

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Ю. Н. Соловьев

СТРАТЕГИЯ ДИАГНОСТИКИ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ

НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Диагностика новообразований костного скелета требует комплексного участия нескольких специалистов и детального аналитического учета клинических, радиологических, гистологических и некоторых других данных. Участие расширенного состава специалистов — онколога-хирурга, рентгенолога, патолога, а иногда и молекулярного биолога и генетика — только на первый взгляд может показаться излишним. Именно такой комплексный подход к диагностике новообразований костной системы является лучшим способом избежать диагностических ошибок и выбрать наиболее адекватную лечебную тактику. Это особенно важно, поскольку позволяет избежать неоправданно расширенных хирургических вмешательств и «калечащих» операций при опухолях и опухолеподобных процессах в костях. В связи с чрезвычайной редкостью опухолей костей как в общей клинической, так и в онкологической практике большую роль играет опыт специалистов, участвующих в лечебно-диагностическом процессе. Следует помнить, что мнение одного специалиста при диагностике опухолей и опухолеподобных поражений скелета может оказаться ошибочным, что подчас и ведет к назначению неадекватных методов лечения.

Ключевые слова: кости, опухоли, диагностика.

Diagnosis of bone tumors should be based on judgements of several specialists and detailed analysis of clinical, radiological, histological and some other data. The participation of a wide range of medical professionals including a cancer surgeon, a radiologist, a pathologist and sometimes a molecular biologist and a geneticist is not at all superfluous. Such a comprehensive approach to the diagnosis of bone tumors is the best way to avoid diagnostic mistakes and to choose adequate treatment policy. This approach helps to avoid unreasonably extended surgery and mutilating surgical procedures for bone tumors and tumor-like lesions. Since bone tumors are rare in both general clinical and oncological practices the experience of experts in their diagnosis and treatment is of much importance. The opinion of a single expert in the diagnosis of bone tumors and tumor-like lesions may be erroneous and lead to inadequate treatment.

Key words: bones, tumors, diagnosis.

Все, кто соприкасается с диагностикой новообразований костного скелета, неизбежно подчеркивают необходимость участия в этой работе нескольких специалистов — онколога-хирурга, рентгенолога, патолога, а иногда и молекулярного биолога и генетика — и учета клинических, радиологических, гистологических и некоторых других данных. Такой подход к диагностике новообразований данной локализации может на первый взгляд показаться излишним. Однако именно он позволяет избежать клинических ошибок и выбрать наиболее точное диагностическое суждение в каждом случае. Все, кто участвует в диагностике и клиническом ведении больных с новообразованиями костей, должны обязательно располагать

взаимодополняющей информацией о клинических проявлениях, радиологических данных (рентгенография, КТ, МРТ), гистологической картине пораженного отдела кости, а также рядом лабораторных и даже генетических данных. Следует подчеркнуть, что каждый из перечисленных специалистов всегда должен быть готов к тому, что его мнение при диагностике новообразований скелета может оказаться ошибочным и претерпит существенное изменение, когда будут учтены данные, полученные другими специалистами.

В связи с чрезвычайной редкостью опухолей костей как в общей клинической, так и в онкологической практике большую роль играет опыт специалистов. Как показывают наши многолетние наблюдения (особенно при анализе консультативного материала), именно отсутствие клинического опыта приводит нередко к ошибочной диагностике и

назначению неадекватных лечебных мероприятий. Часто врачи не только первичного звена, но и госпитальных учреждений недооценивают характер патологического процесса и склонны назначать на первых этапах физиотерапевтические процедуры. Не так редко приходится иметь дело и с гипердиагностикой. В этих случаях хирурги и патологоанатомы только на основании деструктивных или продуктивных изменений и наличия костных или хрящевых структур в биопсии из очага поражения кости уверенно ставят диагноз остеосаркомы или хондросаркомы, хотя в действительности имеют место совершенно другие, не всегда опухолевые патологические процессы. Чаще всего диагностические ошибки возникают именно при отсутствии опыта и комплексного подхода, а также при неправильной стратегии диагностики поражений скелета.

