

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.04.2020
Принята к печати 25.07.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-150-157

Трансформация аневризмальной костной кисты в телеангиэктатическую остеосаркому: развитие второй опухоли или ошибочный первоначальный диагноз?

Н.В. Жуков^{1,2}, Л.Л. Казакова¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Жуков Николай Владимирович,
д-р мед. наук, профессор, заведующий
отделом междисциплинарной онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России,
доцент кафедры онкологии, гематологии
и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru

Аневризмальная костная киста (АКК) и телеангиэктатическая остеосаркома (ТОС) обладают крайне высоким сходством по инициальной клинической картине, рентгеносемiotике и даже морфологической картине, но при этом являются совершенно разными нозологическими единицами, требующими абсолютно разного лечения. В статье приводится клинический случай развития ТОС бедренной кости через 1,5 года после лечения АКК той же локализации, а также анализ литературных данных о дифференциальной диагностике этих заболеваний, современной концепции патогенеза АКК и возможности трансформации АКК в ТОС. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: аневризмальная костная киста, телеангиэктатическая остеосаркома, трансформация, патогенез, дифференциальный диагноз, онкоген *USP6*

Жуков Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 150–157.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-150-157

The transformation of aneurysmal bone cyst into telangiectatic osteosarcoma: the development of a second tumour or a wrong initial diagnosis?

N.V. Zhukov^{1,2}, L.L. Kazakova¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Aneurysmal bone cyst (ABC) and telangiectatic osteosarcoma (TOS) share a lot of similarities in terms of the initial clinical presentation, the radiological semiotics and even the morphological pattern, however, they are completely different nosological entities requiring absolutely different treatment approaches. This article reports a clinical case of TOS of the femur which developed 1.5 years after the treatment of ABC of the same location and presents an analysis of literature on the differential diagnosis of these diseases, the modern concept of the pathogenesis of ABC and the possibility of the transformation of ABC into TOS. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: aneurysmal bone cyst, telangiectatic osteosarcoma, transformation, pathogenesis, differential diagnosis, *USP6* oncogene

Zhukov N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 150–157.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-150-157

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 27.04.2020

Accepted 25.07.2020

Correspondence:

Nikolay V. Zhukov,
Dr. med. sci, Professor, Head of the
Department of Interdisciplinary Oncology,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry of
Healthcare of the Russian Federation,
Assistant Professor at the Department of
Oncology, Hematology and Radiotherapy,
N.I. Pirogov Russian National Research
Medical University of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru

Правильный диагноз является залогом успешного лечения, особенно в онкологии. Однако существует ряд новообразований, которые обладают крайне высоким сходством по инициальной клинической картине, рентгеносемiotике и даже морфологической картине, но при этом являются совершенно разными нозологическими единицами и требуют абсолютно разного лечения. К подобным

новообразованиям относятся аневризмальная костная киста (АКК) и телеангиэктатическая остеосаркома (ТОС).

АКК – это локально деструктивное доброкачественное неопластическое поражение кости, состоящее из множества кистозных полостей, заполненных кровью [1]. Ранее предполагалось, что образование полостей с последующей деструк-

цией кости происходит из-за первичной патологии сосудов, однако в настоящее время показано, что это доброкачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются остеобласты, а образование полостей и реакция сосудов вторичны [2]. Как было сказано выше, данное заболевание является доброкачественным, и хотя оно и способно к локальной деструкции и местному рецидивированию, происходящему примерно у четверти больных, описан лишь 1 случай наличия отдаленных метастазов АКК [3]. Частота выявления АКК в общей популяции – 0,14 на 100 000 населения. В структуре всех новообразований костей на АКК приходится от 1 [4] до 9,1% [5]. В связи с доброкачественным характером заболевания терапия АКК предусматривает консервативное хирургическое лечение (кюретаж и т. д.), которое в большинстве случаев приводит к полному излечению. В ряде случаев при рецидивирующем течении или невозможности радикального удаления опухоли без калечащих последствий в лечении АКК используется лучевая терапия.

Однако данное доброкачественное заболевание на клиническом, рентгенологическом, макро- и даже микроскопическом уровне имеет значимое сходство с высокозлокачественной опухолью – ТОС. Данный подтип остеогенной саркомы (ОС) хотя и имеет ряд значимых отличий от классической ОС, в отношении рентгенологической и морфологической картины, прогноза и подходов к лечению (агрессивная химиотерапия и хирургия) полностью схож с ней.

С учетом кардинального различия в подходах к лечению между АКК и ТОС в случае подозрения на одну из этих опухолей требуется проведение тщательного дифференциального диагноза, что, однако, не исключает диагностических ошибок, встречающихся, по данным различных авторов, в 22–34% случаев [6–8]. К сожалению, с учетом особенностей этих заболеваний ошибки в диагностике могут оказаться фатальными для пациента вследствие отсрочки терапии ТОС, принятой изначально за АКК, или, наоборот, агрессивной терапии АКК, принятой за ТОС.

Однако в литературе описаны и случаи, расцениваемые как злокачественная трансформация АКК в ОС или возникновение ОС на месте ранее существовавшей АКК [9–12]. В большинстве случаев, правда, речь идет о радиационно-индуцированных вторичных ОС, возникших в результате использования лучевой терапии в процессе лечения АКК. Однако возникновение ОС в области ранее существовавшей АКК без предшествующего облучения крайне редкий, но в то же время описанный в литературе феномен [13–17].

