

УДК 616-006.34

УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ МУТАНТНОГО ГЕНА p53 ПРИ ОСТЕОСАРКОМЕ И ЕГО РОЛЬ В ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Полатова Д.Ш., Гильдиева М.С., Гафур-Ахунов М.А., Абдикаримов Х.Г., Исломов У.Ф., Урунбаев С.Д., Давлатов Р.Р., Султонов Б.Б.

Республиканский специализированный практический научный медицинский центр онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент; Узбекистан, 100179, г. Ташкент, ул. Фароби, д. 383

Ключевые слова: остеосаркома, полихимиотерапия, ген mtp53, функция выживания и риска

Считается, что основными факторами, определяющими прогноз при онкологических заболеваниях, являются распространенность и степень дифференцировки опухоли. В последние годы все большее внимание уделяется генетическим факторам, которые определяют индивидуальный риск развития рака, а также участвуют в процессах канцерогенеза в целом. Поэтому клиническую значимость приобрело изучение молекулярно-биологических опухолевых маркеров, являющихся специфическими показателями высокого риска опухолевой прогрессии и связью с эффективностью лечения.

Цель работы. Изучить эффективность лечения больных остеосаркомой в зависимости от изменения экспрессии гена p53.

Материалы и методы. Под наблюдением находился 221 больной с остеосаркомой. Больные получали различные виды лечения. Неоадьювантная полихимиотерапия (ПХТ) проведена 184 (83,2%) больным, из них системная неоадьювантная ХТ была проведена 131 (71,2%) пациенту, длительная внутриартериальная регионарная химиотерапия (ДВАРХ) проведена 29 (15,7%) больным. Сочетание системной ПХТ и ДВАРХ проведено 24 (13%) больным. ИГХ осуществляли авидин-биотин-пероксидазным методом по стандартной методике с использованием первичных антител («Dako», Novocastra™) к mtp53.

Результаты. Анализ полученных данных позволил установить, что экспрессия и гиперэкспрессия mtp53⁺ встречается у больных остеосаркомой с низкой степенью дифференцировки опухоли (G₁) в 9 раз чаще. У больных с 3-й и 4-й клиническими стадиями остеосаркомы наличие позитивной реакции mtp53⁺ было выше в 4 раза по сравнению с больными 1–2-й стадий. Достижение полного морфологического регресса при проведении НХТ было выявлено у 13% больных, среди них у 70,6% больных экспрессия мутантного гена p53 отсутствовала. У 15,7% после использования схемы ДВАРХ наблюдался полный морфологический регресс, у 87,5% этих больных мутантный ген p53 также отсутствовал.

Заключение. Высокая и средняя экспрессия мутантного гена p53 у больных ОС имеет ассоциативную связь с низкой степенью дифференцировки (G₁) опухоли, с 3-й и 4-й стадиями опухолевого процесса, с большим размером опухоли, с низкой (1-я и 2-я) степенью патоморфоза, с хондробластическим гистологическим вариантом и остеолитической рентгенологической формой. Выявлено снижение сроков появления рецидивов, отдаленных метастазов и продолжительности жизни у больных с умеренной и высокой экспрессией гена mtp53, независимо от проводимой терапии.

Введение

Известно, что остеосаркома — чрезвычайно агрессивная злокачественная опухоль, склонная к быстрому росту и гематогенному метастазированию. В литературе представлено достаточное число исследований, направленных на изучение особенностей метаболизма костной ткани в норме и при новообразованиях костей с целью выявления новых потенциальных молекулярно-биологических мар-

керов опухолевого роста [1]. Многие исследователи полагают, что именно дисбаланс экспрессии этих факторов может быть одной из причин опухолевого роста. Считается, что именно они определяют фундаментальные свойства опухолевых клеток, такие как метастазирование, инвазия, неограниченная пролиферация, активность процессов неоангиогенеза, способность противостоять апоптозу, а также их чувствительность к экзогенным и эндогенным регуляторам [2].

До настоящего времени считалось, что основными факторами, определяющими прогноз при онкологических заболеваниях, являются распространенность и степень дифференцировки опухоли.

Адрес для корреспонденции

Полатова Д.Ш.

