом: гемиламинэктомия, ламинэктомия, вертебрэктомия, кюретаж и пластика дефекта, кюретаж и обработка фенолом, кюретаж и заполнение гелем, инъекции полидоканолом 3%, метилпреднизолоном и кальцитонином, введение интерферона альфа, краевая резекция опухоли с пластикой дефекта, транспедикулярная фиксация позвоночного столба, радикальная резекция, селективная артериальная эмболизация (САЭ), частичная эндоскопическая резекция опухоли, химиотерапия (адриамицином, ифосфамидом).

Выбор данного консервативного метода лечения обосновывался авторами различными причинами: сложной локализацией патологического очага, неоправданным травматизмом хирургического лечения, рецидивированием после применения кюретажа, костной пластики, инъекции полидоканолом и эмболизации, агрессивным течением АКК, невозможностью проведения САЭ.

В публикациях наблюдалось несколько схем дозирования препарата. В отношении детей с массой тела более 38 кг применялась взрослая схема — ежемесячная подкожная инъекция 120 мг деносумаба, также некоторые авторы в первый месяц использовали интенсивную

терапию — вводили так называемые «нагрузочные дозы» препарата в 1, 8, 15, 29-й дни. Длительность терапии варьировала от 3 до 57 месяцев, количество инъекций препарата — от 3 до 61.

Для детей с массой тела менее 38 кг использовали иные схемы лечения. Так, например, D.W. Pelle с соавт. [35] при лечении пятилетнего пациента с обширной АКК сакрального отдела позвоночника с полной облитерацией спинномозгового канала от L4 до S3 и тяжёлой неврологической симптоматикой начинали с дозы 1,2 мг/кг, увеличивая еженедельно в течение месяца дозировку до конечной дозы 1,6 мг/кг. Далее, после месяца терапии, вводили 1,6 мг/кг один раз в месяц в течение 12 месяцев (15 доз).

T. Lange с соавт. [33], которым принадлежит первая работа по применению деносумаба в терапии АКК, использовали следующие схемы: 70 мг/м² один раз в месяц в течение 4 месяцев (4 дозы) и 70 мг/м² один раз в неделю в течение 4 недель, далее — ежемесячно (7 доз). N. Kugusi с соавт. [42] и S. Raue с соавт. [46] также исходили из данного расчёта дозировки, но применяли большее количество инъекций (9–17 доз) на более обширной группе пациентов.

D. Ntalos с соавт. [39] при лечении пациентки 35 лет с АКК C5 позвонка придерживались тактики применения деносумаба в качестве адъювантной терапии в сочетании с САЭ: первый курс — 60 мг один раз в месяц в течение 12 месяцев, второй курс — 60 мг в месяц в течение 17 месяцев.

H.R. Dürr с соавт. [47] придерживались двух протоколов, а также тактики постепенного снижения и отмены деносумаба. Взрослый протокол: 120 мг в 1, 8, 15 и 29-й дни, один раз в месяц в течение 12 месяцев. Детский протокол: 60 мг каждые 4 недели с двумя дополнительными дозами в 8-й и 15-й дни. При снижении дозировки вводили по 120 мг каждые 2 месяца в течение 6 месяцев и по 120 мг каждые 3 месяца в течение ещё 6 месяцев.

В одной из последних публикаций J.A. Vanderniet с соавт. [50] пациенты получали деносумаб в дозе 70 мг/м² (или 120 мг, если масса тела >50 кг) еженедельно в течение 3 недель, затем один раз в месяц начиная с 29-го дня терапии, при этом дозировка корректировалась в зависимости от возникающих осложнений у пациентов в виде гипер- и гипокальциемии.

Ретроспективный обзор 4 пациентов, получавших деносумаб, с использованием стандартизированного протокола для CGCG в третичном педиатрическом отделении: деносумаб в дозе 70 мг/м² назначался 4 раза в неделю с последующим назначением 2 доз золедроната по 0,025 мг/кг с целью предотвращения рикошетной гиперкальциемии.

Дополнительная терапия в виде Са, витамина D назначалась 86,3% пациентов ($n=44$) в 12 из перечисленных публикаций. Дозировка варьировала от 500 до 1000 мг кальция, от 400 до 1000 ЕД витамина D. Всем пациентам осуществлялся контроль биохимических показателей

Таблица 2. Все серии случаев использования деносумаба в терапии аневризмальной костной кисты
Table 2. All case series of denosumab in the treatment of aneurysmal bone cyst

