

ПЕРВИЧНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ КОСТЕЙ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

Ю.Н. Соловьев¹, И.В. Булычева²

¹ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

² Московская онкологическая больница № 62, г. Москва

Ключевые слова: остеосаркома, саркома Юинга, хондросаркома, хордома

Первичные опухоли скелета достаточно редки и составляют 1,5–2% от всех встречающихся злокачественных опухолей человека, однако абсолютное число их неуклонно увеличивается. Диагностика данной группы заболеваний трудна, требует опыта, специальной подготовки и ультрдисциплинарного подхода с участием хирурга-ортопеда, лучевого диагноста, патолога и онколога. Данный подход к проблеме позволяет увеличить 5-летнюю выживаемость при остеосаркоме до 70%, саркоме Юинга – до 60%.

В представленном обзоре суммированы последние достижения в лечении, а также новые данные в области молекулярной биологии патогенеза наиболее часто встречающихся костных сарком.

Опухоли и опухолеподобные заболевания костей занимают особое место в патологии человека, являясь в диагностическом аспекте одним из наиболее сложных разделов. Первичные опухоли скелета достаточно редки и составляют 1,5–2% от всех встречающихся опухолей человека, однако абсолютное число их неуклонно увеличивается. Опухоли костей относительно часто встречаются у детей, и генез их зачастую неясен. При этом некоторые опухоли костей встречаются в составе наследственных синдромов, но их гистологические характеристики мало отличаются от первичных поражений [4].

Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном, интенсивном росте заболеваемости и смертности при злокачественных новообразованиях костей. Наряду с этим отмечается значительный прогресс в лечении этих заболеваний, достигнутый в результате совершенствования хирургических, химиотерапевтических и лучевых методов. Успехи в комбинированном хирургическом и химиотерапевтическом лечении резко увеличили сроки выживаемости больных при высокозлокачественных опухолях, таких, например, как остеосаркома и саркома Юинга. По данным Корнелльского университета и Медицинского колледжа Альберта Эйнштейна (штат Нью-Йорк), в Соединенных Штатах Америки ежегодно регистрируется 2900 новых наблюдений, что составляет

менее 0,2% от всех вновь зарегистрированных злокачественных новообразований. На современном этапе достигнуты значительные успехи в лечении данной группы больных, в том числе достигнуты успехи в лечении наиболее агрессивных сарком. Пятилетняя выживаемость при остеосаркоме и саркоме Юинга составляет 70 и 60% соответственно. В представленном обзоре суммированы последние достижения в лечении и новые данные в области молекулярной диагностики и патогенеза наиболее часто встречающихся костных сарком [2].

Остеосаркома является наиболее часто встречающейся (примерно 2 наблюдения на 1 миллион населения в год) первичной злокачественной опухолью костей, развивающейся из соединительной ткани. Наиболее часто остеосаркома наблюдается на втором десятилетии жизни, однако может развиваться в любом возрасте. Врожденные генетические синдромы, как, например, Li-Fraumeni или Rothmund-Thompson, а также фиброзная дисплазия, облучение, болезнь Педжета могут послужить почвой для развития остеосаркомы. Продукция опухолевыми клетками волокнистой кости является определяющей характеристикой заболевания. Наряду с этим для остеосаркомы характерно наличие в структуре хрящевого и фиброзного матрикса в различных пропорциях, тем самым формируются понятия фибробластического, хондробластического и остеобластического вариантов строения опухоли по преобладанию того или иного компонента. Классическая остеосаркома является интрамедуллярной низкокодифференцированной опухолью метафизов длинных трубчатых костей, поверхностные вари-

Адрес для корреспонденции

Булычева Ирина Всеволодовна
E-mail: irena@boulytcheva.com

анты остеосаркомы встречаются реже, протекают относительно благоприятно, развиваются в более старшем возрасте. Независимо от локализации высокодифференцированные варианты остеосаркомы подвергаются дедифференцировке или трансформируются в низкодифференцированную опухоль [3].

Рентгенологическая картина инфильтративной, нечеткой по плотности, глыбчатой или трабекулярной структуры, часто с периостальной реакцией по типу «солнечных лучей» или «козырька Кодмена», предполагает диагноз остеосаркомы (рис. 1). Массивное отложение патологического остеоида наблюдается при паростальной остеосаркоме (рис. 2).



