

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ

И.В. Булычева, Ю.Н. Соловьев, Н.Е. Кушлинский

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва

Ключевые слова: опухоли костей, молекулярные маркеры, патология

Генетический паспорт злокачественных опухолей в значительной мере предопределяет клиническое прогрессирование и прогноз онкологического заболевания. Современная морфологическая диагностика сарком костей невозможна без дополнительных методов исследования. Среди диагностических и прогностических критериев все большее значение приобретает иммунофенотипирование. Новые молекулярные мишени (Bax, EGFR, Flt-1/VEGFR1 Ab-1, Her-2/neu, Cox-2, p53, VEGF) находятся под пристальным вниманием исследователей для выявления агентов эффективной таргетной терапии.

Диагностика опухолей костей, которые встречаются редко и могут быть как доброкачественными, так и злокачественными, является сложной задачей для морфолога. Значительный процент агрессивных низкодифференцированных сарком встречается у детей и подростков. Большинство патологов не имеют достаточного практического опыта в диагностике костных опухолей и опухолеподобных процессов в ко-

стях. Тем не менее морфологический диагноз является ключевым в решении вопроса о выборе тактики лечения и непосредственно влияет на прогноз заболевания. Диагностический аспект, расширение критериев и методов, используемых в диагностике, в настоящее время являются основополагающими в костной патологии. Широко известны классические критерии прогноза для остеосаркомы (табл. 1).

Таблица 1. Критерии прогноза при остеосаркоме



Адрес для корреспонденции

Булычева Ирина Владиславовна

E-mail: irena@boulytcheva.com

Наиболее чувствительным прогностическим критерием прогноза выживаемости при остеосаркоме по-прежнему считается объем некротизи-

рованной опухолевой ткани после проведенного предоперационного курса химиотерапии (более 90% некроза опухоли ассоциируется с благоприятным прогнозом). При менее эффективной терапии в 30–40% случаев в первые 3 года, несмотря на проводимое современное лечение, наблюдаются рецидивы, и выживаемость снижается до 20% (рис.).

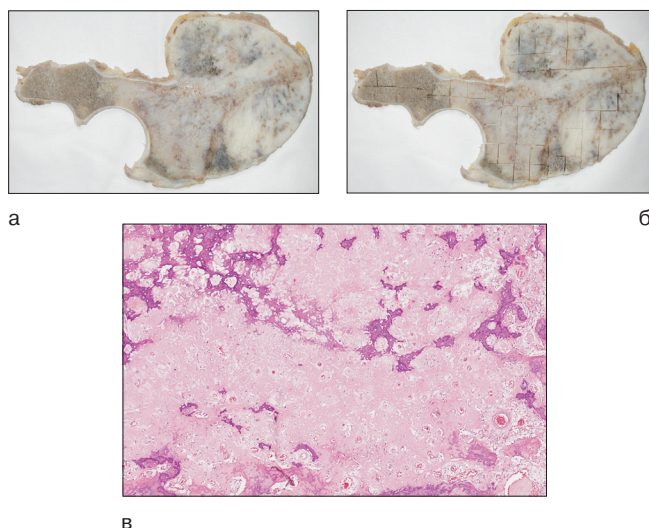


Рисунок. Морфологический Nivus критерий. Картограмма (а, б.). Гистологический препарат. Остеобластический вариант центральной низкодифференцированной остеосаркомы. Тотальный некроз опухолевой ткани (в)

В последние годы особый интерес в клинической онкологии в области изучения костных опухолей привлекают различные тканевые, клеточные и молекулярные маркеры, характеризующие фундаментальные «биологические» свойства опухоли, а именно: пролиферативную и инвазивную способности, активность апоптоза и неоангиогенеза, склонность к метастазированию [12]. Однако ввиду большого числа выделенных молекулярно-биологических факторов и противоречивых данных литературы об их прогностической значимости оценка прогноза и выбор определенного вида лечения, основанный на биологических характеристиках опухоли, остается затруднительным и неопределенным, хотя в ряде наблюдений молекулярно-генетические методы исследования могут быть полезны при выборе более эффективных методов противоопухолевой терапии [11]. Некоторые исследователи высказывают предположение, что практическое использование этих показателей для больных саркомами костей не оправданно из-за существующей во многих западных странах тенденции к повсеместному использованию адъювантной химиотерапии этих заболеваний. Вместе с тем по крайней мере в двух ситуациях прогностические факторы при опухолях, в том числе и первичных саркомах костей, могут быть полезны: 1) для определения чувствительности или резистентности опухоли к конкретным

