

УДК 616-006

КЛАССИЧЕСКАЯ ОСТЕОСАРКОМА

© И.В. Булычева, Д.В. Рогожин, Н.Е. Кушлинский, Ю.Н. Соловьев,
F. Bertoni, P. Bacchini, В.Ю. Роцин, А.Н. Казакова, М.Д. Алиев

Ключевые слова: остеосаркома; остеонид; первичная саркома кости.

Остеосаркома (ОС) – злокачественная опухоль кости, возникающая из костеобразующей мезенхимы и характеризующаяся продукцией атипичного остеоида и костных структур злокачественными пролиферирующими опухолевыми клетками. ОС возникает из мультипотентных клеток мезенхимальной природы, способных дифференцироваться в направлении хряща или кости. И хотя ОС обнаруживает нередко признаки хондросаркомы и фибросаркомы, все эти опухоли, и в первую очередь ОС, необходимо строго дифференцировать между собой. Этиология ОС в большинстве случаев неизвестна. Наиболее частой локализацией ОС являются длинные трубчатые кости. Основная масса (около 80 %) ОС развивается в метафизах длинных трубчатых костей зоны коленного сустава (дистальный метафиз бедренной, проксимальные метафизы большеберцовой и малоберцовой костей) и проксимальном метафизе плечевой кости. Эти отделы скелета являются в физиологическом отношении наиболее ответственными за рост скелета; именно здесь протекают самые активные процессы ростового остеогенеза; и, по-видимому, именно с ними связана большая вероятность опухолевой трансформации. Для диагностики ОС чрезвычайно важно сопоставление рентгенологической картины очага поражения с морфологическими изменениями, а точнее, обязательный анализ рентгенологической картины перед анализом гистологических или цитологических препаратов. На основании этих совокупных данных выделяют несколько клинико-патологических вариантов ОС. В настоящее время активно ведется изучение ОС на генетическом уровне с целью разработки более эффективных методов лечения данной опухоли, поскольку 5-летняя выживаемость при метастатическом распространении остается крайне низкой (20–25 %).

Морфологическая и биологическая характеристика костеобразующих опухолей представлена широким спектром новообразований скелета. Данная группа опухолей характеризуется как центральное (медулярное) или поверхностное поражение кости с продукцией опухолевыми клетками органических компонентов костного матрикса, который в ряде случаев минерализуется.

OSTEOGENIC TUMORS

ОСТЕОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Osteosarcoma	9180/3
Остеосаркома	
conventional	9180/3
классическая (типичная)	
chondroblastic	9181/3
хондробластическая	
fibroblastic	9182/3
фибробластическая	
osteoblastic	9180/3
остеобластическая	
Telangiectatic	9183/3
Телангиэктатическая	
Small cell	9185/3
Мелкоклеточная	
Low grade central	9187/3
Высокодифференцированная центральная	
Secondary	9180/3
Вторичная	
Parosteal	9192/3
Паростальная	
Periosteal	9193/3

Периостальная

Hight grade surface

9194/3

Низкодифференцированная поверхностная

Продуцирующие остеонид клетки обладают фенотипом остеобластов и при активной продукции костного матрикса приобретают большие размеры и значительный объем эозинофильной цитоплазмы. Ядра этих клеток, как правило, расположены эксцентрично, направлены в противоположную сторону от фокусов продукции матрикса, ядерный хроматин дисперсный, ядрышки четко очерченные. Опухолевые клетки, замурованные в нагромождениях новообразованного матрикса, как правило, мельче, чем клетки, расположенные на поверхности, и ближе по морфологии к неопухолевым остеоидам. Данный феномен имеет определение «нормализации». Однако описанные цитологические особенности широко варьируют в зависимости от биологического потенциала опухоли.

Характер роста, инфильтративный или охватывающий кость по окружности, является важной морфологической составляющей опухолевого процесса. Архитектоника вновь образованной кости, кортикальная или трабекулярная, пластинчатая или губчатая, во многом определяет биологический потенциал опухоли. Доброкачественные опухоли, как правило, четко очерчены, костный матрикс откладывается в виде трабекулярных, пластинчатых или губчатых, достаточно рыхлых ленточных структур. Кортикальный тип костных напластований встречается крайне редко за исключением

остеом. Пластинчатый тип новообразованной кости не встречается в остеосаркомах.

Первичные злокачественные саркомы костей встречаются редко. Статистические данные насчитывают около 2900 новых случаев, что составляет 0,2 % от всех злокачественных новообразований, впервые выявленных в течение года [1]. При диагностике и ведении больных с данной патологией необходимо строго придерживаться разработанного во многих ортопедических клиниках алгоритма с участием специалистов нескольких специальностей: хирурга ортопеда, рентгенолога, морфолога со знанием молекулярной патологии и онколога.

