

ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»,
Киев, Украина

Ключевые слова:

гигантоклеточная опухоль кости, морфогенез, патогенез, дифференциальная диагностика, рецидивирование, метастазирование, злокачественная гигантоклеточная опухоль.

ГИГАНТОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ КОСТИ: МОРФОГЕНЕЗ, КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Резюме. Материалом исследований послужили 124 случая гигантоклеточной опухоли (ГКО) разных костей скелета (всего 155 пробных биопсий и резецированных опухолей, а также 569 пробных биопсий и резецированных очагов от больных с «гигантоклеточными пролиферативными поражениями костей» (сборная группа, в которую входит несколько нозологий). С позиций современных представлений о природе ГКО рассмотрены теоретические и прикладные аспекты этого заболевания: распределение клиничко-биопсийного материала и клинические симптомы, данные клиничко-визуализирующих методов и макроскопические свойства, гистологические особенности типичной и злокачественной ГКО, дифференциальная диагностика ее с другими гигантоклеточными пролиферативными поражениями костей, аспекты гистогенеза и патогенеза в свете новейших данных о свойствах клеток опухоли, мультифокальность и метастазирование, оценки клинического поведения, роль различных методов исследования в диагностике, современные тенденции в тактике лечения больных с этой опухолью и их оценка с позиции патолога. Исследования последнего времени открывают перспективу улучшения дифференциальной диагностики ГКО и направленных терапевтических воздействий, которые в сочетании с усовершенствованными методами хирургического лечения способствуют минимизации числа осложнений, рецидивов и малигнизации этой опухоли.

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО) — одна из наиболее часто встречающихся опухолей костей. В то же время ГКО относится к числу нозологических форм, представляющих значительные трудности для дифференциальной гистологической диагностики, особенно у больных детского и подросткового возраста. Представления о патогенезе, морфогенезе, клиничко-прогностической оценке ГКО на протяжении последних десятилетий претерпели определенную эволюцию. Это касается природы опухоли, особенностей гистоструктуры, способности к рецидивированию и метастазированию, оптимальных методов диагностики и лечения [7, 14, 60, 79, 81]. Парадоксально, но по клиничко-рентгенологическим оценкам свойства и прогноз ГКО часто определяются более уверенно [51, 59, 69]; в то время как оценки патогистологов, напротив, нередко уводят лечебно-диагностический процесс в сторону применения схем более радикального лечения, приближающегося к лечению высокозлокачественных опухолей костей: центральных остеосарком, злокачественных фиброзных гистиоцитом (ЗлФГ), фибросарком и др. [6, 8, 12]. Авторы, представлявшие разные научные школы, в те или иные периоды времени по-разному оценивали гистологические и клиничческие свойства ГКО, что

существенно влияло на тактику лечения и его исходы [1, 5, 9, 11, 13, 24, 25, 28, 46, 54, 79, 84, 93]. По сведениям разных лечебных учреждений, данные о частоте ГКО существенно различаются, в результате чего возникают сомнения в адекватности верификации поражения именно как ГКО, а не иного «гигантоклеточного поражения» [3, 4, 5, 8].

Прогресс онкоортопедии в последние 2 десятилетия, обусловленный применением эффективных методов замещения после удаления опухолевого очага либо эндопротезирования, привел к улучшению результатов хирургического лечения больных ГКО [8, 13, 79, 91]. В то же время весьма важным является точный диагноз, устанавливаемый прежде всего на основании гистологических особенностей опухолевой ткани [3, 4, 23, 60, 81]. Отсутствие в настоящее время единых представлений о свойствах, морфо- и патогенезе ГКО затрудняет диагностический и лечебный процесс и обуславливает необходимость подробного рассмотрения этих вопросов с позиции онкопатологии органов опорно-двигательного аппарата.

Цель настоящей работы — на основе анализа массива собственных данных и публикаций трех последних десятилетий осветить с позиций клиничческого патолога дискуссионные вопросы о природе, морфо-

логических и клинических особенностях ГКО, важных для диагностики и лечения этого заболевания.

Материалом собственных исследований послужили 124 случая ГКО разных костей скелета (150 пробных биопсий и резецированных опухолевых очагов), а также 569 биопсий и резецированных очагов так называемых гигантоклеточных пролиферативных поражений костей (сборная группа, в которую входят несколько нозологических форм [3, 4, 61, 81]) больных, лечившихся в ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины» и ряде других лечебных учреждений (таблица). В большинстве случаев гистологической обработке пробных биоптатов или резецированных патологических очагов предшествовало изучение рентгенограмм и данных других визуализирующих методов диагностики (ВМД): сонографии (ультразвукового исследования — УЗИ), компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ). Для суждения о биологических особенностях и клиническом поведении опухоли учитывали давность появления симптомов, наличие травмы в анамнезе, рентгенологические и другие визуализированные особенности очага поражения, результаты лечения в динамике послеоперационного наблюдения (в частности, возникновение рецидивов (Р) и метастазов (М)).

Таблица

Гигантоклеточные пролиферативные поражения костей (количество случаев гистобиопсий в регистре ГУ «Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины»)

Нозологические формы	n
ГКО (включительно злокачественная)	150
Хондробластома (ХБ)	74
Фиброзная гистиоцитома костей, доброкачественная (ДФГ) и ЗлФГ	48
Аневризмальная киста кости (АКК) первичная или Р после применения различных методов лечения	343
Метафизарный фиброзный дефект (МФД)	89
Бурая «опухоль» гиперпаратиреозидизма (БОГПТ)	10
Гигантоклеточная репаративная гранулема кости (ГКРГ)	5
ИТОГО	719

Резецированные ткани исследовали макроскопически, затем разрезали на большое количество тканевых блоков размером до 2×2,5 см, включавших как центральные, так и периферические отделы очага поражения кости. Блоки заливали в целлоидин и парафин, изготавливали срезы толщиной до 10 мкм, которые окрашивали гематоксилином-эозином и гематоксилином-пикрофуксином по ван Гизону. В отдельных случаях проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с использованием МкАТ (определение виментина, антигена CD68, α-1-антитрипсина, белка S-100, лизоцима).

Распределение клиничко-биопсийного материала и клинические симптомы ГКО. Из 150 гистобиопсий ГКО в 55 случаях были пациенты-мужчины, в 85 — женщины; в 8 случаях пол пациента не был указан. Наибольшее число ГКО было локализовано в бедренной (43, преобладал дистальный эпиметафиз) и большеберцовой (39, преобладал проксимальный эпиметафиз) костях, позвоночнике (14), плечевой кости (10), костях стопы (11) и кисти (10). Более чем 70% случаев ГКО

наблюдали у больных в возрасте 11–20, 21–30 и 31–40 лет (рис. 1); в возрасте до 10 лет истинная ГКО встречалась крайне редко (менее 1% случаев), что согласуется с данными других авторов [58, 72, 81].

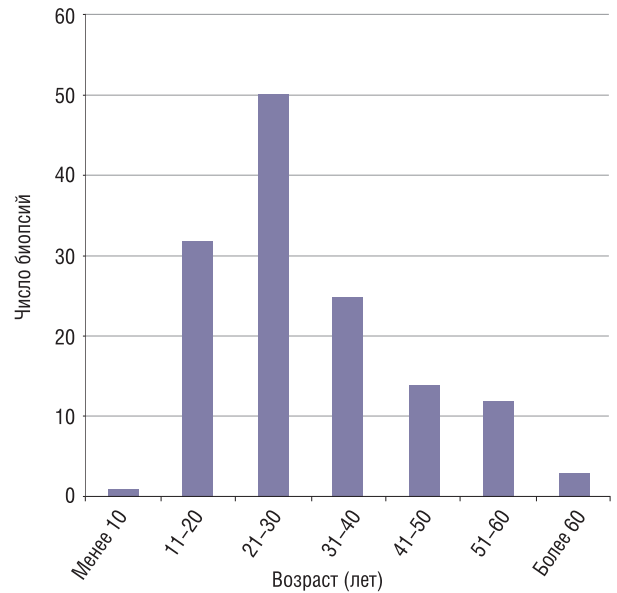


Рис. 1. Распределение случаев биопсий ГКО с учетом возраста больных

Клиническая симптоматика при ГКО была неспецифичной: боли различной интенсивности, связанные или не связанные с функцией кости, в части наблюдений, где очаги располагались относительно неглубоко, — некоторое увеличение объема ткани вследствие припухлости. Примерно в 10% случаев ГКО в анамнезе больных отмечена травма, обычно ушиб сустава или мягких тканей, которая за несколько недель или месяцев предшествовала развитию клинических симптомов.

Данные ВМД и макроскопические характеристики ГКО. Данные ВМД при ГКО сравнительно однозначны: в суставных концах костей, эпиметафизах, чаще эксцентрично относительно оси кости, выявляли крупный очаг остеодеструкции с некоторым «вздутием» эпиметафиза (рис. 2, 3).

Максимальные размеры очага поражения, по данным ВМД, в нашем материале составляли 8×7×5 см. Контуры очага ГКО в крупных длинных костях были довольно четкими; выраженная периостальная реакция, в отличие от злокачественных новообразований, для неосложненной ГКО не свойственна. В части случаев, что особенно характерно для таких локализаций ГКО как позвонки (включая крестец), кости таза, дистальный конец лучевой кости, границы опухоли были весьма неотчетливыми, что подтверждало факт деструкции кортекса и врастания опухоли в надкостницу (рис. 4, 5). Подобное явление наблюдалось также и в больших очагах в длинных костях — этот признак позволяет косвенно предполагать высокую клиническую агрессивность ГКО [25, 59, 61]. В некоторых наблюдениях (чаще в дистальном эпиметафизе бедренной и проксимальном метафизе большеберцовой костей) в глубине ткани очага определяли

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

признаки оссификации фиброзных септ в виде неравномерной крупноячеистой сети. Перифокальная зона остеосклероза для ГКО обычно мало характерна, в отличие от ХБ, хондромиксоидной фибромы, остеод-остеомы, МФД. Весьма важным ВМД-признаком ГКО суставных концов длинных костей служит тесное прилегание (хотя бы в некоторых местах) ткани очага к глубокой зоне суставного хряща; при других заболеваниях, в частности АКК, ХБ, МФД, подобная топографическая особенность очага обычно не наблюдается. КТ и МРТ (см. рис. 3) при ГКО во многих случаях обнаруживали неоднородность структуры очага поражения кости, что особенно характерно для суставных концов крупных длинных костей (бедренной, большеберцовой).