E-mail: polatova.dj@gmail.com

Однако в последние годы все большее внимание уделяется генетическим факторам, которые не только определяют индивидуальный риск развития рака, но необходимы для понимания процессов канцерогенеза в целом. Поэтому большую клиническую значимость приобрело изучение молекулярно-биологических опухолевых маркеров, считающихся специфическими показателями высокого риска опухолевой прогрессии и достоверно коррелирующих с эффективностью лечения и прогнозом жизни пациентов [3, 4].

Установлено, что патогенез многих онкопатологий связан с неспособностью трансформированных клеток подвергаться апоптозу. Одним из механизмов нарушения апоптоза в опухолевых клетках являются мутации в гене p53, которые препятствуют функционированию кодируемого им белка как индуктора апоптоза. Около 50% опухолей человека экспрессируют мутированную форму гена p53, которая приводит к подавлению апоптоза [5–7].

Для углубленного понимания основ определенных этапов развития новообразований необходимо исследование роли молекулярных маркеров. Это является важным фактором в плане диагностики при исследовании активности злокачественного роста, в частности при саркоме костей [8]. В связи с этим изучение механизмов развития опухолей остается актуальной задачей медицины и требует применения современных методов исследования и лечения для решения как теоретических, так и практических вопросов онкологии. Кроме того, важной задачей представляется улучшение результатов лечения путем преодоления резистентности опухолевых клеток на фоне полихимиотерапии и разработка новых эффективных патогенетических методов лечения [9].

Цель исследования. Изучить эффективность лечения больных остеосаркомой в зависимости от изменения экспрессии гена p53.

Материалы и методы

Исследования были проведены в РСНПМЦОиР Министерства здравоохранения Республики Узбекистан с 2005 по 2016 г.

Под нашим наблюдением находился 221 больной с остеосаркомой. Больные получали различные виды лечения. Неоадьювантная полихимиотерапия (ПХТ) проведена 184 (83,2%) больным, из них системная неоадьювантная ХТ была проведена 131 (71,2%) пациенту, длительная внутриартериальная регионарная химиотерапия (ДВАРХ) проведена 29 (15,7%) больным, сочетание системной ПХТ и ДВАРХ проведено 24 (13%) больным. С целью получения адекватных результатов исследования группы были составлены из больных сопоставимого возраста, локализации опухоли, стадии заболевания.

В диагностическую программу больных были включены общепринятые клинические и лабораторные исследования: объективный осмотр, сбор анамнеза, рентгенологическое исследование пораженной кости, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ зоны опухоли и окружающих тканей, регионарных лимфоузлов, органов брюшной полости и забрюшинного пространства с целью выявления отдаленных метастазов. Всем больным проводилось цитологическое исследование первичной опухоли и обязательное гистологическое исследование биопсийного и послеоперационного материала с оценкой степени терапевтического патоморфоза. Также всем больным проводилась электрокардиография, изучение показателей периферической крови, иммунологическое исследование, биохимические показатели функции печени, почек, МСКТ и магнитно-резонансная томография, по показаниям проводилось радиоизотопное исследование костей скелета. При наличии у наблюдаемых нами больных хронических соматических заболеваний проводили консультации других специалистов (эндокринолог, гинеколог, невропатолог, кардиолог и др.).

ИГХ-исследование осуществляли на срезах с парафиновых блоков толщиной 3–4 мкм авидин-биотин-пероксидазным методом по стандартной методике с использованием первичных антител («Dako», Novocastra™) к mtp53. В качестве вторичных антител использовали биотинилированные антитела к иммуноглобулинам мыши и кролика («Dako», Novocastra™). Оценивали удельное количество позитивно окрашенных опухолевых клеток, экспрессирующих mtp53. Положительным результатом являлось наличие специфического с высокой интенсивностью окрашивания более 10% ядер при выявлении мутированного гена-супрессора mtp53.

Иммуногистохимическое окрашивание позволяет получить уникальный материал для оценки биологического потенциала опухолевых клеток: темп роста, прогноз течения опухолевого процесса, реакция на гормональное лечение и специфическую иммунотерапию.