Рис. 1. Классическая центральная остеосаркома бедренной кости

Гистологически опухоль представлена плеоморфными клетками, продуцирующими костный, хрящевой или фиброзный матрикс. До настоящего времени не разработаны молекулярные маркеры, позволяющие иммуногистохимически выявлять опухолевый матрикс при остеосаркоме. В соответствии с различным гистологическим строением выделяют классический, телангиэктатический, мелкоклеточный, эпителиоидный, остеобластома- и хондробластомаподобный, фиброгистиоцитарный и гигантоклеточный варианты строения опухоли (рис. 3, 4). Подход к лечению низкодифференцированных остеосарком не зависит от гистологического варианта опухоли. Наиболее важными прогностическими признаками при остеосаркоме являются локализация опухоли в аксиальном скелете, наличие метастазов на момент постановки диагноза, размер опухоли более 10 см, повышение уровней щелочной фосфатазы и лактат дегидрогеназы в сыворотке крови, слабый ответ на предоперационный курс химиотерапии,



Рис. 2. Паростальная остеосаркома плечевой кости

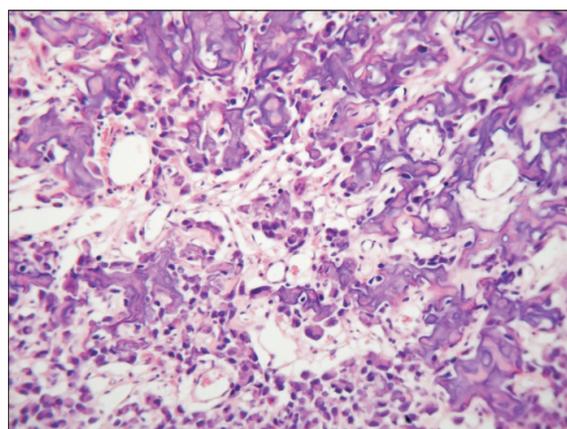


Рис. 3. Классическая, центральная остеосаркома костей таза grade 3, остеобластический вариант

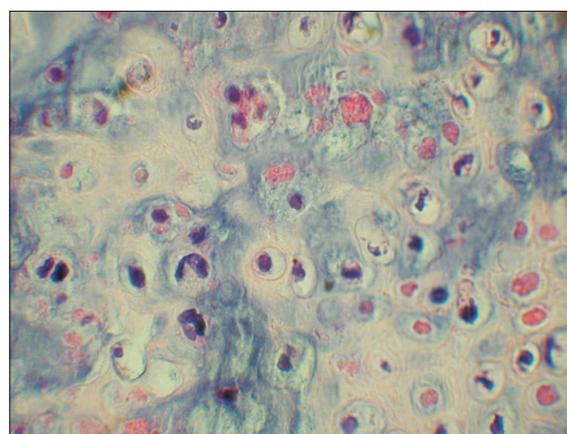


Рис. 4. Классическая центральная остеосаркома нижней челюсти. Хондробластический вариант

наличие «skip» метастазов или критерий T3, поражение лимфатических узлов. На настоящий момент наиболее достоверным фактором прогноза при остеосаркоме является Huvos-критерий (>90% некроза опухоли является благоприятным прогностическим признаком) (рис. 5). Рецидив роста опухоли в первые 3 года на фоне комплексного лечения снижает отдаленную выживаемость с 60–78% до <20% [5, 9].



Рис. 5. Картограмма. Классическая центральная остеосаркома костей таза

Остеосаркома относится к спектру сарком с комплексным кариотипом. При стандартном кариотипировании низкодифференцированных остеосарком выявляется комплекс структурных и порядковых хромосомных нарушений в пределах одной опухоли. В противоположность этому при паростальной остеосаркоме наблюдается простой кариотип, часто присутствует кольцевидная хромосома. Амплификация генов *MDM2* и *CDK4* относится к постоянному признаку, характеризующему высокодифференцированную поверхностную остеосаркому. Недавно проведенные иммуногистохимические исследования с антителами *CDK4* и *MDM2* показали наличие экспрессии данных маркеров в 23 высокодифференцированных остеосаркомах (центральной и паростальной) [3]. Антитела *CDK4* и *MDM2* могут служить маркером различия высокодифференцированной остеосаркомы и доброкачественных процессов – имитаторов саркомы, например, фиброзной дисплазии. Однако отсутствие экспрессии *CDK4* и *MDM2* в клетках опухоли не является абсолютно достоверным показателем характера процесса. Наиболее изученными молекулярными звеньями при остеосаркоме являются гены, ассоциированные с клеточным циклом (*URG4*, *SKP2*), гены опухолевой супрессии (*RB*, *p53*, *p16*, *p14*, *NF-2*, *TGF-β*), онкогены (*C-MYC*, *FOS/JUN*, *MDM2*, *CDK4*, *cyclin D1*, *Her2/neu*, *Wnt*, *MET*, *FGFR2*, *telomerase*), гены апоптоза (*p53*, *BAX*, *cytochrome C*, *Livin*, *Survivin*, *HSP90*) ангиогенеза (*VEGF*, *CD31*, *CD34*, *factor VIII*, α *integrin*), молекулы клеточной адгезии (*ezrin*, *CD44*, *cadherin*, матриксные металлопротеиназы), рецептор тиро-

