

СЕМИНАР ПО КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ. КЛАССИЧЕСКАЯ ОСТЕОСАРКОМА. НОВОЕ ИЛИ ХОРОШО ЗАБЫТОЕ СТАРОЕ?

Д.В. Рогожин¹, И.В. Булычева², Н.Е. Кушлинский³, Ю.Н. Соловьев³, F. Bertoni⁴, P. Vacchini⁴,
А.Н. Казакова¹

¹ ФГБУ «Российская детская клиническая больница», г. Москва

² Поликлиника № 1 УДПРФ, г. Москва

³ ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва

⁴ Ортопедический институт Риззоли, Via Giulio Cesare Pupilli, 1, Болонья, Италия

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 клинко-патологических вариантов ОС. В настоящее время активно ведется изучение остеосарком на генетическом уровне с целью разработки более эффективных методов лечения данной опухоли, поскольку 5-летняя выживаемость при метастатическом распространении остается крайне низкой (20–25%).

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 [26]. При диагностике и ведении больных с данной патологией необходимо строго придерживаться разработанного во многих ортопедических клиниках алгоритма с участием врачей 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 явля-

ется 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 бифосфонатов, современной химиотерапии опухолей, анти-RANK-лиганда являются достижениями последних лет. При комплексном подходе к проблеме 5-летняя 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 класси-

Адрес для корреспонденции

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

ческих остеосарком имеют комплексные (3 и более) хромосомные aberrации, как количественные, так и структурные. Модальное число хромосом (общее количество хромосом) патологического клона высоковариабельно. 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].

В настоящее время 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 настоящий момент описана также только при раке яичника). 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 плохим прогнозом заболевания [4].

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 встречается 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 наблюдается в 45–55%. Однако гиперэкспрессия MYC наблюдается в 15% случаев [2].

Амплификация гена CDK4 (cyclin-dependent kinase4 gene), локализованного в регионе 12q13–14, встречается в 10% случаев. Делеция гена CDKN2A

(cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) на участке 9p21 встречается 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% случаев sporadических остеосарком [4].

Цитогенетически параостальная саркома характеризуется одной или более добавочной кольцевой хромосомой, часто являющейся единственной aberrацией. Кариотип, как правило, околодиплоидный (модальное число хромосом, около 46 хромосом). Кольцевая хромосома состоит из амплифицированного материала региона q13–15 12-й хромосомы. Потенциальными таргетными генами данного участка являются CDK4 (cyclin-dependent kinase gene) 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 [4]. Также амплификация тех же генов встречается при high-grade остеосаркоме, однако частота составляет около 10% случаев. Другие варианты остеосарком в связи с низкой частотой встречаемости не имеют столь подробного описания генетического профиля. Как правило, генетические исследования выполнены в очень маленьком количестве случаев, 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 [1–4].

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 [4]. В прошлом широкое распространение имел термин «остеогенная саркома» (т. е. саркома, возникающая в кости), который использовался 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. Согласно классификации ВОЗ, выделяют следующие варианты:

1. Центральная остеосаркома (low-grade).
2. Классическая (конвенциональная) остеосаркома (хондробластический, фибробластический и остеобластический варианты).
3. Телеангиэктатическая остеосаркома.
4. Мелкоклеточная остеосаркома.
5. Вторичная остеосаркома.
6. Параостальная остеосаркома.
7. Периостальная остеосаркома.
8. Поверхностная остеосаркома (high-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 (high-grade) с поражением костей [18]. Несмотря на это, в структуре всех злокачественных опухолей, возникающих у населения США, составляет менее 1% [17, 18]. Частота возникновения от 10 до 26 новых случаев на 1 млн населения планеты в год [13]. 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 [20]. 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 Lisa Mirabello и соавторов [17] 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 [24].

Этиология возникновения остеосаркомы неизвестна. Возникает *de novo* без каких-либо predisposing факторов. Может появляться после травмы, инородного тела (ортопедические импланты) [5]. Приводятся данные о повышенном риске возникновения остеосаркомы у детей с массой тела при рождении более 4046 г и ростом выше среднего [22]. Считается, что остеосаркома

развивается из мезенхимальной стволовой клетки с минимальной остеобластической дифференцировкой, однако «cell of origin» остается неизвестной [16], наблюдается чаще среди различных генетически обусловленных синдромов (Li-Fraumeni, врожденной ретинобластоме, Rothmund-Thomson, анемии Diamond Blackfan, синдроме Bloom, Werner и других синдромах) [25].

Остеосаркома развивается в различных костях, однако чаще в длинных трубчатых костях конечностей [17], 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 позвоноках, как правило, наблюдаются в старших возрастных группах. При поражении челюстей опухоль чаще встречается в нижней челюсти, чем в верхней (58 и 42% соответственно) [14]. Вовлечение в патологический процесс мелких костей скелета отмечается редко [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 веса 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 [9].

