

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВАРИАНТОВ СТРОЕНИЯ ГИГАНТОКЛЕТОЧНОЙ ОПУХОЛИ КОСТЕЙ

М.Ю. Зайцева, Ф.Ю. Засульский

ФГУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р.Вредена Росмедтехнологий»,
директор – д.м.н. профессор Р.М. Тихилов
Санкт-Петербург

В результате сопоставления гистологической картины с клинико-рентгенологическими данными и отдаленными результатами лечения у 101 больного обозначены морфологические критерии гигантоклеточной опухоли с различным типом течения. Полученные данные способствуют более продуктивному сотрудничеству патоморфологов и оперирующих хирургов и в дальнейшем могут быть использованы для составления алгоритма определения объема оперативного вмешательства и тактики лечения.

Ключевые слова: гигантоклеточная опухоль, морфологические исследования.

The morphological criteria of giant cell tumor and the different ways of the run of the disease were designated as the result of collation between the histopathologic feature with the clinicoradiographic dates and the long-term results of treatment of 101 of patients. These findings promote a better collaboration of pathologist and surgeons. In future these results could be used for creating an algorithm of determination of the surgery extent and treatment approach.

Key words: giant cell tumor, morphological study.

В большинстве случаев гигантоклеточная опухоль костей (ГКО) отличается довольно благоприятным течением, однако обладает способностью к рецидивированию и метастазированию. Иначе говоря, опухоль имеет свойства злокачественных новообразований [1]. В международной гистологической классификации костных опухолей ГКО рассматривается как потенциально злокачественная. Ряд авторов обозначают ее как опухоль низкой степени злокачественности [2, 3].

Несмотря на многочисленные попытки выявить гистологические признаки ГКО, имеющие прогностическое значение, до настоящего времени не существует микроскопических критериев, позволяющих судить о возможности злокачественного течения опухолевого процесса [5].

По строению ГКО принято подразделять на два варианта: с типичным гистологическим строением и с признаками злокачественности [1]. Однако такая градация опухолевого процесса не удовлетворяет практикующих хирургов, перед которыми стоит задача определения объема оперативного вмешательства и тактики дальнейшего наблюдения и лечения пациентов.

Цель исследования – в сопоставлении гистологической структуры ГКО с клинико-рентгенологическими данными и отдаленными результатами лечения определить морфологические критерии, пригодные для суждения о характере

течения опухолевого процесса и имеющие прогностическое значение.

Проведен анализ клинико-рентгенологических исследований в сопоставлении с гистологической картиной послеоперационного и биопсийного материалов от 101 больного, оперированного по поводу ГКО в РНИИТО им. Р.Р. Вредена в последние 10 лет. Возраст больных колебался от 15 до 67 лет с преобладанием пациентов третьего-четвертого десятилетий жизни (63,4%). Опухоль в два раза чаще обнаруживалась у женщин (69,3%), чем у мужчин (30,7%). Распределение процесса по локализации представлено на рисунке 1.

При обработке костного фрагмента, поступившего из операционной, мы фотографировали макропрепарат и производили распили кости через очаг опухолевого поражения, соответственно проекции, определявшейся по рентгенограмме. Спил толщиной 0,5 см делили на фрагменты и маркировали для составления топографической схемы. Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Костные фрагменты декальцинировали в 10% азотной кислоте. После традиционной проводки и заливки в парафин изготавливали серийные срезы толщиной 8 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и по ван Гизону. Микроскопическое исследование проводили с помощью светового микроскопа МИКМЕД-2 с увеличением в 28, 70, 140 и 280 раз. Визуализацию

и оптическое изображение микрообъектов производили с помощью аппаратно-программного комплекса «ВидеоТесТ Морфология», в состав которого входят: микроскоп проходящего света, цветная система ввода высокого разрешения, компьютер и принтер, специализированное программное обеспечение. Оценивали тканевые структуры и клеточный состав опухоли, митотическую и макрофагальную активность, взаимоотношение опухоли с окружающими тканями.