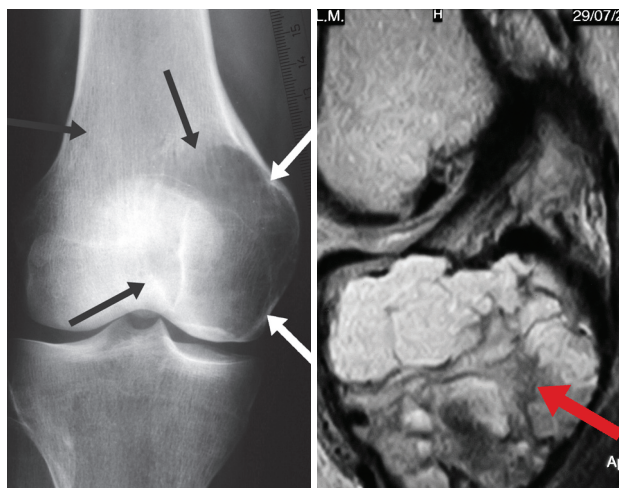


Рис. 2. Крупный очаг ГКО дистального эпиметафиза бедра, стадия II по Enneking. Контур опухоли четкий, перифокальный остеосклероз и периостальные регенераты отсутствуют. Рентгенограмма больной *М*, 39 лет.

Рис. 3. ГКО крупных размеров в большеберцовой кости с выраженным вторичным кистообразованием в виде ячеистой сети (стадия II по Enneking). МРТ больной *К*, 24 года.

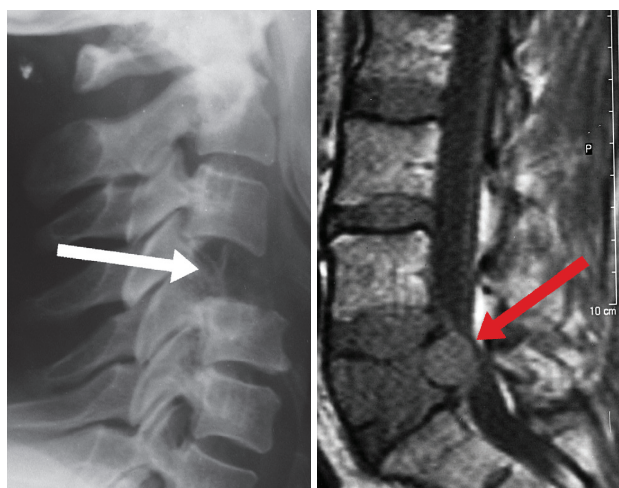


Рис. 4. Остеолитический очаг «агрессивной» ГКО (стадия III по Enneking) практически полностью разрушил тело шейного позвонка. Рентгенограмма больной *Б*, 52 года.

Рис. 5. ГКО V поясничного позвонка с разрушением заднего кортекса тела, пролапсом ткани опухоли в спинномозговой канал и компрессией корешков спинного мозга (стадия III по Enneking). МРТ больной *З*, 43 года.

Макроскопически ГКО (рис. 6, 7) характеризуется неоднородностью патологической ткани: типичным является наличие сплошных полей серо-желтоватой или красно-буроватой плотноватой ткани, в глубине которой встречаются плохо очерченные участки темно-красного цвета (геморрагии), отдельные хорошо сформированные кисты среди скоплений плотной ткани (встречаются относительно редко в сравнении с АКК), поля и прослойки ткани желто-кремового цвета. В нелеченных случаях по краю роста опухоли элементы фиброзной капсулы обычно не встречаются; в костях, где ГКО была ранее удалена с последующей пластикой остаточной полости, в перифокальной зоне наблюдается фиброзирование со значительным отеком и миксоматозом матрикса фиброзной ткани. При возникновении рецидива ГКО после пластики характерная ткань буро-красного цвета располагается перифокально к скоплениям частично резорбированных либо монолитных скопленных пластического материала, например гидроксилата, полиметилметакрилата (ПММА) (см. рис. 7).

Гистологические особенности типичной ГКО. Гистологическое исследование обнаруживает комплекс характерных патологических изменений, которые, однако, могут по-разному сочетаться и иметь различную выраженность даже в пределах одного большого очага ГКО [7, 23, 37, 38, 50, 72], что часто затрудняет дифференциальную гистологическую диагностику, особенно в случаях, когда имеется мелкий малорепрезентативный гистобиоптат, либо цитобиоптат, — тонкоигольный аспирационный биоптат (ТИАБ) [11, 39].

Наиболее характерная гистологическая картина ГКО — сплошные поля сравнительно однородной гиперцеллюлярной ткани, в которой относительно равномерно распределены многоядерные гигантские клетки (рис. 8, 9). Наблюдаются относительно мономорфные (не содержащие атипичных форм) пролифераты клеток с округло-овальными и удлиненными ядрами средних размеров; ядра, несмотря на выраженную гиперцеллюлярность ткани, в подавляющем большинстве не отличаются гиперхромностью, наличием крупных ядрышек, выраженным полиморфизмом. Цитоплазма одноядерных клеток среднего объема неплотная, часто мелкоотростчатая. Соотношение клеточных форм в отдельных случаях ГКО, а также в пределах одного очага может варьировать. Кроме округло-овальных одноядерных клеток, довольно часто встречаются участки пролиферации веретеновидных одноядерных клеток (рис. 10) со сравнительно большим количеством фигур митозов (до 507 в 10 полях зрения). Многоядерные гигантские клетки в ткани опухоли обычно распределены равномерно; их число и размеры могут варьировать (см. рис. 8–10). Число ядер в наиболее типичных случаях — несколько десятков и даже более сотни. В некоторых случаях количество многоядерных клеток снижено, либо они относительно мелкие, мономорфные, содержат до 15–20 ядер.

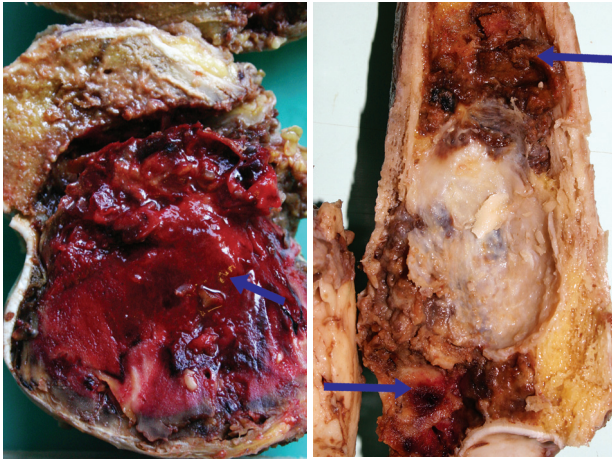


Рис. 6. Типичная макроскопическая картина крупной ГКО дистального эпиметафиза бедра. Больная *Т*, 30 лет.

Рис. 7. Рецидив ГКО (характерная ткань указана стрелками) после краевой резекции очага и заполнения остаточной полости ПММА (в центре фото). Больная *Л*, 51 год

Характерно, что в многоядерных клетках митозы не встречаются, — этот факт отмечают многие исследователи [23, 38, 69, 72]. Между величиной и формой ядер части одноядерных форм и ядрами многоядерных гигантских клеток имеется отчетливое сходство. Кроме описанных одноядерных и многоядерных клеток, в ткани ГКО в большем или меньшем количестве встречаются инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, моноцитов, макрофагов, ксантомных клеток (последние образуют скопления от десятка клеток до сплошных полей).

В единичных случаях ГКО среди типичных участков ткани встречаются клетки с более крупными, умеренно полиморфными ядрами (рис. 11). Подобное явление не сопровождается значительной гиперклеточностью и высокой митотической активностью. Его

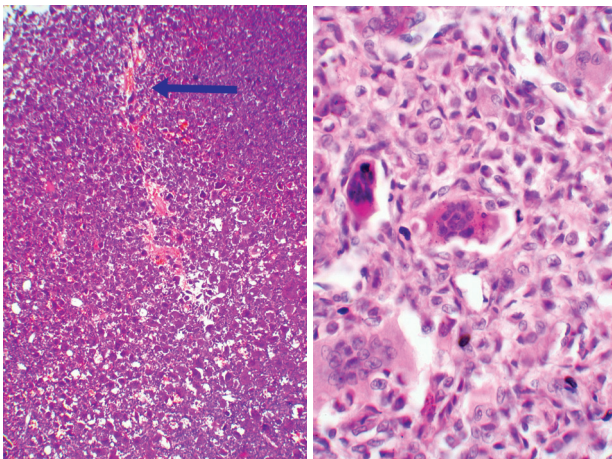


Рис. 8. Типичная ГКО: гиперцеллюлярная ткань, в которой относительно равномерно распределены многоядерные гигантские клетки, участки геморрагической инфильтрации (указаны стрелкой). ГКО проксимального эпиметафиза большеберцовой кости. Больной *К*, 28 лет. Окраска гематоксилином, эозином. Ув. $\times 30$.

Рис. 9. ГКО из одноядерных и очень крупных многоядерных клеток. ГКО таранной кости. Больной *Я*, 26 лет. Окраска гематоксилином, эозином. Ув. $\times 320$.