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 так называемый «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 [16].

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 (рис. 1–6). При вторичной остеосаркоме наблюдается аналогичная макроскопическая картина, однако параллельно можно наблюдать признаки предшествовавшего заболевания (рис. 7, 8).

При гистологическом исследовании классическая остеосаркома имеет достаточно большой спектр морфологических изменений. Опухоль растет по костномозговым пространствам, замещая последние, окружает и разрушает нормальные костные балки. Неопластические клетки характеризуются обычно умеренно выраженной клеточной атипией и плеоморфизмом. По форме могут быть эпителиоидными, плазмацитоидными, веретеновидными и/или



Рис. 1. Классическая, центральная остеосаркома бедренной кости. Рентгенограмма



Рис. 2. Макроскопическая картина литического опухолевого узла с разрушением кортикальной пластинки и мягкотканым компонентом при классической остеосаркоме



Рис. 3. Классическая центральная остеосаркома бедренной кости. Остеобластический вариант. Макропрепарат

округлыми. Цитоплазма чаще эозинофильная, может быть светлая. Обязательным гистологическим критерием для постановки диагноза «классическая остеосаркома» является обнаружение неопластической костной ткани (патологический остеоид). Причем количество патологического остеоида не имеет значения, так как широко варьирует в различных полях зрения. Данный остеоид продуцируется неопластическими клетками и топографически об-

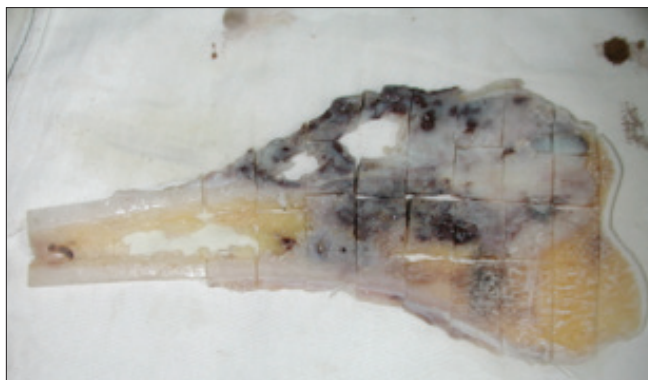


Рис. 4. Классическая, центральная остеосаркома бедренной кости, остеобластический вариант, макропрепарат-картограмма после декальцинации



Рис. 5. Классическая центральная остеосаркома большеберцовой кости, хондробластический вариант. Рентгенограмма

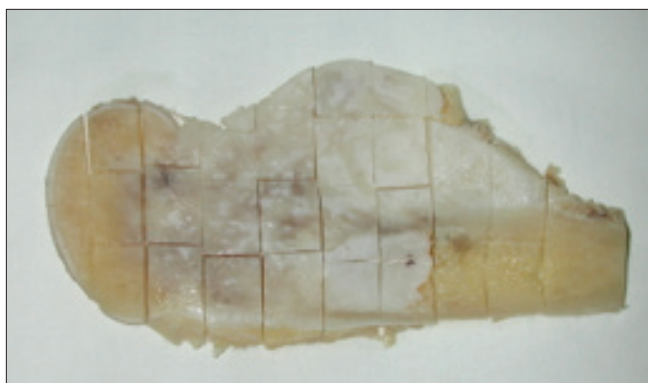


Рис. 6. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Хондробластический вариант. Макропрепарат-картограмма

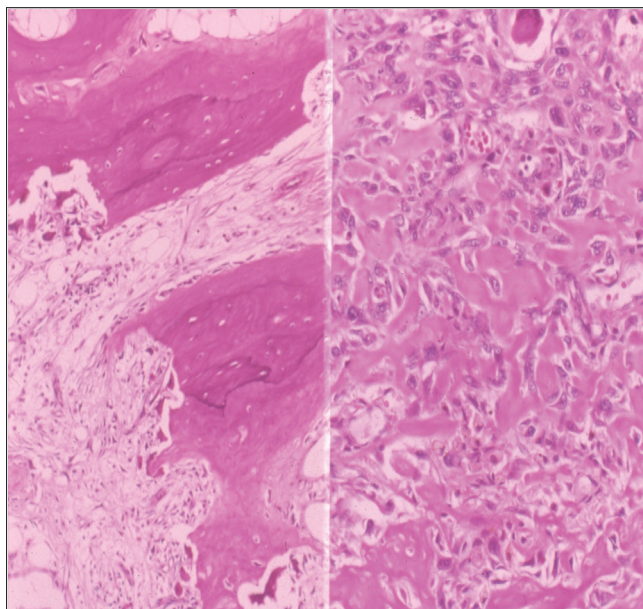


Рис. 7. Вторичная остеосаркома на фоне болезни Педжета. Гистологическая картина. Препарат из коллекции доктора К.К. Унни, клиника Мейо, США