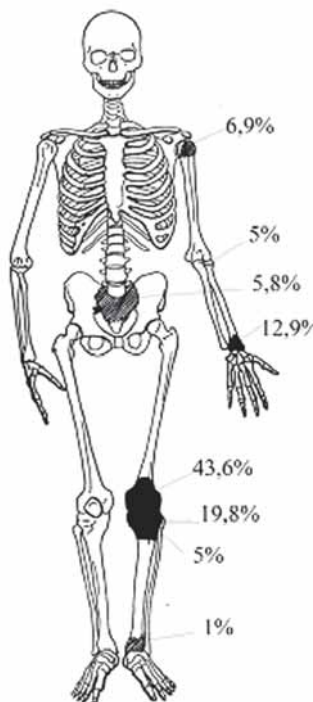


Рис. 1. Схематическое изображение локализации ГКО у исследованных пациентов

По итогам сопоставления гистологической картины ГКО с клинико-рентгенологическими данными, динамикой развития опухоли и отдаленными результатами лечения (длительностью более 5–15 лет) ГКО типичного строения была разделена по характеру течения на следующие группы: с доброкачественным течением, с исходом в кисту, с признаками активного роста и с признаками малигнизации (рис. 2).

Такое деление позволило нам выделить характерные макроскопические и гистологические признаки для каждой группы. Так, с доброкачественным течением ГКО под нашим наблюдением находилось 30 больных. Для ГКО этого типа характерно длительное развитие заболевания (1–6 лет с момента появления первых клинико-рентгенологических признаков). Процесс не распространялся за пределы костного органа, в большинстве случаев занимал не более $\frac{2}{3}$ объема метаэпифиза. После экскохлеации ГКО с замещением дефекта аллотрансплантантом или костным цементом рецидив развился лишь в одном случае (3%), был связан с нерадикальным удалением опухоли. При этом гистологическая структура опухоли в рецидиве не отличалась от первоначальной.

Макроскопически опухолевая ткань мягкоэластичной консистенции, замещавшая губчатое вещество, имела пестрый вид: участки бурого и желтого цветов чередовались с очагами серо-красного и темно-красного цветов и кистами разного размера, заполненными кровью или прозрачной желтоватой жидкостью (рис. 3 а). Клеточный состав ГКО с доброкачественным течением соответствовал стандартной картине. Он был представлен двумя компонентами: одноядерным и многоядерным. Среди одноядерных преобладали клетки округлой формы со светлыми ядрами, образующие скопления. Веретеновидные клетки были немногочисленны, формировали разрозненные пучки.

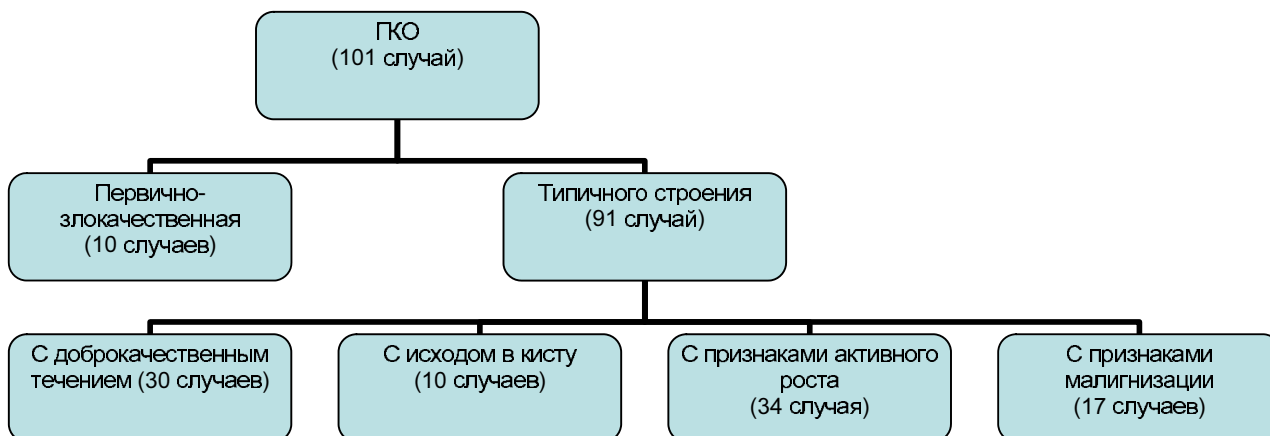


Рис. 2. Схема деления ГКО на группы по типу течения

При ГКО с доброкачественным течением митозы в одноядерных клетках либо вообще не встречались, либо они были единичными, типичными, обнаруживались в 1–2 из всех препаратов, сделанных с продольного среза опухоли. Присутствие в опухолевой ткани бурых и желтых участков окрашивания обусловлено содержанием в ней скопленных гемосидерина и ксантомных клеток.