Год	Авторы	N	Локализация, n	Предшествующее лечение	Дополнительная терапия	Длительность наблюдения, мес	Осложнения, n
2013	Lange T. с соавт. [33]	2	Позвоночник (2)	Хирургическое	Са, витамин D	2–4 (с начала терапии)	Гипокальциемия
2014	Pauli C. с соавт. [34]	1	Лучевая кость	Хирургическое, деносумаб	–	19 (с начала терапии)	Рецидив
2014	Pelle D.W. с соавт. [35]	1	Крестец	Хирургическое (пункция)	–	12 (с начала терапии)	–
2015	Skubitz K.M. с соавт. [36]	1	Крестец	Хирургическое (пункция)	Са, витамин D	12 (с начала терапии)	–
2016	Dubovy A. с соавт. [37]	1	Позвоночник	Хирургическое (в том числе САЗ)	Са, витамин D	12 (с начала терапии)	Неврологические
2016	Ghermandi R. с соавт. [38]	2	Позвоночник	САЗ	–	33–35 (с постановки диагноза)	–
2017	Ntalos D с соавт. [39]	1	Позвоночник	Хирургическое (в том числе САЗ), деносумаб	–	15 (после терапии)	Рецидив
2018	Asi K.W. с соавт. [40]	1	Череп	Хирургическое	–	18 (с начала терапии)	–
2018	Fontenot P.B. с соавт. [41]	1	Малоберцовая кость	Хирургическое	Са, витамин D	36 (после терапии)	–
2018	Kugucu N. с соавт. [42]	9	Позвоночник (3), кости таза (4), нижняя челюсть (1), плечевая кость (1)	Хирургическое, медикаментозное	Са, витамин D	24–33 (с начала терапии) и 10–24 (после терапии)	Эндокринологические (2), гиперкальциемия (2), рецидив (3), повышение дезоксипиридинолина в моче (2), ЖКТ (1), миалгии (1)
2018	Patel R.S. с соавт. [43]	1	Позвоночник	Консервативное	Са, витамин D	12 (после терапии)	–
2018	Palmerini E. с соавт. [44]	9	Позвоночник (3), кости таза (3), локтевая кость (1), большеберцовая кость (1), плечевая кость (1)	Хирургическое	Са, витамин D	3–55 (после терапии)	ЖКТ (1)
2019	Kulkarni A.G. с соавт. [45]	1	Позвоночник	Хирургическое	–	24 (после терапии)	–
2019	Raux S. с соавт. [46]	5	Позвоночник (4), бедренная кость (1)	Хирургическое, деносумаб	Са, витамин D	0–28 (после терапии)	Гипокальциемия (1), гиперкальциемия (2), эндокринологические (1), рецидив (1)
2019	Dürr H.R. с соавт. [47]	6	Крестец (2), лучевая кость (1), бедренная кость (1), таранная кость (1), кости таза (1)	Хирургическое	Са, витамин D	12–36 (после терапии)	Гиперкальциемия (1), рецидив (2), рецидив глиомы (1)
2019	Uprill-Brown A с соавт. [48]	1	Кости таза	Хирургическое	Са, витамин D	13 (после терапии)	Гипокальциемия, гипофосфатемия, гиперкальциемия
2021	Del Sindaco G. с соавт. [49]	1	Позвоночник	–	Петлевые диуретики, золедроновая кислота, блокаторы кальциевых каналов	46 (с начала терапии)	Гиперкальциемия, гипертонический криз, вальгусная деформация нижних конечностей, ЖКТ
2023	Vanderniet J.A. с соавт. [50]	7	Позвоночник	Хирургическое, склеротерапия, САЗ	Са, витамин D, золедроновая кислота, ризедронат натрия	Значения варьируют: в среднем 38,4 с начала терапии, 17,6 после терапии	Бессимптомная гипокальциемия (5), рецидивирующая гипокальциемия (2), гиперкальциемия (3)

Примечание. N — количество наблюдений, Са — кальций, САЗ — селективная артериальная эмболизация, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

Note. N — number of observations, Са — calcium, САЗ — selective arterial embolization, ЖКТ — gastrointestinal tract.

Таблица 3. Распределение пациентов по возрасту

Table 3. Age distribution of patients

Возрастной диапазон, лет	Количество пациентов	Процентное соотношение с группой
0–9	11	21,5
10–19	30	58,8
20–29	4	7,8
30–39	3	5,8
40–49	2	3,9
Всего	51	100

крови, в частности, авторы наблюдали за кальциевым обменом, включающим кроме уровня Са в крови (общий, ионизированный) уровень кальцитонина, паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина D₃, контроль уровня дезоксипиридинолина в моче.

Длительность наблюдения после окончания терапии деносумабом варьировала в широких пределах, где минимальное время наблюдения составило 4 месяца, а максимальное — 42 месяца.

В публикациях описаны следующие осложнения:

- гипокальциемия разной степени тяжести — 15,6% (n=8) [33, 46, 51];
- гиперкальциемия после отмены препарата — 17,6% (n=9) [42, 46–48, 51];
- рецидив — 20,9% (n=9) [34, 39, 42, 46, 47];
- стойкий неврологический дефицит С7 и Т1 [37];
- повышение ПТГ — 7,8% (n=4) [39, 50];
- снижение ПТГ — 4,6% (n=2) [42];
- снижение Р — 2,3% (n=1) [48];
- снижение D₃ — 4,6% (n=2) [39, 46, 50, 51];
- повышение дезоксипиридинолина в моче — 2,3% (n=1) [42];
- желудочно-кишечные симптомы (без уточнения) — 3,9% (n=2) [47, 50];
- лёгкая мышечная боль — 2,3% (n=1) [47];
- усталость — 2,3% (n=1) [47];
- однократная рвота — 2,3% (n=1) [47];
- рецидив+образование глиомы — 2,3% (n=1) [47].