видам терапии; 2) для выявления группы больных с неблагоприятным прогнозом, которым необходимо проведение более агрессивного адъювантного лекарственного лечения [5, 8]. Кроме того, на основании изучения молекулярно-биологических особенностей сарком костей может быть создана новая стратегия лечения, непосредственно влияющая на определенные молекулы и процессы. Знание специфических биологических характеристик опухоли может помочь в усовершенствовании существующих схем лекарственного лечения, в развитии новых подходов к «таргетной» терапии опухолей костей, основанных на модификации системы передачи регуляторных сигналов в клетке [1].

Основными характеристиками злокачественных новообразований считается их способность к неограниченному росту, что связано с нарушением механизмов апоптоза, устойчивостью к действию факторов, регулирующих процессы пролиферации и дифференцировки, а также склонностью к инвазии и метастазированию. Механизмы, определяющие способность опухолевых клеток к инвазии в окружающие ткани и метастазированию, до конца не изучены [2].

Так, в экспериментальных исследованиях установлено, что в основе способности раковых клеток к инвазивному росту и гематогенному метастазированию может быть активация матриксных металлопротеиназ (ММП), которые участвуют в разрушении внеклеточного матрикса при росте злокачественных опухолей и механизмов неоангиогенеза в первичной опухоли и ее метастазах [13]. При этом известно, что контроль за действием ММП осуществляют тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМР). Баланс между экспрессией ММП и ТИМР не постоянен как при физиологических процессах, сопровождающихся ростом и развитием тканей, так и при различных патологиях, в том числе и онкологических заболеваниях, однако роль ММП и ТИМР в механизмах роста и прогрессии опухолей костей до конца не ясна. В экспериментальных исследованиях показано, что клетки остеосаркомы продуцируют ММП-2, ММП-9, ТИМР-1 и, как предполагают, принимают активное участие в процессах инвазивного роста опухоли, однако этот факт требует подтверждения клиническими исследованиями.

Исследователи полагают, что предпосылкой для активации неоангиогенеза в опухолях является размножение и миграция эндотелиальных клеток, которые подобно опухолевым клеткам продуцируют протеазы и локально инвазируют базальную мембрану и периваскулярный внеклеточный матрикс, формируя новую капиллярную сеть в опухоли. Среди ангиогенных цитокинов особое место занимает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и его высокоаффинные рецепторы Flt1 (VEGF-R1) и Flk1/KDR (VEGF-R2), которые образуют отдельную группу в

суперсемействе рецепторных тирозинкиназ. VEGF связывается с эндотелиальными клетками и стимулирует их пролиферацию, продуцируется клетками некоторых опухолей человека, способствуя процессу неоваскуляризации новообразования и, возможно, связанной с этим ранней генерализацией процесса. В настоящее время убедительно доказано, что в развитии и регенерации костной ткани важную роль играют процессы ангиогенеза и костно-хрящевой резорбции. Иммуногистохимическими методами обнаружено наличие экспрессии двух изоформ VEGF(121) и VEGF(189), которые связаны с протеогликанами внутриклеточного матрикса, а максимальную экспрессию VEGF-A, -B и -D наблюдали на стадии минерализации. В современной литературе представлены единичные работы по изучению продукции VEGF и его рецепторов у больных так называемыми «пограничными» новообразованиями (гигантоклеточная опухоль кости) и остеосаркомой, а соотношение изоформ VEGF-A в различных саркомах костей значимо различалось. Следовательно, иммуногистохимический анализ содержания VEGF и его трансмембранных рецепторов в опухолях костей может иметь связь с клиническим течением, а стало быть, и прогнозом [15].