В данной статье описывается клинический случай пациента, которому в связи с рентгенологически и морфологически подтвержденной АКК была выпол-

нена экскохлеация, однако спустя 1,5 года после постановки инициального диагноза в этой же области развилась ТОС, а при дополнительном обследовании были выявлены множественные метастазы в легких. Обсуждаются дифференциальная диагностика АКК и ТОС, а также возможные варианты интерпретации течения заболевания у данного пациента – диагностическая ошибка, истинная трансформация АКК в ТОС или возникновение ТОС *de novo*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

У мальчика-подростка 16 лет в феврале 2018 г. появились беспричинные боли в правом коленном суставе, однако за медицинской помощью пациент не обращался. Через 1 мес (в марте 2018 г.) после полученной травмы было отмечено усиление болевого синдрома, но боли прошли самостоятельно, и пациент вновь не стал обращаться к врачу. Однако спустя еще 1 мес (в апреле 2018 г.) болевой синдром возобновился с большей интенсивностью, что заставило обратиться в медицинское учреждение по месту жительства, где по данным проведенных исследований (рентгенография и ультразвуковое исследование) было выявлено скопление жидкости в правом коленном суставе. На фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами болевой синдром сохранялся, а курс физиотерапии и парафинотерапии привел к ухудшению состояния в виде ограничения движения в правом коленном суставе, усиления болевого синдрома. В июне 2018 г. пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства. В клиническом статусе обращало на себя внимание прихрамывание на правую ногу, увеличение окружности правого коленного сустава на 1 см в сравнении с левым, резкое ограничение движения в суставе в связи с выраженным болевым синдромом. При пальпации в подколенной ямке справа определялось дополнительное образование до 5 см в наибольшем измерении. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) (рисунки 1) образование представляло собой кистозную полость размерами 6,8 × 6,2 × 6,1 см (объем 134 см³), располагавшуюся в дистальном метафизе и эпифизе правой бедренной кости. В связи с этим пациент был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где была выполнена открытая биопсия новообразования. При морфологическом исследовании биоптата гистологическая картина соответствовала АКК (рисунки 2А). После установления диагноза пациенту было проведено хирургическое лечение в объеме экскохлеации АКК с пластикой дефекта костным цементом. Повторное

гистологическое исследование подтвердило ранее установленный диагноз (рисунки 2Б).

В середине августа 2018 г. пациент был выписан для динамического наблюдения по месту жительства, где после травмы в послеоперационном периоде была выполнена пункция коленного сустава (эвакуация крови), наложена гипсовая иммобилизация на 3 нед, после чего данная область пациента больше не беспокоила.

Однако с февраля 2019 г. пациент вновь стал замечать увеличение правого коленного сустава в объеме, болезненность и ограничение подвижности сустава. По данным МРТ (март 2019 г.) был заподозрен локальный рецидив АКК и инициирована терапия моноклональным антителом (деносумаб). Было выполнено 4 введения с интервалом в 1 мес, однако по данным контрольной инструментальной визуализации в начале сентября 2019 г. (МРТ с контрастным усилением) отмечена локальная прогрессия заболевания. В связи с этим в конце сентября 2019 г. пациент повторно госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При клиническом осмотре обращало на себя внимание огромное образование, распространяющееся с дистального отдела правой бедренной кости на проксимальный отдел большеберцовой кости. Окружность образования в наибольшем измерении составляла 65 см (для сравнения: окружность левого коленного сустава в наибольшем измерении была 31 см). Новообразование при пальпации было плотным, багрового цвета, на ощупь горячим. Активные и пассивные движения в правом коленном суставе были резко ограничены, пациент мог передвигаться лишь при помощи костылей, правая конечность была в вынужденном полусогнутом состоянии.

На рентгенограмме правой нижней конечности выявлена деструкция дистального отдела бедренной кости, замещенная массивным мягкотканым компонентом, распространяющимся на область проксимального отдела большеберцовой кости, с наличием периостальной реакции. Размеры образования составляли 18,5 × 25,2 × 16,4 см ($V = 3975 \text{ см}^3$) (рисунки 3). С учетом ранее верифицированного диагноза и прежней локализации процесса состояние было расценено как массивный местный рецидив АКК, в связи с чем было выполнено хирургическое лечение в объеме эндоваскулярной окклюзии АКК, а затем кюретаж с пластикой дефекта костным цементом. Однако при морфологическом исследовании удаленного материала была выявлена ТОС (рисунки 4). В связи с этим пациенту проведено комплексное обследование в рамках протокола лечения ОС – EURAMOS, включая МРТ правой конечности (рисунки 5) и компьютерную томографию органов грудной клетки (рисунки 6), по данным которых была выявлена

гигантская опухоль нижней трети диафиза и дистального метаэпифиза бедренной и большеберцовой костей с распространением на проксимальный метаэпифиз большеберцовой кости и головку малоберцовой кости с множественными метастазами в легких. Таким образом, у пациента была диагностирована ТОС T2N0M1a, стадия IVA по AJCC, стадия 3b по Enneking. Для исключения диагностической ошибки на этапах инициальной диагностики данные визуализации и образцы опухолевой ткани, полученные за все этапы лечения, были подвергнуты тщательному пересмотру