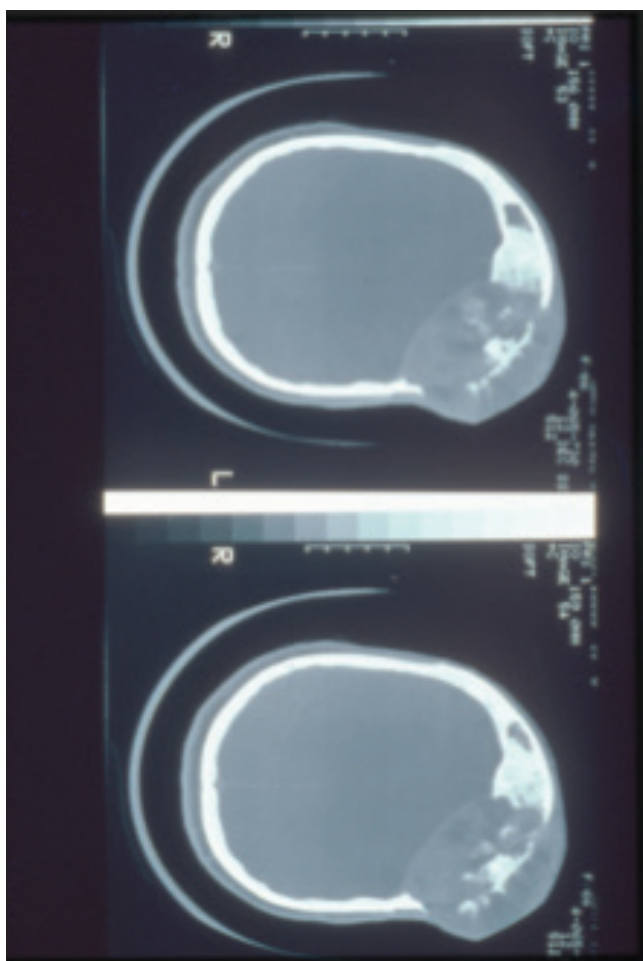


Рис. 8. Вторичная остеосаркома при болезни Педжета. Рентгенограмма из коллекции доктора К.К. Унни, клиника Мейо, США

наруживается рядом с ними и/или окружает их. Может образовывать подобие примитивной губчатой кости с хаотичной пространственной ориентацией «неопластических» трабекул (рис. 9).

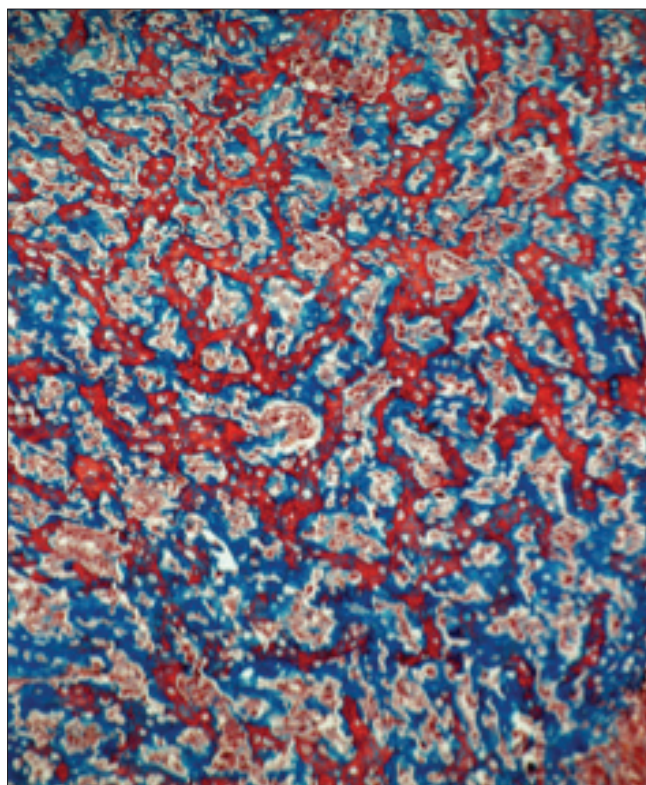


Рис. 9. Классическая, центральная остеосаркома, остеобластический вариант. Гистологический препарат, окраска трихромом

Неминерализованные депозиты патологического остеоида окрашиваются эозином, минерализованные базофильны. Достоверно отличить неминерализованный патологический костный матрикс (остеоид) от другого экстрацеллюлярного матрикса (коллаген) достаточно непросто. При большом увеличении микроскопа ($\times 400$), исследуя коллаген, можно обнаружить фибриллярность, остеоид 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 [16]. 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 (склерозирующий тип) (рис. 10–12).

