

УДК 616.71-006.4-089:615.28

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-598720234103-108>

Мультицентрична остеосаркома — рідкісний вид остеосаркоми (клінічний приклад)

Я. О. Головіна, О. Є. Вирва

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

Multicentric osteosarcoma (M-OGS) is classified as a special type of osteosarcoma, which is characterized by multicentric bone lesions without visceral organs involvement in the tumor process. Synchronous type of the lesion is noted when several foci of osteosarcoma are diagnosed at the same time, whereas metachronous type may develop additional foci 6 months after the primary tumor diagnosis. This type of osteosarcoma is very rare with only a few articles describing this pathology. Objective. Present a clinical case of rare pathology — multicentric osteosarcoma. Materials and methods. Clinical, radiological, pathomorphological data of a patient with multicentric osteosarcoma. Data on the results of treatment of the patient. Results. Multicentric osteosarcoma It accounts for about 1.5 % of all cases reported worldwide. Fuchs et al described a multifactorial etiology of this pathology, considering it a part of hereditary diseases, such as Rothmund-Thomson, Li-Fraumani, Bloom syndromes. Patients with Paget's disease or McCune-Albright syndrome have also been diagnosed with multicentric M-OGS. Tumor genetic predisposition has been described as one of the etiology factors, where a genetic mutation is detected. While studying the nature of multicentric M-OGS, various scientists have created classifications of this lesion. Taking to account all clinical and radiological data, a differential diagnosis comes to multiple metastatic lesions of carcinoma, chronic recurrent osteomyelitis and hyperphosphatasia. Conclusions. Multicentric osteosarcoma is a highly malignant and aggressive tumor that has a characteristic clinical presentation in the form of multiple bone lesions without visceral organs involvement. Mandatory patient monitoring after a comprehensive treatment allows to detect a spread of tumor process, as well as verify this rare pathology and choose the best treatment course. Keywords. Multicentric osteosarcoma, metachronous type, bone lesion.

Мультицентрична остеосаркома (M-OGS) — це окремий особливий вид остеосаркоми, який характеризується багаточентричним ураженням кісток без залучення до пухлинного процесу вісцеральних органів. Відмічають синхронний вид ураження, коли зафіксовано водночас декілька вогнищ остеосаркоми, а також метахронний — інші вогнища з'являються у період після 6 міс. від діагностики первинного пухлинного вогнища. Такий вид остеосаркоми зустрічається дуже рідко, у світовій літературі спостерігається декілька статей з описом цієї патології. Мета. Навести клінічний випадок виняткової патології — мультицентричної остеосаркоми. Методи. Клінічні, рентгенологічні, патоморфологічні дані пацієнтки з M-OGS. Проаналізовано лікування хворої. Результати. M-OGS складає майже 1,5 % усіх остеосарком. Fuchs та співавт. описали багаточинну етіологію цього захворювання. Таким чином, це захворювання розглядається як частина генетичних і спадкових захворювань — синдрому Rothmund-Thomson, Li-Fraumani, Bloom. У пацієнтів із хворобою Педжета або синдромом McCune-Albright також діагностовано M-OGS. Наявність таких захворювань в анамнезі може бути схильністю до розвитку остеосаркоми. Під час вивчення природи M-OGS деякі вчені створили класифікації цього ураження. Диференційну діагностику цього захворювання проводять із множинними метастатичними ураженнями карцином, хронічним рецидивуючим остеомиєлітом і гіперфосфатемією. Висновки. Мультицентрична остеосаркома — високозлоякісна, агресивна пухлина, яка має характерні властивості у вигляді множинного ураження кісток скелета без ураження вісцеральних органів. Це дуже нечастий вид пухлинного ураження. Обов'язковий моніторинг пацієнтів після проведеного комплексного лікування дозволяє виявити розповсюдження пухлинного процесу, а також діагностувати цю патологію та призначити курс подальшого лікування.