Нами был проведен анализ лечения больных остеосаркомой в период с 2005 по 2016 г. Неоадьювантная полихимиотерапия (ПХТ) проведена 184 (83,2%) больным, из них системная неоадьювантная ХТ была проведена 131 (71,2%) пациенту, длительная внутриартериальная регионарная химиотерапия (ДВАРХ) проведена 29 (15,7%) больным, сочетание системной ПХТ и ДВАРХ проведено 24 (13%) больным. Больные получали различные схемы ПХТ: по схеме CAP лечение получили 74 (56,5%) пациента, EAP – 10 (7,6%), VCAP – 17 (12,9%), MAP – 10 (7,6%) и AP – 20 (15,3%). Схемы проведения ДВАРХ были следующими: по схеме CAP лечение проведено 43 (81,1%) больным, AP – 4 (7,5%), MAP – 4 (7,5%)

и VCAP — 2 (5,7%). Количество курсов варьировало и зависело от ответа на лечение, в среднем при системной ПХТ составило $3,06 \pm 0,16$, при ДВАРХ — $2,81 \pm 0,18$. Интервал между циклами составил 21 день.

Статистическая обработка клинического материала проведена с использованием пакета прикладных программ «Excel» и «Statgrafics» (StatSoft Inc., USA). Достоверность выявленных различий при анализе количественных признаков оценивалась по критерию Стьюдента—Фишера. При изучении выживаемости больных использован метод построения таблиц дожития Kaplan—Meier, рекомендованный для применения Международным Противораковым Союзом (UICE). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Нами была изучена связь экспрессии мутантного гена p53 (mtp53) с возрастом и полом пациентов с остеосаркомой. Анализ показал, что экспрессия мутантного гена p53⁺ (более 10% клеток с интенсивной окраской) и его отсутствие mtp53⁻ (менее 10% клеток со слабой окраской) в опухолевых клетках не имеют ассоциативной связи с возрастом и полом больных.

Также анализ полученных данных позволил установить, что экспрессия и гиперэкспрессия mtp53⁺ встречается у больных остеосаркомой с низкой степенью дифференцировки опухоли (G₃) в 9 раз чаще (90,1% больных), чем с высокой (G₁ — 9,9%). Прослеживается тенденция связи положительной экспрессии mtp53 с распространенностью процесса (T₂). Однако с 3—4-й клиническими стадиями остеосаркомы ассоциативная связь более достоверна, так как частота встречаемости больных с наличием позитивной реакции этого маркера была выше более чем в 4 раза в сравнении с больными 1—2-й стадий (70,5 и 85,7% по сравнению с 20 и 47,8%; $p < 0,05$).

У больных с большим объемом опухоли (более 500 см³) положительная экспрессия mtp53 встречалась в 1,5 раза чаще, чем у больных с меньшим размером опухоли (260 см³). Хондробластический гистологический вариант (41,4%) и остеолитическая рентгенологическая форма (43%), которые протекают с более злокачественным фенотипом, также чаще встречались у больных с положительной экспрессией mtp53.

Повышение ядерной аккумуляции мутантного белка p53 в опухолях больных остеосаркомой отрицательно влияет на кинетические процессы в опухолевых клетках и определяет приобретение ими дополнительных признаков, облегчающих метастазирование.

Известно, что низкий уровень спонтанного или индуцированного апоптоза опухолевых клеток может быть основой развития устойчивости к противоопухолевой терапии. Так, при системной химиотерапии (см. таблицу) уменьшение опухоли

на 75% наблюдалось только у 38,9% больных с положительной экспрессией гена mtp53⁺ по сравнению с 61,1% больных с отсутствием данной мутации. Патоморфоз 1-й и 2-й степени в 2,65 раза чаще встречался у больных с положительной экспрессией гена mtp53⁺, а 3—4-я степень в 2,9 раза чаще встречались у больных с отсутствием данной мутации.

Полная регрессия остеосаркомы наблюдалась у 21,4% (28/131) больных, причем среди них больше половины (75%) были с отрицательным mtp53⁻ фенотипом. Частичная регрессия опухоли наблюдалась у 63,4% обследованных, причем среди них не было выявлено связи с наличием экспрессии гена mtp53. У 41,5% этих пациентов отмечалась высокая и средняя экспрессия мутантного гена. У 32,8% больных зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса, причем 74,4% имели экспрессию и гиперэкспрессию гена mtp53. Прогрессирование опухолевого процесса установлено у 32,1% (42/131) больных. Среди них у 76,2% присутствовала мутантная форма гена p53 (см. таблицу).