зинкиназы (*PDGF*, *C-Kit*), фактор резистентности к химиотерапии (гликопротеин *P-type*), а также другие гены резистентности. На основе данных молекулярной генетики проводятся клинические испытания в области лечения остеосаркомы с применением *bevacizumab* (anti-*VEGF*), *trastuzumab* (anti *her2/neu*). Перспективной новой технологией в изучении поведения остеосаркомы является применение диффузионного магнитного резонанса, помогающего оценить степень изменения ткани опухоли у пациентов на фоне химиотерапии.

Второй по частоте первичной костной опухоли преимущественно молодого возраста является группа опухолей семейства саркомы Юинга. Поражается любой отдел скелета, но наиболее часто длинные кости и кости таза. Рентгенологическая картина может быть многообразной, для саркомы Юинга характерен агрессивный литический или смешанный, значительный по протяженности очаг поражения с признаками инфильтративного роста и периостальной реакцией (рис. 6). Дифференци-



Рис. 6. Саркома Юинга. Литический очаг поражения в диафизе бедренной кости, периостальная реакция, признаки инфильтративного роста опухоли

альный диагноз проводится с лангергансоклеточным гистиоцитозом, лимфомой, остеосаркомой, остеомиелитом. Гистологическое исследование позволяет обнаружить монотонную популяцию однородных, мелких, округлых, гиперхромных клеток с фигурами митозов и апоптоза [6]. Клетки обладают однотипными ядрами, тонким, нежным ободком цитоплазмы, формируют гнезда и пласты (рис. 7). Среди гистологических вариантов выде-

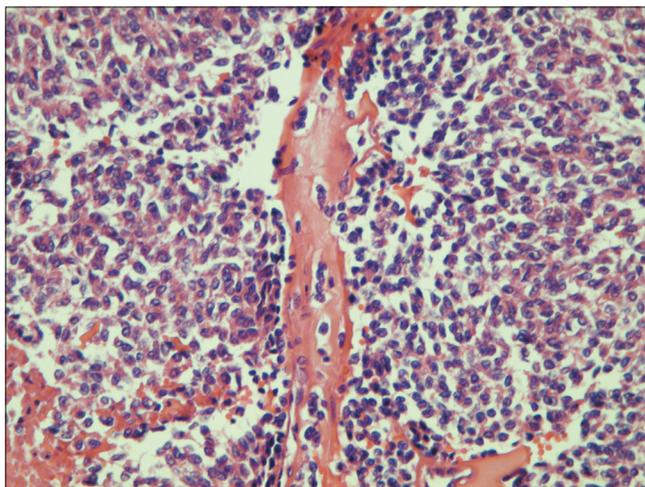


Рис. 7. Морфологическая картина саркомы Юинга

ляют крупноклеточный, адамантиноподобный, склерозирующий и веретенчатый (саркомаподобный) варианты строения опухоли. Иммуногистохимическое исследование позволяет проводить дифференциальную диагностику с лимфобластной лимфомой, рабдомиосаркомой, десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью, нейробластомой, а также мезенхимальной хондросаркомой и мелкоклеточной остеосаркомой. Наиболее распространенная панель маркеров включает vimentin, CD99, FLI-1, LCA, CD20, CD3, TdT, pan-cytokeratin, desmin, Myogenin/MyoD1, chromogranin и белок S100. Широкое применение CD99 (рис. 8) ограничивается положительной экспрессией данного маркера при



Рис. 8. Мембранная экспрессия маркера CD99 в клетках опухоли при саркоме Юинга

лимфобластной лимфоме и других мелкоклеточных опухолях. Атипичные варианты саркомы Юинга проявляют различную чувствительность к перечисленным маркерам. Для постановки диагноза саркомы Юинга необходимо молекулярно-генетическое исследование. Большинство (85–95%) опухолей обладают хромосомной транслокацией t(11; 22)(q24;

q12), что приводит к слиянию генов *EWS-FLI-1*. Около 5–10% опухолей характеризуются транслокацией t(12; 22)(q22; q12) и слиянием *EWSR1-ERG*. На долю остальных редких транслокаций приходится не более 1% случаев [7].