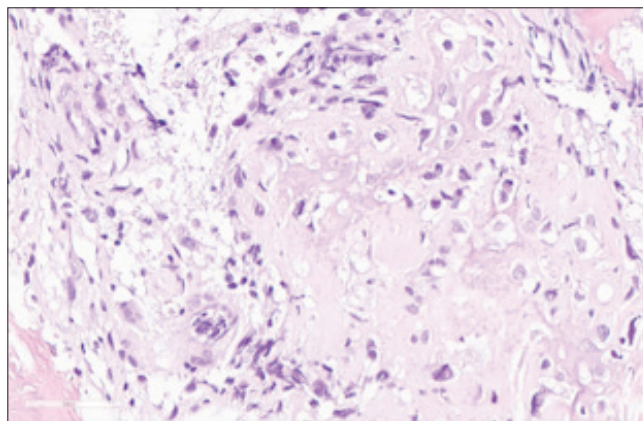


Рис. 10. Классическая, центральная остеосаркома, остеобластический вариант, микроскопическая картина. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$



Рис. 11. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Склерозирующий вариант. Рентгенограмма. Из коллекции доктора К.К. Унни, клиника Мейо, США

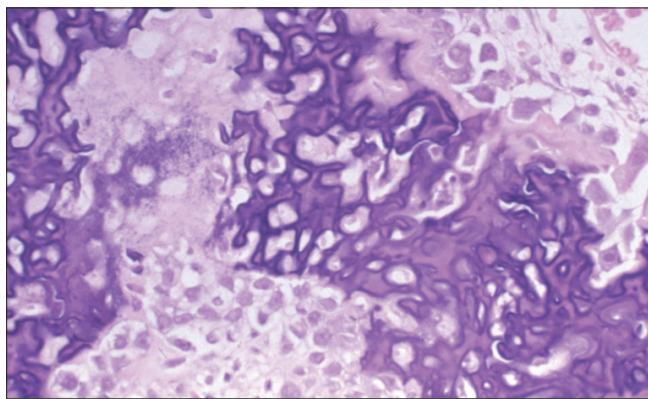


Рис. 12. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Склерозирующий вариант. Гистологический препарат. Из коллекции доктора К.К. Унни, клиника Мейо, США

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 (рис. 13).

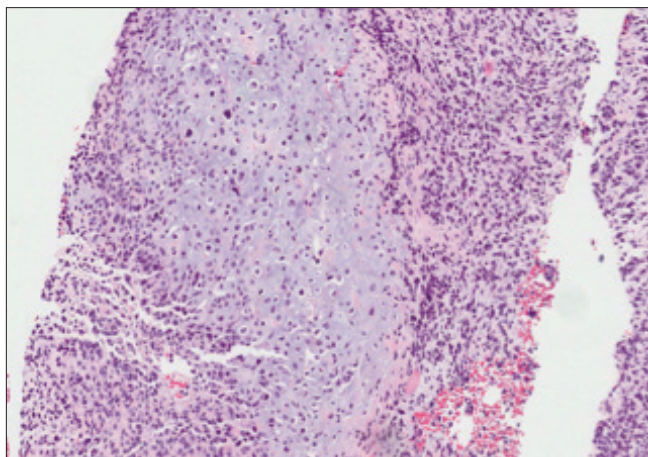


Рис. 13. Классическая, центральная остеосаркома, хондробластический вариант, гистологический препарат, окраска гематоксилин-эозином, увеличение $\times 200$

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) (рис. 14, 15). Клетки с фибриллярной эозинофиль-

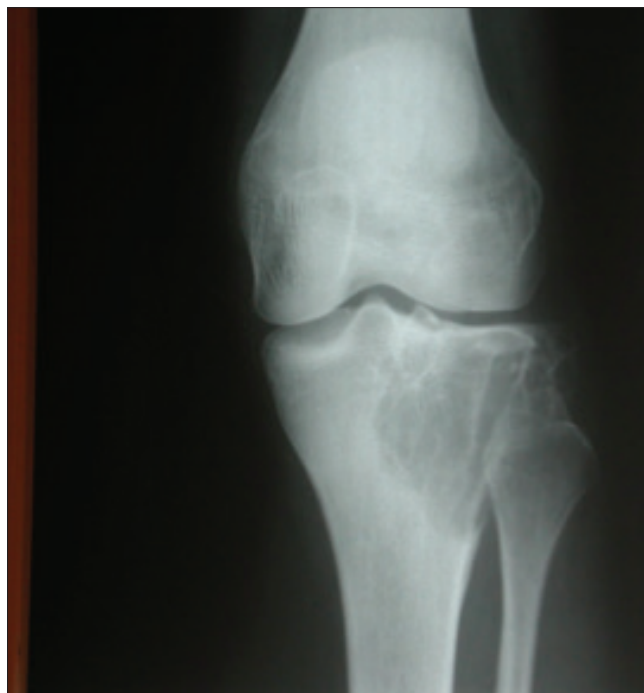


Рис. 14. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Фибробластический вариант. Рентгенограмма