Крупные многоядерные клетки были равномерно рассеяны по всей опухолевой ткани, имели сглаженные ровные контуры, не проявляли выраженной макрофагальной активности (рис. 3 б).

Наряду с сосудистым кровоснабжением в ГКО имела место межклеточная циркуляция крови, сопровождавшаяся нарушением кровообращения в виде очагов застоя. В участках эритроцитарного «заболачивания» опухолевые клетки гибли, вокруг них образовывалась фиброзная капсула с формированием кист разного размера, заполненных кровью или белковыми массами. В стенках кист зачастую определялись реактивные остеобласты.

При большой величине участков нарушения кровообращения в опухоли кисты имеют крупные размеры, порой занимая почти весь ее объем (рис. 4 а). Формирование кисты на месте ГКО – наиболее благоприятный из вариантов развития опухоли, хотя нередко осложняется патологическим переломом. Нами наблюдалось 10 случаев развития кисты из ГКО. Гистологическим отличием от кистозных изменений костей прочего генеза (аневризмальная, солитарная, посттравматическая, дегенеративная костные кисты) в стенке кист, сформированных на месте новообразования, были обнаружены участки ГКО типичного строения (рис. 4 б). Ни в одном из случаев после заполнения просвета полости аллотрансплантатом не наблюдалось рецидивирования.

Менее благоприятным вариантом развития ГКО является ее активный рост.

В нашем наблюдении имелось 34 подобных случая. В последние 5 лет наблюдается возрастание количества данного типа течения ГКО. Факторами, провоцировавшими рост опухоли, служило неправильное лечение при ошибочной диагностике: прием БАД, нестероидных противовоспалительных препаратов, внутрисуставные инъекции гидрокортизона, применение УВЧ, электрофореза с гидрокортизоном, тепловых процедур. Другими причинами, способствовавшими прогрессированию опухолевого процесса, являлись активное солнечное или ультрафиолетовое облучение, беременность и лактация. Длительность развития процесса с момента первых клинических и рентгенологических признаков в большинстве случаев составля-

ла 4–8 месяцев. За это время очаг опухоли занимал от $\frac{3}{4}$ до полного поперечника метаэпифиза. В большинстве случаев опухоль разрушала кортикальную пластинку и формировала мягкотканый компонент, отграниченный фиброзной капсулой или костной скорлупой.

Макроскопически на разрезе опухолевая ткань отличалась однородной мягкоэластичной консистенцией, имела красно-желтый или красно-бурый цвет с белыми прослойками. Кисты были мелкими или отсутствовали. В отдельных случаях опухолевая ткань имела однородную структуру и бело-розовый цвет (рис. 5 а). Гистологически наряду с участками, соответствующими картине обычной ГКО, в периферических отделах мы видели повышение клеточности и формирование веретенновидными клетками переплетающихся пучков (рис. 5 б). В одноядерных клетках количество правильных митозов в отдельных препаратах увеличивалось до 1–3 в некоторых полях зрения. Отмечалось возрастание фагоцитарной активности гигантских клеток. Имело место врастание опухолевой ткани в костный мозг, в отграничивающую капсулу, а также прорастание по связке в полость сустава.

В данной группе наблюдений значительно возрастало рецидивирование опухолевого процесса. После операции краевой резекции очага повреждения, экскохлеации с замещением дефекта костным аллотрансплантатом или субхондральным эндопротезированием костным цементом с армированием рецидивы развивались в 10 (29,4%) случаях через 2–24 месяца. У троих из этих больных рецидивирование было неоднократным, при этом в каждом из следующих рецидивов опухолевая ткань выглядела более агрессивной, а в одном случае в третьем рецидиве проявились признаки озлокачествления.

Еще более неблагоприятным вариантом развития ГКО типичного строения является ее малигнизация. Озлокачествление гигантоклеточной опухоли наблюдалось у 17 пациентов. У пятерых из них (29,4%) малигнизация развивалась в рецидивах опухоли, в девяти (52,9%) случаях – после проведенной рентгено-радиотерапии. У двух (11,8%) пациентов причинами, провоцировавшими малигнизацию, являлись физиотерапевтическое лечение, тепловые процедуры и применение внутрисуставных инъекций кортикостероидов. У одного (5,9%) больного озлокачествление ГКО произошло через четыре года после обнаружения опухоли при отсутствии лечения.