расценивают как проявление дегенеративного атипизма, не свидетельствующего о злокачественном характере ГКО [23, 50, 81]. Впрочем, подобные находки гистолога должны нацеливать клинициста на более частое обследование больного в 1-й год после лечения и более радикальное лечение в случае возникновения Р.

Довольно часто в ткани ГКО наблюдаются коагуляционные некрозы (рис. 12), иногда весьма обширные, особенно в случае осложнения патологическим переломом. При этом определяются солидные скопления некротизированных клеток (одноядерных и многоядерных) с незначительной мононуклеарно-макрофагальной инфильтрацией по периферии. Перифокальная зона представлена малоизмененной опухолевой либо грануляционной тканью с единичными гигантскими клетками остеокластического типа (зона организации некроза). В биоптатах малого размера судить об истинном соотношении некротизированных и витальных участков опухоли весьма затруднительно, однако, несомненно, что некрозы опухолевой ткани — следствие нарушений микроциркуляции в кости, вызванных прогрессирующим разрастанием опухоли либо спонтанным патологическим переломом. Следствием дисциркуляторных явлений в ткани ГКО являются также характерные кровоизлияния, в том числе наличие участков геморрагической инфильтрации, названных «заблачиванием» [1]. Некоторыми авторами [64] в местах тканевого кровотока при электронномикроскопическом исследовании обнаружены синусоиды с эндотелиальными клетками, что позволяет предполагать участие мельчайших сосудов синусоидного типа в возникновении геморрагической инфильтрации, а также подтверждает возможность проникновения клеток опухоли в пути тока крови. Примерно в трети всех случаев ГКО геморрагиче-

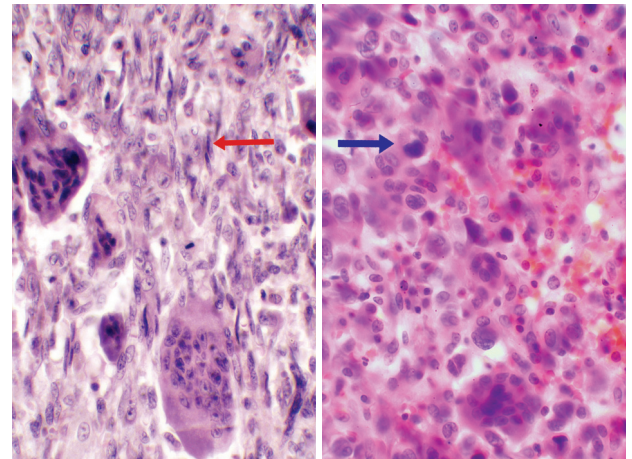


Рис. 10. Веретеновидные клетки без явных признаков атипизма (указаны стрелкой), выражена диффузная геморрагическая инфильтрация. ГКО таранной кости. Больной *Я*, 26 лет. Окраска гематоксилином, эозином. Ув. $\times 320$.

Рис. 11. Среди одноядерных клеток ГКО единичные крупные клетки с крупными ядрами (указано стрелкой). Основная масса одноядерных клеток не обнаруживает атипизма. ГКО плечевой кости больной *Ш*, 21 год. Окраска гематоксилином, эозином. Ув. $\times 320$.

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ские изменения ткани весьма обширны, кровоизлияния могут занимать до 10–15% объема опухоли, создавая картину значительной неоднородности (которая может быть определяема и при ВМД), что напоминает АКК (рис. 13). В этих случаях в пользу ГКО свидетельствует лишь обнаружение солидных участков опухоли с характерной гистоструктурой.

При тщательном исследовании периферических отделов опухоли, в том числе в зоне деструкции кортекса и прорастания опухолевой ткани поднадкостнично, можно наблюдать скопления пролиферирующих опухолевых клеток в просветах мелких вен. Подобные картины подтверждают местно-агрессивный характер ГКО и являются предпосылками для метастазирования опухоли, что, однако, не служит доказательством ее злокачественности [69].

В биоптаты мелких размеров могут попадать участки с преобладанием фиброзных изменений ткани ГКО, с небольшой примесью мелких гигантских клеток остеокластического типа, что порождает сомнения в диагнозе ГКО и склоняет к диагнозу АКК, которая более характерна для больных детского и подросткового возраста. Исследование более крупных резектатов ГКО с сохранением характерных изменений — крупных полей, образованных одноядерными клетками с большим количеством равномерно распределенных многоядерных клеток, подтверждают диагноз ГКО.

Гистоструктура опухолевой ткани при ГКО настолько характерна, что у опытного патогистолога редко возникает необходимость в привлечении методов ИГХ для дифференциальной диагностики. ИГХ-маркерами одноядерных и многоядерных форм ГКО являются антигены клеток моноцитарно-макрофагального ряда: α -1-химотрипсин, CD68, лизоцим [3, 37, 40, 60, 66].

Гистологические особенности злокачественной ГКО (ЗлГКО). В наших наблюдениях ЗлГКО выявлена лишь

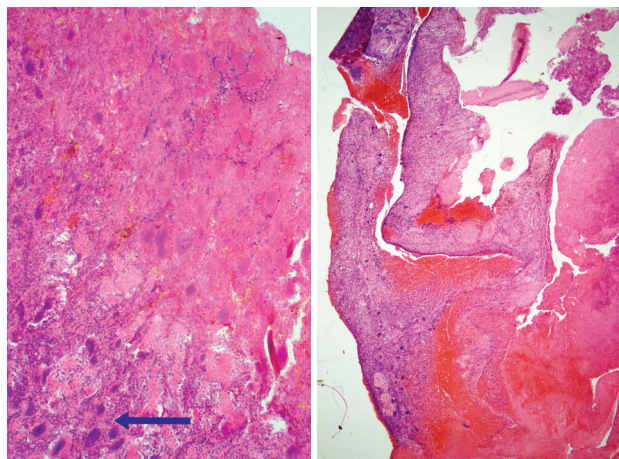


Рис. 12. Коагуляционный некроз ГКО, к которому прилежит витальная опухолевая ткань (указана стрелкой). ГКО головки бедренной кости. Больной **Б**, 31 год. Окраска гематоксилином, эозином. Ув. $\times 80$.

Рис. 13. Вторичные геморрагические кисты, содержащие скопления одноядерных и многоядерных клеток, эритроцитов. ГКО малоберцовой кости. Больной **И**, 33 лет. Окраска гематоксилином, эозином. Ув. $\times 50$.

у 3 больных: в 1-м случае первичный очаг локализовался в поясничном отделе позвоночника (больная, 31 год, умерла), во 2-м — в дистальном эпиметафизе бедренной кости, в 3-м — в проксимальном эпиметафизе большеберцовой кости. ЗлГКО в поясничном позвонке манифестировала как первичная опухоль пучковой гистоструктуры характера фибросаркомы средней степени злокачественности с умеренным клеточным атипизмом и небольшой примесью равномерно распределенных многоядерных гигантских клеток. Во 2-м случае ГКО, по данным первичного биоптата, имела обычную гистоструктуру, не обнаруживала явных признаков малигнизации; очаг хирургически удален не был, больному была проведена лучевая терапия. Спустя 4 года клиничко-рентгенологические и гистологические изменения в опухоли соответствовали картине фиброзной гистиоцитомы высокой степени злокачественности (рис. 14). Данный случай расценен нами как вторичная малигнизация ГКО с исходом в ЗлФГ. В 3-м случае наблюдали опухоль диморфного строения: наряду с характерной тканью ГКО встречались крупные участки со скоплениями атипичных клеток, проявлявших признаки костеобразования, что соответствовало первичной ЗлГКО с малигнизацией по типу остеосаркомы (рис. 15).

Дифференциальная диагностика ГКО и других гигантоклеточных пролиферативных поражений костей. Поскольку обилие гигантских клеток, гиперклеточность, дисциркуляторные изменения, склонность к образованию геморрагических кист свойственны всем нозологиям из группы «гигантоклеточные поражения костей», дифференциальная гистологическая диагностика ГКО иногда представляет значительные трудности, особенно для патогистологов, которые редко сталкиваются с биопсийными исследованиями тканей опорно-двигательного аппарата, а также в случаях очень мелких гистобиоптатов, трепанобиоптатов и особенно

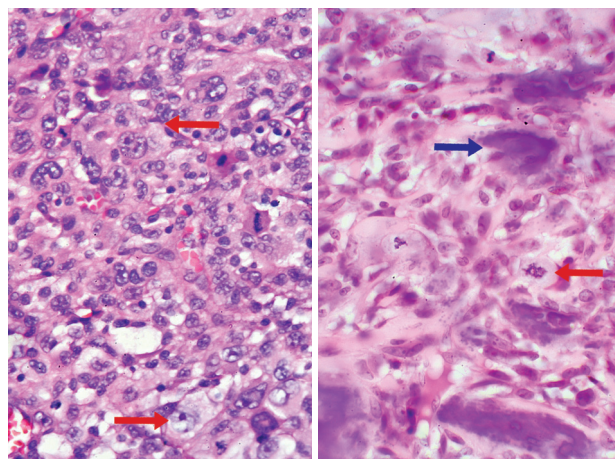


Рис. 14. Вторичная ЗлФГ, развившаяся спустя 4 года после облучения первичного очага ГКО (атипичные гистиоциты указаны стрелками). Больной **К**, 33 года. Окраска гематоксилином, эозином. Ув. $\times 320$.

Рис. 15. Участок опухоли, содержащий перекладины атипичного остеоида (синяя стрелка) и атипичные клетки (красная стрелка). Первичная ЗлГКО по типу остеосаркомы. Больной **О**, 20 лет. Окраска гематоксилином, эозином. Ув. $\times 320$.

