

В.В. Григоровский

ГУ «Институт
травматологии и ортопедии
НАМН Украины»,
Киев, Украина

Ключевые слова:

остеосаркома, центральная
остеосаркома низкой
степени злокачественности,
периостальная остеосаркома,
поверхностная остеосаркома
высокой степени
злокачественности,
дифференциальный диагноз,
лечение.

РЕДКИЕ НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ОСТЕОСАРКОМ: ОСОБЕННОСТИ, ПРИНЦИПЫ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И СОВРЕМЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ. II. ЦЕНТРАЛЬНАЯ ОСТЕОСАРКОМА НИЗКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ, ПЕРИОСТАЛЬНАЯ ОСТЕОСАРКОМА, ПОВЕРХНОСТНАЯ ОСТЕОСАРКОМА ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ

Цель: проанализировать клиничко-морфологические характеристики остеосарком (ОС) разной степени злокачественности, особенности их дифференциальной гистологической диагностики и современного лечения. **Материал наблюдений:** 44 случая нозологических форм ОС, редко встречающихся в практике онкоортопедии. Изложены сведения о центральной ОС низкой степени злокачественности (9 случаев из архива автора), периостальной ОС (7 случаев), поверхностной ОС высокой степени злокачественности (5 случаев). **Результаты:** центральная ОС низкой степени злокачественности состоит из настолько высокодифференцированных фибробластических и остеобластических атипичных клеток, что осложняет определение злокачественности опухоли. Периостальная ОС — преимущественно «хондробластическая», умеренно дифференцированная опухоль, протекает чаще всего без признаков вовлечения в патологический процесс костномозговой полости. Поверхностная ОС высокой степени злокачественности — опухоль, возникающая в периосте длинных костей, с гистологическим строением, соответствующим обычной центральной ОС высокой степени злокачественности. **Выводы:** необходимость сложных дифференциально-диагностических решений и связанных с ними тактических подходов к лечению ОС предполагает тесное взаимодействие клиницистов-онкологов, специалистов по визуализирующим методам диагностики, онкологов-терапевтов и патологов. Диагностическое заключение патолога должно содержать информацию о нозологической форме ОС, топографии очага поражения (центральная, поверхностная), степени злокачественности ОС (низкая, высокая) и ее некоторых клеточно-тканевых особенностях.

Согласно классификации опухолей костей ВОЗ (2013) выделяют ряд редких остеогенных сарком, в диагностировании которых, прогнозировании их течения и исходов терапии возникают определенные сложности.

Центральная остеосаркома низкой степени злокачественности (ЦОСНСЗ) — костеобразующая опухоль низкой степени злокачественности (G3), возникающая внутри костномозговой полости [1]. Синонимы: высокодифференцированная

интрамедуллярная остеосаркома (ОС) [2], внутрикостная ОС низкой степени злокачественности.

Первичная локализация ЦОСНСЗ, по данным, полученным в нашем исследовании: в дистальном метафизе бедра (2 случая), проксимальном метафизе (3), диафизе и дистальном метафизе большеберцовой кости (по 2 случая). В одной из наибольших выборок случаев ЦОСНСЗ, известных в литературе, в дистальном метафизе бедра зарегистрировано 33 из 80 случаев опухоли, проксимальном и дистальном метафизе большеберцовой кости — 10 и 7 соответственно [3]. В плоских и коротких трубчатых костях ЦОСНСЗ хотя и возникает, но редко [4].

ЦОСНСЗ диагностируют у больных, средний возраст которых примерно на 10 лет больше такового пациентов с обычной центральной ОС и составляет около 30 лет [4–6]. Клиническая симптоматика обычно развивается в течение 2–4 лет и проявляется устойчивым нарастающим болевым синдромом [7, 8]. Исследование визуализирующими методами выявляет крупный, обычно хорошо очерченный литический или склеротический очаг в эпиметафизе или диафизе [4, 9]. Около 10% очагов локализуются в кортексе [10]. Почти постоянно отмечают очаговую деструкцию кортекса с образованием пароссального компонента, что создает трудности для дифференциальной диагностики ЦОСНСЗ и паростальной ОС (ПарОС), растущей в костномозговую полость. Макроскопически в пораженной кости определяется ткань светло-серого или белого цвета с относительно четким краем плотной, а местами твердой консистенции; впрочем, свойства опухолевой ткани ЦОСНСЗ чаще напоминают фиброзную дисплазию, чем ПарОС [11] (рис. 1).



