

УДК 616.71-006.03-07

## Клініко-морфологічні особливості остеобластом та їх диференційна діагностика

В.В. Григоровський, А.В. Григоровська

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

*Osteoblastoma (OB) is a rare benign osteogenic tumour formed by interwoven with one another osteal trabeculae, which are surrounded by a lot of osteoblasts. The purpose of the present work was to elucidate the nomenclature and main clinical-visualizing pathohistologic features of OB as a true osteogenic tumor, as well as some aspects of its differential diagnosis with other osteogenic tumors and tumor-like bone lesions. Forty-three cases of biopsies obtained from 39 patients with OB served as the material for this research. The article contains data about clinical-visualizing features of OB (X-ray and CT), its macropathology, histopathology and differential diagnosis, as well as clinical-morphological gradations of osteogenic tumours. It was found out that OB passed clinically as an active or aggressive form with signs of a local destructive growth and inclined to relapsing in case of its incomplete removal, but very seldom it subjected to malignancy. OB often becomes an object of complicated differential-diagnostic solutions, which are possible only with application of both clinical-visualizing and histological methods with priority of the latter ones. The nosological units for differential diagnosis of OB should include the following ones: osteoid-osteoma, ossifying periostitis, chronic osteomyelitis (corticolitis-periostitis), osteoblastoma-like central osteosarcoma with a low grade of malignancy.*

*Остеобластома (ОБ) — редкая доброкачественная костеобразующая опухоль, построенная из переплетенных между собой костных трабекул, окруженных большим количеством остеобластов. Целью работы было осветить номенклатуру, данные клинико-визуализирующих методов исследования, патоморфологические особенности ОБ как истинной костеобразующей опухоли и некоторые аспекты дифференциальной диагностики ее с другими остеогенными опухолями и опухолеподобными поражениями костей. Материалом исследований было 43 случая биопсий от 39 больных с ОБ. Приведены данные о клинико-визуализирующих особенностях ОБ (рентген и КТ), макропатологии, гистопатологии, дифференциальной диагностике ОБ, клинико-морфологических градациях остеогенных опухолей. Установлено, что ОБ клинически протекает как активная или агрессивная, с признаками местнодеструктивного роста и имеет склонность к рецидивированию в случае неполного удаления, но очень редко подвергается малигнизации. ОБ часто становится предметом сложных дифференциально-диагностических решений, которые возможны лишь с использованием как клинико-визуализирующих, так и гистологического методов, с приоритетом последнего. Среди нозологических единиц, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику ОБ: остеоид-остеома, оссифицирующий периостит, хронический остеомиелит (кортикалит-периостит), центральная остеосаркома низкой степени злокачественности, напоминающая остеобластома.*

**Ключові слова:** остеобластома, клініко-візуалізувальні методи дослідження, патоморфологічні особливості, гістологічна діагностика, диференційна діагностика

### Вступ

За визначенням Гістологічної класифікації пухлин кісток ВООЗ (2002) остеобластома (ОБ) — це «рідкісна доброякісна кісткоутворювальна пухли-

на, яка побудована з переплетених між собою кісткових перекладок, оточених великою кількістю остеобластів» [16]. К.К. Unni зі співавт. підкреслюють, що остеобластома має гістологічні властивості,

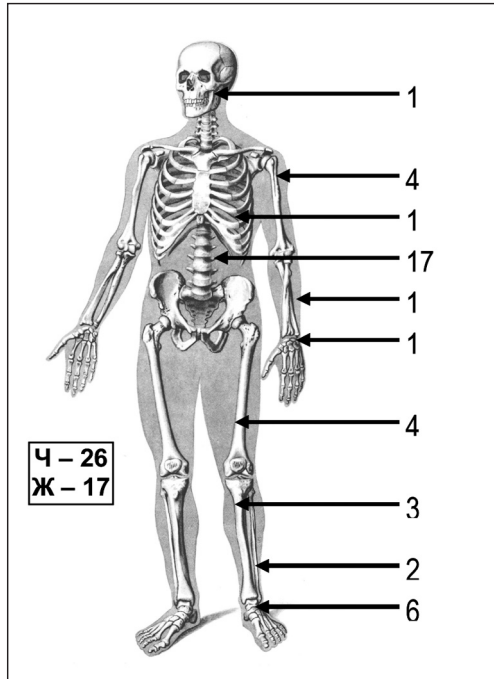


Рис. 1. Діаграма розподілу хворих за статтю та локалізацією ОБ

подібні до остеїд-остеоми, але з «потенціалом до прогресивного росту» [26].

Уперше інформація про ОБ з'явилась в англomовній медичній літературі у 1932 р. в повідомленні Jaffe та Mayer про остеогенну пухлину кісток зап'ястка. У 1956 р. Jaffe & Lichtenstein незалежно один від одного запропонували термін «доброякісна остеобластома» [14].

Частота зустрічальності ОБ в реєстрі пухлин кісток Mayo Clinic (USA) [26], а також за даними A.J. Malcolm зі співавт. [16] становить близько 1% від загальної кількості пухлин кісток та трапляється майже вчетверо рідше, ніж споріднена з нею остеїд-остеома (О-О).

