

НА ДОПОМОГУ ЛІКАРЮ, ЩО ПРАКТИКУЄ.

УДК 616-006.33-07(045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023256-75>

Хондросаркома у XXI сторіччі

О. Є. Вирва

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

Chondrosarcoma (CHS) is a rare oncopathology, is the third most common primary bone tumor after multiple myeloma and osteosarcoma. It accounts for about 25 % of the total number of bone sarcomas. CHS mainly affects adults and occurs more often in people older than 40 years, in children and adolescents it is less than 5 % of all cases of primary CHS. The most common CHS sites can be any bone containing cartilage, but most often this tumor is found in pelvis, femur and shoulder bones, and ribs. CHS are divided: by origin (primary and secondary), anatomical site (central — inside the bone marrow canal, peripheral — inside the existing osteochondroma, periosteal — on the bone surface), histological degrees GI-GII-GIII. The WHO classification (2020) includes central normal, secondary peripheral, periosteal, dedifferentiated, mesenchymal and clear-cell CHS. More than 90 % of conventional CHS are tumors of low and medium malignancy degree, with a low potential for metastasis. CHS is caused by mutations in genes that control bone growth and development. The main risk factors are the patient's age, previous radiation, genetic factors and predisposition to oncological diseases. Diagnosis of CHS is based on a complex algorithm, which involves collecting the patient's complaints, anamnesis, clarifying clinical symptoms, imaging (X-ray, CT, MRI), histopathological picture. The biopsy conclusion is the most important in establishing the final diagnosis. However, there are several tumors whose histological picture is similar to CHS: enchondroma, chondroblastoma, osteosarcoma, giant cell tumor of bone, dedifferentiated liposarcoma, synovial sarcoma. The CHS treatment protocol is determined based on the results of anamnestic data, imaging, histopathological results, CHS classification, and its final tumor subtype. The «gold standard» remains surgical removal of the tumor. Radiation and chemotherapy don't play a significant role in the treatment of CHS, but require further study. Targeted and immunotherapy have a certain potential, even with a high degree of CHS resistance to traditional chemotherapy. Key words. Chondrosarcoma, classification, diagnosis, treatment.

Хондросаркома (ХС) — рідкісна онкопатологія, третя за поширеністю серед первинних пухлин кісток після множинної мієломи й остеосаркоми та становить близько 25 % від загальної кількості сарком кісток. ХС уражає здебільшого дорослих і частіше виникає в людей старших за 40 років, у дітей і підлітків становить менше ніж 5 % усіх випадків первинної ХС. Патологія локалізується в кістках, які містять хрящ, але найчастіше її виявляють у кістках таза, стегновій і плечовій, ребрах. ХС розподіляють: за походженням (первинні та вторинні), локалізацією (центральна — усередині кістково-мозкового каналу, периферична — усередині існуючої остеохондроми, періостальна — на поверхні кістки), гістологічними ступенями GI–GII–GIII. Класифікація ВООЗ (2020) розподіляє ХС на центральну звичайну, вторинну периферичну, періостальну, дедиференційовану, мезенхімальну та світлоклітинну. Понад 90 % звичайних ХС є пухлинами низького та середнього ступенів злоякісності, з низьким потенціалом метастазування. Ця патологія виникає внаслідок мутацій у генах, які контролюють зростання та розвиток кісток. Основні чинники ризику — генетичні, вік пацієнта, попереднє опромінення, схильність до онкологічних захворювань. Діагностика ХС базується на комплексному алгоритмі, який передбачає збір скарг пацієнта, анамнезу, з'ясування клінічних симптомів, результатів рентгенографії, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії і гістологічного аналізу після біопсії. Патологоанатомічний висновок є найвагомішим у встановленні остаточного діагнозу. Проте існує кілька пухлин, гістологічна картина яких подібна до ХС: енхондрома, хондробластома, остеогенна саркома, гігантоклітинна пухлина кістки, дедиференційована ліпосаркома, синовіальна саркома. Протокол лікування ХС визначають на підставі результатів анамнестичних даних, променевої візуалізації, гістопатологічної картини, класифікації. «Золотим стандартом» залишається хірургічне видалення новоутворення. Променева та хіміотерапія не відіграють суттєвої ролі в лікуванні ХС, але потребують подальшого вивчення. Певний потенціал мають таргетна й імунотерапія.

Ключові слова. Хондросаркома, класифікація, діагностика, лікування

Вступ

Хондросаркома (ХС) — це доволі рідкісна патологія, що являє собою гетерогенну групу злоякісних кісткових пухлин, які характеризуються утворенням неопластичної гіалінової хрящової тканини [1]. У самостійну форму була виділена в 1930 р. Phemister. Вона є третьою за поширеністю серед великих первинних злоякісних пухлин кісток після множинної мієломи й остеосаркоми, становить 20–25 % від загальної кількості усіх пухлин кістково-м'язової системи та характеризується початковим розвитком із хрящових клітин [2–4]. Доведено, що на ХС припадає близько 3,6 % щорічної захворюваності на всі первинні злоякісні пухлини та 20–30 % первинних злоякісних пухлин кісток у США [5]. У світовому масштабі загальна захворюваність на ХС оцінюється приблизно 0,1–0,5 випадків на 100 000 населення на рік [3]. ХС вражає, зазвичай, дорослих, при цьому захворюваність зростає з віком пацієнтів, і частіше її виявляють у людей старших за 40 років. Пік захворюваності припадає на п'яте-сьоме десятиріччя життя. Пацієнти з вторинною ХС, здебільшого, молодші, ніж із первинною, із середнім віком 34 роки [6]. Частота розвитку ХС сильно змінюється залежно від специфічного підтипу та первинної локалізації новоутворення. Наприклад, на юстакортикальну ХС (рідкісний підтип) припадає менше 1 % від усіх ХС, а на мезенхімальну ХС — 3–10 %. Зазначимо, що захворюваність на ХС у гендерному співвідношенні (чоловік : жінка) становить приблизно 1,5 : 1.

Стосовно дітей та підлітків, ХС — дуже рідкісне новоутворення для вікової категорії менше ніж 18 років, і відсоткове співвідношення захворюваності на ХС значно відрізняється від дорослих. Зокрема, фінські вчені продемонстрували загальну захворюваність 3,6 дитини або підлітка на 1 млн для остеосаркоми, 1,2 — для саркоми Юінга і лише 0,3 — для ХС [7]. А згідно з японським національним реєстром пухлин кісток і м'яких тканин за період з 2006 по 2013 рік виявлено 521 молодий пацієнт (молодші за 15 років) із первинно діагностованими злоякісними новоутвореннями кісток. Серед них лише 8 (1,5 %) осіб мали діагноз ХС [8].

Найпоширенішим анатомічним місцем походження ХС може бути будь-яка кістка, що містить хрящ, але найчастіше її виявляють у проксимальному відділі стегнової та плечової кісток, дистальному відділі стегнової, кістках таза, ребрах. Стегнова кістка є однією з найчастіших локалізацій у нижній кінцівці для звичайної ХС і ста-

новить приблизно 20–35 % випадків, водночас верхня кінцівка вражується в 10–20 % випадків (проксимальний відділ плечової кістки) [9, 10]. Ураження довгих кісток, зазвичай, охоплює метафіз (49 % випадків) [11]. Звичайні ХС також часто вражають пласкі кістки, такі як кістки таза, лопатка. Виникнення ХС тазових кісток становить близько 10–15 % від загальної кількості ХС [12], зокрема, у клубовій кістці — до 70 % проти 30 % у стегнової [13]. Віддалені метастази розвиваються приблизно в 26 % пацієнтів, хворих на ХС, причому частіше за все — у легенях [14, 15].

ХС, які виникають *de novo*, називають первинними, а такі, що розвиваються на основі наявних доброякісних хрящових пухлин (енхондрома або остеохондрома), — вторинними. ХС являють собою гетерогенну групу пухлин, які за анатомічною локалізацією можна класифікувати як центральні (виникають у медулярному каналі) або периферичні (у хрящовій «кришці» екзостозу). Вторинна ХС, яка розвивається на поверхні кістки внаслідок злоякісної трансформації в межах хряща попередньо існуючої остеохондроми, також називається периферичною. Відомо, що ризик виникнення ХС в одиночній остеохондромі становить менше ніж 1 %. Проте за множинного остеохондроматозу ризик збільшується до 5 %, здебільшого, після зрілості кісткового скелета [16]. Пацієнти з хворобою Олье та синдромом Мафуччі можуть мати до 40 % ризику розвитку ХС. Окрім звичайних первинних ХС, які демонструють диференціацію гіалінового хряща, існують інші види пухлин, такі як дедиференційовані, мезенхімальні або світлоклітинні підтипи з чіткими генетичними та клініко-патологічними характеристиками [17].

Як зазначено вище, ХС розрізняють за виникненням (первинні та вторинні), локалізацією (центральні — усередині інтрамедулярної порожнини, периферичні — усередині кришки хряща попередньо існуючої остеохондроми, періостальні — юстакортикальні, на поверхні кістки) [3, 4, 18]. Подальша класифікація ХС заснована на гістологічних підтипах пухлини, включаючи звичайні (I–III ступені), світлоклітинні, мезенхімальні та дедиференційовані ХС [19, 20]. Нарешті, класифікація Всесвітньої організації охорони здоров'я 2020 року розподіляє ХС на підтипи: центральна звичайна, вторинна периферична, періостальна, дедиференційована, мезенхімальна та світлоклітинна ХС [21]. Характерні особливості візуалізації численних категорій ХС можуть сприяти їхній точній діагностиці та класифікації. Рентгенографія допомагає визначити

хондроїдні пухлини типу енхондроми з характерними для них ознаками. Комп'ютерна (КТ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) зазвичай можуть виявити особливості візуальної картини злоякісності для розмежування хондросарком та енхондром [22].

Середні терміни виживаності пацієнтів із ХС вищі, ніж у хворих на остеосаркому та саркому Юінга: 5 років — 72–75 %, 10 — 69 % [21, 23–25]. «Золотим стандартом» лікування ХС стала широка абластична резекція пухлини, що майже не змінилося протягом останніх десятиліть. Проте для ХС типу G-I не виявлено різниці в загальній виживаності пацієнтів, яким виконали широке висічення або кюретаж усередині вогнища [22, 26, 27]. Для агресивніших підтипів ХС (G-II, G-III) хірургічна резекція асоціюється з довшим періодом життя пацієнтів порівняно з крайовою або внутрішньовогнищевою [24, 28, 29]. Це може бути пов'язане з тим, що здебільшого ХС резистентні як до хімію, так і до променевої терапії через наявність позаклітинного матриксу, низького відсотка патологічних клітин, що діляться, і погану васкуляризацію [26, 30–32].

Результати лікування пацієнтів із ХС залежать від ступеня диференціації пухлини, стадії та меж хірургічного втручання, причому високий ступінь злоякісності ХС вказує на зниження виживаності пацієнтів [33–35]. Незважаючи на досягнення та численні спроби вдосконалити методики лікування, показники виживаності здебільшого залишаються незмінними протягом останніх десятиліть. Проведені дослідження були в межах однієї установи або використовували базу даних SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), і в основному аналізували середню виживаність і зміни у стані пацієнтів, пов'язані з поганим прогнозом. На сьогодні відомо доволі значне дослідження ХС, в якому проаналізовано 2 890 випадків ХС із бази даних SEER [36], проте в ньому розглянуто випадки 50-річної давнини — із 1973 по 2003 рік. У жодній роботі не вивчено показники ХС у межах національної бази даних раку (National Cancer Data Base — NCDB), створеної Американським коледжем хірургів і Американським онкологічним товариством, до якої внесено понад 30 млн пацієнтів із демографічними параметрами та результатами понад 70 % нових діагнозів раку в Сполучених Штатах [37, 38]. Зі створенням нових хірургічних і загальноонкологічних методів лікування поточне дослідження прагне використати новітні дані з достовірної бази даних NCDB, щоб оновити наукову літературу з ХС, зрозуміти

останні тенденції захворюваності на ХС, оцінити демографічні показники, зміни в тактиці терапії, пов'язані з покращенням результатів діагностики та лікування пацієнтів на ХС.

Етіологія

Точна етіологія ХС на сьогодні недостатньо вивчена, дослідження у цьому напрямі постійно продовжуються. Причини виникнення ХС, як і більшості злоякісних пухлин, не зовсім зрозумілі. Проте встановлено, що хвороба, зазвичай, виникає внаслідок мутацій у генах, які контролюють зростання та розвиток кісток. Виявлено кілька чинників ризику, які впливають на розвиток ХС:

- вік — ХС частіше спостерігають у людей похилого віку, із піком захворюваності на 50–70-х роках життя;

- попереднє опромінення — іонізуюче опромінення, використане під час лікування раку або інших захворювань, може збільшити ризик розвитку ХС;

- генетичні та генетична схильність до онкологічних захворювань — деякі сімейні синдроми (наприклад: множинні спадкові екзостози та хвороба Ольє, синдром Мафуччі) пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ХС. У деяких випадках ХС також були виявлені мутації в генах IDH1 і IDH2;

- хвороба Педжета — характеризується аномальним ремоделюванням і ростом кісток, може збільшити ризик розвитку ХС;

- інфаркти кісток — являють собою ділянки мертвої кісткової тканини, спричинені порушенням кровопостачання, пов'язують із підвищеним ризиком ХС;

- хондрома м'яких тканин — доброякісна пухлина, яка іноді може трансформуватися в ХС;

- травми кісток скелета в анамнезі;

- токсичні речовини — входять до складу таких матеріалів, як асбест та вуглець, за пролонгованого токсичного впливу на організм людини можуть спричинити аберації на клітинному рівні та призводити до розвитку ХС;

- синдром Лі-Фраумені (Li-Fraumeni syndrome, «lee-FRAN-meh-nee») — виникає за мутацій у гені TP53, який відповідає за синтез так званого «пухлинного білка» P53. Останній є супресором пухлинного росту і без належного його функціонування клітини можуть неконтрольовано ділитися та перетворюватися на саркому. Усі люди з синдромом Лі-Фраумені мають 90 % ймовірності розвитку одного або кількох видів раку [39].