Кариотипирование с помощью методов классической цитогенетики высокочувствительно, но трудоемко и требует высокой квалификации персонала лаборатории. В клинической практике чаще применяют метод полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой (RT-PCR) или метод гибридизации *in situ* (рис. 9). Необходимо помнить, что *EWSR1* ген может оказаться компонентом слияния и при ангиоматоидной гистиоцитоме, светлоклеточ-

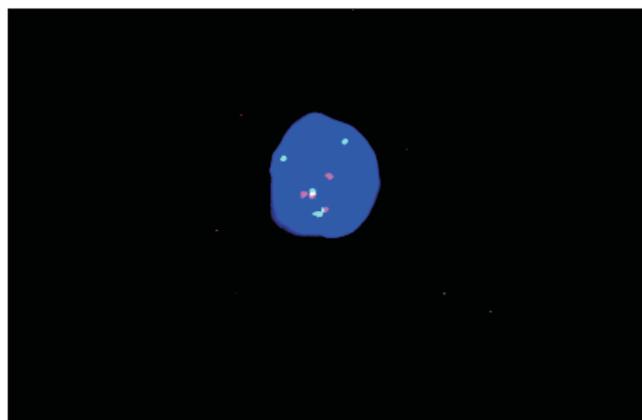


Рис. 9. FISH-исследование при саркоме Юинга

ной саркоме, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли, внескелетной хондросаркомой, миксоидной круглоклеточной липосаркомой, а также миоэпителиоме. Большинство перечисленных опухолей развивается в мягких тканях, однако в редких случаях может наблюдаться первично в кости.

Течение саркомы Юинга агрессивное, при наличии метастазов на момент диагностики 5-летняя выживаемость не превышает 10%. Критерий оценки прогноза сходен с остеосаркомой. Некроз более 90% опухолевой ткани на дооперационном периоде указывает на благоприятное течение заболевания. В последние годы наблюдается повышенная активность в изучении генетических нарушений при саркоме Юинга с формированием профиля глобальной генной экспрессии, siRNA инициированного гена и выделения клеточных культур. Центральным событием по-прежнему считается *EWS-FLI1* транскрипт, однако для развития заболевания необходимо дополнительное параллельное возникновение мутаций или цепочек событий, включающих гены пролиферации и жизнеспособности клеток (мишени IGF1, MYC, NKX2.2, TOR, p21, p57kip, TGFBR2 и прочих). Активно проводятся клинические испытания с ингибиторами различных цепей, например RAF kinase, VEGF, C-KIT, mTOR, а также моноклональной терапии против CD99 моле-

кулы. Непосредственный клеточный родоначальник саркомы Юинга остается неизвестным.

Хондросаркома относится ко второй по частоте злокачественной опухоли взрослых после остеосаркомы. В Соединенных Штатах частота хондросарком соответствует 3,6%. Результаты 12-летнего наблюдения в онкологической больнице № 62 (г. Москва, Россия) указывают на первостепенное значение данной опухоли в структуре первичных злокачественных опухолей костей у взрослых. Классическая центральная хондросаркома встречается в 90% всех случаев хондросаркомы и поражает кости туловища, таза и трубчатые кости. Вторичная центральная хондросаркома развивается на основе хондромы, в том числе при болезни Оллье и синдроме Мафуччи, а также вследствие злокачественной трансформации хрящевого покрытия костно-хрящевого экзостоза [8]. Независимо от разнообразия гистологических вариантов хондросарком, рентгенологическое изображение базируется на основе дольчатой структуры опухоли, наличия гиалинового матрикса и периферического энхондрального окостенения (рис. 10, 11). Минерализация матрикса наиболее четко выявляется на компьютерных томограммах, а высокое содержание жидкости в матриксе при сигнале



