

Наша тактика в диагностике и лечении больных с гигантоклеточными опухолями костей

А.Ю. Терсков, В.В. Иванов, А.Н. Николаенко

Our tactics in diagnostics and treatment of patients with giant-cell tumors of bones

A.Iu. Terskov, V.V. Ivanov, A.N. Nikolaenko

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара
(ректор – академик РАМН, з.д.н., д.м.н., профессор Г.П. Котельников)

Цель исследования. Проанализировать результаты лечения больных с ГКО костей, оценить роль иммуногистохимических реакций с использованием индекса пролиферативной активности Ki-67 и применение нового устройства для биопсий опухолей костей. **Материалы и методы.** Сотрудниками кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Самарского государственного медицинского университета совместно с сотрудниками Самарского областного клинического онкологического диспансера, начиная с 2009 года, выработана тактика диагностики с использованием устройства забора биопсий опухолей костей, использованием индекса пролиферативной активности при иммуногистохимическом исследовании. При лечении пациентов внедрены способ обработки костной ткани при хирургическом лечении доброкачественных опухолей скелета, новый способ пластики дефекта костной ткани метаэпифизарной зоны длинных трубчатых костей при хирургическом лечении доброкачественных опухолей скелета. Представленный способ обработки костной ткани плазмой использован при хирургическом лечении 29 больных с гигантоклеточной опухолью костей скелета со сроками наблюдения до 4 лет. **Результаты.** Получение зоны некроза при обработке зоны резекции потоком аргоноплазменной плазмы позволило сохранить минеральные структуры по составу и форме с потерей всех клеточных элементов, в том числе и элементов опухоли, являющихся причиной рецидивов. В 2 случаях у пациентов были выявлены рецидивы с мягкотканым компонентом в сроки до 6 месяцев, в связи с которыми были выполнены ампутации конечностей. **Заключение.** Полученные экспериментальные и клинические данные позволяют использовать обработку зоны резекции костной ткани потоком низкотемпературной плазмы для получения зоны некроза, которая может способствовать повышению эффективности хирургического лечения больных с доброкачественным вариантом гигантоклеточной опухоли костей скелета.

Ключевые слова: остеобластокластома, гигантоклеточная опухоль, Ki 67.

Purpose. To analyze the treatment results in patients with bone giant-cell tumors (GCT), evaluate the role of immunohistochemical reactions using the index of Ki-67 proliferative activity and a new device for bone tumor biopsies. **Materials and Methods.** The diagnostic tactics using a device for taking bone tumor biopsies and the index of proliferative activity in immunohistochemical investigations developed by the personnel of the Department of traumatology, orthopedics and extreme surgery of the Samara State Medical University together with the personnel of the Samara Regional Clinical Oncologic Center since 2009. A technique of bone tissue preparation for surgical treatment of benign skeletal tumors, a new technique for plasty of bone tissue defect in the meta-epiphyseal zone of long tubular bones for the similar treatment implemented during treatment of patients. The presented technique of bone tissue preparing with plasma used in surgical treatment of 29 patients with skeletal bone giant-cell tumor and follow-up periods up to 4 years. **Results.** Necrosis zone obtaining during resection zone preparing with argon plasma flow allowed to maintain mineral structures by their composition and form with the loss of all cellular elements including tumor ones being a cause of recurrences. Recurrences with soft-tissue component revealed in two cases within the periods below 6 months, and limb amputations performed due to this. **Conclusion.** The experimental and clinical data obtained allow to use preparing the zone of bone tissue resection with a flow of low-temperature plasma in order to obtain the zone of necrosis which can contribute to increase the effectiveness of surgical treatment in patients with skeletal bone giant-cell tumors of benign variant.

Keywords: osteoblastoclastoma, giant-cell tumor, Ki 67.

ВВЕДЕНИЕ

В распознавании и дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных опухолей, а также опухолеподобных заболеваний костного скелета принимают участие как минимум врачи трех специальностей – хирург, рентгенолог, клинический патолог.

