

САРКОМЫ КОСТЕЙ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ, ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Д. Е. Мацко

Необходимо подчеркнуть, что без участия квалифицированного рентгенолога диагностическая задача, стоящая перед клиническим патологом, становится трудновыполнимой, а порой и невозможной.

I. Классификация

Две основные современные классификации (ВОЗ и AFIP), которыми пользуются по обе стороны Атлантики, мало чем отличаются друг от друга [8, 9]. Так, если в первой за основу принят гистогенетический принцип, то во второй, при его сохранении, все новообразования костей изначально подразделяются на доброкачественные и злокачественные. При этом все основные нозологические единицы и их подвиды сохраняются в обеих классификациях.

В последней классификации ВОЗ опухолей костей (и опухолевидных поражений) в рамках рассматриваемой проблемы насчитывается свыше 20 нозологических единиц [9]:

- Опухоли хрящевой ткани
 - Хондросаркома
 - Центральная, первичная и вторичная
 - Периферическая (периостальная)
 - Дедифференцированная
 - Мезенхимальная
 - Светлоклеточная
- Опухоли костной ткани
 - Остеосаркома
 - Обыкновенная
 - Хондробластическая
 - Фибробластическая
 - Остеобластическая
 - Телеаниоэктатическая
 - Мелкоклеточная
 - Центральная низкой степени злокачественности
 - Вторичная
 - Параостальная
 - Периостальная
 - Поверхностная высокой степени злокачественности
- Фиброзные опухоли
 - Фибросаркома
- Фиброгистиоцитарные опухоли
 - Злокачественная фиброзная гистиоцитома
- Саркома Юинга / ПНЭО
- Опухоли кроветворной ткани
 - Плазмоцитома (миелома)
 - Злокачественная лимфома
- Гигантоклеточная опухоль
 - Озлокачествленная гигантоклеточная опухоль
- Опухоли хорды
 - «Дедифференцированная» (саркоматоидная) хордома
- Сосудистые опухоли
 - Ангиосаркома
- Гладкомышечные опухоли
 - Лейомиосаркома
- Опухоли из жировой ткани
 - Липосаркома

II. Гистологическое строение

Детальному морфологическому анализу этих заболеваний посвящены крупные главы в монографиях и солидные, весьма объемные руководства [3-6]. Очевидно, что в обозначенных рамках рассмотреть все нюансы опухолевой патологии костей невозможно. Здесь мы приведем лишь основные необходимые клиницисту сведения, преследуя лишь одну цель – упростить по мере возможности взаимодействие клинициста, рентгенолога и патолога, дав им возможность «говорить на одном языке».