Рис. 1. ЦОСНСЗ (указано стрелкой) занимает костномозговую полость. МРТ опухоли большеберцовой кости больной Г., 38 лет

Гистологическая картина ЦОСНСЗ может быть разнообразной даже в пределах одного очага. Типичной является нормо- или гиперцеллюлярная длинопучковая опухолевая ткань, образованная из веретеновидных клеток и в наибольшей мере напоминающая фибросаркому низкой или средней степени злокачественности, во многих местах которой регу-

лярно, в опухолевой ткани или на поверхности предсуществующих перекладин спонгиозы (обычно некротизированных), располагаются афункциональные костные балочки, островки или полиморфные наслаения костной ткани. Атипичные клеточки на поверхности опухолевых трабекул не образуют частоты из остеобластов, что характерно для обычных костных регенератов, хотя последние также могут присутствовать по краю очага (рис. 2).

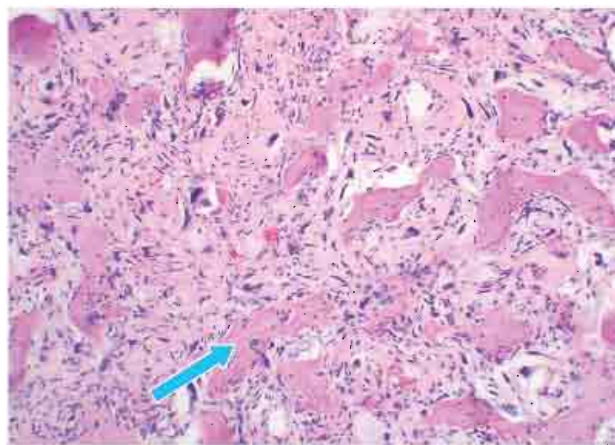


Рис. 2. Между трабекулами опухолевой костной ткани (указано стрелкой) в ЦОСНСЗ содержатся атипичные фибробластоподобные клетки. Опухоль большеберцовой кости больной Г., 38 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 80$

Опухолевые клетки в ткани очага напоминают фибробласты и фиброциты, характеризуются умеренным клеточным атипизмом, ядра монотипные гиперхромные, овально-удлиненные или лентовидные; частота выявления митозов невысока — не более 1–2 в 10 полях зрения при увеличении микроскопа $\times 400$, резко атипичные митозы не отмечены. В 40% случаев в ткани опухоли выявляют относительно много толстых атипичных костных перекладин, что соответствует классической картине ПарОС (так называемый паростальный паттерн ЦОСНСЗ). В 33% случаев преобладает фиброзно-пучковый компонент опухоли с малым количеством костных перекладин («десмоидный» паттерн). У 14% больных опухолевая ткань напоминает гистоструктуру фиброзной дисплазии, при этом костные перекладины имеют причудливую форму (паттерн «фиброзной дисплазии»). В единичных случаях опухолевая ткань образует «фиброхондромиксоидный» [3, 12] либо «педжетоидный» паттерн [13].

В части случаев гистоструктура ткани ЦОСНСЗ существенно отличается от описанных ранее гистовариантов: во многих местах отмечены скопления опухолевых клеток с признаками резко выраженного атипизма. Обычно это крупные или очень крупные клетки, с одним или несколькими гиперхромными ядрами и крупными ядрышками, при этом гистологические признаки опухолевого остеогенеза выражены слабее, чем в типичной ткани ЦОСНСЗ с «паростальным» паттерном. Подобные случаи расценивают как дедифференцировку ткани ЦОСНСЗ (рис. 3) [14].

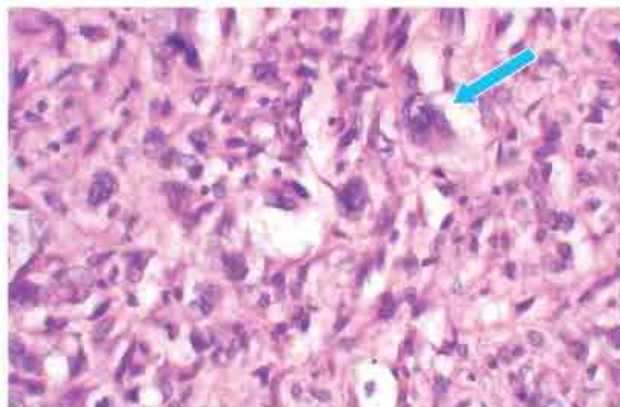


Рис. 3. Участок дедифференцировки опухолевой ткани в ЦОСНСЗ (резко выраженные атипичные опухолевые клетки обозначены стрелкой). Опухоль дистального эпиметафиза бедренной кости больной Ф., 33 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 320$