Прослеживается тенденция к снижению сроков появления рецидивов и отдаленных метастазов у больных с экспрессией гена mtp53. Так, до года рецидивы были у 9,7% больных, причем наличие или отсутствие мутантного гена p53 не имело ассоциативной связи. Медиана возникновения рецидива была 9,5 мес. Возникновение рецидивов в течение следующих лет было выявлено уже у 23,4% больных. Причем период возникновения рецидивов у больных с положительной реакцией на наличие mtp53 составил 19,6 мес в сравнении с 40,5 мес в группе больных, не имеющих мутаций гена p53. Медиана в 1,5 раза была меньше у больных с положительной экспрессией мутантного гена p53. Отдаленные метастазы, возникшие до года, выявлены у 36% больных, а в следующие года — у 64%. Медиана возникновения отдаленных метастазов до года не имела достоверных отличий в группах с наличием и отсутствием экспрессии мутантного гена p53 (см. таблицу). В последующий период медиана была в 2,2 раза ниже у больных с наличием положительной экспрессии гена mtp53, чем у больных с его отсутствием.

Продолжительность жизни больных с наличием мутантного гена mtp53 также в 2 раза была ниже, чем у больных с отсутствием этого гена (28,8 мес по сравнению с 57,7 мес соответственно; медиана 28 и 52 мес соответственно). 30 больным из 131 было рекомендовано изменение схемы лечения. Достижение полного морфологического регресса при проведении НХТ было выявлено у 13% (17/131) больных, среди них у 70,6% больных экспрессия мутантного гена p53 отсутствовала. У 15,7% после использования схемы ДВАРХ наблюдался полный морфологический регресс, у 87,5% этих больных

Таблица. Ассоциативная связь между экспрессией мутантного гена p53 с результатами лечения неoadьювантной системной терапии

№	Показатели	Экспрессия гена mtp53 (n=131)			
		mtp53 ⁺ , >10% (n=75)		mtp53 ⁻ , <10% (n=56)	
		Абс.	%	Абс.	%
1.	Системная ХТ				
	Уменьшение опухоли:				
	на 25% (n=48)	27	56,3±4,5*	21	43,7±4,5
	на 50% (n=32)	18	56,3±4,5*	14	43,7±4,5
	на 75% (n=18)	7	38,9±4,4*	11	61,1±4,4
	стабилизация	0	—	3	100
	прогрессирование				
	(n=30)	23	76,7±3,0*	7	23,3±3,0
2.	Патоморфоз,				
	стадии:				
	I (n=48)	18	37,5±3,6*	30	62,5±3,0
	II (n=42)	12	28,6±4,3*	30	71,4±3,1
	III (n=26)	20	76,9±4,1*	6	23,1±2,1
	IV (n=15)	11	73,3±3,5*	4	26,7±2,8
3.	Регрессия опухоли:				
	полная (n=10)	8	80,0±4,2*	2	20,0±3,5
	частичная (n=82)	44	53,6±4,0	38	46,4±4,5
	стабилизация (n=16)	5	31,3±3,4*	11	68,7±4,4
	прогрессирование (n=23)	4	17,4±3,3*	19	82,6±4,4
4.	Рецидивы, мес:				
	до года	8,5±2,5	—	9,1±2,6	—
	медиана	9,5	—	9,5	—
	более года	19,6±3,6*	—	40,5±4,4	—
	медиана, мес	17,0	—	26,0	—
5.	Отдаленные метастазы, мес:				
	до года				
	медиана, мес	6,7±2,2	—	5,6±2,1	—
	более года	4,5	—	7	—
	медиана, мес	20,9±3,7*	—	40,3±4,4	—
		18	—	40	—
6.	Продолжительность жизни, мес	28,8±4,1*	—	57,7±4,4	—
	медиана, мес	28	—	52	—

Примечание. * p<0,05 (в сравнении с группой mtp53⁻).

мутантный ген p53 отсутствовал. У 12,5% больных эффект от лечения отсутствовал.