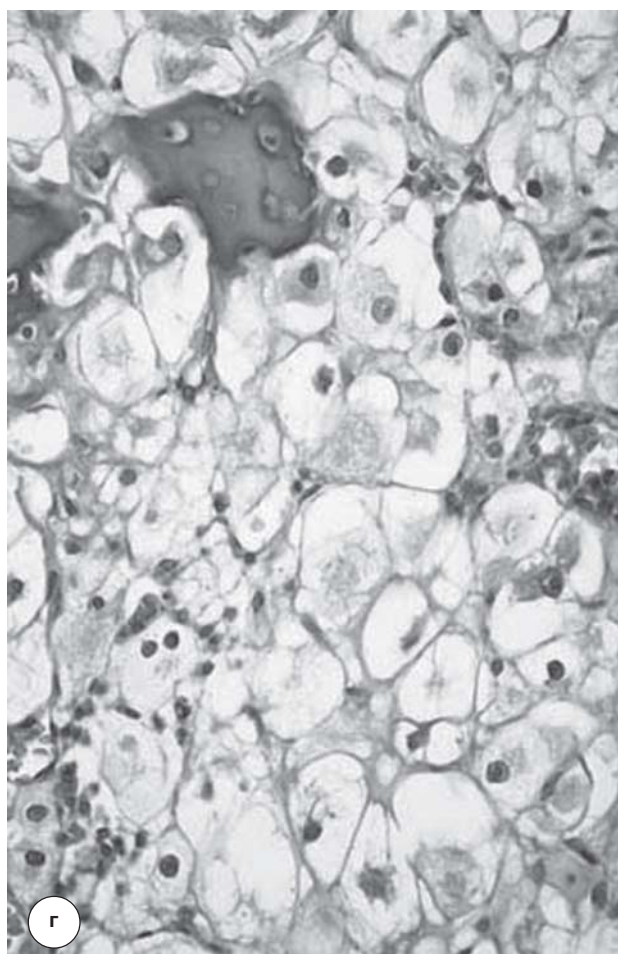
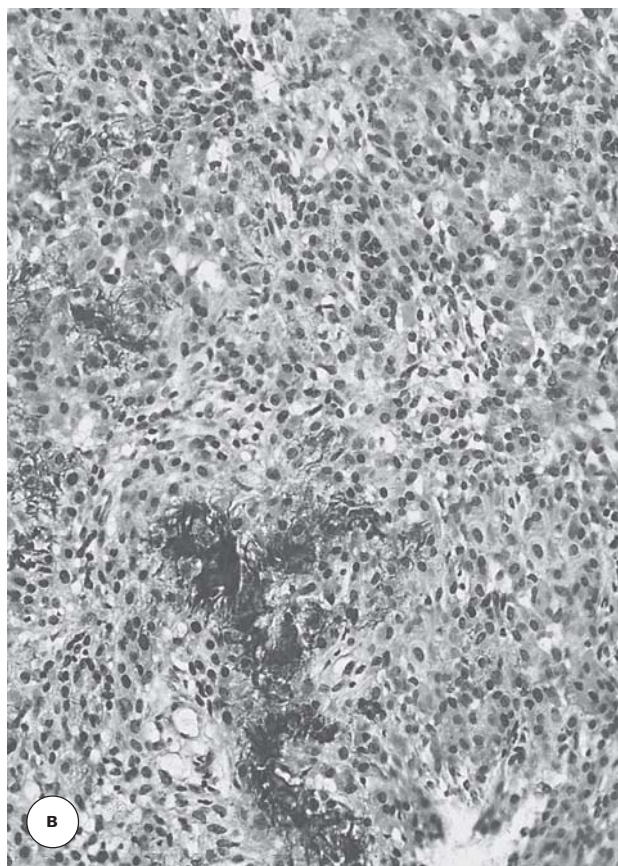
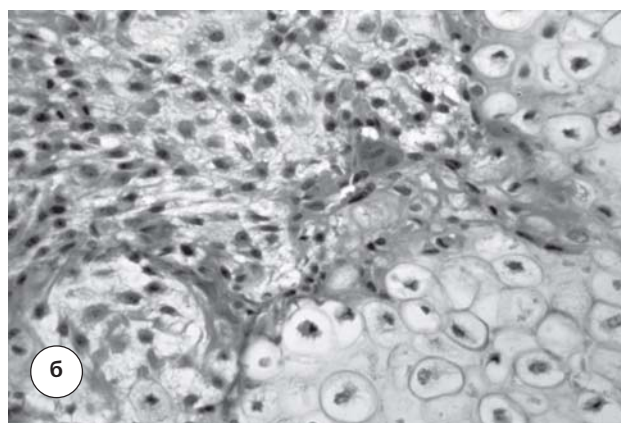
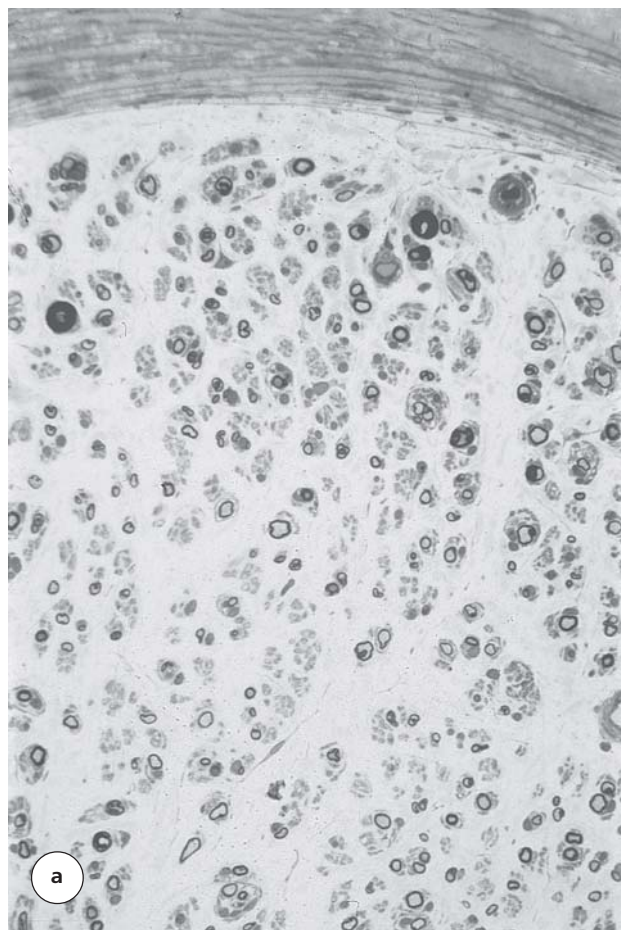


Рис.1. Хондросаркома.
а – свода черепа; б – дедифференцированная;
в – мезенхимальная; г – светлоклеточная.

Хондросаркома – гетерогенная группа злокачественных опухолей с дифференцировкой в сторону гиалинового хряща. В опухоли могут встречаться участки миксоматоза, обызвествления и оссификации (рис. 1).

Центральная хондросаркома (типичная, классическая) может быть первичной и вторичной (возникающей на фоне доброкачественных предшественников, таких как остеохондрома, хондроматоз или энхондрома, а также при болезни Оллиера и синдроме Марфуччи). Опухоль располагается в костномозговом пространстве («центрально») и гистологически построена из неправильной формы хрящевых долек, различных по размеру и форме. Дольки могут разделяться фиброзной тканью или костными балками. Характерны гиперклеточность, атипия хондроцитов, содержащих увеличенные, гиперхромные ядра. Нередки двоядерность и миксидные изменения. По степени злокачественности (G) выделяют три варианта в зависимости от степени выраженности клеточности, размера ядер, гиперхроматоза, размера ядер, выявляемости митозов, наличия некрозов.

Периферическая (периостальная) хондросаркома, как видно из ее названия, развивается не в костномозговой полости, а на поверхности кости. Ее гистологическое строение идентично вышеописанному центральному варианту.

Дедифференцированная хондросаркома хорошо раскрывает свою морфологическую суть через синоним – хондросаркома с дополнительным мезенхимальным компонентом. Под микроскопом эта опухоль выглядит как сочетание хорошо дифференцированной хрящевой опухоли (энхондрома, хондросаркома низкой степени злокачественности), тесно связанной с высокозлокачественной нехрящевой саркомой (чаще – злокачественная фиброзная гистиоцитома, реже – остео-, фибро-, рабдомиосаркома).