У профілактичному аспекті певну роль відіграє скринінг пацієнтів із доброякісними кістково-хрящовими ураженнями. Доведений підвищений ризик злоякісної трансформації остеохондром, хондром та енхондром. Ризик вторинної

малігнізації одиничної остеохондроми, зазвичай, нижчий, ніж у пацієнтів із множинним остеохондроматозом. Таким пацієнтам рекомендовано щорічне МРТ-обстеження, особливо за наявності відповідних клінічних симптомів. Ретельне рентгенологічне обстеження слід проводити, коли будь-які скарги на біль та/або набряк з'явилися уперше або прогресують із плином часу [40–43].

Загалом, етіологія ХС є складною і, ймовірно, включає в себе комбінацію генетичних факторів і чинників навколишнього середовища, які впливають на розвиток і диференціацію хрящової та кісткової тканин. Необхідні подальші дослідження, щоб краще зрозуміти причини виникнення цього захворювання та розробити ефективніші стратегії профілактики та лікування.

Види хондросарком

ХС вважають повільно зростаючою та низькоагресивною пухлиною, але існують й доволі агресивні її підтипи. Кілька типів ХС розподілені на підставі локалізації та гістологічних і молекулярних особливостей. Кожен тип ХС має свої характерні патогістоморфологічні ознаки, які, зазвичай, визначають вибір лікувальної тактики та прогноз захворювання. До основних типів ХС належать:

1. Звичайна або центральна ХС — найпоширеніший тип, виникає в кістковомозковій порожнині довгих кісток і становить приблизно 85 % випадків. Складається з добре диференційованих хрящових клітин і гіалінового хрящового матриксу. Центральна ХС виникає в тазу, стегновій або плечовій кістках.

2. Дедиференційована ХС — рідкісний і агресивний підтип, містить добре диференційовану пухлину хряща, або енхондрому, або ХС низького ступеня злоякісності, із різким переходом до вогнища з нехрящовою саркомою високого ступеня злоякісності. Більш агресивна, ніж звичайна, становить приблизно 10 % випадків від усіх ХС і має вищий ризик метастазування. Середній вік пацієнтів — від 50 до 60 років. Чоловіки та жінки страждають однаково. Найчастішими місцями ураження є стегнова кістка і таз. Більшість уражень виникає центрально в мозковій порожнині кістки, хоча є повідомлення про дедиференціювання в разі юкстакортикального типу ХС або від наявної остеохондроми.

3. Мезенхімальна ХС — рідкісний підтип (менше ніж 2–13 % усіх первинних ХС), складається з невеликих недиференційованих дрібних круглих або веретеноподібних клітин із ділянками гіалінового хряща, характеризується продукцією як хрящового матриксу, так і волокнистої або міксоїдної строми. Виникає в кістці, у м'яких тканинах голови, шиї або тулуба в будь-якому віці, з піком

захворюваності на другому-третьому десятилітті життя. Краніофасціальна ділянка є найчастіше ураженою (15–30 %), зокрема нижня і верхня щелепи. Інші поширені локалізації — стегнова і плечова кістки, ребра, хребет, таз. Близько 7 % уражень кісткової тканини є мультицентричними. Близько 1/3 уражень — це переважно екстраскелетні ділянки, із них частіше страждають мозкові оболонки (черепні > спінальні). Є агресивнішою, ніж звичайна ХС, за перебігом, і також має вищий ризик метастазування [44].

4. Світлоклітинна ХС — рідкісний підтип (близько 1–2 %) від усіх ХС низького ступеня злоякісності, характеризується наявністю специфічних «світлих» клітин (прозора цитоплазма) у тканинах пухлини. Частіше вражає чоловіків, ніж жінок (2,6:1), і має переважну локалізацію в епіфізах довгих кісток (проксимальний відділ стегнової кістки та головка плечової — 2/3 випадків), але більшість кісток, включаючи хребет, ребра, таз, а також кисті та стопи, можуть бути залучені. Віковий діапазон широкий, із піком захворюваності від 30 до 40 років. Клінічно світлоклітинна ХС проявляється на одне або два десятиліття пізніше, ніж хондробластома. Здебільшого має хороший прогноз [45, 46].

5. Юкстакортикальна (періостальна) ХС — виникає в окісті або прилеглих до кістки м'яких тканинах, локалізується на поверхні стегнової або плечової кісток, у метафізарній зоні. Характеризується продукцією гіалінового хрящового матриксу і може бути помилково прийнята за доброякісну пухлину, наприклад, остеохондрому. Пік захворюваності від 30 до 40 років. Пухлина здебільшого має низький ступінь злоякісності та хороший прогноз [47, 48].

6. Вторинна ХС — рідкісний підтип, виникає в попередньо доброякісних хрящових пухлинах, таких як енхондроми або остеохондроми, які можуть бути як центральними, так і периферичними (частіше). Зазвичай розвивається у старших людей і має кращий прогноз, ніж інші види ХС. Злоякісну трансформацію в периферичну ХС спостерігають у 1 % випадків за солітарної остеохондроми, у 3–5 % — остеохондроматозу (спадкові множинні екзостози) [49, 50]. Центральні вторинні ХС розвиваються як злоякісна трансформація енхондроми (надзвичайно рідко) або енхондроматозів, таких як хвороба Ольє або синдром Маффуччі. Пацієнти з хворобою Ольє та синдромом Маффуччі мають 25–30 % ризик розвитку ХС. Хвороба Ольє — неспадкова аномалія розвитку, що характеризується численними енхондромами в епіфізах, метафізах і діафізах кісток скелета. Розмір, кількість,

розташування й еволюція енхондром досить різноманітні. Клінічно хвороба демонструє асиметричне, одностороннє ураження нижніх кінцівок, але часто двобічне ураження рук і стоп. Будь-яка частина скелета, утворена ендохондральним окостенінням, може бути уражена. Синдром Маффуччі — це стан, за якого енхондроматоз поєднується з гемангіомами м'яких тканин [51, 52].

Серед первинних ХС близько 80 % є звичайними. На вторинні патології припадає менше ніж 10 % [9, 53]. Деякі автори повідомляють, що вони розвиваються від 0,4 до 2,2 % пацієнтів із солітарною остеохондрою чи енхондрою [54], у 27,3 % — зі спадково множинними екзостозами [55], 30–50 % — із хворобою Ольє, до 100 % — із синдромом Маффуччі [56, 57]. Енхондроми розглядають як попередники вторинних центральних ХС, остеохондроми — периферичних. Між первинними та вторинними ХС існують генетичні відмінності, що спричиняють клінічні варіації прояву та поведінки [11]. Вторинні пухлини, зазвичай, мають низький ступінь злоякісності. Зміни клінічних симптомів у пацієнтів із відомою попередньою патологією вказують на розвиток ХС. Найчастішим місцем ураження для вторинних ХС є таз, потім — проксимальний відділ стегнової кістки, лопатка та проксимальний відділ плечової кістки [58].

Виділяють ще один так званий «підвид» ХС — міксоїдна ХС, що характеризується помітними міксоїдними змінами звичайних високодиференційованих ХС. Проте екстраскелетна міксоїдна ХС є захворюванням, відмінним від ХС кістки: ці саркоми м'яких тканин найчастіше виникають на нижніх кінцівках [59, 60]. Термін «хондросаркома», який використовують для опису екстраскелетної міксоїдної ХС, є неправильним, оскільки добре сформований гіаліновий хрящ визначають лише в меншості випадків цієї патології [61, 62]. Класифікація ВООЗ 2020 року виділяє екстраскелетну міксоїдну ХС як «пухлину з невизначеною диференціацією» [63]. Міксоїдні ХС кістки також не позначають як унікальні самостійні новоутворення, і саме тому швидше ці пухлини слід розглядати як міксоїдні варіанти звичайних ХС [21].

За ступенем диференціації пухлини ХС поділяють на високо- та низькодиференційовані, а також проміжного рівня диференціації. Найагресивнішим підтипом є високодиференційована ХС, якій притаманний і найвищий ризик метастазів і локальних рецидивів. На щастя, це — нечастий підтип ХС, на який припадає приблизно 5–10 % усіх випадків. Ця патологія характеризується високим

ступенем клітинної атипії, мітотичної активності й інвазії в прилеглі тканини. Зазвичай її видалають хірургічно з наступною променевою та хіміотерапією. Мета операції — видалити всю пухлину в межах здорової тканини та зменшити ризик рецидиву. Проте високодиференційована ХС часто стійка до хіміотерапії, тому має поганий прогноз.

Низькодиференційована ХС є найпоширенішим підтипом ХС — становить приблизно 70–80 % усіх випадків. Вона, зазвичай, повільно зростає та має низький ризик метастазів. Проте може бути локально агресивною і часто вимагає хірургічного втручання з видаленням пухлини з метою запобігання її розповсюдження.

ХС проміжного класу трапляється не так часто, як низькодиференційована, але характеризується більшим ризиком розвитку метастазів і локальних рецидивів. Здебільшого її видалають хірургічно, потім виконують променевою терапію, бо хіміотерапія майже неефективна.

Дуже важливим розподілом ХС є їхня градація за ступенем злоякісності відповідно до гістологічної оцінки. Біологічна поведінка ХС оцінюється від 1 до 3 на підставі розміру ядер клітин, картини фарбування (гіперхромазія), мітотичної активності та густини клітин [64]. Градація CS1 — низький ступінь злоякісності пухлини, яка містить хондроцити з дрібними щільними ядрами, але можуть бути наявними клітини зі збільшеними ядрами (> 8 мкм) і кілька багатоядерних клітин (найчастіше двоядерні). Строма — переважно хондроїдна, з рідкісними або відсутніми міксоїдними ділянками [31]. До ступеня CS2 належать ХС середнього ступеня злоякісності, які містять менше хрящового матриксу та більшу кількість клітин порівняно з пухлинами CS1. Ядра хондроцитів збільшені, везикулярні або гіперхроматичні, трапляються двоядерні та багатоядерні клітини [3]. Для ХС третього (CS3), високого, ступеня злоякісності характерна більша клітинність порівняно з пухлинами CS1 і CS2, ядерний плеоморфізм із незначними ділянками або відсутністю хрящового матриксу. Ядра, зазвичай, везикулярні, часто мають веретеноподібну форму і можуть бути в 5–10 разів більшими за норму. Немінералізована тканина в ХС має високий вміст води, гістологічно варіюючи від зрілого гіалінового хряща до більш міксоїдної строми [3]. Периферія ХС характеризується інвазією хондроїдної тканини в трабекулярну кістку. Після визначення цієї морфологічної ознаки ступінь клітинності використовують для визначення ступеня злоякісності ХС. Інвазія ендостальної поверхні відображує початок позакісткового поширення пухлини, як першого

кроку до ХС високого ступеня злоякісності [65]. Більшість ХС є звичайними, близько 60 % з них класифіковані як CS1 або CS2 [66].

Класифікація

Дуже важливий і обов'язковий етап в діагностично-лікувальному процесі, що дозволяє точно встановити діагноз, підібрати відповідне лікування з акцентом на хірургічному втручанні, з'ясувати прогноз перебігу злоякісного новоутворення. ХС можна класифікувати на основі декількох чинників, включаючи локалізацію, гістологічні характеристики та ступінь диференціації, агресивності пухлини.

Класифікація на основі локалізації: наприклад, ХС кісток таза, ХС стегнової або плечової кісток із визначенням ділянки (діафіз, метафіз, епіфіз) тощо.

Гістологічна класифікація ХС базується на розподілі пухлин згідно з гістологічними характеристиками (наявність гіалінового хрящового матриксу, фіброзної або міксоїдної строми або чіткої цитоплазми клітин). Також ХС класифікують на основі гістологічного ступеня диференціації на 3 класи — GI, GII, GIII. Низькодиференційовані ХС містять клітини, які за фенотипом нагадують нормальні хондроцити, у високкодиференційованих розташовано значно більше атипичних клітин і вони можуть нагадувати інші типи сарком кісток. Гістологічна градація є важливим прогностичним фактором для перебігу ХС і відіграє визначну роль у виборі тактики лікування. При цьому доведено, що високкодиференційовані пухлини мають значно гірший прогноз.

I клас (низькодиференційована ХС) — найпоширеніший тип, становить приблизно 70 % випадків. ХС класу I мають низьку клітинність, повільно зростають, низький ризик метастазування, здебільшого успішно лікуються хірургічно.

II клас (проміжна ступінь диференціації ХС) — має більшу клітинність і більше ядерної атипії, ніж пухлини I ступеня. Вони агресивніші, мають вищий ризик метастазів. Лікування, зазвичай, передбачає хірургічне видалення пухлини, а також може включати променевою терапію.

III клас (високкодиференційована ХС) — найагресивніший тип, із високою клітинністю, відвертою ядерною атипією та високою мітотичною активністю. Вони мають високий ризик метастазів і лікуються, зазвичай, комплексно.

Хірургічна класифікація

Для онкоортопедів і фахівців, які впроваджують хірургічний етап лікування ХС, найважливішою є хірургічна класифікація пухлин кісток за Enneking, яка базується на анатомічному розташуванні пухлини, гістологічному ступені

її злоякісності, наявності чи відсутності метастазів. За допомогою цієї класифікації можна чітко з'ясувати варіанти хірургічного лікування ХС залежно від стадії пухлини. У системі Enneking злоякісні пухлини кісток (ХС тощо) розподілені на три категорії:

I стадія: низькодиференційовані пухлини, які обмежуються кісткою і не поширюються на інші частини тіла, розділені на дві підкатегорії:

– IA — пухлина є внутрішньокмартментною, тобто обмежена кірковим шаром однієї кістки і не порушує періостальну зону;

– IB — пухлина позакісткова, порушує періост і може контактувати з прилеглими м'якими тканинами.