Ключові слова. Мультицентрична остеосаркома, метахронний тип, кісткові ураження

Вступ

Мультицентрична остеосаркома (M-OGS) — це окремих особливий вид остеосаркоми, що характеризується багатоцентричним ураженням кісток без залучення до пухлинного процесу вісцеральних органів. Відмічають синхронний вид ураження, коли виявлено водночас декілька вогнищ остеосаркоми, а також метакронний — інші вогнища з'являються у період після 6 міс. від діагностики первинного пухлинного вогнища. Такий вид остеосаркоми зустрічається дуже рідко, у світовій літературі спостерігається декілька статей з описом цієї патології. Багато десятиріч велись дискусії про те, що цей вид ураження характеризує метастатичні ураження. Лише в 1936 році вперше M-OGS описана G. Silverman [1]. Найбільший аналіз за цією темою проведено в центрах кісткової онкології (Mayo clinic (1900–2005), M. N. Rochester і Rizzoli orthopedic institute Bologna, Italy (1975–2004) у 2021 р. [2]. За цей період часу було визначено 56 пацієнтів із мультицентричною остеосаркомою, серед них 22 хворих із синхронним ураженням та 34 — із метакронним. Причина та патогенез цього виду пухлини досі не відомі. Найбільш частою локалізацією M-OGS, як і класичного варіанту остеосаркоми є кістки, які утворюють колінний суглоб. Гістологічно, згідно з даними літератури, немає різниці між синхронними та метакронними остеосаркомами, переважно зустрічається остеобластичний та фібробластичний субтип, завжди high-grade 4 або 3 стадій. Рентгенологічно спостерігається змішана деструкція — склеротична та літична, широка зона ураження — центральної частини кістки та кіркового шару з наявністю м'якотканинного компонента. Прогностично синхронна остеосаркома у порівнянні з метакронним варіантом має більш агресивний перебіг і гірший довгостроковий прогноз виживаності пацієнтів. Проте, застосування агресивних, індивідуальних схем лікування (поліхіміотерапія, хірургічне втручання) дозволяє отримати кращі результати з виживаності таких хворих.

Мета: навести клінічний випадок рідкісної патології — мультицентричної остеосаркоми.

Матеріал і методи

Клінічний випадок

Хвора Ш., 30 р., звернулася в клініку ДУ «ПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» зі скаргами на біль і наявність незначного набряку в зоні дистального відділу лівої гомілки. Вищевказані скарги турбували майже місяць.

Хвора не лікувалася до звернення в інститут. У клініці проведено комплексне обстеження. На рентгенограмі та КТ гомілки з гомілково-стопним суглобом спостерігається остеобластичний вид ураження дистального відділу великогомілкової кістки. Розташування вогнища центральне без ураження кіркового шару та наявності м'якотканинного компонента пухлини (рис. 1).

У результаті проведеного КТ-онкоскринінга органів і систем організму метастатичних уражень не виявлено.

Виконано біопсію патологічного вогнища дистального відділу лівої великогомілкової кістки (рис. 2).

Для гістологічного дослідження доставлений матеріал біопсії у вигляді стовбців сіро-білого кольору кісткової щільності. Мікроскопічно виявлено формування атипової кісткової тканини та саркомоподібну проміжну речовину, виражений поліморфізм клітин та ядер. На підставі клінічних, рентгенологічних і гістологічних показників встановлено діагноз: остеогенна саркома дистального відділу лівої великогомілкової кістки T₂N₀M₀ G III, II ст., II кл. гр.

Проведено хірургічне втручання — видалення пухлини en block (сегментарна резекція n/2 лівої великогомілкової кістки), заміщення післярезекційного дефекту нижньої третини великогомілкової кістки сегментарним артикулюючим алотрансплантатом із фіксацією блоківним інтрамедулярним стрижнем (рис. 3). Для стабільнішої фіксації алоімплантата було застосовано східцеподібну остеотомію алоімплантата й кістки реципієнта. Для покращення умов кісткової репарації в зону контакту алокістки та великогомілкової кістки додатково розташовано кісткові аутоотрансплантати.