Рис. 10. Рентгенологическая картина центральной классической хондросаркомы трубчатой кости

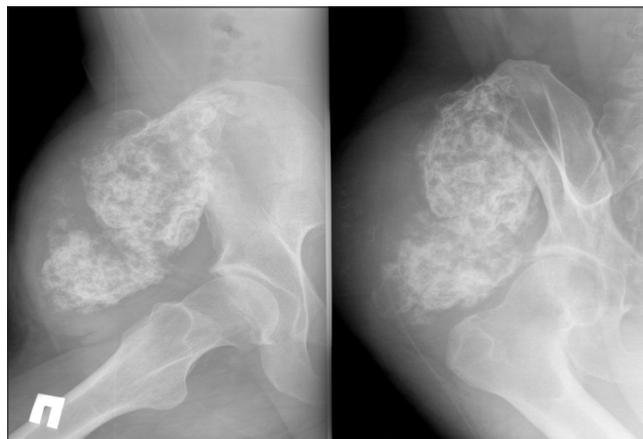


Рис. 11. Вторичная хондросаркома костей таза

T2 магнитного резонанса. Гистологическая картина хондросаркомы варьирует от высокодифференцированной до дифференцированной (рис. 12, 13), при этом хондросаркома костей стопы и кисти обладает большей клеточностью по сравнению с длинными

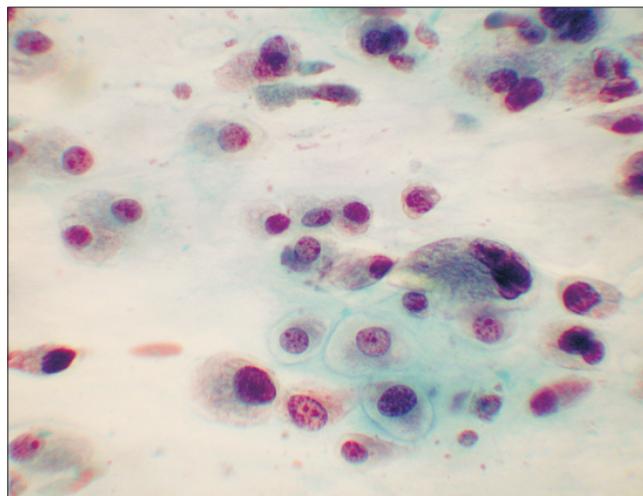


Рис. 12. Хондросаркома (grade 2), окраска по Папаниколау. Цитологический препарат

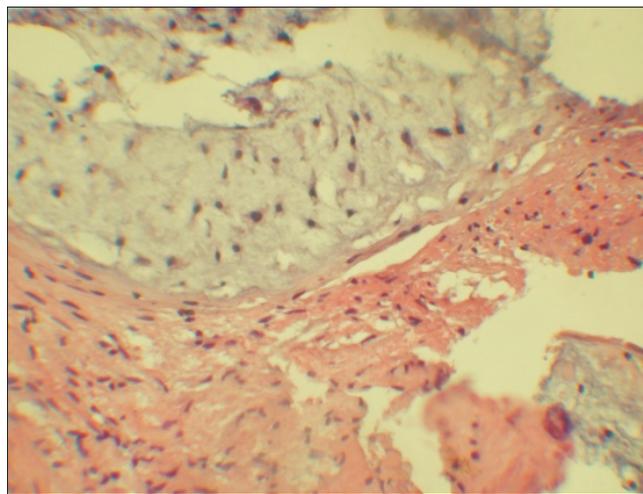


Рис. 13. Инфильтративный рост при хондросаркоме

костями. Большею клеточностью обладают опухоли при болезни Оллье и синдроме Мафуччи. К редким формам относятся светлоклеточная и мезенхимальная хондросаркомы [18].

Проведение дифференциальной диагностики между доброкачественной хондромой и высокодифференцированной хондросаркомой по-прежнему является трудной задачей и требует экспертного мнения клинициста, рентгенолога и морфолога [1, 10, 11]. На основании исследования, проведенного экспертной диагностической группой по оценке степени дифференцировки хрящевых опухолей, установлен коэффициент, равный 0,443 для патолога и 0,345 для рентгенолога ($p \leq 0,00001$). Тем не менее степень гистологической дифференцировки опухоли сохраняет свое значение в оценке прогноза при хондросаркоме.