Во всех случаях рецидивов терапия деносумабом была продолжена с получением хороших результатов. Ни одно из осложнений не закончилось фатально. Авторы подчёркивают тяжесть осложнения в виде гиперкальциемии после терапии в среднем через 4–5 месяцев после лечения [42, 46–48, 51]. В литературе данное осложнение расценивается как «эффект рикошета», при котором отмена деносумаба запускает скачок активности остеокластов. Во всех случаях гиперкальциемии пациенты нуждались в госпитализации, и эти случаи были успешно купированы с применением бисфосфонатов.

Описанные в литературе осложнения в виде остеонекроза верхней челюсти, патологических переломов,

замедления роста зубов, остеолитизиса у данных пациентов не выявлены (табл. 2) [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на биологическую доброкачественность, АКК имеют тенденцию к агрессивному течению, вызывая локальное разрушение кости и деструкцию близлежащих мягких тканей. Некоторые авторы относят АКК к остеокластным дисплазиям (osteoclast bone dysplasias), включая в эту группу заболевания, в основе патогенеза которых лежит нарушение функции остеокластов. К остеокластической патологии относят гигантоклеточную опухоль, херувизм и фиброзную дисплазию.

С 2013 года FDA одобрило применение деносумаба при лечении ГКО. Принимая во внимание морфологическое сходство между ГКО и АКК, некоторые врачи логически пришли к выводу о целесообразности применения деносумаба off-label в терапии АКК в исключительных случаях. В настоящее время существует ограниченное число исследований, посвящённых изучению роли деносумаба в ведении пациентов с АКК. С 2013 по июль 2023 года опубликовано 18 статей по данной тематике и описан 51 пациент. Анализируя источники, можно отметить, что в целом применение деносумаба имеет терапевтические преимущества с точки зрения клинических (купирование симптомов) и рентгенологических (уменьшение размеров опухоли и оссификация патологического очага) результатов у пациентов с АКК. Особенно актуален вопрос применения деносумаба при лечении пациентов с АКК сложной анатомической локализации, а также в случаях агрессивного рецидивирующего течения патологического процесса.

Проведение крупномасштабных рандомизированных контролируемых исследований направлено на то, чтобы сделать чёткие выводы об эффективности и безопасности деносумаба при ведении избранной когорты пациентов с АКК.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли

существенный вклад в разработку концепции и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.В. Абдиба — концепция и дизайн научной работы, сбор информации, обработка материала, написание базового текста, этапное и заключительное редактирование; А.П. Поздеев — концепция и дизайн научной работы, этапное и заключительное редактирование; Н.Г. Чигвария — концепция и дизайн научной работы, этапное и заключительное редактирование; Б.Х. Долгиев — этапное и заключительное редактирование.

Источник финансирования. Не указан.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ADDITIONAL INFO

Author's contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. N.V. Abdiba — concept and design of scientific work, collection of information, processing of material, writing the basic text, stage and final editing; A.P. Pozdeev — concept and design of scientific work, stage and final editing; N.G. Chigvaria — concept and design of scientific work, stage and final editing; B.H. Dolgiev — stage and final editing.