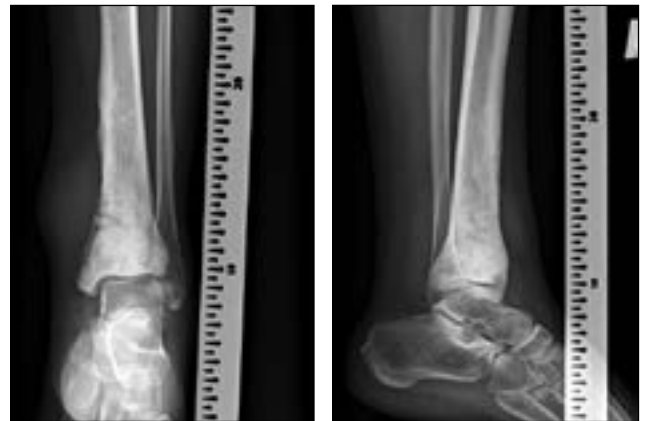


Рис. 1. Рентгенограми гомілки та над'яtkово-гомілкового суглоба хворої Ш., 30 р. з діагнозом — остеогенна саркома дистального відділу великогомілкової кістки

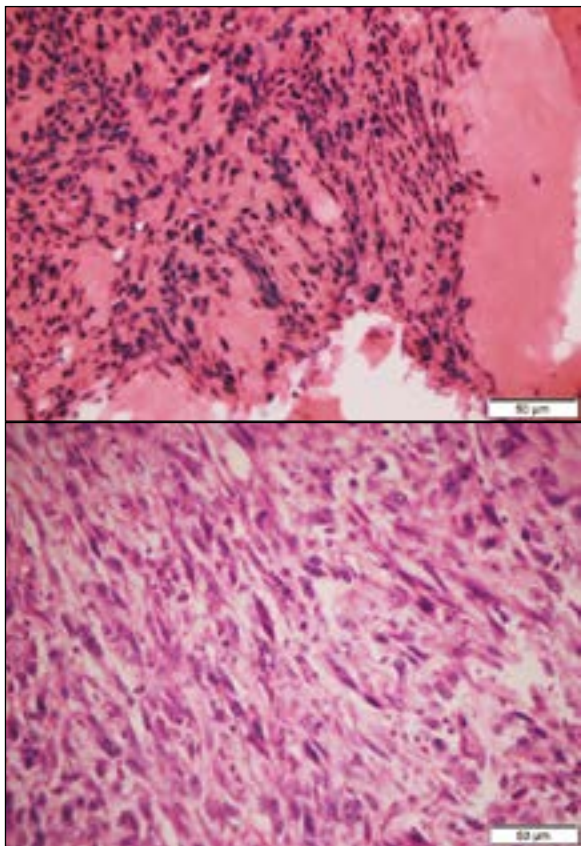


Рис. 2. Формування атипової кісткової речовини з саркомоподібною проміжною зоною. Гематоксилін та еозин



Рис. 3. Рентгенограми пацієнтки Ш. після оперативного втручання: видалення пухлини en block, заміщення післярезекційного дефекту



Рис. 4. Рентгенограма видаленого препарата пухлини

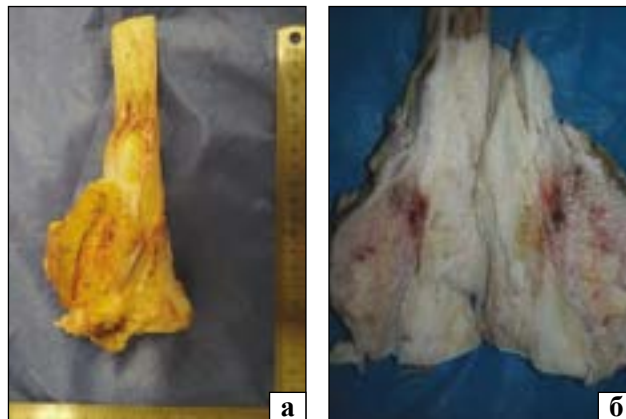


Рис. 5. Дистальний відділ великогомілкової кістки а) екстраосальне розташування пухлини, б) пухлина на розпилі сіро-білого кольору, заміщує метафізарну частину кістки