За последние годы наиболее значимые изменения в ортопедической патологии произошли в двух основных областях. Одним из направлений является развитие молекулярной патологии с новыми генетическими и иммунопероксидазными данными, влияющими на диагностику, выбор тактики лечения и прогноз заболевания. С другой стороны, достигнуты большие успехи в разработке новых хирургических и химиотерапевтических методов терапии. Новейшие хирургические и минимально инвазивные методы, технологии протезирования высочайшего качества, применение бисфосфонатов, современной химиотерапии, анти-RANK-лиганда являются достижениями последних лет. При комплексном подходе к проблеме 5-летнего выживаемость при наиболее часто встречающихся саркомах костей достигла 70 % при остеосаркоме и 60 % при саркоме Юинга.

В настоящее время научный акцент и приоритет в экспериментальных разработках принадлежат генетическим исследованиям. Большинство классических остеосарком имеют комплексные (3 и более) хромосомные aberrации, как количественные, так и структурные. Модальное число хромосом (общее количество хромосом) патологического клона высоко вариабельно. Часто встречается сосуществование множества клонов, как родственных, так и неродственных. Изменчивость хромосомных aberrаций от клетки к клетке отражает тем самым высокий уровень генетической нестабильности и гетерогенности данного типа опухоли. В связи с чем крайне затруднительно получить полный кариотип опухоли, используя только метод стандартного кариотипирования (метод дифференциальной окраски хромосом) [2].

Для изучения генетического профиля остеосарком используют новые методы: сравнительной геномной гибридизации (CGH – comparative genomic hybridization), секвенирования (в частности, определения однонуклеотидного полиморфизма – SNP – single nucleotide polymorphism), определения потери гетерозиготности (LOH – loss of heterozygosity).

Повторяющиеся амплификации и увеличения копийности определенных участков ДНК были выявлены на нескольких определенных регионах хромосом: 1p36, 1q21-22, 6p12-21, 8q21-24, 12q11-14, 17p11-13, 19q12-13. Реже встречаются потери генетического материала регионов: 3q13, 8p21, 9p13, 13q14 [2].

Частая делеция, или потеря гетерозиготности участка 3q13 является специфичной aberrацией для остеосарком (в настоящее время описана также только при раке яичников). В данном регионе картирован ген – онкосупрессор *LSAMP* (gene limbic system-associated membrane protein), регулирующий пролиферацию клеток и, предположительно, играющий ведущую роль в

патогенезе развития опухоли. Имеется тенденция к ассоциации делеции 3q12 с прогрессией и неблагоприятным прогнозом заболевания [3].

Большинство наиболее широко описанных и часто встречающихся амплификаций, или увеличений числа копий генов при остеосаркоме ассоциированы с неблагоприятным прогнозом и прогрессией заболевания. Амплификация и увеличение копийности региона 6p12-21 встречаются в 40–50 % случаев данного варианта опухоли. Потенциальным таргетным геном данного региона является ген *RUNX2*, участвующий в дифференцировке остеобластов. Высокий уровень экспрессии *RUNX1* также ассоциирован с плохим ответом на терапию [2]. Амплификация и увеличение числа копий региона 8q21-24 с картированным на нем геном *MYC* наблюдаются в 45–55 %. Однако гиперэкспрессию *MYC* наблюдали в 15 % случаев [2].

Амплификация гена *CDK4* (cyclin-dependent kinase 4 gene), локализованного в регионе 12q13-14, встречается в 10 % случаев. Делеция гена *CDKN2A* (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) на участке 9p21 выявляют в 15 % случаев. Делеция или потеря гетерозиготности генов-онкосупрессоров *RB1* (retinoblastoma 1) (регион 13q13) и *TP53* (tumor protein p53) (регион 17p), конституциональная инактивация которых ассоциирована с врожденной ретинобластомой и синдромом Ли-Фраумени, соответственно, встречается также в 35–40 % случаях спорадических остеосарком [3].

Цитогенетически парастальная остеосаркома характеризуется одной или более добавочной кольцевой хромосомой, часто являющейся единственной aberrацией. Кариотип, как правило, околодиплоидный (модальное число хромосом около 46). Кольцевая хромосома состоит из амплифицированного материала региона q13-15 12 хромосомы. Потенциальными таргетными генами данного участка являются *CDK4* и *MDM2* (murine double minute 2 gene), которые амплифицированы более, чем в 85 % случаев. Амплификация обычно сопровождается повышенным уровнем экспрессии этих генов. Те же генетические изменения характерны для атипичных липом/хорошо дифференцированных липосарком [3]. Также амплификация тех же генов встречается при high-grade остеосаркоме, однако частота составляет около 10 % случаев. Другие варианты остеосаркомы в связи с низкой частотой выявления не имеют столь подробного описания генетического профиля. Как правило, генетические исследования выполнены на небольшом числе наблюдений, что не позволяет достоверно выявить общие повторяющиеся хромосомные aberrации. В целом, для них не характерны столь множественные хромосомные и молекулярные aberrации, выявляемые при классическом варианте остеосаркомы. Часто встречаются точечные мутации, делеции *TP53* [2–3].