Наиболее изученным считают механизм действия сигнальной системы рецептора эпидермального фактора роста (REGF) и родственных ему рецепторов семейства c-erbB или HER (human epidermal growth factor receptor), которое состоит из четырех белков — собственно REGF (ErbB-1, HER1), а также ErbB-2 (HER2/neu), ErbB-3 (HER3) и ErbB-4 (HER4) — сходные по структуре трансмембранные рецепторы, внутриклеточная часть которых обладает тирозинкиназной активностью. Известно довольно много лигандов рецепторов семейства c-erbB (EGF, α -TGF, амфигулин, crypto), которые взаимодействуют только с REGF, а также херегулины (неурегулины), взаимодействующие с ErbB-3 и ErbB-4 [16]. Ни одного лиганда, взаимодействующего с рецептором ErbB-2 (Her-2/neu), до настоящего времени не обнаружено. Экспрессию Her-2/neu в остеосаркомах изучали несколько групп исследователей, однако до настоящего времени не существует общего мнения относительно его наличия в остеосаркомах и прогностической значимости. Хотя в большинстве исследований подтверждено специфическое для Her-2/neu мембранное окрашивание клеток остеосаркомы и выявлена избыточная экспрессия маркера в опухоли [14]. Данные литературы о клинической значимости экспрессии белка Her-2/neu в опухолях костей весьма противоречивы. Высказано предположение, что гиперэкспрессия c-erbB-2 соответствует плохому прогнозу при остеосаркоме и связана с ранними легочными метастазами остеосаркомы и низкими показателями выживаемости. Это позволило авторам предпо-

ложить важную роль c-erbB-2 в агрессивном росте опухоли и влиянии его на метастатический потенциал остеосаркомы. Аналогичные результаты выявили повышенную экспрессию c-erbB-2 в большинстве остеосарком с метастазами, плохим (гистопатологическим) ответом опухоли на химиотерапию и худшей безрецидивной выживаемостью. Вместе с тем показано, что экспрессия c-erbB-2 в остеосаркомах не коррелировала с показателями выживаемости. Кроме того, до настоящего времени не установлена частота выявления экспрессии Her-2/neu в остеосаркомах, при этом некоторые авторы опубликовали колебание частоты выявления Her-2/neu в мембранах клеток остеосарком от 0 до 18%, другие — от 32 до 98% [14–16]. Следовательно, анализ показателей экспрессии Her-2/neu в остеосаркомах настоятельно требует дальнейшего изучения.

Гомеостаз многоклеточного организма поддерживается точно выверенным балансом между процессами пролиферации, дифференцировки и гибели клеток. Одним из основных механизмов элиминации опасных для организма клеток, к числу которых относятся вирус-инфицированные, опухолевые клетки, а также клетки, закончившие свой жизненный цикл, является апоптоз или запрограммированная клеточная гибель. На разных этапах этого сложного механизма задействованы многочисленные факторы и рецепторы клеточной гибели, а также ряд адапторных белков, приводящих к активации внутриклеточных протеаз и самоуничтожению клетки. Любые сбои в этом сложном процессе приводят к развитию опасных патологических процессов, в том числе к возникновению и росту злокачественных опухолей. Злокачественность новообразований определяется не только огромным пролиферативным потенциалом составляющих их клеток, но и устойчивостью этих клеток к действию факторов, регулирующих процессы дифференцировки и апоптоза. Особое внимание исследователей привлекает семейство белка Bcl, которое играет важную роль в регуляции митохондриальной цепи апоптоза и состоит из двух классов протеинов: проапоптотических (Bax, Bik, Bak, Bad, Bcl-xs) и антиапоптотических (Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1). Именно соотношение ингибиторов и активаторов может определять предрасположенность клетки к апоптозу, а при наличии в клетке дефектных молекул Bax нарушается механизм нормальной ее гибели. До настоящего времени непонятно, как белки семейства Bcl ингибируют апоптоз, хотя показано, что эти молекулы взаимодействуют на поверхности митохондрий для поддержания нормального тканевого гомеостаза. Имеются сведения о прямой зависимости между степенью экспрессии Bcl-2 в опухоли и выживаемостью больных низкодифференцированной остеосаркомой. При этом экспрессия Bcl-2 была выявлена только в цитоплазме, но не