Гигантоклеточная опухоль кости (ГКО, остеобластокластома) – опухоль, состоящая из гигантских многоядерных клеток и одноклеточных образований. В международной гистологической классификации костных опухолей рассматривается как потенциально злокачественное образование. Чаще всего ГКО поражает

метаэпифизы длинных трубчатых костей у взрослых лиц (т.е. у людей с законченными процессами формирования роста скелета) [2, 4].

ГКО выявляется достаточно часто и, по обобщенным данным литературы, среди всех опухолей костного скелета она составляет 8,6 %, а среди злокачественных новообразований костей – 15,8 %. Большинство больных (свыше 70 %) пребывает в возрасте от 20 до 55 лет. Наиболее частой областью поражения остаются кости зоны коленного сустава. ГКО редко встречается в плоских костях и очень редко поражает черепно-лицевой скелет [5, 6].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Попытки выделить на основании гистологического строения среди ГКО несколько вариантов степени злокачественности в последующем показали их несостоятельность, так как они не обладали никакой предсказательной ценностью. Классическая по микроскопическому строению ГКО часто видоизменяется за счет вторичной реактивной пролиферации фиброгистоцитарной ткани,

кровоизлияний, некроза и образования аневризмальных костных кист. В некоторых случаях в связи с этими процессами могут появиться признаки реактивного костеобразования, а также формироваться муаровые структуры, очаги ксантоматоза и кисты [1, 2, 3].

Постановка диагноза ГКО кости зачастую становится весьма затруднительна для многих патологоана-

томов из-за концентрации внимания на присутствии в исследуемой ткани многоядерных гигантских клеток. В то время как главное внимание при диагностике ГКО следует концентрировать на клинико-рентгенологических показателях. А при гистологическом исследовании всегда следует помнить о тенденции ГКО претерпевать реактивные фиброгистиоцитарные изменения, которые иногда трактуются как иные доброкачественные или злокачественные опухоли.

В 1-2 % случаев происходит малигнизация предшествующих ГКО типичного строения. Обычно такие изменения наступают после нескольких местных рецидивов ГКО, а иногда признаки озлокачествления могут быть установлены уже в момент первичного диагноза ГКО. Малигнизация может произойти в ГКО типичного строения после предшествующего воздействия ионизирующей радиации. Обычно это наблюдается примерно 5 лет спустя после проведенной лучевой терапии [12].

Гистогенез ГКО кости до настоящего времени неизвестен, и в Международной гистологической классификации опухолей костей (ВОЗ) она отнесена в самостоятельную рубрику – опухоли неясного генеза. В настоящее время различают типичную и злокачественную формы ГКО костей. На протяжении многих десятилетий предпринимались многочисленные попытки выявить микроскопические критерии, имеющие

прогностическое значение. К числу таких критериев исследователи относили повышение количества веретенообразных клеточных элементов, появление в них признаков клеточного и ядерного полиморфизма и наличие значительного числа фигур митоза. Однако эти гистологические признаки оказались неэффективными, и в настоящее время не существует общепризнанных микроскопических критериев, на основании которых можно было бы с уверенностью судить о возможности злокачественного течения гигантоклеточной опухоли [2, 11].

Цель исследования – проанализировать результаты лечения больных с ГКО костей, оценить роль иммуногистохимических реакций с использованием индекса пролиферативной активности Ki-67 и применение нового устройства для биопсий опухолей костей.

До сих пор, несмотря на многочисленные исследования, не существует единого критерия для точной дифференцировки доброкачественной формы от злокачественной формы ГКО.

Сотрудниками кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Самарского государственного медицинского университета и Самарского областного клинического онкологического диспансера, начиная с 2009 года, выработана тактика диагностики и лечения пациентов с различными формами и локализациями остеобластокластом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Впервые на кафедре травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Самарского государственного медицинского университета было предложено новое устройство для биопсий опухолей костей [10]. Модель предложенного устройства была разработана совместно сотрудниками НИИ Самарского государственного аэрокосмического университета им. С.П. Королёва. Целью создания нового устройства является получение недеформированного столбика биопсийного материала, без нарушения дифференцировки слоев, что увеличивает достоверность постановки морфологического заключения (рис. 1). Несомненно, одним из значительных достоинств данного устройства является возможность производить забор материала под местной анестезией, что служит благоприятным фактором для пациента.

