

УДК 616-006.34-079.1

В.З. ВЕЛИЕВА, А.Т. АМИРАСЛАНОВ, Х.К. МУРАДОВ

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГИСТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИСТОЧНИКА,
ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ОСТЕОСАРКОМ**

Велиева В.З.

Полноценный онкологический диагноз всегда является морфологическим с детальной характеристикой структуры опухоли во всех её аспектах.

В нашем исследовании остеосаркомы составили: 117 случаев. Остеосаркома у мужчин встречалась чаще, чем у женщин (соответственно 67 мужчин – 57,2% и 50 женщин – 42,7%). У исследованных нами больных с остеосаркомой наиболее часто опухоль располагалась в дистальном отделе метафиза бедренной кости – 65 наблюдений (55,5%)

Кардинальным симптомом заболевания являлись боли. Важным клиническим симптомом служило появление опухоли.

Одним из наиболее патогномоничных рентгенологических признаков остеосаркомы – наличие своеобразных остеофитов, возникающих на границе наружного дефекта компактного слоя кости и внекостного компонента опухоли, которые имеют вид характерного «козырька» или треугольной «шпоры», расположенной под углом к длинной оси кости («козырек или треугольник Кодмэна»). Микроскопически обязательным гистологическим признаком остеосаркомы является образование опухолевыми клетками неопластического костного вещества, что и определяет гистогенетическую связь этой опухоли со скелетогенными элементами.

Полученный фактический материал свидетельствует, что определение гистогенетического источника, диагностика и прогнозирование остеосарком возможны и целесообразны только на основе анализа всего комплекса признаков, максимально отражающих специфику опухолевых клеток.

Ключевые слова: остеосаркома, иммуногистохимические методы ангиогенез, иммуномаркеры.

Для ссылки: Велиева В.З., Амирасланов А.Т., Мурадов Х.К. Определение гистогенетического источника, диагностика и прогнозирование остеосарком // Журн. Медицина. – 2015. – №3 (153). – С. 30-33

Вопросы правильного и своевременного распознавания злокачественных опухолей костей до настоящего времени представляют собой один из наиболее трудных разделов онкологии. Обзор литературы показывает, что, диагностические ошибки в начальных стадиях заболевания регистрируются в 60 – 85% случаев [1, 7]. Также врачей не удовлетворяют и результаты лечения больных первичными саркомами костей [3, 6]. Установлено, что, несмотря на успешное лечение первичного опухолевого очага, большинство больных погибают от гематогенной диссеминации в короткие сроки после лечения [2, 4, 8].

Современное лечение костных сарком включает тяжёлые лучевые и лекарственные нагрузки, нередко сопряжено с необходимостью производить обширные (калечащие) хирургические вмешательства, следует уделять максимальное внимание диагностическому процессу, особенно современными диагностическими методами (электронно-микроскопическими, проточно-цитометрическими, иммуногистохимическими).

Остеосаркома – одна из наиболее часто встречающихся форм первичных злокачественных опухолей костей [8]. В настоящее время под термином «остеосаркома» понимают костную саркому, возникающую из костной ткани и характеризующуюся непосредственным образованием кости или остеоида опухолевыми клетками [3, 5].

В нашем исследовании остеосаркомы составили 117 случаев. Из них 68 (58,1%) случаев из Онкологической клиники АМУ (Баку), 31 (26,5%) случай из НИИ травматологии и ортопедии (Баку) и 18 (15,4%) случай из РОНЦ АМН (Москва).

Остеосаркома у мужчин встречалась чаще, чем у женщин (соответственно 67 мужчин – 57,2% и 50 женщин – 42,7%).

У исследованных нами больных с остеосаркомой наиболее часто опухоль располагалась в дистальном отделе метафиза бедренной кости – 65 наблюдений (55,5%).

В наших исследованиях остеосаркома чаще всего отмечалась в возрасте от 11 до 20 лет.