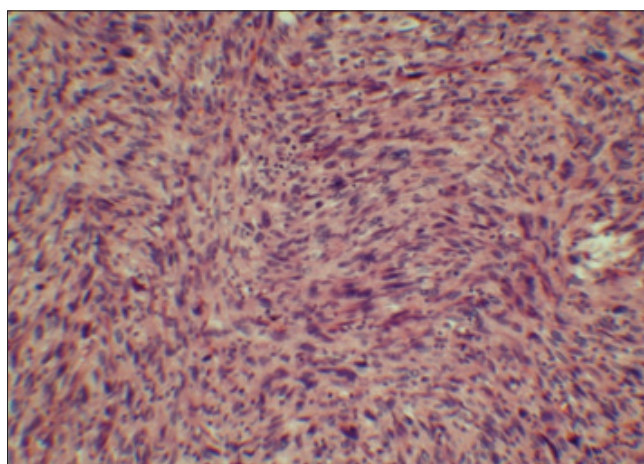


Рис. 15. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Фибробластический вариант. Гистологический препарат

ной цитоплазмой, миофибробластической дифференцировкой. Остеокластоподобные многоядерные клетки не являются истинными клетками опухоли и могут быть обнаружены в разных полях зрения в разной концентрации.

При варианте богатым 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 остеоид и неопластическую костную ткань, напоминая строение остеобластомы.

При эпителиоидном варианте обнаруживаются крупные полигональные неопластические клетки с эпителиоидной морфологией (рис. 16).

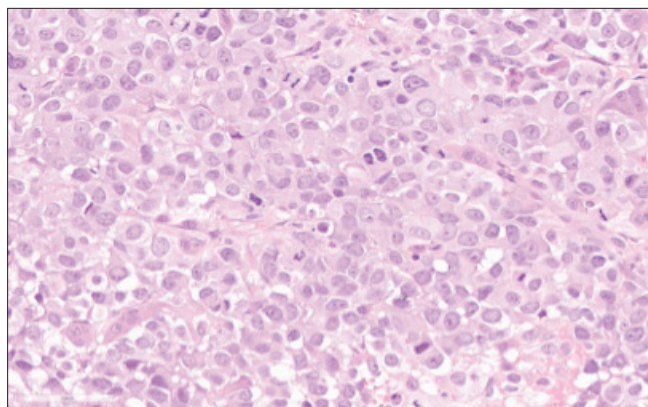


Рис. 16. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости. Эпителиоидный вариант. Гистологический препарат

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 патолога является адекватная оценка индуцированных посттерапевтических изменений в ткани опухоли, так как это один из значимых прогностических факторов, определяющий общую и безрецидивную выживаемость. Хорошим ответом является обнаружение менее 10% живой опухоли от ее общего объема (рис. 17, 18).



Рис. 17. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости, макропрепарат после декальцинации

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,

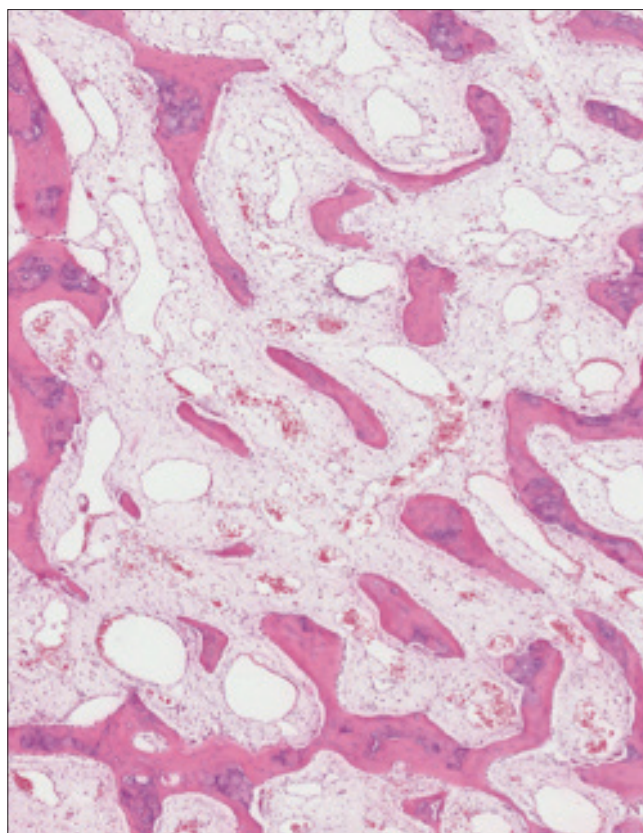


Рис. 18. Классическая, центральная остеосаркома большеберцовой кости, макропрепарат после декальцинации. Тотальный некроз ткани опухоли. Патоморфоз IV степени по критерию Nuvos

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 (рис. 19).