Значение каждой специальности по вкладу в диагностику может меняться. В первую очередь это, разумеется, зависит от природы поражения. Иногда учет таких показателей, как возраст больного, локализация поражения и его рентгенологическая картина, является достаточным для установления точного диагноза и последующего правильного ведения больного. В ряде случаев (костно-хрящевой экзостоз, метафизарный или фиброзный кортикальный дефект) заболевание в отсутствие осложнений может даже не требовать специального лечения. При поражении эпифизарных отделов длинных трубчатых костей гигантоклеточной опухолью или хондробластомой вполне можно ограничиться кюретажем, не расширяя объем вмешательства и не используя комбинированные методы терапии. Основой диагноза в этих случаях является гистологическое исследование биопсийного материала. В тех случаях, когда предполагается радикальная хирургическая операция или химиотерапия, до начала лечения абсолютно обязательна морфологическая верификация диагноза (цитологическое или гистологическое исследование).

Известно, что существуют трудные для диагностики поражения, в которых обнаруживаются минимальные признаки гистологической атипии (например, пограничные хрящевые или паростальные костеобразующие поражения) и для которых характерна тенденция к местным рецидивам при нерадикальном иссечении. Патологоанатом, если у него имеются хотя бы малейшие сомнения в правильности диагноза, должен обсудить его со своими коллегами — рентгенологами и клиницистами. Если первоначальный радиологический (рентгенографический, поставленный с помощью КТ или МРТ) и гистологический диагнозы совпадают, возможность диагностической ошибки минимальна. Если гистологический диагноз соответствует одному из рентгенологических дифференциальных диагнозов, то гистологический диагноз, по-видимому, является достоверным. Если рентгенолог не согласен с гистологическим диагнозом (например, вследствие редкости заболевания), то рентгенологическая информация должна быть пересмотрена или переоценена. Если рентгенологический и гистологический диагнозы не совпадают, то следует пересмотреть гистологический материал, оценив его репрезентативность (в количественном и качественном отношении), и решить вопрос о дополнительной биопсии для получения большего объема материала из очага поражения.

Опухоли костей обычно имеют неспецифическую симптоматику. Больные отмечают боли, нарушение или ограничение функции. Может возникнуть отек мягких тканей в зоне поражения, иногда наблюдается повышение местной температуры тканей или усиление подкожного сосудистого рисунка, что всегда подозрительно в отношении злокачественности процесса. Достаточно важным клиническим признаком является возраст больного, так как новообразования костей чаще развиваются во втором-третьем десятилетии жизни. У пациентов старше 40 лет при проведении дифференциальной диагностики необходимо учитывать возможность вторичного (метастатического) поражения скелета и исключить наличие первичной опухоли в других органах (почка, молочная железа, предстательная железа и др.). Вообще для каждого возрастного периода существует характерный набор определенных видов доброкачественных и злокачественных опухолей скелета, это следует учитывать при постановке диагноза.

Что касается рентгенологического исследования в диагностике опухолей костей, следует признать, что обычные рентгенограммы в необходимых проекциях пока остаются наиболее информативными, хотя КТ и МРТ, безусловно, дают более детальное представление о распространенности процесса в пределах как кости, так и прилежащих мягких тканей. Важно провести все радиологические исследования до биопсии.

Прежде чем производить биопсию, следует убедиться в том, что локальное поражение кости не является неопухолевым процессом: травматическим переломом, оссифицирующим миозитом, метаболическим костным заболеванием, костным инфарктом, остеомиелитом, первичным синовиальным заболеванием или окколосуставным образованием. Только исключение указанных состояний, не являющихся неопластическими процессами, позволит избежать серьезных ошибок в ведении больного. Биопсию всегда следует выполнять с учетом оптимального варианта возможного хирургического вмешательства, особенно если эта операция будет органосохраняющей и подразумевать пластические манипуляции. Для получения тканей при диагностической биопсии к очагу поражения лучше подходить через мышцы, а не через фасции, избегая при этом крупных сосудисто-нервных пучков. Эти же условия следует соблюдать и при получении материала с помощью тонкой иглы или троакара, хотя исследование тканевого материала в этом случае требует от морфолога большого опыта. Поскольку поражение может оказаться неопухолевым, полученную ткань всегда следует направлять и на микробиологическое исследование.