Таким образом, исследованиями установлено, что в локализации опухолевого процесса выявлена определённая закономерность – топическая связь опухоли с зонами роста длинных трубчатых костей. Максимальное количество остеосаркомы в наших исследованиях локализовалось в области коленного сустава, который в большей степени, чем другие отделы скелета, участвует в росте тела в длину.

Клинические методы исследования остеосаркомы

Клинические проявления остеосаркомы многообразны и обусловлены различными факторами, к наиболее значимым из которых следует отнести локализацию опухоли в костях

Контакты: Велиева Вефа Захидовна, врач-онколог кафедры гистологии и кафедры онкологии АМУ, г. Баку. Тел. 0502844027, e-mail: vefa_veliyeva@mail.ru

Contact: Vefa Zakhidovna Veliyeva, oncologist of department of histology and department of oncology of AMU, Baku c. Tel. 0502844027, e-mail: vefa_veliyeva@mail.ru

скелета, степень её распространения на подлежащие ткани, стадию развития заболевания. Классическая триада – боль, припухлость, нарушение функции конечности – свойственна не только опухолевому поражению, но и многим заболеваниям опорно-двигательного аппарата неопухолевой природы. Этим, в частности, можно объяснить большое число ошибочных диагнозов при первичном врачебном осмотре. Клинически нами выделены два вида остеосаркомы: быстро развивающиеся опухоли с острым началом заболевания, резкими болями, быстрым летальным исходом (11 случаев – 9,4%) и более медленное развитие опухоли с менее выраженными клиническими проявлениями (106 случаев – 90,5%). У больных с быстротекущими формами метастазы в лёгких определялись уже при обнаружении первичной опухоли. Обычно такое течение заболевания наблюдалось у детей (21,3%).

Биологическую особенность опухоли – скорость её роста – в определённой мере отражают сроки обращаемости больных за медицинской помощью. Об очень высокой злокачественности и быстром росте новообразования свидетельствует тот факт, что 27 (23%) наших больных обратились к врачу через 1-3 месяца после первых признаков заболевания. Большинство больных (87 наблюдений – 74,3%) поступили в стационар в течение первых 6-ти месяцев от начала болезни, проявлявшейся, главным образом, в виде субъективных симптомов.

Кардинальным симптомом заболевания являлись боли. В начальных стадиях они были умеренные, возникали периодически, чаще после физической нагрузки. Появление боли при остеосаркоме связано с вовлечением в процесс надкостницы. Наиболее интенсивный характер она носила при поражении костей голени, что связано с анатомическими особенностями этой области. Среди наших больных у 78 (66,6%) боль была первым симптомом заболевания, а к моменту поступления в клинику этот признак отмечен у всех (117 наблюдений – 100%), при этом только у 15-ти больных (12,8%) отмечали острый, резкий характер болевых ощущений, у остальных же боль была постоянной и имела тупой, ноющий характер. Весьма часто отмечались ночные боли. Вместе с тем в этот период общее состояние больных оставалось хорошим, лишь у некоторых вечером наблюдалось повышение температуры до субфебрильной (12 наблюдений – 10,2%).

Важным клиническим симптомом служило появление опухоли. Следует отметить, что интенсивность её роста может служить диагностическим признаком. Остеосаркомы развиваются очень быстро, о чём свидетельствует тот факт, что из 25 больных (21,3%), обратившихся к врачу в первый месяц заболевания, у 21 (17,9%) клинически определялась опухоль, а при поступлении в клинику жалобы на наличие опухоли предъявляли все 117 больных (100%). Как первый признак заболевания безболезненная опухоль встречалась реже, чем болевые ощущения, и имела место у 11-ти больных (9,4%). Общие симптомы наблюдались, как правило, в поздних стадиях заболевания и проявлялись в виде общего недомогания, слабости, похудения, нарушения сна.

Лабораторные исследования у больных остеосаркомой не выявили значительных изменений. По данным лаборатории ГОД Баку, нередко отмечается увеличение активности

щелочной фосфатазы сыворотки крови (72 наблюдения – 61,5%).