Рисунок 1

Новообразование правой бедренной кости на момент первоначального диагноза. МРТ-изображения, взвешенные по протонной плотности, с подавлением сигнала от жировой ткани в сагиттальной (А) и аксиальной (Б) плоскостях с контрастированием. Видны характерные признаки АКК: образование четко отграничено от окружающей костной ткани, периостальная реакция не прослеживается, кистозный компонент с уровнями жидкости

Figure 1

A lesion of the right femur at the initial diagnosis. Sagittal (A) and axial (B) fat-suppressed proton-density weighted contrast-enhanced MRI images. The images show typical features of aneurysmal bone cyst: the lesion is clearly demarcated from the surrounding bone tissue, a periosteal reaction is not observed, a cystic component containing fluid-fluid level

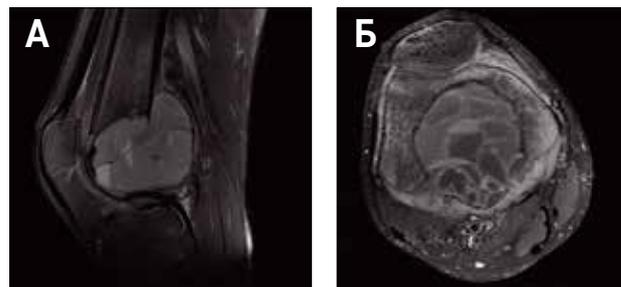
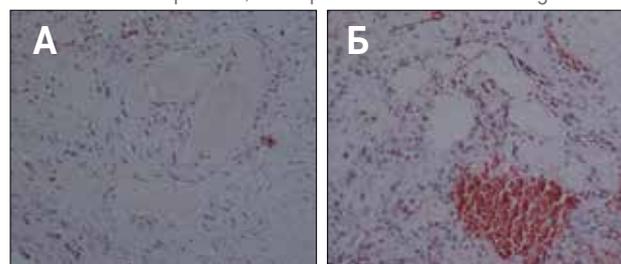


Рисунок 2

Исходная опухоль – АКК (А; окраска гематоксилином и эозином, × 40), материал, полученный при эксцизии АКК (Б; окраска гематоксилином и эозином, × 100). Фрагменты солидно-кистозного образования, состоящего из веретеновидных и звездчатых фибробластоподобных клеток. Ядра вытянутой и овальной формы. Множественные полости неправильной формы, не содержащие эндотелиального компонента, множественные участки кровоизлияния

Figure 2

The original tumour is aneurysmal bone cyst (A; hematoxylin and eosin staining, × 40), the material obtained during the excision of the aneurysmal bone cyst (B; hematoxylin and eosin staining, × 100). The fragments of a solid and cystic lesion, composed of spindle and stellate fibroblast-like cells. The nuclei have an elongated or oval shape. There are multiple cavities of an irregular shape containing no endothelial component, multiple areas of hemorrhage



в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, а также отправлены на внешний референс. Однако при повторном локальном и внешнем референсном морфологическом исследовании опухолевой ткани, полученной на момент установления первоначального диагноза АКК и в результате первой процедуры экскохлеации, не было обнаружено признаков ТОС – морфологическое строение опухоли полностью соответствовало АКК.

Пациенту была начата терапия в рамках протокола EURAMOS. В качестве локального контроля с учетом распространенности опухолевого процесса, отсутствия возможности проведения радикального удаления опухолевой ткани с последующим эндопротезированием, крайне агрессивного поведения злокачественного процесса, проведена экзартикуляция правой нижней конечности в тазобедренном суставе. В удаленной опухоли был отмечен лечебный патоморфоз I степени. Пациенту также были удалены 80 метастатических узлов из правого легкого, лечебный патоморфоз I степени и 55 узлов из левого легкого, лечебный патоморфоз I–II степени. В настоящее время пациент находится на этапе химиотерапии.

Учитывая агрессивность опухолевого процесса, отсутствие посттерапевтического патоморфоза после проведенных 16 нед курсов полихимиотерапии в рамках протокола EURAMOS, решено в качестве дальнейшей терапии провести 2 блока с высокодозным ифосфамидом (2 г/м² в течение 7 дней) с последующей оценкой ответа и проведением повторных торакотомий с 2 сторон и удалением оставшихся метастатических очагов (по данным мультиспиральной компьютерной томографии: справа 6 очагов, слева – 8).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Очевидно, что данный клинический случай представляет большой интерес в силу медицинских, этических и юридических последствий, ассоциирующихся с подобной сменой диагноза. И возможность отличить развитие второй опухоли (в результате трансформации или *de novo*) от диагностической ошибки является критичной для врачей и клиники с учетом тяжести последствий для больного в случае отсрочки правильного диагноза.