в ядре опухолей, что согласуется с данными других исследователей, рядом авторов была предложена классификация остеосаркомы с учетом уровней экспрессии Bcl-2 и пролиферативной активности. Авторы показали, что опухоли с высокой экспрессией Bcl-2 плохо отвечали на химиотерапию, однако статистических данных не получено на эту корреляционную зависимость, поэтому исследователи предлагают дальнейшее изучение показателей экспрессии Bcl-2 как прогностического маркера при остеосаркомах [11–14].

Установлена способность опухолевых клеток, в том числе и сарком костей, усиленно синтезировать простагландины (ПГ), преимущественно ПГ серии E (ПГЕ). Также получены доказательства подавления опухолевого роста ингибиторами циклооксигеназы (КФ.1.14.99.1; простагландинсинтетазы, ПГН-синтетазы; СОХ — ключевого фермента синтеза ПГ нестероидными противовоспалительными соединениями. При этом эффекты препаратов, направленных на процессы биосинтеза и метаболизма ПГ, обусловлены комплексом взаимодействий, включающих стимулирующее и ингибирующее действие ПГ на репликацию опухолевых клеток, а также влияние на макрофаги в опухоли и стромальные ее компоненты. СОХ — является связанным с мембраной ферментом, лимитирующим скорость превращения арахидоновой кислоты (АК) в простаноиды, и экспрессируется по крайней мере в трех изоформах, однако СОХ-1 и СОХ-2 считаются интегральными мембранными белками, катализирующими первый этап продукции ПГ, тромбоксана, простациклина из арахидоновой кислоты. Большая часть ПГЕ₂, продуцируемого в кости, является результатом индукции СОХ-2 экспрессии в остеобластах. Повышенная экспрессия СОХ-2 выявлена в клеточных линиях остеосаркомы человека (Saos-2, U2OS, TE85) и в самой опухоли. Полагают, что продукция СОХ-2 стимулирует формирование зрелой кости остеобластами [12]. Экспрессия СОХ-2 в норме оказывает противоопухолевый эффект на остеобласты. Несмотря на то что ПГЕ₂ увеличивали цАМФ в клетках Saos-2, не отмечено их воздействия на пролиферацию и количество клеток. Вполне вероятно, что потеря способности отвечать на антипролиферативные эффекты ПГЕ₂ может иметь значение в онкогенном фенотипе. Исследования выявили увеличение роста клеток и снижение апоптоза в клетках со спонтанным повышением СОХ-2 и в клетках, запрограммированных на повышенную экспрессию СОХ-2. Полагают, что гиперэкспрессия СОХ-2 увеличивает апоптоз вторично по отношению к продукции свободных форм кислорода. Данные некоторых авторов указывают, что гиперэкспрессия СОХ-2 в клетках остеосаркомы снижает жизнеспособность клеток опухоли посредством увеличения свободных форм кислорода и тем са-

мым может ингибировать прогрессию опухолевого процесса. Повышение свободных форм кислорода может само по себе повреждать ДНК и тем самым вызывать опухолевую трансформацию [13, 17].