Ряд наследственных заболеваний ассоциирован с повышенным риском развития остеосарком. Среди них: синдром Ли-Фраумени, врожденная ретинобластома, синдром Ротмунда–Томпсона, врожденный множественный экзостоз, синдром Вернера, наследственная гипоплазия или отсутствие большого пальца [2].

Остеосаркомой называется злокачественная остеогенная опухоль, состоящая из неопластических клеток, которые продуцируют остеоид или субстанцию, гистологически неотличимую от него хотя бы в одном поле зрения [3]. В прошлом широкое распространение имел термин остеогенная саркома (т. е. саркома, возникаю-

щая в кости), который использовали в более широком смысле для обозначения всех саркоматозных новообразований костей. Позже этот термин стали использовать только для сарком, продуцирующих кость, а в последнее время ввели основной унифицированный термин остеосаркома, сохранив название «остеогенная саркома» только в качестве синонима центральной остеосаркомы (low-grade).

Классическая остеосаркома – это внутрикостная злокачественная опухоль (high-grade), клетки которой продуцируют кость. Считается первичной, если развивается в неизменной кости, и вторичной, если развивается на фоне облучения, болезни Педжета и др.

Классическая остеосаркома является наиболее частой первичной саркомой высокой степени злокачественности с поражением костей [4]. Несмотря на это, в структуре всех злокачественных опухолей, возникающих у населения США и России, она составляет менее 1 % [4–5]. Частота возникновения от 10 до 26 новых случаев на 1 млн населения планеты в год [6]. Имеет бимодальное возрастное распределение. Первый пик в возрастной группе 10–14 лет, второй – в возрасте старше 40 лет. Крайне редко встречается у детей в возрасте до 5 лет [7]. Гендерное распределение в пользу мужчин с соотношением 1,35:1. Как результат злокачественной трансформации болезни Педжета встречается приблизительно в 1 % случаев, чаще у больных с множественным поражением костей, с пиком на седьмой декаде жизни и составляет до половины всех случаев остеосарком у пациентов старше 60 лет. Остеосаркома является самой частой саркомой, индуцированной облучением (2,7–5,5 % всех остеосарком), чаще у пациентов старше 40 лет. Реже ассоциирована с доброкачественными опухолями и опухолеподобными поражениями костей (фиброзная дисплазия, простая костная киста) и металлическими протезами. В исследовании L. Mirabello et al. [5] первичная остеосаркома составила 88 %, вторичная 10 % и как следствие болезни Педжета – 2 %. Описаны случаи вторичной остеосаркомы у детей после комплексного лечения острого лимфобластного лейкоза и гамма/дельта-Т-клеточной лимфомы [8].

Этиология возникновения остеосаркомы неизвестна. Возникает *de novo* без каких-либо предрасполагающих факторов. Может появляться после травмы, инородного тела (ортопедические импланты) [9]. Приводятся данные о повышенном риске возникновения остеосаркомы у детей с массой тела при рождении более 4046 г и ростом выше среднего [10]. Считается, что остеосаркома развивается из мезенхимальной стволовой клетки с минимальной остеобластической дифференцировкой, однако «cell of origin» остается неизвестной [11], наблюдается, как было указано выше, чаще среди различных генетически обусловленных синдромах (Li-Fraumeni, врожденной ретинобластоме, Rothmund-Thomson, анемии Diamond Blackfan, синдроме Bloom, Werner и других синдромах) [12].

Остеосаркома развивается в различных костях, однако чаще в длинных трубчатых костях конечностей [5], особенно в дистальной части бедренной кости (30 %), проксимальной части большеберцовой кости (15 %), проксимальной части плечевой кости (15 %). Данные локализации объясняются наибольшей пролиферацией «ростковой пластинки». В длинных костях скелета опухоль обычно локализуется в метафизе (90 %), реже в диафизе (9 %) и крайне редко в эпифизе. Опухоли с локализацией в челюстях, костях таза и по-

звонках, как правило, наблюдаются в старших возрастных группах. При поражении челюстей опухоль чаще встречается в нижней челюсти, чем в верхней (58 и 42 % соответственно) [13]. Вовлечение в патологический процесс мелких костей скелета отмечено в редких наблюдениях [2]. Мультифокальное поражение встречается при болезни Педжета в 15–20 % случаев. Однако до сих пор остается открытым вопрос, является ли это первично-множественным или метастатическим поражением.

Клинически заболевание проявляется прогрессирующим увеличением объема пораженной части тела. Больных беспокоит «глубокая» нарастающая боль, иногда в течение нескольких недель или месяцев. Кожа над опухолью может быть гиперемированной, отечной, с подчеркнутым венозным рисунком. Из-за большого объема поражения могут быть ограничены движения в соответствующем суставе, в ряде случаев наблюдается выпот в полость сустава. В запущенных случаях отмечается потеря массы тела и кахексия. В 5–10 % наблюдений регистрируются патологические переломы. Есть данные, что у детей в возрасте до 5 лет чаще встречается диафизарная локализация, заболевание протекает агрессивнее и хуже отвечает на проводимую химиотерапию [14].