Дифференциальная диагностика ЦОСНСЗ во многих случаях бывает чрезвычайно трудной. Особенно это касается таких нозологических форм, как фиброзная дисплазия, десмопластическая фиброма, ПарОС, фибросаркома кости [15]. Ключевым признаком, позволяющим отличить фиброзную дисплазию от ЦОСНСЗ, является наличие умеренного, но явного клеточного атипизма (не свойствен фиброзной дисплазии), однако следует отметить, что срезы не должны быть перекрашены основными красителями. Выявление в клеточной популяции единичных клеток с более крупными гиперхромными ядрами и фигур атипичных митозов — веский аргумент в пользу ЦОСНСЗ. Будучи подкрепленным клинико-визуализирующими данными, этот фактор может стать решающим для установления правильного диагноза. Десмопластическую фиброму и фибросаркому также весьма трудно дифференцировать от ЦОСНСЗ. В первом случае в ткани очага полностью отсутствуют признаки опухолевого атипичного остеогенеза. Решающим для диагностирования ЦОСНСЗ все же становится идентификация клеточного атипизма фибробластоподобных клеток опухоли. Фибросаркома кости обычно состоит из длинных завихряющихся пучков атипичных мономорфных или полиморфных фибробластоподобных клеток, без атипичных остеоидно-костных островков и перекладин [8, 11]. ПарОС в некоторых случаях (без предварительного анализа клинико-визуализирующих данных, с учетом одних только результатов гистологического исследования) может быть неотличима от ЦОСНСЗ. Следует отметить, что в ткани ПарОС чаще возникают островки хрящевой ткани, особенно на поверхности опухолевых костных разрастаний, и более выражено количество атипичной костной ткани в очаге, располагающемся на поверхности кости и в прилегающих мягких тканях [16]. Подтверждение факта дедифференцировки ЦОСНСЗ, которая происходит примерно у 30% больных, причем чаще в опухолях, подвергшихся рецидивам [6, 17], возможно лишь при наличии ранее

выполненных биопсийных исследований, в которых была идентифицирована типичная ЦОСНСЗ с отсутствием выраженного клеточного атипизма [14, 18]. В доступной литературе описаны также единичные случаи синхронного развития у одного больного ПарОС и ЦОСНСЗ [19].

В ткани ЦОСНСЗ часто отмечают повышение экспрессии (амплификацию) генов *MDM2* и *CDK4*, хромосомные изменения в области 12q13-15. Эти признаки, в сочетании с отсутствием хромосомных aberrаций и низкой частотой мутаций гена *TP53*, отличают ЦОСНСЗ от более сложных генетических сдвигов, характерных для обычной центральной ОС [20–22]. Некоторые авторы предложили использовать наличие *MDM2* (белок — ингибитор p53, обеспечивающий его регуляцию по принципу обратной связи) и *CDK4* (циклинзависимая киназа 4-го типа) в качестве дифференциально-диагностического маркера, отличающего ЦОСНСЗ от доброкачественных поражений костей (например фиброзной дисплазии), с чувствительностью 89–100% и специфичностью 97–100% в случае коэкспрессии этих белков [23, 24]. Удельное число окрашивающихся серебром областей ядрышков-организаторов и степень выраженности положительной реакции MIB-1 в ткани ЦОСНСЗ были существенно выше, чем в ткани фиброзной дисплазии, — факт, который также предлагают использовать для дифференциальной диагностики [25].

Течение ЦОСНСЗ относительно медленное, иногда бессимптомное. Лечение предполагает радикальное удаление очага опухоли по типу расширенной краевой резекции, блок-резекции или ампутации. Поскольку точный и своевременный первичный диагноз устанавливается примерно в половине случаев ЦОСНСЗ, первое вмешательство зачастую оказывается недостаточно радикальным, при этом неизбежно развивается рецидив очага поражения. Возникновение у больного хотя бы одного рецидива с врастанием опухоли в параоссальные мягкие ткани — весомый аргумент в пользу максимально радикального удаления опухоли, вплоть до ампутации, так как дедифференцировка в ткани опухоли развивается намного чаще при рецидивах, а применение химиотерапии (ХТ) слабо оптимизирует исход лечения [3, 8, 17].

Периостальная ОС (ПериОС) — хряще- и костеобразующая опухоль средней степени злокачественности (G2), возникающая на поверхности кости [26]. Синоним: юкстакортикальная хондробластическая ОС.

Первичная локализация ПериОС в нашем материале: 3 случая — в диафизе большеберцовой кости, 2 — в диафизе бедренной кости, по одному случаю — в диафизе плечевой кости и проксимальном метафизе малоберцовой кости. По данным одной из наибольших выборок случаев этой опухоли, чаще всего ПериОС локализовалась в диафизе больше-

берцовой кости (в 16 из 40 случаев опухоли) и диафизе бедра (15) [27].

По результатам визуализирующих методов, опухоль выглядит как объемистый костно-хрящевой массив на поверхности диафиза или метафиза длинной кости, с характерным блюдцеобразным углублением, при этом хрящевой компонент преобладает по объему над костным [27–30]. Кортикс, прилегающий к опухоли, обычно хорошо сохранен, несколько уплотнен, покрыт наложениями склерозированной патологической остеοидно-костной ткани — эта зона и представляет собой опухолевую костную ткань (рис. 4). Вростание опухоли в кортикс с деструкцией последнего и проникновением в костномозговую полость происходит в единичных случаях [31, 32].