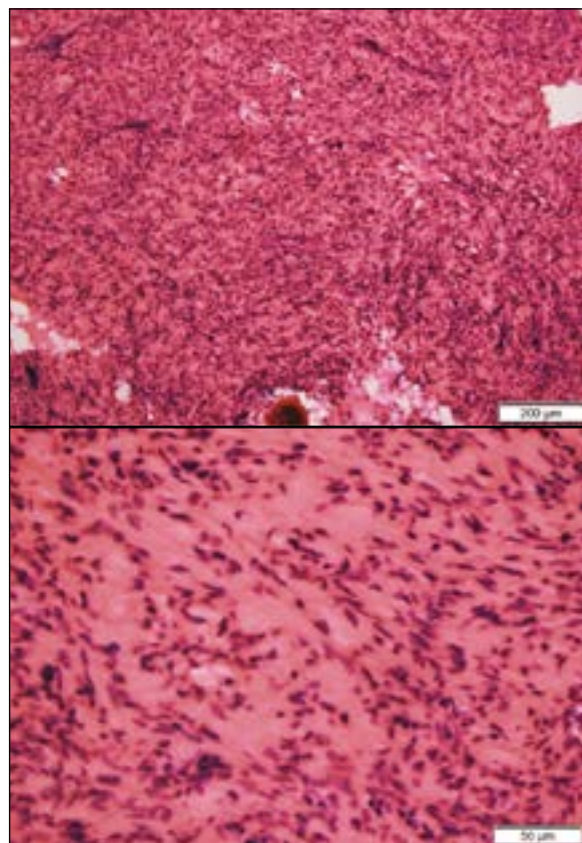


Рис. 6. Атипова кісткова речовина, формування остеїдних трабекул, виражений клітинний та ядерний поліморфізм проміжної речовини. Гематоксилін та еозин

Для гістологічного дослідження доставлено фрагмент дистального відділу великогомілкової кістки довжиною 13 см із новоутворенням розміром 8 × 3 × 6 см (рис. 4). Пухлина займала всю метафізарну частину фрагмента й поширювалася екстраосально. Вона являла собою тканину фіброзної та кісткової щільності здебільшого сіро-білого кольору з вогнищами червоного та жовтого кольорів (рис. 5).

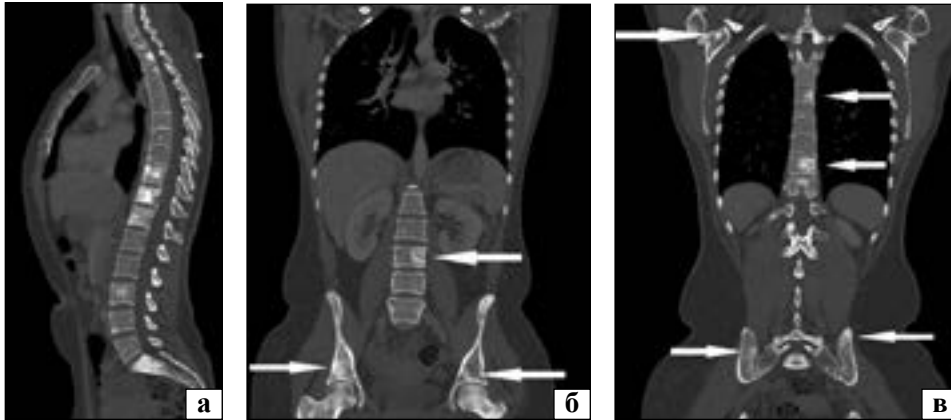


Рис. 7. КТ хворої Ш. Визначається множинне остеобластичне пухлинне ураження: а) хребців, б) кісток таза, в) лопатки. Мультицентрична остеосаркома



Рис. 8. Рентгенограми гомілки хворої Ш. через 2 роки після лікування, виявлено вогнище остеосаркоми в проксимальному відділі великогомілкової кістки



Рис. 9. КТ онкоскринінг хворої Ш., ураження вісцеральних органів не спостерігається

Гістологічно остеосаркома класифікована як остеобластична. Мікроскопічно виявлено формування атипової кісткової речовини, остеїдних трабекул у вигляді скупчення глибок гомогенної еозинофільної речовини (рис. 6). Клітини проміжної речовини характеризувалися вираженим поліморфізмом, містили ядра різної форми, здебільшого були овальні та веретеноподібні. Виявлено атипичні мітози, помірну кількість судин із широкими просвітами, заповненими еритроцитами.