Мезенхимальная хондросаркома редко встречающаяся бикомпонентная опухоль, состоящая из недифференцированных округлых мелких клеток (похожих на саркому Юинга!) и островков хорошо дифференцированного гиалинового хряща (которые служат основным дифференциально-диагностическим отличием от саркомы Юинга, так как ИГХ в этом случае не специфична).

Светлоклеточная хондросаркома микроскопически построена из полей светлых клеток (иногда с розовой цитоплазмой, похожих на хондробласты), расположенных вокруг гиалинового хряща разной степени зрелости (возможно с обызвествлением и/или оссификацией), и может включать в себя фокусы хондросаркомы низкой степени злокачественности, woven кости, многоядерных гигантских клеток, похожих на остеокласты и зоны, похожие на аневризмальную костную кисту.

Остеосаркома – наиболее частая первичная злокачественная опухоль костей, более характерная для лиц молодого возраста (60 % – до 25 лет), чаще поражающая лиц мужского пола, характерной особенностью которой является продукция опухолевыми клетками остеоида. В 91 % случаев поражается метафиз длинных трубчатых костей.

Классическая (conventional) остеосаркома может быть построена из самых разнообразных клеток: веретенновидных, резко анапластических полиморфных, эпителиоидных, похожих на плазматические, овальных, мелких круглых, светлых, одно- и многоядерных гигантских (рис. 2). В большинстве случаев имеет место сочетание двух и более клеточных типов. Гистологический диагноз остеосаркомы базируется прежде всего на адекватной идентификации остеоида. Последний под микроскопом представляет собой плотную розовую аморфную межклеточную массу, которую в первую очередь необходимо дифференцировать с фибрином и амилоидом, что представляет известные трудности.

Классическая остеосаркома может продуцировать то или иное количество хряща и /или соединительной ткани. На основании характера того или иного матрикса классическая остеосаркома подразделяется на хондробластическую, фибробластическую и остеобластическую.

Хондробластическая остеосаркома имеет хондроидный матрикс, представленный гиалиновым хрящом, располагающимся между нехрящевыми элементами. Фибробластическая остеосаркома из-за своей веретенноклеточности весьма схожа с фибросаркомой и отличается от последней лишь наличием минимального количества остеоида. В остеобластической остеосаркоме матрикс представлен остеоидом и костью (склеротический вариант). Кроме этого имеются многочисленные подвиды классической остеосаркомы (похожая на остеобластому, схожая с хондромиксоидной фибромой, светлоклеточная, богатая гигантскими клетками и пр.), но все они являются разновидностями трех основных вышеописанных вариантов. ИГХ-исследование при остеосаркоме ограничено. Оно помогает при необходимости исключения других опухолей, однако часто используемые CD99, остеокальцин или остеоонектин не являются абсолютными маркерами. Помимо всего прочего, иммуногистохимическая диагностика остеогенных сарком во многом теряет смысл из-за частой экспрессии в них цитокератинов и гладкомышечного актина. Приведенные дифференциально-диагностические таблицы (табл. 1-4) в известной мере (преимущественно методом исключения) могут способствовать адекватной диагностике остеогенных сарком.

Кроме классической среди остеосарком различают телеаниоэктатическую, имеющую в своем составе полости, либо заполненные кровью, либо запустевшие. Эти полости могут симулировать аневризмальные кисты, однако их стенки не имеют эндотелиальной выстилки, вместо которой определяются многоядерные клетки, а в септах, отделяющих полости друг от друга, имеется большое количество низкодифференцированных, резко анаплазированных мелких клеток.

Мелкоклеточная остеосаркома выглядит, как и большинство мелко-крупло-голубоклеточных опухолей (в том числе – саркома Юинга/ПНЭТ), однако всегда содержит