Рис. 4. ПериОС на поверхности диафиза: в центре очага располагается характерное углубление (указано стрелкой), к которому примыкают радиально расходящиеся спикулы. Рентгенограмма малоберцовой кости большого III, 22 лет

Гистологически хрящевой компонент соответствует хондросаркоме (ХС) низкой или средней степени злокачественности (рис. 5), остеοидно-костный — образует участки атипичного остеогенеза в массиве или в основании опухолевой хрящевой ткани (рис. 6). Во многих местах к атипичной хрящевой ткани прилежит атипичная костная ткань — чаще это отмечено на периферии опухоли, но подобные островки присутствуют и в глубине опухолевой хрящевой ткани. Степень клеточного атипизма в костном компоненте умеренная, атипичный остеοидно-костный матрикс весьма неоднородного строения — местами с преобладанием остеοида [33].

Генетические нарушения, выявляемые в случаях саркомы этого подтипа, весьма непостоянны и представляются менее сложными, чем в обычной ОС: 8q+, делеция 6q, амплификация 8q11-24 и 12q11-15. Подобные изменения зафиксированы в ряде случаев ПериОС [34–37]. В отдельных случаях ПериОС выявлены сложные хромосомные нарушения [38, 39]. В 40% случаев ПериОС отмечены точечные мутации гена *TP53*, которые являются близкими по частоте таким мутациям центральной ОС высокой степени злокачественности [40].

В некоторых исследованиях показано, что амплификация гена *TSPAN31* (ранее известного как *SAS*) возникает лишь в поверхностных, но не в центральных ОС [41].

Дифференциальную диагностику проводят с остеοхондромой, периостальной ХС, ПарОС, поверхностной ОС высокой степени злокачественности (ПОСВСЗ) [27, 42]. В остеοхондроме хрящевой компонент образует подобие тканевого колпачка толщиной не более 1–1,2 см; ни хрящевой, ни костный компоненты очага не обнаруживают клеточного атипизма. Периостальная ХС обычно не возникает в диафизах костей и не содержит атипичной костной ткани. ПОСВСЗ характеризуется выраженным клеточным атипизмом и обычно не содержит хрящевое компонента. Наиболее трудна дифференциальная диагностика ПериОС с ПарОС, также часто содержащей хрящевой компонент. ПарОС почти всегда представляет собой объемистый костный массив на поверхности кости и в параоссальных тканях. Атипичная хрящевая ткань занимает в нем незначительную часть. Между перекладинами атипичной костной ткани опухолевые клетки образуют пролифераты фибробластического или фиброцитарного характера, напоминающие фибросаркому.

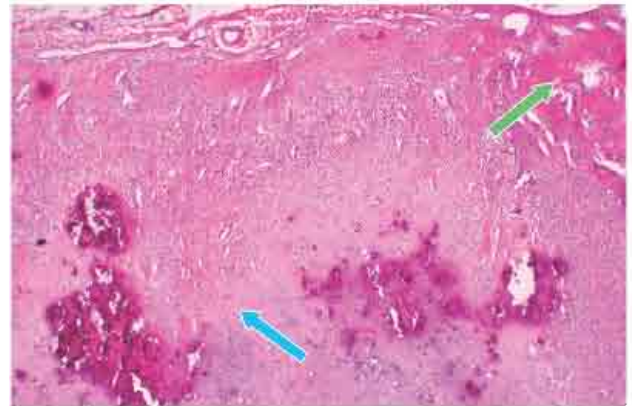


Рис. 5. В ткани ПериОС чередуются атипичные участки атипичной хрящевой (синяя стрелка) и остеοидно-костной (зеленая стрелка) ткани. Опухоль диафиза бедренной кости большого С., 17 лет. Окраска гематоксилином и еозинном. Ув. ×32

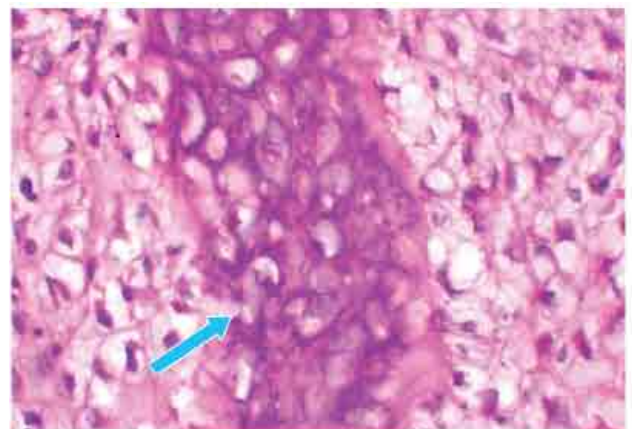


Рис. 6. Трабекула атипичной остеοидно-костной ткани (указано стрелкой) среди незрелой хрящевой ткани в ПериОС. Диафиз большеберцовой кости большого Д., 24 лет. Окраска гематоксилином и еозинном. Ув. ×160

Клиническое течение ПериОС в наибольшей степени соответствует динамике ПарОС, хотя некоторые авторы отмечают более короткие сроки об-

щей выживаемости при ПериОС [42]. Большинство авторов считают, что неoadьювантная ХТ не является определяющим фактором выживаемости больных ПериОС [43, 44]. Основным принципом тактики лечения — своевременная радикальная хирургическая резекция опухоли [45–47].