Признаки активного прогрессирования процесса появлялись за 2–3 месяца до операции. За это время наблюдалось быстрое увеличение размеров очага с разрушением кости и формированием массивного мягкотканного компонента.

Макроскопически в ткани ГКО были обнаружены участки саркоматозного вида плотно-эластичной консистенции бело-розового цвета (рис. 6 а). Микроскопически наряду с участками опухоли обычного строения были обнаружены массивные разрастания опухолевой ткани, обладающей чертами злокачественности. В ней имелись участки формирования полиморфными одноядерными веретеновидными клетками муаровых структур. Среди них встречались скопления компактных остеобластоподобных клеток с эксцентрически расположенными ядрами. В одноядерных клетках наблюдалось значительное возрастание количества митозов, в том числе патологических (до 5–7 в большинстве полей зрения) (рис. 6 б). Отмечалось уменьшение количества и размеров гигантских клеток. На отдельных участках опухоль соответствовала фибросаркоме, а в зоне патологического перелома или контакта опухоли с надкостницей имелись очаги патологического остеогенеза. Опухоль обладала инфильтрирующим ростом в прилежащие мягкие ткани с формированием очагов-отсевов, в сосудах встречались эмболы опухолевых клеток.

Помимо озлокачествленных ГКО, нами наблюдалось 10 случаев первично-злокачественных опухолей. В нашем исследовании обнаружено преобладание локализации злокачественной ГКО в верхней конечности: в пяти случаях (50%) процесс развивался в плечевой, в четырех (40%) – в лучевой, и лишь в одном – в бедренной кости. Упоминаний о травме в анамнезе у этих больных не отмечено. Шестерым больным ввиду неправильной диагностики патологического процесса проводили физиотерапевтическое лечение с применением гидрокортизона, дипроспана, дипролива, УВЧ, местного тепла. У одной больной развитие опухоли совпало с беременностью.

С момента появления первых жалоб и минимальных рентгенологических проявлений длительность заболевания составляла 3–8 месяцев. За этот период наблюдалось полное разрушение опухоли поперечника метаэпифиза с распространением на диафиз и формированием массивного мягкотканного компонента.

Макроскопически опухоль имела саркоматозный вид: была плотно-эластичной консистенции бело-розового цвета с красными и желтыми очажками, в отдельных случаях имелись мелкие кисты (рис. 7 а). Гистологическая картина соответствовала таковой в участках малигнизации ГКО. Количество митозов составляло до 10 в поле зрения, с преобладанием патологических. В одной и той же опухоли встречались участки, напоминавшие фибросаркому, гистиоцитому, а также очажки патологического остеогенеза. После радикального удаления опухолевого очага у шестерых больных

через 2–7 месяцев развивались местные рецидивы. У двух из них в рецидивах опухоли наблюдалась трансформация ГКО в остеогенную саркому, у двоих в этот период были обнаружены метастазы в легких, двум больным выполнена ампутация конечности. Двое умерли. Судьба остальных пока неизвестна из-за короткого срока наблюдения.

Отдельно нами проанализирована группа больных, которым в предоперационном периоде был проведен курс лучевой терапии (рис. 8). Эта группа составила 18 больных. Только в пяти из исследованных случаев (27,8%) наблюдался регресс опухолевого процесса с фиброзированием и некрозом опухолевой ткани. В четырех случаях (22,2%) наряду с очаговым некрозом и проявлениями лечебного патоморфоза опухолевой ткани в виде умеренного клеточного полиморфизма были выявлены признаки агрессивного роста. В остальных 9 случаях (50%) происходило озлокачествление опухолевого процесса, причем, в четырех из исследуемых случаев наблюдалась трансформация ГКО: в двух случаях – в остеогенную саркому, в одном случае – в фибросаркому и в одном случае – в злокачественную фиброзную гистиоцитому.