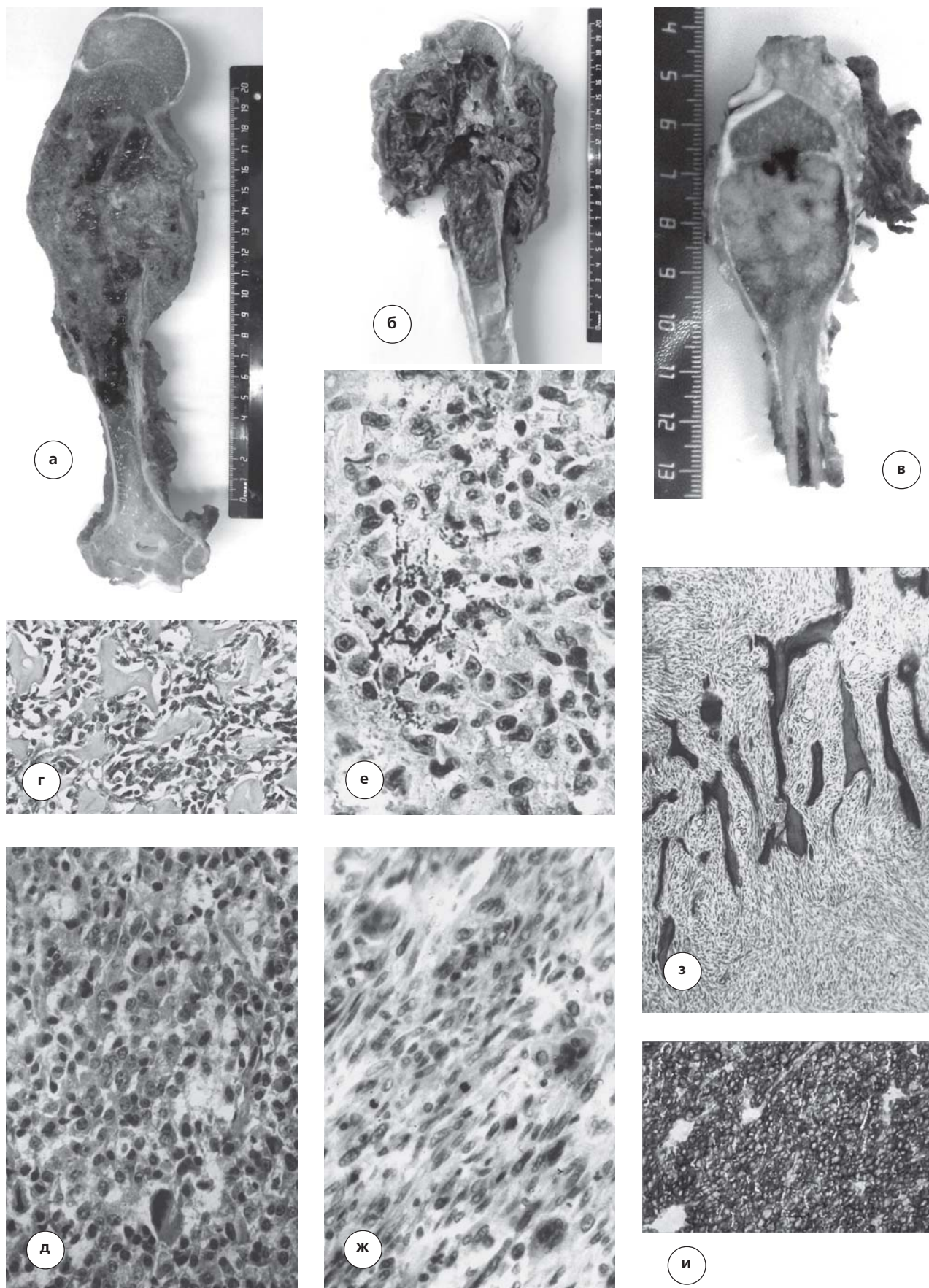


Рис. 2. Остеосаркома. а, б, в – общий вид; г – остеоид; д, е, ж, з – различный клеточный состав опухоли; и – активность щелочной фосфатазы в круглоклеточном варианте саркомы.

Таблица 1.
Частота позитивного окрашивания при иммуногистохимическом исследовании мелко-круглоклеточных опухолей мягких тканей и костей (по D. J. Dabbs с изменениями)

Антиген/опухоль	Кератины	Эпителиальный мембранный антиген	Виментин	Десмин	Мышечный специфический актин	Синаптофизин	CD57	S-100	CD45	CD99	Остеокальцин
Эмбриональная и альвеолярная рабдомиосаркома	10	1	93	94	96	0	17	7	0	19	0
Саркома Юинга/ПНЭО	7	0	75	1	1	65	30	10	0	91	0
Мезенхимальная хондросаркома	5	0	98	0	0	0	58	97	0	13	0
Мелкоклеточная остеосаркома	1	0	100	1	5	0	50	33	0	35	73
Лимфома	0	0	75	0	0	0	5	0	98	50	0
Мелкоклеточная слабодифференцированная синовиальная саркома	75	75	100	0	0	0	90	30	0	0	0

Таблица 2.
Частота позитивного окрашивания при иммуногистохимическом исследовании веретенноклеточных опухолей мягких тканей и костей (по D. J. Dabbs с изменениями)

Антиген/опухоль	Кератины	Эпителиальный мембранный антиген	Виментин	Десмин	Мышечный специфический актин	Гладкомышечный актин	S-100	CD57	Коллаген IV типа	CD34	CD99	Остеокальцин
Веретенноклеточная рабдомиосаркома	10	1	95	95	96	25	7	17	98	0	20	0
Фибросаркома	0	0	100	0	0	5	0	0	0	0	0	0
Лейомиосаркома	10	0	91	75	90	88	0	50	75	0	50	0
Злокачественная опухоль периферического нервного ствола	10	20	100	11	18	1	63	43	83	9	50	0
Монофазная веретенноклеточная синовиальная саркома	76	75	100	0	0	12	30	90	100	0	50	0
Веретенноклеточная ангиосаркома	5	0	100	0	10	10	1	0	10	80	0	0
Фибробластическая остеосаркома	1	0	100	1	1	1	10	50	0	0	0	80

Таблица 3.

Частота позитивного окрашивания при иммуногистохимическом исследовании эпителиоидных опухолей мягких тканей и костей (по D. J. Dabbs с изменениями)

Антиген/ опухоль	Кератины	Эпителиальный мембранный антиген	Виментин	Десмин	Мышечный специфический актин	Гладкомышечный актин	CD57	S-100	CD34	Коллаген IV типа	Остеокальцин
Эпителиоидно-синовиальная саркома	100	96	100	10	39	33	0	5	52	50	0
Эпителиоидная ангиосаркома	10	0	100	0	0	0	0	1	80	65	0
Эпителиоидная злокачественная опухоль периферического нервного ствола	10	20	100	11	18	1	43	63	9	83	0
Склерозирующая эпителиоидная фибросаркома	1	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	1	0	100	10	17	18	0	1	0	0	0
Эпителиоидная остеосаркома	1	0	100	1	1	1	50	5	0	0	82

Таблица 4.