Пока еще нет четких подтверждений, что экспрессия СОХ-2 в первичной опухоли взаимосвязана с клиническим течением остеосаркомы. Вместе с тем гиперэкспрессия СОХ-2 была ассоциирована с низкой безрецидивной выживаемостью больных остеосаркомой, а ряд авторов отметили сильную ассоциацию между повышенным уровнем экспрессии СОХ-2 и плохим прогнозом при хондросаркомах, особенно при низкой степени дифференцировки опухоли. Имеются данные о тенденции к более высокой экспрессии СОХ-2 в саркомах с метастазами по сравнению с саркомами без метастазов, включая остеосаркому, рабдомиосаркому и саркому Юинга [3]. При этом мелоксикам-селективный ингибитор активности СОХ-2 подавлял рост клеток остеосаркомы *in vitro* с высокими показателями СОХ-2 посредством СОХ-2-зависимого и СОХ-2-независимого механизма. Кроме того, стало известно, что СОХ-2 играет важную роль в ангиогенезе.

Повышение нестабильности генома — важное свойство опухолевых клеток, обеспечивающее неуклонную прогрессию злокачественных новообразований. В основе генетической нестабильности неопластических клеток лежат нарушения функции белков, контролирующих: 1) точность репликации ДНК и сегрегации хромосом в митозе; 2) образование/детоксикацию мутагенных соединений; 3) работу систем репарации поврежденной ДНК; 4) активность чекпойнтов клеточного цикла, предотвращающих дальнейшее размножение поврежденных клеток; 5) индукцию апоптоза в аномальных клетках [17, 18].

Таким образом, на основании изучения молекулярно-биологических особенностей опухолей, в том числе и сарком костей, может быть создана новая стратегия лечения, непосредственно влияющая на определенные молекулы и процессы. Знание специфических биологических характеристик опухоли может помочь в усовершенствовании существующих схем лекарственного лечения, в развитии новых подходов к патогенетической «таргетной» терапии опухолей, основанных на модификации системы передачи регуляторных сигналов в клетке [4, 6]. Изучение биологии сарком костей выходит на первый план в клинической практике для выявления прогностических маркеров и разделения групп риска среди обследованных пациентов с первичным диагнозом «саркома кости». Кроме того, новые молекулярные мишени находятся под пристальным вниманием исследователей для выявления агентов эффективной таргетной терапии [9]. К сожалению, для практического использования, а именно оценки прогноза и выбора эффективной неоадьювантной химиотерапии, эти маркеры до настоящего време-

ни не считаются общепризнанными. Вместе с тем все вышеизложенное свидетельствует об актуальности комплексного изучения морфологических, рентгенологических, молекулярно-генетических и клинических характеристик опухолей костей с целью эффективной диагностики, лечения и оценки прогноза заболевания [7].

Подходы к диагностике сарком могут быть различными [10]. Упрощенно можно использовать

как критерий морфологии опухолевых клеток (табл. 2).

Дифференциально-диагностический лист заболеваний может быть построен на основе отличия одного заболевания от группы сходных по строению, как, например, в данном случае опухоли семейства саркомы Юинга и негематопоэтических злокачественных опухолей или наоборот, гематопоэтических (табл. 3, 4).

Таблица 2. Антитела первой линии при дифференциальной диагностике опухолей с различной клеточной морфологией

Морфология клеток опухоли				
Антиген	Веретеновидные	Плеоморфные	Округлые	Эпителиоидные
ЦК, ЭМА	+	+	+	+
Лимфоидные	—	+	+	—
Белок S-100	+	+	+	+
Десмин, ГМА	+	+	+	—
CD34	+	—	—	+
CD99 (Mic-2)	—	—	+	—

Таблица 3. Дифференциально-диагностическая панель для диагностики опухолей семейства Юинга и негематопоэтических злокачественных опухолей костей

Tumor	CD99	Fli1	CK	TLE-1	Desmin	Myogenin
ESFT	+	+	+/-	—	—	—
Mesenchymal chsa	+	—	—	—	—	—
Small cell o-sa	+/-	—	+/-	—	—	—
Rhabdomyosarcoma	+/-	—	—	—	+	+
DSRCT	—	—	+	—	+	—
Synovial sarcoma	+	—	+/-	+	—	—
Carcinoma	+/-	—	+	—	—	—