II стадія: високкодиференційовані пухлини, обмежені кісткою, не поширюються на інші частини тіла, поділяють на дві підкатегорії:

– IIA — внутрішньокмартментні, тобто обмежені кірковим шаром однієї кістки і не порушують періостальну зону;

– IIB — пухлина є позакістковою, порушує періост і може контактувати з прилеглими м'якими тканинами.

III стадія: сюди відносять пухлини, які метастазували в інші органи та системи організму (легені, печінка, головний мозок та ін.), мають дві підкатегорії:

– IIIA — метастази поодинокі, обмежуються легеньми і їх можна видалити хірургічно;

– IIIB — метастази значних розмірів, неоперабельні, або їх забагато.

Міжнародна класифікація за стадіями пухлин кісток базується на визначенні ступеня злоякісності, розмірів і наявності метастазів (таблиця) [21].

Симптоми та клінічна характеристика хондросарком

Клінічна картина ХС залежить від її рівня злоякісності, клінічні симптоми переважно неспецифічні. Наприклад, ХС ступеня GI може поступово розвиватись протягом кількох років. Спочатку хворий відчуває дискомфорт у місці виникнення новоутворення, потім з'являються болі, спочатку слабкі, але з часом посилюються. Больові відчуття йдуть після відпочинку, потім хворий починає вгамовувати їх знеболювальними препаратами. Уночі болі посилюються, із часом пухлина збільшується в розмірах, її можна помітити візуально або виявити пальпаторно. Можлива гіперемія шкірних покривів над місцем розташування ХС, незначне підвищення температури, збільшення інтенсивності рисунку кровоносних судин, біль під час руху. Пацієнт може відзначити зниження моторної активності та координації.

Таблиця

**Міжнародна TNM класифікація
первинних злоякісних пухлин 6-го перегляду за [21]**

Стадія	Tumor (T)	Lymph Node (N)	Metastases (M)	Grade (G)
IA	T1	N0	M0	G1 або G2
IB	T2	N0	M0	G1 або G2
IIA	T1	N0	M0	G3 або G4
IIB	T2	N0	M0	G3 або G4
III	T3	N0	M0	Будь-яке G
IV	Будь-яке T	N0	M1	Будь-яке G

Примітки. Пухлина (T): TX — первинна пухлина не може бути оцінена, T0 — немає доказів первинної пухлини, T1 — пухлина 8 см або менше в найбільшому вимірі, T2 — пухлина більша за 8 см в найбільшому вимірі, T3 — розриви пухлини в первинній кістці, шкір-метастази. Лімфатичний вузол (N): NX — регіональні лімфовузли не можуть бути оцінені, N0 — немає метастазів у регіональних лімфатичних вузлах, N1 — метастаз у регіональний лімфатичний вузол. Віддалені метастази (M): MX — наявність віддалених метастазів не може бути оцінена, M0 — немає віддалених метастазів, M1 — інші віддалені метастази, M1a — метастази в легенях, M1b — інші віддалені метастази. Ступінь злоякісності (G): G1 — високодиференційована, G2 — помірно диференційована, G3 — низькодиференційована, G4 — недиференційована.

За ХС II–III ступенів злоякісності захворювання перебігає доволі гостро, і вже після 2–3 міс. виникнення пухлини хворий звертається до фахівців. Його турбують сильні болі в місці локалізації новоутворення, знеболювальні препарати не допомагають. Болі з кожним днем наростають і не залишають пацієнта навіть удень. Пацієнт скаржиться на слабкість і втрату ваги. Цей вид ХС найчастіше вражає молодих людей і відзначається частими рецидивами. Ознаки захворювання багато в чому залежить від місця локалізації пухлини. Якщо уражені кістки таза, то болі можуть іррадіювати в сідницю, нижні кінцівки. Можливе утруднення сечовипускання, набряк нижніх кінцівок, парези та атрофія м'язів.

Загальні клінічні симптоми ХС можуть відрізнятися залежно від локалізації та розміру пухлини. Серед поширених симптомів слід зазначити:

– біль, який часто описують як тупий, що з часом посилюється. Може локалізуватися на місці пухлини або іррадіювати в інші ділянки;

– набряк або утворення на місці пухлини. Може бути твердим або м'яким і супроводжуватися підвищеною локальною чутливістю або гіпертермією;

– обмежена рухомість, якщо пухлина розташована поблизу суглоба або кістки. Це може спри-

чинити скутість, слабкість або труднощі з рухом ураженої кінцівки чи суглоба;

– погіршення якості кістки та збільшення ризику патологічних переломів, особливо в кістках нижніх кінцівок. Останні можна спостерігати навіть на момент первинного звернення (до 27 %);

– неврологічні симптоми через компресію пухлиною прилеглих нервів — як оніміння, поколювання або слабкість в ураженій ділянці;

– втома або слабкість, особливо якщо пухлина поширилася на інші частини тіла.

Важливо відзначити, що деякі ХС не спричиняють жодних симптомів на ранніх стадіях і можуть бути випадково виявлені під час візуалізаційних досліджень. У разі запущених стадій ХС з наявністю віддаленого метастазування клінічні прояви патології відповідають симптоматиці з ураженого органу. Найчастіше метастази вражають розташовані поблизу лімфовузла, потім легені, печінку і можуть навіть досягати головного мозку.

Діагностика

Діагностика ХС передбачає поєднання інформації зі скарг пацієнта, анамнезу, клінічних симптомів, променевої візуалізаційних досліджень; виконання біопсії з гістологічним аналізом.

Променеві методи дослідження — рентгенографія, КТ і МРТ, позитронно-емісійна КТ (ПЕТ-КТ) — дають змогу визначити розташування, розмір і ступінь пухлини, оцінити ураження прилеглих тканин і органів, а також наявність метастатичного поширення пухлини. Гістологічний аналіз мікропрепаратів після біопсії необхідний для підтвердження діагнозу ХС, визначення її підтипу та ступеня злоякісності. Крім цих діагностичних тестів, проводять клінічні, біохімічні й імунологічні дослідження біологічних рідин хворого, а також, за показаннями, молекулярний аналіз для виявлення специфічних генетичних мутацій або інших молекулярних маркерів, які можуть суттєво вплинути на вибір лікувальної тактики. Важливо відзначити, що ХС може бути складно діагностувати, особливо на ранніх стадіях або у випадках, коли пухлина невелика та розташована у важкодоступній анатомічній ділянці. До діагностики та лікування патологія має бути залучена мультидисциплінарна група експертів із пухлин кісток і м'яких тканин.

Стандартом променевої діагностики пухлин кісток є рентгенографія, КТ і МРТ. Оскільки рентгєнівські промені здебільшого не дають можливість розрізнити ХС та інші типи пухлин кісток, для детального аналізу пухлини використовують КТ або МРТ. Ці методи дослідження також можуть

бути використані для керованої біопсії в найбільш складних діагностичних випадках. Слід окремо зауважити, що ПЕТ-КТ, крім випадків первинної діагностики ХС, також може бути використана для моніторингу реакції пухлини на лікування в динаміці та виявлення будь-якого раннього її рецидиву.

На рентгенограмах звичайної ХС виявляють змішаний літичний і склеротичний рисунок із характерними невеликими кальцифікатами, які часто називають «попкорном» або «кільцями». У довгих кістках первинна ХС найчастіше охоплює метафіз (49 %), потім діяфіз (36 %). Склеротичні ділянки — це мінералізація хондрідного матриксу, яку спостерігають у 60–78 % уражень. Наявність типових кальцифікатів є рентгенологічною ознакою хрящових новоутворень, але часто не дозволяє розрізнити доброякісні, граничні або злоякісні типи уражень. Розмір уражень (< 5 см); відсутність прориву через кірковий шар кістки, інфільтративної картини та літичного компонента говорять про доброякісну або граничну пухлину. Розташування вогнища в осьовому скелеті та його розмір понад 5 см є надійним предиктором ХС низького ступеня злоякісності [65]. Рентгенологічні ознаки, включаючи деструкцію кіркового шару, розширення м'яких тканин і характерні зміни — так звана «картина, з'їдена мілью», зазвичай пов'язані зі злоякісністю. Її часто спостерігають за ХС високого ступеня злоякісності.

Ендостальний гребінець є ознакою агресивності інтрамедулярних хрящових уражень, але це не повна діагностика малігнізованого процесу. Чутливі рентгенографічні ознаки, які дають змогу відрізнити енхондрому від ХС, включають глибоке ендостальне гребінчасте ($\geq 2/3$ від нормальної товщини кіркового шару) та поздовжнє ендостальне ($\geq 2/3$ довжини патологічного вогнища) ураження [3, 66]. ХС часто ростуть повільно і періостальний шар реагує, щоб зберегти пухлину в медулярній порожнині. Це призводить до збереження краю хондросаркоми, що проявляється ремоделюванням кортексу, його потовщенням та періостальною реакцією [20]. Таким чином, енхондроми й інтрамедулярні низькодиференційовані ХС (граничні пухлини) довгих кісток часто мають схожі рентгенологічні ознаки. Ці ураження слід діагностувати за допомогою гістологічного дослідження після повної резекції ураження, незалежно від того, чи то є тотальне видалення пухлини, чи інтравогнищевий кюретаж.

МРТ є кращим способом діагностики хрящової пухлини саме для оцінювання ступеня ураження кіркового мозку та наявності змін у м'яких

тканинах. На Т1-зображеннях після ін'єкції гадолінієвого контрасту виражене «септальне» або «кільце-дугове» посилення є типовим для енхондром і низькодиференційованих ХС, що відповідає фіброзним смугам між злитими хрящовими часточками в гістологічному аналізі. Неоднорідне або однорідне посилення вискодиференційованих форм ХС корелює з клітинними ділянками за мікроскопічного дослідження [67]. Крім того, МРТ-візуалізація з контрастним посиленням може допомогти розрізнити енхондроми та ХС [68].

Вторинні периферичні ХС мають характерні рентгенологічні ознаки злоякісної трансформації та включають ріст раніше незміненої остеохондроми в зрілому скелеті, неправильну або нечітку поверхню ураження, вогнищеві ділянки остеолізу в його кістковому компоненті; ерозію або руйнування прилеглої кістки, значне збільшення об'єму м'яких тканин, що містить розсіяні або нерегулярні кальцинати [69]. Товщину хрящової оболонки пухлини у подібних випадках можна доволі точно оцінити за допомогою КТ і МРТ [70]. На МРТ-сканах ХС характеризується з низьким сигналом на T1WI та помітно високим — на T2WI, демонструючи периферичне та септальне посилення з частковим рисунком росту. Мінералізація матриксу проявляється у вигляді точкових або криволінійних вогнищ із низьким рівнем сигналу [70, 71]. Деякі автори наголошують саме на якісній оцінці хрящової оболонки пухлини. Нерівність її поверхні може вказувати на інвазивний характер росту пухлини [58].

Вторинним центральним ХС притаманне розширене ендостальне гребінчасте ураження, ремоделювання кіркового шару, його деструкція та періостальна реакція на рентгенограмах, особливо в порівнянні з попередніми зображеннями основної енхондроми [72, 73]. На КТ-сканах характерними ознаками злоякісного новоутворення є літичні ділянки, ендостальний фестон на $2/3$ кортексу та більше або поширення на м'які тканини [72]. Критерії злоякісної трансформації енхондроми на МРТ-зображеннях: деструкція кіркового шару, спонтанний патологічний перелом, періостальна реакція, перипухлинний набряк і новоутворення м'яких тканин [72]. Проте перетворення солітарної енхондроми в ХС залишається суперечливим, головним чином через необхідність рентгенологічних доказів енхондроми для демонстрації її трансформації в ХС протягом кількох десятиліть спостереження. Проте ознаки звичайної ХС (ендостальний фестон, розширення товщини ураженої кістки, кіркове потовщення

й аморфна кальцифікація) у поєднанні з особливостями типових доброякісних енхондром (чітко виражені кільцеподібні кальцифікати) виправдовують діагноз вторинної центральної ХС [9].

Рентгенологічно періостальна ХС має вигляд м'якотканинового компонента круглої або овальної форми на поверхні кістки, що піднімає окістя над пухлиною у вигляді фіброзної псевдокапсули. Кірковий шар кістки залишається майже незмінним, але потовщується або стонщується, проте повну деструкцію кортекса спостерігають не часто. У місці підняття окістя можна побачити трикутник Кодмена. Зазвичай присутня типова мінералізація хондрідного матриксу, а метапластичне окостеніння часто визначають різного ступеня [3, 20]. Медулярний канал здебільшого не задіяний, хоча на МРТ іноді виявляють його розширення [74, 75]. Періостальна хондрома та періостальна остеосаркома — пухлини, які найважче диференціювати від періостальної ХС. Розмір пухлини є єдиною відмінною ознакою між першою (середній розмір 2,5 см) і другою ХС (4 см) [74, 76, 77]. Періостальні остеосаркоми та ХС містять хрящ, але під час гістологічного дослідження в ХС не виявляють утворення остеїду [75, 76].

За світлоклітинної форми ХС на рентгенограмах візуалізують переважно літичне епіфізарне ураження з чіткими склеротичними краями, які симулюють доброякісне ураження. У випадках світлоклітинних ХС, мінералізацію матриксу спостерігають приблизно в 30 % випадків [46, 78]. Може бути очевидним помірне розширення кістки, але потовщення м'яких тканин трапляється менше ніж у 10 % випадків [22, 51]. Через епіфізарне розташування світлоклітинні ХС важко відрізнити від хондробластом [22]. На МРТ світлоклітинні ХС неоднорідні через ділянки крововиливів або кістозних змін. Перипухлинний набряк є незвичайним і завжди незначно вираженим, на відміну від хондробластоми [46].