Частота позитивного окрашивания при иммуногистохимическом исследовании полиморфноклеточных опухолей мягких тканей и костей (по D. J. Dabbs с изменениями)

Антиген/ опухоль	Кератины	Эпителиальный мембранный антиген	Виментин	Десмин	Мышечный специфический актин	Гладко- мышечный актин	CD57	S-100	CD34	Коллаген IV типа	CD99	Остео- кальцин
Плеоморфная лейомиосаркома	10	0	91	75	90	88	50	8	16	75	20	0
Плеоморфная злокачественная опухоль периферического нервного ствола	10	20	100	11	18	1	43	63	9	83	10	0
«Дедифференцированная» монофазная синовиальная саркома	76	75	100	0	0	12	90	30	0	100	50	0
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	1	0	100	10	17	18	0	1	0	0	0	0
«Дедифференцированная» хордома	100	94	100	3	0	0	32	88	0	13	0	0
«Дедифференцированная» хондросаркома	1	0	100	0	0	0	58	97	0	10	0	0
Плеоморфная остеосаркома	1	1	100	11	0	50	50	32	0	0	35	82

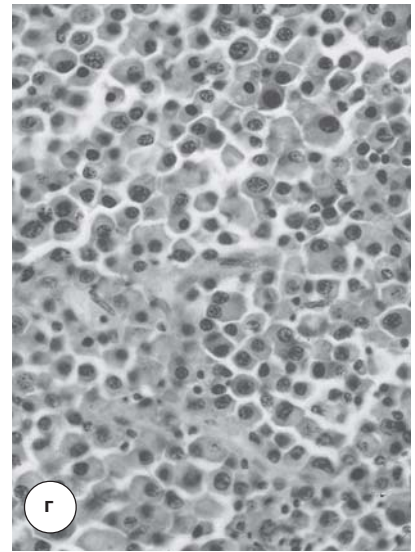
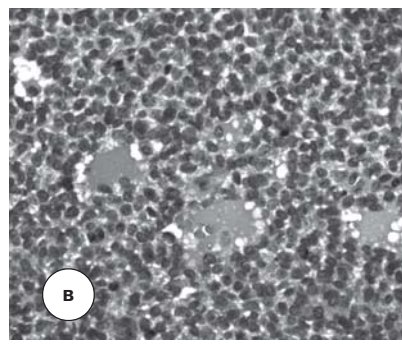
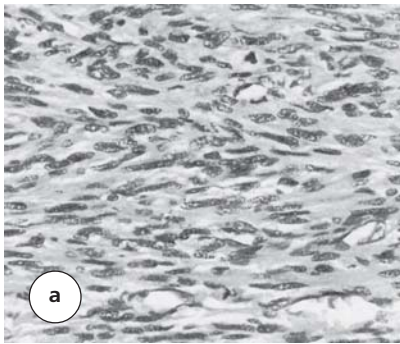
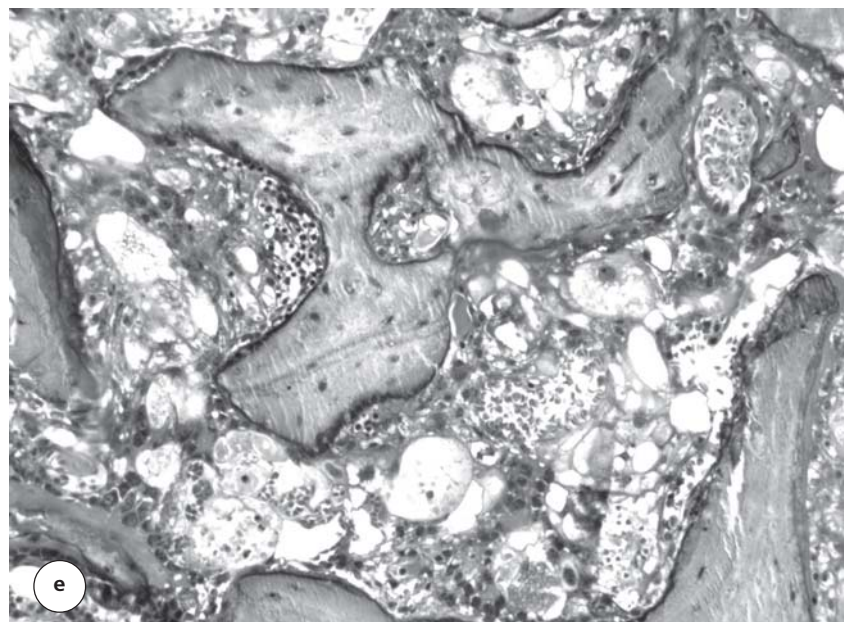
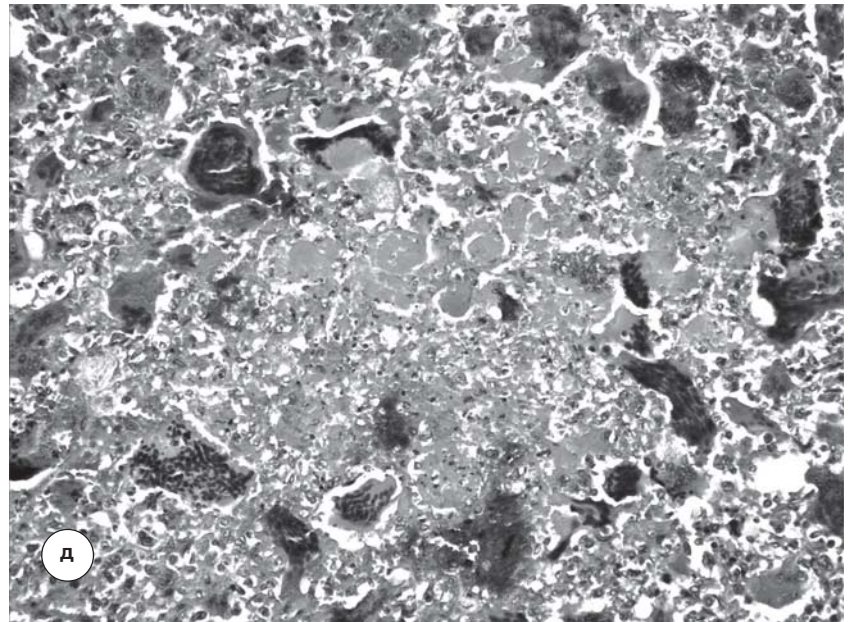