Рентгенологическая картина при классической остеосаркоме может варьировать в широких пределах. Обычно определяется опухоль больших размеров, разрушающая кортикальную пластинку и надкостницу (литический компонент). Опухолевый узел имеет нечеткие очертания, обладает массивным мягкотканым компонентом. Часто обнаруживается т. н. «облаковидный» компонент (cloud-like) из-за неравномерной оссификации опухоли. Большинство опухолей у детей, возникающих в метафизарной зоне, вовлекают в патологический процесс ростковую пластинку, что усложняет хирургическую резекцию и приводит к нарушению синхронного роста конечности [11].

При макроскопическом исследовании опухолевого узла при остеосаркоме выявляется зона поражения более 5–10 см в наибольшем измерении с преобладанием, как правило, вовлечения в процесс метафизарного отдела кости. Опухоль расположена интрамедуллярно, серовато-белого цвета, неоднородная. На распиле опухолевого узла выявляются интенсивно минерализованные участки костной плотности. Зоны, содержащие ткань с хрящевой дифференцировкой, на разрезе обладают характерным блеском и плотностью. Могут встречаться муцинозные очаги при наличии миксоидного матрикса. Часто обнаруживаются кровоизлияния, очаги некроза и кистозные изменения. При разрушении опухолью надкостницы мягкотканый компонент чаще плохо ограничен. При вторичной остеосаркоме наблюдается аналогичная макроскопическая картина, однако параллельно можно наблюдать признаки предшествовавшего заболевания.

При гистологическом исследовании классическая остеосаркома имеет достаточно большой спектр морфологических изменений. Опухоль растет по костномозговому пространству, замещая последние, окружает и разрушает нормальные костные балки. Неопластические клетки характеризуются обычно умеренно пораженной клеточной атипией и плеоморфизмом. По форме могут быть эпителиоидными, плазмациитоидными, веретеновидными и/или округлыми. Цитоплазма чаще эозинофильная, может быть светлая. Обязательным гистологическим критерием для постановки диаг-

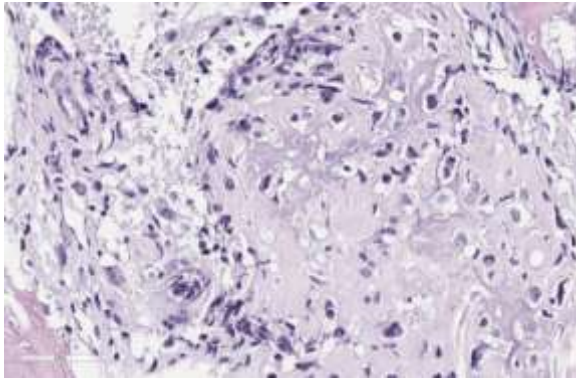


Рис. 1. Классическая, центральная остеосаркома, остеобластический вариант, микроскопическая картина. Нежная сеточка новообразованного остеоида. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200

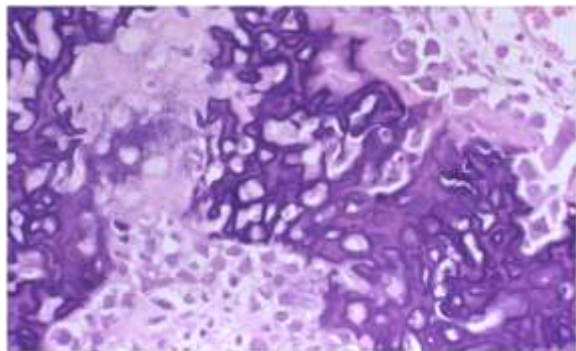


Рис. 2. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Склерозирующий вариант. Опухолевые клетки «зажаты» структурами новообразованной кости. Гистологический препарат. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200

ноза «классическая остеосаркома» является обнаружение неопластической костной ткани (патологический остеонид). Причем количество патологического остеоида не имеет значения, т. к. широко варьирует в различных полях зрения (рис. 1). Данный остеонид продуцируется неопластическими клетками и топографически обнаруживается рядом с ними и/или окружает их. Может образовывать подобие примитивной губчатой кости с хаотичной пространственной ориентацией «неопластических» трабекул (рис. 2).

Неминерализованные депозиты патологического остеоида окрашиваются эозином, минерализованные – базофильны. Достоверно отличить неминерализованный патологический костный матрикс (остеонид) от другого экстрацеллюлярного матрикса (коллаген) достаточно непросто. При большом увеличении микроскопа ($\times 400$), исследуя коллаген, можно обнаружить фибриллярность, остеонид более гомогенный, в ряде случаев помогает поляризованный свет.

В соответствии со специфическими гистологическими признаками, согласно классификации ВОЗ 2013 г. [2] классическая остеосаркома подразделяется на несколько гистологических вариантов.