Funding source. Not specified.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pietschmann M.F., Oliveira A.M., Chou M.M., et al. Aneurysmal bone cysts of soft tissue represent true neoplasms: a report of two cases // *J Bone Joint Surg Am*. 2011. Vol. 93, № 9. P. e45. doi: 10.2106/JBJS.J.00534
- Boubbou M., Atarraf K., Chater L., Afifi A., Tizniti S. Aneurysmal bone cyst primary — about eight pediatric cases: radiological aspects and review of the literature // *Pan Afr Med J*. 2013. Vol. 15. P. 111. doi: 10.11604/pamj.2013.15.111.2117
- Наумов Д.Г., Сперанская Е.А., Мушкин М.А., Маламашин Д.Б., Мушкин А.Ю. Аневризмальная костная киста позвоночника у детей: систематический обзор литературы // *Хирургия позвоночника*. 2019. Т. 16, № 2. С. 49–55. doi: 10.14531/ss2019.2.49-55
- Jaffe H.L., Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst: with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis // *Arch Surg*. 1942. Vol. 44. P. 1004–1025. doi: 10.1001/archsurg.1942.01210240043003
- Rădulescu R., Bădilă A., Manolescu R., Sajin M., Japie I. Aneurysmal bone cyst — clinical and morphological aspects // *Rom J Morphol Embryol*. 2014. Vol. 55, № 3. P. 977–981.
- Park H.Y., Yang S.K., Sheppard W.L., et al. Current management of aneurysmal bone cysts // *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016. Vol. 9, № 4. P. 435–444. doi: 10.1007/s12178-016-9371-6
- Alhumaid I., Abu-Zaid A. Denosumab Therapy in the Management of Aneurysmal Bone Cysts: A Comprehensive Literature Review // *Cureus*. 2019. Vol. 11, № 1. P. e3989. doi: 10.7759/cureus.3989
- Bonakdarpour A., Levy W.M., Aegerter E. Primary and secondary aneurysmal bone cyst: a radiological study of 75 cases // *Radiology*. 1978. Vol. 126, № 1. P. 75–83. doi: 10.1148/126.1.75
- Martinez V., Sissons H.A. Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology // *Cancer*. 1988. Vol. 61, № 11. P. 2291–304. doi: 10.1002/1097-0142
- Зубаиров Т.Ф., Поздеев А.П. Хирургическое лечение аневризмальных костных кист таза у детей // *Травматология и ортопедия России*. 2014. № 2. С. 100–106. EDN: SIWBSH
- Enneking W.F. A system of staging musculoskeletal neoplasms // *Clin Orthop Relat Res*. 1986. № 204. P. 9–24.
- Capanna R., Bettelli G., Biagini R., et al. Aneurysmal cysts of long bones // *Ital J Orthop Traumatol*. 1985. Vol. 11, № 4. P. 409–417.
- Dabska M., Buraczewski J. Aneurysmal bone cyst. Pathology, clinical course and radiologic appearances // *Cancer*. 1969. Vol. 23. P. 371–89.
- Ye Y., Pringle L.M., Lau A.W., et al. TRE17/USP6 oncogene translocated in aneurysmal bone cyst induces matrix metalloproteinase production via activation of NF-kappa B // *Oncogene*. 2010. Vol. 29, № 25. P. 3619–3629. doi: 10.1038/onc.2010.116
- Panoutsakopoulos G., Pandis N., Kyriazoglou I., et al. Recurrent t(16;17)(q22;p13) in aneurysmal bone cysts // *Genes Chromosomes Cancer*. 1999. Vol. 26, № 3. P. 265–266. doi: 10.1002/(sici)1098-2264(199911)26:3<265::aid-gcc12>3.0.co;2-#
- Кушлинский Н.Е., Тимофеев Ю.С. Генетические исследования при опухолях костей // *Вестник российских университетов. Математика*. 2013. № 6 (2). С. 3265–3273. EDN: RTWNIZ
- Oliveira A.M., Hsi B.L., Weremowicz S., et al. USP6 (Tre2) fusion oncogenes in aneurysmal bone cyst // *Cancer Res*. 2004. Vol. 64, № 6. P. 1920–1923. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2827
- Oliveira A.M., Perez-Atayde A.R., Dal Cin P., et al. Aneurysmal bone cyst variant translocations upregulate USP6 transcription by promoter swapping with the ZNF9, COL1A1, TRAP150, and OMD genes // *Oncogene*. 2005. Vol. 24, № 21. P. 3419–3426. doi: 10.1038/sj.onc.1208506
- Oliveira A.M., Chou M.M., Perez-Atayde A., et al. Aneurysmal bone cyst: a neoplasm driven by upregulation of the USP6 oncogene // *J Clin Oncol*. 2006. Vol. 24, № 1. P. e1. doi: 10.1200/JCO.2005.04.4818
- Masuda-Robens J.M., Kutney S.N., Qi H., et al. The TRE17 oncogene encodes a component of a novel effector pathway for Rho GTPases Cdc42 and Rac1 and stimulates actin remodeling // *Mol Cell Biol*. 2003. Vol. 23, № 6. P. 2151–2161. doi: 10.1128/MCB.23.6.2151-2161.2003
- Lau A.W., Pringle L.M., Quick L., et al. TRE17/ubiquitin-specific protease 6 (USP6) oncogene translocated in aneurysmal bone cyst blocks osteoblastic maturation via an autocrine mechanism involving bone morphogenetic protein dysregulation // *J Biol Chem*. 2010. Vol. 285, № 47. P. 37111–37120. doi: 10.1074/jbc.M110.175133
- Герштейн Е.С., Тимофеев Ю.С., Зуев А.А., Кушлинский Н.Е. Лиганд-рецепторная система RANK/RANKL/OPG и её роль при первичных новообразованиях костей (анализ литературы и собственные результаты) // *Успехи молекулярной онкологии*. 2015. Т. 2, № 3. С. 51–59. EDN: VHUMUJ doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59