Функция выживания больных ОС (рис. 1 а, 2 а) показала, что при отсутствии экспрессии мутантного гена mtp53 вероятность дожить до 3 лет была у 98% больных, тогда как при наличии экспрессии данного гена этот период достигают 85% больных. Доживают до 5 лет 50% больных с отсутствием экспрессии гена mtp53 и 40% с высокой экспрессией. Однако только больные из группы с отсутствием экспрессии мутантного гена p53 могут дожить до 15 лет, таких больных может быть 15%. Для прогностических целей используется функция риска (рис. 1 б). Результаты показывают, что риск умереть в течение 3 лет для больных с отсутствием мутаций гена p53 составляет R_2 0,4; до 5 лет — R_2 0,8; до 15 лет — R_2 2,5, а для больных с экспрессией данного гена эти показатели были R_2 0,2; 1 соответственно; до 15 лет не доживет никто (рис. 2 б).

Выводы

1. Высокая и средняя экспрессия мутантного гена p53 у больных ОС имеет ассоциативную связь с низкой степенью дифференцировки (G_3) опухоли, с 3-й и 4-й стадиями опухолевого процесса, с большим размером опухоли, с низкой степенью патоморфоза (1-я и 2-я), с хондробластическим гистологическим вариантом и остеолитической рентгенологической формой.

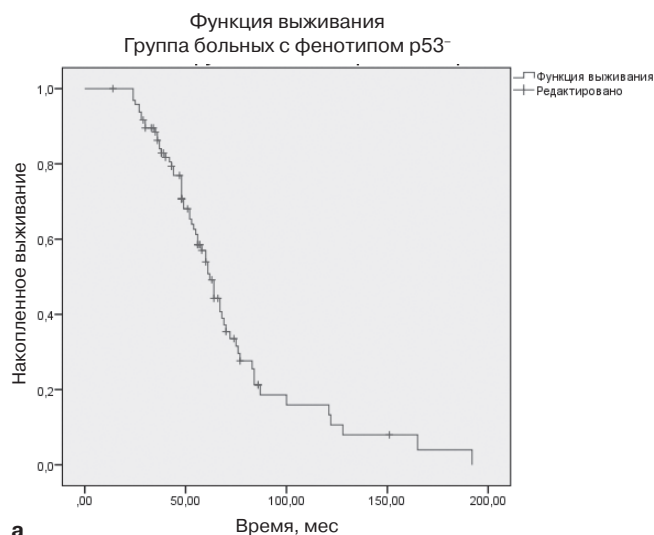
2. Выявлено снижение сроков появления рецидивов, отдаленных метастазов и продолжительности жизни у больных с экспрессией гена mtp53, независимо от проводимой терапии.

Информация об источниках финансирования

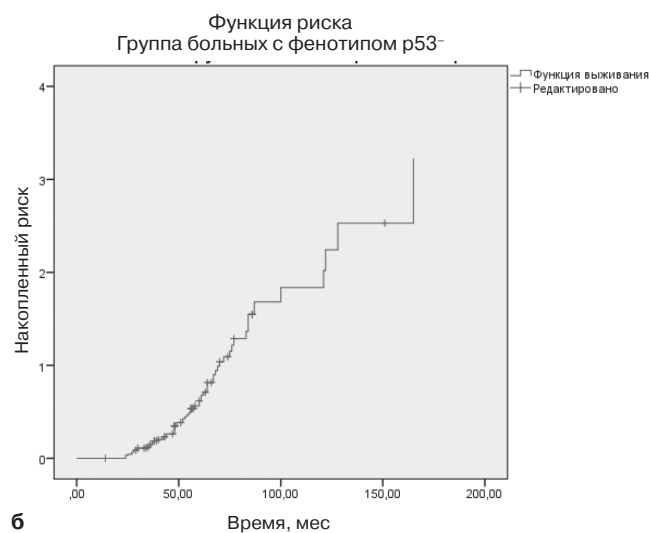
Финансовой поддержки в настоящей статье не было.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