Рентгенологічна картина мезенхімальної ХС — це агресивне руйнування кістки з рисунком «з'їденим м'яллю» та нечітко вираженою періостальною реакцією [77, 79]. Пухлина часто дуже велика, зі значними позакістковими компонентами [3]. На КТ-сканах видно мінералізацію хондріду, через що ураження може виглядати надто кальцифікованим, але частіше — кальцифікацію з «дрібною точкою» [80]. На МРТ-зображеннях мезенхімальні ХС мають іншу картину посилення контрасту, ніж звичайні ХС; часто відсутні дифузні та типові хондрідні септальні та периферичні посилення. У деяких зонах, на відміну

від інших ХС, спостерігають змієподібні судини з низьким сигналом. Визначають агресивне кісткове ураження з тонкою мінералізацією хрящового матриксу, проміжним сигналом на T2WI (нижчим, ніж у звичайній ХС) та різким посиленням, ніж за інших видів ХС [3].

Широкий спектр рентгенологічних проявів мають дедиференційовані ХС, проте характерними їхніми ознаками поліморфізм пухлини, включаючи агресивне руйнування кістки з позакістковим поширенням в м'які тканини, що пов'язане з основним ураженням хряща [54]. На підставі рентгенологічних проявів цей різновид пухлини можна класифікувати за трьома типами: 1 — рентгенологічні ознаки такі самі, як у центральній ХС, із додаванням підозрюваної ділянки з дедиференціацією; 2 — пухлина нагадує звичайну доброякісну енхондрому, але з деструктивними змінами та/або великим м'якотканинним компонентом; 3 — значні деструктивні ураження кісткової тканини без ознак хрящового компонента [81]. КТ і МРТ можуть виявити дві ділянки з різними внутрішніми характеристиками [3]. Цей біморфний патерн є цінним для спрямованості на ділянку високого ступеня злоякісності під час пункційної біопсії під контролем КТ або МРТ [82].

Цікавим і корисним для практичного використання є Бірмінгемський протокол для візуалізації ХС, створений для пухлин хрящової тканини, які локалізувались у проксимальному відділі плечової кістки та в ділянці навколо колінного суглоба. Категорії цього протоколу: (А) — ураження хряща менше ніж 4 см, вогнищеве/генералізоване ураження ендоста — 10 % або менше, чи 36° окружності ураження на аксіальному зображенні з найбільшою зоною деструкції; (В) — деструкція хряща понад 4 см; (С) — ураження хряща будь-якого розміру з агресивними ознаками (розростання кістки та/або кіркове потовщення, періостит, кіркова деструкція та новоутворення м'яких тканин) [83].

Генетичні дослідження також можуть відігравати певну роль у діагностиці ХС, хоча їх не використовують як окремий тест. Є кілька генетичних аномалій, які пов'язані з ХС. Найвідомішою з них є мутація в генах ізоцитратдегідрогенази (IDH), зокрема IDH1 та IDH2. Ці мутації виявляють у більшості ХС, головним чином у центральній або вторинномалігнізованому варіантах. Щоб перевірити наявність мутацій IDH, зразок тканини пухлини аналізують за допомогою молекулярних методів, таких як секвестрування ДНК. Це допомагає ідентифікувати специфічні мутації в генах

IDH, що може допомогти підтвердити діагноз ХС, а також надати важливу прогностичну інформацію. Варто зазначити, що мутації IDH присутні не у всіх випадках ХС, і лише їхнє виявлення недостатньо для остаточного діагнозу. Інші генетичні та молекулярні зміни також можуть бути встановлені в ХС і сучасні дослідження спрямовані на виявлення додаткових маркерів, корисних для діагностики, прогнозу та цільової терапії [84].

Диференційна діагностика

Понад 90 % звичайних ХС є пухлинами низького та середнього ступеня злоякісності та їх слід відрізнити від енхондром. Найбільш вірогідною діагностичною процедурою в цій ситуації є біопсія. Дуже важливо взяти матеріал для біопсії з кіркової та кістковомозкової частин кісток в зоні ураження. Деякі дослідження показують, що наявність міксоїдного матриксу 20 % і більше переконливо свідчить про ХС. Значна зміна міксоїду є зловісною ознакою ураження хрящової тканини, і в таких випадках слід спробувати знайти інші гістологічні ознаки, що вказують на ХС. Якщо в препаратах виявлені ділянки з безсумнівним неопластичним остеїдом, ураження слід вважати остеосаркомою з хондробластичною диференціацією [85, 86].

Диференціальна діагностика між енхондромою та ХС є вирішальним фактом, оскільки ХС обумовлює хірургічне лікування та ретельне спостереження за допомогою рентгенографії, КТ, МРТ, тоді як більшість енхондром не потребують ані лікування, ані подальшого спостереження [87]. Відрізнити енхондрому від ХС дають змогу такі ознаки: кортикальна деструкція, позакісткове збільшення м'якої тканини, реакція окістя, розмір 5 см та більше, ендостальний фестон (понад 2/3 товщини кіркового шару) [88, 89]. За відсутності специфічних діагностичних критеріїв для гістопатологічної диференціації між цими двома захворюваннями, остаточний діагноз встановлюють на основі консенсусу між рентгенологічними, патологічними та клінічними результатами [66]. Визначено деякі ознаки МРТ, які допомагають диференціювати ХС від енхондроми: наявність переважно проміжної сигнальної матриці на T1WI, мультилобуляційний патерн посилення на посиленому T1WI, кіркова деструкція, реакція прилеглих м'яких тканин, ураження епіфізарної або пласкої кістки [90, 91].

Іноді важко відрізнити ХС від інших типів пухлин кісток — остеосаркоми чи саркоми Юінга. Для встановлення остаточного діагнозу можуть знадобитися додаткові тестування — імуногісто-

хімія або генетичний аналіз. Існує кілька пухлин, які можуть бути схожими на ХС гістологічно:

– хондробластома — доброякісна пухлина, яка виникає в хрящових клітинах і може гістологічно нагадувати ХС із низьким рівнем класу. Проте хондробластома виникає в молодших пацієнтів і має сприятливіший прогноз;

– остеосаркома — злоякісна пухлина, розвивається з кісткових клітин і може містити ділянки утворення хряща, які притаманні ХС. Але вона, зазвичай, має агресивніший клінічний перебіг та раннє метастазування;

– гігантоклітинна пухлина кістки — здебільшого доброякісна, також може містити хрящову тканину і гістологічно схожа на ХС низького ступеню злоякісності. Проте гігантоклітинна пухлина виникає в молодших пацієнтів і має інші закономірності росту та поведінки;

– дедиференційна ліпосаркома — злоякісна пухлина, в якій іноді на гістологічних препаратах виявляють включення хрящових клітин, тому може бути помилково прийнята за дедиференційну ХС. Проте дедиференційна ліпосаркома, зазвичай, виникає в м'яких тканинах і має зовсім інші характеристики поширення;

– синовіальна саркома — агресивна злоякісна пухлина, яка іноді має схожу патоморфологічну картину з мезенхімальною ХС. Але її клінічний перебіг зовсім інший, вона виникає суто в м'яких тканинах та має прогресивне зростання, віддалені метастази за короткий період часу.

Важливо відрізнити ХС від інших пухлин, оскільки лікування та прогноз перебігу захворювань можуть суттєво відрізнитися. Це вимагає ретельного аналізу клінічної картини, виявлення специфічних гістологічних ознак, використання методів діагностичної візуалізації, а також додаткових діагностичних тестів, таких як генетичний і молекулярний аналізи.

Біопсія

Для підтвердження діагнозу, встановлення виду ХС і визначення її гістологічного ступеня злоякісності, необхідно виконувати біопсію патологічного вогнища. Ця хірургічна маніпуляція стоїть окремо в усьому комплексі діагностики, бо майже найважливіша частина діагностичного протоколу, а в разі підозри на малігнізацію пухлини є обов'язковою процедурою. Існує кілька різних типів біопсії, які можуть бути використані для діагностики ХС:

– за допомогою голки «Needle biopsy»: для отримання невеликого зразка тканини з пухлини, здебільш для її м'якотканинних компонентів. Її можна проводити навіть під місцевою анестезією

та за необхідності додатково застосовувати УЗ-або КТ-навігацію для максимально точного влучання у патологічне вогнище;

- за допомогою спеціальної кісткової голки «Core biopsy»: передбачає використання останньої більшого діаметра та міцності, що дозволяє отримати більшу кількість матеріалу з різними відділами пухлини з кістковою тканиною. КТ-і МРТ-контроль є бажаним супроводом для виконання діагностичного заходу;

- «Open biopsy» (відкрита) виконується через невеликий розріз шкіри в зоні розташування пухлини, що дозволяє провести видалення невеликого зразка тканини під наочним контролем. Виконують під загальною анестезією і використовують для значних за розмірами новоутворень або у складних анатомічних ділянках;

- «Excision biopsy» (резекційна), коли за планом діагностики та лікування передбачається видалення всієї пухлини разом зі запасом здорової тканини. Виконують для невеликих за розміром або легкодоступних пухлин, коли гістологічний діагноз не передбачає передопераційного специфічного лікування.

Тип вибору методу біопсії залежить від декількох чинників, включаючи кожен конкретну клінічну ситуацію, розмір та розташування пухлини, загальний соматичний стан здоров'я пацієнта, уподобання лікаря-хірурга.

Виконання цієї важливої діагностичної маніпуляції вимагає жорсткого дотримання основних принципів біопсії пухлин кістково-м'язової системи, а саме:

- мінімальна контамінація здорових тканин;
- біопсія під контролем візуалізаційних методів (рентгенографії, КТ, МРТ або УЗД) є однозначно кращою альтернативою відкритій біопсії;
- відкриту біопсію слід застосовувати лише у виняткових ситуаціях, за неможливості проведення мініінвазивних маніпуляцій. Її виконують лише за допомогою поздовжніх розрізів, чітко позначених маркером напередодні;

- у випадках ураження спинного мозку ламінектомію проводять із метою декомпресії спинного мозку;

- матеріал слід забирати з репрезентативних ділянок пухлини в достатньому обсязі;

- кількість матеріалу для дослідження має бути достатньою, з додатковою письмовою інформацією щодо локалізації пухлини, віку пацієнта та радіологічних зображень;

- усі зразки патологічних тканин мають бути направлені на мікробіологічне дослідження з метою диференційної діагностики із будь-яким запальним процесом;

- інтерпретацію гістологічних препаратів слід виконувати у співпраці досвідченого патологоанатома з клініцистом і рентгенологом у референтних лабораторіях, які спеціалізуються на саркомах скелета. Лікар-патологоанатом, який аналізує матеріал, має бути з достатнім досвідом у галузі діагностики пухлин кісток і мати відповідну матеріальну-технічну базу;

- у разі розбіжності клініко-рентгенологічного діагнозу та морфологічного заключення необхідне додаткове обстеження гістологічного матеріалу або навіть повторна біопсія;

- обов'язковою є рекомендація зберігання свіжих заморожених тканин і пухлинних зразків, оскільки молекулярний аналіз патології може бути виконаний пізніше;

- у гістологічному заключенні має бути обов'язково вказано ступінь злоякісності G;

- гістологічний діагноз, зроблений за межами референтних центрів, потребує підтвердження.

Під час виконання діагностичного алгоритму для ХС нерідко постає питання: біопсія чи подальше динамічне спостереження за новоутворенням? Надмірно поширене використання МРТ, яка тепер доступна в більшості медичних закладів, призвело до збільшення випадкової ідентифікації ушкоджень хряща в довгих кістках. Більшість цих уражень не підлягають біопсії і, зазвичай, не потребують гістологічного підтвердження діагнозу [83]. Це може призвести до надмірно агресивного лікування енхондрому, діагностованої рентгенографічно як ХС. Або навпаки, недостатнього лікування, якщо ХС рентгенографічно діагностовано як енхондрому та пацієнта помилково виписують без подальшого спостереження [92]. Проте загального консенсусу щодо лікування цих уражень немає. Деякі центри рекомендують кюретаж, інші — спостереження за допомогою методів променевої візуалізації [93, 94]. Дехто пропонує протоколи рентгенологічного спостереження замість біопсії, особливо для уражень без ознак місцевої агресивності (кіркова деструкція та збільшення об'єму м'яких тканин), що уможливорює зниження захворюваності та зменшує витрати на діагностику [92–95]. Останніми роками рекомендують активне спостереження за новоутвореннями, щоб уникнути непотрібних операцій [95, 96].

Патоморфологія

Після отримання відповідного біопсійного матеріалу проводять патоморфологічну верифікацію новоутворення. Гістологічно ХС характери-

зується наявністю атипівних злоякісних хрящових клітин у гіаліновому хрящовому матриксі, із різним ступенем плеоморфізму та мітотичної активності залежно від ступеня диференціації пухлини. Гіаліновий матрикс є щільним, волокнистим матеріалом, який надає пухлині її характерний зовнішній вигляд. Клітини великі круглі або овальні, з центрально розташованим ядром і прозорою цитоплазмою. Ядра є гіперхроматичними і демонструють плеоморфізм, тобто змінюються за розміром, формою й особливостями фарбування. Мітотичні фігури можуть бути виявлені, але здебільшого рідкісні. Гістологічний ступень диференціації є найбільш важливими фактором для визначення прогнозу перебігу та тактики лікування ХС.