Как было сказано выше, АКК представляет собой доброкачественную опухоль, поражающую кости скелета и представленную макроскопически кистозными образованиями, заполненными кровью. Наиболее характерными локализациями АКК являются бедренная кость, голень и позвонки [18]. Непосредственная причина и детальный патогенез возникновения АКК неизвестны, и до недавнего времени большинством авторов предполагалось, что

ее развитие обусловлено сосудистой мальформацией и нарушением градиента давления крови, происходящими в костной ткани. Подобные утверждения о сосудистой (неопухоловой) природе развития АКК присутствуют и во многих статьях, публикуемых на сегодняшний день [2]. Очевидно, что в подобной ситуации, когда АКК является лишь «псевдоопухолью»,

Рисунок 3

Новообразование правой бедренной кости перед постановкой диагноза ТОС. Рентгенография бедренной кости в прямой (А) и боковой (Б) плоскостях. Видны характерные признаки ТОС: деструкция дистального отдела бедренной кости, замещенная мягкотканым компонентом, наличие периостальной реакции

Figure 3

A lesion of the right femur before it was diagnosed as telangiectatic osteosarcoma. X-ray of the femur in frontal (A) and lateral (B) views. The characteristic signs of telangiectatic osteosarcoma are observed: the destruction of the distal femur replaced by the soft-tissue component, a periosteal reaction

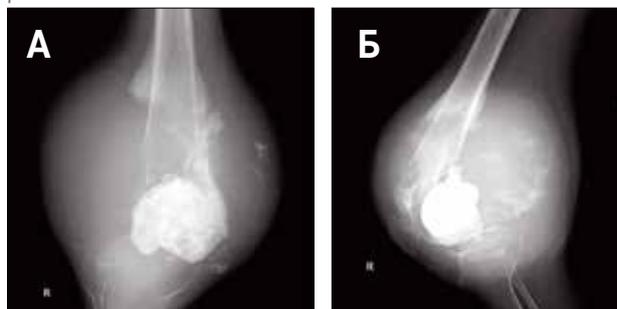
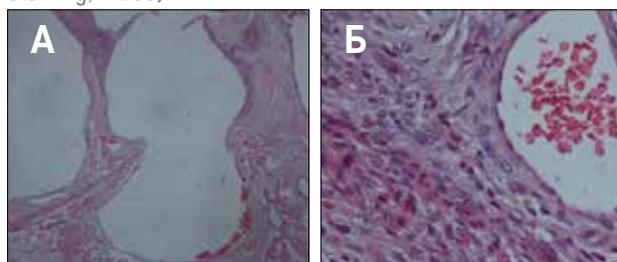


Рисунок 4

Опухолевый материал, полученный при кюретаже, – ТОС. Извитые незрелые костные балки, частично с остеобластическим риммингом, обширные зоны представлены бесклеточным остеοидным матриксом, множественные кистозные полости без содержимого различного размера (А; окраска гематоксилином и эозином, × 130). Клеточные элементы среднего размера, ядра овоидные, с правильными контурами, визуализируется резко атипичная ткань высокой клеточности, состоящая из плеоморфных клеток различного размера и формы с выраженно атипичными ядрами и высокой митотической активностью (Б; окраска гематоксилином и эозином, × 200)

Figure 4

The tumour material obtained during curettage corresponds to telangiectatic osteosarcoma. There are convoluted immature bone trabeculae partially with osteoblastic rimming, large areas are presented with cell-free osteoid matrix, there are multiple cystic cavities of different sizes without any content (A; hematoxylin and eosin staining, × 130). The cellular elements are of medium size, the nuclei are ovoid with regular contours. Markedly atypical tissue with high cellularity composed of pleomorphic cells of different sizes and shapes with markedly atypical nuclei and high mitotic activity is visualized (B; hematoxylin and eosin staining, × 200)



но при этом не имеет клеточного субстрата и развивается в результате сосудистой мальформации, говорить о возможности трансформации в злокачественную опухоль нельзя. Возможно, подобное развитие может наблюдаться в так называемых вторичных АКК, когда клинически и морфологически схожие с АКК процессы возникают на фоне ранее существующего заболевания, чаще – первичной опухоли кости: хондросаркома, фиброма, остеосаркома и т. д. [2].

Однако, как показывают современные исследования, примерно в 70% всех первичных (т. е. возникших без предшествующего заболевания, *de novo*) случаев АКК имеется генетический дефект – транслокация $t(16,17)$ с участием онкогена *USP6* (*TRE2* или *TRE17*), возникающий в остеобластах, т. е. очевидное «клональное» онкогенное событие в определенном классе клеток. Данная транслокация приводит к образованию химерного гена, но не белка, так как в ее результате к кодирующему онкогенный белок гену *USP6* присоединяется промотер, который не является кодирующим, но значимо усиливает транскрипцию *USP6* и синтез кодируемого им белка (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 6, карбоксил-концевая гидролаза убиквитина 6) [19], который, в свою очередь, приостанавливает созревание остеобластов и приводит к дисрегуляции аутокринных сигнальных путей в них [20, 21]. Таким образом, становится очевидным, что как минимум 70% первичных АКК представлены совсем не сосудистой мальформацией, а «классическим» опухолевым процессом с клональными генетическими aberrациями в остеобластах, представляющих клеточный субстрат опухоли. Ведь, согласно вышеприведенным данным, очевидно, что для первичной АКК характерна именно клональная неопластическая пролиферация, обусловленная активацией онкогена, локализованного на коротком плече 17-й хромосомы и она происходит не в клетках стенки сосуда, а в истинных клетках кости. И в этом случае (появление АКК обусловлено изменениями не в сосудах, а в костной ткани) возможность трансформации АКК в ОС представляется вполне логичной. Судя по имеющимся литературным данным, возможно и «существование» ТОС и АКК, что еще раз позволяет предположить, что эти опухоли могут быть частью одного процесса. Частота возникновения вторичных АКК в составе другой опухоли доходит до 50% [9–11]. В одном крупном исследовании в 23 случаях из 75 ОС выявлены участки АКК. Все описанные случаи были обнаружены в виде ТОС [12].