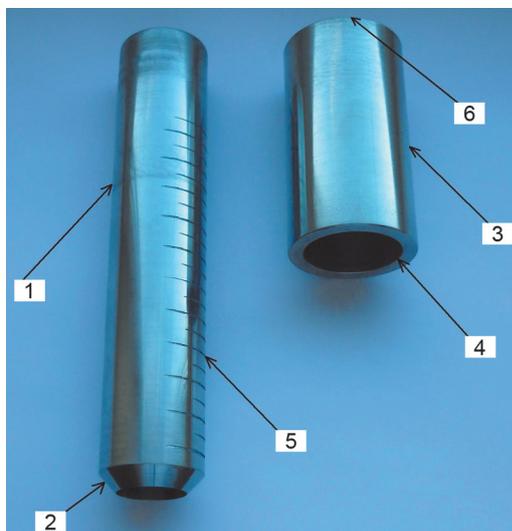


Рис. 1. Устройство забора тканей опухолей костей

Предложенное устройство содержит трубчатый корпус (1) с режущей частью (2), выполненной в виде заточенной под углом 45° кромки трубчатого корпуса (1). Устройство снабжено съемной рукояткой (3), выполненной в виде трубки-направителя с внутренним диаметром (4), соответствующим наружному диаметру корпуса (1) и с глухим торцом (6). Длина трубки-направителя (3) равна половине длины корпуса (1). На корпусе (1) выполнена линейная шкала (5) для оценки его погружения в опухолевую ткань.

Устройство используют следующим образом. После рассечения мягких тканей его режущую часть размещают на поверхности опухолевой ткани в заданном направлении. На корпусе размещают рукоятку и производят удары молотком по торцу. Устройство погружается в опухолевую ткань на заданную глубину под контролем линейной шкалы. Режущая часть отсекает взятый материал цилиндрической формы. После этого устройство наклоняют чуть в сторону и извлекают. Взятые ткани в виде столбика остаются во внутренней части корпуса и свободно извлекаются. Мягкие ткани послойно ушивают. Накладывается асептическая повязка. Биопсийный материал направляют на гистологическое исследование.

Для определения дальнейшей тактики специального лечения необходима морфологическая верификация в виде гистогенеза новообразования, степени его дифференцировки и оценки биологического потенциала роста опухоли.

Для определения биологического потенциала роста опухоли клинические патологи используют современные морфологические методы обработки биоматериала с применением ультразвукового декальцификатора и иммуногистохимических реакций. А именно, опре-

деление индекса пролиферативной активности Ki-67.

Иммуногистохимический анализ проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования.

Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. Для "демаскировки" антигенов проводили прогревание срезов на водяной бане в предварительно нагретом до 95-99 °С в буфере для «демаскировки антигенов» в течение 30 минут. Затем стекла охлаждали при комнатной температуре в течение 15-20 минут и переносили в фосфатный буфер на 5 минут. Для блокирования эндогенной пероксидазы срезы инкубировали 10 минут в темноте с 3 % перекисью водорода, приготовленной на дистиллированной воде, а затем промывали 5 минут в фосфатном буфере. Для блокирования неспецифического связывания антител срезы инкубировали 15 минут с 1 % раствором бычьего сывороточного альбумина. Инкубацию с первичными антителами проводили при 40 С в течение 16 часов. После первичных антител стекла промывали 2 раза по 5 минут в фосфатном буфере. Инкубацию с проявочной тест-системой [LSAB®+kit или Envision®+kit, все DAKO] проводили при комнатной температуре в течение 20 минут, и затем срезы промывали 2 раза по 5 минут. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали DAB+ систему [DAKO]. Реакцию проводили в темноте в течение 5-10 минут. Срезы докрашивали гематоксилином Майера и заключали в канадский бальзам.

Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа «Leica» (Германия) под увеличением ×10, ×20, ×40. Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Количество положительных клеток оценивали в зонах, содержащих их максимальное количество.

Для оценки пролиферативной активности (ПА) опухоли подсчитывали количество Ki-67-положительных опухолевых клеток, приходящиеся на 200-300 опухолевых клеток. Индекс Ki-67 определяли по формуле:

$$ПА = \frac{\text{число Ki-67 положительных клеток} \times 100}{\text{общее количество клеток}}$$

Стромальный компонент опухоли был единственным типом клеток, окрашивающихся на Ki-67. Гигантские остеокласт-подобные клетки были всегда отрицательными по Ki-67. По количеству положительных клеток опухоли были разделены на 2 группы: с низкой (Ki-67 < 5 %) и высокой (Ki-67 > 5 %) пролиферативной активностью.

Все пациенты были условно поделены на 2 группы. В первую группу входили пациенты с типичной формой остебластокластомы. Во вторую группу входили больные злокачественной формой ГКО.

При определении тактики лечения для нас принципиальное значение имел индекс пролиферативной активности Ki-67.

В случае, если показатель пролиферативной активности Ki-67 был менее 5 %, пациент относился к первой группе (рис. 2). В данном случае проводились внутрикостные резекции в пределах здоровых тканей.

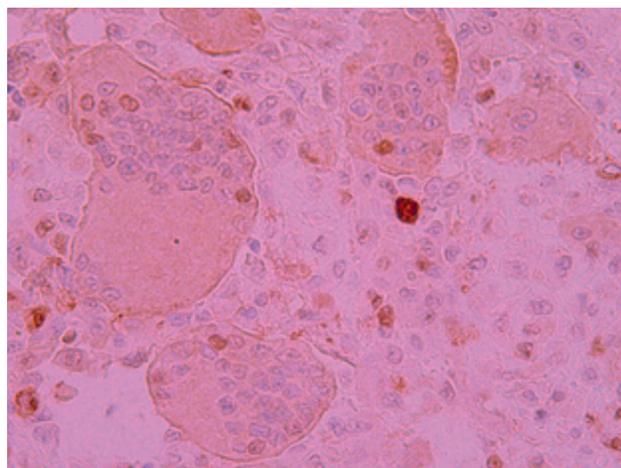


Рис. 2. Индекс пролиферативной активности Ki-67 менее 5 %

Для достаточной абластичности и максимального сохранения костной ткани нами применялся способ обработки костной ткани потоком низкотемпературной плазмы, который впервые был предложен на кафедре травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Самарского государственного медицинского университета (СамГМУ) [9].

Для получения плазмы авторы использовали аргоно-плазменную установку ERBE VIO D 300, производитель – компания ERBE Elektromedizin (Германия). Суть заключается в следующем: через электрическую дугу постоянного тока путем продувания инертного газа (аргона или гелия) в режиме коагуляции плазменным потоком не более 1 мм образуется плазма. Температура по оси плазменного тока достигает не более 20 тыс. градусов (рис. 3).

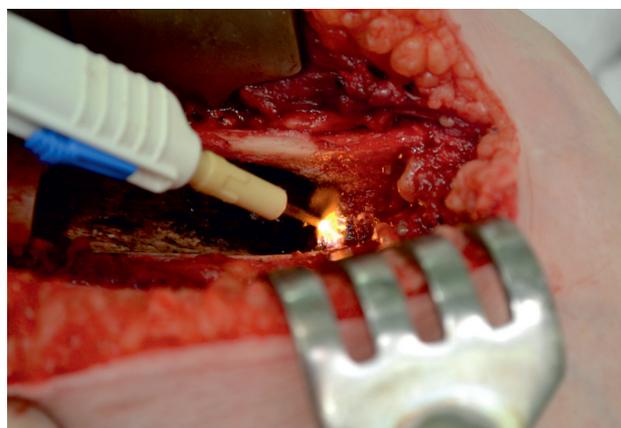


Рис. 3. Обработка зоны резекции потоком низкотемпературной плазмы.