ОБ — одна з тих нозологій, які складають діагностичні ділеми з іншими кісткоутворювальними ураженнями та дають підстави для діагностичних помилок: з одного боку, коли осередок ОБ оцінюють як остеосаркому (ОС), з іншого — недооцінюють тяжкість, тобто осередок, визначений як ОБ, насправді виявляється остеосаркомою, частіше низького ступеня злоякісності [9]. Зазначені аргументи мотивують необхідність подальшого розгляду та аналізу властивостей ОБ та особливостей диференційної діагностики її з іншими остеогенними ураженнями кісток [4, 5, 12, 18, 23].

*Метою роботи* було висвітлити номенклатуру, основні клініко-візуалізувальні методи дослідження, патогістологічні особливості ОБ як справжньої кісткоутворювальної пухлини та деякі аспекти диференційної діагностики її з іншими остеогенними

пухлинами, пухлиноподібними ураженнями кісток різного гістогенезу.

## Матеріал та методи

За даними реєстру біопсійної патології відділу патоморфології ІТО НАМН України (рис. 1) за період з 1995 до 2011 року діагноз «остеобластома» було поставлено у 43 випадках (39 хворих), з них у 17 випадках пухлина локалізувалась у хребцях, у 6 — кістках стопи, по 4 — у стегновій та плечовій, 3 — у великогомілковій, 2 — у малогомілковій кістці, по одному випадку — у променевої кістці, ребрі, кістці зап'ястка та нижній щелепі, у 3 випадках локалізація неуточнена. Хворі розподілялись за віком таким чином (рис. 2): 7–10 років — шість, 11–15 років — десять, 16–20 років — десять, 21–25 років — сім, понад 25 років — шість пацієнтів, в інших випадках вік постраждалих не зазначався.

Фрагменти пухлини для гістологічної обробки вилучали з тканини осередку з максимальним збереженням топографії та прилеглих тканин, а коли резекційний матеріал було подрібнено під час операції, для дослідження брали фрагменти найбільшого розміру або майже всю видалену патологічну тканину. Шматочки тканин заливали переважно у целоїдин, крім того — у парафін; з блоків виготовляли зрізи товщиною 10 мкм, фарбували гематоксилін-еозином і гематоксилін-пікрофуксинном за Ван-Гізон. Гістологічні дослідження препаратів та мікрофотографування виконували під мікроскопами МБС-2 та OLYMPUS CX-41.

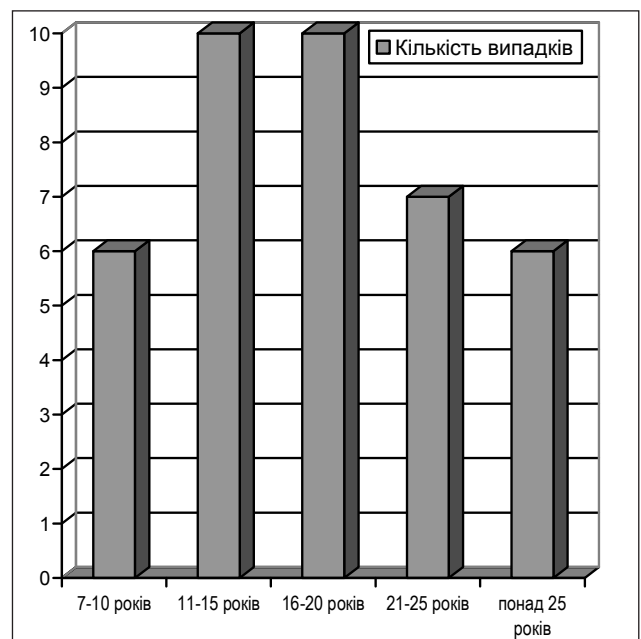
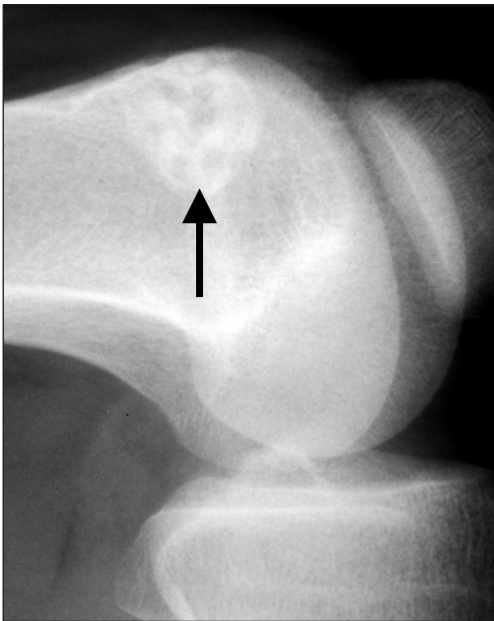