ТИАБ. Хотя цитологические критерии дифференциальной диагностики ГКО описаны достаточно полно [11, 39], для уверенного установления нозологического диагноза необходимо гистологическое исследование на адекватном тканевом материале, полученном при инцизионной гистобиопсии. Важнейшее значение для гистолога имеет предварительное ознакомление с клиническими данными и данными ВМД, в отсутствие которых, как показывает наш опыт, возможны досадные диагностические ошибки даже у опытных специалистов. Залогом успешной дифференциальной диагностики служат тщательный анализ и оценка особенностей клеточного состава, структуры клеток и межклеточного вещества [2, 3].

Из числа заболеваний, с которыми наиболее часто приходится проводить дифференциальную диагностику ГКО, на 1-ое место можно поставить *аневризмальную кисту кости (АКК)* [2, 4, 37, 60, 72]. В некоторых случаях, особенно в биоптатах мелких размеров, дифференциация этих двух заболеваний может оказаться чрезвычайно трудной. При переходе АКК в стадию прогрессирования, содержащие кровь ячейки обычно хорошо сформированы, а капсулярно-септальные структуры построены из незрелой фиброзной, местами — грануляционной ткани. Несмотря на большое число гигантских клеток в некоторых случаях, все же не встречается свойственных ГКО солидных полей-пролифератов одноядерных форм, где гигантские клетки распределены равномерно. При АКК гигантские клетки более мелкие, их скопления встречаются в ближайшей ткани, ограничивающей полости ячеек. По мере созревания края ячеек в АКК становятся более четкими, а септы — более плотными. В ГКО чаще можно встретить формирующиеся полиморфные ячейки; септы — толстые, с включением солидных пролифератов клеток, характерной для ГКО гистоструктуры. Весьма трудной является гистологическая дифференциальная диагностика ГКО и так называемого солидного гистоварианта АКК [23, 36, 60]. Решение подобной дилеммы почти невозможно без учета клинико-визуализирующих особенностей заболевания.

Хондробластома (ХБ) — еще одно из заболеваний, гистологическая картина которого имитирует ГКО: выраженная гиперцеллюлярность одноядерного компонента, большое количество гигантских клеток, участки геморрагической инфильтрации с тенденцией к кистообразованию. Ключевыми дифференциально-диагностическими признаками ХБ является присутствие в ткани хотя бы небольших скоплений атипичной хрящевой ткани, что весьма не характерно для ГКО. При этом хрящ в ХБ не имеет вида гиалинового, преобладают явные признаки миксоматоза матрикса. Основная масса одноядерных клеток ХБ гистологически отличается от стромальных клеток ГКО. Они более мелкие, округло-овальные, с четко очерченным контуром цитоплазмы, тогда как стромальные — плотные гомогенные эозинофильные, что особенно хорошо заметно по краю клеточ-

ных скоплений, где клетки лежат разрозненно. Кроме того, гигантские клетки в ткани ХБ более мелкие, чем в ГКО, встречаются в меньшем количестве и не имеют характерного равномерного распределения по ткани.

Метафизарный фиброзный дефект (МФД, неосифицирующая фиброма) — опухолеподобное поражение вследствие нарушения развития кости у детей и подростков фибро-гистиоцитарной природы, размеры которого могут значительно варьировать, а крупные очаги сравнительно часто осложняются патологическими переломами. В отличие от ГКО ткань МФД почти повсеместно построена из переплетающихся гиперцеллюлярных пучков фиброзной ткани, основной клеточной формой которых являются фибробласты; в ткани МФД регулярно встречаются очаговые мононуклеарные инфильтраты, небольшие скопления макрофагов, особенно — ксантомных клеток, мелкие геморрагии со скоплениями гигантских клеток типа остеокластов. Участки пролиферации стромальных клеток с обилием крупных и очень крупных гигантских клеток в ткани МФД не характерны. При гистологической дифференциальной диагностике МФД и ГКО также приходится учитывать клинические сведения и данные ВМД [4, 23, 72].

Опухолеподобные очаги в костях при *гиперпаратиреозидизме (ГПТ)* часто становятся предметом дифференциальной диагностики с ГКО. Гистологическая картина ГПТ характеризуется гиперцеллюлярностью, выраженной геморрагической инфильтрацией ткани, микрокистами, обилием гигантских клеток. В очагах остеодеструкции при ГПТ основные клеточные формы — фибробласты, ткань весьма рыхлая, отсутствуют солидные скопления пролиферирующих стромальных клеток, а также — большое количество равномерно распределенных крупных многоядерных клеток, содержится много мелких костных перекладин с сохранением активности остеогенеза [1, 3, 23, 72]. ГПТ клинически имеет весьма характерные проявления: мультифокальность поражения на фоне диффузного остеопороза, с локализацией очагов преимущественно в диафизах и метафизах, но не в эпифизах вблизи суставного хряща. При биохимическом исследовании в крови определяются высокие уровни содержания ионов кальция и очень высокие уровни паратормона. УЗИ органов шеи почти всегда выявляет крупный узел, часто с загрудинной локализацией (аденома, аденокарцинома парашитовидных желез) [61, 72].

К числу нозологий, с которыми должна проводиться дифференциальная диагностика ГКО кости, можно отнести *диффузную гигантоклеточную опухоль синовиальных оболочек (ДГКОСО; пигментный villous-нодозный синовит)* [37, 60]. ДГКОСО наиболее часто поражает коленный сустав; первоначально опухоль образуется в суставной капсуле, но, увеличиваясь в размерах, может врастать в эпифизарные отделы бедренной и большеберцовой костей в виде узловатых разрастаний и вызывать остеодеструкцию. Ги-

стологически ткань ДГКОСО напоминает ГКО: гиперцеллюлярность, обилие гигантских клеток и сидероцитов, пролиферация крупных полигональных одноядерных форм, изредка фигуры митозов. Отличительным признаком ДГКОСО служит выявление гнездового характера пролифератов одноядерных клеток, меньшее количество гигантских клеток, их более мелкие размеры с меньшим числом ядер, обилие ксантомноклеточных инфильтратов. Установлению правильного диагноза способствует тщательный учет данных ВМД [1, 10, 25, 61].

Редко, однако все же встречаются случаи опухолей костей с образованием септальных структур, в которых наблюдается пролиферация одноядерных форм и значительная примесь гигантских клеток, что гистологически напоминает ГКО, но при этом клетки одноядерного компонента обнаруживают явные признаки атипизма. Если в анамнезе не была ранее диагностирована типичная ГКО, и в данном биоптате не обнаруживается характерная ткань ГКО, подобные случаи наиболее часто оказываются телеангиэктатической остеосаркомой (при этом должны быть верифицированы хотя бы минимальные признаки атипичного остеоиодогенеза в ткани) или ЗлФГ с вторичным кистообразованием. Следует учитывать, что в тканях злокачественных опухолей (остеосаркома, ЗлФГ) наряду с атипичными многоядерными гигантскими клетками может присутствовать некоторое количество неопухолевых гигантских клеток остеокластического типа [36, 65]. В истинных ГКО, кроме первичных злокачественных форм, клеточный атипизм не выражен или выражен слабо, что не дает оснований установить диагноз остеосаркомы, фибросаркомы или ЗлФГ [14, 20, 50, 81].

Гистогенез и патогенез ГКО: свойства и клональность клеток опухоли. ГКО — одна из наиболее интенсивно изучаемых патологами нозологических единиц опухолей костей. Вместе с тем публикации некоторых авторов свидетельствуют о неадекватной диагностике ГКО в смысле оценки местно-агрессивных свойств, частоты Р, потенциала малигнизации [1, 5, 6, 8, 12]. В связи с этим остается ряд невыясненных и спорных вопросов, требующих взвешенного решения с позиций современных знаний об этой опухоли.

Авторы многих пособий и руководств, говоря о ГКО, подчеркивают невыясненность ее этиологии [23, 50, 81]. Ставится под сомнение даже ее опухолевая природа [33]. Действительно, пока не удалось ответить на вопрос о пусковом механизме, вызывающим активную пролиферацию стромальных клеток костного мозга, лежащую в основе образования первичного зачатка опухолевой ткани. Однако в последние 3 десятилетия проведено много исследований, в ходе которых целенаправленно изучали свойства клеток ГКО, механизмы взаимодействия, благодаря которым природа ГКО стала более понятной и открылись перспективы непосредственного влияния на клеточную пролиферацию в этих опухолях [21, 30, 35, 64, 67, 75, 86, 90]. Так, в настоящее время известно, что ткань ГКО представ-

лена 3 линиями клеток: стромальными фибробластоподобными, мононуклеарами-макрофагами, гигантскими многоядерными клетками. Последние происходят из макрофагов путем их слияния [65, 74, 89, 90]. Истинно опухолевыми из них являются лишь стромальные фибробластоподобные клетки [33, 79, 89, 91], клетки других линий играют важную роль в проявлениях характерных свойств ГКО. Многие авторы изучали биологические, электронно-микроскопические, автордиографические признаки, ИГХ-особенности клеток линий ГКО. Анализировалась корреляция указанных свойств неопластических и клинического поведения опухоли. Было установлено, что стромальные клетки ГКО имеют хорошо развитую гранулярную эндоплазматическую сеть, активно включают H^3 -тимидиновую метку. В них не выявляется активность кислой фосфатазы и α -нафтилацетатэстеразы. Гистохимический профиль одноядерных макрофагов и многоядерных клеток резко отличается от стромальных форм и соответствует клеткам моноцитарного-макрофагального ряда [64, 65, 91]. Дальнейшие исследования показали, что гигантские клетки несколько отличаются по иммуноферментному профилю от одноядерных клеток моноцитарного ряда, однако сохраняют активность тартрат-резистентной кислой фосфатазы [73]. В отдельных работах обнаружено, что клеточные линии ГКО обладают свойством стимулировать остеорезорбцию и разной чувствительностью к факторам межклеточного взаимодействия [56]. С учетом известных данных о роли клеток разных линий в морфогенезе ГКО некоторыми авторами высказана мысль о неадекватности традиционного названия «гигантоклеточная опухоль» для обозначения этой нозологической единицы, что, по нашему мнению, не лишено оснований [27, 86].