Хордома представляет собой высокодифференцированную злокачественную мезенхимальную опухоль с отличительными клиническими и морфологическими признаками. Хордома встречается в 4% случаев злокачественных опухолей костей и по гистологическому строению обладает сходством со строением нотохорды [12, 13].

Клинические проявления заболевания достаточно характерны. Большинство пациентов жалуются на боль, при локализации опухоли в области основания черепа возникают нарушение зрения и головная боль. Опухоль крестца часто пальпируется при ректальном исследовании [14].

Лучевая диагностика выявляет срединно расположенный литический очаг с наличием мягкотканного компонента в большинстве наблюдений. Оценка классических рентгенограмм может быть затрудненной из-за наложения структур прилежащих органов и тканей на очаг поражения, в этой связи диагностически важными оказываются компьютерная томография и магнитный резонанс. Опухоли основания черепа могут распространяться до турецкого седла, в малом тазу хордома растет в мягкие ткани спереди, в позвоночнике, как правило, поражается несколько позвонков (рис. 14).

Опухолевый узел макроскопически имеет дольчатое строение, характеризуется инфильтративным ростом в прилежащие мягкие ткани, опухолевая ткань, как правило, прозрачная, серо-голубая с тонкими септами [15, 16].

Микроскопическое исследование выявляет дольчатое строение опухоли, а также преобладающий в структуре миксоидный матрикс. Клетки хордомы округлые или вытянутые, с обильной эозинофильной цитоплазмой, растут цепочками, отдельными скоплениями и мелкими пластами, встречаются включения растительных клеток с выраженной пузырьчатой цитоплазмой. Ядра опухолевых клеток, как правило, мелкие, округлые (рис. 15). В редких случаях может наблюдаться ядерный полиморфизм,



Рис. 14. Хордома крестца. Компьютерная томограмма

митозы единичные. Редкий вариант опухоли, хондроидная хордома, обычно встречается в основании черепа, характеризуется выраженным хондроидным компонентом в сочетании с классической хордомой. Редкие варианты хордомы с высокой клеточностью, потерей характерных признаков классической хордомы, солидным характером роста описываются как низкодифференцированная или дедифференцированная хордома. Данный вариант опухоли обладает агрессивным течением и плохим прогнозом.

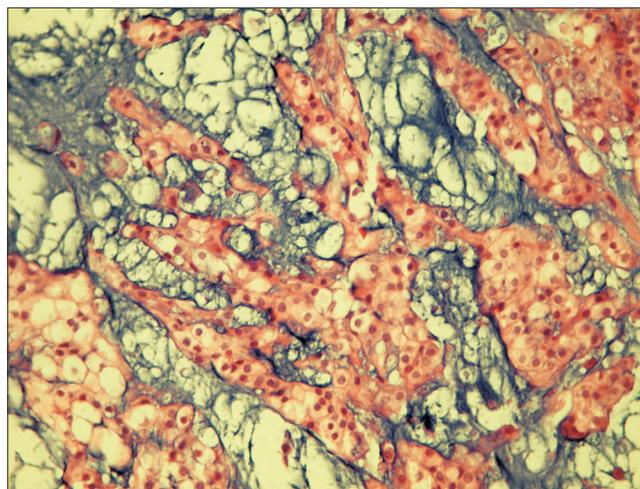


Рис. 15. Группы «растительных клеток в миксоидной строме». Классическая морфологическая картина хондромы

Клетки хордомы экспрессируют цитокератины, особенно интенсивно экспрессируется цитокератин 8-, 18-, 19-го типов, а также цитокератины AE1/AE3 (рис. 16). Для хордомы характерна экспрессия

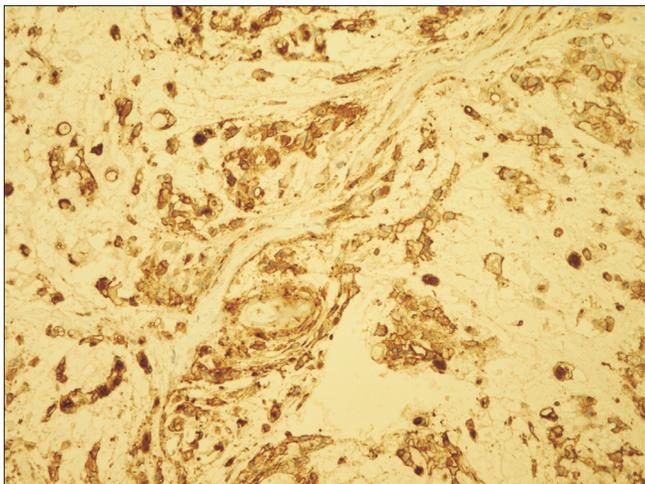


Рис. 16. Иммуногистохимическая реакция с цитокератинами. Хордома

эпителиального мембранного антигена, экспрессия белка S-100 в клетках хордомы варьирует [17].