Рис. 2. Діаграма розподілу хворих на ОБ за віком

## Результати та їх обговорення

*Клінічні та візуалізувальні особливості остеобластоми.* Основними клінічними ознаками ОБ є біль помірної інтенсивності, що іноді посилюється вночі, локальне припухання, незначне підвищення температури в ділянці пухлини, порушення функції кінцівки. ОБ, яка локалізована в кістках хребта, може зумовлювати функціональний сколіоз, вторинну неврологічну симптоматику (від отерпlosti та поколювання до парاپарезу і параплегії) [15]. Рентгенологічна картина у випадку ОБ (рис. 3) — це осередок остеосклерозу округло-овальної форми з відносно чіткими краями, приблизно в половині випадків зона перифокального кісткоутворення слабо виражена або взагалі відсутня [7]. В середині осередку можуть міститися ділянки плямистої кальцифікації, що створює рентгенологічну картину щільних включень в центрі осередку [18]. Комп'ютерна томографія виявляє осередок нерівномірного, плямистого остеосклерозу, який може поєднуватися з гіперостозом більшого або меншого ступеня (рис. 4). Внутрішньоорганна локалізація ОБ пов'язана з деякими топографічними особливостями ураження, які визначають візуалізувальними методами. Пропонують виділяти такі топографічні варіанти ОБ [9, 25]:

- кортикальна, яка супроводжується значним остеосклерозом та нагадує випадки О-О;
- спонгіозна, за якої великі осередки остеогенної пухлини поєднуються з порівняно слабким перифокальним остеосклерозом;



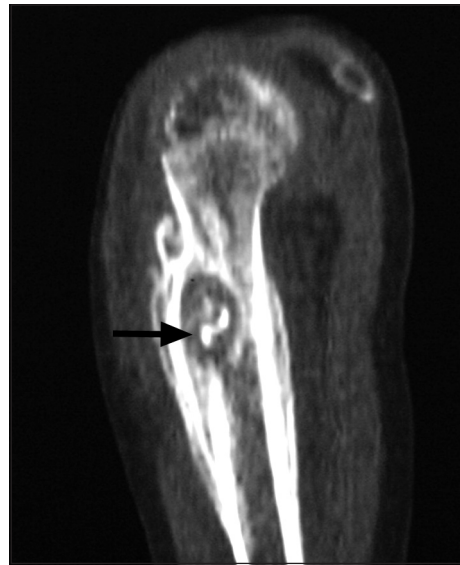
**Рис. 3.** Рентгенологічна картина ОБ дистального кінця стегнової кістки хворої, 16 років. Осередок патологічного остеосклерозу серед спонгіози, який клінічно трактовано як хондробластома

- періостальна (субперіостальна) — рідкісний варіант, що супроводжується локальними періостальними регенератами;
- мультифокальна — з ураженням кількох кісток [20].

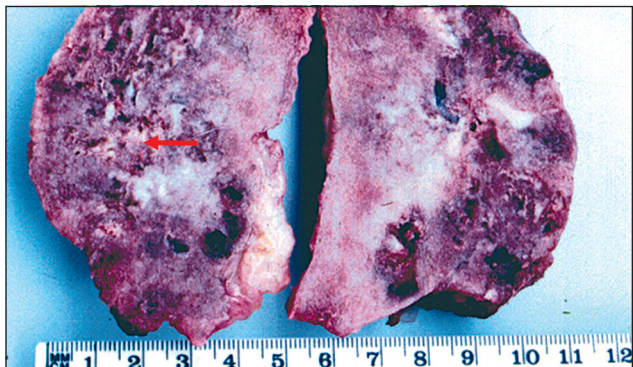
Після попереднього хірургічного видалення у п'яти випадках стався рецидив пухлини, що змусило виконувати повторну резекцію за типом крайової чи розширеної крайової. На можливість рецидивів ОБ вказують також інші автори [2, 13, 18], причому іноді радикальність операції у разі подальшої малігнізації пухлини доходила аж до ампутації кінцівки [6, 20].

*Макропатологія остеобластоми.* Макроскопічно ОБ виглядає як більш-менш чітко окреслений осередок кісткової тканини неоднорідної щільності, сіро-червоного кольору, часто має гранулярний вигляд (рис. 5). Патологічна тканина ОБ у багатьох місцях переходить у суміжну тканину без помітних кордонів, у перифокальній кістковій тканині можна спостерігати остеосклероз.

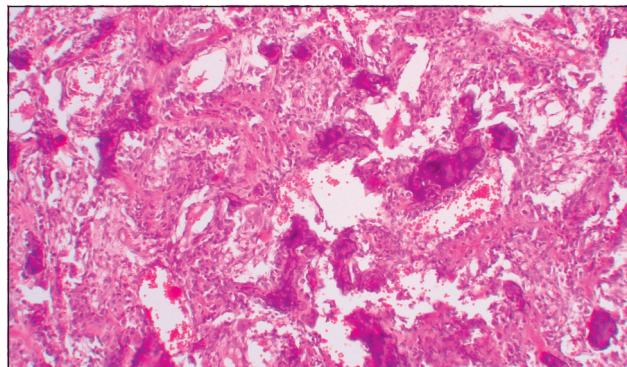
*Гістопатологія остеобластоми.* Класичними гістологічними ознаками ОБ є довгасті анастомозувальні між собою чи острівцеві остеїдні або остеїдно-кісткові трабекули з незрілої тканини (рис. 6), оточені шарами остеобластів, міжтрабекулярні простори заповнені пухкою фіброваскулярною тканиною, подекуди трапляються кісткоподібні ділянки з геморагічним вмістом, що нагадує гістологічну картину геморагічної кістки кістки [3, 14, 15]. Подекуди патологічна остеїдно-кісткова тканина осередку