Хвора отримала курси поліхіміотерапії (за протоколом, що включає доксорубіцин, цисплатин і метотрексат). Через рік після лікування спостерігалось зрощення кісткового алоімплантата й кістки реципієнта, але без повної перебудови. Хвора ходила без додаткової опори та без зовнішньої фіксації гомілково-надп'яtkового суглоба. Пацієнтка проходила обстеження (КТ-онкоскринінг, рентгенографію, клінічне обстеження) раз у 6 міс.

Через 2 роки після лікування під час контрольного огляду та проведення КТ онкоскринінга було виявлено множинне пухлинне ураження кісток: у проксимальному відділі лівої великогомілкової кістки, хребців поперекового та грудного відділів хребта, у кістках таза та лопатці (рис. 7, 8).



Рис. 10. Рентгенограма лівої нижньої кінцівки хворої Ш. після ампутації

Ураження вісцеральних органів не діагностовано (рис. 9). Таким чином, діагностовано мультицентричну остеосаркому метакхронний тип.

Ураховуючи наявність пухлинного вогнища у великогомілковій кістці, болювого синдрому в гомілці, було ухвалено рішення виконати ампутацію нижньої кінцівки на рівні середньої третини стегна (рис. 10).

До патологоанатомічного відділення доставлена ампутувана нижня кінцівка на рівні нижньої третини стегнової кістки. Під час препарування виявлено під шкірою множинні вузли розміром до 3 см.

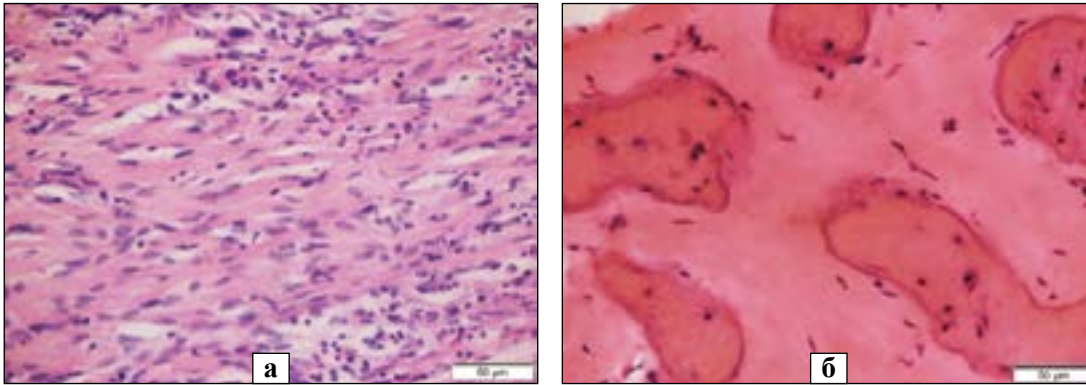


Рис. 11. Остеогенна саркома в м'яких тканинах навколо дистального відділу стегнової кістки. Саркомоподібна проміжна речовина (а), остеогенна саркома у великогомілкової кістки. Атипове кісткоутворення (б). Гематоксилін та еозин

На розрізі пухлинна тканина була сірого кольору фіброзної щільності. Також у проксимальному відділі великогомілкової кістки визначено пухлинне утворення розміром $3 \times 5 \times 7$ см, сіро-білого кольору, кісткової щільності. У зоні попереднього операційного втручання виявлено міцне зрощення кістки з сегментарним артикулюючим алотрансплантатом.