Патологические переломы при остеосаркоме встречаются нечасто (6 наблюдений – 5,1%) и более свойственны остеолитической разновидности опухоли.

Рентгенологические методы исследования. Рентгенологическая картина остеосаркомы чрезвычайно разнообразна и в значительной степени определяется морфологическими особенностями, локализацией и темпами роста новообразования.

Одним из наиболее патогномичных рентгенологических признаков остеосаркомы является наличие своеобразных остеофитов, возникающих на границе наружного дефекта компактного слоя кости и внекостного компонента опухоли, которые имеют вид характерного «козырька» или треугольной «шпоры», расположенной под углом к длинной оси кости («козырек или треугольник Кодмэна»).

Другим рентгенологическим симптомом, свидетельствующим о распространении опухолевого процесса за пределы кости, являлись так называемые спикулы – тонкие игольчатые обызвествления с перпендикулярным по отношению к оси кости направлением. На рентгенограммах спикулы довольно часто представлены во взаимоотношении с другими оссификатами.

Кроме описанных выше рентгенологических проявлений остеосаркомы, при остеопластической и смешанной разновидности опухоли нами отмечался «симптом шаровидных уплотнений». На рентгенограмме эти очаги имели округлую форму, обычно не превышали 1 см в диаметре и располагались на некотором расстоянии от основного массива опухоли. Указанный симптом может оказать существенную помощь в дифференциальной диагностике остеосаркомы, особенно при слабо выраженных процессах костеобразования. Однако его диагностическая ценность в значительной мере снижается тем обстоятельством, что он выявлялся в единичных случаях (в наших исследованиях только в 1 случае – 3,5%).

Гораздо большее диагностическое значение при остеосаркоме имел ещё один рентгенологический признак, который наблюдался у больных в возрасте до 20-ти лет и только при локализации опухоли в зоне метаэпифизов длинных трубчатых костей конечностей; этот признак обозначается как симптом «повышения эпиметафизарной или метафизарной плотности». Нами в процессе рентгенологического анализа 47 больных остеосаркомой обнаружен этот признак у 33 (28,2%) больных (в возрасте до 20 лет). В сочетании с другими, даже косвенными рентгенологическими признаками, этот симптом приобретает существенное значение в диагностике остеосаркомы при локализации новообразования в длинных трубчатых костях.

Цитологические методы исследования остеосаркомы. В зависимости от характера клеточных элементов нами выделено 3 цитологических варианта остеосаркомы. Первый вариант характеризуется относительно мономорфным строением опухолевых клеток (27 наблюдений, 23%). Клетки располагаются разрозненно или скоплениями, фон препарата образуют эритроциты, а также оксифильное межклеточное вещество. В поле зрения препаратов встречаются многоядерные клетки. Некоторые одноядерные клетки

имеют сходное строение с нормальными или реактивными остеобластами. Форма одноядерных клеток округлая, овальная, вытянутая, их границы чёткие. Цитоплазма окрашивается базофильно. Ядра округлые или овальные, средних размеров, расположены в центре клетки или эксцентрично. Структура хроматина мелкозернистая, равномерная. В ядрах просматриваются два-три ядрышка.

Для второго цитологического варианта остеосарком характерен резкий полиморфизм опухолевых клеток и ядер (49 наблюдений, 41,8%). Клетки располагаются беспорядочно или образуют скопления. Форма клеток округлая, овальная, неправильная, границы клеток часто нечёткие, их размеры мелкие и весьма крупные. Цитоплазма окрашивается от слабо до резко базофильных тонов, может иметь отростчатый вид или окружать клетку в виде ободка, содержит вакуоли или оксифильные гранулы. Ядра имеют округлую, овальную, уродливую, бобовидную форму. Размеры ядер от мелких до гигантских, их расположение эксцентричное. Структура хроматина плотная, в виде зёрен, глыбок, тяжелей. Ядрышки просматриваются не во всех клетках. Их число в разных клетках различно (от 1 до 5). По форме и размерам ядрышки полиморфны. В препаратах встречаются 2-3-ядерные клетки, и выявляется межклеточное вещество остеоидного типа.