При взятии биопсии необходимо соблюдать интересы патолога, ни в коем случае не пренебрегая интересами больного. Например, не следует проводить вмешательство в зоне сильного истончения кортикального слоя кости, поскольку это может привести к патологическому перелому. Однако необходимо получить материал из зоны прилегания опухолевой и непораженной тканей, что особенно важно при хрящевых опухолях. Хирург, проводящий открытую биопсию, должен помнить, что малые размеры кусочков ткани не только ограничивают возможности патолога в оценке патологического процесса, но и исключают необходимые в ряде случаев цитогенетические и молекулярно-биологические исследования или, например, проточную цитометрию для определения

плоидности опухолевых клеток. Пункционная биопсия, включающая проведение иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований, позволяет поставить правильный диагноз не более чем в 70—80% случаев. Следует учитывать, что чем ниже дифференцировка опухоли, тем больше шансов установить правильный диагноз по материалу, полученному при открытой биопсии, который позволяет судить не только о клетках, но и об архитектонике ткани и особенностях межклеточного вещества.

Необходимо отметить, что исследование костных опухолей на замороженных срезах (так называемые «срочные» интраоперационные биопсии) в большинстве случаев малоинформативно и нередко пригодно только для исключения неопухолевых процессов. Для более точной диагностики гистогенеза новообразования необходимо плановое исследование на залитых в парафин блоках. Следует помнить, что многие образцы костных опухолей должны проходить процедуру декальцинации в кислой среде, что исключает выполнение некоторых последующих обработок или приводит к искажению результата иммуногистохимического исследования. Это исследование лучше проводить на экстраосальном компоненте опухоли, не содержащем минерализованных структур.

Каждый патолог перед гистологическим исследованием материала больного с заболеванием костного скелета должен лично ознакомиться с рентгенологической картиной поражения. При этом удастся получить значительную информацию и составить представление о локализации очага поражения в кости, литическом или продуктивном характере поражения, форме и размерах очага, реакции тканей на патологический процесс — состоянии кортикального слоя, реакции надкостницы, наличии внекостного компонента. Большинство нозологических форм опухолей или иных поражений скелета имеют патогномичные признаки, наличие или отсутствие которых патологоанатом должен определить перед микроскопированием. Разумеется, эти рентгенологические признаки лучше известны патологам, которые часто имеют дело с поражением костей.

При гистологическом исследовании патологоанатом должен помнить, что кость как ткань и как орган обладает высокой реактивностью. Очень быстро развиваются процессы резорбции костного вещества или реактивного костеобразования. Очень важно правильно квалифицировать эти процессы и соответствующим образом их интерпретировать в процессе микроскопического анализа. При оценке клеток опухоли следует помнить об их значительном разнообразии. В разных опухолях кости клетки варьируют от примитивно-монотонных по форме и размерам до полиморфных как в цитоплазматическом, так и в ядерном отношении. Нужно помнить, в кости и костных опухолях часто присутствуют гигантские многоядерные клетки типа остеокластов и их наличие далеко не всегда означает, что мы имеем дело с гигантоклеточной опухолью кости. Очень важно учитывать потенцию клеток к продукции матрикса или межклеточного вещества. В гистологической диагностике это часто является ведущим признаком и позволяет точно высказаться о гистогенетической принадлежности опухоли. Нужно установить, обладают ли опухолевые клетки признаками прямого неопластического остеогенеза или продуцируют хондроидное вещество, обладают ли они способностью

к фагоцитозу или продуцируют то или иное количество волокнистого коллагена, не способного к обызвествлению. Такие вопросы приходится решать при проведении дифференциального диагноза между наиболее частыми опухолями кости — остеосаркомой и хондросаркомой.