1. Остеобластический (включая склерозирующий).
2. Хондробластический.
3. Фибробластический.

4. Богатый гигантскими клетками (гигантоклеточный).
5. Остеобластомаподобный.
6. Эпителиоидный.
7. Светлоклеточный.
8. Хондробластомаподобный.

Однако, несмотря на выделение данных гистологических вариантов, не было выявлено различий в течении и прогнозе заболевания [11]. В пределах одной опухоли чаще всего обнаруживаются остеобластический, хондробластический и фибробластический варианты. Гистологический подтип определяется исходя из преобладающего гистологического компонента в опухоли. Остеобластический вариант встречается в 76–80 % случаев, хондробластический – в 10–13 %, фибробластический – в 10 %.

При остеобластическом варианте преобладает «неопластическая» кость в виде патологического остеоида, продуцируемого клетками опухоли. Обнаруживаются участки, напоминающие по строению компактную кость.

При хондробластическом варианте преобладают зоны с хондродифференцировкой в виде неопластического гиалинового хряща (high-grade). Могут быть миксоидные участки, чаще при поражении челюстей. Неопластические клетки с фенотипом хондроцитов, с выраженной клеточной атипией, лежат в лакунарных пространствах хрящевого гиалинового матрикса или располагаются поодиночке или в виде тяжей в миксоидном матриксе. Хрящевой компонент может быть преобладающим или обнаруживаться в виде отдельных очагов.

При фибробластическом варианте неопластические клетки обычно веретеновидной формы, реже имеют эпителиоидный фенотип. В большинстве случаев выражена клеточная атипия. Клетки опухоли ассоциированы с экстрацеллюлярным коллагеном, вместе с которым часто образуют мозаичный рисунок (ранее известный как вариант, напоминающий злокачественную фиброзную гистиоцитому, – плеоморфную низкодифференцированную саркому). Клетки с фибриллярной эозинофильной цитоплазмой, миофибробластической дифференцировкой. Остеокластоподобные многоядерные клетки не являются истинными клетками опухоли и могут быть обнаружены в разных полях зрения в разной концентрации.

При варианте, богатом гигантскими клетками, в ткани опухоли выявляется большое количество гигантских многоядерных остеокластоподобных клеток, которые по сути дела не являются неопластическими.

При остеобластомаподобном варианте неопластические клетки отчетливо окружают остеонид и неопластическую костную ткань, напоминая строение остеобластомы.

При эпителиоидном варианте обнаруживаются крупные полигональные неопластические клетки с эпителиоидной морфологией (рис. 3).

Хондробластомаподобный вариант напоминает по гистологическому строению хондробластому, однако, характеризуется инвазивным характером роста и клеточной атипией.

Больные с классической остеосаркомой обычно получают предоперационную химиотерапию. Следовательно, важной задачей для морфолога является адекватная оценка индуцированных посттерапевтических изменений в ткани опухоли, т. к. это один из значимых

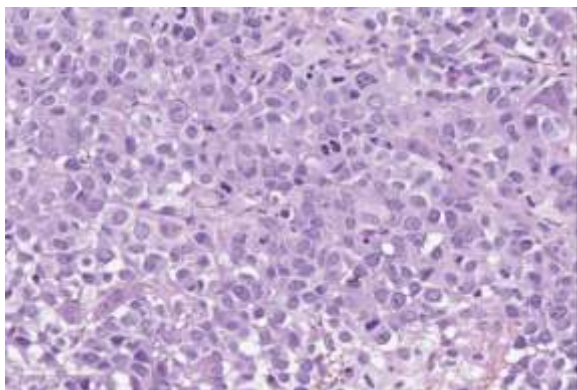


Рис. 3. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Эпителиоидный вариант. Гистологический препарат. Крупные опухолевые клетки напоминают по морфологии эпителиоциты. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 200

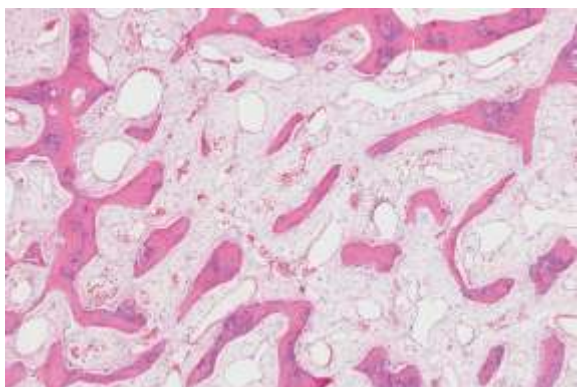


Рис. 4. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Микропрепарат после декальцинации. Тотальный некроз ткани опухоли. Патоморфоз IV степени по критерию Huvos

прогностических факторов, определяющих общую и безрецидивную выживаемости. Хорошим ответом является обнаружение менее 10 % живой опухоли от ее общего объема (рис. 4).