Подробно исследованы цитологические свойства одноядерных стромальных клеток. Так, методом ДНК-цитометрии в ГКО обнаружено достоверно большее содержание тетраплоидных стромальных клеток, чем в АКК [42, 87], а также установлена корреляция между содержанием ДНК, долей клеток с площадью ядра более $40 \mu\text{м}^2$ и показателями клинической агрессивности ГКО [78]. Иммуногистохимически в стромальных клетках обнаружены маркеры дифференцировки в направлении остеобластов: SH2, SH3, SH4, CD166, что подтверждено методом полимеразной цепной реакции (ПЦР); методом клонирования из этих клеток получены остеобласты, хондробласты и адипоциты. Это позволяет утверждать, что стромальная фракция одноядерных клеток ГКО происходит из стволовых стромальных клеток костного мозга с плюрипотентной дифференцировкой [89].

Получены данные о важной роли межклеточных взаимодействий в ткани ГКО, обуславливающих ее характерные гистологические и биологические свойства. Так, между стромальными клетками, макрофагами и гигантскими клетками существуют взаимодействия, опосредуемые системой рецептор-лиганд RANK-RANKL, способствующие накоплению

в ткани ГКО моноцитов. Впоследствии, скопления последних, сливаясь, формируют многочисленные гигантские клетки [33, 43, 67].

Несколько работ посвящено изучению патологии кариотипа стромальных опухолевых клеток ГКО. В клетках более чем в половине исследованных случаев обнаружены теломерические ассоциации, реже — другие хромосомные aberrации [18, 19, 94]. Характерные изменения кариотипа сохранялись и при сочетании ГКО и АКК, точнее — в ГКО с вторичным кистообразованием [18, 19, 49, 75]. Позднее были установлены различия кариотипов таких гигантоклеточных поражений костей как ГКО, АКК и ГКРГ, гистологически сходной с ГКО: если в одноядерных клетках ГКО определяли теломерические ассоциации, то в ГКРГ — реципрокные транслокации $t(x;4)(q22;q31.3)$, что позволяет использовать кариотипирование для дифференциальной диагностики [29].

Исследования экспрессии ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) в многоядерных клетках и мононуклеарах-макрофагах ГКО не выявили сильной корреляции между этим показателем и стадией болезни [35].

Важная особенность пролиферирующих стромальных клеток ГКО — экспрессия в половине всех случаев рецепторов эстрогенов (РЭ), причем методом культивирования эксплантированных клеток показано небольшое, но достоверное увеличение количества клеток под действием β -эстрадиола. Эти данные указывают, что опухолевые клетки ГКО экспрессируют функциональные РЭ, присутствие которых делает опухоль чувствительной к гормональной терапии [55].

В 32 образцах ГКО с помощью ПЦР была изучена амплификация гена циклина D1, а с помощью ИГХ-метода — экспрессия циклинов D1, D3, V1 и маркера пролиферации Ki-67 (MIB-1). Низкий уровень амплификации гена циклина D1 обнаружили в 61% случаев; однако корреляция между амплификацией гена и гиперэкспрессией белка отсутствовала. Экспрессия исследованных белков наблюдалась во всех опухолях, но имела особенности. Циклины D1 и D3 выявляли преимущественно в ядрах гигантских клеток, редко — в мононуклеарных клетках. В гигантских клетках ни в одном случае не ассоциировалась гиперэкспрессия циклинов D1 и D3, с одной стороны, и циклина I или Ki-67, с другой. Экспрессия последних имела место только в одноядерных клетках. Гиперэкспрессию циклина D3 наблюдали в 88%, V1 — в 44% случаев, Ki-67 — во всех образцах (частота позитивных клеток варьировала от 10 до 50%) [41].

Была изучена экспрессия белка p63 (с идентификацией его изоформ) в ГКО (17 случаев) и некоторых других гигантоклеточных поражениях: локализованной ГКО сухожильных оболочек, ДГКО-СО, АКК, ХБ и ГКРГ. Во всех ГКО одноядерные стромальные клетки экспрессировали p63, а многоядерные — нет. p63 экспрессировался только в части случаев АКК и ХБ, в других гигантоклеточных поражениях не обнаружен, что дало основание рас-

сматривать его как дифференциально-диагностический маркер ГКО [22].

Приведенные данные цитогенетических и молекулярно-генетических исследований существенно расширяют представления о природе ГКО, ее свойствах и подводят к поиску и разработке методов воздействия на ее клетки, что в перспективе должно оптимизировать существующие методы лечения и улучшить его результаты. Хотя в последние годы получены данные о чувствительности культивированных стромальных клеток ГКО к цитостатикам *in vitro* [31, 71], прогнозируется, что в ближайшие годы хирургическая резекция все же будет оставаться методом выбора при лечении ГКО [27, 79, 91].

Мультифокальность и метастазирование ГКО.

Определения ГКО, предложенные разными авторами, существенно различаются [23, 60, 72, 81]. Особенности характерных гистологических, биологических и клинических свойств ГКО оставляют открытым краеугольный вопрос: эта опухоль доброкачественная, местно-агрессивная или злокачественная? Еще Н. Jaffe [38] отмечал неоднозначность клинического поведения и отличия гистологического строения ГКО у разных больных (степени ГКО — доброкачественная, агрессивная, злокачественная). W. Enneking [26] на основании клинко-рентгенологических особенностей опухоли предложил для доброкачественных опухолей костей и мягких тканей (в том числе ГКО) выделять следующие стадии: латентную, активную и агрессивную. Исследования, проводившиеся с целью клинко-морфологического анализа корреляций особенностей гистоструктуры и рентгенологических признаков поражения кости, показали наличие тесной связи между этими характеристиками [59, 69]. Наиболее информативными в отношении прогнозирования агрессивного клинического течения ГКО авторы считают размеры одноядерных стромальных клеток, содержание ДНК, частоту митозов [6, 27, 78]. В качестве важного гистологического признака агрессивности ГКО рассматривают вращение ткани ГКО в мелкие вены перифокального к опухоли костного мозга и надкостницы [69]. В то же время частота метастазирования ГКО в легкие мало зависит от гистологических свойств опухоли, объединенных в степени, предложенные Н. Jaffe [15, 25, 36, 37, 38].

В литературе описаны многочисленные случаи ГКО с множественной (более одного) локализацией очагов [15, 34, 42, 57, 63, 76]. Большинство подобных публикаций сообщают о единичных наблюдениях или небольших подборках (6–8 случаев, наибольшее число 30) за многие годы. Давность ГКО к моменту выявления мультифокальности или метастазирования — от 3 мес до 24 лет. Очаги мультицентрической (мультифокальной) ГКО имеют обычное для этой опухоли гистологическое строение. Авторы, рассматривающие проблему мультифокальности ГКО, различают множественные очаги в костях скелета, комбинации очагов в костях и М в легких и метастазирование только в легкие; причем мультифокальность бывает син-

хронной и метахронной, связанной и не связанной с Р ГКО. Анализ наиболее крупных наблюдений свидетельствует, что первичная синхронная мультифокальность ГКО — явление весьма редкое, как и случаи раннего метастазирования в легкие, другие кости и другие органы. Если суммарное количество приводимых в литературе случаев ГКО к настоящему времени достигает 5000, то первичных мультифокальных ГКО — менее 10 [34, 77, 82, 88]. Более часто, по данным разных авторов, в 1 до 9% (чаще — 2–4%) всех ГКО встречаются случаи метахронного метастазирования гистологически доброкачественной (по степеням Н. Jaffe) ГКО в легкие либо в легкие и другие кости [16, 63, 70]. Как отмечалось выше, большинство авторов не подтверждают зависимость между гистологическими особенностями ГКО (степени по Н. Jaffe) и вероятностью метастазирования; однако в некоторых работах подчеркивается важность признаков агрессивного, местно-деструктивного роста ГКО в развитии легочных М [15, 69, 76]. К числу таких признаков относят: широкую пене-трацию или деструкцию перифокальной к ГКО ткани костного мозга; кортикальную или субхондральную (в суставном конце) инвазию опухолевой ткани; пальцевидные врастания опухолевой ткани в сосуды незрелых регенератов зоны реактивного костеобразования; инфильтрацию стромальными опухолевыми клетками пареоассальных мягких тканей. Все эти признаки, совместно выявляемые ВМД, макроскопически и гистологически соответствуют стадии III по W. Enneking; при стадии II чаще регистрируются 2 или 3 первых признака. Единичные ГКО, по клинико-визуализирующим особенностям соответствующие III («агрессивной») стадии по W. Enneking, наиболее склонны к метастазированию в легкие [59].

Хотя случаи метастазирования ГКО в легкие и мультифокальные ГКО некоторые авторы принципиально различают и описывают раздельно [51], их патогенез следует, по-видимому, трактовать однозначно — как результат более или менее быстрого по времени гематогенного метастазирования в легкие (чаще), легкие и другие кости либо только в другие кости. Последнее и является мультифокальной ГКО, причем в первую очередь это касается метахронных случаев с любой локализацией очагов [80, 83, 92].

Оценка клинического поведения ГКО. Клиническое поведение ГКО в большинстве случаев не вытекает из свойств ее клеток, пролиферирующий пул которых не может однозначно считаться атипичным, а связано в основном с характерными особенностями кровотока в опухоли и ее местно-деструктивным ростом, врастанием в предсуществующие вены костного мозга, кортекса и мягких тканей, а также новообразованные сосуды костных регенератов. Практически во всех случаях в ткани ГКО встречаются участки геморрагической инфильтрации с сохранением витальных опухолевых клеток в этих участках, которые, вероятно, сохраняют связь с венами кости, стромальные клетки могут проникать в сосудистое русло кости и далее — в общий кровоток [15, 69, 81].