Дифференциальный диагноз прежде всего включает хондросаркому, что особенно актуально при маленьких тонкоигольных биопсиях опухолей основания черепа и хондроидам варианте строения хордомы. Важным диагностическим признаком является наличие широких сцеплений по поверхности цитолеммы клеток хордомы и тонкие отростчатые соединения клеток хондросаркомы. Обе опухоли могут проявлять иммунореактивность к белку S-100, однако положительная реакция с цитокератинами, эпителиальным мембранным антигеном и новым маркером брахиури помогает уточнить диагноз хордомы. Экстраскелетная миксоидная хондросаркома является исключительно мягкотканной опухолью, диагноз может быть подтвержден иммуногистохимически при отсутствии реакции с цитокератинами, а также цитогенетически при выявлении характерной транслокации t(9;22) (EWS:NR4A3). Дифференциальный диагноз с метастазом аденокарциномы может оказаться крайне затруднительным особенно при мелких биопсиях, однако выраженный ядерный полиморфизм, митозы, некрозы, столь характерные для аденокарцином, помогают в диагностике. Экспрессия цитокератинов характерна для обеих опухолей, однако специфический маркер брахиури, а также органоспецифические белки CDX-2, TTF1, AMACR, маммоглобин помогают в постановке диагноза. Гигантские остатки зачатков нотохорды или гамартома нотохорды встречаются редко, однако существование данного порока должно учитываться при проведении дифференциального диагноза.

Рентгенологически подобные очаги обладают зоной склероза, не разрушают костную структуру и не обладают мягкотканым компонентом. Постановка диагноза при гигантских нотохордальных зачатках основывается на данных магнитного резонанса, биологическое проявление гамартосы нотохорды соответствует доброкачественному процессу [18].

Лечение хордомы, локализованной в крестце и позвоночнике, хирургическое с широким иссечением окружающих тканей; хордому основания черепа лечат в сочетании с облучением. Иссечение хордомы осложняется трудным доступом к опухоли, близостью к жизненно важным органам, что объясняет высокий риск рецидивов, 5-летняя выживаемость при хордومه составляет 45–70%, 10-летняя выживаемость – 28–52%. Отдаленные метастазы, преимущественно в легких, наблюдаются на поздних стадиях заболевания в 30% случаев, однако смерть пациентов, как правило, обусловлена рецидивами и прогрессированием с местными осложнениями [19].

Заключение. Представлен обзор с акцентом на основные направления в исследовании, лечении и диагностике первичных злокачественных опухолей на современном этапе. Установлено, что в диагностике паростальной остеосаркомы специфическими маркерами являются антитела CDK4 и MDM2. В патогенезе саркомы Юинга ведущую роль играет транскрипт EWSR1. Надежным диагностическим инструментом для подтверждения диагноза саркомы Юинга является FISH-тест. Гистологическая степень дифференцировки хондросаркомы сохраняет свою значимость и по-прежнему является наиболее важным фактором прогноза развития метастазов и рецидивов роста опухоли. Для проведения дифференциальной диагностики хондромы с признаками агрессивного роста и высокодифференцированной хондросаркомы необходим мультидисциплинарный подход (коэффициент составляет 0,443 для патологов и 0,345 для радиологов). Важную роль в понимании биологии хондросаркомы играет ИНН/PTHLN сигнальный путь. Брахиури является диагностическим маркером клеток хордомы. Последние достижения молекулярной генетики неизбежно приведут к разработке новых, более эффективных методов таргетной терапии для редких злокачественных первичных опухолей костей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchell A., Scheithauer B.W., Unni K.K. et al. Chordoma and chondroid neoplasms of the sphenoid-occiput. An immunohistochemical study of 41 cases with prognostic and nosologic implications. *Cancer*. 1993, v. 72, No. 10, p. 2943-2949.
2. Bovee J.V.M.G., Hogendoorn P.C.W., Wunder J.S. et al. Cartilage tumors and bone development: molecular pathology and possible therapeutic targets. *Nat. Rev. Cancer*. 2010, v. 10, p. 481-488.
3. Ragland B.D., Bell W.C., Lopez R.R. et al. Cytogenetics and molecular biology of osteosarcoma. *Lab. Invest.* 2002, v. 82, p. 365-373.