При иммуногистохимическом исследовании остеосарком не выявлено специфических маркеров, позволяющих достоверно проводить дифференциальную диагностику с другими неопластическими костными поражениями. Может наблюдаться экспрессия таких маркеров, как S-100 Protein, Osteocalcin, Osteonectin, SMA, NSE и CD99. Следует помнить, что в ряде случаев встречается реакция с эпителиальными маркерами (panCK AE1/AE3 и EMA), что может приводить к диагностическим ошибкам.

При электронной микроскопии клетки опухоли имеют признаки мезенхимальных клеток с выраженной сетью эндоплазматического ретикулума. Ядро может располагаться эксцентрично, хорошо различим аппарат Гольджи. Матрикс содержит коллагеновые фибриллы, в которых обнаруживаются депозиты кристаллов гидроксиапатита. Последний признак может быть полезным в дифференциальной диагностике с саркомой Юинга, метастатической карциномой, меланомой и лимфомой.

Дифференциальную диагностику классической остеосаркомы следует проводить с остеобластомой, хондросаркомой, дедифференцированной хондросаркомой, гигантоклеточной опухолью, оссифицирующим миозитом, саркомой Юинга, аневризальной костной кистой, фибросаркомой, причудливой паростальной остеохондроматозной пролиферацией [9].

Классическая остеосаркома характеризуется локально агрессивным ростом и быстрой гематогенной диссеминацией. Метастатическое поражение легких является наиболее частым. Описаны единичные случаи метастазирования остеосаркомы в мягкие ткани, желудок [15].

В первой половине XX в. 5-летняя выживаемость не превышала 20 %, а одним из основных методов лечения остеосаркомы была ампутация, однако, многие пациенты умирали от метастатического поражения легких. В 70-е гг. XX в. 5-летняя выживаемость при локализованных формах остеосарком повысилась и стала порядка 60–70 % [5]. Данное обстоятельство связано с началом применения химиотерапии в сочетании с усовершенствованной хирургической тактикой. Некоторые авторы приводят более высокие цифры общей (75 %) и бессобытийной (65 %) 5-летней выживаемости при адекватной химиотерапии в сочетании с хирургическим лечением при отсутствии метастазов [11]. Однако при метастатическом поражении 5-летняя выживаемость остается 25–30 % и в настоящее время, а по данным разных авторов варьирует от 10 до 50 %. Хуже прогноз при центральной локализации метастазов [16]. При радикальном иссечении метастазов в легких выживаемость колеблется на уровне 12–23 %, а при отсутствии метастазэктомии – всего 2,6 % [6]. R. Nagara-jan et al. [17] проследили выживаемость детей с диагнозом «остеосаркома» на протяжении более чем 20 лет. Согласно их данным, среди детей, достигших 5-летнего порога, 20-летняя выживаемость составила 88,6 %. Лучевая терапия при остеосаркомах не имеет значимой эффективности, а в ряде случаев может приводить к развитию вторичных индуцированных облучением злокачественных опухолей. Однако некоторые авторы рекомендуют лучевую терапию в случаях нерезектабельных остеосарком [11].

Прогноз остеосаркомы зависит от многих факторов: возраста, пола, размеров (объема) опухоли, локализации, «чистоты» хирургического края резекции и стадии заболевания. Например, локализованное дистальное поражение более 90 % химиотерапевтически индуцированного некроза опухоли в сочетании с радикальной резекцией обеспечивает 5-летнюю выживаемость в более чем 80 % наблюдений. Так, например, есть работы, в которых выявлена корреляция между объемом некроза опухоли и прогнозом [18], уровнем экспрессии VEGF с худшим прогнозом и возможностью применения таргетной антиангиогенной терапии [19–20]. Некоторые авторы сообщают о лучшем прогнозе, если при морфометрическом исследовании обнаруживаются «большие и округлые» ядра неопластических клеток [21]. Хуже прогноз при проксимальной или аксиальной локализации опухоли, больших размерах опухолевого узла, наличии метастазов и плохом ответе на проводимую неоадьювантную химиотерапию [2], при локализации опухоли в костях таза [22], при отклонении от нормального индекса массы тела на момент постановки диагноза [23]. Есть сообщения о