Поверхностная ОС высокой степени злокачественности (ПОСВСЗ) — костеобразующая опухоль высокой степени злокачественности (G1), возникающая на поверхности кости [48]. Синоним: юстакортикальная ОС высокой степени злокачественности.

В нашем материале первичная локализация опухоли: диафиз большеберцовой кости (2 случая), диафиз бедренной кости (1), дистальный метафиз малоберцовой кости (2). В наибольшей выборке случаев ПОСВСЗ, приведенной в доступной литературе, самые частые локализации — диафиз (14 из 46 случаев) и дистальный метафиз бедра (11), а также диафиз большеберцовой кости (8) [49].

ПОСВСЗ — редкая опухоль, которая возникает в периосте длинных костей и имеет гистологическое строение обычной центральной ОС высокой степени злокачественности [50]. По данным визуализирующих методов и макроскопического исследования, в метафизе или диафизе определяется неравномерно оссифицированный очаг в виде разрастания твердой ткани различных размеров, быстро увеличивающийся и в известной мере напоминающий ПарОС [51]. Однако по плотности и объему атипичного оссификата очаг ПОСВСЗ чаще уступает последней (рис. 7).



Рис. 7. ПОСВСЗ (указана стрелкой) в диафизе большеберцовой кости. Больной Б., 13 лет

Гистологическая картина максимально соответствует строению обычной центральной ОС высокой степени злокачественности (рис. 8): атипичные остеобластические или фибробластически-osteобластические пролифераты резко атипичных клеток, с участками глыбчатого, мелкотрабекулярного или «кружевного» остеоида. Клеткам, образующим ПОСВСЗ, свойствен выраженный атипизм: с плеоморфизмом и гиперхромностью ядер, обилием патологических митозов, участками коагуляционных некрозов. Хондронидный компонент в ПОСВСЗ отмечают в небольшом количестве случаев [52].

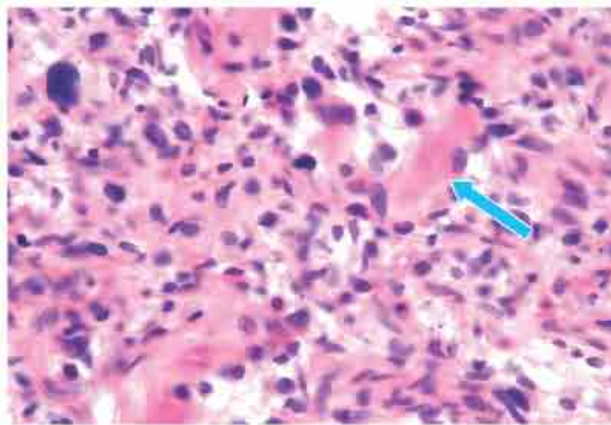


Рис. 8. Выраженный клеточный атипизм и признаки остеоиδοобразования (указано стрелкой) в ткани ПОСВСЗ. Диафиз большеберцовой кости больной Б., 13 лет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. × 160

Дифференциальная диагностика проводится с ПарОС и ПериОС, обычной центральной ОС, стресс-повреждением кости, «цветущим» оссифицирующим периоститом [53, 54]. ПарОС — очаг, обычно медленно, в течение многих месяцев и лет растущий на поверхности кости, с выраженным остеосклерозом. ПериОС — также медленно развивающееся поражение, с характерным объемистым хрящевым компонентом, образующим блюдцеобразное углубление в центре очага. Обычная центральная ОС также может иногда формировать большой параоссальный компонент, в том числе — с выраженным остеосклерозом. Решающим является тщательное МРТ-исследование, при котором при обычной центральной ОС выявляют в костномозговой полости, в том числе субкортикально, инфильтративные разрастания, а также деструкцию кортекса. При ПОСВСЗ подобные особенности визуализирующей картины поражения не характерны [49, 50, 52].

При цитогенетическом исследовании в одном случае ПОСВСЗ отмечена амплификация гена *TSPAN31* [41]. Опубликованных работ о наличии цитогенетических aberrаций в биопсиях ПОСВСЗ, выполненных до проведения ХТ, нет.