Особую группу составляют так называемые круглоклеточные злокачественные новообразования костей, к ней относят саркому Юинга, включая PNET (Primitive NeuroEctodermal Tumor — примитивная нейроэктодермальная опухоль), и различные лимфосаркомы кости. При проведении дифференциальной диагностики сюда следует отнести группу эмбриональных рабдомиосарком, иногда располагающихся в непосредственной близости от кости или врастающих в кости. Все эти опухоли практически не продуцируют межклеточного вещества, исключение составляют лимфосаркомы, обладающие иногда значительным ретикулярным каркасом (в прошлом их обозначали термином «ретикулосаркома»). Все эти опухоли следует тщательно дифференцировать между собой, так как они требуют различного терапевтического подхода. В настоящее время с введением в практику некоторых гистохимических приемов (выявление в остеобластах щелочной фосфатазы) и развитием иммуногистохимических методик с применением специфических моноклональных антител (определение MIC2, CD99, CD45 и десмина) удается различать саркому Юинга, лимфомы и рабдомиосаркомы. Применение молекулярно-биологических и молекулярно-генетических методов позволило установить, что новообразования типа саркомы Юинга и PNET обладают достаточно стереотипным хромосомным нарушением в виде характерной реципрокной транслокации t(11; 22) и q(24; 12), что позволяет объединять эти опухоли в единое семейство. По крайней мере, эти опухоли однотипно ведут себя при лечении. Использование новых, в том числе иммуногистохимических, методик требует дальнейшего изучения, так как некоторые реакции пока не поддаются адекватной трактовке.

Одним из важных моментов в диагностике опухолей является оценка прогноза на основании морфологических признаков. В основу этого положены работы Broders, предложившего классификацию плоскоклеточного рака губы, основанную на степени клеточной зрелости или степени анаплазии (выраженность полиморфизма, митотическая активность, наличие или отсутствие инвазии и признаки некроза). Попытки стадирования по гистологическим признакам предпринимались и продолжают предприниматься для различных новообразований, в том числе и для опухолей костей. На основании степени ядерной атипичности (полиморфизм, гиперхроматоз) пытаются определить зрелость костной опухоли, учитывают наличие некрозов, кровоизлияний, митотическую активность и т. п. Достаточно часто это носит субъективный характер, а в современной клинической практике при оценке материала после многократных курсов химиолучевой терапии просто теряет смысл, т. к. сводится к оценке степени терапевтического патоморфоза, поскольку опухоль в структурном отношении довольно далека от своего первоначального (долеченного) состояния. Клинико-морфологическое стадирование в определенной степени применимо к хондросаркомам. Эти опухоли обычно резистентны к современным терапевтическим воздействиям.

Прогноз при них определяется на основании гистологического строения наиболее агрессивного (анаплазированного) тканевого компонента.

Наиболее существенными для прогноза и правильного ведения больного являются своевременное и точное исключение неопухолевого процесса в кости и определение нозологической принадлежности опухоли. От этих факторов зависит выбор адекватных лечебных мероприятий, а следовательно, и прогноз.

Научный подход к любой проблеме подразумевает систематизацию данных, к которой можно отнести и попытки стадирования опухолей. Но основывать его только на характеристике структуры и клеточного состава опухоли, по-видимому, неправомерно. Клиническая практика показывает, что прогноз и результаты лечения зависят в первую очередь от раннего обращения без предварительных неадекватных попыток лечения, правильной диагностической ориентации первичного медицинского звена, локализации процесса и его нозологической принадлежности, клинической стадии болезни (местной распространенности и наличия или отсутствия метастазов).

Главной проблемой современной клинической онкологии остается проблема метастазирования. Это основной фактор, определяющий стадию онкологического заболевания. Разумеется, он в определенной степени зависит от биологических

свойств основного компонента злокачественного новообразования — опухолевой клетки. Хорошо известно, что 10—12% остеосарком с выраженными признаками клеточной анаплазии (т. е. по различным системам стадирования клеточной зрелости, относящимся к G2—G4) не метастазируют и больные излечиваются только хирургическим методом. Таким образом, субъективное определение глубокой степени анаплазии бесполезно для прогноза данной категории больных, что требует своего научного объяснения.

При постановке диагноза опухолевых и опухолеподобных заболеваний костей самыми важными являются тесный контакт между специалистами и коллегиальная оценка всех результатов, полученных на этапе долечебных мероприятий хирургами-онкологами, рентгенологами, патологами и другими специалистами. Только такой подход позволит повысить точность диагностики и выбор необходимых и достаточных лечебных подходов к одному из самых сложных и драматических видов онкопатологии — саркомам костей.

Статья посвящается памяти академика Николая Николаевича Трапезникова, отдавшего 40 лет делу диагностики и лечения опухолей костей.

Поступила 14.04.2003