23. Dougall W. Molecular Pathways: Osteoclast Dependent and Osteoclast Independent Roles of the RANKL/RANK/OPG Pathway in Tumorigenesis and Metastasis // *Clin Cancer Res*. 2012. Vol. 18, № 2. P. 326–35. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2507
24. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Деносумаб — первый генно-инженерный препарат для лечения остеопороза // *Современная ревматология*. 2012. Т. 6, № 3. С. 68–73. EDN: PMLQXH
25. Bekker P.J., Holloway D.L., Rasmussen A.S., et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women // *J Bone Miner Res*. 2004. Vol. 19, № 7. P. 1059–66. doi: 10.1359/JBMR.040305
26. 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. Vol. 11, № 3. P. 275–280. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3
27. Chawla S., Henshaw R., Seeger L., et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study // *Lancet Oncol*. 2013. Vol. 14, № 9. P. 901–908. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8
28. Rutkowski P., Gaston L., Borkowska A., et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone — Multicenter analysis outside clinical trial // *Eur J Surg Oncol*. 2018. Vol. 44, № 9. P. 1384–1390. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.020
29. Rutkowski P., Ferrari S., Grimer R.J., 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. Vol. 22, № 9. P. 2860–2868. doi: 10.1245/s10434-015-4634-9
30. Borkowska A., Goryń T., Pieńkowski A., et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone // *Oncol Lett*. 2016. Vol. 12, № 6. P. 4312–4318. doi: 10.3892/ol.2016.5246
31. Müller D.A., Beltrami G., Scoccianti G., Campanacci D.A., Franchi A., Capanna R. Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone—a case series // *World J Surg Oncol*. 2016. Vol. 14, № 1. P. 281. doi: 10.1186/s12957-016-1034-y
32. Traub F., Singh J., Dickson B.C., et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone // *Eur J Cancer*. 2016. Vol. 59. P. 1–12. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.006
33. Lange T., Stehling C., Frohlich B., et al. Denosumab: a potential new and innovative treatment option for aneurysmal bone cysts // *Eur Spine J*. 2013. Vol. 22, № 6. P. 1417–1422. doi: 10.1007/s00586-013-2715-7
34. Pauli C., Fuchs B., Pfirrmann C., Bridge J.A., Hofer S., Bode B. Response of an aggressive periosteal aneurysmal bone cyst (ABC) of the radius to denosumab therapy // *World J Surg Oncol*. 2014. Vol. 12. P. 17. doi: 10.1186/1477-7819-12-17
35. Pelle D.W., Ringler J.W., Peacock J.D., et al. Targeting receptor-activator of nuclear kappaB ligand in aneurysmal bone cysts: verification of target and therapeutic response // *Transl Res*. 2014. Vol. 164, № 2. P. 139–148. doi: 10.1016/j.trsl.2014.03.005
36. Skubitz K.M., Peltola J.C., Santos E.R., Cheng E.Y. Response of aneurysmal bone cyst to Denosumab // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015. Vol. 40, № 22. P. E1201–E1204. doi: 10.1097/BRS.0000000000001027
37. Dubory A., Missenard G., Domont J., Court C. Interest of Denosumab for the treatment of Giant-cells tumors and aneurysmal bone cysts of the spine. About Nine Cases // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2016. Vol. 41, № 11. P. E654–E660. doi: 10.1097/BRS.0000000000001350