Особенности лечебной тактики при ПОСВСЗ: применение протокола лечения соответствующего центральной ОС высокой степени злокачественности — курсы предоперационной ХТ, затем радикальная резекция очага (оценка степени ХТ-патоморфоза опухоли по клиническим и гистологическим данным), курсы послеоперационной ХТ, скорректированные по результатам определения степени ХТ-патоморфоза [49, 51, 52].

ВЫВОДЫ

Трудные дифференциально-диагностические решения и связанные с ними тактические подходы к лечению наиболее частых злокачественных опухолей костей — ОС — предполагают тесное взаимодействие клиницистов-онкоортопедов, онкологов-химиотерапевтов, специалистов по методам

визуализирующей диагностики и патологов, специализирующихся в области морфологической диагностики заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Современная патоморфологическая диагностика опухолей костей обязательно предполагает учет их топографических и макропатологических особенностей. В этой связи клиницистам-онкоортопедам следует предоставлять патологу для изучения соответствующие данные клинических и визуализирующих методов исследования. Необходимо также совместное обсуждение некоторых аспектов диагностической и лечебной тактики.

Важно, чтобы диагностический вывод патолога для клиники всегда содержал информацию о точном наименовании нозологической формы ОС в соответствии с действующей классификацией ВОЗ опухолей костей (4-е изд., 2013), топографии очага (центральная, поверхностная), степени ее злокачественности (низкая, высокая, дедифференцированная) с уточнением степени G и о некоторых клеточно-тканевых особенностях: соотношении атипичных клеток с различными признаками дифференцировки — в остеобластическом, фибробластическом, хондробластическом направлении.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Inwards C, Squire J. Low-grade central osteosarcoma. In: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4-th ed. Lyon: IARC, 2013. 281–2.
- Блудов АБ, Близиюков ОП, Замогильная ЯА и др. Высокодифференцированная центральная (интрамедуллярная) остеосаркома: рентгенологическое и морфологическое описание двух случаев. *Вопр онкологии* 2012; **58** (5): 694–7.
- Kurt AM, Unni KK, McLeod RA, Pritchard DJ. Low-grade intraosseous osteosarcoma. *Cancer* 1990; **65** (6): 1418–28.
- Andresen KJ, Sundaram M, Unni KK, Sim FH. Imaging features of low-grade central osteosarcoma of the long bones and pelvis. *Skeletal Radiol* 2004; **33** (7): 373–9.
- Нейштадт ЭИ, Маркочев АБ. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2007. 341 с.
- Arslan HS, Ovgu A, Sergulen D, et al. Low-grade osteosarcoma, Review of 15 Cases in a Series of 156 osteosarcoma cases. *Turkish J Pathol* 2011; **27** (2): 138–43.
- Unni KK, Dahlin DC, McLeod RA, et al. Intraosseous well-differentiated osteosarcoma. *Cancer* 1977; **40** (3): 1337–47.
- Malhas AM, Sumathi VP, James SL, et al. Low-grade central osteosarcoma: A difficult condition to diagnose. *Sarcoma* 2012, Article ID 764796, 7 pages. doi:10.1155/2012/764796.
- Ellis JH, Siegel GL, Martel W, et al. Radiologic features of well-differentiated osteosarcoma. *Amer J Roentgenol* 1988; **151** (4): 379–42.
- Sailor J, McCarthy EF, Weber KL, Fayad LM. Low-grade intramedullary osteosarcoma of the tibia presenting as an intracortical lesion. *Orthopedics* 2008; **31** (7): 714–7.
- Inwards CY. Low-grade central osteosarcoma versus fibrous dysplasia. *Pathol Case Rev* 2001; **6** (1): 22–7.
- Muramatsu K, Hashimoto T, Seto S, et al. Low-grade central osteosarcoma mimicking fibrous dysplasia: a report of two cases. *Arch Orthop Trauma Surg* 2008; **128** (1): 11–5.
- Franchi A, Bacchini P, Rocca CD, Bertoni F. Central low-grade osteosarcoma with pagetoid bone formation: a potential diagnostic pitfall. *Mod Pathol* 2004; **17** (3): 288–91.