зависимости интенсивности апоптоза неопластических клеток и прогноза [24–26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Hameed M., Dorfman H. Primary malignant bone tumors-recent developments // *Semin. Diagn. Pathol.* 2011. V. 28 (1). P. 86-101.
2. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 4th Edition. 2013. P. 281-296.
3. Unni K.K., Inwards C.Y. Dahlin's Bone Tumors. LIPPINCOTT, USA, 2010. P. 122-154.
4. Mirabello L., Troisi R.J., Savage S.A. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages, and elderly persons // *Int. J. Cancer.* 2009. V. 125 (1). P. 229-234.
5. Mirabello L., Troisi R.J., Savage S.A. Osteosarcoma incidence and survival rates from 1973 to 2004: data from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program // *Cancer.* 2009. V. 115 (7). P. 1531-1543.
6. Ando K., Heymann M.F., Stresing V., Mori K., R  dini F., Heymann D. Current therapeutic strategies and novel approaches in osteosarcoma // *Cancers (Basel).* 2013. V. 5 (2). P. 591-616.
7. Worch J., Matthay K.K., Neuhaus J., Goldsby R., DuBois S.G. Osteosarcoma in children 5 years of age or younger at initial diagnosis // *Pediatr. Blood Cancer.* 2010. V. 55 (2). P. 285-289.
8. Okada A., Hatori M., Hosaka M., Watanuki M., Itoi E. Secondary osteosarcoma arising after treatment for childhood hematologic malignancies // *Ups. J. Med. Sci.* 2009. V. 114 (4). P. 249-255.
9. Nielsen G.P., Rosenberg A.E., Deshpande V., Hornicek F.J., Kattapuram S.V., Rosenthal D.J. Diagnostic Pathology Bone. AMIRSYS, Canada, 2013. P. 2-21.
10. Mirabello L., Pfeiffer R., Murphy G., Daw N.C., Pati  o-Garcia A., Troisi R.J., Hoover R.N., Douglass C., Sch  tz J., Craft A.W., Savage S.A. Height at diagnosis and birth-weight as risk factors for osteosarcoma // *Cancer Causes Control.* 2011. June. V. 22 (6). P. 899-908.
11. Arndt C.A., Rose P.S., Folpe A.L., Laack N.N. Common Musculoskeletal Tumors of Childhood and Adolescence // *Mayo Clin. Proc.* 2012. V. 87 (5). P. 475-487.
12. Calvert G.T., Randall R.L., Jones K.B., Cannon-Albright L., Lesnick S., Schiffman J.D. Review article. At-risk populations for osteosarcoma: the syndromes and beyond // *Sarcoma.* 2012. Article ID 152382. 9 p.
13. Wang S., Shi H., Yu Q. Osteosarcoma of the jaws: demographic and CT imaging features // *Dentomaxillofacial Radiology.* 2012. V. 41 (1). P. 37-42.
14. Guillon M.A., Mary P.M., Brugi  re L., Marec-B  rard P., Pacquement H.D., Schmitt C., Guinebreti  re J.M., Tabone M.D. Clinical characteristics and prognosis of osteosarcoma in young children: a retrospective series of 15 cases // *BMC Cancer.* 2011. V. 11. P. 407.
15. Urakawa H., Tsukushi S., Tsurudome I., Hirata A., Arai E., Kozawa E., Futamura N., Miyahara N., Ishiguro N., Nishida Y. Metastasis of osteosarcoma to stomach made clinically evident by hematemesis: a case report // *World J. Surg. Oncol.* 2013. V. 11. P. 48.
16. Letourneau P.A., Xiao L., Harting M.T., Lally K.P., Cox C.S. Jr., Andrassy R.J., Hayes-Jordan A.A. Location of pulmonary metastasis in pediatric osteosarcoma is predictive of outcome // *J. Pediatr. Surg.* 2011. V. 46 (7). P. 1333-1337.
17. Nagarajan R., Kamruzzaman A., Ness K.K., Marchese V.G., Sklar C., Mertens A., Yasui Y., Robison L.L., Marina N. Twenty years of follow-up of survivors of childhood osteosarcoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *Cancer.* 2011. V. 117 (3). P. 625-634.
18. Li X., Ashana A.O., Moretti V.M., Lackman R.D. The relation of tumor necrosis and survival in patients with osteosarcoma // *Int. Orthop.* 2011. V. 35 (12). P. 1847-1853.
19. Lammi J., Fan M., Rosenthal H.G., Patni M., Rinehart E., Vergara G., Ablah E., Wooley P.H., Lucas G., Yang S.Y. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma // *Int. Orthop.* 2012. V. 36 (11). P. 2307-2313.
20. Rastogi S., Kumar R., Sankineani S.R., Marimuthu K., Rijal L., Prakash S., Jalan D., Khan S.A., Sharma M.C. Role of vascular endothelial growth factor as a tumour marker in osteosarcoma: a prospective study // *Int. Orthop.* 2012. V. 36 (11). P. 2315-2321.
21. de Andrea C.E., Petrilli A.S., Jesus-Garcia R., Bleggi-Torres L.F., Alves M.T. Large and round tumor nuclei in osteosarcoma: good clinical outcome // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2011. V. 4 (2). P. 169-174.
22. Isakoff M.S., Barkauskas D.A., Ebb D., Morris C., Letson G.D. Poor survival for osteosarcoma of the pelvis. A report from the Children's Oncology Group // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2012. V. 470 (7). P. 2007-2013.
23. Hingorani P., Seidel K., Krailo M., Mascarenhas L., Meyers P., Marina N., Conrad E.U., Hawkins D.S. Body Mass Index (BMI) at diagnosis is associated with surgical wound complications in patients with localized osteosarcoma: A report from the Children's Oncology Group // *Pediatr. Blood Cancer.* 2011. V. 57 (6). P. 939-942.
24. Wu X., Cheng B., Cai Z.D., Lou L.M. Determination of the apoptotic index in osteosarcoma tissue and its relationship with patients prognosis // *Cancer Cell Intern.* 2013. V. 13 (1). P. 56.
25. Picci P., Manfrini M., Fabbri N., Gambarotti M., Vanel D. Atlas of musculoskeletal tumors and tumorlike lesions. Berlin: The Rizzoli Case Archive, 2014. P. 65-68.
26. Picci P., et al. Atlas of musculoskeletal tumors and tumorlike lesions. Berlin: The Rizzoli Case Archive, 2012-2013. P. 40-45.