На підставі гістологічної картини, ХС підрозділяють на три класи, ступені диференціації пухлинних клітин: I (низький рівень) — добре класифіковані та нагадують нормальні хрящові; II (проміжний клас) — помірно диференційовані і мають ознаки певної атипії; III (високий ступінь) — погано класифіковані та демонструють відверті ознаки злоякісної атипії.

Наведена гістологічна градація базується на розмірі ядра, гіперхромазії, клітинності та мітозах. Розмір ядра оцінюють незалежно від того, чи є ці клітини малі та темно забарвлені, середнього розміру з видимими внутрішньоядерними деталями чи великі та плеоморфні. Фон вважають хондроїдним, якщо спостерігають наявність лакун; міксоїдним — якщо клітини розділені базофільною міжклітинною речовиною без чітких лакун.

Ураження 1 ступеня (низького) є малоклітинними з гіперхроматичними круглими ядрами розміром зі зрілий лімфоцит. Немає мітотичних фігур або ядерної атипії, клітини зберігають лакунарний рисунок. Міксоїдний фон відсутній, але можуть бути деякі дегенеративні зміни. Двохядерні клітини трапляються рідко. Висока густина клітин, наявність значної кількості ядер помірного або більшого розміру та мітотичні показники не є ознаками низького ступеня ХС. Якщо вони є, то це вказує на високий ступінь диференціації ХС [97]. Пухлини 2 ступеня (проміжні) — це більш значні клітинні ураження, характеризуються клітинами зі збільшеним розміром ядра; мітотичну активність майже не виявляють. Також зберігають лакунарний рисунок, міксоїдні зміни відсутні. Коли з'являється міксоїдна строма, це свідчить про те, що пухлина може стати агресивною або відверто злоякісною. Для пухлин 3 ступеня (високого) характерно 2 або біль-

ше мітозів на десять полів зору в більшості клітинних зон. Тут, зазвичай, існує міксоїдний фон, пов'язаний з веретеноподібними або плеоморфними клітинами, а лакунарний рисунок переважно втрачено. Здебільшого видно вогнища некрозу. Зміна міксоїду може бути пов'язана зі злоякісністю хрящової пухлини або бути ознакою дегенеративного процесу. Характерними ознаками цих змін, пов'язаних із малігнізацією процесу, є поява гістологічної картини без лакунарного рисунка з атипівними веретеноподібними або зірчастими клітинами, що розташовані в стромі міксоїду [3, 97].

Наведено деякі характерні патоморфогістологічні ознаки основних видів ХС. Періостальна патологія за гістологічними ознаками подібна до традиційної ХС, складається з твердих вузликів гіалінового хряща зі змінною кількістю міксоїдної строми без остеоїду. Ядерна анаплазія, зазвичай, не виявляється. Вузлики пухлини можуть проникати в прилеглі м'які тканини, але не в губчасту кістку. Майже всі періостальні ХС відповідають пухлинам 1 або 2 ступеня активності [98, 99].

Головними структурними рисами вторинної ХС є втрата хрящової архітектури, фіброзні смуги між хрящовими частками, збільшення ядерної атипії, мітоз або міксоїдні зміни, що вказує на злоякісну трансформацію новоутворення.

Дедиференційована ХС являє собою окремий варіант хрящових пухлин, містить або добре диференційовані хондроїдні клітини, або характерні ознаки ХС низького ступеня злоякісності, із різким переходом до вогнища з нехрящовою саркомою високого ступеня злоякісності. Існує принаймні три гіпотези, які пояснюють походження дедиференційованого типу ХС: 1 — нехрящовий компонент пухлини високого ступеня злоякісності виникає в тривало існуючій хрящовій пухлині низького ступеня злоякісності (за рецидивуючої пухлини); 2 — нехрящовий компонент виникає одночасно з ХС зі здатністю до диференціювання; 3 — нехрящова саркома є злоякісною трансформацією прилеглої запаленої, але нормальної тканини [100].

Гістологічно патогномонічною для мезенхімальної ХС є біморфна картина з ділянками недиференційованих дрібних або веретеноподібних клітин і острівцями гіалінового хряща. Кількість хондроцитів дуже варіабельна. Перехід від клітинних ділянок до зон із гіаліновим хрящем, зазвичай, різкий, але може бути поступовим. Недиференційовані клітини з овальними ядрами часто мають тенденцію розташовуватися у вигляді нечіткого альвеолярного рисунка або суцільних аркушів, що нагадує саркому Юїнга.

У більшості випадків спостерігається гемангіо-перичитоматозний судинний рисунок. Можна побачити остеокластичні гігантські клітини, які прилягають до хрящових острівців [44].

Світлоклітинна ХС складається з прозорих клітин, які мають круглі, великі центрально розташовані ядра з прозорою цитоплазмою та чіткими цитоплазматичними мембранами. Світлоклітинні компоненти цього типу ХС супроводжуються «звичайними» вогнищами ХС менш ніж у 50 % випадків. Можуть бути виявлені ділянки остеогенезу, остеокластоподібні гігантські клітини та зони, що нагадують аневризмальну кісткову кісту або гігантоклітинну пухлину. Мітотичні фігури майже не трапляються [101]. Світлоклітинну ХС слід диференціювати від інших пухлин кісток, в яких можуть бути вогнищеві або дифузні світлоклітинні зміни, — остеосаркоми, хондробластоми, хордоми, адамантиноми та саркоми Юїнга, метастатичної світлоклітинної карциноми нирки [102].

На сучасному рівні лабораторної діагностики імуногістохімічні дослідження відіграють певну роль у діагностиці та класифікації ХС. Імуногістохімія передбачає використання антитіл, які зв'язуються зі специфічними білками в тканині пухлини, що може допомогти визначити тип клітин і визначити ступінь агресивності пухлини. Наводимо деякі з маркерів, які, зазвичай, використовують в імуногістохімічних дослідженнях і допомагають у діагностиці ХС:

- білок S100 — маркер хондроцитів;
- колаген II типу — маркер гіалінового хряща;
- Ki-67 — маркер проліферації клітин (ступінь злоякісності ХС);
- P53 — ген супресору пухлини, який часто мутує в ХС (за його допомогою виявляють пухлини з вищим ризиком прогресування);
- CD99 — позитивний за саркоми Юїнга (застосовують для диференціації з мезенхімальною ХС).

Загалом, імуногістохімічні дослідження можуть бути корисним інструментом у діагностиці та класифікації ХС, особливо у випадках, коли гістологічні особливості неоднозначні або пухлина нетипова. Проте імуногістохімію слід використовувати разом з іншими діагностичними тестами, такими як променева візуалізація пухлини та молекулярний аналіз, що допомагає точніше встановити діагноз.

Лікування

Лікування ХС, здебільшого, передбачає *хірургічне* її видалення з подальшою променевою або хіміотерапією в деяких випадках. Прогноз комп-

лексного лікування ХС змінюється залежно від локалізації та ступеня градації новоутворення, віку пацієнта та наявності коморбідної патології. Останніми роками отримані певні досягнення в розумінні молекулярних механізмів, які лежать в основі розвитку ХС, що може привести до створення більш цілеспрямованих та ефективних методів лікування. Крім того, тривають дослідження щодо використання імунотерапії й інших нових підходів до лікування ХС.

Найпоширеніші хірургічні втручання в разі ХС розподіляються на втутрішньовогнищеву (видалення пухлини методом кюретажу), крайову (видалення пухлини в межах прилеглих здорових тканин зі збереженням розташованих поруч анатомічних структур), тотальну (разом зі широким висіченням здорової тканини, включаючи задіяні в патологічному процесі ділянки кістки та суглоба) резекції; у деяких випадках — ампутації або, навіть, екзартикуляції кінцівки. Головна мета хірургічного лікування ХС — абластичне її видалення в межах здорових тканин для максимального зменшення ризику розвитку локального рецидиву. Вибір методу хірургічного втручання залежить від низки чинників: розміру та локалізації ХС, віку та загального стану пацієнта, класифікаційних ознак ХС. Мультидисциплінарна команда фахівців (онкоортопедів, пластичних, загальних і судинних хірургів, медичних і променевих онкологів, патоморфологів, радіологів, анестезіологів) розробляє персоналізований план операції для кожного пацієнта з ХС.

Променеву терапію застосовують: разом із операцією для запобігання або зменшення ризику локального рецидиву; як первинне основне лікування ХС у випадках, коли втручання технічно неможливе або пацієнт має протипоказання до нього; як первинне лікування ХС з низьким ступенем диференціації, у межах одного кісткового сегмента; як ад'ювантне лікування після операції (для ХС проміжного та високого класів диференціації, низькодиференційованої ХС, яка порушила цілісність періосту або розташована поблизу суглоба). Одним із показань для призначення променевої терапії є паліативне лікування з метою полегшення болю й інших симптомів, пов'язаних з неоперабельною ХС. Зауважимо, що хондрогенні пухлини вважають радіорезистентними, оскільки цитотоксичність, спричинена випромінюванням, вимагає активного поділу клітин. Натомість хондрогенні пухлини характеризуються повільним ростом і відносно низькою часткою поділу клітин. Проте променева терапія потенційно підви-

щує локальний контроль після часткової резекції звичайних, дедиференційних або мезенхімальних ХС. Остаточне випромінювання також може бути призначено для паліативних цілей [103].

Хіміотерапія, зазвичай, неефективна в лікуванні ХС, але в деяких випадках може бути використана для зменшення розмірів пухлини до операції або лікування метастатичних захворювань. Звісно, хондрідна пухлина стійка до хіміотерапії, оскільки здебільшого вона зростає повільно та патологічні клітини не діляться швидко. Проте системний огляд 31 дослідження показав, що ад'ювантна хіміотерапія в поєднанні з хірургічною резекцією значно покращує безрецидивну виживаність пацієнтів у разі дедиференційованих ХС порівняно з хірургічною операцією без хіміотерапії [104]. Але в нерандомізованій клінічній когорті комбінована хіміотерапія на основі антрацикліну виявила доволі низьку ефективність проти мезенхімальних ХС [105]. Таким чином, хіміотерапія не є ефективним методом лікування ХС, але може бути використана залежно від типу ХС у комплексі лікувальних заходів для покращення загальних результатів лікування.

Імуноterapia — це тип лікування онкопатології, який полягає в стимулюванні імунної системи пацієнта для розпізнавання та впливу на ракові клітини. Натепер вона є прогресивним і багатообіцяючим методом лікування деяких видів раку, але затвердженого протоколу імунотерапії для ХС немає. Відомо, що хондроцити не орієнтовані на імунну систему організму, що значно ускладнює розроблення методів імунотерапії для ХС. Проте опубліковано дослідження, в яких доведено певний потенціал імунотерапії для лікування ХС. Один підхід орієнтований на специфічні молекулярні маркери на поверхні клітин ХС, інший — на стимулювання імунної системи з метою руйнівного впливу на патологічні клітини ХС. Хоча методи імунотерапії ХС перебувають на ранніх стадіях розвитку, вони дають змогу сподіватися на покращення лікування ХС у майбутньому. Наразі проводяться пролонговані клінічні випробування для оцінювання безпеки й ефективності імунотерапії ХС.

Виживаність і прогноз

Порівняно з іншими видами сарком кісток і м'яких тканин прогноз виживаності в разі ХС відносно кращий: 1-річна виживаність загалом становить приблизно 90 %, 5-річна — 80 %, 10-річна — 70 %. Проте показник знижується з підвищенням ступеня злоякісності пухлини. ХС високого ступеня злоякісності мають гірший прог-

ноз — 5-річна виживаність становить приблизно 50 % [15, 25, 27]. У результаті проведення значних популяційних досліджень встановлено, що для пухлин низького ступеня злоякісності 5-річна виживаність становить приблизно 80–90 %, проміжного класу — 60–80 %, високого ступеня злоякісності — 20–40 %, із частотою виникнення місцевих рецидивів і віддалених метастазів 14–20 % [53, 54, 106].

На загальні прогнози й терміни виживаності також впливає локалізація пухлини. Зокрема, ХС розташовані в кінцівках, мають кращий прогноз, ніж ті, що виникають в осьовому скелеті (хребет, кістки таза, ребра) через вищий ризик розвитку локальних і віддалених рецидивів, метастазування.

Хоча деякі гістологічні та клінічні параметри, такі як некроз пухлини, швидкість мітозу, тип хірургічного втручання та розташування пухлини, безпосередньо впливають на прогноз захворювання, але найважливішим предиктором локального рецидиву та/або метастазування є гістологічний ступінь градації пухлини. Показано, що 5-річна виживаність для пацієнтів із 1 гістологічним ступенем злоякісності ХС становила 89 %, для комбінованої групи з 2 і 3 ступенем — 57 %. Лише високі ступені злоякісності 2 і 3 були суттєво пов'язані з імовірністю метастазування [54, 106].

Наявність метастазів вже під час діагностики є додатковим поганим прогностичним чинником для тривалої виживаності пацієнтів, що відображується в різкому зниженні відносної 5-річної виживаності з 75,2 до 28,4 %. Це помітне зниження виживаності свідчить про більш агресивний фенотип або активне поширення захворювання на фоні метастазування, яке може впливати на перебіг ХС у цілому [25, 27].

Прогноз для пацієнтів із періостальним типом ХС є сприятливішим, ніж з інтрамедулярним — загальна 5-річна виживаність без метастазів становить приблизно 83 %. Також 5-річна безметастазна виживаність менша для пацієнтів з пухлиною 2 ступеня (50 %), ніж із пухлиною 1 ступеня (94 %). Метастази є винятковими та виникають дуже пізно. Дедиференціація саркоми є доволі рідкою аберацією, але доведено, що вона пов'язана з поганим прогнозом [107, 108].