Дифференциальную диагностику классической остеосаркомы следует проводить с остеобластомой, хондросаркомой, дедифференцированной хондросаркомой, гигантоклеточной опухолью, оссифицирующим миозитом, саркомой Юинга, аневризмой костной кисты, фибросаркомой, причудливой паростальной остеохондроматозной пролиферацией [5].

Классическая остеосаркома характеризуется локально агрессивным ростом и быстрой гематогенной диссеминацией. Метастатическое поражение легких является наиболее частым. Описаны единичные случаи метастазирования остеосаркомы в желудок [10].

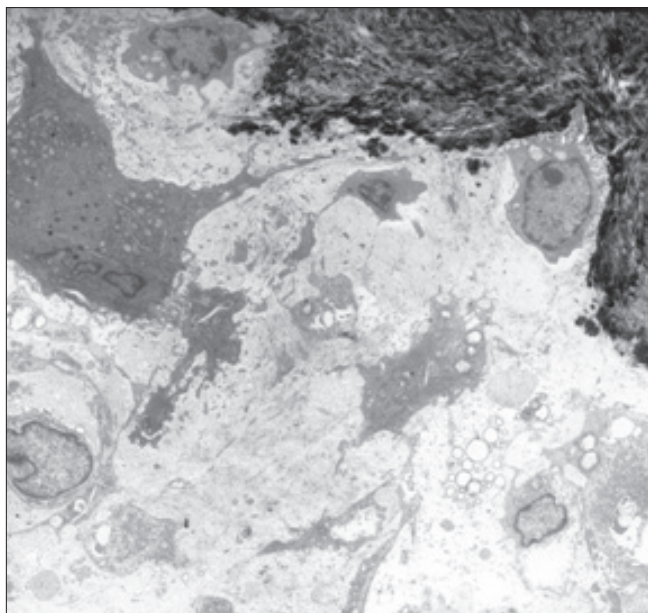


Рис. 19. Остеосаркома плечевой кости. Остеобластический вариант строения опухоли. Продукция патологического остеоида опухолевой клеткой. Электронограмма. Увеличение $\times 25\,000$

В первой половине XX века 5-летняя выживаемость была не выше 20%. Одним из основных методов лечения была ампутация, однако многие пациенты умирали от метастатического поражения легких. В 70-е годы XX века 5-летняя выживаемость при локализованных формах остеосарком повысилась и стала порядка 60–70% [17]. Данное обстоятельство было 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 [16]. Однако при метастатическом поражении 5-летняя выживаемость остается 25–30% по настоящее время, по данным разных авторов, варьирует от 10 до 50%. Хуже прогноз при центральной локализации метастазов [23]. При радикальном иссечении метастазов в легких выживаемость колеблется на уровне 12–23%, а при отсутствии метастазэктомии всего 2,6% [13]. Rajaram Nagarajan и соавторы [19] проследили выживаемость детей с диагнозом «остеосаркома» на протяжении более чем 20 лет. Согласно их данным, среди детей, достигших 5-летний порог, 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 [16].

Прогноз остеосаркомы зависит от многих факторов: возраст, пол, размеры (объем) опухоли, лока-