Приведенные данные свидетельствуют о наличии довольно высокой вероятности озлокачествления ГКО под влиянием лучевой терапии. Необходимо учитывать завышенность доли неблагоприятного воздействия лучевой терапии на ГКО в нашем наблюдении ввиду того, что в РНИИТО им. Р.Р. Вредена поступают лишь те пациенты, у которых развиваются осложнения при ее применении. Тем не менее, по данным американских ученых, риск злокачественной трансформации у облученных ГКО составляет более 20% [4].

Таким образом, в результате исследования нами обозначены клиничко-морфологические признаки ГКО с различными типами течения. ГКО с доброкачественным течением и с развитием в кисту являются благоприятными, при них не наблюдается рецидивирования патологического процесса после экскохлеации, однако процесс может осложняться патологическим переломом пораженного сегмента. Десятилетняя выживаемость пациентов составляет 100%. ГКО с признаками активного роста отличаются высокой вероятностью (до 30%) рецидивирования после экскохлеации с более агрессивным течением и возможностью малигнизации в каждом последующем рецидиве. Пяти- и десятилетняя выживаемость у пациентов составляет 100%. Причинами, провоцировавшими агрессивный рост опухоли и ее озлокачествление, являются физиотерапевтическое лечение, применение кортикостероидов, активное солнечное облучение, беременность и лактация, длительное отсутствие лечения опухоли, а также лучевая терапия опухолевого очага.

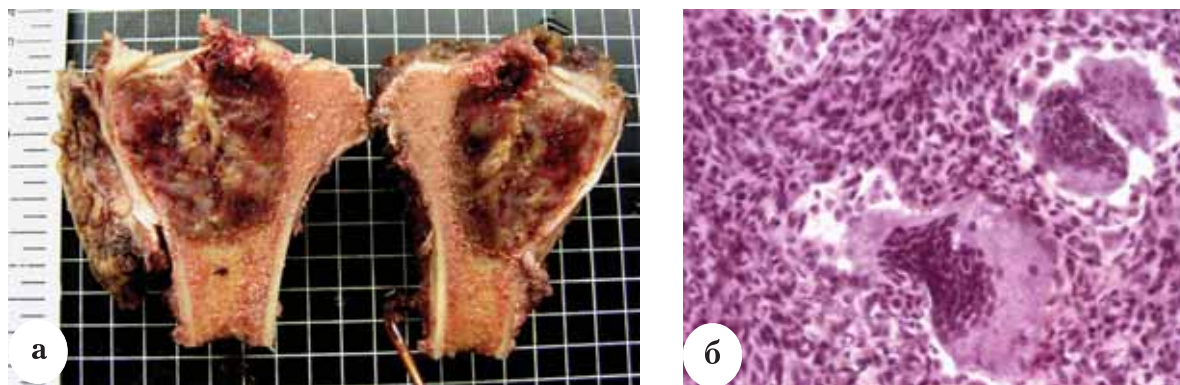


Рис. 3. ГКО большеберцовой кости с доброкачественным течением: а – распил макропрепарата; б – микроскопическая картина. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$

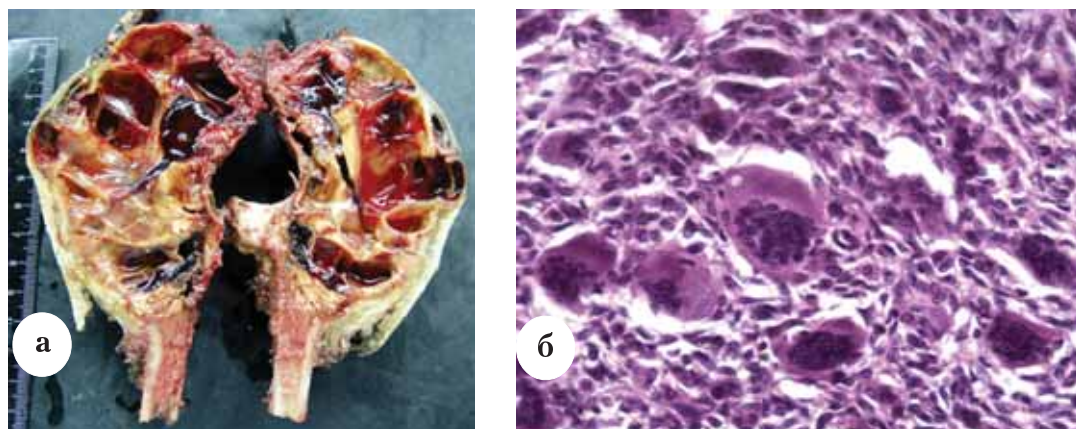


Рис. 4. ГКО локтевой кости с исходом в кисту: а – распил макропрепарата; б – участки опухоли типичного строения в стенках кист. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$