ESFT — опухоли семейства саркомы Юинга; Mesenchymal chsa — мезенхимальная хондросаркома; Small cell o-sa — мелкоклеточная остосаркома; Rhabdomyosarcoma — рабдомиосаркома; DCRCT — десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль; Synovial sarcoma — синовиальная саркома; Carcinoma — карцинома

Таблица 4. Иммуногистохимическая панель для диагностики опухолей семейства Юинга и опухолей гематопоэтической системы

Tumor	CD45	CD20	CD3	CD43	CD99	Fli1	Tdt	ALK-1	CD30	MPO	MUM1 CD138	PAX5
ESFT	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—
DLBCL	+	+	—	+/-	—	—	—	—	+/-	—	—	+
T-LBL	+/-	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—	+
B-LBL	+/-	+	—	+	+	+	+	—	—	—	—	+
ALCL	+/-	—	+/-	+	—	+	—	+	+	—	—	—
MSar	+	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—
Myel	+/-	—	—	+/-	—	—	—	—	—	—	+	—

ESFT — опухоли семейства саркомы Юинга; DLBCL — диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома; T-LBL — Т-клеточная лимфобластная лимфома; B-LBL — В-клеточная лимфобластная лимфома; ALCL — анапластическая крупноклеточная лимфома; MSar — миелоидная саркома, Myel — миелома

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Hoch B.L., Nielsen G.P., Liebsch 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.
6. 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.
7. Klein M.J., Siegal G.P. Osteosarcoma: anatomic and histologic variants. *Am. J. Clin. Pathol.* 2006, v. 125, p. 555-581.
8. 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.
9. Longhi A., Erani C., De Paololis M. et al. Primary bone osteosarcoma in the pediatric age: state of the art. *Cancer Treat. Rev.* 2006, v. 32, p. 423-436.
10. 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, iv, p. 140-142.
11. 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.
12. Sandberg A.A., Bridge J.A. Updates on the cytogenetics and molecular genetics of bone and soft tissue tumors: osteosarcoma and related tumors. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2003, v. 145, p. 1-30.
13. Santa Cruz D.J. *Seminars in Diagnostic Pathology. Orthopaedic pathology.* 2011, v. 28, No. 1.
14. 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.
15. Vasishta R.K., Gupta N., Kakkar N. et al. Prognostic and predictive value of c-erbB2 overexpression in osteogenic sarcoma. *J. Cancer Res. Ther.* 2006, v. 2, p. 20-23.
16. Tsai J.Y., Aviv H., Benevenia J. et al. HER-2/neu and p53 in osteosarcoma: an immunohistochemical and fluorescence in situ hybridization analysis. *Cancer Invest.* 2004, v. 22, p. 16-24.
17. Tsuchiya T., Sekine K.-ichi, Hinohara Sh.-ichi et al. Analysis of the p16INK4, p14ARF, p16, TP53, and MDM2 genes and their prognostic implications in osteosarcoma and Ewing's sarcoma. *Cancer Genet. Cytogenet.* 2000, v. 154, p. 91-98.
18. Weiss K.R., Cooper G.M., Jadowiec J.A. et al. VEGF and BMP expression in mouse osteosarcoma cells. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2006, v. 450, p. 111-117.

Статья поступила 10.09.2013 г., принята к печати 30.10.2013 г.
Рекомендована к публикации А.А. Феденко

MOLECULAR MARKERS IN DIAGNOSTICS OF BONE TUMORS

Bulytcheva I.V., Soloviov Y.N., Kushlinskiy N.E.

FGBU N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

Key words: bone tumors, molecular markers, pathology

There has been tremendous progress in the last decade in understanding of the behavior and molecular pathogenesis of sarcomas, which may ultimately lead to more effective therapy and prognostification for these rare malignancies. Bone and soft tissue sarcomas are uncommon group of tumors, they are histologically, behaviorally, and genetically diverse, and their pathogenesis is poorly understood. The increasing role of molecular diagnostics is up to date, this knowledge relates to the potential role of newer targeted therapies. The importance of multidisciplinary care, integration of histologic, molecular, radiographic and clinical data in the management of bone sarcomas is difficult to overestimate.