лизация, «чистота» 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% случаев. Так, например, есть работы, показывающие корреляцию между объемом некроза опухоли и прогнозом [6], уровнем экспрессии VEGF с худшим прогнозом и возможностью применения таргетной терапии [7, 8]. Некоторые авторы сообщают о лучшем прогнозе, если при морфометрическом исследовании обнаруживаются «большие и округлые» ядра неопластических клеток [15]. Хуже прогноз при проксимальной или аксиальной локализации опухоли, больших размерах опухолевого узла, наличии метастазов и плохом ответе на проводимую предоперационную химиотерапию [2], при локализации опухоли в костях таза [11], при отклонении от нормального индекса массы тела на момент постановки диагноза [21]. Есть сообщения о зависимости интенсивности апоптоза неопластических клеток и прогноза [12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Picci P., Manfrini M., Fabbri N., Gambarotti M., Vanel D. Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. The Rizzoli Case Archive. 2014, p. 65–68.
2. Christopher D.M. Fletcher, Julia A. Bridge, Pancras C.W. Hogendoorn, Fredrik Mertens. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 4th Edition. 2013, p. 281–296.
3. Rizzoli Syllabus Atlas of Musculoskeletal Tumors and Tumorlike Lesions. 2012–2013, p. 40–45.
4. Krishnan Unni K., Carrie Y. Inwards. Dahlin's Bone Tumors. 2010, p. 122–154.
5. G. Petur Nielsen, Andrew E. Rosenberg, Vikram Deshpande, Francis J. Hornicek, Susan V. Kattapuram, Daniel I. Rosenthal. Diagnostic Pathology Bone. 2013, p. 2–2 – 2–21.
6. Xin Li, Adedayo O. Ashana, Vincent M. Moretti, Richard D. Lackman. The relation of tumor necrosis and survival in patients with osteosarcoma. International Orthopaedics (SICOT). 2011, v. 35, p. 1847–1853.
7. John Lammler, Minyan Fan, Howard G. Rosenthal, Meghan Patni, Elizabeth Rinehart, Gerardo Vergara, Elizabeth Ablah, Paul H. Wooley, George Lucas, Shang-You Yang. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor correlates with the advance of clinical osteosarcoma. International Orthopaedics (SICOT). 2012, v. 36, p. 2307–2313.
8. Shishir Rastogi, Ramakant Kumar, Sukesh Rao Sankineani, Kanniraj Marimuthu, Laxman Rijal, Shyam Prakash, Divesh Jalan, Shah Alam Khan, Mehar C. Sharma. Role of vascular endothelial growth factor as a tumour marker in osteosarcoma: a prospective study. International Orthopaedics (SICOT). 2012, v. 36, p. 2315–2321.
9. Maud A.M. Guillon, Pierre M.J. Mary, Laurence Brugière, Perrine Marec-Bérard, Hélène D. Pacquement, Claudine Schmitt, Jean-Marc Guinebretière, Marie-Dominique P. Tabone. Clinical characteristics and prognosis of osteosarcoma in young children: a retrospective series of 15 cases. Guillon et al. BMC. Cancer. 2011, v. 11, p. 407.
10. Hiroshi Urakawa, Satoshi Tsukushi, Issei Tsurudome, Akihiro Hirata, Eisuke Arai, Eiji Kozawa, Naohisa Futamura, Ryoji Miyahara, Naoki Ishiguro and Yoshihiro Nishida. Metastasis of osteosarcoma to stomach made clinically evident by hematemeses: a case report. Urakawa et al. World Journal of Surgical Oncology. 2013, v. 11, p. 48.
11. Michael S. Isakoff, Donald A. Barkauskas, David Ebb, Carol Morris, G. Douglas Letson. Poor Survival for Osteosarcoma