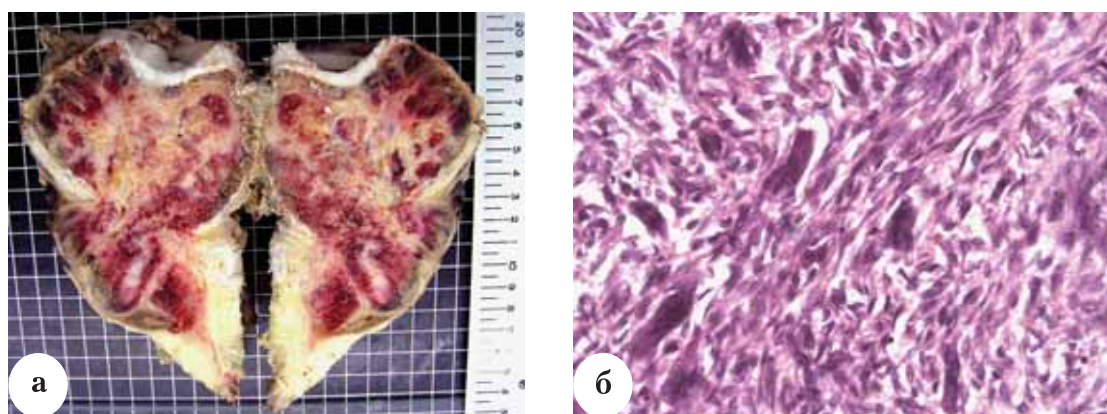


Рис. 5. ГКО большеберцовой кости с активным ростом: а – распил макропрепарата; б – густо расположенные веретеновидные клетки формируют вихревые потоки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$

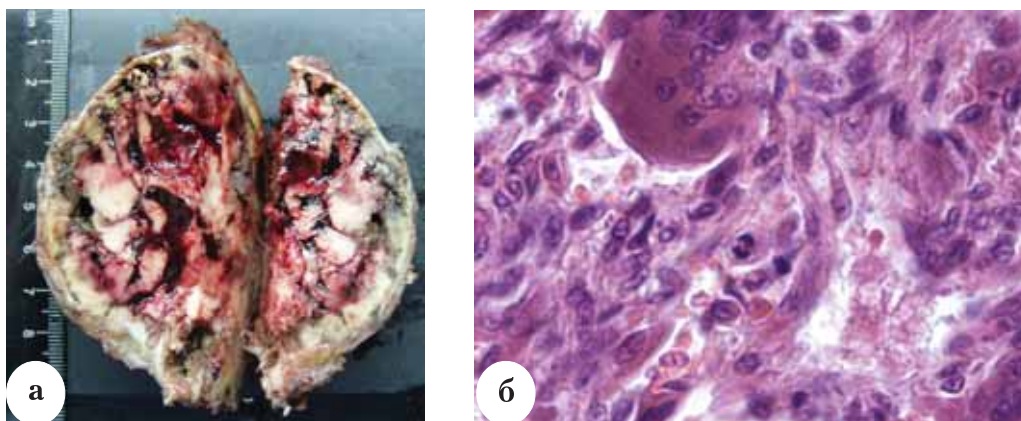


Рис. 6. Малигнизироанная ГКО плечевой кости: а – участки саркоматозного вида в ткани ГКО; б – большое количество митозов, в том числе патологических, в полиморфных одноядерных клетках. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