Під час мікроскопічного дослідження у вузлах м'яких тканин (рис. 11, а) і проксимальному відділі великогомілкової кістки (рис. 11, б) виявлено характерну для остеогенної саркоми будову.

Обговорення

Остеогенна саркома — відома кісткова патологія протягом багатьох десятиріч. Виділено багато варіантів цієї патології, кожен із них має свої особливості, які впливають на прогноз хвороби в цілому. Довгий час велись дискусії з приводу множинних кісткових пухлинних вогнищ, які виявлялися у хворих з остеосаркомою на різних етапах спостереження за хворими. В основному дискусія була з приводу інтерпретації цих вогнищ — це метастази або множинні первинні пухлині ураження. Потім було виявлено, що під час діагностування множинних кісткових уражень вісцеральні органи не були втягнуті в пухлинний процес. Таким чином, виділено окремий вид остеосаркоми — мультицентрична (метакронний та синхронний варіанти).

Мультицентрична остеосаркома складає майже 1,5 % від усіх остеосарком. Fuchs і співавт. описали багатофакторну етіологію цього захворювання. Таким чином, M-OGS розглядається, як частина генетичних і спадкових захворювань — синдрому Rothmund-Thomson, Li-Fraumani, Bloom [3]. У пацієнтів із хворобою Педжета або синдромом McCune-Albright також діагностовано це захворювання [2]. Наявність подібних хвороб

в анамнезі може бути схильністю до розвитку остеосаркоми.

У деяких випадках виявлялася генетична мутація. Такі гени, як RB1 та p53 tumor suppressor ген або de novo unidentified mutation впливають на патогенез M-OGS [3–5]. Але виявити генетичні або спадкові захворювання у пацієнтів із цією остеосаркомою не завжди вдається і навіть діагностується вона дуже рідко. M. Hansen і співавт. вивчали гени хвороби Педжета (хромосомні аномалії) та проводили кореляцію з даними остеосаркоми та виявили передумови для подальших досліджень у цій сфері [5]. Sh. Nameed і співавт. виявили стани, у разі яких можливо встановити діагноз мультицентричної остеосаркоми (синхронного типу): відсутність первинної системної патології кісткової тканини; відсутність в анамнезі променевого впливу на організм; одночасна поява патологічних вогнищ в уражених кістках; відсутність метастазів у легенях або інших паренхіматозних органах з одночасною наявністю множинних кісткових вогнищ.

Під час вивчення природи M-OGS деякі вчені створили класифікації цього ураження. Класифікація Amstutz:

I тип — діти або дорослі з high grade multiple синхронними ураженнями, які долучають метафізи довгих кісток і мають дуже поганий прогноз виживаності (до 6 міс.); II — здебільшого дорослі люди з low grade синхронним ураженням в аксіальному скелеті. Прогноз виживаності поганий (до 5–72 міс.); III — пацієнти середнього віку з метакронним ураженням. IIIa — рання поява других вогнищ пухлини; IIIb — більш пізня поява інших уражень, спостерігається більш тривала виживаність пацієнтів (до 2,5 років).

Класифікація Mahoney та співавт. проводилася за гістологічною градацією, віком пацієнтів і локалізацією пухлинних уражень у кістках. Таким чином, група А — гістологічна градація — висока та дуже

висока анаплазія. Локалізуються вогнища у метафізах довгих кісток і вік пацієнтів дитячий (близько 10 років). Група В — гістологічна градація — добре диференційована та low grade. Локалізація — довгі кістки, череп і хребет, вік пацієнтів — 37 років [6].

Завдяки дослідженням, які розглядали багато клінічних випадків цього захворювання [2, 7] виявлено, що здебільшого M-OGS спостерігається у чоловіків, а також частіше зустрічається метакронний тип остеосаркоми. Серед усіх клінічних проявів цієї патології найбільш частими є больовий синдром, локальний набряк. Водночас у разі синхронного типу остеосаркоми перші прояви захворювання визначаються з одного (домінуючого) вогнища, а інші — асимптомні та виявляються під час обстеження [7].