38. Ghermandi R., Terzi S., Gasbarrini A., Boriani S. Denosumab: non-surgical treatment option for selective arterial embolization resistant aneurysmal bone cyst of the spine and sacrum. Case report // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016. Vol. 20, № 17. P. 3692–5.
39. Ntalos D., Priemel M., Schlickewei C., et al. Therapeutic Management of a Substantial Pelvic Aneurysmatic Bone Cyst Including the off-label use of Denosumab in a 35-year-old female patient // *Case Rep Ortho*. 2017. Vol. 2017. P. 9125493. doi: 10.1155/2017/9125493
40. Asi K.W., Abdelmeguid A., Bell D., Hanna E.Y. Massive aneurysmal bone cyst of the skull base treated with denosumab // *Head Neck*. 2018. Vol. 40, № 12. P. E107–E113. doi: 10.1002/hed.25438
41. Fontenot P.B., Jesurajan J., Bui M., Reed D., Binitie O. Recurrent aneurysmal bone cyst of the distal fibula treated with Denosumab and curettage // *Case Rep Oncol Med*. 2018. P. 1574343. doi: 10.1155/2018/1574343
42. Kurucu N., Akyuz C., Ergen F.B., et al. Denosumab treatment in aneurysmal bone cyst: Evaluation of nine cases // *Pediatr Blood Cancer*. 2018. Vol. 65, № 4. doi: 10.1002/pbc.26926
43. Patel R.S., Dhamne C.A., Gopinathan A., Kumar N., Kumar N. Denosumab: a potential treatment option for aneurysmal bone cyst of the atlas // *Eur Spine J*. 2018. Vol. 27 (Suppl 3). P. 494–500. doi: 10.1007/s00586-018-5528-x
44. Palmerini E., Ruggieri P., Angelini A., et al. Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: a case series with preliminary results // *Tumori*. 2018. Vol. 104, № 5. P. 344–351. doi: 10.1177/0300891618784808
45. Kulkarni A.G., Patel A. Denosumab: A potential new treatment option for recurrent Aneurysmal Bone Cyst of the spine // *SICOT J*. 2019. Vol. 5. P. 10. doi: 10.1051/sicotj/2019007
46. Raux S., Bouhamama A., Gaspar N., et al. Denosumab for treating aneurysmal bone cysts in children // *Orthop Traumatol Surg Res*. 2019. Vol. 105, № 6. P. 1181–1185. doi: 10.1016/j.otsr.2019.04.028
47. Dürr H.R., Grahneis F., Baur-Melnyk A., et al. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab // *BMC Musculoskelet Disord*. 2019. Vol. 20, № 1. P. 456. doi: 10.1186/s12891-019-2855-y
48. Upfill-Brown A., Bukata S., Bernthal N.M., et al. Use of Denosumab in Children With Osteoclast Bone Dysplasias: Report of Three Cases // *JBMR Plus*. 2019. Vol. 3, № 10. P. e10210. doi: 10.1002/jbm4.10210
49. Del Sindaco G., Berlanga P., Brugières L., et al. Mineral and Bone Consequences of High Dose Denosumab Therapy to Treat an Aneurysmal Bone Cyst, a Child Case Report // *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 698963. doi: 10.3389/fendo.2021.698963
50. Vanderniet J.A., Tsinas D., Wall C.L., et al. Surgical Management and Denosumab for Aneurysmal Bone Cysts of the Spine in an Australian Tertiary Paediatric Centre // *Calcif Tissue Int*. 2023. Vol. 112, № 5. P. 592–602. doi: 10.1007/s00223-023-01068-1
51. de Oliveira C.C., Brizeno L.A., de Sousa F.B., Mota M.R., Alves A.P. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) — Review // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016. Vol. 21, № 4. P. e431–e439. doi: 10.4317/medoral.21044