- Kenan S, Ginat DT, Steiner GC. Dedifferentiated high-grade osteosarcoma originating from low-grade central osteosarcoma of the fibula. *Skeletal Radiology* 2007; **36** (4): 347–51.
- Bertoni F, Bacchini P, Fabbri N, et al. Low-grade intraosseous-type osteosarcoma, histologically resembling parosteal osteosarcoma, fibrous dysplasia, and desmoplastic fibroma. *Cancer* 1993; **71** (2): 338–45.
- Schwab JH, Antonescu CR, Athanasian EA, et al. A comparison of intramedullary and juxtacortical low-grade osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Rel Res* 2008; **466** (6): 1318–22.
- Choong PE, Pritchard DJ, Rock MG, et al. Low grade central osteogenic sarcoma. A long-term follow-up of 20 patients. *Clin Orthop Rel Res* 1996; **322**: 198–206.
- Ogose A, Hotta T, Emura I, et al. Repeated dedifferentiation of low-grade intraosseous osteosarcoma. *Human Pathol* 2000; **31** (5): 615–8.
- Arkader A, Huvos AG, Healey JH. Multifocal synchronous low-grade intramedullary and juxtacortical osteogenic sarcoma. *Clin Orthop Rel Res* 2007; **465**: 265–70.
- Tarkkanen M, Bohling T, Gamberi G, et al. Comparative genomic hybridization of low-grade central osteosarcoma. *Mod Pathol* 1998; **11**: 421–6.
- Ragazzini P, Gamberi G, Benassi MS, et al. Analysis of SAS gene and CDK4 and MDM2 proteins in low-grade osteosarcoma. *Cancer Detect Prev* 1999; **23** (2): 129–36.
- Park HR, Jung WW, Bertoni F, et al. Molecular analysis of p53, MDM2 and H-ras genes in low-grade central osteosarcoma. *Pathol Res Pract* 2004; **200** (6): 439–45.
- Yoshida A, Ushiku T, Motoi T, et al. Immunohistochemical analysis of MDM2 and CDK4 distinguishes low-grade osteosarcoma from benign mimics. *Mod Pathol* 2010; **23** (9): 1279–88.
- Dujardin F, Binh MB, Bouvier C, et al. MDM2 and CDK4 immunohistochemistry is a valuable tool in the differential diagnosis of low-grade osteosarcomas and other primary fibro-osseous lesions of the bone. *Mod Pathol* 2011; **24** (5): 624–37.
- Okada K, Nishida J, Morita T, et al. Low-grade intraosseous osteosarcoma in northern Japan: advantage of AgNOR and MIB-1 staining in differential diagnosis. *Hum Pathol* 2000; **31** (6): 633–9.
- Montag AG, Squire J. Periosteal osteosarcoma. In: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4-th ed. Lyon: IARC, 2013: 294–5.
- Murphy MD, Jelinek JS, Temple HTh, et al. Imaging of periosteal osteosarcoma: radiologic-pathologic comparison. *Radiology* 2004; **233** (10): 129–38.
- Unni KK, Dahlin DC, Beabout JW. Periosteal osteogenic sarcoma. *Cancer* 1976; **37** (5): 2476–85.
- Bertoni F, Boriani S, Laus M, Campanacci M. Periosteal chondrosarcoma and periosteal osteosarcoma: two distinct entities. *J Bone Joint Surg* 1982; **64-B** (3): 370–76.
- Dhaliwal J, Sumathi VP, Grimer RJ. Radiation-induced periosteal osteosarcoma. *Grand Rounds* 2010; **10**: 13–18. doi: 10.1102/1470-5206.2010.0003.
- Hall AB, Robinson LH, Malawar MM, Dunham WK. Periosteal osteosarcoma. *Cancer* 1985; **55** (1): 165–71.
- Suehara Y, Yazawa Y, Hitachi K, Yazawa M. Periosteal osteosarcoma with secondary bone marrow involvement: a case report. *J Orthop Sci* 2004; **9** (6): 646–9.
- Ritts GD, Pritchard DJ, Unni KK, et al. Periosteal osteosarcoma. *Clin Orthop Rel Res* 1987; **219**: 299–307.
- Bridge JA, Nelson M, Mc Comb E, et al. Cytogenetic findings in 73 osteosarcoma specimens and a review of literature. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; **95** (1): 74–87.
- Ozaki T, Schaefer KL, Wai D, et al. Genetic imbalances revealed by comparative genomic hybridization in osteosarcomas. *Int J Cancer* 2002; **102** (4): 355–65.