Рис. 3. Некостно-хрящевые саркомы костей.
 а – фибросаркома; б – саркома Юинга / ПНЭТ, общий вид;
 в – саркома Юинга / ПНЭТ, микроскопическое строение;
 г – плазмоцитома (миелома); д – озлокачествленная гигантоклеточная опухоль; е – дедифференцированная (анапластическая) хордома.



в своем составе то или иное количество остеоида, который и является основным диагностическим маркером.

Центральная остеосаркома низкой степени злокачественности имеет в своей основе коллаген-продуцирующие веретенообразные клетки, располагающиеся между предсуществовавшими костными балками, и при высокой дифференцировке клеток напоминает фиброзную дисплазию или десмопластическую фиброму.

Вторичные остеосаркомы, как следует из их названия, возникают на фоне предшествующей патологии – болезни Педжета, радиационных поражений, после оперативных вмешательств и пр.

Параостальная остеосаркома – опухоль низкой степени злокачественности, возникающая на поверхности кости и часто содержащая в себе хрящевой компонент. Периостальная (юкстакортикальная) опухоль также возникает на поверхности кости и гистологически выглядит как хондробластическая остеосаркома. На поверхности кости возникает и так называемая поверхностная остеосаркома высокой степени злокачественности, гистологическое строение которой схоже с типичной остеосаркомой.

Фибросаркома (рис.3, а) составляет около 5 % всех злокачественных опухолей костей, по своему строению не отличается от мягкотканых аналогов и требует дифференциального диагноза со злокачественной фиброзной гистиоцитомой (при возможном наличии гигантских клеток) и десмопластических фибром (последние менее клеточны и с меньшим числом митозов). ИГХ так же, как и при злокачественной фиброзной гистиоцитоме, ограничено по своему значению и лишь позволяет исключить другие веретенклеточные опухоли (миогенные, нейрогенные, метастатические) (табл. 1, 2).

Злокачественная фиброзная гистиоцитома составляет около 2 % всех злокачественных опухолей костей, аналогичная по своему строению таковым в мягких тканях. Роль ИГХ указана выше; рекомендуемое применение CD68 в силу своей неспецифичности не может считаться абсолютным маркером.

Саркома Юинга / ПНЭО (рис. 3, б, в) – кругло-мелкоклеточные опухоли с различной степенью нейроэктодермальной дифференцировки. Вопрос о том, разные это опухоли или одна и та же, но разной степени дифференцировки, в настоящее время большинством авторов рассуждается в пользу последнего мнения. Эта опухоль составляет 6-8 % от всех первичных злокачественных новообразований костей и встречается много реже, чем миеломы, остеосаркомы и хондросаркомы, хотя у детей она занимает по частоте встречаемости второе место. Опухолевые клетки PAS-позитивны, изредка могут принимать веретенообразную форму, в связи с чем этот диагноз требует ИГХ-подтверждения и ИГХ дифференциальной диагностики (табл. 1, 2). Основным маркером является CD99, кроме него опухоль экспрессирует виментин и нейрональные маркеры, такие как нейронспецифическая энолаза (следует помнить, что «специфичность» этого антитела весьма относительная). Нередко в опухо-

ли встречаются розетки Хомера – Райта, что некоторыми исследователями предлагается в качестве дифференциального диагноза между саркомой Юинга и ПНЭО. Характерны некрозы.

Плазмоцитома (миелома) (рис. 3, г) наиболее частая первичная опухоль костей, характеризуется множественностью поражения костей скелета и представляет собой очаговые разрастания плазматических клеток разной степени зрелости, которые хорошо экспрессируют CD38, CD79a и CD138, нередко CD56/58 (последние не экспрессируются в реактивных плазматических клетках, что помогает в дифференциальной диагностике).

Злокачественная лимфома составляет около 7 % малигнизированных опухолей костей и почти все они являются В-клеточными, экспрессируя CD20. Принципы диагностики и набор антител для верификации лимфом такие же, как и у экстраоссальных аналогов.

Озлокачественная гигантоклеточная опухоль (рис. 3, д) может быть первичной и вторичной (при ранее документированном доброкачественном процессе, чаще после лучевой терапии доброкачественного аналога). Синоним – дедифференцированная гигантоклеточная опухоль. Встречаются с частотой менее 1 % от всех гигантоклеточных опухолей. При вторичных вариантах опухоль представляет собой высокзлокачественную веретенклеточную саркому, которая может, а иногда и не продуцировать остеид. Остаточных гигантских клеток, как правило, нет. В первичном варианте встречаются типичные участки гигантоклеточной опухоли (с наличием характерных клеток, которые, впрочем, могут и отсутствовать) вместе с пролиферирующими округло-овальными низкодифференцированными одноядерными клетками. Может иметь очаговый веретенклеточный паттерн с выраженной клеточной атипией.