REFERENCES

- Pietschmann MF, Oliveira AM, Chou MM, et al. Aneurysmal bone cysts of soft tissue represent true neoplasms: a report of two cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(9):e45. doi: 10.2106/JBJS.J.00534
- Boubbou M, Atarraf K, Chater L, Afifi A, Tizniti S. Aneurysmal bone cyst primary — about eight pediatric cases: radiological aspects and review of the literature. *Pan Afr Med J*. 2013;15:111. doi: 10.11604/pamj.2013.15.111.2117
- Naumov DG, Speranskaya EA, Mushkin MA, Malamashin DB, Mushkin AYU. Spinal aneurysmal bone cyst in children: systematic review of the literature. *Hir Pozvonoc*. 2019;16(2):49–55. (In Russ). doi: 10.14531/ss2019.2.49-55
- Jaffe HL, Lichtenstein L. Solitary unicameral bone cyst: with emphasis on the roentgen picture, the pathologic appearance and the pathogenesis. *Arch Surg*. 1942;44:1004–1025. doi: 10.1001/archsurg.1942.01210240043003
- Rădulescu R, Bădilă A, Manolescu R, Sajin M, Japie I. Aneurysmal bone cyst — clinical and morphological aspects. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(3):977–981.
- Park HY, Yang SK, Sheppard WL, et al. Current management of aneurysmal bone cysts. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2016;9(4):435–444. doi: 10.1007/s12178-016-9371-6
- Alhumaid I, Abu-Zaid A. Denosumab Therapy in the Management of Aneurysmal Bone Cysts: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2019;11(1):e3989. doi: 10.7759/cureus.3989
- Bonakdarpour A, Levy WM, Aegerter E. Primary and secondary aneurysmal bone cyst: a radiological study of 75 cases. *Radiology*. 1978;126(1):75–83. doi: 10.1148/126.1.75
- Martinez V, Sissons HA. Aneurysmal bone cyst. A review of 123 cases including primary lesions and those secondary to other bone pathology. *Cancer*. 1988;61(11):2291–304. doi: 10.1002/1097-0142
- Zubairov TF, Pozdeev AP. Surgical treatment of aneurysmal bone cysts of the pelvis in children. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2014;(2):100–106. EDN: SIWBSH
- Enneking WF. A system of staging musculoskeletal neoplasms. *Clin Orthop Relat Res*. 1986;(204):9–24.
- Capanna R, Bettelli G, Biagini R, et al. Aneurysmal cysts of long bones. *Ital J Orthop Traumatol*. 1985;11(4):409–417.
- Dabska M, Buraczewski J. Aneurysmal bone cyst. Pathology, clinical course and radiologic appearances. *Cancer*. 1969;23:371–89.
- Ye Y, Pringle LM, Lau AW, et al. TRE17/USP6 oncogene translocated in aneurysmal bone cyst induces matrix metalloproteinase production via activation of NF-kappaB. *Oncogene*. 2010;29(25):3619–3629. doi: 10.1038/ncr.2010.116
- Panoutsakopoulos G, Pandis N, Kyriazoglou I, et al. Recurrent t(16;17)(q22;p13) in aneurysmal bone cysts. *Genes Chromosomes Cancer*. 1999;26(3):265–266. doi: 10.1002/(sici)1098-2264(199911)26:3<265::aid-gcc12>3.0.co;2-#
- Kushlinsky NE, Timofeev YuS. Genetic studies in bone tumors. *Bulletin of Russian Universities. Mathematics*. 2013;(6–2):3265–3273. EDN: RTWNIZ
- Oliveira AM, Hsi BL, Weremowicz S, et al. USP6 (Tre2) fusion oncogenes in aneurysmal bone cyst. *Cancer Res*. 2004;64(6):1920–1923. doi: 10.1158/0008-5472.can-03-2827
- Oliveira AM, Perez-Atayde AR, Dal Cin P, et al. Aneurysmal bone cyst variant translocations upregulate USP6 transcription by promoter swapping with the ZNF9, COL1A1, TRAP150, and OMD genes. *Oncogene*. 2005;24(21):3419–3426. doi: 10.1038/sj.onc.1208506
- Oliveira AM, Chou MM, Perez-Atayde A, et al. Aneurysmal bone cyst: a neoplasm driven by upregulation of the USP6 oncogene. *J Clin Oncol*. 2006;24(1):e1. doi: 10.1200/JCO.2005.04.4818
- Masuda-Robens JM, Kutney SN, Qi H, et al. The TRE17 oncogene encodes a component of a novel effector pathway for Rho GTPases Cdc42 and Rac1 and stimulates actin remodeling. *Mol Cell Biol*. 2003;23(6):2151–2161. doi: 10.1128/MCB.23.6.2151-2161.2003
- Lau AW, Pringle LM, Quick L, et al. TRE17/ubiquitin-specific protease 6 (USP6) oncogene translocated in aneurysmal bone cyst blocks osteoblastic maturation via an autocrine mechanism involving bone morphogenetic protein dysregulation. *J Biol Chem*. 2010;285(47):37111–37120. doi: 10.1074/jbc.M110.175133
- Gerstein ES, Timofeev YuS, Zuev AA, Kushlinsky NE. Ligand-receptor system RANK/RANKL/OPG and its role in primary bone neoplasms (literature analysis and own results). *Successes of molecular oncology*. 2015;2(3):51–59. EDN: VHUMUJ doi: 10.17650/2313-805X-2015-2-3-51-59
- Dougall W. Molecular Pathways: Osteoclast Dependent and Osteoclast Independent Roles of the RANKL/RANK/OPG Pathway in Tumorigenesis and Metastasis. *Clin Cancer Res*. 2012;18(2):326–35. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2507
- Nikitinskaya OA, Toroitsova NV. Denosumab is the first genetically engineered drug for the treatment of osteoporosis. *Modern rheumatology*. 2012;6(3):68–73. EDN: PMLQXH
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2004;19(7):1059–66. doi: 10.1359/JBMR.040305
- 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):275–280. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70010-3
- Chawla S, Henshaw R, Seeger L, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14(9):901–908. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70277-8
- Rutkowski P, Gaston L, Borkowska A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone — Multicenter analysis outside clinical trial. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(9):1384–1390. doi: 10.1016/j.ejso.2018.03.020
- Rutkowski P, Ferrari S, Grimer RJ, 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):2860–2868. doi: 10.1245/s10434-015-4634-9
- Borkowska A, Goryń T, Pieńkowski A, et al. Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone. *Oncol Lett*. 2016;12(6):4312–4318. doi: 10.3892/ol.2016.5246
- Müller DA, Beltrami G, Scoccianti G, Campanacci DA, Franchi A, Capanna R. Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone—a case series. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1):281. doi: 10.1186/s12957-016-1034-y
- Traub F, Singh J, Dickson BC, et al. Efficacy of denosumab in joint preservation for patients with giant cell tumour of the bone. *Eur J Cancer*. 2016;59:1–12. doi: 10.1016/j.ejca.2016.01.006