Учитывая частое расположение опухоли в метаэпифизарной зоне длинных трубчатых костей, в каждом случае хирургического лечения решается две задачи: обеспечение радикальности операции и сохранение максимального объема костной ткани, необходимой для восстановления пораженной кости как органа (рис. 4). При этом для замещения дефекта костной ткани применяли новый способ укладки аллотрансплантата, впервые предложенный на кафедре травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии СамГМУ [8].

Данный способ позволяет повысить механическую прочность кости в области оперативного вмешательства.

ства и благодаря равномерному распределению нагрузки на суставные поверхности, предотвратить деформацию мышечков трубчатых костей, нарушение оси и биомеханики конечности.

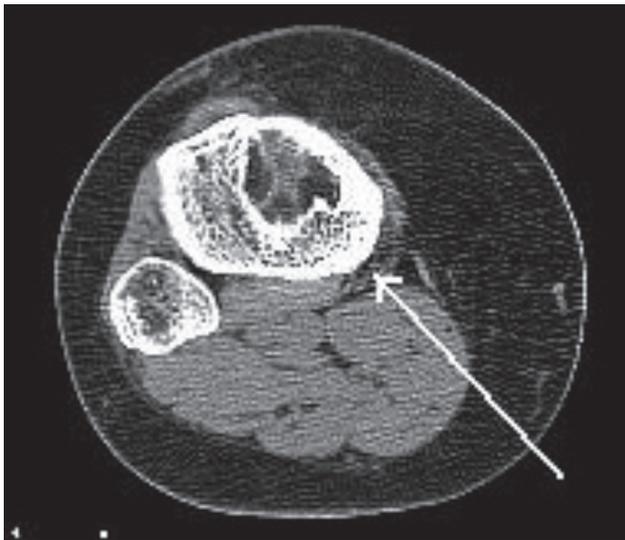


Рис. 4. Компьютерная томограмма верхней трети голени (стрелкой указана остеобластокластома)

Одну из пластинок аллотрансплантата кортикального слоя кости, максимально отмоделированную в соответствии с формой суставной поверхности, вводят непосредственно под суставной поверхностью параллельно суставной щели. Вторую пластинку устанавливают в костномозговой канал перпендикулярно первой, одним краем упираясь в диафизарную часть длинной трубчатой кости, другим – в горизонтальную пластинку, создавая опору для нее.

В последнее время завершающим этапом стали выполнять остеосинтез пластинами с угловой стабильностью, что позволило разрешать осевую нагрузку пациентам на конечность после 2-3 недель с момента операции (рис. 5).



Рис. 5. Рентгенограмма правой голени в прямой проекции (стрелкой указана зона Т-образной пластики, остеосинтез пластиной)

Гипсовую иммобилизацию применяли до снятия швов с раны, что соответствовало сроку в 2 недели. Далее назначали лечебную физическую культуру, механотерапию. Осевую нагрузку на конечность разрешили через 3 месяца.

Те большие, показатель пролиферативной активности Ki-67 которых был более 5 % (рис. 6), входили во вторую группу. Этой категории пациентов проводилась неoadъювантная полихимиотерапия, что позволяло воздействовать на отдалённые микрометастазы. Затем выполняли сегментарные резекции с эндопротезированием (рис. 7, 8).