Третий вариант остеосаркомы можно охарактеризовать как смешанный, так как в нём встречаются опухолевые клетки описанных выше двух вариантов (92 наблюдения, 78,6%).

Гистологические методы исследования. Остеосаркома при макроскопическом исследовании в зависимости от морфологического варианта имеет различный вид, который отражает также стадию опухолевого процесса и вторичные изменения, возникающие либо спонтанно, либо под влиянием терапевтических воздействий. Постоянно наблюдаются признаки расстройства кровообращения в зоне поражения в виде отёка окружающих мягких тканей, часто с желатинозным превращением межмышечной соединительной ткани и даже подкожной клетчатки. Размеры и форма опухоли весьма вариабельны, и в момент морфологического исследования опухоль может располагаться либо в пределах поражённой кости, либо, что встречается значительно чаще, она выходит за её пределы, достигая 20 см в поперечнике. На разрезе опухолевая ткань имеет пестрый вид из-за беспорядочного сочетания очагов кровоизлияния с зонами неравномерного кровенаполнения, полями некроза и участками опухолевого и реактивного остеогенеза.

В так называемом телеангиэктатическом варианте остеосаркомы основная масса опухоли представлена широкими полостями с кровянистым содержимым. Слабые признаки остеогенеза отмечаются лишь по периферии и в перегородках между полостями.

Микроскопически обязательным гистологическим признаком остеосаркомы является образование опухолевыми клетками неопластического костного вещества, что и определяет гистогенетическую связь этой опухоли со скелетогенными элементами.

Постоянно предпринимаются попытки выделять несколько структурных вариантов остеосаркомы. Основным признаком такого деления чаще всего является способность

опухоли продуцировать то или иное межклеточное вещество. Последнее позволяет разделить все случаи остеосаркомы на остеолитический (остеобластический, клеточный), остеопластический (остеосклеротический) и смешанный варианты строения.

Остеопластическая остеосаркома нами встретилась в 54,1% случаев (40 наблюдений), остеолитическая (остеобластическая) – в 27,3% (32 наблюдений), смешанный морфологический вариант – в 35,8% (42 наблюдениях). Около 2,5% (3 наблюдения) составили опухоли, имевшие строение остеоидного или телеангиэктатического варианта остеосаркомы.

Остеопластическая (остеосклеротическая) остеосаркома. В наших исследованиях данный вариант встречался в 40 наблюдениях (54,1%). К этому варианту относятся опухоли с интенсивно неопластическим остеогенезом в виде атипичных костных балок, иногда образующих сплошные поля.

Остеолитическая остеосаркома. В наших исследованиях данный вариант встречался в 32 наблюдениях (27,3%). При этом структурном варианте процессы неопластического остеогенеза в опухоли выражены в значительно меньшем объёме. В опухоли преобладают явления деструкции предшествующей кости за счет лакунарной резорбции. Ткань опухоли представлена преимущественно клеточными элементами с различной степенью атипичности, полиморфизма и митотической активности. Клеточный состав остеосаркомы необычайно разнообразен. Иногда клетки имеют сходство с остеобластами, фибробластами; в других новообразованиях или в различных участках одной и той же опухоли они приобретают черты резкого полиморфизма; имеют большие размеры, уродливую форму цитоплазмы и ядер, повышенное сродство к красителям.

Смешанный вариант остеосаркомы. В наших исследованиях данный вариант встречался в 42 наблюдениях (35,8%). Это наиболее часто встречающаяся форма опухоли, сочетающая в себе признаки обоих предшествующих вариантов остеосаркомы.