«Дедифференцированная» хордома» (саркоматоидная) (рис. 3 е) – встречается не чаще 5 % от всех хордом и диагностируется по своему «откровенно» саркоматозному (обычно – веретенклеточно-полиморфноклеточному) виду при характерном для хордом иммунофенотипе: экспрессия белка S100, панкератинов, низкомолекулярных цитокератинов и позитивная реакция с эпителиальным мембранным антигеном (ЕМА).

Ангиосаркома имеет тот же вид, что и в мягких тканях; диагноз этой опухоли подтверждается экспрессией фактора VIII, CD31 и CD34 в опухолевых клетках с эндотелиальной дифференцировкой. В эпителиоидных вариантах к этим антителам могут добавляться цитокератины и ЕМА.

Лейомиосаркома, липосаркома и злокачественные нейрогенные опухоли практически не отличаются от своих мягкотканых аналогов и диагностируются обычным путем с применением ИГХ (табл.1-4).

III. Особенности морфологической диагностики

Здесь необходимо подчеркнуть, что без участия квалифицированного рентгенолога диагностическая зада-

ча, стоящая перед клиническим патологом, становится трудновыполнимой, а порой и невозможной [1, 2]. Какие вопросы способен осветить рентгенолог, прежде чем начнется морфологическая диагностика?

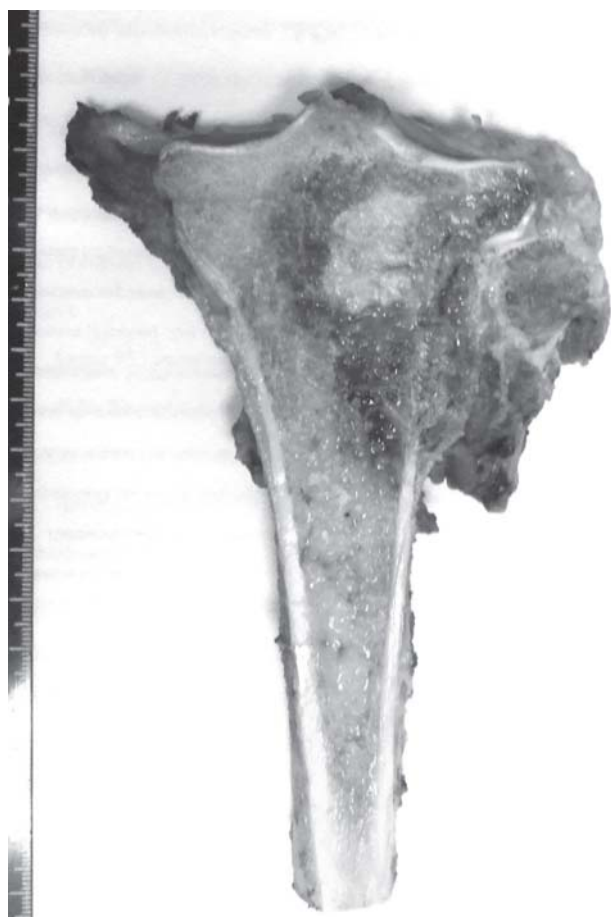
- какая кость поражена;
- в нормальной или измененной кости возникла опухоль;
- в какой части кости локализуется опухоль и где именно – в корковом слое (на периферии) или в костномозговом канале (в центре);
- каково состояние эпифизарной пластинки;
- какова граница опухоли с макроскопически неизменной костью;
- осуществляется ли при данном новообразовании формирование минерализованного матрикса;
- происходит ли прорастание опухоли через корковый слой;
- сочетается ли рост новообразования с периостальной реакцией и каковы ее особенности;
- вовлекается ли в патологический процесс сустав и как это происходит;
- имеется один или несколько узлов опухоли;

- мономорфна ли опухоль на всем протяжении или состоит из разнородных участков.

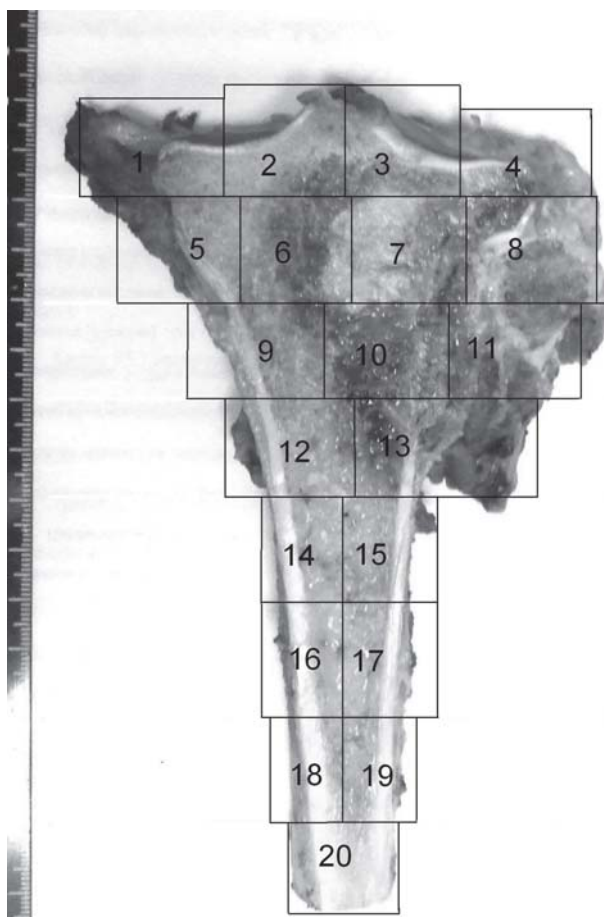
Конечно же, если в результате анализа этих данных рентгенолог может высказать свое диагностическое суждение, работа морфолога еще более облегчится, но тем не менее следует помнить, что расхождения рентгенологического и морфологического диагнозов, к сожалению, встречаются.