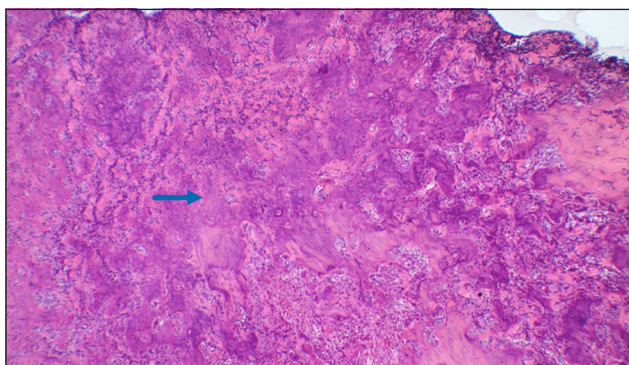
**Рис. 4.** Комп'ютерна томограма осередку ОБ в діяфізі плечової кістки хворого 10 р. Округлий осередок з ділянками гіпермінералізації острівцевого типу, які симулювали секвестри. За КТ-дослідженням випадок трактовано як остеомієліт, за гістологічними — як ОС



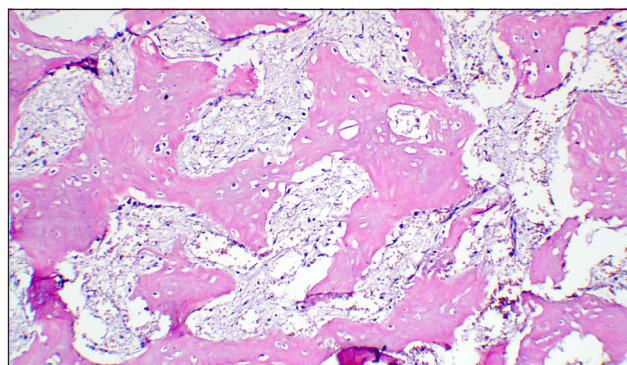
**Рис. 5.** Фотографія ОБ ребра хворої, 13 років. У кістці міститься нечітко окреслений осередок, у якому чергуються ділянки розрідження (позначено стрілкою) та ущільнення



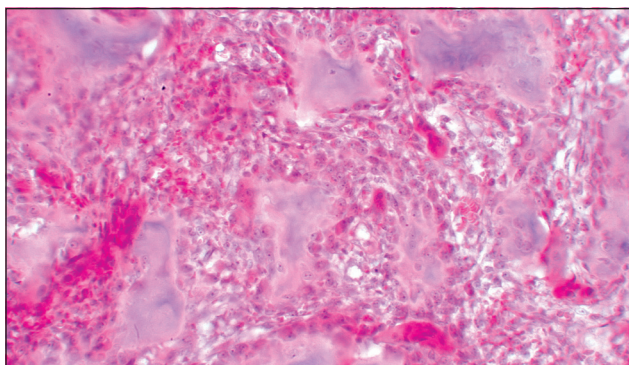
**Рис. 9.** Мікрофото гістопрепарата ОБ плечової кістки хворого, 10 років. Потовщені гіпермінералізовані трабекули патологічної тканини ОБ. Гематоксилін та еозин. Зб. 80



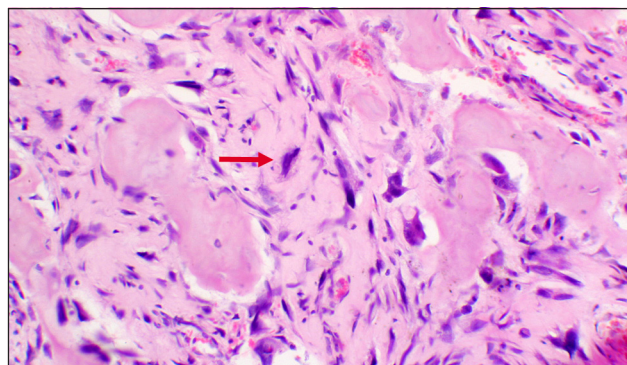
**Рис. 6.** Мікрофото кісткової тканини у випадку ОБ нижньої щелепи хворої, 45 років. Поліморфні трабекули та острівці нерівномірно мінералізованої кісткової тканини (позначено стрілкою). Гематоксилін та еозин. Зб. 30