а

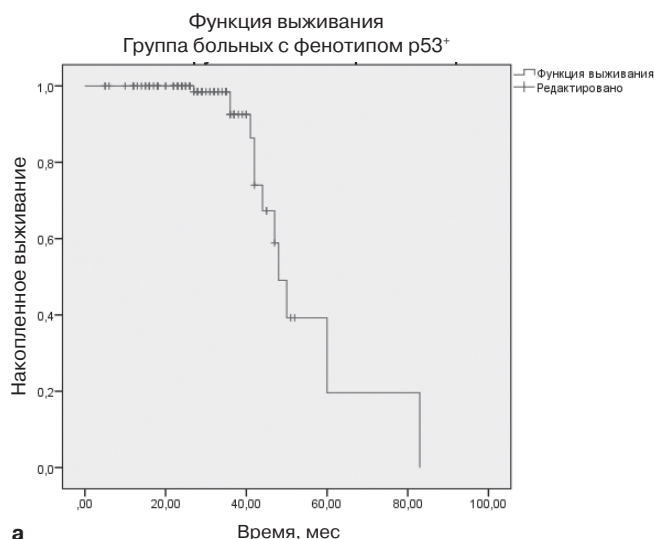


б

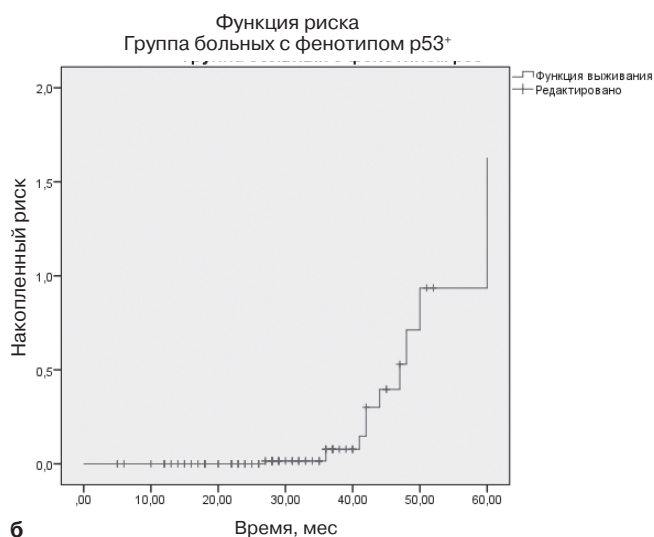
Рис. 1. График времен жизни и функция риска (метод Каплана–Мейера) из группы исследованных лиц с остеогенной саркомой (n=97), имеющих фенотип p53⁻; а) функция выживания; б) функция риска

ЛИТЕРАТУРА

1. Кушлинский НЕ, Бабкина ИВ, Соловьев ЮН, Булычева ИВ, Мачак ГН. Молекулярно-биологические маркеры в сыворотке крови больных первичными опухолями костей. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2009;(1):79-82.
2. Короленкова ЛИ, Степанова ЕВ, Барышникова АЮ. Молекулярно-биологические маркеры пролиферации и апоптоза как факторы прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий и рака шейки матки. Российский биотерапевтический журнал. 2010;9(4): 11-16.
3. Сенжапова ЭР. Возможности применения таргетной терапии при лечении остеосаркомы у детей и подростков (литературный обзор). Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2014;(2):34-44.
4. Перельмутер ВМ, Васильев НВ, Таширева ЛА, Савенкова ОВ, Кайгородова ЕВ, Жамгарян ГС. Экспрессионный профиль и молекулярно-генетический анализ синовиальной саркомы и саркомы Юинга (PNET). Сибирский онкологический журнал. 2014;2(62):19-23.



а



б

Рис. 2. График времен жизни и функция риска (метод Каплана–Мейера) из группы обследованных лиц с остеогенной саркомой (n=117), имеющих фенотип p53⁺; а) функция выживания; б) функция риска

5. Armesilla-Diaz A, Elvira G, Silva A. p53 regulates the proliferation, differentiation and spontaneous transformation of mesenchymal stem cells. Exp Cell Res. 2009;315(20): 3598-3610.
6. Aylon Y, Oren M. p53: guardian of ploidy. Mol Oncol. 2011;5(4):315-323.
7. Hettmer S, Archer NM, Somers GR, Novokmet A et al. Anaplastic rhabdomyosarcoma in tp53 germline mutation carriers. Cancer. 2014;120(7):1068-1075. DOI: 10.1002/cncr.28507. Epub 2013 Dec 30. Erratum in: Cancer. 2014;120(12):1910.
8. Франк ГА, Завалишина ЛЭ, Андреева ЮЮ. Уточняющая диагностика рака с использованием иммуногистохимического определения маркеров. ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена. Рос. мед. технологий. М., 2009:12.
9. Лазукин АВ. Является ли фактор пролиферации Ki-67 критерием чувствительности к химиотерапии больных раком молочной железы? Российский биотерапевтический журнал. 2014;13(3):95-100.