В саркомах этого морфологического варианта совершенно чётко представлен неопластический остеогенез. По качественному уровню костные структуры широко варьируют от необызвестленного остеоида до резко минерализованной атипичной костной ткани. Атипичная кость либо формирует сеть балок с афункциональной архитектурой, либо оппозиционно накладывается на предшествующие трабекулы и заполняет межбалочные пространства.

Гистохимические методы исследования. Гистохимическими методами исследования во всех наблюдениях остеосаркомы (72 случаев – 61,5%) обнаружена активность щелочной фосфатазы в опухолевой ткани. Активность этого фермента колеблется от умеренных (+) до очень высоких показателей (+++). Так, из 117 наблюдений (100%) в 62 случаях (52,9%) обнаружены очень высокие (+++), в 37 случаях (31,6%) высокие (++) и лишь в 18 случаях (15,3%) умеренные (+) позитивные показатели активности щелочной фосфатазы. Негативные (-) показатели при гистохимических методах исследования нами обнаружены не были.

Иммуногистохимические методы исследования. Перспективным диагностическим маркером при остеосаркомах

Таблица 1 – Иммуногистохимические параметры остеосаркомы

К-во	Иммуногистохимическая панель										
	VIM	CK	S-100	NSE	HBA-71	ACT	DES	LCA	NF	ON	OC
62	++	-	-	-	-	+	+	-	-	++	++
++ высокая степень позитивности; + редкие позитивные клетки; – непозитивные клетки											

являются остеонектин и остеокальцин. Иммунофенотипирование при остеосаркоме выявило высокую степень позитивности клеток (++) на такие моноклональные антитела, как виментин, остеонектин, остеокальцин. Редкие клетки позитивны (+) к актину и десмину. С остальными шестью исследуемыми маркерами иммуногистохимической панели клетки при остеосаркомах дают отрицательную реакцию.

Выводы

Полученный фактический материал свидетельствует, что определение гистогенетического источника, диагностика и прогнозирование остеосарком возможны и целесообразны только на основе анализа всего комплекса признаков, максимально отражающих специфику опухолевых клеток. Если клинко-рентгенологически и светооптически этот комплекс частично может быть определён в высокодифференцированных и умереннодифференцированных остеосаркомах, то более широкие возможности иммуногистохимии делают реальным гистогенетическую идентификацию, дифференциальную диагностику и прогнозирование также низкодифференцированной группы остеосарком.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Амйрасланов А.Т. Остеогенная саркома. – Баку, 1987. – 176 с.
 2 Мурадов Х.К. Оптимизация диагностики и прогнозирования неопухолевых поражений, костеобразующих и костномозговых опухолей (клинко-морфологические аспекты). Дисс. ... на соиск. докт. мед. наук. – Б., 2003. – 365 с.
 3 Bacci G., Briccoli A., Mercuri M., Ferrari S., Bertoni F., Gasbarrini A. Osteosarcoma of the extremities with synchronous lung metastases // J. Chemother. – 2008. – Vol. 10, N1. – P. 69-76
 4 Fanburg J.C., Rosenberg A.E., Weaver D.L., Leslie K.O., Mann K.G., Taatjes D.J., Tracy R.P. Osteocalcin and osteonectin immunoreactivity in the diagnosis of osteosarcoma // Am. J. Clin. Pathol. – 1997. – Vol. 108, N4. – P. 464-473
 5 Matsuno T., Unni K.K., McLeod R.A., Dahlin D.C. Te-langiectaticosteogenic sarcoma // Cancer. – 2006. – Vol. 38. – P. 2538-2547
 6 McKenna R.J., Schwinn C.P., Seong K.Y., Highbotham N.L. Osteogenic sarcoma arising in Paget's disease // Cancer. – 1994. – Vol. 17. – P. 42-66
 7 Revell P.A. Diseases of bones and joints. – In: Paediatric pathology / Ed. C.L. Berry // Berlin Heidtberg New York: Springer, 2010. – P. 451-485
 8 Sanerkin N.G., Jeffrey G.M. Cytology of bone tumours: Colour atlas with text. – Bristol: Wright, 1990. – P. 51-84

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

В.З. ВЕЛИЕВА, А.Т. АМИРАСЛАНОВ, Х.К. МУРАДОВ
 Әзірбайжан медицина университеті, Баку қ.