Нет единства мнений о том, как трактовать ГКО — как опухоль доброкачественную или злокачественную, особенно в случаях, когда у больного налицо метахронные М. Некоторые гистологи без специальной подготовки в области патологии опорно-двигательного аппарата расценивают ряд особенностей гистоструктуры ГКО (гиперцеллюлярность, пучковый характер пролифератов одноядерных форм, малое количество и мелкие размеры гигантских клеток, повышенное число фигур митозов) как убедительные признаки злокачественности, что влечет за собой неоправданные курсы предоперационной химиотерапии, часто неэффективные. В работах многих авторов продемонстрировано, что в подавляющем большинстве случаев ГКО кости должна рассматриваться как опухоль доброкачественная либо — с местно-деструктивным ростом, но не злокачественная [27, 37, 86, 91]. Анализ нашего материала подтверждает подобную позицию.

Существует ли истинные ЗЛГКО кости? Как часто они встречаются, и каковы их клинические, визуализирующие и гистологические особенности? Ряд исследований, а также наш личный опыт доказывают, что ГКО может малигнизироваться, чаще вторично, как после предшествующих вмешательств, так и без них (весьма редко) [32, 47, 68]. Частота встречаемости малигнизированной ГКО не превышает 5% [14, 27, 72, 81]. Количество ЗЛГКО, приводимое некоторыми авторами, — более 10% от общего числа случаев [6, 8, 12] в настоящее время следует воспринимать как нереальное.

Среди ЗЛГКО различают первичную и вторичную. По клинико-визуализирующим данным первичная ЗЛГКО не отличается от активной или агрессивной ГКО; встречается примерно в трети от общего числа случаев ЗЛГКО; гистологически в ткани опухоли выявляются как участки, соответствующие по строению обычной ГКО, так и участки явной малигнизации. Вторичная ЗЛГКО — результат неоднократных лечебных вмешательств с Р, особенно поздних Р после облучения первичного очага. Гистологически при этом типичная ткань ГКО не определяется, опухоль имеет характер саркомы высокой степени злокачественности с весьма агрессивным клиническим поведением и плохим прогнозом [14, 20, 32, 45, 47, 52, 68]. Описаны лишь единичные случаи успешного лечения вторичной ЗЛГКО с применением химиотерапии [52].

Особенности современной диагностики ГКО. «ГКО — истинная, активная или агрессивная (в зависимости от стадии заболевания) опухоль кости, построенная из пролифератов стромальных клеток костного мозга, с массовой инфильтрирующих реактивных форм — производных моноцитарной линии; в небольшой части случаев опухоль способна к плохому прогнозируемому метастазированию и малигнизации». Приведенное определение сформулировано нами на основании десятков работ, посвященных изучению свойств клеток ГКО, и многолетнего опыта собственных диагности-

ческих исследований. Клиническая практика показывает, что у некоторых больных в силу малосимптомности ГКО выявляется методами ВМД не в активной (II по W. Enneking), а в агрессивной (III) стадии, когда существенно увеличивается риск Р (при недостаточно радикальном подходе) и М [48]. Хотя методами ВМД ГКО диагностируется довольно успешно, необходима пробная биопсия (причем весьма желательна открытая инцизионная или трепанобиопсия (но не ТИАБ)), так как ее данные позволяют патогистологу сориентировать клинициста на степень агрессивности новообразования.

Группой авторов предложена шкала градаций опухолевых клеток [27], в которую нами внесены некоторые уточнения: I — нет клеточного атипизма; фигуры митозов редки — менее чем 3 на 10 полей зрения при ув. $\times 400$; II — слабо выраженный полиморфизм клеток; фигуры митозов встречаются регулярно, но менее чем 10 на 10 полей зрения при ув. $\times 400$; III — умеренный клеточный атипизм; число фигур митозов более чем 10 на 10 полей зрения при ув. $\times 400$; IV — явная саркоматозная дедифференцировка одноядерных клеток.

Исходя из нашего опыта, мы полагаем, что критерии разграничения градаций II и III по признакам «полиморфизма» и «атипизма» клеток ГКО довольно субъективны. Реально объединить их в одну степень, как это предлагал еще Н. Jaffe [38]. Кроме того, констатация патогистологом атипизма одноядерных клеток безотносительно к частоте встречаемости фигур митозов, заставляет определять опухоль как саркому (что также в этой схеме субъективно). С учетом ранее изложенных собственных материалов, в том числе данных ВМД, нам представляется целесообразным клиникоморфологически различать ГКО «активную» (стадия II по W. Enneking), «агрессивную» (стадия III) и малигнизированную (с указанием «первичная» или «вторичная», синхронная-метахронная, по типу конкретной нозологии злокачественной опухоли кости: остеосаркома, фибросаркома, ЗЛФГ). Поскольку патогистолог не может прогнозировать особенности клинического поведения ГКО в стадию II по W. Enneking, мы считаем оптимальными следующие формулировки заключений морфологического исследования: «ГКО обычная, с минимальными признаками пролиферативной активности стромальных клеток (степень I по Jaffe)»; «ГКО обычная, с признаками повышенной пролиферативной активности стромальных клеток, но без явной малигнизации (степень II по Jaffe)»; «ГКО малигнизированная, первичная, по типу остеосаркомы (степень III по Jaffe)». Термина «доброкачественная» в патогистологическом заключении рекомендуется избегать, так как опухоль без гистологических признаков малигнизации в спорадических случаях все же может давать леточные М, к тому же пробные биоптаты часто адекватно не отражают тканевой полиморфизм [45, 63, 70, 82, 88]. В таких случаях могут возникать конфликтные ситуации, когда ГКО, обозначенная патогистологом как «доброкачественная», демонстрирует

особенности клинического поведения, свойственные злокачественной опухоли.

Современные тенденции в тактике лечения ГКО и их оценка с позиции патолога. Основываясь на вышеизложенных свойствах и особенностях структуры, динамики и клинического поведения ГКО, можно дать оценку существующим методам лечения этого сравнительно частого онкологического заболевания, составляющего, по разным статистикам, около 8% всех первичных и 20% незлокачественных опухолей костей [27, 79, 91].

Так как ГКО, особенно стадии III по W. Enneking, очень склонны к Р после неполного удаления, а Р, в свою очередь, повышают вероятность малигнизации и метастазирования, должен быть выбран такой метод лечения, который обеспечит уже с «первого подхода» полную ликвидацию первичного очага опухоли. Основной метод лечения — радикальное хирургическое удаление. Степень радикальности резекции зависит от клинической стадии ГКО по W. Enneking с учетом заключения патогистолога. При ГКО стадии II допустимы кюретаж или краевая резекция ткани очага, желательно с адьювантной обработкой стенок остаточной полости антибластическими средствами (жидким азотом, фенолом), заполнение полости аутогоспонгиозой, аллотрансплантатами [17, 28, 53], раствором хлористого цинка [93]. При ГКО стадии III обязательны краевая или расширенная краевая резекция с дополнительной обработкой антибластическими средствами, а при крупных очагах — радикальная блок-резекция с установкой индивидуального эндопротеза [8, 62]. Лечение ЗЛГКО (первичной или вторичной) следует проводить в соответствии с протоколом для сарком костей высокой степени злокачественности.

Наилучшие результаты, с частотой местных Р 13–15%, дает обработка стенок остаточной полости после очаговой резекции растворами фенола либо хлористого цинка, несколько худшие — заполнение ПММА (22%) [13, 93]. Весьма эффективной, хотя и довольно сложной для технического осуществления, представляется местная адьювантная криотерапия [9, 46].

В случае возникновения признаков местного Р необходимо выполнять повторное хирургическое вмешательство [25, 44, 63, 76]. Такое вмешательство не повышает риск последующих Р, однако предполагает максимально тщательное удаление рецидивировавшей опухолевой ткани [13, 84, 85]. Повторные Р ГКО повышают риск вступления опухоли в «агрессивную» (III) стадию, с повышением риска метастазирования [76]. Особый контингент составляют большие, у которых наряду с первичным очагом ГКО развились синхронные или метахронные М. Обычно это становится основанием для назначения курсов химиотерапии и выполнения радикальных мероприятий для полной ликвидации первичного очага или Р [15], причем прогноз зависит от темпов роста М [57]. Установлено, что хирургическое (полное или неполное) удаление М ГКО в легкие дает хорошие результаты и в большинстве слу-

ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

чаев сдерживает возникновение либо вовсе предотвращает развитие новых М.

ВЫВОДЫ

1) Природа ГКО кости, ее диагностика, лечение, клинический мониторинг и лечение возможных осложнений остаются одной из центральных проблем онкоортопедии.

2) Исследования биологических особенностей ГКО последнего времени открывают перспективу улучшения дифференциальной диагностики с другими гигантоклеточными поражениями костей и направленных терапевтических воздействий, которые в сочетании с усовершенствованными методами хирургического удаления помогут свести к минимуму число осложнений, рецидивов и малигнизации.

3) Усовершенствованию и индивидуализации методов лечения пациентов с ГКО должны способствовать в равной мере данные клинического обследования, ВМД и патоморфологических исследований.

4) Есть все основания считать, что в ближайшее десятилетие произойдут существенные сдвиги в сторону оптимизации результатов диагностики и лечения ГКО.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Виноградова ТП.** Опухоли костей. Москва: Медицина, 1973. 330 с.

2. **Григорьевский ВВ.** Аспекты клинической патологии, морфологической дифференциальной диагностики и патогенеза аневризальных костных кист. Ортопед травматол 1999; (3): 122–7.

3. **Григорьевский ВВ.** Номенклатура, гістологічні особливості та диференціальна діагностика гігантоклітинних проліферативних уражень кісток у дітей та підлітків. Онкологія 2002; 4 (3): 174–83.