Статья поступила 15.09.2018 г., принята к печати 28.09.2018 г.
Рекомендована к печати А.А. Феденко

Информационная страница

Полатова Джамиля Шагайратовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, научный руководитель хирургического отдела опухолей опорно-двигательного аппарата МЗ РУз Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Гильдиева Маргарита Сабировна, доктор биологических наук, зав. лабораторией генетики рака МЗ РУз Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Гафур-Ахунوف Мирза-Али Алиярович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой онкологии Ташкентского института усовершенствования врачей.

Абдикаримов Хуршидjon Ганжиевич, кандидат медицинских наук, директор Каракалпакского филиала МЗ РУз Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Исломов Улугбек Фазлитдинович, кандидат медицинских наук, зав. хирургическим отделом опухолей опорно-двигательного аппарата МЗ РУз Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

зированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Урунбаев Сундр Давлатович, кандидат медицинских наук, директор Сырдарьинского филиала МЗ РУз Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Давлатов Расулбек Рахимбердиевич, врач-ординатор хирургического отдела опухолей опорно-двигательного аппарата МЗ РУз Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Султонов Бахридил Бахрамович, врач-ординатор хирургического отдела опухолей опорно-двигательного аппарата МЗ РУз Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра онкологии и радиологии.

Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы утверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

EXPRESSION LEVEL OF THE MUTANT GENE p53 IN OSTEOSARCOMA AND ITS ROLE IN THE EFFICACY OF TREATMENT

Polatova D.Sh., Gildieva M.S., Gafur-Akhunov M.A., Abdikarimov Kh.G., Islamov U.F., Urunbaev S.D., Davlatov R.R., Sultonov B.B.

Republican Specialized Practical Scientific Medical Center of Oncology and Radiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan; Uzbekistan, 100179, Tashkent, Faroby st., 383

Key words: osteosarcoma, polychemotherapy, mtp53 gene, survival and risk function

It is believed that the main factors determining the prognosis of cancer are the prevalence and degree of differentiation of the tumor. In recent years, more and more attention has been paid to genetic factors that determine the individual risk of developing cancer, as well as participate in the processes of carcinogenesis in general. Therefore, the study of molecular-biological tumor markers, which are specific indicators of the high risk of tumor progression and the relationship to treatment efficacy, has acquired clinical significance.

Objective. To study the effectiveness of treatment of patients with osteosarcoma depending on the change in expression of the p53 gene.

Materials and methods. Under supervision were 221 patients with osteosarcoma. Patients received various types of treatment. Neoadjuvant polychemotherapy (PCT) was performed in 184 (83,2%) patients, of which 131 (71,2%) patients underwent systemic neoadjuvant CT, and 29 (15,7%) patients underwent prolonged intra-arterial regional chemotherapy (PIRC). A combination of systemic PCT and PIRC was performed by 24 (13%) patients. Immunohistochemistry (IHC) was performed by avidin-biotin-peroxidase test using primary antibodies (Dako, Novocastra™) to mp53 as a gold standard procedure.

Results. Analysis of the obtained data allow establishing that expression and overexpression of mtp53⁺ occurs in patients with osteosarcoma with a low degree of tumor differentiation (G₃) 9 times more often. In patients with stage 3 and 4 clinical stages of osteosarcoma, the positive response of mtp53⁺ was 4-fold higher compared to patients with 1–2 stages. Achievement of complete morphological regression during IHC was revealed in 13% of patients, among them in 70,6% of patients the expression of mutant p53 gene was absent. At 15,7% after the use of the PIRC scheme, complete morphological regression was observed, in 87,5% of these patients the mutant p53 gene was also absent.

The conclusion. High and average expression of the mutant p53 gene in patients with OS has an associative relationship with a low degree of tumor differentiation (G₃), with stages 3 and 4 of the tumor process, with a large tumor size, low therapeutic pathomorphism (1 and 2), with a chondroblastic histological variant and osteolytic radiological form. The decrease in the timing of relapses, distant metastases and life expectancy in patients with mild and high expression of the mtp53 gene was found, regardless of the therapy.