Поступила в редакцию 14 января 2015 г.

Bulicheva I.V., Rogozhin D.V., Kushlinskiy N.E., Solovyev Y.N., Bertoni F., Bacchini P., Roshchin V.Y., Kazakova A.N., Aliev M.D. CONVENTIONAL OSTEOSARCOMA

Osteosarcoma (OS) – a malignant bone tumor that arises from bone-forming mesenchyme and characterized by production of osteoid and atypical bone structures proliferating malignant tumor cells. OS cells arise from multipotential mesenchymal nature, capable of differentiating into cartilage or bone direction. Although the OS detects signs often chondrosarcoma and fibrosarcoma, all these tumors, and in the first place, the operating system must be strictly differentiate between them. OS etiology is unknown in most cases. The most common site of the operating system are long bones. The majority (about 80 %) of the operating system develops in the metaphysis of long bones of the knee area (distal metaphysis of the femur, proximal metaphysis tibial and fibula) and the proximal metaphysis of the humerus. These parts of the skeleton are physiologically most responsible for the growth of the skeleton; it is here that occur most active growth processes of bone formation; and, apparently, they also represent a high probability of malignant transformation. For the diagnosis of OS is critical comparison of radiographic lesion with morphological changes, or rather, the mandatory analysis of X-ray pictures before analysis of histological or cytological preparations. On the basis of aggregate data identify several clinicopathological variants of the OS. There are now also being investigated OC at the genetic level in order to develop more effective treatments for this tumor, since 5-year survival rate for metastatic dissemination is extremely low (20–25 %).

Key words: osteosarcoma; osteoid; primary bone sarcoma.

Булычева Ирина Владиславовна, Поликлиника № 1 Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, врач-патологоанатом, e-mail: irena@boulytcheva.com
Bulicheva Irina Vladislavovna, Hospital №1 Russian Federation President's Deeds Management, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Pathologist, e-mail: irena@boulytcheva.com

Рогожин Дмитрий Викторович, Российская детская клиническая больница, г. Москва, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, зав. патологоанатомическим отделением, e-mail: irena@boulytcheva.com

Rogozhin Dmitry Viktorovich, Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Candidate of Medicine, Head of Pathologicoanatomic Department, e-mail: irena@boulytcheva.com

Кушлинский Николай Евгеньевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии, член-корреспондент РАН, e-mail: irena@boulytcheva.com

Kushlinskiy Nikolay Evgenyevich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Clinical Biochemistry Department, Member-correspondent of RAS, e-mail: irena@boulytcheva.com

Соловьев Юрий Николаевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник отдела патологической анатомии опухолей человека, e-mail: irena@boulytcheva.com

Solovyev Yury Nikolaevich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Academician of RAS, Main Scientific Worker of Pathologicoanatomic Tumors of Human Department, e-mail: irena@boulytcheva.com

Bertoni Franco, Ортопедический институт Риззоли, Болонья, Италия, профессор патологии, e-mail: irena@boulytcheva.com

Bertoni Franco, Orthopedic Institute of Rizolli, Bologna, Italia, Professor of Pathology, e-mail: irena@boulytcheva.com

Bacchini Patrizia, Ортопедический институт Риззоли, Болонья, Италия, профессор, e-mail: irena@boulytcheva.com

Bacchini Patrizia, Orthopedic Institute of Rizolli, Bologna, Italia, Professor, e-mail: irena@boulytcheva.com

Рощин Виталий Юрьевич, Российская детская клиническая больница, г. Москва, Российская Федерация, врач-патологоанатом, e-mail: irena@boulytcheva.com

Roshchin Vitaly Yurievich, Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Pathologist, e-mail: irena@boulytcheva.com

Казакова Анна Николаевна, Российская детская клиническая больница, г. Москва, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, педиатр-онколог, e-mail: irena@boulytcheva.com

Kazakova Anna Nikolaevna, Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Candidate of Medicine, Pediatric-oncologist, e-mail: irena@boulytcheva.com

Алиев Мамед Джавадович, НИИ детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор, e-mail: irena@boulytcheva.com

Aliev Mamed Gavadovich, SRI of Children's oncology and Haematology of Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Academician of RAS, Director, e-mail: irena@boulytcheva.com