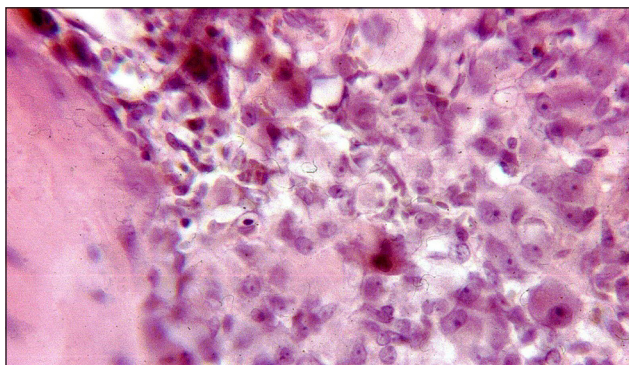
**Рис. 10.** Мікрофото гістопрепарата осередку періоститу-кортикаліту хворої, 19 років. Періостальний регенерат побудовано з трабекул незрілої кісткової тканини зі слабо вираженими ознаками остеогенезу. Гематоксилін та еозин. Зб. 80



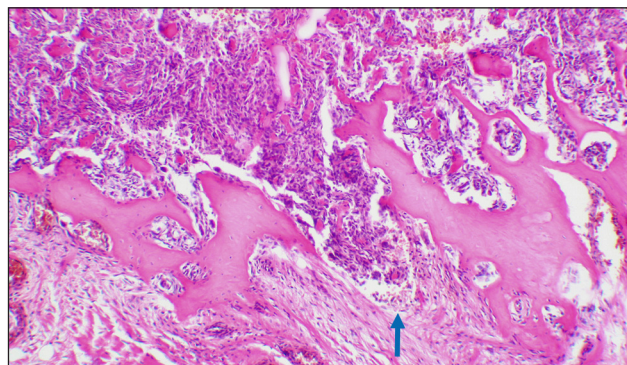
**Рис. 7.** Мікрофото гістопрепарата ОБ таранної кістки хворої, 40 років. Патологічну остеїдно-кісткову тканину ОБ побудовано з дрібних остеїдних трабекул, які оточено шарами остеобластів. Гематоксилін та еозин. Зб. 160



**Рис. 11.** Мікрофото гістопрепарата пухлини дистального метафіза хворої, 39 років. Атипові клітини (позначено стрілкою) та кісткові трабекули ОС низького ступеня злоякісності. Гематоксилін та еозин. Зб. 160



**Рис. 8.** Мікрофото гістопрепарата ОБ хворого, 14 років. Міжтрабекулярні проміжки у тканині ОБ містять велику кількість активних так званих «епітеліоїдних» остеобластів. Гематоксилін та еозин. Зб. 320



**Рис. 12.** Мікрофото гістопрепарата пухлини проксимального метафіза великогомілкової кістки хворого, 41 рік. Інфільтративний ріст (позначено стрілкою) тканини ОС у розширенні канали кортексу. Гематоксилін та еозин. Зб. 30

утворює суцільні гіпоцелюлярні поля. Остеобласти полігональної форми, з помірною кількістю цитоплазми, округлим чи овальним нормохромним ядром та одним ядерцем оточують дрібні остеїдно-кісткові трабекули здебільшого одним шаром; клітини позбавлені атипізму (рис. 7). Інколи зустрічаються клітини великого розміру, так звані «епітеліоїдні» остеобласти, які майже вдвічі перевищують за розмірами звичайні остеобласти, з невеликою кількістю прозорої або гранулярної, слабо еозинофільної цитоплазми, округлим ексцентрично розташованим ядром та одним або кількома добре помітними ядерцями (рис. 8). За даними деяких дослідників, «епітеліоїдні» остеобласти трапляються приблизно в кожній п'ятій ОБ, але їх присутність тісно не пов'язана з особливим «агресивним» її перебігом [10, 15, 24].

У багатьох випадках ОБ визначаються ознаки підвищеної проліферативної активності остеобластів: кількість фігур мітозів може досягати 2–4 на 10 полів зору (зб. 400), проте патологічні мітози відсутні. Для таких пухлин характерна більша мітотична активність остеобластів у порівнянні зі звичайною ОБ. Базофільний остеїд та спікулярні трабекули одні автори [24] розцінюють як ознаки злоякісності, інші — лише як варіант патологічного остеогенезу за ОБ [15].

Деякі автори стверджують існування злоякісного варіанту ОБ або ОБ з агресивним перебігом як окремої нозологічної форми [10, 17, 19, 21, 24]. Втім, на підставі вивчення клініко-морфологічних особливостей великої кількості ОБ в інших роботах ставлять під сумнів існування чітко окреслених подібних нозологій, вважають, що агресивний клінічний перебіг ОБ не має певно визначеного підґрунтя у гістологічних особливостях пухлини, а злоякісний варіант є остеосаркомою високого або низького ступеня [15, 26]. Разом з тим, у літературі описано випадки малігнізації доброякісних ОБ та дуже рідкісні — малігнізації О-О, причому кожен доведений випадок малігнізації ОБ є по-своєму унікальним [17, 19, 21]. Зазвичай малігнізація відбувається через багато років після виявлення та неодноразового видалення тканини осередку, а також через мультифокальне поширення у кількох кістках [20]. Отже, випадки злоякісного перебігу ОБ, що супроводжується швидким ростом пухлини та її метастазуванням, залишаються казуїстичними [15, 17, 19, 21].