4. **Григорьевский ВВ, Крисъ-Пугач АП, Лучко РВ и др.** Гигантоклеточные пролиферативные поражения костей. Ортопед травматол 2001; (1): 120–7.

5. **Демичев НП, Иванов ВН.** Дифференциальная диагностика гигантоклеточных опухолей костей. Ортопед травматол 1991; (6): 51–8.

6. **Зайцева МЮ, Засульский ФЮ.** Морфологические особенности вариантов строения гигантоклеточной опухоли костей. Травматол ортопед России 2010; (1): 139–46.

7. **Нейштадт ЭЛ, Маркочев АБ.** Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. Санкт-Петербург: ФОЛИАНТ, 2007. 341 с.

8. **Проценко ВВ.** Нові підходи до лікування хворих на гігантоклітинну пухлину кістки [Автореф дис ... докт мед наук]. Київ: Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології, 2010. 38 с.

9. **Тарасов АН, Подгорнов ВВ.** Структурно-морфологические преобразования гигантоклеточной опухоли после криодействия. Ортопед травматол 2005; (1): 16–9.

10. **Трапезников НН, Еремина ЛА, Амирасланов АТ, Синоков ПА.** Опухоли костей. Москва: Медицина, 1986. 302 с.

11. Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов./ Под ред.: *АС Петровой*/ Москва: Медицина, 1985. 302 с.

12. **Anract Ph, DePinieux G, Cottias P, et al.** Malignant giant-cell tumours of bone. Clinico-pathological types and prognosis: a review of 29 cases. Int Orthop 1998; 22 (1): 19–26.

13. **Arbeitsgemeinschaft Knochtumoren.** Local Recurrence of Giant Cell Tumour of Bone After Intralesional Treatment with and without Adjuvant Therapy. J Bone Joint Surg 2008; 90-A (5): 1060–7.

14. **Bertoni F, Bacchini P, Staals EL.** Malignancy in giant cell tumour. Skelet Radiol 2003; 32 (3): 143–6.

15. **Bertoni F, Present D, Enneking WF.** Giant-Cell Tumour of Bone with Pulmonary Metastases. J Bone Joint Surg 1985; 67-A (6): 890–900.

16. **Bertoni F, Present D, Sudanese A, et al.** Giant-Cell Tumour of Bone with Pulmonary Metastases. Six Case Reports and a Review of the Literature. Clin Orthop Rel Res 1988; (237): 275–85.

17. **Blackley HR, Wunder JS, Davis A, et al.** Treatment of Giant-Cell Tumours of Long Bones with Curettage and Bone-Grafting. J Bone Joint Surg 1999; 81-A (6): 811–20.

18. **Bridge JA, Neff JR, Bhatia PS, et al.** Cytogenetic findings and biologic behavior of giant cell tumours of bone. Cancer 1990; 65 (12): 2697–703.

19. **Bridge JA, Neff JR, Mouron BJ.** Giant cell tumour of bone. Chromosomal analysis of 48 specimens and review of the literature. Cancer Genet Cytogenet 1992; 58 (1): 2–13.

20. **Bullough PG, Bansal M.** Malignancy in giant cell tumour. In: WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press, 2002: 313–5.

21. **Clohisy DR, Vorlicky L, Oegema ThR, et al.** Histochemical and Immunohistochemical Characterization of Cells Constituting the Giant Cell Tumour of Bone. Clin Orthop Rel. Res 1993; (287): 259–65.

22. **Dickson BC, Li SQ, Wunder JS, et al.** Giant cell tumour express p63. Mod Pathol 2008; 21 (4): 369–75.

23. **Dorfman HD, Czerniak B.** Bone Tumors. St Louis: Mosby, 1998. 1261 p.

24. **Dreinhöfer KE, Rydholm A, Bauer HCF, et al.** Giant-Cell Tumours with Fracture at Diagnosis. Curettage and Acrylic Cementing in Ten Cases. J Bone Joint Surg 1995; 77-B (2): 189–93.

25. **Eckardt JJ, Grogan TJ.** Giant cell tumour of bone. Clin Orthop Rel Res 1986; (204): 45–58.

26. **Enneking WF.** Staging of musculoskeletal tumors. In: Musculoskeletal Tumor Surgery. New York: Churchill Livingstone, 1983. 1: 87–8.

27. **Forsyth RG, Hogendoorn PCW.** Bone: Giant cell tumour // Atlas of Genet Cytogenet Oncol Haematol, 2003: 4C. <http://Atlas-GeneticsOncology.org/Tumors/BoneGiantCellTumID5150.html>.

28. **Gitelis S, Mallin B, Rasecki P, et al.** Intralesional Excision Compared with en Bloc Resection for Giant-Cell Tumours of Bone. J Bone Joint Surg 1993; 75-A (11): 1648–55.

29. **Gleason BC, Kleinman PK, Debelenko LV, et al.** Novel Karyotypes in giant cell-rich lesions of bone. Am J Surg Pathol 2007; 31 (6): 926–32.

30. **Goldring SR, Schiller AL, Mankin HJ, et al.** Characterization of cells from human giant cell tumours of bone. Clin Orthop Rel Res 1986; (204): 59–75.

31. **Gortzak Y, Kandel R, Deheshi B, et al.** The efficacy of chemical adjuvants on giant-cell tumour of bone. J Bone Joint Surg 2010; 92-B (10): 1475–9.

32. **Grote HJ, Braun M, Kalinski T, et al.** Spontaneous malignant transformation of conventional giant cell tumour. Skelet Radiol 2004; 33 (3): 169–75.

33. **Haque AU, Moatasim A.** Giant Cell Tumour of Bone: A Neoplasm or a Reactive Condition? Int J Clin Exp Pathol 2008; 1 (6): 489–501.

34. **Hoch B, Inwards C, Sundaram M, et al.** Multicentric giant cell tumour of bone. Clinicopathologic analysis of thirty cases. J Bone Joint Surg 2006; 88-A (9): 1998–2008.

35. **Huang Jianwen, Hu Shiping, Huang Peisheng, et al.** Immunohistochemical evaluation of giant cell tumour of bone. Acta histochem et cytochem 1996; 29 (2): 107–113.

36. **Huvos AG.** Bone Tumours. Diagnosis, Treatment, and Prognosis. 2-nd ed. Philadelphia: Saunders, 1991. 784 p.

37. **Inwards CY, Unni KK.** Bone Tumours In: Diagnostic Surgical Pathology. 3-rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999. 1: 263–315.