Чрезвычайно важным аспектом диагностики является предоперационная биопсия.

Как и большинство биопсий, она подразделяется на открытую (ножевую), толсто (трепан)- и тонкоигльную. Наиболее оптимальной со всех точек зрения (кроме травматичности) является открытая биопсия, при которой можно получить удовлетворительное количество материала как для диагностики, так и для последующего анализа лечебного патоморфоза (весьма и весьма неполноценного при трепан-биопсии). При открытой биопсии гораздо проще сохранить взаимоотношения между плотным (костным) и мягкотканым фрагментами опухоли. Целесообразность срочного исследования даже при открытых биопсиях опухолей костей подвергается обосно-



а



б

Рис. 4. Методика исследования пораженной кости. а – продольный распил первичного образца с формированием костной пластины; б – нумерованное распределение костной пластины на фрагменты («мозаика»), адекватные площади предметного стекла.

ванному сомнению ведущими специалистами в этой области.

Трепан-биоптат целесообразен при метастатическом поражении костей и при выраженном мягкотканном компоненте, однако он требует особого искусства хирурга. К тонкоигольной биопсии, которая была широко распространена во времена Ewing, Martin, Ellis и их современников более 80 лет назад, ныне отношение сдержанное, что обусловлено широким анализом с отрицательными данными относительно информативности и достоверности результатов, получаемых при этой методике.

Сроки исследования биоптатов костей значительно отличаются от биопсий мягких тканей (солидных опухолей) из-за необходимости декальцинации (на 10-14 и более дней в зависимости от плотности материала). В настоящее время этот срок может еще более увеличиться из-за необходимости проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования. Это следует воспринимать с пониманием так как потери во времени компенсируются повышением уровня диагностики.

При оперативном удалении пораженной кости или ее фрагмента производится ее распил в продольном направлении (либо вручную, либо с помощью несложных приспособлений), поверхность распила деликатно обрабатывается мягкой щеткой под струей воды для удаления кост-

ных опилок, с полученной (ых) пластины вырезаются адекватные для проводки и декальцинации кусочки (с обязательной маркировкой) и получаемая таким образом своеобразная «мозаика» подвергается дальнейшей обработке (рис. 4). Маркировка позволяет в последующем сложить из «мозаики» гистологическую картину всего среза кости.

В гистологической диагностике сарком костей определенное значение имеет определение в препарате активности щелочной фосфатазы, которое сопровождается распространенный остеолитизис, и повышение количества остеобластов. В связи с этим фермент, кроме опухолей, может определяться как при остеомиелите, так и при переломах костей, сопровождаемых образованием костной мозоли.

Учитывая тот факт, что многие опухоли костей имеют в своем составе так называемый «кругло-голубо-мелкоклеточный», эпителиоидный и/или веретенчатый компонент, целесообразно привести дифференциально-диагностические иммуногистохимические таблицы, касающиеся этих паттернов, адаптированные к рассматриваемой патологии (табл. 1-4) [7].

Автор выражает искреннюю благодарность проф. Э.Л. Нейштадту, проф. А.Б. Маркочеву и аспиранту А.И. Иванцову за помощь в подготовке этой работы.

Литература

1. Ариэль Б. М., Шаццлло О. И. Опухоли костной и хрящевой ткани / М. А. Пальцев, Н. М. Аничков. Атлас патологии опухолей человека. – М., Медицина, 2005. – С. 140-167.
2. Берченко Г. Н. Заболевания костно-суставной системы / Патология: Руководство / Под ред. М. А. Пальцева, В. С. Паукова, Э. Г. Улумбекова. – М.: ГЭОТАР-Мед., 2002. – С. 565-596.
3. Виноградова Т. П. Опухоли костей. – М.: Медицина, 1973. – 336 с.
4. Нейштадт Э. Л., Маркочев А. Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. – СПб.: Фолиант, 2007. – 344 с.
5. Некачалов В. В. Патология костей и суставов. – СПб., Сотис, 2000. – 288 с.
6. Соловьев Ю. Н. Опухоли костей / Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство в 2 томах / Под ред. Н. А. Краевского, А. В. Смольяникова, Д. С. Саркисова. – 4-е изд., перераб. и доп. – Т. 2. – М.: Медицина, 1993. – С. 482-523.
7. Dabbs D. J. Diagnostic Immunohistochemistry. 2nd ed. – New York: Ch.Livingstone. – 828 p.
8. Tumors of the Bones and Joints. AFIP Atlas of Tumor Pathology. 4th Series, Fasc. 2/ Eds. K. K. Krishnan, C. Y. Inwards, J. A. Bridge, L-G. Kindblom, L. E. Wold. – Washington: Am.Reg. Pathol., 2005. – 399 p.
9. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone / Eds. Ch. D. M. Fletcher, R. R. Unni, F. Mertens. – Lyon: IARCPress, 2002. – P. 225-367.