Однако все же более частым событием, обуславливающим «смену диагноза» с АКК на ТОС может являться диагностическая ошибка, что всегда требует ретроспективного анализа визуализации и морфо-

логических исследований в подобных случаях. Ведь опухоли (вне зависимости от истинного гистогенеза, который является лишь предположительным для АКК) действительно крайне схожи на уровне аппаратной визуализации, макро- и микроскопической картины. В ряде случаев дифференциальный диагноз может быть очень затруднен (таблица).

Однако при тщательном анализе можно обнаружить весомые визуализационные и морфологические отличия между АКК и ТОС, чего оказывается достаточно для постановки правильного диагноза в большинстве случаев. Так, с точки зрения рентгеносемиотики для

Рисунок 5
Новообразование правой бедренной кости на момент постановки диагноза ТОС. МРТ-изображения, взвешенные по протонной плотности с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной плоскости (А) и в сагиттальной (Б) плоскостях с контрастированием. Видны характерные признаки ТОС: периостальная реакция по типу козырька Кодмана, распространение на мягкие ткани, разрушение кортикального слоя

Figure 5
The lesion of the right femur at the time of diagnosis of telangiectatic osteosarcoma. Axial (A) and sagittal (B) fat-suppressed proton-density weighted contrast-enhanced MRI images. The characteristic features of TOS are observed: a Codman's triangle periosteal reaction, the extension to the soft tissues, the destruction of the cortical layer

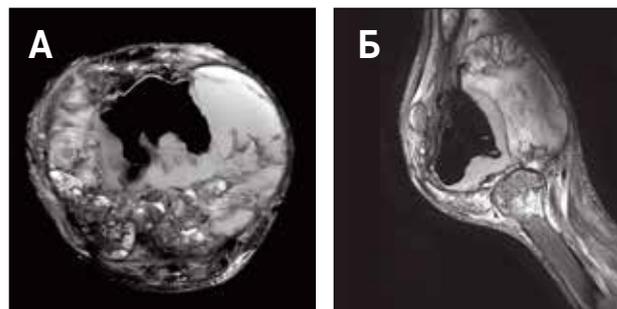


Рисунок 6
Компьютерная томография легких (нативная) на момент диагностики ТОС, видны множественные билатеральные метастазы размером от 2 до 14 мм

Figure 6
A CT scan (native) of the lungs at the diagnosis of telangiectatic osteosarcoma, multiple bilateral metastases measured 2–14 mm are observed



ТОС в большинстве случаев характерны признаки высокой локальной агрессивности процесса: разрушение кортикального слоя на большом протяжении, прерывистая по типу козырька Кодмана или спиклообразная периостальная реакция, иногда очаговые «облаковидные» инфильтраты, свидетельствующие о продукции опухоли костного матрикса [9, 22].

В нашем случае при первичном МРТ-исследовании пациента в дистальном метаэпифизе правой бедренной кости было выявлено многокамерное объемное образование с четкими ровными контурами, внутри которого визуализировались множественные уровни седиментации жидкости, без признаков повреждения надкостницы, периостальная реакция отсутствовала. Безусловно, важно помнить, что наличие уровней жидкости характерно не только для АКК, ровно такая же картина может наблюдаться при других заболеваниях, как доброкачественных (простая костная киста, хондробластома), так и злокачественных (например, гигантоклеточная опухоль и ТОС). Однако с учетом других признаков – отсутствие реакции надкостницы и периостальной реакции – очевидно, что картина, наблюдавшаяся у нашего пациента, характерна именно для доброкачественного образования – АКК.

При повторном же исследовании, после которого морфологически был установлен диагноз ТОС, несмотря на то, что образование по-прежнему имело кистозную структуру с уровнями жидкости, отмечены как косвенные (увеличение размеров, появление мягкотканых контраст-позитивных структур в просвете кист), так и более однозначные признаки злокачественного процесса – распространение на мягкие ткани по ходу полости костномозгового канала, разрушение кортикального слоя, реакция надкостницы по типу козырька Кодмана, наличие skip-метастазов в мало- и большеберцовой костях.

Однако, несмотря на явные признаки трансформации АКК в ТОС на уровне инструментальных исследований, безусловно, последнее слово остается за морфологом. Именно поэтому были повторно изучены препараты опухоли исходных биопсий и экскохлеации, проведен внешний референс. К счастью, они подтвердили, что исходно речь все же шла об АКК, однако необходимо понимать, что и на уровне морфологического исследования дифференциальный диагноз между АКК и ТОС может представлять большие проблемы.