- of the Pelvis. A Report from the Children's Oncology Group. Clin. Orthop. Relat. Res. 2012, v. 470, 2007-2013.
12. Xing Wu, Biao Cheng, Zheng-dong Cai and Lie-ming Lou. Determination of the apoptotic index in osteosarcoma tissue and its relationship with patients prognosis. Cancer Cell. International. 2013, v. 13, p. 56.
 13. Kosei Ando, Marie-Françoise Heymann, Verena Stresing, Kanji Mori, Françoise Rédini, Dominique Heymann. Current Therapeutic Strategies and Novel Approaches in Osteosarcoma. Cancers. 2013, v. 5, p. 591-616.
 14. Wang S., Shi H., Yu Q. Osteosarcoma of the jaws: demographic and CT imaging features. Dentomaxillofacial Radiology. 2012, v. 41, p. 37-42.
 15. Carlos E. de Andrea, Antonio Sergio Petrilli, Reynaldo Jesus-Garcia, Luiz F. Bleggi-Torres, Maria Teresa S. Alves. Large and round tumor nuclei in osteosarcoma: good clinical outcome. Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2011, v. 4 (2), p. 169-174.
 16. Carola A.S. Arndt, MD; Peter S. Rose, MD; Andrew L. Folpe, MD; and Nadia N. Laack, MD, MS. Common Musculoskeletal Tumors of Childhood and Adolescence. Mayo Clin. Proc. 2012, v. 87 (5), p. 475-487.
 17. Lisa Mirabello, Rebecca J. Troisi, Sharon A. Savage. 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.
 18. Lisa Mirabello, Rebecca J. Troisi, Sharon A. Savage. International osteosarcoma incidence patterns in children and adolescents, middle ages, and elderly persons. Int. J. Cancer. 2009, v. 125 (1).
 19. Rajaram Nagarajan, MD, MS, Anmmd Kamruzzaman, MSc, Kirsten K. Ness, Ph.D., PT, Victoria G. Marchese, Ph.D., PT, Charles Sklar, MD, Ann Mertens, Ph.D., Yutaka Yasui, Ph.D., Leslie L. Robison, Ph.D., and Neyssa Marina, MD. Twenty Years of Follow-Up of Survivors of Childhood Osteosarcoma: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study (CCSS). Cancer. 2011, v. 117 (3).
 20. Jennifer Worch, MD, Katherine K. Matthay, MD, John Neuhaus, Ph.D., Robert Goldsby, MD, and Steven G. DuBois, MD. Osteosarcoma in Children 5 Years of Age or Younger at Initial Diagnosis. Pediatr Blood Cancer. 2010, v. 55 (2), p. 285-289.
 21. Pooja Hingorani, MD, Kristy Seidel, MD, Mark Krailo, MD, Leo Mascarenhas, MD, Paul Meyers, MD, Neyssa Marina, MD, Ernest U. Conrad, and Douglas S. Hawkins, MD. 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.
 22. Lisa Mirabello, Ruth Pfeiffer, Gwen Murphy, Najat C. Daw, Ana Patiño-Garcia, Rebecca J. Troisi, Robert N. Hoover, Chester Douglass, Joachim Schüz, Alan W. Craft, and Sharon A. Savage. Height at diagnosis and birth-weight as risk factors for osteosarcoma. Cancer Causes Control. 2011, v. 22 (6), p. 899-908.
 23. Phillip A. Letourneau, MD, Lianchun Xiao, MS, Matthew T. Harting, MD, Kevin P. Lally, MD, Charles S. Cox Jr., MD, Richard J. Andrassy, MD, and Andrea A. Hayes-Jordan, MD. Location of Pulmonary Metastasis in Pediatric Osteosarcoma is Predictive of Outcome. J. Pediatr. Surg. 2011, v. 46 (7), p. 1333-1337.
 24. Atsushi Okada, Masahito Hatori, Masami Hosaka, Munenori Watanuki, Eiji Itoi. Secondary osteosarcoma arising after treatment for childhood hematologic malignancies. Upsala Journal of Medical Sciences. 2009, v. 114, p. 249-255.
 25. George T. Calvert, R. Lor Randall, Kevin B. Jones, Lisa Cannon-Albright, Stephen Lessnick, Joshua D. Schiffman. Review Article. At-Risk Populations for Osteosarcoma: The Syndromes and Beyond. Hindawi Publishing Corporation Sarcoma Volume 2012, Article ID 152382, 9 pages.
 26. Meera Hameed., Howard Dorfman. Primary malignant bone tumors-recent developments. Seminars in Diagnostic Pathology. 2011, v. 28, No. 1.

Статья поступила 09.08.2014 г., принята к печати 13.10.2014 г.
Рекомендована к публикации Э.Р. Мусаевым

SEMINARS IN BONE PATHOLOGY. CONVENTIONAL OSTEOSARCOMA. PRESENT ADVANCES. WHAT IS NEW AND WHAT IS OLD?

Rogozhin D.V.¹, Boulytcheva I.V.², Kushlinskiy N.E.³, Soloviev Yu.N.³, Bertoni F.⁴, Bacchini P.⁴, Kazakova A.N.¹

¹ Russian Children's Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

² FSBI Polyclinic No. 1 of the Business Administration for the President of the Russian Federation, Moscow

³ FGBNU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

⁴ Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna, Via Giulio Cesare Pupilli, 1, Bologna, Italy

Key words: osteosarcoma, osteoid, primary bone sarcoma

Osteosarcoma (OS) is the most common primary malignant bone tumor of connective tissue origin it affects teenagers in a very aggressive way. It causes significant harm with poor prognosis, and it is very difficult to cure. During the past two decades, the emergence of neoadjuvant chemotherapy of osteosarcoma has greatly improved the survival rate of osteosarcoma patients (5 year survival 60–70%). Nearly half of these patients are not sensitive to chemotherapy drugs and die due to lung metastasis within 2 to 3 years.

The majority of patients (80%) have small tumor foci transferred into their systemic blood before treatment; the importance of improving long-term survival in patients by controlling lung metastases through effective drug and gene regulation has been increasingly recognized. The invasive ability of tumor cells is one of the important factors in their capacity to metastasize to distant locations in the body. Production of woven bone by tumor cells defines the neoplasm, however, variable amounts of cartilage and fibrous tissue matrix are often encountered as accompanying components. Osteoblastic, chondroblastic and fibroblastic types comprise the 3 major cell types of OS, but the percentage of cell type and matrix will vary in any individual case. The role of the pathologist is becoming more important because of the modern genetic and molecular and IHC markers in diagnostic procedures, the pathologists must rise to the occasion.