Вторинну ХС, як вид злоякісного перетворення остеохондроми, зазвичай, лікують хірургічно. Оскільки більшість із цих уражень мають низький ступінь диференціації, загальний прогноз добрий із тривалою виживаністю у 70–90 % пацієнтів. Частота місцевих рецидивів змінюється

залежно від адекватності й якості виконаної резекції пухлини від 0–15 % у випадках із широкою резекцією «en block» до 57–78 % у випадках із крайовою або внутрішньовогнищевою резекцією [107, 109]. Злоякісна трансформація енхондроматозу більша в разі синдрому Маффуччі, ніж зі хвороби Ольє, відповідно, прогноз значно гірший.

Оскільки дедиференційований компонент суттєво впливає та майже визначає прогноз перебігу дедиференційованої ХС, його виявлення є ключовим. Незважаючи на комплексне агресивне лікування цього типу ХС, загальна виживаність становить менше 10 % через п'ять років. Навіть коли місцевий контроль у разі відповідної операції досягнуто, віддалене метастазування залишається найбільшою клінічною проблемою, розвиваючись у 90 % пацієнтів [110].

Прогноз виживаності для мезенхімальної ХС заздалегідь поганий. Проте в разі адекватного лікування клінічний перебіг захворювання може бути затяжним. Оскільки місцеві рецидиви або метастази іноді трапляються навіть через понад 20 років від початку лікування, важливим є тривале спостереження та постійний моніторинг за пацієнтом. За статистичними показниками у групі спостереження з клініки Mayo (США) 5-річна виживаність становила 54,6 %, а 10-річна — 27,3 %. Найчастішим місцем метастазування за цієї патології є легені [44].

Світлоклітинна ХС має низький ступень злоякісності та зазвичай успішно лікується шляхом радикальної резекції пухлини «en block». Але у близько 25 % пацієнтів у період до п'яти років після операції виникають локальні рецидиви або метастази в інші органи та системи. Летальність, пов'язана з цим видом ХС, нечаста, особливо коли новоутворення абластично й одночасно було повністю видалено [110].

Хірургічне втручання є основним методом лікування ХС, і тому радикальне хірургічне видалення пухлини «en block» асоціюється з кращим прогнозом. Але розвиток післяопераційних ускладнень, таких як інфекція або проблеми зі загоєнням ран, можуть суттєво вплинути на кінцевий результат лікування. Променеву та хіміотерапію застосовують на додаток до хірургічного втручання, особливо за пухлин високого ступеня злоякісності або рецидивів, що в комплексі може поліпшувати результативність лікування.

Важливо зазначити, що рівень виживаності пацієнтів із саркомама є статистичною середньою величиною та не прогнозує результат для індивідуального пацієнта. Прогноз для ХС най-

краще визначає мультидисциплінарна група фахівців, які можуть розробити персоналізований план лікування на підставі даних для кожного конкретного пацієнта. За умов своєчасної діагностики та відповідного лікування багато хворих на ХС можуть досягти тривалої виживаності та підтримувати хорошу якість життя.

Загалом, виживаність після лікування ХС залежить від багатьох чинників, і кожен випадок повинен оцінюватися індивідуально групою експертів із пухлин кісток і м'яких тканин.

Висновки

ХС є третьою за поширеністю первинною кістковою пухлиною після множинної мієломи й остеосаркоми, і становить близько 25 % від загальної кількості сарком кісток.

Загальна захворюваність на ХС оцінюється приблизно 0,1–0,5 первинних випадків на 100 тис. населення на рік. ХС вражає здебільшого дорослих, при чому пік захворюваності від 50 до 70 років. ХС у дітей і підлітків — рідкісна патологія, становлять менше ніж 5 % усіх випадків ХС, але принципи лікування схожі на принципи терапії у дорослих. ХС локалізуються в будь-яких кістках, які містять хрящ, але найчастіше виникають у кістках таза, стегновій і плечовій, ребрах.

Хоча більшість ХС мають низький потенціал метастазування, деякі з них доволі агресивні, з поганим прогнозом. Діагностика ХС базується на комплексному алгоритмі покрокових заходів, що дає змогу встановити остаточний діагноз і класифікувати ХС відповідно до її виду, гістологічного ступеня градації злоякісності й активності, локалізації, хірургічних підходів до лікування тощо. Протокол лікування ХС визначається на підставі результатів анамнестичних показників, променевої візуалізації, гістопатологічної картини за результатами біопсії з подальшою класифікацією ХС та фінальним визначенням її типу.

Більшість досліджень і наукових публікацій вказують на відносно високі 5- та 10-річні показники виживаності хворих на ХС порівняно з іншими саркомама, але впродовж останніх двох-трьох десятирічь досягнуто мінімальний прогрес в покращенні результативності лікування цієї патології. Ураховуючи таку тенденцію, відсутність достовірного поліпшення показників виживаності в разі ХС підтверджує продовження довіри до традиційних алгоритмів лікування. Тож, ефективність наявних протоколів лікування ХС на сьогодні досягла певного плато, без покращен-

ня рівня виживаності пацієнтів із ХС протягом останніх 30 років.

«Золотим стандартом» лікування з огляду на обмежену реакцію ХС на променеви та хіміотерапію залишається хірургічне видалення новоутворення. За наявності віддалених метастазів за ХС операція також залишається найбільш визнаним способом лікування, але обґрунтовані дослідження довели можливу користь променевої та хіміотерапії за метастатичної ХС. Проте необхідні подальші дослідження в цьому напрямі.

Досягнення останніх років у лікуванні ХС дозволяють оптимістично розцінювати прогрес у цьому напрямі онкоортопедії. Зокрема, виявлені потенційні мішені для таргетної терапії ХС, навіть за високого ступеня її резистентності до традиційної хіміотерапії. Імунотерапія також вбачається перспективною. Комбіноване використання інгібіторів імунних контрольних точок і променевої терапії виявилось ефективним для лікування метастатичної форми дедиференційованої ХС. Прогрес у молекулярному тестуванні дав змогу точніше діагностувати та класифікувати ХС. Наприклад, деякі ХС мають мутації в генах IDH1 або IDH2, на які можна впливати специфічними інгібіторами. Застосування прогресивних хірургічних технік (комп'ютерна навігація та 3D-друк) обумовило підвищення точності та безпеки хірургічної резекції ХС, а новітніх методик променевої терапії (модуляція інтенсивності та протонна терапія) — точності й ефективності цього виду лікування ХС.

Загалом, отримані нові знання відкривають додаткові можливості для лікування ХС, а поточні дослідження мають бути зосереджені на подальшому покращенні прогнозу щодо виживаності пацієнтів. Необхідні сучасні наукові розробки для кращого розуміння причин виникнення ХС та створення ефективніших методик ранньої діагностики та лікування цієї складної онкопатології.

Конфлікт інтересів. Автор декларує відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Chow, W. A. (2018). Chondrosarcoma: biology, genetics, and epigenetics. *F1000Research*, 7, F1000 Faculty Rev-1826. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15953.1>
2. van Oosterwijk, J. G., Anninga, J. K., Gelderblom, H., Cleton-Jansen, A. M., & Bovée, J. V. (2013). Update on targets and novel treatment options for high-grade osteosarcoma and chondrosarcoma. *Hematology/oncology clinics of North America*, 27(5), 1021–1048. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2013.07.012>
3. Murphey, M. D., Walker, E. A., Wilson, A. J., Kransdorf, M. J., Temple, H. T., & Gannon, F. H. (2003). From the archives of the AFIP: imaging of primary chondrosarcoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America*, 23(5), 1245–1278. <https://doi.org/10.1148/rg.235035134>
4. Kim, J. H., & Lee, S. K. (2023). Classification of Chondrosarcoma: From Characteristic to Challenging Imaging Findings. *Cancers*, 15(6), 1703. <https://doi.org/10.3390/cancers15061703>
5. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Xu, J., Smigal, C., & Thun, M. J. (2006). Cancer statistics, 2006. *CA: a cancer journal for clinicians*, 56(2), 106–130. <https://doi.org/10.3322/canjclin.56.2.106>
6. Hartley, A. L., Blair, V., Harris, M., Birch, J. M., Banerjee, S. S., Freemont, A. J., McClure, J., & McWilliam, L. J. (1991). Sarcomas in north west England: II. Incidence. *British journal of cancer*, 64(6), 1145–1150. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.479>
7. Serlo, J., Tarkkanen, M., Sampo, M., Vettenranta, K., Riikonen, P., & Helenius, I. (2015). Incidence, treatment and survival of paediatric patients with bone sarcomas in Finland from 1991 to 2005. *Acta paediatrica (Oslo, Norway:1992)*, 104(7), 738–745. <https://doi.org/10.1111/apa.12986>
8. Fukushima, T., Ogura, K., Akiyama, T., Takeshita, K., & Kawai, A. (2018). Descriptive epidemiology and outcomes of bone sarcomas in adolescent and young adult patients in Japan. *BMC musculoskeletal disorders*, 19(1), 297. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2217-1>
9. Brien, E. W., Mirra, J. M., & Kerr, R. (1997). Benign and malignant cartilage tumors of bone and joint: their anatomic and theoretical basis with an emphasis on radiology, pathology and clinical biology. I. The intramedullary cartilage tumors. *Skeletal radiology*, 26(6), 325–353. <https://doi.org/10.1007/s002560050246>
10. Flemming, D. J., & Murphey, M. D. (2000). Enchondroma and chondrosarcoma. *Seminars in musculoskeletal radiology*, 4(1), 59–71. <https://doi.org/10.1055/s-2000-6855>
11. Murphey, M. D., Flemming, D. J., Boyea, S. R., Bojescul, J. A., Sweet, D. E., & Temple, H. T. (1998). Enchondroma versus chondrosarcoma in the appendicular skeleton: differentiating features. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America*, 18(5), 1213–1245. <https://doi.org/10.1148/radiographics.18.5.9747616>
12. Polychronidou, G., Karavasilis, V., Pollack, S. M., Huang, P. H., Lee, A., & Jones, R. L. (2017). Novel therapeutic approaches in chondrosarcoma. *Future oncology (London, England)*, 13(7), 637–648. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0226>
13. Bloem, J. L., & Reidsma, I. I. (2012). Bone and soft tissue tumors of hip and pelvis. *European journal of radiology*, 81(12), 3793–3801. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2011.03.101>
14. Leddy, L. R., & Holmes, R. E. (2014). Chondrosarcoma of bone. *Cancer treatment and research*, 162, 117–130. https://doi.org/10.1007/978-3-319-07323-1_6
15. Andreou, D., Rupp, S., Fehlberg, S., Pink, D., Werner, M., & Tunn, P. U. (2011). Survival and prognostic factors in chondrosarcoma: results in 115 patients with long-term follow-up. *Acta orthopaedica*, 82(6), 749–755. <https://doi.org/10.3109/17453674.2011.636668>
16. Mosier, S. M., Patel, T., Strenge, K., & Mosier, A. D. (2012). Chondrosarcoma in childhood: the radiologic and clinical conundrum. *Journal of radiology case reports*, 6(12), 32–42. <https://doi.org/10.3941/jrcr.v6i12.1241>
17. Murphey, M. D., Flemming, D. J., Boyea, S. R., Bojescul, J. A., Sweet, D. E., & Temple, H. T. (1998). Enchondroma versus chondrosarcoma in the appendicular skeleton: differentiating features. *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America*, 18(5), 1213–1245. <https://doi.org/10.1148/radiographics.18.5.9747616>
18. Ahmed, A. R., Tan, T. S., Unni, K. K., Collins, M. S., Wenger, D. E., & Sim, F. H. (2003). Secondary chondrosarcoma in osteochondroma: report of 107 patients. *Clinical orthopaedics and related research*, (411), 193–206. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000069888.31220.2b>