ГИСТОГЕНЕТИКАЛЫҚ КӨЗДІҢ АНЫҚТАМАСЫ, ОСТЕОСАРКОМАЛАРДЫҢ ДИАГНОСТИКАСЫ ЖӘНЕ БОЛЖАУЫ

Толыққанды онкологиялық диагноз, оның барлық аспектілері бойынша ісіктің толық сипаттамасымен бірге әрдайым морфологиялық болып саналады.

Біздің зерттеуде остеосаркомалар: 117 жағдайды құрады. Остеосаркома ер адамдарда, әйелдермен салыстырғанда жиірек кездесті (сәйкесінше 67 ер адам – 57.2% және 50 әйел – 42,7%). Біз зерттеген остеосаркомасы бар ауруларда ісік көбінесе сан сүйегі метафизінің дистальді бөлігінде орналасты – 65 қадағалау (55,5%).

Арудың түбегейлі белгісі ауруды сезіну болды. Маңызды клиникалық белгісі ісіктің пайды болуы болды.

Остеосаркоманың аса патогномониялық рентгенологиялық белгілерінің бірі – сүйектің ұзын осіне бұрыштап орналасқан, өзіндік «күнқағар» немесе үш бұрышты «өкшелік» түріндегі, сүйектің ықшамды қабатының сыртқы ақауының және ісіктің сүйектен тыс компонентінің шегінде туындайтын, өзіндік остеофиттердің болуы («күнқағар немесе Кодмэн үш бұрышы»). Микроскопиялық түрде остеосаркоманың міндетті гистологиялық белгісі ісік жасушалардың неопластикалық сүйектік заттарды түзуі болып саналады, ол өз кезегінде осы ісіктің қаңқа-генді элементтерімен байланысын анықтайды.

Алынған нақты материал – гистогенетикалық көздің анықтауы, остеосаркоманың диагностикасы және болжауы мүмкін екендігін және ісіктік жасушалардың ерекшелігін максималды бейнелейтін барлық белгілер кешенін талдау негізінде ғана мақсатқа сай екендігін дәлелдейді.

Негізгі сөздер: остеосаркома, ангиогенездің иммуногистохимиялық әдістері, иммундік маркерлер.

SUMMARY

V.Z. VELIYEVA, A.T. AMIRASLANOV, H.K. MURADOV
 Azerbaijani medical university, Baku c.

THE DETERMINATION OF HISTOGENETIC SOURCE, DIAGNOSIS OF OSTEOSARCOMAS

Osteosarcoma is one of the widespread form of malignant bone tumor. In our research osteosarcomas have contained 117 observations.

Osteosarcoma is coincided more with men than women (relatively 67 men 57.2% and 50 women 42.7%).

The process has been observed mainly in the proximal part of metaphys of tumor of thigh – 65 (55.5%). Cardinal symptom of the disease is having aches. The appearance of the tumor is considered to be one of the serious clinic symptom.

The pathogonomic reontgenologic symptom of Osteosarcomas is having a special osteophytebin the external layer and the border of external element of tumor. These osteophytes own longitudinal axis "rampart" ("rampart" or Trianglr of Codmen) and form of triangular. The main histological sign of Osteosarcoma is the creation of neoplastic bone substance by tumor cells, so that confirms the histogenesis connection with somatogenetic components. The actual determination of the source material proves that, the histogenesis definition of Osteosarcomas is possible just only in terms of the analysis of complex signs, so the diagnosis and the prognosis of pathology could be considered relevant in the rate paremeters.

Key words: osteosarkoma, angiogenez, immunomarker, immunohistichemical method.

Статья поступила в редакцию 05.03.2015 г.