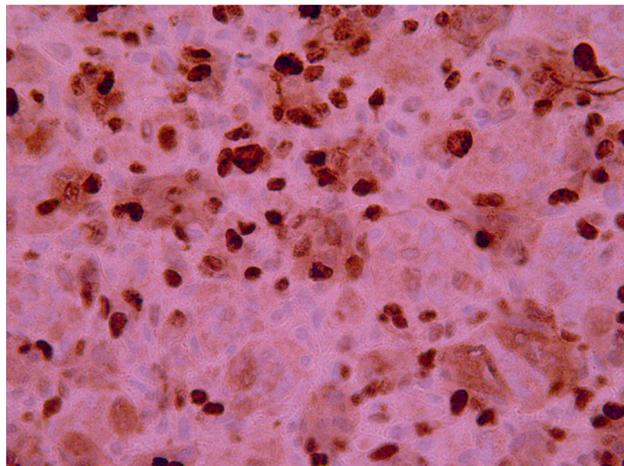


Рис. 6. Индекс пролиферативной активности Ki-67 более 5 %



Рис. 7. Рентгенограмма тазобедренного сустава в прямой проекции. Патологический перелом на фоне остеобластокластомы



Рис. 8. Рентгенограмма тазобедренного сустава в прямой проекции, состояние после эндопротезирования

Зону резекции так же, как и первой группе пациентов, подвергали плазменной деструкции. Мощность потока плазмы определялась толщиной костной ткани в соответствующем отделе кости.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Получение зоны некроза при обработке зоны резекции потоком аргонноплазменной плазмы позволяло

сохранить минеральные структуры по составу и форме с потерей всех клеточных элементов, в том числе и

элементов опухоли, являющихся причиной рецидивов.

Представленный способ обработки костной ткани плазмой использован при хирургическом лечении 29 больных с гигантоклеточной опухолью костей скелета со сроками наблюдения до 4 лет.

Значение индекса пролиферативной активности Ki-67 позволяло определить тактику лечения больных ГКО.

В 2 случаях у пациентов были выявлены рецидивы с мягкотканым компонентом в сроки до 6 месяцев, в связи с которыми были выполнены ампутации конечностей.

ВЫВОДЫ

Полученные экспериментальные и клинические данные позволяют использовать обработку зоны резекции костной ткани потоком низкотемпературной плазмы для получения зоны некроза, которая может способствовать повышению эффективности хирургического лечения больных с доброкачественным вариантом гигантоклеточной опухоли костей скелета:

– значение индекса пролиферативной активности Ki 67 позволяет определить биологический потенциал

роста опухоли, степень её злокачественности, что указывает на тактику специального лечения.