При морфологическом исследовании и АКК, и ТОС характеризуются наличием разноразмерных и разноформных кистозных пространств, заполненных кровью без наличия эндотелиальной выстилки. Возможность отличить заболевания требует большого опыта морфолога. Перегородки между кистами при ТОС чаще более клеточные, чем при АКК, состоят

преимущественно из клеток с выраженным плеоморфизмом и с выраженной митотической активностью с наличием патологических форм митоза, клетки же АКК мономорфные, веретеновидной формы с редко встречаемыми митозами. В большинстве случаев при ТОС визуализируется патологический остеоид, в то время как в АКК остеогенез представлен, как правило, образованием новых костных балок с остеобластическим окружением. Вариабельное количество гигантских многоядерных клеток в структуре перегородок может присутствовать в обоих новообразованиях. Некрозы в отсутствие сопутствующего перелома не характерны для АКК, в то время как при ТОС могут быть весьма выраженными [23–25].

Как мы уже говорили выше, цена ошибки в дифференциальной диагностике этих опухолей может быть крайне велика, так как они имеют кардинально разные подходы к лечению. Методом выбора терапии

Таблица
Рентгенологическая и морфологическая дифференциальная диагностика АКК и ТОС

Table
Radiological and morphological differential diagnosis of aneurysmal bone cyst and telangiectatic osteosarcoma

Параметр Parameter	АКК Aneurysmal bone cyst	ТОС Telangiectatic osteosarcoma
Рентгенологические признаки Radiological features		
Разрушение кортикального слоя на большом протяжении The destruction of the cortical layer along the considerable length	Нет No	Да Yes
Периостальная реакция по типу козырька Кодмана A Codman's triangle periosteal reaction	Нет No	Да Yes
Облаковидный инфильтрат A "nebulous" infiltrate	Нет No	Да Yes
Уровни жидкости внутри образования Fluid level containing lesion	Да Yes	Да Yes
Распространение на мягкие ткани The extension to the soft tissues	Нет No	Да Yes
Наличие skip-метастазов Skip metastases	Нет No	Да Yes
Морфологические признаки Morphological features		
Разноразмерные и разноформные кистозные пространства, заполненные кровью Blood filled cystic spaces of different sizes and shapes	Да Yes	Да Yes
Выраженный плеоморфизм и высокая митотическая активность клеток с наличием патологических форм митоза Marked pleomorphism and high mitotic activity of the cells with the atypical forms of mitosis	Нет No	Да Yes
Клетки мономорфные, веретеновидной формы с редко встречаемыми митозами Monomorphic spindle-shaped cells with rare mitoses	Да Yes	Нет No
Патологический остеоид Abnormal osteoid	Нет No	Да Yes
Костные балки с остеобластическим окружением Bone trabeculae surrounded by osteoblasts	Да Yes	Нет No
Гигантские многоядерные клетки Multinucleated giant cells	Да Yes	Да Yes
Участки некроза Areas of necrosis	Нет No	Да Yes

АКК является хирургическое лечение – кюретаж или полное удаление опухоли с последующей костной пластикой [18, 26]. В качестве вспомогательной терапии при рецидивирующих АКК может использоваться лучевая терапия, однако необходимо помнить о высоком риске возникновения вторичных опухолей, прежде всего костных сарком, в зоне облучения [27]. При невозможности проведения радикального хирургического удаления образования в настоящее время иногда применяют терапию моноклональными антителами против RANKL-лиганда (деносумаб), но данный метод консервативной терапии находится на этапе исследований и на сегодняшний день нет отдаленных результатов [28]. ТОС же лечится по протоколам ОС, так как имеет такое же агрессивное течение с крайне высоким метастатическим потенциалом и такой же прогноз.

Однако с учетом того, что ни рентгенологическая, ни морфологическая (в том числе при повторном пересмотре и внешнем референсе) картина исходной опухоли не противоречила АКК и не содержала признаков ТОС, можно предположить, что мы столкнулись с крайне редкой ситуацией истинной трансформации АКК в ТОС или развитием ТОС *de novo* на месте ранее существовавшей АКК. В литературе встречаются крайне немногочисленные случаи, позволяющие предположить подобную возможность – в настоящее время описано менее 10 случаев появления ОС (не обязательно ТОС) на месте ранее существовавшей АКК, ранее не подвергавшейся лучевой терапии, хотя эти случаи не позволяют и полностью отвергнуть образование ОС *de novo*, т. е. в том же месте, но независимо от ранее существовавшей АКК. Однако с учетом вышеприведенных данных о клональном характере клеточного субстрата АКК, представленного остеобластами, гипотеза о трансформации АКК в ТОС представляется вполне вероятной.

Так, например, T. Saito и соавт. сообщают о возникновении ТОС на месте ранее существовавшей локализованной АКК (без использования лучевой терапии) через 5 лет после ее радикального лечения. Очевидно, что в этом случае длительный интервал между лечением АКК и развитием ТОС полностью исключает диагностическую ошибку [13]. M. Kyriakos и D. Hardy также описывают случай ТОС в области ранее существовавшей АКК, возникшей через 50 мес от появления первых симптомов и 28 мес от последнего хирургического лечения АКК [14]. P. Angrast и соавт. сообщают о случае развития фиброзной гистиоцитомы у 40-летнего мужчины через 12 лет на месте патологического перелома бедренной кости в связи с АКК [15]. C.C. Hsu и соавт. описали возникновение ТОС через 68 мес после хирургического лечения гистологически подтвержденной АКК [16]. P. Wuïsmann и соавт. рассказали о развитии ОС

на месте кюретажа АКК с последующей костной пластикой через 4 года [17].