19. Altay, M., Bayrakci, K., Yildiz, Y., Erekul, S., & Saglik, Y. (2007). Secondary chondrosarcoma in cartilage bone tumors: report of 32 patients. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*, 12(5), 415–423. <https://doi.org/10.1007/s00776-007-1152-z>
20. Douis, H., & Saifuddin, A. (2013). The imaging of cartilaginous bone tumours. II. Chondrosarcoma. *Skeletal radiology*, 42(5), 611–626. <https://doi.org/10.1007/s00256-012-1521-3>
21. Choi, J. H., & Ro, J. Y. (2021). The 2020 WHO Classification of Tumors of Bone: An Updated Review. *Advances in anatomic pathology*, 28(3), 119–138. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000293>
22. Douis, H., Parry, M., Vaiyapuri, S., & Davies, A. M. (2018). What are the differentiating clinical and MRI-features of enchondromas from low-grade chondrosarcomas? *European radiology*, 28(1), 398–409. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-4947-0>
23. Aigner T. (2002). Towards a new understanding and classification of chondrogenic neoplasias of the skeleton--biochemistry and cell biology of chondrosarcoma and its variants. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*, 441(3), 219–230. <https://doi.org/10.1007/s00428-002-0641-x>
24. Wells, M. E., Childs, B. R., Eckhoff, M. D., Rajani, R., Potter, B. K., & Polfer, E. M. (2021). Atypical cartilaginous tumors: trends in management. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. Global research & reviews*, 5(12), e21.00277. <https://doi.org/10.5435/JAAOSGlobal-D-21-00277>
25. Damron, T. A., Ward, W. G., & Stewart, A. (2007). Osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing's sarcoma: National Cancer Data Base Report. *Clinical orthopaedics and related research*, 459, 40–47. <https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e318059b8c9>
26. Bindiganavile, S., Han, I., Yun, J. Y., & Kim, H. S. (2015). Long-term Outcome of Chondrosarcoma: A Single Institutional Experience. *Cancer research and treatment*, 47(4), 897–903. <https://doi.org/10.4143/crt.2014.135>
27. Wang, Z., Chen, G., Chen, X., Huang X., Liu, M., Pan, W., Yan, X., Lin, N., & Ye, Z. (2019). Predictors of the survival of patients with chondrosarcoma of bone and metastatic disease at diagnosis. *Journal of Cancer*, 10(11), 2457–2463. <https://doi.org/10.7150/jca.30388>
28. Leerapun, T., Hugate, R. R., Inwards, C. Y., Scully, S. P., & Sim, F. H. (2007). Surgical management of conventional grade I chondrosarcoma of long bones. *Clinical orthopaedics and related research*, 463, 166–172. <https://doi.org/10.1097/BLO.0b013e318146830f>
29. Lee, F. Y., Mankin H. J., Fondren, G., Gebhardt, M. C., Springfield, D. S., Rosenberg, A. E., & Jennings, L. C. (1999). Chondrosarcoma of bone: an assessment of outcome. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 81(3), 326–338. <https://doi.org/10.2106/00004623-199903000-00004>
30. van Praag Veroniek, V. M., Rueten-Budde, A. J., Ho, V., Dijkstra, P. D. S., Study group Bone and Soft tissue tumours (WeBot), Fiocco, M., & van de Sande, M. A. J. (2018). Incidence, outcomes and prognostic factors during 25 years of treatment of chondrosarcomas. *Surgical oncology*, 27(3), 402–408. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2018.05.009>
31. Engel, H., Herget, G. W., Füllgraf, H., Sutter, R., Benndorf, M., Bamberg, F., & Jungmann, P. M. (2021). Chondrogenic Bone Tumors: The Importance of Imaging Characteristics. Chondrogene Knochentumoren: Bildgebung als Wegweiser *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 193(3), 262–275. <https://doi.org/10.1055/a-1288-1209>
32. Gelderblom, H., Hogendoorn, P. C., Dijkstra, S. D., van Rijswijk, C. S., Krol, A. D., Taminiau, A. H., & Bovée, J. V. (2008). The clinical approach towards chondrosarcoma. *The oncologist*, 13(3), 320–329. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2007-0237>
33. Evans, H. L., Ayala, A. G., & Romsdahl, M. M. (1977). Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer*, 40(2), 818–831. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197708\)40:2<818::aid-cncr2820400234>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197708)40:2<818::aid-cncr2820400234>3.0.co;2-b)
34. Amer, K. M., Munn, M., Congiusta, D., Abraham, J. A., & Basu Mallick, A. (2020). Survival and Prognosis of Chondrosarcoma Subtypes: SEER Database Analysis. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*, 38(2), 311–319. <https://doi.org/10.1002/jor.24463>
35. Gao, Z., Lu, T., Song, H., Gao, Z., Ren, F., Ouyang, P., Wang, Y., Zhu, J., Zhou, S., & He, X. (2019). Prognostic factors and treatment options for patients with high-grade chondrosarcoma. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 8952–8967. <https://doi.org/10.12659/MSM.917959>
36. Giuffrida, A. Y., Burgueno, J. E., Koniaris, L. G., Gutierrez, J. C., Duncan, R., & Scully, S. P. (2009). Chondrosarcoma in the United States (1973 to 2003): an analysis of 2890 cases from the SEER database. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 91(5), 1063–1072. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00416>
37. Bilimoria, K. Y., Stewart, A. K., Winchester, D. P., & Ko, C. Y. (2008). The National Cancer Data Base: a powerful initiative to improve cancer care in the United States. *Annals of surgical oncology*, 15(3), 683–690. <https://doi.org/10.1245/s10434-007-9747-3>
38. Merkow, R. P., Rademaker, A. W., & Bilimoria, K. Y. (2018). Practical Guide to Surgical Data Sets: National Cancer Database (NCDB). *JAMA surgery*, 153(9), 850–851. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.0492>
39. Bougeard, G., Renaux-Petel, M., Flaman, J. M., Charbonnier, C., Fermey, P., Belotti, M., Gauthier-Villars, M., Stoppa-Lyonnet, D., Consolino, E., Brugières, L., Caron, O., Benusiglio, P. R., Bressac-de Paillerets, B., Bonadona, V., Bonaïti-Pellié, C., Tinat, J., Baert-Desurmont, S., & Frebourg, T. (2015). Revisiting Li-Fraumeni Syndrome From TP53 Mutation Carriers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 33(21), 2345–2352. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.59.5728>
40. Herget, G. W., Kontny, U., Saueressig, U., Baumhoer, D., Hauschild, O., Elger, T., Südkamp, N. P., & Uhl, M. (2013). Osteochondrom und multiple Osteochondrome : Empfehlungen zur Diagnostik und Vorsorge unter besonderer Berücksichtigung des Auftretens sekundärer Chondrosarkome [Osteochondroma and multiple osteochondromas: recommendations on the diagnostics and follow-up with special consideration to the occurrence of secondary chondrosarcoma]. *Der Radiologe*, 53(12), 1125–1136. <https://doi.org/10.1007/s00117-013-2571-9> (in German)
41. Sonne-Holm, E., Wong, C., & Sonne-Holm, S. (2014). Multiple cartilaginous exostoses and development of chondrosarcomas—a systematic review. *Danish medical journal*, 61(9), A4895.
42. Schwartz, H. S., Zimmerman, N. B., Simon, M. A., Wroble, R. R., Millar, E. A., & Bonfiglio, M. (1987). The malignant potential of enchondromatosis. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 69(2), 269–274.
43. Herget, G. W., Strohm, P., Rottenburger, C., Kontny, U., Kraub, T., Bohm, J., Südkamp, N., & Uhl, M. (2014). Insights into Enchondroma, Enchondromatosis and the risk of secondary Chondrosarcoma. *Review of the literature with an emphasis on the clinical behaviour, radiology, malignant transformation and the follow up. Neoplasma*, 61(4), 365–378. https://doi.org/10.4149/neo_2014_046
44. Nakashima, Y., Unni, K. K., Shives, T. C., Swee, R. G., & Dahlin, D. C. (1986). Mesenchymal chondrosarcoma of bone and soft tissue. A review of 111 cases. *Cancer*, 57(12), 2444–2453. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19860615\)57:12<2444::aid-](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19860615)57:12<2444::aid-)

- cncr2820571233>3.0.co;2-k
45. Gulia, A., Kurisunkal, V., Puri, A., Nayak, P., & Rekhi, B. (2022). Clear Cell Chondrosarcoma-Oncological Outcomes in an Asian Cohort. *Indian journal of surgical oncology*, 13(2), 282–287. <https://doi.org/10.1007/s13193-021-01450-1>
 46. Collins, M. S., Koyama, T., Swee, R. G., & Inwards, C. Y. (2003). Clear cell chondrosarcoma: radiographic, computed tomographic, and magnetic resonance findings in 34 patients with pathologic correlation. *Skeletal radiology*, 32(12), 687–694. <https://doi.org/10.1007/s00256-003-0668-3>
 47. Bui N., Dietz, H., Farag, S., Hirbe, A C., Wagner, M. J., Van Tine, B. A., Ganjoo, K., Jones, R. L., Keedy, V. L., & Davis, E. J. (2023). A Retrospective Multi-Institutional Cohort Analysis of Clinical Characteristics and Outcomes in Dedifferentiated Chondrosarcoma. *Cancers*, 15(9), 2617. <https://doi.org/10.3390/cancers15092617>
 48. Kresse, M. E., Kransdorf, M. J., Beauchamp, C. P., Larsen, B. T., & Goulding, K. A. (2023). Periosteal chondrosarcoma: an unusual juxtacortical sarcoma. *Skeletal radiology*, 52(3), 623–631. <https://doi.org/10.1007/s00256-022-04216-0>
 49. Dorfman, H. D., & Czerniak, B. (1998). *Bone Tumors*. Mosby, St. Louis, Mo, USA.
 50. Murphey, M. D., Choi, J. J., Kransdorf, M. J., Flemming, D. J., & Gannon, F. H. (2000). Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America*, 20(5), 1407–1434. <https://doi.org/10.1148/radiographics.20.5.g00se171407>
 51. Rozeman, L. B., Sangiorgi, L., Briaire-de Bruijn, I. H., Mainil-Varlet, P., Bertoni, F., Cleton-Jansen, A. M., Hogendoorn, P. C., & Bovée, J. V. (2004). Enchondromatosis (Ollier disease, Maffucci syndrome) is not caused by the PTHR1 mutation p.R150C. *Human mutation*, 24(6), 466–473. <https://doi.org/10.1002/humu.20095>
 52. Silve, C., & Jüppner, H. (2006). Ollier disease. *Orphanet journal of rare diseases*, 1, 37. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-1-37>
 53. Konishi, E., Nakashima, Y., Mano, M., Tomita, Y., Nagasaki, I., Kubo, T., Araki, N., Haga, H., Toguchida, J., Ueda, T., Sakuma, T., Imahori, M., Morii, E., Yoshikawa H., Tsukamoto, Y., Futani, H., Wakasa, K., Hoshi, M., Hamada, S., Takeshita, H., ... Yanagisawa, A. (2015). Primary central chondrosarcoma of long bone, limb girdle and trunk: Analysis of 174 cases by numerical scoring on histology. *Pathology international*, 65(9), 468–475. <https://doi.org/10.1111/pin.12324>
 54. Mavrogenis, A. F., Gambarotti, M., Angelini, A., Palmerini, E., Staals, E. L., Ruggieri, P., & Papagelopoulos, P. J. (2012). Chondrosarcomas revisited. *Orthopedics*, 35(3), e379–e390. <https://doi.org/10.3928/01477447-20120222-30>
 55. Schwartz, H. S., Zimmerman, N. B., Simon, M. A., Wroble, R. R., Millar, E. A., & Bonfiglio, M. (1987). The malignant potential of enchondromatosis. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 69(2), 269–274.
 56. Verdegaal, S. H., Bovée, J. V., Pansuriya, T. C., Grimer, R. J., Ozger, H., Jutte, P. C., San Julian, M., Biau, D. J., van der Geest, I. C., Leithner, A., Streitbürger, A., Klenke, F. M., Gouin, F. G., Campanacci, D. A., Marec-Berard, P., Hogendoorn, P. C., Brand, R., & Taminiau, A. H. (2011). Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *The oncologist*, 16(12), 1771–1779. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0200>
 57. Mavrogenis, A. F., Papagelopoulos, P. J., & Soucacos, P. N. (2008). Skeletal osteochondromas revisited. *Orthopedics*, 31(10), orthosupersite.com/view.asp?rID=32071.
 58. Lin, P. P., Moussallem, C. D., & Deavers, M. T. (2010). Secondary chondrosarcoma. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 18(10), 608–615. <https://doi.org/10.5435/00124635-201010000-00004>
 59. Kawaguchi, S., Wada, T., Nagoya, S., Ikeda, T., Isu, K., Yamashiro, K., Kawai, A., Ishii, T., Araki, N., Myoui, A., Matsumoto, S., Umeda, T., Yoshikawa, H., Hasegawa, T., & Multi-Institutional Study of 42 Cases in Japan (2003). Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a Multi-Institutional Study of 42 Cases in Japan. *Cancer*, 97(5), 1285–1292. <https://doi.org/10.1002/cncr.11162>
 60. Drilon, A. D., Popat, S., Bhuchar, G., D'Adamo, D. R., Kehohan, M. L., Fisher, C., Antonescu, C. R., Singer, S., Brennan, M. F., Judson, I., & Maki, R. G. (2008). Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a retrospective review from 2 referral centers emphasizing long-term outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer*, 113(12), 3364–3371. <https://doi.org/10.1002/cncr.23978>
 61. Antonescu, C. R., Argani, P., Erlandson, R. A., Healey, J. H., Ladanyi, M., & Huvos, A. G. (1998). Skeletal and extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a comparative clinicopathologic, ultrastructural, and molecular study. *Cancer*, 83(8), 1504–1521. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1504::aid-cncr5>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1504::aid-cncr5>3.0.co;2-b)
 62. Aigner, T., Oliveira, A. M., & Nascimento, A. G. (2004). Extraskeletal myxoid chondrosarcomas do not show a chondrocytic phenotype. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology*, 17(2), 214–221. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3800036>
 63. Rosenberg A. E. (2013). WHO Classification of Soft Tissue and Bone, fourth edition: summary and commentary. *Current opinion in oncology*, 25(5), 571–573. <https://doi.org/10.1097/01.cco.0000432522.16734.2d>
 64. Kim, M. J., Cho, K. J., Ayala, A. G., & Ro, J. Y. (2011). Chondrosarcoma: with updates on molecular genetics. *Sarcoma*, 2011, 405437. <https://doi.org/10.1155/2011/405437>
 65. Geirnaerdt, M. J., Hermans, J., Bloem, J. L., Kroon, H. M., Pope, T. L., Taminiau, A. H., & Hogendoorn, P. C. (1997). Usefulness of radiography in differentiating enchondroma from central grade 1 chondrosarcoma. *AJR. American journal of roentgenology*, 169(4), 1097–1104. <https://doi.org/10.2214/ajr.169.4.9308471>
 66. Logie, C. I., Walker, E. A., Forsberg, J. A., Potter, B. K., & Murphey, M. D. (2013). Chondrosarcoma: A Diagnostic Imager's Guide to Decision Making and Patient Management. *Seminars in musculoskeletal radiology*, 17(2), 101–115. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1342967>
 67. Geirnaerdt, M. J., Bloem, J. L., Eulderink, F., Hogendoorn, P. C., & Taminiau, A. H. (1993). Cartilaginous tumors: correlation of gadolinium-enhanced MR imaging and histopathologic findings. *Radiology*, 186(3), 813–817. <https://doi.org/10.1148/radiology.186.3.8430192>
 68. Li, X., Lan, M., Wang, X., Zhang, J., Gong, L., Liao, F., Lin, H., Dai, S., Fan, B., & Dong, W. (2023). Development and validation of a MRI-based combined radiomics nomogram for differentiation in chondrosarcoma. *Frontiers in oncology*, 13, 1090229. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1090229>
 69. Norman, A., & Sissons, H. A. (1984). Radiographic hallmarks of peripheral chondrosarcoma. *Radiology*, 151(3), 589–596. <https://doi.org/10.1148/radiology.151.3.6718712>
 70. Woertler, K., Lindner, N., Gosheger, G., Brinkschmidt, C., & Heindel, W. (2000). Osteochondroma: MR imaging of tumor-related complications. *European radiology*, 10(5), 832–840. <https://doi.org/10.1007/s003300051014>
 71. Lee, K. C., Davies, A. M., & Cassar-Pullicino, V. N. (2002). Imaging the complications of osteochondromas. *Clinical radiology*, 57(1), 18–28. <https://doi.org/10.1053/crad.2001.0719>
 72. Herget, G. W., Strohm, P., Rottenburger, C., Kontny, U., Kraub, T., Bohm, J., Sudkamp, N., & Uhl, M. (2014). Insights into Enchondroma, Enchondromatosis and the risk of secondary Chondrosarcoma. Review of the literature with an emphasis