*Диференційна діагностика остеобластоми.* До остеогенних патологічних процесів, з якими найчастіше доводиться диференціювати ОБ, належать остеїд-остеома, осифікувальний періостит,

стрес-пошкодження кістки, хронічний остеомієліт (кортикаліт-періостит), центральна остеосаркома низького ступеня злоякісності, що нагадує ОБ.

Головною відмінністю ОБ від О-О є розмір пухлини — понад 1–1,5 см [4, 9, 12, 13, 18]. На відміну від О-О для ОБ мало характерні товсті регенерати, що компактизуються. Слабка вираженість регенератів, насамперед, є характерною для ОБ хребта, проте за локалізації в метафізах та діафізах ОБ викликає значну періостальну реакцію [23]. Гістологічна картина О-О та ОБ дуже подібна, але порівняння цих двох пухлин дозволяє виокремити деякі особливості ОБ, а саме: більш значну продукцію пухлинного остеїду аж до утворення суцільних полів, невелику кількість незрілих слабо мінералізованих трабекул, у частині випадків наявність спікулярних остеїдних та незрілих кісткових трабекул (рис. 9), більш виражену остеобластичну гіперцелюлярність міжтрабекулярних прошарків, найчастіші геморагічно-кістозні зміни [5, 12, 14, 16, 18, 25, 26].

Важливою ознакою у процесі диференційної діагностики ОБ та осифікувального періоститу є гістоархітектоніка осередку періоститу, розподіл його на зони. Центр осередку побудований з васкуляризованої фіброзної тканини, що дозріває; периферичні зони ураження містять остеїдно-кісткові трабекули, із значною кількістю молодих остеобластів, що загалом відповідає незрілим губчистим кістковим регенератам. Ступінь зрілості новоутвореної кісткової тканини в осередку осифікувального періоститу зростає від центру до периферії. У кістковій тканині зрілого осередку методом поляризаційної мікроскопії подекуди можна виявити анізотропію пластинок [8].

Подеколи клініко-рентгенологічна картина ОБ передбачає диференційну діагностику із стреспошкодженням кістки [23, 26]. Періостальний та ендостальний регенерати, що утворюються за цією патологією, є репаративною реакцією на порушення кровопостачання кістки внаслідок її перевантаження, в той час у пошкодженій кістці відбувається патологічна перебудова. Гістологічне дослідження біопсійного матеріалу на ранніх стадіях розвитку дозволяє виявити у кортексі велику кількість інтерстиційних остеонекрозів та резорбційних порожнин з ознаками посиленої остеокластичної резорбції.

У деяких випадках гематогенного остеомієліту патологічний осередок (деструктивний та фіброзний) локалізується субперіостально, з більшим чи меншим втягненням прилеглої ділянки кортексу, утворенням секвестрів та періостальних кісткових регенератів, що у сукупності під час рентген- та

КТ-досліджень нагадує осередок ОБ. Про діагноз «остеомієліт» (періостит-кортикаліт) свідчить форма осередку деструкції: він здебільшого видовжений або неправильної форми, часто з подовженими паличкоподібними секвестрами. Осередок ОБ має переважно округлу або овальну форму. Важливими є також клінічні особливості перебігу захворювання, які значно відрізняються. Під час гістологічного дослідження наявність грануляційної тканини внутрішньої оболонки, до того ж з гнійно-запальними інфільтратами, підтверджує остеомієліт; кісткові регенерати, хоча і побудовані з незрілої ретикулофіброзної кісткової тканини, не мають вигляду атипових пухлинних трабекул; скупчення великих остеобластів на поверхнях трабекул та в міжтрабекулярних проміжках відсутні (рис. 10).

Доволі складним та відповідальним завданням онкопатології опорно-рухової системи є диференційна діагностика ОБ з остеосаркомою низького ступеня злоякісності. Під час гістологічного дослідження деяких осередків ОБ виявляють ознаки рис злоякісності пухлини: наявність великих епітеліоїдних остеобластів (рис. 7, 8), атипових форм дегенеративних остеобластів з незвично великими ядрами, мультифокальний характер росту [1, 9, 10, 15, 18, 25, 26]. Характерною диференційно-діагностичною відмінністю ОС від ОБ є характер росту пухлинної тканини на периферії осередку: тканина ОБ доволі чітко обмежена, часто з ознаками дозрівання кісткової тканини; тоді як ОС має тенденцію до інфільтративного росту як в кортексі, так і в спонгіозі, з некрозами та деструкцією навколишніх тканин (рис. 12). Крім того, про діагноз ОС свідчить наявність в пухлині ділянок сітчастого або так званого «мереживного» остеїду, очевидний атипизм ядер остеобластів та остеоцитів, поєднання з високою мітотичною активністю, присутність атипових форм мітозів пухлинних клітин [6, 18, 25, 26].