4. Longhi A., Erani C., De Paolis M. et al. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat. Rev.* 2006, v. 32, p. 423-436.
5. Gafney R., Unni K.K., Sim F.H. et al. Follow-up study of long-term survivors of osteosarcoma in the pre-chemotherapy era. *Hum. Pathol.* 2006, v. 37, p. 1009-1014.
6. Paulussen M., Bielack S., Jurgens H. et al. Ewing's sarcoma of the bone: EMSO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2009, v. 20, p. 140-142.
7. Folpe A.L., Goldblum J.R., Rubin B.P. et al. Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005, v. 29, p. 1025-1035.
8. The Skeletal lesions Interobserver Correlation among Expert Diagnosticians (SLICED) Study Group. Reliability of histopathologic and radiologic grading of cartilaginous neoplasms in long bones. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2007, v. 89, p. 2113-2123.
9. Klein M.J., Siegal G.P. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006, v. 125, p. 555-581.
10. Hoch B.L., Nielsen G.P., Liebsh N.G. et al. Base of skull Chordomas in children and adolescents; a clinicopathologic study of 73 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2006, v. 30, No. 70, p. 811-818.
11. Kyriakos M., Totty W.G., Lenke L.G. Giant vertebral notochordal rest: a lesion distinct from chordoma: discussion of an evolving concept. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003, v. 27, No. 3, p. 396-406.
12. Yamaguchi T., Suzuki S., Ishiwa H. et al. Benign notochordal cell tumors: a comparative histological study of benign notochordal cell tumors, classic chordomas, and notochordal vestiges of fetal intervertebral discs. *Am. J. Surg. Pathol.* 2004, v. 28, p. 756-761.
13. Almefty K., Pravdenkova S., Colli B.O. et al. Chordoma and chondrosarcoma: similar, but quite different, skull base tumors. *Cancer.* 2007, v. 110, No. 11, p. 2457-2467.
14. Fuchs B., Dickey I.D., Yaszemski M.J. et al. Operative management of sacral chordoma. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2005, v. 87, No. 10, p. 2211-2216.
15. O'Hara B.J., Paetau A., Miettinen M. Keratin subsets and monoclonal antibody HBME-1 in chordoma: immunohistochemical differential diagnosis between tumors simulating chordoma. *Hum. Pathol.* 1998, v. 29, No. 2, p. 119-126.
16. Cho H.Y., Lee M., Takei H. et al. Immunohistochemical comparison of chordoma with chondrosarcoma, myxopapillary ependymoma, chordoid meningioma. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2009, v. 17, No. 2, p. 131-138.
17. Huse J.T., Pasha T.L., Zhang P.J. D2-40 functions as an effective chondroid marker distinguishing true chondroid tumors from chordoma. *Acta Neuropathol.* 2007, v. 113, No. 1, p. 87-94.
18. Brooks J.J., Trojanowski J.Q., LiVolsi V.A. Chondroid chordoma: A low grade chondrosarcoma and its differential diagnosis. *Curr. Top Pathol.* 1989, v. 80, p. 165-181.
19. Vujovic S., Henderson S., Presnau N. et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. *J. Pathol.* 2006, v. 209, No. 2, p. 157-165.

Статья поступила 23.06.2012 г., принята к печати 20.07.2012 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

PRIMARY BONE TUMORS

Soloviev Yu.N.¹, Boulytcheva I.V.²

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

² Hospital No. 62, Moscow, Russian Federation

Key words: osteosarcoma, chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, chordoma

Primary malignant bone tumors are rare with an estimated frequency is about 1,5–2% of all malignant tumors. The diagnosis and management of these neoplasms require multidisciplinary team approach, which includes orthopaedic surgeons, radiologists, pathologists and oncologists. With this approach and modern treatment 5–year survival of osteosarcoma and Ewing's sarcoma is 70 and 60% respectively. The major advancements over the past few years in orthopaedic pathology are molecular studies, including genetic and immunoperoxidase studies. Newer surgical techniques, minimally invasive surgical procedures, tumor chemotherapy, bisphosphonates are new advancements.