36. Atiye J, Wolf M, Kaur S, *et al.* Gene amplification in osteosarcoma-CGH microarray analysis. *Genes Chromosomes Cancer* 2005; **42** (2): 158–63.
37. Tarkkanen M, Elomaa I, Blomqvist C, *et al.* DNA sequence copy number increase at 8q: a potential new prognostic marker in high-grade osteosarcoma. *Int J Cancer* 1999; **84** (2): 114–21.
38. Hoogerwerf WA, Hawkins AL, Perlman EJ, *et al.* Chromosome analysis of nine osteosarcomas. *Genes Chromosomes Cancer* 1994; **9** (2): 88–92.
39. Gisselsson D, Hoglund M, Mertens F, *et al.* Chromosome organization of amplified chromosome 12 sequences in mesenchymal tumors detected by fluorescence in situ hybridization. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; **23** (3): 203–12.
40. Radig K, Schneider-Stock R, Haecckel C, *et al.* p53 gene mutations in osteosarcomas of low-grade malignancy. *Hum Pathol* 1998; **29** (11): 1310–16.
41. Noble-Topham SE, Burrow SR, Eppert K, *et al.* SAS is amplified predominantly in surface osteosarcoma. *J Orthop Res* 1996; **14** (5): 700–705.
42. Schajowicz F, McGuire MH, Araujo ES, *et al.* Osteosarcomas arising on the surfaces of long bones. *J Bone Joint Surg* 1988; **70-A** (4): 555–64.
43. Grimer RJ, Bielack S, Flege S, *et al.* Periosteal osteosarcoma — a European review of outcome. *Eur J Cancer* 2005; **41** (18): 2806–11.
44. Cesari M, Alberghini M, Vanel D, *et al.* Periosteal osteosarcoma: a single-institution experience. *Cancer* 2011; **117** (8): 1731–5.
45. Revell MP, Deshmukh N, Grimer RJ, *et al.* Periosteal osteosarcoma: a review of 17 cases with mean follow-up of 52 months. *Sarcoma* 2002; **6** (4): 123–30.
46. Kaste SC, Fuller ChE, Saharia A, *et al.* Pediatric surface osteosarcoma: Clinical, pathologic, and radiologic features. *Pediatr Blood Cancer* 2006; **47** (2): 152–62.
47. Rose PS, Dickey ID, Wenger DE, *et al.* Periosteal osteosarcoma: long-term outcome and risk of late recurrence. *Clin Orthop Rel Res* 2006; (453): 314–7.
48. Wold LE, McCarthy EF, Squire J. High-grade surface osteosarcoma. in: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4-th ed. Lyon: IARC, 2013: 295–6.
49. Okada K, Unni KK, Swee RG, Sim FN. High grade surface osteosarcoma: a clinicopathologic study of 46 cases. *Cancer* 1999; **85** (5): 1044–54.
50. Wold LE, Unni KK, Beabout JW, Pritchard DJ. High-grade surface osteosarcomas. *Am J Surg Pathol* 1984; **8** (3): 181–6.
51. Hoshi M, Matsumoto S, Manabe J, *et al.* Report of four cases with high-grade surface osteosarcoma. *Jpn J Clin Oncol* 2006; **36** (3): 180–84.
52. Staals EL, Bacchini P, Bertoni F. High grade surface osteosarcoma: a review of 25 cases from the Rizzoli Institute. *Cancer* 2008; **112** (7): 1592–9.
53. Соловьев ЮН. Поверхностная остеосаркома высокой степени злокачественности. *Арх Патол* 1999; (6): 39–41.
54. Brien EW, Zahiri ChA, Mirra JM. Florid reactive periostitis ossificans of the proximal aspect of the tibia: A lesion that must be distinguished from osteosarcoma. *J Bone Joint Surg* 1999; **81-A** (7): 1002–7.

RARE NOSOLOGIC FORMS OF OSTEOSARCOMA: FEATURES, PRINCIPLES OF DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS AND MODERN TREATMENT. II. CENTRAL LOW-GRADE OSTEOSARCOMA, PERIOSTEAL OSTEOSARCOMA, SURFACE HIGH-GRADE OSTEOSARCOMA

V.V. Grigorovsky

Summary. Objective: to analyze the clinical and morphological characteristics of osteosarcoma (OS) of varying degrees of malignancy, especially their histological differential diagnosis and modern treatment. **Object and methods:** 44 case of nosological forms OS that is rarely met in orthopedics practice. The information presented on the central low-grade malignancy OS (9 cases from the author's archive), periosteal OS (7 cases), surface OS of the high grade of malignancy (5 cases). **Results:** central low-grade malignancy OS composed of so highly differentiated fibroblastic and osteoblastic atypical cells that can be difficult to determine the malignant nature of the tumor. Periosteal OS — mostly «chondroblastoma», moderately differentiated tumor, occurs most often without evidence of involvement in the pathological process of bone marrow cavity. Surface OS, the tumor of high degree of malignancy, arising in the periosteum of the long bones with histological structure, corresponding to conventional central high grade OS. **Conclusions:** the need for complex differential diagnostic solutions and related tactical approaches to the treatment of OS involves close cooperation between clinicians—oncologists, specialists in imaging diagnostic methods, oncologists—therapists and pathologists. Diagnostic conclusion of the pathologist should contain information about the nosology OS topography of the lesion (center, surface), grade OS (low, high), and some cell-tissue features.

Key Words: osteosarcoma, central low-grade malignancy osteosarcoma, periosteal osteosarcoma, surface high-grade malignancy osteosarcoma, differential diagnosis, treatment.

Адрес для переписки:

Григоровский В.В.
01601, Киев, ул. Воровского, 27
ГУ «Институт травматологии и ортопедии
НАМН Украины»
E-mail: val_grigorov@bigmir.net

Получено: 07.07.2014