Під час гістологічного дослідження препаратів пухлини діагностується остеосаркома high grade III, IV ст., рідко — low grade. У 73 % — остеобластична остеосаркома, у 24 % — фібробластична [2].

Рентгенологічна картина метакронних і синхронних уражень відрізняється. Для метакронних уражень характерна літична деструкція зі склеротичним компонентом, кіркова деструкція з наявністю м'якотканинного компонента, а також може бути періостальна кісткова патологічна тканина. Синхронна остеосаркома частіше характеризується рентгенологічно склеротичним ураженням без кіркової деструкції та м'якотканинного компонента. Це завжди остеосклеротичне ураження. Таким чином, метакронний тип M-OGS за рентгенологічними ознаками більше нагадує первинну остеосаркому, а синхронний — множинні метастатичні ураження [2].

Згідно з дослідженнями виживаності пацієнтів із M-OGS синхронний тип має більш агресивний перебіг, ніж метакронний.

Диференційну діагностику M-OGS проводять із множинними метастатичними ураженнями карцином, хронічним рецидивуючим остеомієлітом і hyperphosphatasia. Дебати з приводу при-

роди M-OGS ведуться й досі, особливо це стосується синхронного типу остеосаркоми.

Висновки

Мультицентрична остеосаркома — високозлоякісна, агресивна пухлина, яка має характерні властивості у вигляді множинного ураження кісток скелета без ураження вісцеральних органів. Це дуже рідкісний вид пухлинного процесу.

Обов'язковий моніторинг пацієнтів після проведеного комплексного лікування дозволяє виявити розповсюдження пухлин, а також діагностувати цю патологію та призначити курс подальшого лікування.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Silverman, G. (1936) Multiple osteogenic sarcoma. *Arch Pathol.*, 21, 88–95.
2. Corradi, D., Wenger, D. E., Bertoni, F., Bacchini, P., Bosio, S., Goldoni, M., Unni, K. K., Sim, F. H., & Inwards, C. Y. (2011). Multicentric Osteosarcoma. *American Journal of Clinical Pathology*, 136 (5), 799–807. <https://doi.org/10.1309/ajcp0v0oatkcnaazp>
3. Agrawal, M., Patil, A., James, T., Kumar, N., & Premalata, C. S. (2020). Multifocal Osteosarcoma: Multiple Primaries or Metastases? A Report of Rare Case and Review of Literature. *Journal of Orthopaedic Case Reports*, 10 (8), 97–100. <https://doi.org/10.13107/jocr.2020.v10.i08.1878>
4. Fuchs, B., & Pritchard, D. J. (2002). Etiology of Osteosarcoma. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 397, 40–52. <https://doi.org/10.1097/00003086-200204000-00007>
5. Iavarone, A., Matthay, K. K., Steinkirchner, T. M., Israel, M. A. (1992). Germ-line and somatic p53 gene mutations in multifocal osteogenic sarcoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 89 (9), 4207–4209.
6. Hansen, M. F., Nellisery, M. J., & Bhatia, P. (1999). Common mechanisms of osteosarcoma and paget's disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, 14 (S2), 39–44. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650140209>
7. Hameed, S., Vijayan, S., Naik, M., & Rao, S. (2012). Multicentric osteosarcoma. *Singapore Med. J.*, 53 (10), e214–217.
8. Bacci, G., Fabbri, N., Balladelli, A., Forni, C., Palmerini, E., & Picci, P. (2006). Treatment and prognosis for synchronous multifocal osteosarcoma in 42 patients. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 88-B(8), 1071–1075. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.88b8.17809>

Стаття надійшла до редакції 13.11.2023

MULTICENTRIC OSTEOSARCOMA AS A RARE TYPE OF OSTEOSARCOMA (CASE REPORT)

Ya. O. Golovina, O. Ye. Vyrva

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv

✉ Yanina Golovina, PhD in Traumatology and Orthopaedics: dr.yanina.golovina@gmail.com

✉ Oleg Vyrva, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: dr.olegvyrva@gmail.com