- on the clinical behaviour, radiology, malignant transformation and the follow up. *Neoplasma*, 61(4), 365–378. https://doi.org/10.4149/neo_2014_046
73. Chen, C., Li, J., Jiang, T., Tang, J., Zhang, Z., Luo, Y., Wang, X., Sun, K., Jiang, Z., Zhou, J., & Liu, Z. (2022). IDH Mutations Are Potentially the Intrinsic Genetic Link among the Multiple Neoplastic Lesions in Ollier Disease and Maffucci Syndrome: A Clinicopathologic Analysis from a Single Institute in Shanghai, China. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(11), 2764. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12112764>
 74. Robinson, P., White, L. M., Sundaram, M., Kandel, R., Wunder, J., McDonald, D. J., Janney, C., & Bell, R. S. (2001). Periosteal chondroid tumors: radiologic evaluation with pathologic correlation. *AJR. American journal of roentgenology*, 177(5), 1183–1188. <https://doi.org/10.2214/ajr.177.5.1771183>
 75. Vanel, D., De Paolis, M., Monti, C., Mercuri, M., & Picci, P. (2001). Radiological features of 24 periosteal chondrosarcomas. *Skeletal radiology*, 30(4), 208–212. <https://doi.org/10.1007/s002560100340>
 76. Bertoni, F., Boriani, S., Laus, M., & Campanacci, M. (1982). Periosteal chondrosarcoma and periosteal osteosarcoma. Two distinct entities. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 64(3), 370–376. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.64B3.7096408>
 77. Nojima, T., Unni, K. K., McLeod, R. A., & Pritchard, D. J. (1985). Periosteal chondroma and periosteal chondrosarcoma. *The American journal of surgical pathology*, 9(9), 666–677. <https://doi.org/10.1097/00000478-198509000-00006>
 78. Ayoub, K. S., Grimer, R. J., Carter, S. R., Mangham, D. C., Davies, A. M., & Tillman, R. M. (1999). Clear cell chondrosarcoma of bone. *Sarcoma*, 3(2), 115–119. <https://doi.org/10.1080/13577149977749>
 79. Lyoubi, M., Oukessou, Y., El Krimi, Z., Roubal, M., Mahtar, M., Reguragui, M., & Karkouri, M. (2022). Aggressive Mesenchymal chondrosarcoma of the maxilla: Case report. *International journal of surgery case reports*, 91, 106696. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106696>
 80. Tsuchiya, M., Masui, T., Otsuki, Y., & Sakahara, H. (2018). Mesenchymal chondrosarcoma of the orbit: imaging features of CT and MRI. *The British journal of radiology*, 91(1090), 20170579. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170579>
 81. Gusho, C. A., Lee, L., Zavras, A., Seikel, Z., Miller, I., Colman, M. W., Gitelis, S., & Blank, A. T. (2022). Dedifferentiated Chondrosarcoma: A Case Series and Review of the Literature. *Orthopedic reviews*, 14(4), 35448. <https://doi.org/10.52965/001c.35448>
 82. Saifuddin, A., Oliveira, I., Singla, N., Chavda, A., Khoo, M., & O'Donnell, P. (2021). The importance of MRI review following the diagnosis of atypical cartilaginous tumour using image-guided needle biopsy. *Skeletal radiology*, 50(2), 407–415. <https://doi.org/10.1007/s00256-020-03578-7>
 83. Patel, A., Davies, A. M., Botchu, R., & James, S. (2019). A pragmatic approach to the imaging and follow-up of solitary central cartilage tumours of the proximal humerus and knee. *Clinical radiology*, 74(7), 517–526. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2019.01.025>
 84. Suster, D., & Suster, S. (2021). Genetic characteristics and molecular diagnostics of bone tumors. *Journal of cancer metastasis and treatment*, 7, 8. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2020.119>
 85. Mirra, J. M., Gold, R., Downs, J., & Eckardt, J. J. (1985). A new histologic approach to the differentiation of enchondroma and chondrosarcoma of the bones. A clinicopathologic analysis of 51 cases. *Clinical orthopaedics and related research*, (201), 214–237.
 86. Eefting, D., Schrage, Y. M., Geirnaerdt, M. J., Le Cessie, S., Taminiau, A. H., Bovée, J. V., Hogendoorn, P. C., & EuroBoNeT consortium (2009). Assessment of interobserver variability and histologic parameters to improve reliability in classification and grading of central cartilaginous tumors. *The American journal of surgical pathology*, 33(1), 50–57. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31817eccc2b>
 87. Gassert, F. G., Breden, S., Neumann, J., Gassert, F. T., Bollwein, C., Knebel, C., Lenze, U., von Eisenhart-Rothe, R., Mogler, C., Makowski, M. R., Peecken, J. C., Wörtler, K., & Gersing, A. S. (2022). Differentiating Enchondromas and Atypical Cartilaginous Tumors in Long Bones with Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(9), 2186. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092186>
 88. Crim, J., Schmidt, R., Layfield, L., Hanrahan, C., & Manchester, B. J. (2015). Can imaging criteria distinguish enchondroma from grade 1 chondrosarcoma? *European journal of radiology*, 84(11), 2222–2230. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.06.033>
 89. Lisson, C. S., Lisson, C. G., Flosdorf, K., Mayer-Steinacker, R., Schultheiss, M., von Baer, A., Barth, T. F. E., Beer, A. J., Baumhauer, M., Meier, R., Beer, M., & Schmidt, S. A. (2018). Diagnostic value of MRI-based 3D texture analysis for tissue characterisation and discrimination of low-grade chondrosarcoma from enchondroma: a pilot study. *European radiology*, 28(2), 468–477. <https://doi.org/10.1007/s00330-017-5014-6>
 90. Choi, B. B., Jee, W. H., Sunwoo, H. J., Cho, J. H., Kim, J. Y., Chun, K. A., Hong, S. J., Chung, H. W., Sung, M. S., Lee, Y. S., & Chung, Y. G. (2013). MR differentiation of low-grade chondrosarcoma from enchondroma. *Clinical imaging*, 37(3), 542–547. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2012.08.006>
 91. De Coninck, T., Jans, L., Sys, G., Huyse, W., Verstraeten, T., Forsyth, R., Poffyn, B., & Verstraete, K. (2013). Dynamic contrast-enhanced MR imaging for differentiation between enchondroma and chondrosarcoma. *European radiology*, 23(11), 3140–3152. <https://doi.org/10.1007/s00330-013-2913-z>
 92. Deckers, C., Schreuder, B. H., Hannink, G., de Rooy, J. W., & van der Geest, I. C. (2016). Radiologic follow-up of untreated enchondroma and atypical cartilaginous tumors in the long bones. *Journal of surgical oncology*, 114(8), 987–991. <https://doi.org/10.1002/jso.24465>
 93. Parlier-Cuau, C., Bousson, V., Ogilvie, C. M., Lackman, R. D., & Laredo, J. D. (2011). When should we biopsy a solitary central cartilaginous tumor of long bones? Literature review and management proposal. *European journal of radiology*, 77(1), 6–12. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2010.06.051>
 94. Vanel, D., Ruggieri, P., Ferrari, S., Picci, P., Gambarotti, M., Staals, E., & Alberghini, M. (2009). The incidental skeletal lesion: ignore or explore? *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 9 Spec No A(Special issue A), S38–S43. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2009.9009>
 95. van de Sande, M. A. J., van der Wal, R. J. P., Navas Cañete, A., van Rijswijk, C. S. P., Kroon, H. M., Dijkstra, P. D. S., & Bloem, J. L. H. (2019). Radiologic differentiation of enchondromas, atypical cartilaginous tumors, and high-grade chondrosarcomas—Improving tumor-specific treatment: A paradigm in transit? *Cancer*, 125(19), 3288–3291. <https://doi.org/10.1002/cncr.32404>
 96. Sullivan, C. W., Kazley, J. M., Murtaza, H., Cooley, M., Jones, D., & DiCaprio, M. R. (2020). Team Approach: Evaluation and Management of Low-Grade Cartilaginous Lesions. *JBJS reviews*, 8(1), e0054. <https://doi.org/10.2106/JBJS.RVW.19.00054>
 97. Evans, H. L., Ayala, A. G., & Romsdahl, M. M. (1977). Prognostic factors in chondrosarcoma of bone: a clinicopathologic analysis with emphasis on histologic grading. *Cancer*, 40(2), 818–831. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197708\)40:2<818::aid-cncr2820400234>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197708)40:2<818::aid-cncr2820400234>3.0.co;2-b)

98. Kenan, S., Abdelwahab, I. F., Klein, M. J., Hermann, G., & Lewis, M. M. (1993). Lesions of juxtacortical origin (surface lesions of bone). *Skeletal radiology*, 22(5), 337–357. <https://doi.org/10.1007/BF00198395>
99. Nojima, T., Unni, K. K., McLeod, R. A., & Pritchard, D. J. (1985). Periosteal chondroma and periosteal chondrosarcoma. *The American journal of surgical pathology*, 9(9), 666–677. <https://doi.org/10.1097/00000478-198509000-00006>
100. Tlemsani, C., Larousserie, F., De Percin, S., Audard, V., Hadjadj, D., Chen, J., Biau, D., Anract, P., Terris, B., Goldwasser, F., Pasmant, E., & Boudou-Rouquette, P. (2023). Biology and Management of High-Grade Chondrosarcoma: An Update on Targets and Treatment Options. *International journal of molecular sciences*, 24(2), 1361. <https://doi.org/10.3390/ijms24021361>
101. Swanson P. E. (1997). Clear cell tumors of bone. *Seminars in diagnostic pathology*, 14(4), 281–291.
102. Söder, S., Oliveira, A. M., Inwards, C. Y., Müller, S., & Aigner, T. (2006). Type II collagen, but not aggrecan expression, distinguishes clear cell chondrosarcoma and chondroblastoma. *Pathology*, 38(1), 35–38. <https://doi.org/10.1080/00313020500455803>
103. Guan, X., Gao, J., Hu, J., Hu W., Yang, J., Qiu, X., Hu, C., Kong, L., & Lu, J. J. (2019). The preliminary results of proton and carbon ion therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base and cervical spine. *Radiation oncology (London, England)*, 14(1), 206. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1407-9>
104. van Maldegem, A. M., Bovée, J. V., & Gelderblom, H. (2014). Comprehensive analysis of published studies involving systemic treatment for chondrosarcoma of bone between 2000 and 2013. *Clinical sarcoma research*, 4, 11. <https://doi.org/10.1186/2045-3329-4-11>
105. Frezza, A. M., Cesari, M., Baumhoer, D., Biau, D., Bielack, S., Campanacci, D. A., Casanova, J., Esler, C., Ferrari, S., Funovics, P. T., Gerrand, C., Grimer, R., Gronchi, A., Haffner, N., Hecker-Nolting, S., Höller, S., Jeys, L., Jutte, P., Leithner, A., San-Julian, M., ... Whelan, J. (2015). Mesenchymal chondrosarcoma: prognostic factors and outcome in 113 patients. A European Musculoskeletal Oncology Society study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 51(3), 374–381. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.11.007>
106. Rozeman, L. B., Hogendoorn, P. C., & Bovée, J. V. (2002). Diagnosis and prognosis of chondrosarcoma of bone. *Expert review of molecular diagnostics*, 2(5), 461–472. <https://doi.org/10.1586/14737159.2.5.461>
107. Pacheco, M., Barra, L., Gambarotti, M., Magagnoli, G., Sbaraglia, M., Asioli, S., Cocchi, S., Carretta, E., Frisoni, T., Benini, S., Dei Tos, A. P., & Rigbi, A. (2022). Periosteal chondrosarcoma: A case series in a referral center with survivorship analysis. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 48(8), 1730–1738. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2022.05.024>
108. Mitchell, A., Rudan, J. R., & Fenton, P. V. (1996). Juxtacortical dedifferentiated chondrosarcoma from a primary periosteal chondrosarcoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology*, 9(3), 279–283.
109. Wuisman, P. I., Jutte, P. C., & Ozaki, T. (1997). Secondary chondrosarcoma in osteochondromas. Medullary extension in 15 of 45 cases. *Acta orthopaedica Scandinavica*, 68(4), 396–400. <https://doi.org/10.3109/17453679708996185>
110. Dickey, I. D., Rose, P. S., Fuchs, B., Wold, L. E., Okuno, S. H., Sim, F. H., & Scully, S. P. (2004). Dedifferentiated chondrosarcoma: the role of chemotherapy with updated outcomes. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 86(11), 2412–2418.

Стаття надійшла до редакції 24.05.2023

CHONDROSARCOMA IN THE XXI CENTURY

O. Ye. Vyrva

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Oleg Vyrva, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: dr.olegvyrva@gmail.com