Аналіз наукових джерел дозволяє стверджувати, що малігнізація ОБ і розвиток на її місці ОС — явище рідкісне [17, 19]. Так, у процесі дослідження 308 випадків ОБ автори з Mayo Clinic (США) описали лише два з трансформацією ОБ в ОС остеобластичного типу високого ступеня злоякісності. Обоє пацієнтів попередньо неодноразово було прооперовано з приводу рецидивів ОБ [15].

Були спроби встановити генетичні маркери для розмежування цих нозологій. Вивчення мутацій генів RB, TP53, експресії c-fos c-jun та ампліфікації генів HDM2 (MDM2) показали, за рідкісними винятками, відсутність генетичних ушкоджень у разі ОБ [11, 22]. Отже, диференційна діагностика на основі ретельного вивчення та врахування клініко-візуалізувальних та гістологічних особливостей

пухлини на сьогодні залишається вирішальною.

*Клініко-морфологічні градації остеогенних пухлин.* Клініко-морфологічний аналіз великої кількості ОБ дає підстави деяким авторам оцінити особливості клінічного перебігу та висловитися щодо прогнозування характеру ОБ, насамперед, її агресивності та злоякісності [10, 12, 13, 15]. Спираючись на опубліковані дані та положення загальної онкоморфології, доцільно розглядати весь масив випадків остеогенних пухлин як градаційний ряд новоутворень якісно різних за клініко-морфологічними властивостями та клінічною поведінкою. Так, О-О та більшість випадків ОБ — типові доброякісні остеогенні пухлини (доброякісна ОБ), які повільно ростуть і зумовлюють реакцію прилеглих тканин більшої чи меншої інтенсивності [14, 25, 26]. У частині випадків ОБ притаманна підвищена проліферативна активність клітин (не обов'язково співпадає з наявністю «епітеліоїдних» остеобластів) та ознаки місцеводеструктивного росту, проте відсутній клітинний атипизм, характерний для справжніх злоякісних пухлин мезенхімального походження (сарком); саме такі ОБ виявляють агресивний характер росту щодо суміжних тканин. Чи виділяти сукупність цих випадків як окрему нозологію, наприклад «агресивну» ОБ [10, 21, 23], питання дискусійне, але деякими авторитетними дослідниками вирішується негативно, принаймні у класифікації ВООЗ вона відсутня [15, 16, 26].

Наявність в остеогенній пухлині ознак клітинного атипизму: атипова форма клітин, ядерний поліморфізм та гіперхромність, поліплоїдія та анеуплоїдія, велика частота мітозів, ознаки патології мітозу — дає підстави розглядати її як ОС [6, 13, 15]. Цілком ймовірно, що існують поодинокі випадки ОС, описані як злоякісна ОБ, які утворились внаслідок малігнізації доброякісної або клінічно агресивної ОБ.

Відомо, що серед загальної кількості ОС є нозологічні одиниці різного ступеня злоякісності [9, 13, 26]. Як свідчить аналіз випадків малігнізованих ОБ, їхня клінічна поведінка відповідає ОС низького ступеня, що рецидивують після неповного видалення осередку, але доволі пізно метастазують [15, 21, 24]. Втім, окремі випадки ОС, які наведено в літературі і нагадують ОБ, демонструють властивий ОС високого ступеня злоякісності перебіг [6]. Глибинні причини такої розбіжності основних властивостей остеогенних пухлин (остеоїд-остеоми, остеобластоми, остеосаркоми) сьогодні залишаються остаточно нез'ясованими.

## Висновки

1. ОБ — доволі рідкісна справжня остеогенна пухлина, яка клінічно перебігає як активна або

агресивна, з ознаками місцеводеструктивного росту та має схильність до рецидивування у разі неповного видалення, але дуже рідко піддається малігнізації.

2. ОБ доволі часто стає предметом складних диференційно-діагностичних рішень, які можливі лише із застосуванням і клініко-візуалізувальних, і гістологічних методів, з пріоритетом останнього.
3. Серед нозологічних одиниць, з якими слід проводити диференційну діагностику ОБ: остеїдо-остеома, осифікувальний періостит, хронічний остеомієліт (кортикаліт-періостит), центральна остеосаркома низького ступеня злжкисності, що нагадує остеобластома.