– применение нового устройства при выполнении биопсий у больных с ГКО костей позволяет добиться лучшей диагностики и может быть использовано в специализированных онкологических стационарах с целью морфологической верификации не только гистогенеза опухоли, но и степени её дифференцировки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аренберг А. А. Первичная злокачественная остеобластома // Ортопедия, травматология и протезирование. 1962. № 8. С. 76. *Arenberg AA. Pervichnaia zlokachestvennaia osteoblastoma [Primary malignant osteoblastoma]. Ortop travmatol protez. 1962;(8):76.*
2. Баранова А. Г., Черкасский Л. А. Гигантоклеточная опухоль костей // Вопр. онкологии. 1962. № 12. С. 81-92. *Baranova AG, Cherkasskii LA. Gigantokletochnaia opukhol' kostei [Bone giant-cell tumor]. Vopr. onkologii. 1962;(12):81-92.*
3. Гигантоклеточные опухоли : обзор лит. / Н. В. Васильев, М. Р. Мухамедов, Е. Л. Чойнзонов, Д. Е. Кульбакин, П. Г. Байдала, Г. С. Жамгарян // Сибир. онколог. журн. 2011. № 5 (47). С. 64-69. *Vasil'ev NV, Mukhamedov MR, Choinzonov EL, Kul'bakin DE, Baidala PG, Zhamgarian GS. Gigantokletochnye opukholi : obzor lit [Giant cell tumors: review of literature]. Sibir. onkolog. zhurn. 2011;5 (47): 64-69.*
4. Давыдов М. И., Чиссов В. И. Национальное руководство по онкологии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. С. 863-866. *Davydov MI, Chissov VI. Natsional'noe rukovodstvo po onkologii. [National guidelines in oncology]. M: GEOTAR-Media. 2008. s. 863-866.*
5. Демичев А. Н., Тарасов А. Н. Диагностика и криохирургия костных кист : монография. М., 2005. С. 3-5. *Demichev AN, Tarasov AN. Diagnostika i kriokhirurgii kostnykh kist : monografiia [Diagnostics and cryosurgery of bone cysts: monograph]. M. 2005. s. 3-5.*
6. Нейштадт Э. Л., Маркочев А. Б. Опухоли и опухолеподобные заболевания костей. СПб.: Фолиант, 2007. С. 233-237. *Neishtadt EL, Markochev AB. Opukholi i opukholepodobnye zabolevaniia kostei [Tumors and tumor-like diseases of bones]. SPb: Foliant. 2007. s. 233-237.*
7. Некачалов В. В. Гигантоклеточная опухоль (остокластома) // Патология костей и суставов. СПб.: Сотис, 2000. С. 240-245. *Nekachalov VV. Gigantokletochnaia opukhol' (ostoklastoma) [Giant cell tumor (ostoclastoma)]. Patologiya kostei i sustavov. SPb: Sotis. 2000. s. 240-245.*
8. Новый способ пластики дефекта костной ткани метаэпифизарной зоны длинных трубчатых костей при хирургическом лечении доброкачественных опухолей скелета : пат. 2388423 Рос. Федерация. № 2008127893/14 ; заявл. 08.07.2008 ; опубл. 10.05.2010, Бюл. № 13. *Pat. 2388423 RF. Novyi sposob plastiki defekta kostnoi tkani metaepifizarnoi zony dlinnykh trubchatykh kostei pri khirurgicheskom lechenii dobrokachestvennykh opukholei skeletal [A new technique for plasty of bone defect in the meta-epiphyseal zone of long tubular bones for surgical treatment of skeletal benign tumors]. № 2008127893/14 ; zaiavl. 08.07.2008 ; opubl. 10.05.2010, Biul. № 13.*
9. Способ обработки костной ткани при хирургическом лечении доброкачественных опухолей скелета : пат. 2416367 Рос. Федерация. № 2008148684 ; заявл. 09.12.2008 ; опубл. 20.04.2011, Бюл. № 17. *Pat. 2416367 RF. Sposob obrabotki kostnoi tkani pri khirurgicheskom lechenii dobrokachestvennykh opukholei skeletal [A technique for bone tissue preparation in surgical treatment of benign skeletal tumors]. № 2008148684 ; zaiavl. 09.12.2008 ; opubl. 20.04.2011, Biul. № 17.*
10. Устройство забора биопсий опухолей костей : а.с. 109395 Рос. Федерация. № 2011113101 ; заявл. 05.04.2011 ; опубл. 20.10.2011, Бюл. № 29. *Certificate of authorship 109395 RF. Ustroistvo zabora biopsii opukholei kostei [A device to take biopsies for bone tumors]. № 2011113101 ; zaiavl. 05.04.2011 ; opubl. 20.10.2011, Biul. № 29.*
11. Проценко В. В. Тактика лечения больных злокачественной гигантоклеточной опухолью кости // Вісн. ортопедії, травматол. протезування. 2004. № 1. С. 42-45. *Protsenko VV. Taktika lecheniia bol'nykh zlokachestvennoi gigantokletochnoi opukhol'iu kosti [Treatment tactics for patients with malignant giant-cell bone tumor]. Visn. ortopedii, travmatol. Protezuvannia. 2004;(1): 42-45.*
12. Ernest U. Conrad III. Orthopaedic Oncology. Diagnosis and Treatment. 2008. P. 7-11.

Рукопись поступила 29.11.2012.

Сведения об авторах:

1. Терсков Александр Юрьевич – ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, доктор кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии; e-mail: terskovs@yandex.ru.
2. Иванов Виктор Вячеславович – ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, аспирант кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии; e-mail: Viktor_travm@bk.ru.
3. Николаенко Андрей Николаевич – ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, заочный аспирант кафедры травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии; e-mail: Nikolaenko.83inbox.ru.