Однако в отличие от данных литературы в описанном нами случае интервал между первоначальным диагнозом АКК и развитием ТОС был значительно меньше – всего лишь около 1,5 года. Имея ввиду схожесть клинической, рентгенологической и даже морфологической картины этих 2 нозологий, перед нами стоял непростой (со всех точек зрения) вопрос: данный клинический пример – это редкая клиническая ситуация перерождения доброкачественной опухоли в злокачественную или же была допущена ошибка на диагностическом этапе? Учитывая наличие рентгенологических и морфологических исследований на всех этапах развития опухоли, данных повторного внутреннего пересмотра и внешнего референса морфологических данных, повторного анализа результатов инструментальных методов обследования, мы с большой степенью вероятности можем заключить, что на первом этапе у пациента действительно имелась АКК, а развитие ТОС произошло позднее в результате злокачественной трансформации АКК или в качестве «отдельного процесса» (развитие *de novo*). Однако конечный достоверный ответ о том, являются ли эти опухоли частью одного процесса или же сепаратными заболеваниями, потенциально может дать исследование на обнаружение генетических aberrаций, характерных для АКК в исходном материале, а также информация об их сохранении/исчезновении в ткани ТОС. Подобное исследование нами планируется. Мы также считаем, что проведение исследования для выявления специфичной для АКК транслокации t(16,17) (или иммуногистохимическое исследование для выявления гиперэкспрессии белка UPS6, возникающей в результате этой транслокации) должно рассматриваться как крайне желательный дополнительный метод дифференциальной диагностики в сложных случаях. Например, при морфологической картине АКК, но с солидным внутрикостным компонентом, разрушением компактного вещества кости, рецидивирующем или крайне агрессивном клиническом течении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКК – одна из самых частых первичных доброкачественных опухолей костей у детей и подростков. Клиническая, рентгенологическая и гистологическая картины солидного варианта АКК диктуют необходимость дифференцировать данное заболевание с локально агрессивными и злокачественными патологическими процессами. Тщательный анализ клинических данных, сопоставление с данными лучевой диагностики и морфологическим исследованием могут значительно увеличить точность диагноза АКК

и максимально исключить вероятность ошибочной диагностики. Однако наш опыт наряду с зарубежными данными диктует необходимость тщательного и прицельного катанестического наблюдения за пациентами с АКК для раннего выявления случаев трансформации/развития опухоли *de novo*. Возможно, проведение исследования на специфичные для АКК транслокации позволит снизить риск диагностических ошибок.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность коллективу отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии и заведую-

щему Литвинову Д.В., коллективу рентгенологического отделения и заведующей Терещенко Г.В., коллективу отделения патологической анатомии и заведующему Коновалову Д.М., сотрудникам группы по изучению опухолей костей НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Zhukov N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Kazakova L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Литература

- Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 4th Ed. 2013. Pp. 302–304, 281–296.
- Cottalorda J., Bourelle S. Modern concepts of primary aneurysmal bone cyst. Arch Orthop Trauma Surg 2007; 127 (2): 105–14. DOI: 10.1007/s00402-006-0223-5
- van de Luijngaarden A.C.M., Veth R.P.H., Stootweg P.J., Wijers-Koster P.M., Schultze Kool L.J., Bovee J.V.M.G., et al. Metastatic potential of an aneurysmal bone cyst. Virchows Arch 2009; 455 (5): 455–9, 2009. DOI: 10.1007/s00428-009-0845-4
- Rădulescu R., Bădilă A., Manolescu R., Sajin M., Japie I. Aneurysmal bone cyst – clinical and morphological aspects. Rom J Morphol Embryol 2014; 55 (3): 977–81.
- Hakim D.N., Pelly T., Kulendran M., Caris J.A. Benign tumors of the bone: A review. J Bon Oncol 2015; 4 (2): 37–41. DOI: 10.1016/j.jbo.2015.02.001
- Yin J.Q., Fu Y.W., Xie X.B., Cheng X.Y., Yang X.Y., Liu W.H., et al. Telangiectatic osteosarcoma: Outcome analyses and a diagnostic model for differentiation from aneurysmal bone cyst. J Bone Oncol 2017; 11: 10–6. DOI: 10.1016/j.jbo.2017.11.003
- Vanel D., Tchong S., Contesso G., Zafarani B., Kalifa C., Dubousset J., et al. The radiological appearances of telangiectatic osteosarcoma. A study of 14 cases. Skelet Radiol 1987; 16 (3): 196–200. DOI: 10.1007/BF00356952
- Gao Z.-H., Yin J.-Q., Liu D.-W., Meng Q.-F., Li J.-P. Preoperative easily misdiagnosed telangiectatic osteosarcoma: clinical-radiologic/pathologic correlations. Cancer Imaging 2013; 13 (4): 520–6. DOI: 10.1102/1470-7330.2013.0042
- Scully S.P., Temple H.T., O’Keefe R.J., Gebhardt M.C. Case report 830: Aneurysmal bone cyst. Skeletal Radiol 1994; 23 (2): 157–60. DOI: 10.1007/BF00563215
- Struthers P.J., Shear M. Aneurysmal bone cyst of the jaws. (II). Pathogenesis. Int J Oral Surg 1984; 13 (2): 92–100. DOI: 10.1016/s0300-9785(84)80078-2
- Szendroi M., Cser I., Konya A., Renyi-Vamos A. Aneurysmal bone cyst. A review of 52 primary and 16 secondary cases. Arch Orthop Trauma Surg 1992; 111 (6): 318–22. DOI: 10.1007/BF00420058
- Clough J.R., Price C.H. Aneurysmal bone cysts: Review of twelve cases. J Bone Joint Surg 1968; 50 (1): 116–27.
- Saito T., Oda Y., Kawaguchi K., Tanaka K., Matsuda S., Sakamoto A., et al. Five-year evolution of a telangiectatic osteosarcoma initially managed as an aneurysmal bone cyst. Skeletal Radiol 2005; 34 (5): 290–4. DOI: 10.1007/s00256-004-0865-8
- Kyriakos M., Hardy D. Malignant transformation of aneurysmal bone cyst, with an analysis of the literature. Cancer 1991; 68 (8): 1770–80. DOI: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1770::aid-cnrc2820680821>3.0.co;2-7
- Anract P., de Pinieux G., Jeanrot C., Babinet A., Forest M., Tomeno B. Malignant fibrous histiocytoma at the site of a previously treated aneurysmal bone cyst: a case report. J Bone Joint Surg 2002; 84 (1): 106–11. DOI: 10.2106/00004623-200201000-00016
- Hsu C.C., Wang J.W., Huang C.H., Chen W.J. Osteosarcoma at the site of a previously treated aneurysmal bone cyst. A case report. J Bone Joint Surg 2005; 87 (2): 395–8. DOI: 10.2106/JBJS.C.01625
- Wuisman P., Roessner A., Blasius S., Grünert J., Vestering T., Winkelmann W. High malignant surface osteosarcoma arising at the site of a previously treated aneurysmal bone cyst. J Cancer Res Clin Oncol 1993; 119 (7): 375–8. DOI: 10.1007/BF01218416
- Schreuder H.W., Veth R.P., Pruszczynski M., Lemmens J.A., Koops H.S., Molenaar W.M. Aneurysmal bone cysts are treated with curettage, cryotherapy and bone grafting. J Bone Joint Surg Br 1997; 79 (1): 20–5. DOI: 10.1302/0301-620x.79b1.7097
- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology: Aneurysmal bone cysts. Jean-Loup Huret, Genetics, Dept Medical Information, University Hospital, France. [Электронный ресурс]. URL: <http://atlasgeneticsoncology.org/Tumors/AneurBoneCystID5133.html> (Дата обращения 18.11.2020).
- Park H.Y., Young S.K., Sheppard V.L., Hegde V., Zoller S.D., Nelson S.D., et al. Ongoing treatment of aneurysmal bone cysts. Curr Rev Musculoskelet Med 2016; 9 (4): 435–44. DOI: 10.1007/s12178-016-9371-6
- Lau A.W., Pringle L.M., Quick L., Riquelme D.N., Ye Y., Oliveira A.M., Chou M.M. TRE17 /ubiquitin-specific protease 6 (USP6), an oncogene translocated in an aneurysmal bone cyst, blocks osteoblastic maturation through an autocrine mechanism involving bone marrow morphogenetic protein dysregulation. J Biol Chem 2010; 285 (47): 37111–20.
- Zishan U.S., Pressney I., Khoo M., Saifuddin A. The differentiation between aneurysmal bone cyst and telangiectatic osteosarcoma: A clinical, radiographic and MRI study. Skeletal Radiol 2020; 49 (9): 1375–86. DOI: 10.1007/s00256-020-03432-w
- Deyrup A., Siegal G. Practical Orthopedic Pathology: A Diagnostic Approach. Chapter 13, 15. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
- Bullough P. Orthopaedic pathology. Maryland: Mosby, Elsevier; 2010. Pp. 453–456.
- Folpe A., Inwards C., eds. Bone and soft tissue pathology. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2010. Pp. 428–432.
- Rossi G., Rimondi E., Bartalena T., Gerardi A., Alberghini M., Staals E.L., et al. Selective arterial embolization of 36 aneurysmal bone cysts of the skeleton with N-2-butylcyanoacrylate. Skeletal Radiol 2010; 39 (2): 161–7. DOI: 10.1007/s00256-009-0757-z
- Papagelopoulos P.J., Currier B.L., Shaughnessy W.J., Sim F.H., Ebersold M.J., Bond J.R., Unni K.K. Aneurysmal bone cyst of the spine. Management and results. Spine (Phila Pa 1976) 1998; 23 (5): 621–8. DOI: 10.1097/00007632-199803010-00018
- Dürr H.R., Grahneis F., Baur-Melnik A., Knösel T., Birkenmaier C., Jansson V., Klein A. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab. BMC Musculoskeletal Disorders 2019; 20 (1): 456. DOI: 10.1186/s12891-019-2855-y