### Література

1. Баева А.В. Морфологическая диагностика остеобластомы у детей с позиций ранней онкологической патологии / А.В. Баева // *Арх. патол.* — 1993. — № 3. — С. 62–66.
2. Виноградова Т.П. Опухоли костей / Т.П. Виноградова. — М.: Медицина, 1973. — 336 с.
3. Гигантоклеточные пролиферативные поражения костей / В.В. Григоровский, А.П. Крись-Пугач, Р.В. Лучко и соавт. // *Ортопед. травматол.* — 2001. — № 1. — С. 120–127. — ISSN 0030-5987.
4. Нейштадт Э.Л. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей / Э.Л. Нейштадт, А.Б. Маркочев. — С-Пб.: ФОЛИАНТ. — 2007. — 341 с.
5. Сак Н.Н. Остеоид-остеома и остеобластома — общность и различие процессов / Н.Н. Сак, В.Ф. Трубников, Е.Я. Панков // *Ортопед. травматол.* — 1976. — № 12. — С. 38–44. — ISSN 0030-5987.
6. Osteosarcoma resembling osteoblastoma / F. Bertoni, K.K. Unni, R.A. McLeod, D.C. Dahlin // *Cancer.* — 1985. — Vol. 55, № 2. — P. 416–426.
7. Osteoblastoma of the spine / S. Boriani, R. Capanna, D. Donati et al. // *Clin. Orthop. Rel. Res.* — 1992. — № 278. — P. 37–45.
8. Brien E.W. Florid reactive periostitis ossificans of the proximal aspect of the tibia: a lesion that must be distinguished from osteosarcoma / E.W. Brien, Ch.A. Zahiri, J.M. Mirra // *J. Bone Joint Surg.* — 1999. — Vol. 81-A, № 7. — P. 1002–1007.
9. Dorfman H.D. Bone Tumors / H.D. Dorfman, B. Czerniak. — St. Louis: Mosby, 1998. — 1261 p.
10. Dorfman H.D. Borderline osteoblastic tumors: problems in the differential diagnosis of aggressive osteoblastoma and low-grade osteosarcoma / H.D. Dorfman, S.W. Weiss // *Semin. Diagn. Pathol.* — 1984. — Vol. 1. — P. 215–234.
11. Franchi A. Immunohistochemical detection of c-fos and c-jun expression in osseous and cartilaginous tumours of the skeleton / A. Franchi, A. Calzolari, G. Zampi // *Virchows Arch (B).* — 1998. — Vol. 432. — P. 515–519.
12. Healey J.H. Osteoid Osteoma and Osteoblastoma. Current concepts and recent advances / J.H. Healey, B. Ghelman // *Clin. Orthop.* — 1986. — № 204. — P. 76–85.
13. Inwards C.Y. Bone Tumors / C.Y. Inwards, K.K. Unni // *Diagnostic Surgical Pathology / S.S. Sternberg.* — 3-rd ed. — Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999. — Vol. 1. — P. 263–315.
14. Jaffe H.L. Tumors and Tumorlike Conditions of the Bones and Joints / H.L. Jaffe. — Philadelphia: Lea and Febiger, 1958. — 629 p.
15. Osteoblastoma: clinicopathologic study of 306 cases / D.R. Lucas, K.K. Unni, R.A. McLeod et al. // *Hum. Pathol.* — 1994. — Vol. 25. — P. 117–134.
16. Malcolm A.J. Osteoblastoma / A.J. Malcolm, A.L. Schiller, R. Schneider-Stock // *Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone / Ch.D.M. Fletcher, K.K. Unni, F. Mertens.* — Lyon: IARC Press, 2002. — P. 262–263.
17. Merryweather R. Malignant transformation of osteoblastoma / R. Merryweather, J.H. Middlemiss, N.G. Sanerkin // *J. Bone Joint Surg.* — 1980. — Vol. 62-B, № 3. — P. 381–384.
18. Mirra J.M. Bone Tumors: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations / J.M. Mirra. — Philadelphia: Lea & Febiger, 1989. — 1831 p.
19. Mitchell M.L. Metastatic and pseudomalignant osteoblastoma: a report of two unusual cases / M.L. Mitchell, L.V. Ackerman // *Skeletal Radiol.* — 1986. — Vol. 15. — P. 213–218.
20. A unique multifocal osteoblastoma-like tumor of the bones of a single lower extremity. Report of a case / J.X. O'Connell, D.J. Rosenthal, H.J. Mankin et al. // *J. Bone Joint Surg.* — 1993. — Vol. 75-A, № 4. — P. 597–602.
21. Osteoid-osteoma transforming to aggressive (low grade malignant) osteoblastoma: a case report and literature review / H.S. Pieterse, B. Vernon-Roberts, D.S. Paterson et al. // *Histopathology.* — 1983. — Vol. 7, № 5. — P. 789–800.
22. Genetic instability in osteoblastic tumors of the skeletal system / K. Radig, R. Schneider-Stock, U. Mittler et al. // *Pathol. Res. And Pract.* — 1998. — Vol. 194. — P. 669–677.
23. Resnick D. Tumors and tumorlike lesions of bone: imaging and pathology of specific lesions / D. Resnick, M. Kyriakos, G.D. Greenway // *Diagnosis of bone and joint disorders / D. Resnick.* — 3-rd ed. — Philadelphia: Saunders, 1995. — Vol. 6. — P. 3628–3938.
24. Schajowicz F. Malignant osteoblastoma / F. Schajowicz, C. Lemos // *J. Bone Joint Surg.* — 1976. — Vol. 58-B, № 2. — P. 202–211.
25. Schajowicz F. Tumors and Tumorlike Lesions of Bone. Pathology, Radiology and Treatment / F. Schajowicz. — Berlin: Springer, 1994. — 649 p.
26. Tumors of the Bones and Joints / AFIP Atlas of Tumor Pathology / Unni K.K., Inwards C.Y., Bridge J.A. et al. — 4-th Ser., Fasc. 2 — Silver Spring: ARP Press, 2005. — 399 p.