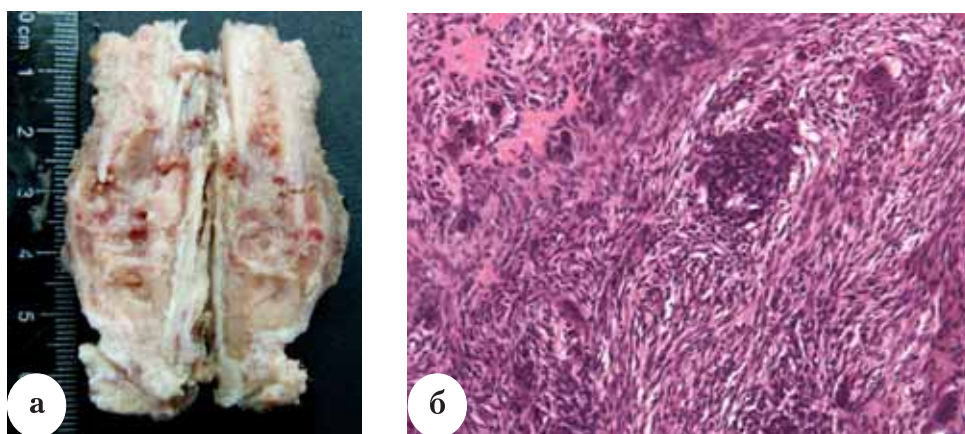


Рис. 7. Злокачественная ГКО локтевой кости: а – саркоматозный вид опухолевой ткани; б – муаровые структуры и участки остеогенеза в опухоли. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 20$

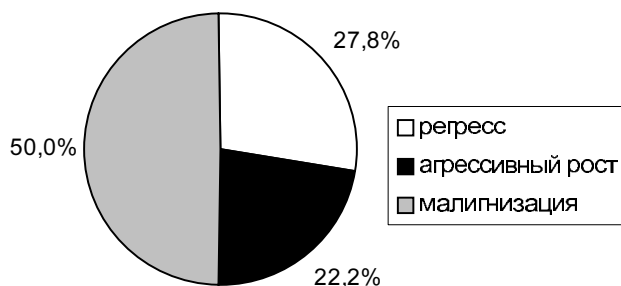


Рис. 8. Оценка эффективности лучевой терапии при ГКО

Первично-злокачественная и малигнизироанная ГКО отличаются наиболее агрессивным типом течения. Даже после сегментарной резекции очага с эндопротезированием они рецидивируют в 40% случаев. Двухлетняя выживаемость составляет 70%.

Ввиду большого разнообразия клеточно-тканевых структур в разных участках ГКО характеризовать патологический процесс по биопсийному материалу невозможно. Детализация его особенностей производится при обработке послеоперационного материала с исследованием всего продольного среза опухоли или большого количества фрагментов из разных участков, а также прилежащих мягких тканей и костного мозга в месте опиления. Уточненные данные должны учитываться лечащим врачом для планирования дальнейшего наблюдения и тактики лечения в послеоперационном периоде.

Выявление морфологических характеристик опухоли с разным типом течения способствует более продуктивному сотрудничеству патоморфологов и лечащих хирургов, они в дальнейшем могут быть использованы для составления алгоритма определения объема оперативного вмешательства и тактики лечения.

Литература

1. Нейштадт, Э.Л. Гигантоклеточная опухоль костей / Э.Л. Нейштадт, А.Б. Маркочев // Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. — СПб., 2007. — С. 136 — 144.
2. Некачалов, В.В. Гигантоклеточная опухоль (остеокластома) / В.В. Некачалов // Патология костей и суставов. — СПб., 2000. — С. 240 — 245.
3. Проценко, В.В. Тактика лечения больных злокачественной гигантоклеточной опухолью кости / В.В. Проценко // Вісн. ортопедії, травматол., протезування. — 2004. — № 1. — С. 42 — 45.
4. McCarthy, E.F. Giant cell tumor of bone / E.F. McCarthy, F.J. Frassica // Pathology of bone and joint disorders with clinical and radiographic correlation. — Philadelphia etc., 1998. — P. 252 — 256.
5. Sanezkin, N. Malignance, aggressive and recurrent in giant-cell tumor of bone / N. Sanezkin // Cancer. — 1980. — Vol. 46. — P. 1641 — 1649.

Контактная информация:

Зайцева Марина Юрьевна — к.м.н. научный сотрудник экспериментально-морфологического отделения

e-mail: marzai56@yandex.ru;

Засульский Филипп Юрьевич — к.м.н. ведущий научный сотрудник отделения нейроортопедии и костной онкологии.

THE MORPHOLOGICAL FEATURES OF VARIANTS OF GIANT CELL TUMOR STRUCTURE

M.Yu. Zaytseva, Ph.Yu. Zaslusky