38. **Jaffe HL.** Tumours and Tumourous Conditions of the Bones and Joints. Philadelphia: Lea and Febiger, 1958. 629 p.
39. **Jain M, Aiyer HM, Singh M, et al.** Fine-needle aspiration diagnosis of giant-cell tumour of bone presenting at unusual sites. *Diagn Cytopathol* 2002; **27** (6): 375–8.
40. **Jasani B, Schmid KW.** Immunocytochemistry in Diagnostic Histopathology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1993. 198 p.
41. **Kauzman A, Li SQ, Bradley G, et al.** Cyclin alterations in giant cell tumour of bone. *Mod. Pathol* 2003; **16** (3): 210–8.
42. **Ladanyi M, Traganos F, Huvos AG.** Benign metastasizing giant cell tumours of bone: A DNA flow cytometric study. *Cancer* 1989; **64** (7): 1521–6.
43. **Lau YS, Sabokbar A, Gibbons CL, et al.** Phenotypic and molecular studies of giant-cell tumours of bone and soft tissue. *Hum Pathol* 2005; **36** (9): 945–54.
44. **Lee FY, Montgomery M, Hasan EJ, et al.** Recurrent Giant-Cell Tumour Presenting as a Soft-Tissue Mass. A Report of Four Cases. *J Bone Joint Surg* 1999; **81-A** (5): 703–7.
45. **Leichtle CI, Leichtle UG, Gärtner V, et al.** Multiple skeletal metastases from a giant cell tumour of the distal fibula with fatal outcome. *J Bone Joint Surg* 2006; **88-B** (3): 396–9.
46. **Malawer MM, Bickels J, Meller I, et al.** Cryosurgery in the Treatment of Giant Cell Tumour. A Long Term Followup Study. *Clin Orthop Rel Res* 1999; (359): 176–86.
47. **Marui T, Yamamoto T, Yosgihara H, et al.** De novo malignant transformation of giant cell tumour of bone. *Skelet Radiol* 2001; **30** (2): 104–8.
48. **Masui F, Ushigome S, Fujii K.** Giant cell tumour of bone: a clinicopathologic study of prognostic factors. *Pathol Int* 1998; **48** (9): 723–9.
49. **McComb EN, Johansson SL, Neff JR, et al.** Chromosomal anomalies exclusive of telomeric associations in giant cell tumour of bone. *Cancer Genet Cytogenet* 1996; **88** (2): 163–6.
50. **Mirra JM.** Bone Tumors: Clinical, Radiologic, and Pathologic Correlations. Philadelphia: Lea and Febiger, 1989. 1831 p.
51. **Mondal A, Kundu R, Misra DK.** Factors regulating the metastatic potential of benign giant cell tumour of bone – study of an unusual case with short review of literature. *Ind J Pathol Microbiol* 2001; **44** (1): 31–5.
52. **Mori Y, Tsuchiya H, Karita M, et al.** Malignant transformation of a giant cell tumour 25 years after initial treatment. *Clin Orthop Rel Res* 2000; (381): 185–91.
53. **Muscolo DL, Ayerza MA, Calabrese ME, et al.** The Use of Bone Allograft for Reconstruction after Resection of Giant-Cell Tumour Close to the Knee. *J Bone Joint Surg* 1993; **75-A** (11): 1656–62.
54. **O'Donnell RJ, Springfield DS, Motwani HK, et al.** Recurrence of giant-cell tumour of the long bones after curettage and packing with cement. *J Bone Joint Surg* 1994; **76-A** (12): 1827–33.
55. **Olivera P, Perez E, Ortega A, et al.** Estrogen receptor expression in giant cell tumours of the bone. *Hum Pathol* 2002; **33** (2): 165–9.
56. **Oreffo ROC, Marshall GJ, Kitchen M, et al.** Characterization of a Cell Line Derived From a Human Giant Cell Tumour that Stimulates Osteoclastic Bone Resorption. *Clin Orthop Rel Res* 1993; (296): 229–41.
57. **Osaka Sh, Toriyama M, Taira K, et al.** Analysis of Giant Cell Tumour of Bone with Pulmonary Metastases. *Clin Orthop Rel Res* 1997; (335): 253–61.
58. **Otsuka T, Yonesawa M, Nishizaki T, et al.** Giant cell tumour of bone in a child. *Int J Clin Oncol* 1999; **4** (6): 403–6.
59. **Present D, Bertoni F, Hudson T, et al.** The Correlation Between the Radiologic Staging Studies and Histopathologic Findings in Aggressive Stage 3 Giant Cell Tumour of Bone. *Cancer* 1986; **57** (2): 237–44.
60. **Reid R, Banerjee SS, Sciort R.** Giant cell tumour. In: WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press, 2002: 310–2.
61. **Resnick D, Kyriakos M, Greenway GD.** Tumors and Tumor-Like Lesions of Bone: Imaging and Pathology of Specific Lesions. In: Resnick D. Diagnosis of Bone and Joint Disorders. Philadelphia: Saunders, 1995; (6): 3628–938.
62. **Richardson MJ, Dickinson IC.** Giant cell tumour of bone. *Bull Hosp Joint Dis* 1998; **57** (1): 6–10.
63. **Rock MG, Pritchard DJ, Unni KK.** Metastases from histologically benign giant-cell tumour of bone. *J Bone Joint Surg* 1984; **66-A** (2): 269–74.
64. **Roessner A, Bassewitz DB, Schlake W, et al.** Biologic characterization of human bone tumors. III. Giant cell tumor of bone. A combined electron microscopical, histochemical, and autoradiographical study. *Pathol Res Pract* 1984; **178** (5): 431–40.
65. **Roessner A, Zwadlo G, Vollmer E, et al.** Biologic characterization of human bone tumors. IX. Occurrence of macrophages. *Pathol Res Pract* 1987; **182** (3): 336–43.
66. **Rosenberg AE.** Bone Tumors. In: Diagnostic Immunopathology. 2-nd ed. New York: Raven Press, 1995: 633–49.
67. **Roux S, Amazit L, Meduri G, et al.** X RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B) and RANK Ligand are Expressed in Giant Cell Tumours of Bone. *Am J Clin Pathol* 2002; **117** (2): 210–6.
68. **Sakkers RJB, van der Heul RO, Kroon HM, et al.** Late Malignant Transformation of a Benign Giant-Cell Tumor of Bone. *J Bone Joint Surg* 1997; **79-A** (2): 259–62.
69. **Sanerkin NG.** Malignancy, Aggressiveness and Recurrence in Giant Cell Tumor of Bone. *Cancer* 1980; **46** (7): 1641–9.
70. **Sanjay BKS, Kadhi SM.** Giant cell tumour of bone with pulmonary metastases. A report of three cases. *Int Orthop* 1998; **22** (3): 200–4.
71. **Savadkoobi GD, Sadeghipour P, Attarian H, et al.** Cytotoxic effect of drugs eluted from polymethylmetacrylate on stromal giant-cell tumour cells. An in vitro study. *J Bone Joint Surg* 2008; **90-B** (7): 973–9.
72. **Schajowicz F.** Tumors and Tumorlike Lesions of Bone. Pathology. Radiology and Treatment. Berlin: Springer, 1994. 649 p.
73. **Schulz A, Bach B.** Immunzytochemische Marker und Histomorphometrische Parameter von mehrkernigen Riesenzellen und mononuklearen Vorläufern in Knochentumoren. *Zbl allgem Pathol Pathol Anat* 1989; **135** (2): 198.
74. **Schwartz HS, Eskew JD, Butler MG.** Clonality Studies in giant cell tumor of bone. *J Orthop Res* 2002; **20** (2): 387–90.
75. **Sciort R, Dorfman H, Brys P, et al.** Cytogenetic-morphologic correlations in aneurysmal bone cyst, giant cell tumor of bone and combined lesions. A report from the CHAMP study group. *Mod Pathol* 2000; **13** (11): 1206–10.
76. **Siebenrock KA, Unni KK, Rock MG.** Giant-cell tumor of bone metastasizing to the lungs. A long-term follow-up. *J Bone Joint Surg* 1998; **80-B** (1): 43–7.
77. **Sim FH, Dahlin DC, Beabout JW.** Multicentric Giant-Cell Tumor of Bone. *J Bone Joint Surg* 1977; **59-A** (8): 1052–60.
78. **Sun De-qing, Feng Chuan-han, Fang Ji-qian, et al.** Quantitative pathological study of aggressiveness of giant cell tumor of bone. *Chin Med J* 1991; **104** (4): 281–7.
79. **Szendrői M.** Giant-Cell Tumour of Bone. *J Bone Joint Surg* 2004; **86-B** (1): 5–12.
80. **Taylor KF, Yingsakmongkol W, Conard KA, et al.** Multicentric giant cell tumor of bone: a case report and review of the literature. *Clin Orthop Rel Res* 2003; (410): 267–73.
81. **Unni KK, Inwards CY, Bridge JA, et al.** Tumors of the Bones and Joints. AFIP Atlas of Tumor Pathology. 4-th Ser., Fasc. 2. Silver Spring: ARP Press, 2005. 399 p.
82. **Vanel D, Contesso G, Rebibo G, et al.** Benign giant-cell tumours of bone with pulmonary metastases and favourable prognosis. *Skelet Radiol* 1983; **10** (4): 221–6.
83. **Varshney A, Rao H, Sadh R.** Multicentric GCT of tarsal bones in an immature skeleton : a case report with review of literature. *J Foot Ankle Surg* 2010; **49** (4): 399. e 1–4.
84. **Vult von Steyern F, Bauer HCF, Trovik C, et al.** Treatment of local recurrences of giant-cell tumour in long bones after curettage and cementing. *J Bone Joint Surg* 2006; **88-B** (4): 531–5.

85. Vult von Steyern F, Kristiansson I, Ionsson K, *et al.* Giant-cell tumour of the knee. The condition of the cartilage after treatment by curettage and cementing. *J Bone Joint Surg* 2007; **89-B** (3): 361–5.

86. Werner M. Giant cell tumour of bone: morphological, biological and histogenetical aspects. *Int Orthop* 2006; **30** (6): 484–9.

87. Werner M, Delling G. Vergleichende DNA-zytometrische Untersuchungen an aneurysmatischen Knochenzysten und Riesenzelltumoren. *Pathologie* 2002; **23** (5): 340–50.

88. Wray CC, Macdonald AW, Richardson RA. Benign giant cell tumour with metastases to bone and lung. One case studied over 20 years. *J Bone Joint Surg* 1990; **72-B** (3): 486–9.

89. Wüiling M, Delling G, Kaiser E. The origin of the neoplastic stromal cell in giant cell tumor of bone. *Hum Pathol* 2003; **34** (10): 983–93.

90. Wüiling M, Engels C, Jessen N, *et al.* The nature of giant cell tumor of bone. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; **127** (8): 467–74.

91. Yasko AW. Giant cell tumor of bone. *Curr Oncol Report* 2002; **4** (6): 520–6.

92. Yong-Koo Park, Kyung Nam Ryu, Chung-Soo Han, *et al.* Multifocal, Metachronous Giant-Cell Tumor of the Ulna. A Case Report. *J Bone Joint Surg* 1999; **81-A** (3): 409–13.

93. Zhen W, Yaotian H, Songjian L, *et al.* Giant-cell tumour of bone. The long-term results of treatment by curettage and bone graft. *J Bone Joint Surg* 2004; **86-B** (2): 212–6.

94. Zheng MH, Siu P, Papadimitriou JM, *et al.* Telomeric fusion is a major cytogenetic aberration of giant cell tumors of bone. *Pathology* 1999; **31** (4): 373–8.

GIANT CELL TUMOR OF BONE: MORPHOGENESIS, CLINICO-MORPHOLOGICAL FEATURES, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS, APPROACHES TO TREATMENT

V.V. Grigorovsky

Summary. *As research material 124 cases with giant cell tumor (GCT) of different bones of a skeleton has been used (as a whole 155 test biopsies and resectats of entire foci from patients with GCT), as well 569 test biop-*

sies and resectats from patients with “giant cell proliferative lesions of bones” that is combined group which included some nosologies, have been served. From point of modern conception about the nature of GCT, various theoretical and applied aspects of this disease have been considered namely: distribution clinico-biopsy material and clinical symptoms, data of clinico-visualizing methods and macroscopic characteristics, histologic features of typical and malignant GCT, its differential diagnosis with other giant cell proliferative lesions of bones, aspects of histogenesis and pathogenesis in the light of the latest data about tumor cells properties, multifocality and metastasis spreading, estimations of clinical behaviour, the role of various research methods in diagnosis, modern trends in treatment tactics of patients with this tumor and their estimation from pathologist’s point of view. It was shown that the lately studies of biological features of GCT open perspective of improvement of its differential diagnosis with others giant cell lesions of bones and directed therapeutic influences which in a conjunction with advanced methods of surgical treatment promote minimizing a number of complications, recurrences and malignancy of this tumor.

Key words: giant cell tumor of bone, morphogenesis, pathogenesis, differential diagnosis, recurrence, metastasis spreading, malignant giant cell tumor.

Адрес для переписки:

Григоровский В.В.

ГУ «Институт травматологии

и ортопедии НАМНУ»

01601, Киев, ул.Воровского, 27

E-mail: val_grigorov@bigmir.net