33. 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):1417–1422. doi: 10.1007/s00586-013-2715-7
34. Pauli C, Fuchs B, Pfirrmann C, Bridge JA, Hofer S, Bode B. Response of an aggressive periosteal aneurysmal bone cyst (ABC) of the radius to denosumab therapy. *World J Surg Oncol.* 2014;12:17. doi: 10.1186/1477-7819-12-17
35. Pelle DW, Ringler JW, Peacock JD, et al. Targeting receptor-activator of nuclear kappaB ligand in aneurysmal bone cysts: verification of target and therapeutic response. *Transl Res.* 2014;164(2):139–148. doi: 10.1016/j.trsl.2014.03.005
36. Skubitiz KM, Peltola JC, Santos ER, Cheng EY. Response of aneurysmal bone cyst to Denosumab. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015;40(22):E1201–E1204. doi: 10.1097/BRS.0000000000001027
37. Dubory A, Missenard G, Domont J, Court C. Interest of Denosumab for the treatment of Giant-cells tumors and aneurysmal bone cysts of the spine. About Nine Cases. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016;41(11):E654–E660. doi: 10.1097/BRS.0000000000001350
38. Ghermandi R, Terzi S, Gasbarrini A, Boriani S. Denosumab: non-surgical treatment option for selective arterial embolization resistant aneurysmal bone cyst of the spine and sacrum. Case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(17):3692–5.
39. Ntalos D, Priemel M, Schlickewei C, et al. Therapeutic Management of a Substantial Pelvic Aneurysmatic Bone Cyst Including the off-label use of Denosumab in a 35-year-old female patient. *Case Rep Ortho.* 2017;2017:9125493. doi: 10.1155/2017/9125493
40. Asi KW, Abdelmeguid A, Bell D, Hanna EY. Massive aneurysmal bone cyst of the skull base treated with denosumab. *Head Neck.* 2018;40(12):E107–E113. doi: 10.1002/hed.25438
41. Fontenot PB, Jesurajan J, Bui M, Reed D, Binitie O. Recurrent aneurysmal bone cyst of the distal fibula treated with Denosumab and curettage. *Case Rep Oncol Med.* 2018;1574343. doi: 10.1155/2018/1574343
42. Kurucu N, Akyuz C, Ergen FB, et al. Denosumab treatment in aneurysmal bone cyst: Evaluation of nine cases. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(4). doi: 10.1002/pbc.26926
43. Patel RS, Dhamne CA, Gopinathan A, Kumar N, Kumar N. Denosumab: a potential treatment option for aneurysmal bone cyst of the atlas. *Eur Spine J.* 2018;27(Suppl 3):494–500. doi: 10.1007/s00586-018-5528-x
44. Palmerini E, Ruggieri P, Angelini A, et al. Denosumab in patients with aneurysmal bone cysts: a case series with preliminary results. *Tumori.* 2018;104(5):344–351. doi: 10.1177/0300891618784808
45. Kulkarni AG, Patel A. Denosumab: A potential new treatment option for recurrent Aneurysmal Bone Cyst of the spine. *SICOT J.* 2019;5:10. doi: 10.1051/sicotj/2019007
46. Raux S, Bouhamama A, Gaspar N, et al. Denosumab for treating aneurysmal bone cysts in children. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019;105(6):1181–1185. doi: 10.1016/j.otsr.2019.04.028
47. Dürr HR, Grahneis F, Baur-Melnyk A, et al. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019;20(1):456. doi: 10.1186/s12891-019-2855-y
48. Upfill-Brown A, Bukata S, Bernthal NM, et al. Use of Denosumab in Children With Osteoclast Bone Dysplasias: Report of Three Cases. *JBMR Plus.* 2019;3(10):e10210. doi: 10.1002/jbm4.10210
49. Del Sindaco G, Berlanga P, Brugières L, et al. Mineral and Bone Consequences of High Dose Denosumab Therapy to Treat an Aneurysmal Bone Cyst, a Child Case Report. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:698963. doi: 10.3389/fendo.2021.698963
50. Vanderniet JA, Tsinas D, Wall CL, et al. Surgical Management and Denosumab for Aneurysmal Bone Cysts of the Spine in an Australian Tertiary Paediatric Centre. *Calcif Tissue Int.* 2023;112(5):592–602. doi: 10.1007/s00223-023-01068-1
51. de Oliveira CC, Brizeno LA, de Sousa FB, Mota MR, Alves AP. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) — Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(4):e431–e439. doi: 10.4317/medoral.21044

ОБ АВТОРАХ

* Абдиба Нино Важаевна;

адрес: Россия, 195427, г. Санкт-Петербург, улица академика Байкова, дом 8;

ORCID: 0000-0001-9152-5299;

eLibrary SPIN: 1109-8492;

e-mail: ninoabdiba@gmail.com

Поздеев Александр Павлович, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: 0000-0001-5665-6111;

eLibrary SPIN: 3408-8570;

e-mail: prof.pozdeev@mail.ru

Чигвария Николай Георгиевич, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-4842-7639;

eLibrary SPIN: 4042-7092;

e-mail: chigvariya72@mail.ru

Долгиев Багауддин Хавашевич;

ORCID: 0000-0003-2184-5304;

eLibrary SPIN: 2348-4418;

e-mail: dr-b@bk.ru

AUTHORS' INFO

* Nino V. Abdiba;

address: 8 Akademika Baikova str., 195427

St. Petersburg, Russia;

ORCID: 0000-0001-9152-5299;

eLibrary SPIN: 1109-8492;

e-mail: ninoabdiba@gmail.com

Alexander P. Pozdeev, MD, Dr. Sci (Med.), professor;

ORCID: 0000-0001-5665-6111;

eLibrary SPIN: 3408-8570;

e-mail: prof.pozdeev@mail.ru

Nicolay G. Chigvaryia, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: 0000-0003-4842-7639;

eLibrary SPIN: 4042-7092;

e-mail: chigvariya72@mail.ru

Bahauddin H. Dolgiev;

ORCID: 0000-0003-2184-5304;

eLibrary SPIN: 2348-4418;

e-mail: dr-b@bk.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author